

# Diagnostic prénatal 2009

## Matériel et méthodes

Les activités de diagnostic prénatal font l'objet d'un suivi d'activité annuelle sur un modèle de dossier fixé par arrêté du Ministre chargé de la santé. Au vu des difficultés rencontrées l'année passée dans la compréhension de certains items qui avaient entraîné une certaine hétérogénéité des réponses, certaines parties de ces bilans d'activité ont été restructurées et certaines questions reformulées. Par conséquent, les comparaisons avec les données antérieures doivent rester prudentes, notamment en ce qui concerne les maladies infectieuses.

La quasi-totalité des centres de diagnostic prénatal (DPN) ont transmis leur bilan d'activité pour l'année 2009. Cependant, deux centres ayant eu une activité en 2009 n'ont pas transmis leurs données : le CHU de Montpellier pour la génétique moléculaire et le CHRU Bretonneau de Tours pour la biologie infectieuse. Grâce au contrôle de qualité systématique auprès des centres, la qualité des données continue de s'améliorer, même si elle reste hétérogène entre les domaines d'activité.

Les bases de données ont été figées le 14 mars 2011 pour le DPN, intégrant les corrections transmises à cette date. En l'absence de réponse des centres, certaines données sont encore manquantes ou incohérentes. Toutefois, le taux de réponse atteint à cette date était très bon.

## Quelques chiffres clés et leur contexte

Les activités de diagnostic prénatal s'entendent des « pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité » (Article L 2131-1 du code de la santé publique).

Sur le plan biologique, le diagnostic prénatal (DPN) se rapporte à des prélèvements soit sur le fœtus ou ses annexes (liquide amniotique, villosité chorale, sang fœtal) soit sur le sang de la mère. Ces prélèvements permettent un diagnostic ou une probabilité d'atteinte de ce fœtus.

Les techniques d'analyse employées sont la cytogénétique pour l'étude du nombre et de la forme des chromosomes, la génétique moléculaire pour les études de l'ADN fœtal et toutes les autres disciplines biologiques (hématologie, immunologie, maladies infectieuses, biochimie fœtale) qui mettent en évidence une pathologie fœtale délétère.

Le nombre de laboratoires autorisés est très hétérogène entre les activités et varie de 2 pour l'hématologie et l'immunologie à 100 pour la biochimie et les marqueurs sériques.

Tableau DPN1. Résumé de l'activité de DPN en 2009

	Nombre de laboratoires autorisés	Nombre de laboratoires ayant eu une activité en 2009	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de diagnostics positifs
Cytogénétique	75	69	74629	3849
Génétique moléculaire	53	50*	2728	534
Biologie infectieuse	50	47**		
<i>Parasitologie seule</i>		0	1117	105
<i>Virologie seule</i>		23	4906	160
<i>Parasitologie et virologie</i>		23		
Hématologie	2	0	0	0
Immunologie	3	1	3	0
Biochimie fœtale et marqueurs sériques	100	96		
<i>Maladies héréditaires</i>		5	93	27
<i>Hormonologie</i>		4	102	50
<i>Défaut de fermeture du tube neural</i>		24	10118	251
<i>Marqueurs sériques</i>		84	660629 <sup>(a)</sup>	550 <sup>(b)</sup>

\* Parmi les 50 centres de génétique moléculaire, un centre ayant eu une activité en 2009 était manquant : le CHU de Montpellier

\*\* Parmi les 47 centres de biologie infectieuse, un centre ayant eu une activité en 2009 était manquant : le CHRU Bretonneau de Tours

(a) Nombre de femmes testées

(b) Nombre de trisomies 21 diagnostiquées

# Cytogénétique

## Prélèvements

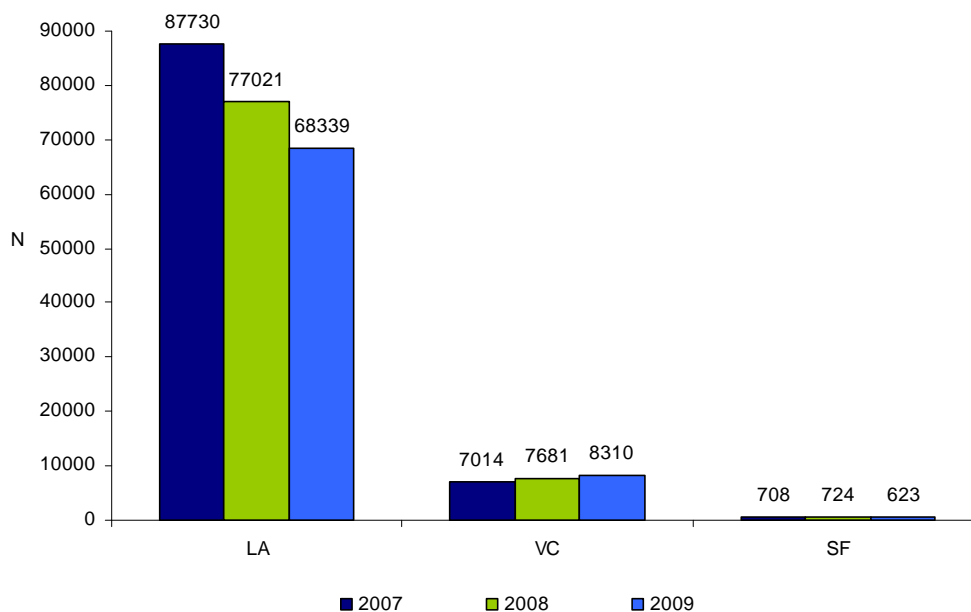
Le nombre de caryotypes fœtaux réalisés sur biopsie de villosités chorales a encore augmenté cette année, ce qui était une évolution prévisible en raison de la montée en puissance du dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse.

Quelque soit la nature du 1<sup>er</sup> prélèvement (villosités chorales ou liquide amniotique) un 2<sup>ème</sup> prélèvement fœtal est réalisé dans 3,4% des cas, 4 fois sur 5 pour une confirmation diagnostique.

**Tableau DPN2. Etablissement du caryotype selon le temps du prélèvement en 2009**

	Nombre	%
Premier prélèvement	74639	96,6%
<b>Deuxième prélèvement (ou plus)</b>		
Pour échec du 1er prélèvement	495	0,6%
Pour confirmation diagnostique	2138	2,8%
<b>Nombre de prélèvement total</b>	<b>77272</b>	<b>100,0%</b>

**Figure DPN1. Evolution des différents modes de prélèvement pour l'établissement du caryotype**



## Anomalies diagnostiquées

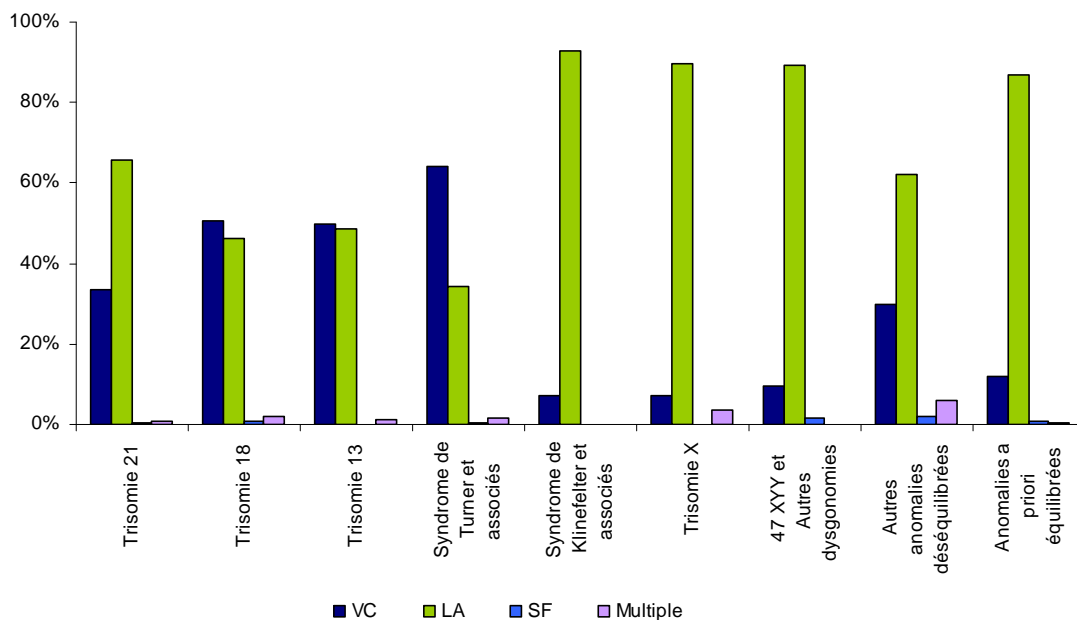
Le nombre total de caryotypes fœtaux réalisés a diminué de façon importante (d'environ 11%). La baisse porte notamment sur les indications « signe d'appel biologique » et « âge maternel » (tableau DPN4). Ce mouvement est à rapprocher des objectifs affichés par les professionnels pour une meilleure efficacité dans le dépistage et pour faire bénéficier les femmes de 38 ans et plus de ce dépistage avant de leur proposer un prélèvement invasif.

Cette baisse est associée à une baisse équivalente en nombre absolu d'anomalies chromosomiques déséquilibrées dépistées sur ces indications, ce qui est une tendance à surveiller étroitement dans les années à venir.

**Tableau DPN3. Caryotypes fœtaux et anomalies chromosomiques diagnostiquées**

Anomalies	N	%
Trisomie 21	1831	2,5%
Trisomie 18	625	0,8%
Trisomie 13	222	0,3%
Syndrome de Turner et syndromes associés	344	0,5%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	100	0,1%
Trisomie X	57	0,1%
47 XYY et Autres dysgonosomies	64	0,1%
Autres anomalies déséquilibrées	606	0,8%
Anomalies a priori équilibrées	758	1,0%
<b>Caryotypes fœtaux</b>	<b>74629</b>	

**Figure DPN2. Pourcentage d'anomalies diagnostiquées selon le type de prélèvement**



**Tableau DPN4. Caryotypes fœtaux effectués et anomalies déséquilibrées diagnostiquées selon l'indication**

Indications	2007			2008			2009		
	Nombre de caryotypes fœtaux	Nombre d'anomalies déséquilibrées	%	Nombre de caryotypes fœtaux	Nombre d'anomalies déséquilibrées	%	Nombre de caryotypes fœtaux	Nombre d'anomalies déséquilibrées	%
Age maternel >=38 ans	30677	848	2,8%	26611	704	2,6%	21927	607	2,8%
Anomalies chromosomiques parentales	820	46	5,6%	745	43	5,8%	764	79	10,3%
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1841	41	2,2%	1886	28	1,5%	1555	37	2,4%
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13Sa+6j	5253	877	16,7%	4951	853	17,2%	5104	889	17,4%
Autres signes d'appel échographiques	11875	1589	13,4%	12117	1659	13,7%	11678	1593	13,6%
Signes d'appel biologiques : risque >=1/250	38377	645	1,7%	34513	621	1,8%	31293	595	1,9%
Autre	1860	40	2,2%	1480	37	2,5%	1661	44	2,6%
Sans motif médical	1153	9	0,8%	1273	3	0,2%	647	5	0,8%
<b>Total</b>	<b>94375</b>	<b>4100</b>	<b>4,3%</b>	<b>83576</b>	<b>3948</b>	<b>4,7%</b>	<b>74629</b>	<b>3849</b>	<b>5,2%</b>

**Tableau DPN5. Anomalies fœtales découvertes en fonction des trois principales indications**

	Age maternel supérieur ou égal à 38 ans			Signe d'appel échographique			Signes d'appels biologiques (risque >= 1/250)		
	2007	2008	2009	2007	2008	2009	2007	2008	2009
Trisomie 21	471	394	354	1055	1059	1032	424	415	406
Trisomie 18	94	71	61	509	513	535	18	22	25
Trisomie 13	21	26	19	190	202	196	9	7	3
Syndrome de Turner et associés	30	26	21	288	276	279	46	33	36
Syndrome de Klinefelter et associés	50	48	49	19	30	31	26	27	18
Trisomie X	65	46	30	20	20	9	19	15	16
Autres dysgonosomies	22	25	17	25	31	24	16	25	19
Autres anomalies déséquilibrées	95	68	56	360	381	376	87	77	72
Anomalies équilibrées	152	157	139	102	96	101	209	195	191
<b>Nombre total de caryotypes effectués</b>	<b>30677</b>	<b>26611</b>	<b>21927</b>	<b>17128</b>	<b>17068</b>	<b>16782</b>	<b>38377</b>	<b>34513</b>	<b>31293</b>
<b>Taux de trisomie 21</b>	<b>1,5%</b>	<b>1,5%</b>	<b>1,6%</b>	<b>6,2%</b>	<b>6,2%</b>	<b>6,1%</b>	<b>1,1%</b>	<b>1,2%</b>	<b>1,3%</b>
<b>Taux d'anomalies déséquilibrées</b>	<b>2,8%</b>	<b>2,6%</b>	<b>2,8%</b>	<b>14,4%</b>	<b>14,7%</b>	<b>14,8%</b>	<b>1,7%</b>	<b>1,8%</b>	<b>1,9%</b>

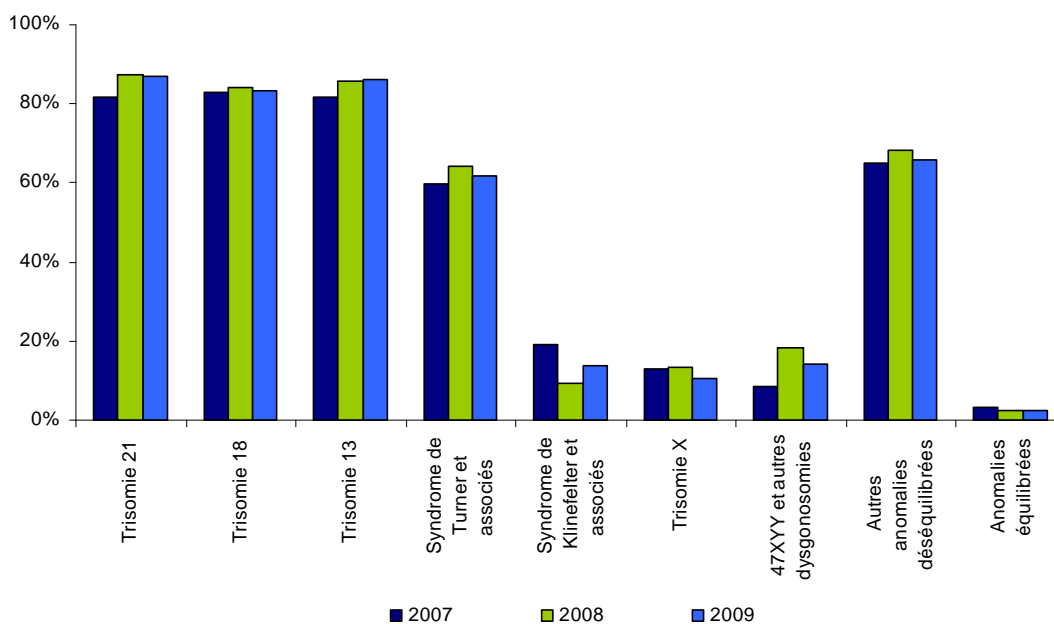
## Issue des grossesses

Le recours à une interruption médicale de grossesse (IMG) reste lié au type de l'anomalie et à sa gravité. Pour les trisomies 21, 18 et 13, le recours à l'IMG est choisi dans plus de 80% des cas. Par contre, lorsque l'anomalie diagnostiquée ne permet pas à elle seule de prévoir le phénotype, il apparaît que c'est la gravité des signes échographiques qui orientera la décision du couple. Il n'y a pas de différence significative du taux d'IMG dans les différentes indications aux cours des 3 dernières années.

**Tableau DPN6. Issue des grossesses selon la pathologie diagnostiquée en 2009**

	Né vivant		IMG		Perte fœtale		Mort né ou mort néonatale précoce		Non renseigné		Total N
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Trisomie 21	58	3,2%	1589	86,8%	46	2,5%	14	0,8%	124	6,8%	1831
Trisomie 18	7	1,1%	520	83,2%	42	6,7%	8	1,3%	48	7,7%	625
Trisomie 13	2	0,9%	191	86,0%	15	6,8%	4	1,8%	10	4,5%	222
Syndrome de Turner et associés	64	18,6%	213	61,9%	29	8,4%	4	1,2%	34	9,9%	344
Syndrome de Klinefelter et associés	72	72,0%	14	14,0%	3	3,0%	0	0,0%	11	11,0%	100
Trisomie X	37	64,9%	6	10,5%	2	3,5%	1	1,8%	11	19,3%	57
47 XYY et autres dysgonosomies	40	62,5%	9	14,1%	1	1,6%	0	0,0%	14	21,9%	64
Autres anomalies déséquilibrées	94	15,5%	398	65,7%	37	6,1%	8	1,3%	69	11,4%	606
Anomalies a priori équilibrées	610	80,5%	19	2,5%	11	1,5%	4	0,5%	114	15,0%	758
<b>Total</b>	<b>984</b>		<b>2959</b>		<b>186</b>		<b>43</b>		<b>435</b>		<b>4607</b>

**Figure DPN3. Evolution du taux d'IMG selon la pathologie observée**



## Autres recherches diagnostiques

Tableau DPN7. Diagnostics d'anomalies chromosomiques par FISH en 2009

	N
Nombre de prélèvements pour lesquels un diagnostic de FISH interphasique a été réalisé	11353

Tableau DPN8. Echec sur liquide amniotique selon l'âge gestationnel en 2009 (N=44 centres)

	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> trimestre	3 <sup>ème</sup> trimestre
Echec pour FISH	3	13	2
Echec pour caryotype	45	103	92
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>116</b>	<b>94</b>

## Génétique Moléculaire

### Prélèvements sur tissus annexiels embryonnaires ou fœtaux

L'activité de génétique moléculaire en diagnostic prénatal (DPN) est relativement stable entre 2008 et 2009 (+2,8%). Au total, durant l'année 2009, **2 728 tests** ont été réalisés, ce qui a permis la détection *in utero* de 534 cas de fœtus atteints de maladie génétique. Une IMG a ensuite été réalisée dans 385 cas.

En 2009, plus de 213 maladies différentes ont fait l'objet d'un DPN. Il est important de noter que sous l'étiquette « autres affections » sont regroupées plus de 193 pathologies montrant l'étendue des diagnostics prénatals proposés en France en 2009. Mais les 30 pathologies détaillées dans le tableau DPN 9 représentent à elles seules 68% des diagnostics prénatals effectués par analyse de génétique moléculaire en 2009.

La pathologie faisant l'objet le plus fréquemment de diagnostic prénatal reste la mucoviscidose (562 prélèvements fœtaux) loin devant la drépanocytose, pourtant la maladie génétique la plus fréquente en France (6 000 enfants naissent drépanocytaires contre 1 500 enfants atteints de mucoviscidose). Si l'on exclut les tests réalisés sur signes d'appel échographiques, 191 tests ont été réalisés pour antécédent familial de mucoviscidose, et 214 pour un risque de syndrome drépanocytaire sévère. Ces chiffres témoignent d'un recours plus fréquent au diagnostic prénatal sur antécédent de mucoviscidose comparativement à la drépanocytose.

Les diagnostics prénatals sur signes d'appels échographiques (SAE) ont représenté, en 2009, 787 demandes de tests, soit près de 30% des demandes, et ont permis de détecter 52 cas de fœtus atteints de la maladie recherchée (6,6% des demandes sur SAE). Le taux diagnostic posé sur signe SAE est très variable selon la pathologie. En moyenne pour les années 2007 à 2009 ce taux a été d'environ 10% pour l'achondroplasie, de 5% pour la myotonie de Steinert, de près de 3% pour le syndrome de Prader-Willi/Angelman et de 90% pour la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Il est à noter une forte diminution entre 2007 et 2009 du nombre total de DPN sur signes d'appel échographiques pour la mucoviscidose (491 *versus* 371) pour un nombre de fœtus atteints similaire (14 *versus* 18). L'explication est liée à un basculement des modalités de remplissage du rapport annuel d'activité. Les parents testés isolément dans le cadre de signes d'appel échographiques sont désormais comptabilisés dans le rapport d'activité postnatal et non plus dans celui de DPN. Ceci peut donc induire une surestimation du pourcentage de positivité des tests génétiques réalisés sur signes d'appel échographiques : les parents peuvent être testés indépendamment dans un premier temps, puis en cas de mutation génétique avérée, la confirmation de l'atteinte sera réalisée secondairement sur le prélèvement fœtal. Cette stratégie diagnostique est par exemple utilisée en cas de signes d'appel échographiques évoquant la mucoviscidose ou une myotonie de Steinert.

Tableau DPN9. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie en 2009

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées	% d'IMG réalisées / fœtus atteints*
<b>Autosomique récessif</b>					
Amyotrophie spinale	139	13	9,4%	13	100,0%
<i>Amyotrophie spinale sur antécédent familial</i>	79	12	15,2%	12	100,0%
<i>Amyotrophie spinale sur signe d'appel échographique</i>	60	1	1,7%	1	100,0%
Béta-Thalassémie	21	4	19,0%	2	
Drépanocytose	214	65	30,4%	45	
Mucoviscidose	562	58	10,3%	47	
<i>Mucoviscidose sur antécédent familial</i>	191	40	20,9%	34	
<i>Mucoviscidose sur signe d'appel échographique</i>	371	18	4,9%	13	
Polykystose rénale autosomique récessive	13	3	23,1%	3	100,0%
<b>Lié à l'X</b>					
Adrenoleucodystrophie	12	5	41,7%	5	100,0%
Hémophilie	42	22	52,4%	10	
Myopathie de Duchenne et Becker	55	18	32,7%	6	
Syndrome de l'X-fragile	132	43	32,6%	35	
Syndrome de Rett	17	0	0,0%	0	0,0%
<b>Autosomique dominant</b>					
Achondroplasie	205	18	8,8%	12	
<i>Achondroplasie sur antécédent familial</i>	13	1	7,7%	0	0,0%
<i>Achondroplasie sur signe d'appel échographique</i>	192	17	8,9%	12	
Charcot-Marie-Tooth	10	6	60,0%	5	83,3%
Dystrophie myotonique de Steinert	164	44	26,8%	28	63,6%
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial</i>	83	39	47,0%	23	59,0%
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique</i>	81	5	6,2%	5	100,0%
Maladie de Huntington	28	15	53,6%	14	93,3%
Neurofibromatose de Type 1	28	10	35,7%	9	90,0%
Rétinoblastome	7	2	28,6%	0	0,0%
Sclérose tubéreuse de Bourneville	43	14	32,6%	13	92,9%
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial</i>	29	5	17,2%	4	80,0%
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique</i>	14	9	64,3%	9	100,0%
<b>Autres</b>					
Disomies uniparentales	298	5	1,7%	3	60,0%
Syndrome d'Angelman	4	0	0,0%	0	0,0%
<i>Syndrome d'Angelman sur antécédent familial</i>	4	0	0,0%	0	0,0%
<i>Syndrome d'Angelman sur signe d'appel échographique</i>	0	0	0,0%	0	0,0%
Syndrome de Prader-Willi	77	2	2,6%	1	50,0%
<i>Syndrome de Prader-Willi sur antécédent familial</i>	8	0	0,0%	0	0,0%
<i>Syndrome de Prader-Willi sur signe d'appel échographique</i>	69	2	2,9%	1	50,0%
<b>Total (hors autres affections)</b>	<b>2071</b>	<b>347</b>	<b>16,7%</b>	<b>251</b>	
Autres affections**	657	187		134	
<b>Total</b>	<b>2728</b>	<b>534</b>		<b>385</b>	

\*Pour certaines pathologies, le % d'IMG n'a pas pu être calculé car le nombre d'IMG était manquant pour deux centres

\*\*Pour les autres affections, les % de fœtus atteints et d'IMG n'ont pas pu être calculés du fait d'un nombre de données manquantes trop important (17-18%)

**Tableau DPN10. Evolution de l'activité de génétique moléculaire par pathologie**

	Nombre de fœtus étudiés			Nombre de fœtus atteints			Nombre d'IMG réalisées**		
	2007	2008	2009	2007	2008	2009	2007	2008	2009
<b>Autosomique récessif</b>									
Amyotrophie Spinale*	189	162	139	22	20	13	22	20	13
<i>Amyotrophie Spinale sur antécédent familial</i>	115	121	79	22	20	12	22	20	12
<i>Amyotrophie Spinale sur signe d'appel échographique</i>	61	41	60	0	0	1	0	0	1
Béta-Thalassémie	10	24	21	3	4	4	2	4	2
Mucoviscidose*	678	715	562	61	46	58	52	41	47
<i>Mucoviscidose sur antécédent familial</i>	184	199	191	47	37	40	42	34	34
<i>Mucoviscidose sur signe d'appel échographique</i>	491	516	371	14	9	18	10	7	13
Polykystose rénale autosomique récessive	23	29	13	9	5	3	10	5	3
Syndrome drépanocytaire majeur	228	213	214	58	49	65	38	30	45
<b>Lié à l'X</b>									
Adrenoleucodystrophie	18	6	12	8	5	5	8	5	5
Hémophilie	46	42	42	26	24	22	16	15	10
Myopathie de Duchenne et Becker	64	83	55	32	33	18	28	32	6
Syndrome de l'X-fragile	146	129	132	42	46	43	34	43	35
Syndrome de Rett	12	16	17	0	0	0	0	0	0
<b>Autosomique dominant</b>									
Achondroplasie*	173	225	205	19	28	18	15	21	12
<i>Achondroplasie sur antécédent familial</i>	26	23	13	6	3	1	5	3	0
<i>Achondroplasie sur signe d'appel échographique</i>	144	202	192	12	25	17	10	18	12
Charcot-Marie-Tooth	14	12	10	4	6	6	4	6	5
Dystrophie myotonique de Steinert	153	145	164	34	35	44	26	30	28
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial</i>	72	66	83	33	29	39	25	25	23
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique</i>	81	79	81	1	6	5	1	5	5
Maladie de Huntington	21	32	28	11	13	15	11	12	14
Neurofibromatose de Type 1	17	19	28	8	6	10	6	4	9
Sclérose tubéreuse de Bourneville	45	49	43	19	27	14	18	26	13
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial</i>	32	24	29	6	4	5	5	4	4
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique</i>	13	22	14	13	22	9	13	22	9
Rétinoblastome	10	12	7	3	4	2	3	4	0
<b>Autres</b>									
Cytopathie mitochondriales	11	20		5	4		5	4	
Disomies uniparentales	257	304	298	5	3	5	3	1	3
Syndrome de Prader-Willi/Angelman	96	61	81	3	2	2	3	1	1
<i>Syndrome de Prader-Willi/Angelman sur antécédent familial</i>	11	15	12	0	1	0	0	1	0
<i>Syndrome de Prader-Willi/Angelman sur signe d'appel échographique</i>	85	45	69	3	1	2	3	0	1
Autres affections	486	616	657	137	140	187	/	107	134
<b>Total</b>	<b>2697</b>	<b>2914</b>	<b>2728</b>	<b>509</b>	<b>500</b>	<b>534</b>	<b>304</b>	<b>411</b>	<b>385</b>

\*Certains centres n'ont pas donné le détail de leurs pathologies en 2007 et 2008, ainsi le total d'analyse n'est pas égal à la somme des antécédents familiaux et des signes d'appel échographiques

\*\* Pour certaines pathologies, le nombre d'IMG est manquant



## Prélèvements non invasifs

En 2009, la seule technique non invasive de diagnostic génétique prénatal était l'analyse d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. Depuis 2005, aucun cas n'a été déclaré sur les cellules circulantes.

Alors que le nombre de détermination du rhésus fœtal avait augmenté de manière très significative passant de 384 déterminations en 2005 à plus de 2 900 en 2007, il se stabilise en 2008 autour de 2 750 pour croître de nouveau de manière très importante en 2009 et atteindre 5 359 analyses. Il est justifié de se poser la question de la validité des données 2008, car il semble que globalement l'augmentation de cette analyse est importante mais progressive.

Le nombre de détermination de sexe fœtal augmente légèrement depuis 2006. Il sera intéressant de suivre ce chiffre car depuis février 2011, cette détermination est à la nomenclature pour les indications : « fœtus à risque pour une maladie génétique liée à l'X » et « fœtus à risque pour l'hyperplasie congénitale des surrénales ».

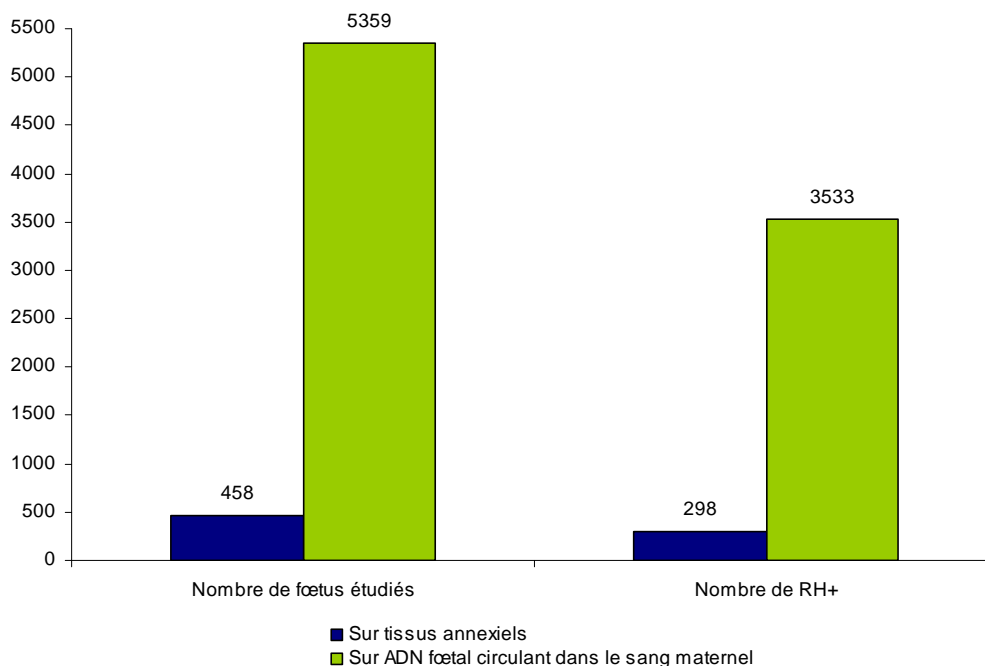
**Tableau DPN11. Déterminations réalisées à partir de prélèvements de sang maternel en 2009**

	Nombre de centres concernés	Nombre de centres pour lesquels ces analyses ont été réalisées dans le cadre d'un protocole de recherche	Nombre de fœtus étudiés
<b>ADN fœtal circulant</b>			
Détermination du rhésus fœtal	6	2	5359
Détermination du sexe fœtal	6	5*	550
<i>Ambigüité sexuelle</i>	3	2	36
<i>Hyperplasie congénitale des surrénales</i>	2	2	79
<i>Maladies liées à l'X</i>	5	5	435
Autres analyses	1	1	12
<i>Achondroplasie</i>	1	1	11
<i>Génotypage Kel</i>	1	1	1
<b>Cellules fœtales circulantes</b>	<b>0</b>		

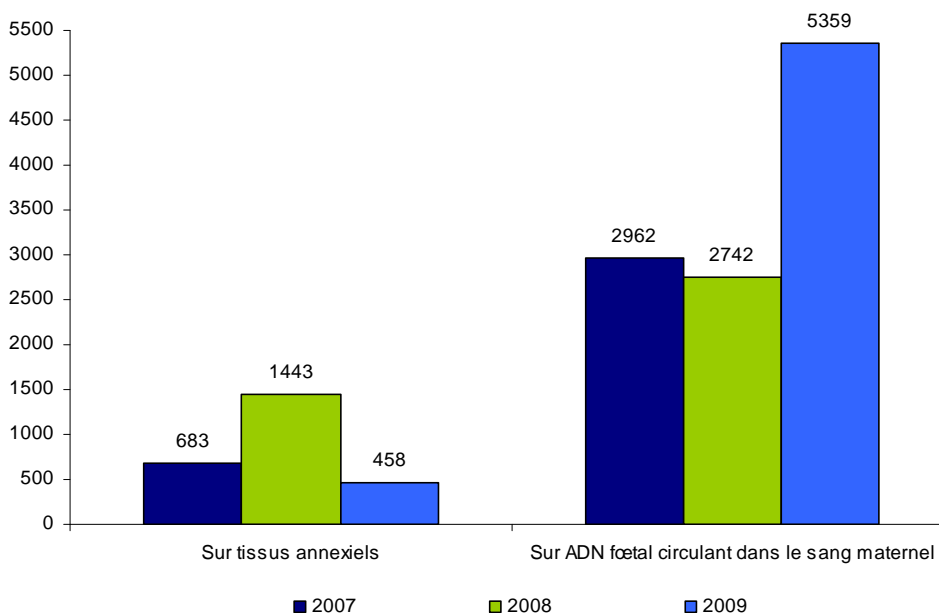
\* La donnée est manquante pour un centre

### Rhésus fœtal

**Figure DPN4. Détermination du rhésus fœtal en 2009**



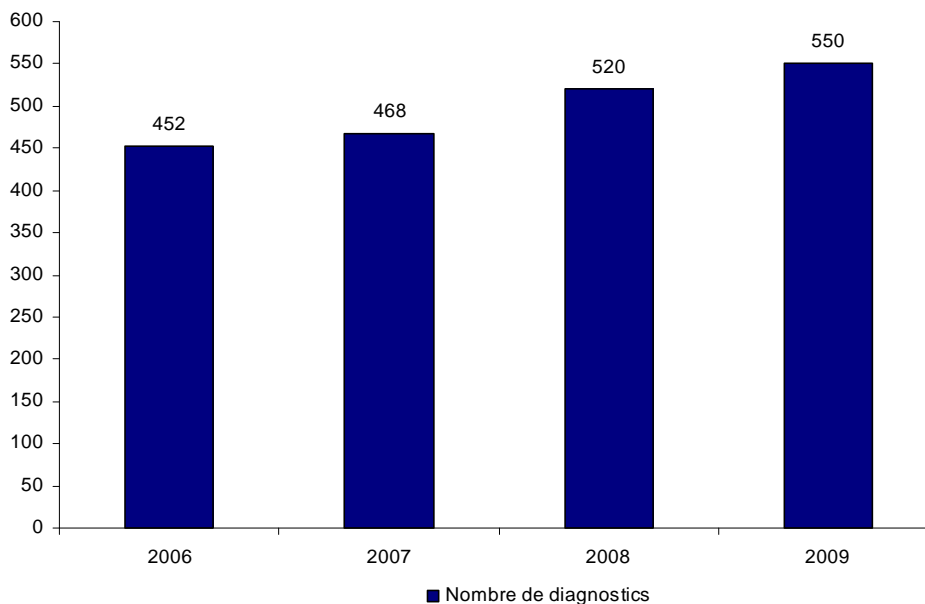
**Figure DPN5. Evolution des méthodes de détermination du rhésus fœtal**



Remarque : 5 centres sont concernés pour le tissu annexiels et 6 pour le sang maternel

### Sexe fœtal

**Figure DPN6. Détermination du sexe fœtal présent dans le sang maternel**



### Recherche d'une anomalie chromosomique par analyse moléculaire

En 2009, 3 136 fœtus ont fait l'objet de recherche d'anomalies chromosomiques par techniques de génétiques moléculaires (MLPA, PCR quantitative ...). Seuls 3,1% des fœtus ont été diagnostiqués comme atteints. Seize fœtus ont fait l'objet d'un diagnostic prénatal par *array* CGH et **six sont porteurs** de l'anomalie recherchée. Il s'agit pour le moment de recherche et non de routine. Une évaluation et une réflexion seront à mener dans le futur sur ce sujet.

**Tableau DPN12. Recherche d'anomalies chromosomiques en 2009 par technique de génétique moléculaire**

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus pour lesquels un résultat d'anomalie a été rendu
Anomalie chromosomique (MLPA, QF-PCR, QMPSF...)	3398	113
Puces	16	6

## Biologie infectieuse

### Activité de parasitologie

L'activité de parasitologie est dominée par le dépistage des affections par le toxoplasme. Il est à noter depuis 2005 une tendance à la baisse du nombre de fœtus ayant fait l'objet d'un DPN pour la toxoplasmose (-26,5%). Le nombre de fœtus diagnostiqués atteints reste lui relativement stable, indiquant que les indications de DPN sont probablement mieux ciblées.

**Tableau DPN13. Description de l'activité de parasitologie (toxoplasmose) en 2009**

	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de diagnostics positifs	% diagnostics positifs / diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées suite à un diagnostic biologique positif	% d'IMG / diagnostics positifs
Séroconversion maternelle au 1er trimestre	475	17	3,6%	7	41,2%
Séroconversion maternelle au 2ème trimestre	296	60	20,3%	8	13,3%
Séroconversion maternelle au 3ème trimestre	65	24	36,9%	2	8,3%
<b>Total</b>	<b>1117*</b>	<b>105*</b>	<b>9,4%</b>	<b>17</b>	<b>16,2%</b>

\* Deux centres n'ont pas donné le détail du trimestre de séroconversion

**Tableau DPN14. Evolution de l'activité de parasitologie (toxoplasmose) depuis 2005**

	2005	2006	2007	2008	2009
Nombre de fœtus étudiés	1520	1495	1414	1334	1117
Nombre de fœtus atteints	117	95	175	117	105
Nombre d'IMG réalisées	17	10	9	12*	17

\* Pour deux centres, les données sont issues du centre national de référence pour la toxoplasmose

### Activité de virologie

En virologie, les DPN sont principalement liés à la recherche des affections les plus fréquentes (CMV et Parvovirus).

Depuis 2007, seuls 5 fœtus ont été diagnostiqués atteints par la rubéole, et 2 ont fait l'objet d'une interruption de grossesse pour motif médical. Il s'agit ici d'un exemple où la vaccination et la thérapeutique ont permis de quasiment éradiquer la forme congénitale de cette pathologie.

**Tableau DPN15. Description de l'activité de virologie en 2009**

	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées suite à un diagnostic biologique seul	Nombre d'IMG réalisées suite à un diagnostic par échographie
Cytomégalovirus (CMV)	2476	97	3,9%	13	29
Parvovirus B19	1663	58	3,5%	11	3
Herpès (HSV)	467	1	0,2%	0	0
Virus Varicelle Zona (VZV)	151	1	0,7%	1	0
Entérovirus	82	1	1,2%	0	0
Rubéole	53	2	3,8%	1	0
Chorioméningite lymphocytaire	1	0	0,0%	0	0
Autre	13	0	0,0%	0	0
<b>Total</b>	<b>4906</b>	<b>160</b>	<b>3,3%</b>	<b>26</b>	<b>32</b>

**Tableau DPN16. Evolution de l'activité de virologie**

	2007			2008			2009		
	Fœtus étudiés	Fœtus atteints	IMG réalisées	Fœtus étudiés	Fœtus atteints	IMG réalisées	Fœtus étudiés	Fœtus atteints	IMG réalisées
Cytomégalovirus (CMV)	2399	116	30	2699	84	22	2476	97	13
Parvovirus B19	1495	36	3	1563	49	6	1663	58	11
Herpès (HHV)	456	0	0	635	1	2	467	1	0
Virus Varicelle Zona (VZV)	264	2	1	288	0	0	151	1	1
Entérovirus	147	0	0	189	0	0	82	1	0
Rubéole	96	3	1	52	0	0	53	2	1
Autres	172	1	1	4	0	0	14	0	0
<b>Total</b>	<b>5029</b>	<b>158</b>	<b>36</b>	<b>5430</b>	<b>134</b>	<b>30</b>	<b>4906</b>	<b>160</b>	<b>26</b>

**Tableau DPN17. Primo infection hors signe d'appel échographique en 2009**

	Nombre de fœtus examinés	Nombre de diagnostics biologiques positifs	% diagnostics positifs / fœtus examinés
Cytomégalovirus (CMV)	186	34	18,3%
Parvovirus B19	34	5	14,7%
Virus Varicelle Zona (VZV)	17	1	5,9%
Rubéole	2	2	100,0%
Autre	42	2	4,8%
<b>Total</b>	<b>281</b>	<b>44</b>	<b>15,7%</b>

**Tableau DPN18. Infection après signe d'appel échographique en 2009**

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus positifs*	% fœtus positifs / fœtus étudiés
Hypotrophie fœtale isolée	503	5	1,0%
Dilatation ventriculaire cérébrale	274	9	3,3%
Hydramnios	257	3	1,2%
Anse intestinale hyperéchogène	231	11	4,8%
Anasarque, hydramnios, hygromas	214	28	13,1%
Tableau polymalformatif ou anomalies échographiques multiples	137	15	10,9%
MFIU (mort fœtale in utero)	117	6	5,1%
Autres anomalies cérébrales	111	8	7,2%
Oligoamnios, anamnios	62	4	6,5%
Microcéphalie fœtale isolée	36	2	5,6%
Calcifications hépatiques	20	0	0,0%
Anomalie cardiaque isolée	18	0	0,0%
Anomalie oculaire isolée	4	0	0,0%

\* 2% des données sont manquantes

## Interféron mesuré, associé à la recherche de virus

**Tableau DPN19. Description de l'interféron mesuré en 2009**

	Liquide amniotique			Sang fœtal		
	>=25ui	<25ui	total	>=2ui	<2ui	total
IFN alpha avec au moins un virus détecté	0	10	10	1	4	5
IFN alpha sans virus détecté	12	464	476	1	7	8
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>474</b>	<b>486</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>13</b>

## Activité d'hématologie et d'immunologie

En 2009, seuls trois tests d'immunologie réalisés en prénatal ont été déclarés à l'Agence de la biomédecine par un laboratoire. Aucune activité n'a été déclarée en hématologie (ni en 2008). Se pose la question, après vérification, du maintien d'un recueil d'activité dans ce domaine.

L'explication est probablement une évolution des pratiques vers l'utilisation de génétique moléculaire pour les mêmes diagnostics.

**Tableau DPN20. Activité d'immunologie en 2009**

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	Nombre d'IMG réalisées
Déficit immunitaire combiné sévère	2	0	0
Défaut d'expression des molécules HLA classe II	1	0	0
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

## Biochimie fœtale

### Maladies héréditaires du métabolisme

La recherche de maladies héréditaires du métabolisme concerne 5 équipes qui possèdent un savoir-faire particulier. Elles regroupent les demandes nationales dont le nombre reste stable d'une année sur l'autre.

**Tableau DPN21. Evolution des maladies héréditaires détectées sur antécédent familial de 2007 à 2009**

	Nombre de fœtus étudiés			Nombre de fœtus atteints			% fœtus atteints / fœtus étudiés			Nombre d'IMG*	
	2007	2008	2009	2007	2008	2009	2007	2008	2009	2008	2009
Maladies de surcharges lysosomales	88	64	55	24	9	22	27,3%	14,1%	40,0%	9	21
Aciduries organiques	11	15	10	2	1	2	18,2%	6,7%	20,0%	1	2
Aminoacidopathies	43	31	22	15	3	2	34,9%	9,7%	9,1%	1	2
Autres diagnostics	26	6	6	7	2	1	26,9%	33,3%	16,7%	1	1
<b>Total</b>	<b>168</b>	<b>116</b>	<b>93</b>	<b>48</b>	<b>15</b>	<b>27</b>	<b>28,6%</b>	<b>12,9%</b>	<b>29,0%</b>	<b>12</b>	<b>26</b>

\* Le nombre d'IMG manquant était trop important en 2007

**Tableau DPN22. Maladies héréditaires détectées sur signes d'appel échographiques**

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus étudiés / fœtus atteints	Nombre d'IMG	% IMG / fœtus atteints
<b>Signes d'appels</b>	<b>253</b>	<b>14</b>	<b>5,5%</b>	<b>10</b>	<b>71,4%</b>
Hygroma / Œdème / Epanchement	115	8	7,0%	5	62,5%
Retard de croissance intra-utérin / Anomalie des organes génitaux	105	4	3,8%	4	100,0%
Autre	33	2	6,1%	1	50,0%
<b>Pathologies</b>	<b>164</b>	<b>8</b>	<b>4,9%</b>	<b>6</b>	<b>75,0%</b>
Cystinurie lysinurie	2	2	100,0%	0	0,0%
Maladie de pompe (glycogénose de type ii)	1	0	0,0%	0	0,0%
Maladie lysosomale	3	0	0,0%	0	0,0%
Pathologie peroxysomale généralisée	4	0	0,0%	0	0,0%
Smith-Lemli-Opitz	55	4	7,3%	4	100,0%
Autre	99	2	2,0%	2	100,0%

## Hormonologie fœtale

L'activité en hormonologie prénatale est une activité très spécialisée et réservée à des situations exceptionnelles rarement programmables. Elle participe essentiellement à compléter des bilans dans le cadre d'investigations faisant appel à d'autres moyens (génétique moléculaire, cytogénétique, imagerie, etc.). Elle est donc généralement peu conclusive en tant que telle. Cependant, on note 3 interruptions médicales de grossesses (IMG) pour discordance phénotype/génotype. Il s'agit sans doute de syndromes auxquels ces dosages apportaient une aide diagnostique et n'étaient pas en eux-mêmes conclusifs.

**Tableau DPN23. Evolution de l'activité d'hormonologie fœtale entre 2007 et 2009**

	Nombre de fœtus étudiés			Nombre de fœtus atteints			Nombre d'IMG réalisées		
	2007	2008	2009	2007	2008	2009	2007	2008	2009
Anomalie des organes génitaux ou discordance génotype-phénotype	55	80	80	38	13	39	0	8	3
Anomalies du bilan thyroïdien	4	10	0	1	6	0	0	3	0
Déficit en 21-hydroxylase	0	0	15	0	0	4	0	0	0
Autres	0	0	7	0	0	7	0	0	2
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>90</b>	<b>102</b>	<b>39</b>	<b>19</b>	<b>50</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>5</b>

## Autres dosages biochimiques

**Tableau DPN24. Evolution des autres dosages biochimiques**

	Nombre de prélèvements fœtaux	
	2008	2009
Enzymes digestives	1501	1907
Fonction rénale fœtale	203	208
Différenciation de poches (grossesse gémellaire)	415	804
Pureté du sang fœtal	180	120
Liquides d'épanchement et œdème	66	63
Autres	41	73
<b>Total</b>	<b>2406</b>	<b>3175</b>

## Dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) et analyse des cholinestérases du liquide amniotique

Les nombres de dosages d'alpha-fœtoprotéine (AFP) et de fœtus testés par l'acétylcholinestérase (ACE) dans le liquide amniotique sont constants.

Il est encore noté le faible rendement des dosages systématiques. Leur utilité devra être discutée dans les groupes de travail de l'Agence de la biomédecine et, à terme, faire l'objet de recommandations de bonnes pratiques des dosages systématiques de l'AFP.

**Tableau DPN25. Evolution du dosage de l'AFP du liquide amniotique entre 2007 et 2009**

Indications	Nombre de fœtus étudiés			AFP >= 2,5 MoM		
	2007	2008	2009	2007	2008	2009
AFP maternelle sérique >= 2,5 MoM	96	147	137	15	34	16
Signes échographiques évoquant un DFTN	122	159	179	80	83	90
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	1074	976	990	92	73	71
Antécédent de DFTN	18	19	24	0	2	2
Antécédent de syndrome néphrotique	0	16	1	0	0	1
Dosages systématiques	9687	12554	11471	103	44	17

**Tableau DPN26. Evolution du dosage ou électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique de 2007 à 2009**

Indications	Nombre de fœtus étudiés			Nombre de fœtus atteints			% fœtus atteints/fœtus étudiés		
	2007	2008	2009	2007	2008	2009	2007	2008	2009
AFP maternelle sérique $\geq$ 2,5 MoM	433	471	508	5	18	49	1,2%	3,8%	9,6%
Signes échographiques évoquant un DFTN	359	238	223	166	173	160	46,2%	72,7%	71,7%
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	1278	1379	1322	30	24	30	2,3%	1,7%	2,3%
Antécédent de DFTN	40	20	15	1	3	1	2,5%	15,0%	6,7%
Traitement maternel durant la grossesse (Dépakine, ...)	21	36	16	0	1	2	0,0%	2,8%	12,5%
Dosages systématiques	6725	8732	8034	15	17	9	0,2%	0,2%	0,1%

## Marqueurs sériques

L'activité concernant l'évaluation du risque de trisomie 21 chez les femmes enceintes à partir d'un dosage sérique maternel reste soutenue. Plus de 4 femmes sur 5 y ont recours. Dans le groupe des femmes de 38 ans et plus, 34 313 femmes ont choisi de faire ce calcul de risque, ce qui a permis à 55% d'entre elles d'éviter de subir un prélèvement fœtal invasif. La demande de dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre est stable en 2009 par rapport à 2008, malgré la montée en charge du dépistage au premier trimestre qui apparaîtra dans le bilan 2010.

En 2009, ce test a abouti au dépistage de 550 trisomies 21 et 179 autres anomalies chromosomiques déséquilibrées. On observe 102 cas de trisomies 21 non dépistées par les marqueurs sériques, ce chiffre est comparable au chiffre 2008 (122).

Le nombre de femmes de moins de 38 ans considérées comme « à risque » reste stable d'une année sur l'autre (6,8%).



**Tableau DPN27. Nombre de femmes testées par marqueurs sériques au 2<sup>ème</sup> trimestre et à risque au seuil de 1/250 en 2009**

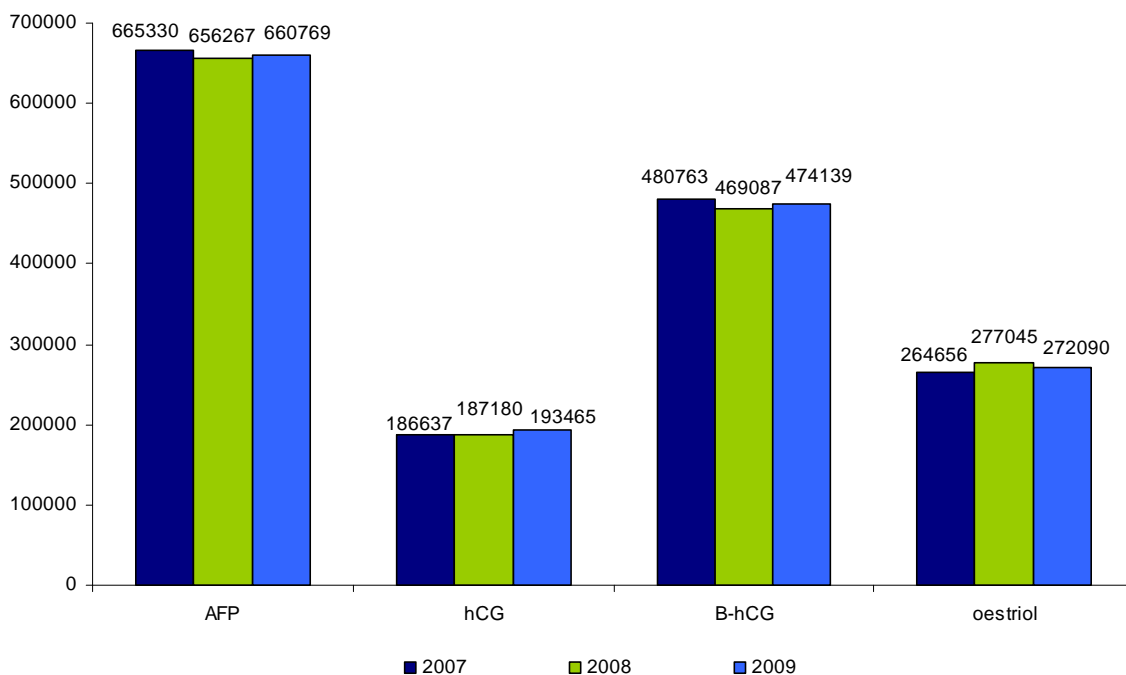
	Nb de femmes testées	Nb de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testée	Nb d'amniocentèses effectuées	Nb de Trisomie 21	% de trisomie 21 / amniocentèses	Nb d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées / amniocentèses
<= 34 ans	546120	27512	5,0%	12893	192	1,5%	66	0,5%
35-37 ans	80196	15095	18,8%	6549	149	2,3%	51	0,8%
<b>Total &lt; 38 ans</b>	<b>626316</b>	<b>42607</b>	<b>6,8%</b>	<b>19442</b>	<b>341</b>	<b>1,8%</b>	<b>117</b>	<b>0,6%</b>
>= 38 ans	34313	15516	45,2%	6542	209	3,2%	62	0,9%
<b>Total</b>	<b>660629</b>	<b>58123</b>	<b>8,8%</b>	<b>25984</b>	<b>550</b>	<b>2,1%</b>	<b>179</b>	<b>0,7%</b>

La différence importante entre le nombre de femme à risque et le nombre d'amniocentèses effectuées et liée au fait qu'un certain pourcentage de femmes choisi de ne pas avoir de prélèvement à visée diagnostic mais aussi au fait qu'une partie des données est certainement manquante.

**Tableau DPN28. Evolution de l'activité de marqueurs sériques du 2ème trimestre entre 2007 et 2009**

	Nb de femmes testées			% femmes à risque / femmes testée			% de trisomie 21 / amniocentèses effectuées		
	2007	2008	2009	2007	2008	2009	2007	2008	2009
<=34 ans	554754	535931	546120	5,2%	5,4%	5,0%	1,8%	1,2%	1,5%
35-37 ans	83029	93580	80196	17,7%	16,6%	18,8%	2,0%	2,0%	2,3%
<b>Total &lt;38 ans</b>	<b>637783</b>	<b>629511</b>	<b>626316</b>	<b>6,8%</b>	<b>7,0%</b>	<b>6,8%</b>	<b>1,9%</b>	<b>1,5%</b>	<b>1,8%</b>
>=38 ans	27271	30833	34313	44,0%	45,0%	45,2%	3,5%	2,9%	3,2%
<b>TOTAL</b>	<b>665054</b>	<b>660344</b>	<b>660629</b>	<b>8,4%</b>	<b>8,8%</b>	<b>8,8%</b>	<b>2,2%</b>	<b>1,8%</b>	<b>2,1%</b>

**Figure DPN7. Evolution de l'activité de marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre entre 2007 et 2009**



**Tableau DPN29. Anomalies chromosomiques déséquilibrées non dépistées par marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre en 2009**

Anomalies	<=34 ans	35-37 ans	>=38 ans	Total
Trisomie 21	74	17	11	102
Trisomie 18	18	9	5	32
Trisomie 13	4	3	2	9
Syndrome de Turner et syndromes associés	3	5	3	11
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	2	0	1	3
Trisomie X	1	2	0	3
47 XYY et Autres dysgonosomies	3	0	0	3
Autres anomalies déséquilibrées	23	5	5	33

Concerne 82 centres sur 84