

Diagnostic prénatal 2010

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. Compte-tenu des difficultés rencontrées l'année dernière 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.

La quasi-totalité des centres de diagnostic prénatal (DPN) ont transmis leur bilan d'activité pour l'année 2010. Cependant, trois centres ayant eu une activité en 2010 n'ont pas transmis leurs données : l'hôpital Zobda Quitman de Fort de France pour la cytogénétique, l'EFS Rhône-Alpes de Lyon pour la génétique moléculaire et le CH de Polynésie française de Tahiti pour les marqueurs sériques. 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 12 mars 2012 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

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.

Le diagnostic prénatal au cours de l'année 2010 a été marqué par la mise en œuvre du dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse, en application de l'arrêté du 23 juin 2009. Ce dépistage combine l'âge maternel, les marqueurs sériques et l'échographie (mesure de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale du fœtus vers 12 semaines d'aménorrhée). Il a modifié les pratiques par plusieurs aspects. Tout d'abord, l'évaluation du risque de trisomie 21 est fournie au 1^{er} trimestre de la grossesse, ce qui est un bénéfice reconnu par la grande majorité des femmes enceintes mais une période de la grossesse où les pertes fœtales spontanées n'ont statistiquement pas toutes eu lieu. D'autre part, la combinaison de facteurs échographiques avec les facteurs biochimiques a introduit un paramètre obligatoirement plus subjectif et « opérateur-dépendant » que des mesures biochimiques, ce qui a obligé les échographistes à se soumettre à une évaluation de leurs pratiques professionnelles de façon à homogénéiser autant que possible les façons de mesurer. La montée en charge très rapide et importante du nombre d'échographistes ayant reçu leur habilitation à travers un numéro d'identification peut faire craindre des discordances dans les mesures échographiques et donc dans les calculs de risque transmis aux patientes. Il est donc primordial de surveiller l'efficacité du dépistage. Les chiffres fournis par les rapports d'activité des laboratoires de biochimie et des laboratoires de cytogénétique montrent que le dépistage au 1^{er} trimestre est très efficace puisqu'en 2010 beaucoup moins de femmes enceintes ont subi un prélèvement invasif alors que le nombre de trisomies 21 dépistées est resté stable. Les autres anomalies chromosomiques déséquilibrées sévères ont été mieux dépistées. Néanmoins, ce travail d'évaluation doit être continué au niveau des naissances des enfants atteints de trisomie 21 pour vérifier l'absence d'augmentation des faux-négatifs du dépistage. Le dépistage au 2^{ème} trimestre de la grossesse comprenant le dosage de l'AFP sérique maternelle permettait en plus dans un certain nombre de cas un dépistage du spina bifida. Les rapports de biochimie prénatale montrent une diminution globale des spina bifida diagnostiqués sur l'électrophorèse des cholinestérases dans le liquide amniotique. Il faut surveiller par l'analyse des naissances que ce défaut de diagnostic par la biochimie est tout à fait compensé par le diagnostic échographique de cette malformation.

Tableau DPN1. Résumé de l'activité de DPN en 2010

	Nombre de laboratoires autorisés	Nombre de laboratoires ayant eu une activité en 2010	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de diagnostics positifs
Cytogénétique	72	69*	55568	3957
Génétique moléculaire	53	50**	2751	544
Biologie infectieuse	49	46		
<i>Parasitologie seule</i>		20	1533	124
<i>Virologie seule</i>		23	4667	121
<i>Parasitologie et virologie</i>		3		
Hématologie / immunologie	2	0	0	0
Biochimie fœtale et marqueurs sériques	101	97***		
<i>Maladies héréditaires sur antécédent familial</i>		5	88	18
<i>Hormonologie</i>		5	67	37
<i>Défaut de fermeture du tube neural</i>		23	6640	132
<i>Marqueurs sériques</i>		87	714928 ^(a)	709 ^(b)

* Parmi les 69 centres de cytogénétique, un centre ayant eu une activité en 2010 était manquant : l'hôpital Zobda Quitman de Fort de France

** Parmi les 50 centres de génétique moléculaire, un centre ayant eu une activité en 2010 était manquant : l'EFS Rhône-Alpes Lyon Beynost

*** Parmi les 97 centres de biochimie marqueurs sériques, un centre ayant eu une activité en 2010 était manquant : le CH de Polynésie française de Tahiti

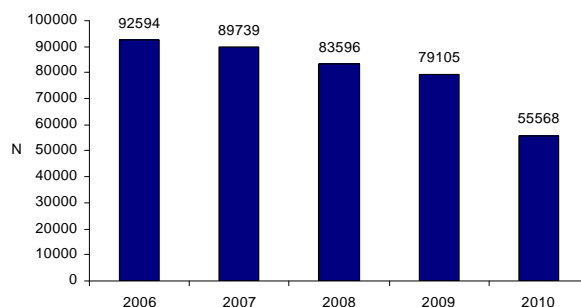
(a) Nombre de femmes testées

(b) Nombre de trisomies 21 diagnostiquées

Cytogénétique

Prélèvements

Figure DPN1. Evolution du nombre femmes ayant fait un prélèvement pour caryotype fœtal



Le nombre de femmes ayant eu un caryotype fœtal diminue régulièrement depuis 2006. En 2010 la diminution est importante : - 30% (-23 537) par rapport à 2009 (figure DPN1), qui s'explique par la diminution des examens pour indications (tableau DPN 5 et 6) :

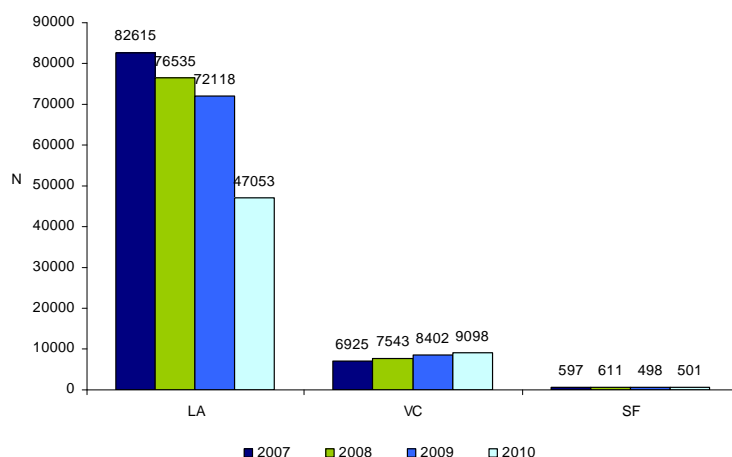
- « âge maternel supérieur à 38 ans » (-73%, n=-17 763). Cette indication ne représente plus que 12% des indications contre 31% en 2009
- « signes d'appel biologiques » (-15%, n=-4 936)
- « augmentation de la clarté nucale » (-20%, n=-1 052).

Ces trois indications s'étant transformées dans un grand nombre de cas en « risque combiné au 1^{er} trimestre de la grossesse », dont la mise en place nationale s'est effectuée début 2010. Le détail des types de prélèvements réalisés montre que cette baisse s'observe sur les prélèvements de liquide amniotique (-35%, n=-25 065) mais pas sur les prélèvements de villosités chorales qui augmentent de +8%, (n=+696), alors que les prélèvements sur sang fœtal (très minoritaires) restent stables (n=501) (figure DPN2). Un 2^{ème} prélèvement est nécessaire pour établir le caryotype fœtal dans 4% des cas, en particulier pour « confirmation diagnostique », contre 3% en 2009 (tableau DPN2), ce qui est à mettre en relation avec l'augmentation du nombre de prélèvements de villosités chorales.

Tableau DPN2. Etablissement du caryotype selon le temps du prélèvement

	2009		2010	
	Nombre	%	Nombre	%
Premier prélèvement	79121	96,7%	54512	95,0%
Deuxième prélèvement (ou plus)				
Pour échec du 1er prélèvement	547	0,7%	490	0,9%
Pour confirmation diagnostique	2146	2,6%	2371	4,1%
Nombre de prélèvement total	81814		57373	

Figure DPN2. Evolution des différents modes de prélèvement pour l'établissement du caryotype*



* LA : Liquide amniotique
 VC : Villosité chorionale
 SF : Sang fœtal

Anomalies diagnostiquées

En 2010, 8,2% d'anomalies ont été diagnostiquées (4584/55568) dont 3 957 (7,1%) anomalies déséquilibrées. La moitié des anomalies déséquilibrées (49%) sont des trisomies 21, 16% des trisomies 18, 14% des dysgonosomies, 6% des trisomies 13 et 15% d'autres anomalies déséquilibrées (tableau DPN3). Le nombre total d'anomalies déséquilibrées diagnostiquées a légèrement diminué en 2010 (-1,5%, n=-59). Mais cette évolution dépend du type d'anomalies diagnostiquées (tableau DPN3) :

- le nombre de cas de trisomies 21 a augmenté de +0,8% (n=16) : les 315 diagnostics en moins sur l'indication « âge maternel \geq 38 ans » étant presque exactement compensés par les 335 diagnostics en plus sur l'indication « signes d'appel biologiques » ou « échographiques » (tableau DPN7)
- le nombre de cas de trisomies 18 a diminué de 5% (n=-35), non pas sur indication « signes d'appel biologiques » (n=+24) mais essentiellement sur l'indication « âge maternel \geq 38 ans » (n=-48) (tableau DPN7)
- le nombre de diagnostics de syndrome de Turner reste stable (234 vs 237) mais le diagnostic des autres dysgonosomies a diminué de 17% (n=-39) ce qui est lié à la diminution du nombre de cas dépistés de façon aléatoire chez les femmes de plus de 38 ans (n=-64) (tableau DPN7)

les autres anomalies déséquilibrées (qui sont essentiellement des anomalies de structure des chromosomes) restent stables (851 vs 852) (tableau DPN7).

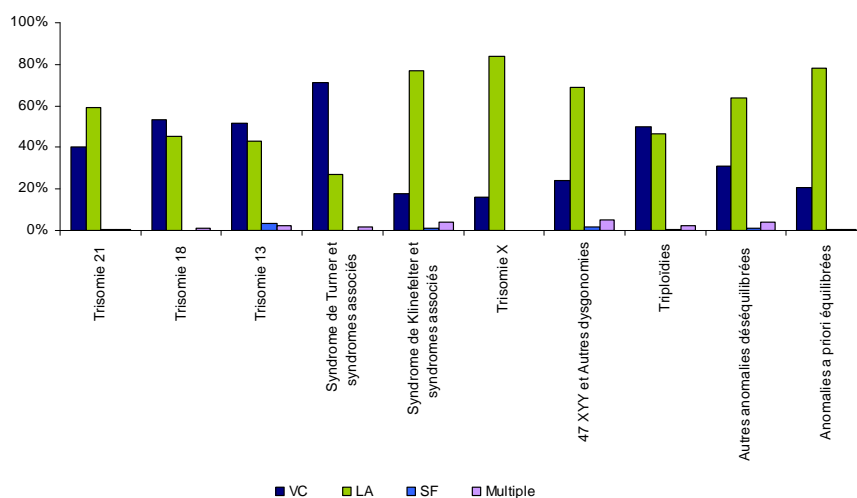
Tableau DPN3. Caryotypes fœtaux et anomalies chromosomiques diagnostiquées

Anomalies	2008			2009			2010		
	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées
Trisomie 21	1903	2,3%	48,2%	1918	2,4%	47,8%	1934	3,5%	48,9%
Trisomie 18	610	0,7%	15,5%	657	0,8%	16,4%	622	1,1%	15,7%
Trisomie 13	237	0,3%	6,0%	234	0,3%	5,8%	237	0,4%	6,0%
Syndrome de Turner et syndromes associés	342	0,4%	8,7%	358	0,5%	8,9%	358	0,6%	9,0%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	109	0,1%	2,8%	103	0,1%	2,6%	79	0,1%	2,0%
Trisomie X	83	0,1%	2,1%	60	0,1%	1,5%	55	0,1%	1,4%
47 XYY et Autres dysgonosomies	88	0,1%	2,2%	68	0,1%	1,7%	58	0,1%	1,5%
Triploïdies*							120	0,2%	3,0%
Autres anomalies déséquilibrées	576	0,7%	14,6%	618	0,8%	15,4%	494	0,9%	12,5%
Total des anomalies déséquilibrées	3948	4,7%	100,0%	4016	5,1%	100,0%	3957	7,1%	100,0%
Anomalies a priori équilibrées	746	0,9%		787	1,0%		627	1,1%	
Total des anomalies	4694	5,6%		4803	6,1%		4584	8,2%	
Caryotypes fœtaux	83596			79105			55568		

*Les triploïdies n'étaient pas différenciées les années antérieures (elles étaient comptabilisées dans les autres anomalies déséquilibrées)

La fréquence des anomalies diagnostiquées sur biopsie de villosités chorales a augmenté en 2010 (41% vs 35% en 2009). Ces prélèvements sont majoritaires pour les trisomies 18, 13, les syndromes de Turner et les triploïdies (figure DPN3).

Figure DPN3. Fréquence des types de prélèvements selon les anomalies diagnostiquées en 2010



* LA : Liquide amniotique
VC : Villosité choriale
SF : Sang fœtal

Tableau DPN4. Fréquence des prélèvements de villosités chorales selon les anomalies diagnostiquées

	2008		2009		2010	
	N	%	N	%	N	%
Trisomie 21	596	30,8%	628	32,7%	775	40,1%
Trisomie 18	285	24,1%	327	49,8%	331	53,2%
Trisomie 13	115	16,4%	114	48,7%	122	51,5%
Syndrome de Turner et syndromes associés	202	17,7%	227	63,4%	256	71,5%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	10	71,5%	7	6,8%	14	17,7%
Trisomie X	10	20,6%	5	8,3%	9	16,4%
47 XYY et Autres dysgonosomies	13	40,1%	6	8,8%	14	24,1%
Triploïdies					60	50,0%
Autres anomalies déséquilibrées	139	51,5%	186	30,1%	155	30,8%
Total des anomalies déséquilibrées	1370	34,6%	1500	37,9%	1736	43,8%
Anomalies a priori équilibrées	85	53,2%	94	11,9%	130	20,6%
Total des anomalies	1455	31,7%	1594	34,8%	1866	40,7%

La répartition des indications des prélèvements fœtaux a beaucoup évolué en 2010 avec une diminution importante des indications « pour âge maternel ≥ 38 ans » de 31% à 12% presque exactement compensée par une augmentation des indications « pour signes d'appel biologiques ou échographiques » (64% vs 80%). En nombre absolu, la diminution des indications de caryotypes pour « âge maternel isolé » a chuté de 17 763 cas, expliquant 75% de la diminution des prélèvements pour caryotype (- 23 537) (tableau DPN5). Pour les indications de prélèvement pour « signes d'appel biologiques », les 23 475 dont le type de test réalisé est connu se répartissent en 22% (5 202/23 475) et 7% (1 686/23 475) respectivement pour les marqueurs sériques combinés à la mesure de la clarté nucale au 1^{er} et au 2nd trimestre alors que les marqueurs sériques du 2nd trimestre représentent encore 71% (16 587/23 475) de ces indications (tableau DPN6).

La fréquence des diagnostics positifs d'une anomalie chromosomique déséquilibrée a augmenté de 39% en passant de 5,1% en 2009 à 7,1% en 2010, sur l'ensemble de toutes les indications (tableau DPN6). Mais cet indicateur dépend beaucoup des indications de prélèvement : ce sont les « signes d'appel échographiques » qui sont les indications les plus efficaces avec seulement 29,4% des prélèvements et 67,3% des anomalies

diagnostiquées (tableau DPN5). La fréquence des diagnostics positifs pour « signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée » s'est améliorée en passant de 17,5% en 2009 à 26,6% en 2010 (tableau DPN6), ce qui est probablement à mettre en relation avec la mise en place du contrôle de qualité des échographistes. Les indications pour « signes d'appel biologiques » représentent 51% des indications et seulement 25% des anomalies diagnostiquées (tableau DPN5). Néanmoins, la fréquence des diagnostics positifs pour l'indication « signes d'appel biologiques » a augmenté de 1,9% à 3,5% en 2010 pour l'ensemble des tests (tableau DPN6), avec une fréquence 3 fois supérieure pour les marqueurs sériques du 1^{er} trimestre combinés à la mesure de la clarté nucale par rapport aux marqueurs sériques seuls du 2nd trimestre (7,6% vs 2,4%) (tableau DPN6).

Tableau DPN5. Répartition des caryotypes et des anomalies déséquilibrées selon l'indication du prélèvement

Indications de prélèvement	2008				2009				2010			
	Caryotypes fœtaux		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes fœtaux		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes fœtaux		Anomalies déséquilibrées	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Anomalies chromosomiques parentales	745	0,9%	43	1,1%	788	1,0%	79	2,0%	793	1,4%	55	1,4%
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1886	2,3%	28	0,7%	1640	2,1%	38	0,9%	1654	3,0%	39	1,0%
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13Sa+6j	4951	5,9%	853	21,6%	5359	6,8%	937	23,3%	4307	7,8%	1147	29,0%
Autres signes d'appel échographiques	12117	14,5%	1659	42,0%	12140	15,3%	1647	41,0%	12017	21,6%	1516	38,3%
Signes d'appel biologiques total : risque $\geq 1/250$	34513	41,3%	621	15,7%	33135	41,9%	616	15,3%	28199	50,7%	989	25,0%
Autre	1482	1,8%	37	0,9%	1665	2,1%	44	1,1%	1983	3,6%	52	1,3%
Age maternel isolé ou sans motif médical	27884	33,4%	707	17,9%	24378	30,8%	655	16,3%	6615	11,9%	159	4,0%
Total	83596		3948		79105		4016		55568		3957	

Tableau DPN6. Fréquence des anomalies déséquilibrées diagnostiquées selon l'indication

Indications de prélèvement	2008			2009			2010		
	Caryotypes fœtaux	Anomalies déséquilibrées		Caryotypes fœtaux	Anomalies déséquilibrées		Caryotypes fœtaux	Anomalies déséquilibrées	
	N	N	%	N	N	%	N	N	%
Anomalies chromosomiques parentales	745	43	5,8%	788	79	10,0%	793	55	6,9%
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1886	28	1,5%	1640	38	2,3%	1654	39	2,4%
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13Sa+6j	4951	853	17,2%	5359	937	17,5%	4307	1147	26,6%
Autres signes d'appel échographiques	12117	1659	13,7%	12140	1647	13,6%	12017	1516	12,6%
Signes d'appel biologiques total : risque $\geq 1/250$	34513	621	1,8%	33135	616	1,9%	28199	989	3,5%
<i>marqueurs sériques du 1er trimestre avec risque $\geq 1/250$</i>							5202	396	7,6%
<i>marqueurs sériques séquentiels intégrés avec risque $\geq 1/250$</i>							1686	67	4,0%
<i>marqueurs sériques du 2ème trimestre avec risque $\geq 1/250$</i>							16587	399	2,4%
<i>marqueurs sériques de test inconnu avec risque $\geq 1/250$</i>							4724	127	2,7%
Autre	1482	37	2,5%	1665	44	2,6%	1983	52	2,6%
Age maternel isolé ou sans motif	27884	707	2,5%	24378	655	2,7%	6615	159	2,4%

médical										
Total	83596	3948	4,7%	79105	4016	5,1%	55568	3957	7,1%	

Tableau DPN7. Anomalies fœtales diagnostiquées en fonction des principales indications en 2009 et 2010

	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Autres indications N	Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autre signes échographiques					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	
Anomalies chromosomiques détectées en 2010										
Trisomie 21	711	36,8%	670	34,6%	451	23,3%	67	3,5%	35	1934
Trisomie 18	51	8,2%	158	25,4%	387	62,2%	20	3,2%	6	622
Trisomie 13	19	8,0%	58	24,5%	149	62,9%	5	2,1%	6	237
Syndrome de Turner et syndromes associés	31	8,7%	156	43,6%	149	41,6%	12	3,4%	10	358
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	26	32,9%	8	10,1%	19	24,1%	18	22,8%	8	79
Trisomie X	20	36,4%	8	14,5%	11	20,0%	12	21,8%	4	55
47 XYY et Autres dysgonosomies	19	32,8%	10	17,2%	17	29,3%	6	10,3%	6	58
Triploïdies	7	5,8%	20	16,7%	91	75,8%	0	0,0%	2	120
Autres anomalies déséquilibrées	105	21,3%	59	11,9%	242	49,0%	19	3,8%	69	494
Total anomalies déséquilibrées	989	25,0%	1147	29,0%	1516	38,3%	159	4,0%	146	3957
Anomalies a priori équilibrées	147		22		61		39		358	627
Total caryotypes effectués en 2010	28199		4307		12017		6615		4430	55568
Anomalies chromosomiques détectées en 2009										
Trisomie 21	423	22,1%	584	30,4%	490	25,5%	382	19,9%	39	1918
Trisomie 18	27	4,1%	132	20,1%	426	64,8%	68	10,4%	4	657
Trisomie 13	3	1,3%	49	20,9%	158	67,5%	20	8,5%	4	234
Syndrome de Turner et syndromes associés	37	10,3%	70	19,6%	221	61,7%	23	6,4%	7	358
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	18	17,5%	11	10,7%	21	20,4%	51	49,5%	2	103
Trisomie X	17	28,3%	2	3,3%	8	13,3%	31	51,7%	2	60
47 XYY et Autres dysgonosomies	19	27,9%	11	16,2%	16	23,5%	18	26,5%	4	68
Autres anomalies déséquilibrées	72	11,7%	78	12,6%	307	49,7%	62	10,0%	99	618
Total anomalies déséquilibrées	616	15,3%	937	23,3%	1647	41,0%	655	16,3%	161	4016
Anomalies a priori équilibrées	195		31		72		150		339	787
Total caryotypes effectués en 2009	33135		5359		12140		24378		4093	79105

Tableau DPN8. Répartition des anomalies fœtales découvertes sur indication « marqueurs sériques avec risque >1/250 » selon le type de test

Anomalies chromosomiques détectées	Marqueurs sériques avec risque >=1/250				
	1er trimestre	Séquentiels intégrés	2ème trimestre	Test inconnu	Total
Trisomie 21	284	55	285	87	711
Trisomie 18	25	1	17	8	51
Trisomie 13	13	0	6	0	19
Syndrome de Turner et syndromes associés	12	2	14	3	31
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	10	2	10	4	26
Trisomie X	7	3	8	2	20
47 XYY et Autres dysgonosomies	3	1	10	5	19
Triploïdies	3	0	3	1	7
Autres anomalies déséquilibrées	39	3	46	17	105
Total anomalies déséquilibrées	396	67	399	127	989
Anomalies a priori équilibrées	30	12	82	23	147
Nombre total de caryotypes effectués	5202	1686	16587	4724	28199

Issue des grossesses

Les issues de grossesse non renseignées représentent 13% des cas d'anomalies diagnostiquées, la fréquence des interruptions médicales de grossesse (IMG) ne peut donc pas être estimée directement. Malgré tout, il est évident que le recours à une IMG reste lié au type d'anomalie et à sa gravité.

Tableau DPN9. Issue des grossesses selon la pathologie diagnostiquée en 2010

	Né vivant		Interruption médicale de grossesse		Perte fœtale		Mort né ou mort néonatale précoce		Non renseigné		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Trisomie 21	62	3,2%	1567	81,0%	60	3,1%	12	0,6%	233	12,0%	1934
Trisomie 18	7	1,1%	475	76,4%	39	6,3%	17	2,7%	84	13,5%	622
Trisomie 13	1	0,4%	193	81,4%	15	6,3%	4	1,7%	24	10,1%	237
Syndrome de Turner et syndromes associés	64	17,9%	225	62,8%	27	7,5%	0	0,0%	42	11,7%	358
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	41	51,9%	19	24,1%	0	0,0%	0	0,0%	19	24,1%	79
Trisomie X	42	76,4%	8	14,5%	0	0,0%	0	0,0%	5	9,1%	55
47 XYY et Autres dysgonosomies	33	56,9%	10	17,2%	1	1,7%	1	1,7%	13	22,4%	58
Triploïdies	0	0,0%	92	76,7%	17	14,2%	0	0,0%	11	9,2%	120
Autres anomalies déséquilibrées	88	17,8%	304	61,5%	29	5,9%	4	0,8%	69	14,0%	494
Anomalies a priori équilibrées	468	74,6%	43	6,9%	7	1,1%	0	0,0%	109	17,4%	627
Total	806		2936		195		38		609		4584

Autres recherches diagnostiques

Tableau DPN10. Diagnostics d'anomalies chromosomiques par FISH

	2009	2010
Nombre de prélèvements pour lesquels un diagnostic de FISH interphasique a été réalisé	11353	11382

On observe une stabilité du nombre d'examen par FISH malgré une diminution du nombre de prélèvements fœtaux.

Tableau DPN11. Echecs sur liquide amniotique selon l'âge gestationnel (2009 : N=44 centres, 2010 : N=47 centres)

	2009			2010		
	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Echec pour FISH	3	13	2	8	15	7
Echec pour caryotype	45	103	92	24	110	81
Total	48	116	94	32	125	88

Tableau DPN12. Recherche d'une anomalie chromosomique par analyse moléculaire en 2010 (N=19 centres)

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus pour lesquels un résultat d'anomalie pathogène a été rendu
Puces	210	40
Recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire	569	50
Total	779	90

En conclusion, la mise en place du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre de la grossesse a eu un impact important sur l'activité des laboratoires de cytogénétique prénatale. Le nombre d'examen sur le liquide amniotique a fortement diminué, celui sur biopsies de villosités chorales a augmenté. Les indications des caryotypes fœtaux se sont modifiées, l'âge maternel est devenu un paramètre d'évaluation du risque et n'est plus une indication à lui seul.

Génétique Moléculaire

Prélèvements sur tissus annexiels embryonnaires ou fœtaux

L'activité de génétique moléculaire en diagnostic prénatal est relativement stable entre 2009 et 2010. Au total, durant l'année 2010, 2 751 tests ont été réalisés, ce qui a permis la détection de 544 cas de fœtus atteints de maladie génétique. Une IMG a ensuite été réalisée dans 447 cas. Il est à noter que l'issue des grossesses n'est pas toujours connue (femme perdue de vue après la réalisation du DPN par exemple), ce qui peut minimiser le nombre d'interruptions médicale de grossesse réalisées dans ces indications.

En 2010, plus de 224 maladies différentes ont fait l'objet d'un DPN. Il est important de noter que sous l'étiquette « autres affections » sont regroupées plus de 204 pathologies montrant l'étendue des diagnostics prénatals proposés en France en 2010. Mais les 20 pathologies détaillées dans le tableau DPN13 représentent en volume à elles seules deux tiers des diagnostics prénatals effectués par analyse de génétique moléculaire en 2010. La pathologie faisant l'objet le plus fréquemment de diagnostic prénatal reste la mucoviscidose (538 prélèvements fœtaux, dont 343 sur signes d'appel échographiques et 195 sur antécédent familial).

Les diagnostics prénatals sur signes d'appel échographiques ont représenté, en 2010, 948 demandes de tests, soit un peu plus de 30% des demandes, et ont permis de détecter 93 cas de fœtus atteints. Le taux de positivité est très variable selon la pathologie. Ainsi, en 2010, ce taux est de 0 % pour l'amyotrophie spinale (0 cas atteint sur 63 fœtus étudiés), 1,5 % pour le syndrome de Prader Willi (1 cas détecté), 4 % pour la myotonie de Steinert (4 fœtus atteints), 5 % pour la mucoviscidose (18 cas), près de 12 % pour l'achondroplasie (27 cas atteints) et 100 % pour la sclérose tubéreuse de Bourneville (21 fœtus atteints).

Tableau DPN13. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie en 2010

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées	% d'IMG réalisées / fœtus atteints*
Autosomique récessif					
Amyotrophie spinale	173	26	15,0%	24	
<i>Amyotrophie spinale sur antécédent familial</i>	110	26	23,6%	24	92,3%
<i>Amyotrophie spinale sur signe d'appel échographique</i>	63	0	0,0%	0	
Béta-Thalassémie	9	3	33,3%	2	66,7%
Drépanocytose	215	47	21,9%	35	74,5%
Mucoviscidose	538	64	11,9%	53	
<i>Mucoviscidose sur antécédent familial</i>	195	46	23,6%	42	
<i>Mucoviscidose sur signe d'appel échographique</i>	343	18	5,2%	11	
Polykystose rénale autosomique récessive	22	7	31,8%	6	85,7%
Lié à l'X					
Adrenoleucodystrophie	14	9	64,3%	9	100,0%
Hémophilie	25	14	56,0%	12	85,7%
Myopathie de Duchenne et Becker	70	23	32,9%	8	
Syndrome de l'X-fragile	110	41	37,3%	37	
Syndrome de Rett	16	0	0,0%	0	0,0%
Autosomique dominant					
Achondroplasie	244	31	12,7%	27	87,1%
<i>Achondroplasie sur antécédent familial</i>	15	4	26,7%	3	75,0%
<i>Achondroplasie sur signe d'appel échographique</i>	229	27	11,8%	24	88,9%
Charcot-Marie-Tooth	6	3	50,0%	3	100,0%
Dystrophie myotonique de Steinert	172	36	20,9%	32	88,9%
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial</i>	72	32	44,4%	28	87,5%
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique</i>	100	4	4,0%	4	100,0%
Maladie de Huntington	25	12	48,0%	11	91,7%
Neurofibromatose de Type 1	28	15	53,6%	12	80,0%
Rétinoblastome	4	0	0,0%	0	0,0%
Sclérose tubéreuse de Bourneville	47	27	57,4%	22	81,5%
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial</i>	26	6	23,1%	6	100,0%
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique</i>	21	21	100,0%	16	76,2%
Autres					
Disomies uniparentales	268	2	0,7%	0	0,0%
Syndrome d'Angelman	3	1	33,3%	1	100,0%
<i>Syndrome d'Angelman sur antécédent familial</i>	2	0	0,0%	0	0,0%
<i>Syndrome d'Angelman sur signe d'appel échographique</i>	1	1	100,0%	1	100,0%
Syndrome de Prader-Willi	77	1	1,3%	1	100,0%
<i>Syndrome de Prader-Willi sur antécédent familial</i>	11	0	0,0%	0	0,0%
<i>Syndrome de Prader-Willi sur signe d'appel échographique</i>	66	1	1,5%	1	100,0%
Total (hors autres affections)	2066	362	17,5%	295	
Autres affections	685	182	26,6%	152	83,5%
Total	2751	544	19,8%	447	

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

Tableau DPN14. Evolution de l'activité de génétique moléculaire par pathologie

	Nombre de fœtus étudiés			Nombre de fœtus atteints			Nombre d'IMG réalisées**		
	2008	2009	2010	2008	2009	2010	2008	2009	2010
Autosomique récessif									
Amyotrophie Spinale*	162	139	173	20	13	26	20	13	24
<i>Amyotrophie Spinale sur antécédent familial</i>	121	79	110	20	12	26	20	12	24
<i>Amyotrophie Spinale sur signe d'appel échographique</i>	41	60	63	0	1	0	0	1	0
Béta-Thalassémie	24	21	9	4	4	3	4	2	2
Mucoviscidose*	715	562	538	46	58	64	41	47	53
<i>Mucoviscidose sur antécédent familial</i>	199	191	195	37	40	46	34	34	42
<i>Mucoviscidose sur signe d'appel échographique</i>	516	371	343	9	18	18	7	13	11
Polykystose rénale autosomique récessive	29	13	22	5	3	7	5	3	6
Syndrome drépanocytaire majeur	213	214	215	49	65	47	30	45	35
Lié à l'X									
Adrenoleucodystrophie	6	12	14	5	5	9	5	5	9
Hémophilie	42	42	25	24	22	14	15	10	12
Myopathie de Duchenne et Becker	83	55	70	33	18	23	32	6	8
Syndrome de l'X-fragile	129	132	110	46	43	41	43	35	37
Syndrome de Rett	16	17	16	0	0	0	0	0	0
Autosomique dominant									
Achondroplasie*	225	205	244	28	18	31	21	12	27
<i>Achondroplasie sur antécédent familial</i>	23	13	15	3	1	4	3	0	3
<i>Achondroplasie sur signe d'appel échographique</i>	202	192	229	25	17	27	18	12	24
Charcot-Marie-Tooth	12	10	6	6	6	3	6	5	3
Dystrophie myotonique de Steinert	145	164	172	35	44	36	30	28	32
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial</i>	66	83	72	29	39	32	25	23	28
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique</i>	79	81	100	6	5	4	5	5	4
Maladie de Huntington	32	28	25	13	15	12	12	14	11
Neurofibromatose de Type 1	19	28	28	6	10	15	4	9	12
Sclérose tubéreuse de Bourneville	49	43	47	27	14	27	26	13	22
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial</i>	24	29	26	4	5	6	4	4	6
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique</i>	22	14	21	22	9	21	22	9	16
Rétinoblastome	12	7	4	4	2	0	4	0	0
Autres									
Cytopathies mitochondriales	20			4			4		
Disomies uniparentales	304	298	268	3	5	2	1	3	0
Syndrome de Prader-Willi/Angelman	61	81	80	2	2	2	1	1	2
<i>Syndrome de Prader-Willi/Angelman sur antécédent familial</i>	15	12	13	1	0	0	1	0	0
<i>Syndrome de Prader-Willi/Angelman sur signe d'appel échographique</i>	45	69	67	1	2	2	0	1	2
Autres affections	616	657	685	140	187	182	107	134	152
Total	2914	2728	2751	500	534	544	411	385	447

*Certains centres n'ont pas donné le détail de leurs pathologies en 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 2010, la seule technique non invasive de diagnostic génétique prénatal était l'analyse d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel.

Le nombre de détermination de sexe fœtal augmente légèrement mais régulièrement depuis 2006. Il est 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 ».

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 en 2010 5 968 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. Il faut s'attendre à continuer de voir la progression du nombre de détermination du rhésus fœtal à partir d'ADN circulant dans le sang maternel car en 2011 un rapport de la HAS définit l'utilisation de cette analyse.

Il semblerait que certains laboratoires aient transmis leur activité concernant le rhésus fœtal dans le rapport de génétique postnatale. Une attention particulière sera portée sur la validation des chiffres qui sont peut être légèrement sous évalués cette année.

L'émergence très prochaine du diagnostic prénatal non invasif, pour la détection d'aneuploïdie (trisomie 21) et de maladies génétiques mendéliennes (1 cas en 2010 de dépistage d'achondroplasie), devrait changer radicalement le paysage du diagnostic prénatal dans les années à venir. L'Agence de la biomédecine devra s'assurer que leur facilité d'accès n'entraîne pas de dérive de prescription.

Tableau DPN15. Déterminations réalisées à partir de prélèvements de sang maternel en 2010

	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
ADN fœtal circulant			
Détermination du rhésus fœtal	7	2	5968
Détermination du sexe fœtal	6	0	645
<i>Ambiguïté sexuelle</i>	3	3	27
<i>Hyperplasie congénitale des surrénales</i>	3	3	74
<i>Maladies liées à l'X</i>	5	5	542
<i>Autre</i>	1	1	2
Autres analyses	3	1	80
<i>Achondroplasie</i>	1	1	36
<i>Génotypage Kel</i>	2	2	37
<i>Autre</i>	1	1	7
Cellules fœtales circulantes	0		

Rhésus fœtal

Figure DPN4. Détermination du rhésus fœtal en 2010

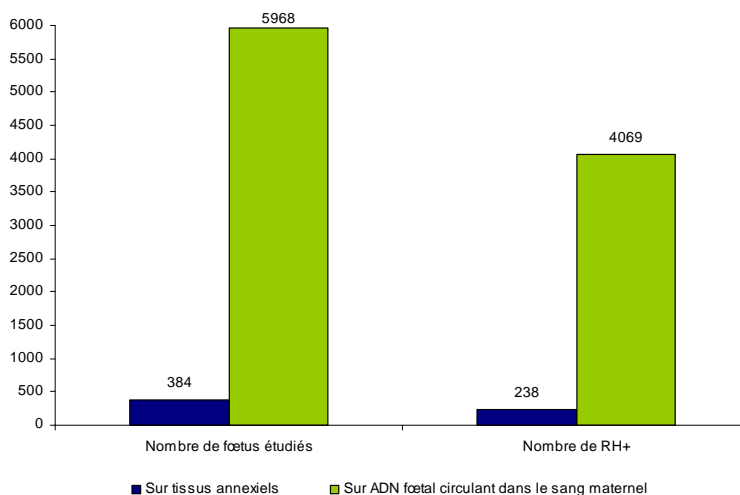
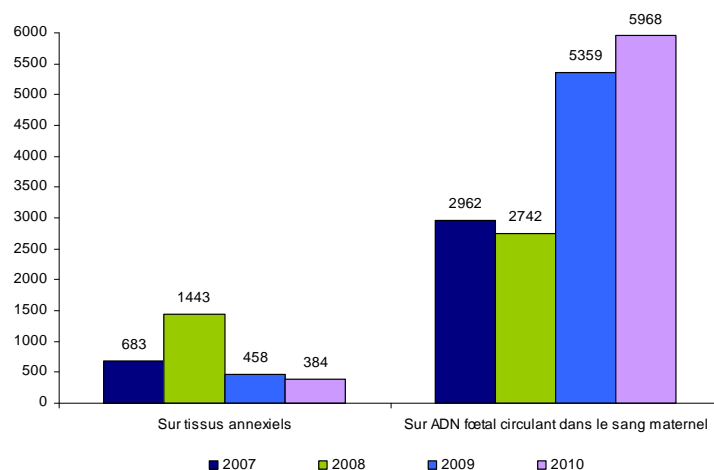


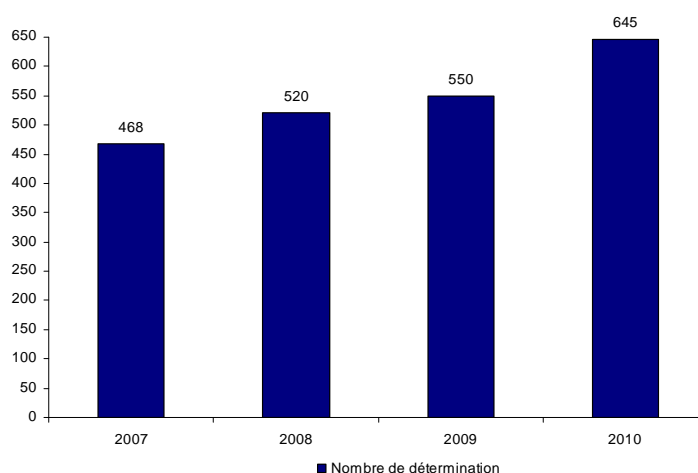
Figure DPN5. Evolution des méthodes de détermination du rhésus fœtal



Remarque : 6 centres sont concernés pour le tissu annexiels et 7 pour le sang maternel

Sexe fœtal

Figure DPN6. Détermination du sexe fœtal par analyse d'ADN fœtal présent dans le sang maternel



Recherche d'une anomalie chromosomique par analyse moléculaire

En 2010, près de 3 100 fœtus ont fait l'objet de recherche d'anomalies chromosomiques par techniques de génétiques moléculaires (MLPA, PCR quantitative ...). Ce chiffre est stable par rapport à l'année précédente. Ces nouvelles techniques ont permis d'identifier une anomalie pathologique dans près de 5% des cas. Vingt et un fœtus ont fait l'objet d'un diagnostic prénatal par *array* CGH et 3 sont porteurs de l'anomalie recherchée. Il s'agit pour le moment de recherche et non de routine. Une évaluation technique et une réflexion éthique sont actuellement menées sur ce sujet par les professionnels (réseau APCA)¹. L'Agence de la biomédecine suivra de près leurs conclusions.

Tableau DPN16. Recherche d'anomalies chromosomiques en 2010 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...)	3069	152
Puces	21	3

¹ Réseau d'Analyse Chromosomique sur Puces à ADN (ACPA)

Biologie infectieuse

Les analyses prénatales des différents parasites et virus n'ont pas significativement variées au cours de ces dernières années. Les agents infectieux (parasites ou virus) faisant le plus souvent l'objet d'un DPN sont respectivement le cytomégalovirus, le parvovirus et le toxoplasme.

Activité de parasitologie

L'activité de parasitologie est dominée par le dépistage des affections par le toxoplasme. Cette tendance correspond aux pratiques actuelles de dépistage systématique chez les femmes séronégatives pour ce parasite.

Depuis 2006, le nombre d'IMG réalisées suite à un diagnostic positif d'atteinte fœtale par le toxoplasme est stable.

Tableau DPN17. Description de l'activité de parasitologie (toxoplasmose) en 2010

	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	567	15	2,6%	6	40,0%
Séroconversion maternelle au 2ème trimestre	454	65	14,3%	5	7,7%
Séroconversion maternelle au 3ème trimestre	114	40	35,1%	0	0,0%
Total	1533*	124*	8,1%	12*	9,7%

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

Tableau DPN18. Evolution de l'activité de parasitologie (toxoplasmose) depuis 2006

	2006	2007	2008	2009**	2010
Nombre de fœtus étudiés	1495	1414	1334	1341	1533
Nombre de fœtus atteints	95	175	117	108	124
Nombre d'IMG réalisées	10	9	12*	19	12

* Pour deux centres, en 2008, les données sont issues du centre national de référence pour la toxoplasmose

** Des mises à jour ont été effectuées sur les chiffres 2009

Activité de virologie

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

Le CMV est l'agent infectieux responsable du plus grand nombre d'atteintes fœtales y compris en tenant compte du toxoplasme. Comparativement, la rubéole est anecdotique avec 1 fœtus atteint en 2010. La vaccination a permis de quasiment éradiquer la forme congénitale de cette pathologie.

Le tableau DPN19 doit être analysé avec précaution, car la notion de fœtus atteints a été interprétée soit comme fœtus infecté soit comme fœtus avec une atteinte pathologique.

Tableau DPN19. Description de l'activité de virologie en 2010

	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées
Cytomégalovirus (CMV)	2339	91	3,9%	36
Parvovirus B19	1513	27	1,8%	5
Herpès (HSV)	435	1	0,2%	0
Virus Varicelle Zona (VZV)	197	1	0,5%	0
Entérovirus	115	0	0,0%	0
Rubéole	66	1	1,5%	1
Autre	2	0	0,0%	0
Total	4667	121	2,6%	42

Tableau DPN20. Evolution de l'activité de virologie

	2008			2009			2010		
	Fœtus étudiés	Fœtus atteints	IMG réalisées	Fœtus étudiés	Fœtus atteints	IMG réalisées	Fœtus étudiés	Fœtus atteints	IMG réalisées
Cytomégalovirus (CMV)	2699	84	22	2476	97	42	2339	91	36
Parvovirus B19	1563	49	6	1663	58	14	1513	27	5
Herpès (HHV)	635	1	2	467	1	0	435	1	0
Virus Varicelle Zona (VZV)	288	0	0	151	1	1	197	1	0
Entérovirus	189	0	0	82	1	0	115	0	0
Rubéole	52	0	0	53	2	1	66	1	1
Autres	4	0	0	14	0	0	2	0	0
Total	5430	134	30	4906	160	58	4667	121	42

Tableau DPN21. Infection après signe d'appel échographique en 2010

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus positifs*	% fœtus positifs / fœtus étudiés
Hypotrophie fœtale isolée	563	17	3,0%
Dilatation ventriculaire cérébrale	305	9	3,0%
Hydramnios	268	1	0,4%
Anse intestinale hyperéchogène	216	10	4,6%
Tableau polymalformatif ou anomalies échographiques multiples	193	15	7,8%
Anasarque, hydramnios, hygromas	172	18	10,5%
Autres anomalies cérébrales	116	8	6,9%
MFIU (mort fœtale in utero)	80	4	5,0%
Oligoamnios, anamnios	46	2	4,3%
Anomalie cardiaque isolée	34	2	5,9%
Microcéphalie fœtale isolée	26	1	3,8%
Calcifications hépatiques	22	1	4,5%
Anomalie oculaire isolée	5	0	0,0%
Autres	238	6	2,5%

* 1% des données sont manquantes

Interféron mesuré, associé à la recherche de virus

Tableau DPN22. Description de l'interféron mesuré en 2010

	Liquide amniotique			Sang fœtal		
	>=25ui	<25ui	total	>=2ui	<2ui	total
IFN alpha avec au moins un virus détecté	0	6	6	0	1	1
IFN alpha sans virus détecté	3	411	414	2	5	7
Total	3	417	420	2	6	8

Activité d'hématologie et d'immunologie

En 2010, aucune analyse ni d'hématologie ni d'immunologie n'a été déclarée dans le rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal. L'explication est l'évolution des pratiques vers l'utilisation de génétique moléculaire pour les mêmes diagnostics qui sont donc comptabilisés dans cette partie du rapport.

Biochimie fœtale

Maladies héréditaires du métabolisme

La recherche de maladies héréditaires du métabolisme sur antécédent familial 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 DPN23. Evolution des maladies héréditaires détectées sur antécédent familial de 2008 à 2010

	Nombre de fœtus étudiés			Nombre de fœtus atteints			% fœtus atteints / fœtus étudiés			Nombre d'IMG		
	2008	2009	2010	2008	2009	2010	2008	2009	2010	2008	2009	2010
Maladies de surcharges lysosomales	64	55	51	9	22	13	14,1%	40,0%	25,5%	9	21	12
Aciduries organiques	15	10	9	1	2	2	6,7%	20,0%	22,2%	1	2	1
Aminoacidopathies	31	22	13	3	2	1	9,7%	9,1%	7,7%	1	2	1
Autres diagnostics	6	6	15	2	1	2	33,3%	16,7%	13,3%	1	1	1
Total	116	93	88	15	27	18	12,9%	29,0%	20,5%	12	26	15

Certains signes d'appel échographiques tels que hygromas, oedèmes et épanchements, retards de croissance intra-utérin ou anomalies des organes génitaux font rechercher l'une ou l'autre des maladies du tableau DPN24.

Tableau DPN24. Maladies héréditaires détectées sur signes d'appel échographique en 2010

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus étudiés / fœtus atteints	Nombre d'IMG
Maladies lysosomales	7	0	0,0%	0
Maladies de surcharge	105	3	2,9%	1
Pathologie peroxysomale généralisée	2	0	0,0%	0
Smith-Lemli-Opitz	120	2	1,7%	2
Autre	34	3	8,8%	2
Total	268	8	3,0%	5

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) et est donc généralement peu conclusive en tant que telle.

Tableau DPN25. Evolution de l'activité d'hormonologie fœtale entre 2008 et 2010

	Nombre de fœtus étudiés			Nombre de fœtus atteints			Nombre d'IMG réalisées		
	2008	2009	2010	2008	2009	2010	2008	2009	2010
Dosages hormonaux liés à des anomalies des organes génitaux	80	80	60	13	39	35	8	3	5
Anomalies du bilan thyroïdien / Déficit en 21-hydroxylase	10	15	5	6	4	1	3	0	0
Autres	0	7	2	0	7	1	0	2	0
Total	90	102	67	19	50	37	11	5	5

Autres dosages biochimiques

On observe une diminution des dosages d'enzymes digestives et d'étude de la fonction rénale fœtale faits à l'occasion de prélèvements de liquide amniotique. Ces dosages sont souvent complémentaires d'autres explorations, leur diminution est à rapprocher de celle des amniocentèses en 2010.

Tableau DPN26. Evolution des autres dosages biochimiques

	Nombre de prélèvements fœtaux		
	2008	2009	2010
Enzymes digestives	1501	1907	776
Fonction rénale fœtale	203	208	157
Différenciation de poches (grossesse gémellaire)	415	804	756
Pureté du sang fœtal	180	120	174
Liquides d'épanchement et œdème	66	63	81
Autres	41	73	77
Total	2406	3175	2021

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

Les nombres des dosages d'alpha-fœtoprotéine (AFP) et d'acétylcholinestérase (AChE) dans le liquide amniotique ont diminué surtout sur les indications «dosages systématiques» et «signes d'appel échographiques» en raison d'une part de la diminution du nombre global d'amniocentèses (liée au dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre), d'autre part probablement en raison des progrès de l'échographie fœtale qui ne nécessite plus systématiquement une vérification biochimique des spina bifida typiques. L'indication «AFP maternelle ≥ 2.5 MoM» a diminué aussi du fait de la diminution du dosage de l'AFP au cours des dosages marqueurs sériques du 2nd trimestre. Le nombre total de fœtus atteints de spina bifida diagnostiqués sur l'électrophorèse des cholinestérases a diminué de 37% (tableau DPN28). L'évolution des naissances d'enfants atteints de spina bifida devra être surveillée dans les années à venir.

Tableau DPN 27. Evolution du dosage de l'AFP du liquide amniotique entre 2008 et 2010

Indications	Nombre de fœtus étudiés			AFP $\geq 2,5$ MoM		
	2008	2009	2010	2008	2009	2010
AFP maternelle sérique $\geq 2,5$ MoM	147	137	38	34	16	3
Signes échographiques évoquant un DFTN	159	179	74	83	90	36
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	976	990	910	73	71	64
Antécédent de DFTN	19	24	10	2	2	0
Antécédent de syndrome néphrotique	16	1	0	0	1	0
Dosages systématiques	12554	11471	7021	44	17	83
Total	13871	12802	8053	236	197	186

Tableau DPN28. Evolution du dosage ou électrophorèse des cholinestérasés du liquide amniotique de 2008 à 2010

	Nombre de fœtus étudiés			Nombre de fœtus atteints			% fœtus atteints/fœtus étudiés		
	2008	2009	2010	2008	2009	2010	2008	2009	2010
Total	10876	10118	6640	236	209	132	2,2%	2,1%	2,0%

Marqueurs sériques

Au cours de l'année 2010, 714 928 femmes enceintes ont choisi de faire un dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels associés ou non à la mesure de la clarté nucale. Les différents types de dépistage se répartissent en 40,5% de dépistage combiné du 1^{er} trimestre, 7,9% de dépistage séquentiel du 2^{ème} trimestre (c'est-à-dire prenant en compte la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre) et 51,6% de dépistage par les marqueurs sériques maternels seuls du 2^{ème} trimestre (figure DPN7). Par rapport à 2009, il existe une augmentation de 7,6% des femmes dépistées par les marqueurs sériques, cette évolution peut être expliquée par l'avancement du dépistage au premier trimestre d'une partie des femmes dépistées en fin d'année et l'entrée des femmes de 38 ans et plus dans le dépistage systématique versus l'amniocentèse de première intention (n=14 061, tableaux DPN30 et DPN31).

Figure DPN7. Evolution du nombre de femmes testées par marqueurs sériques

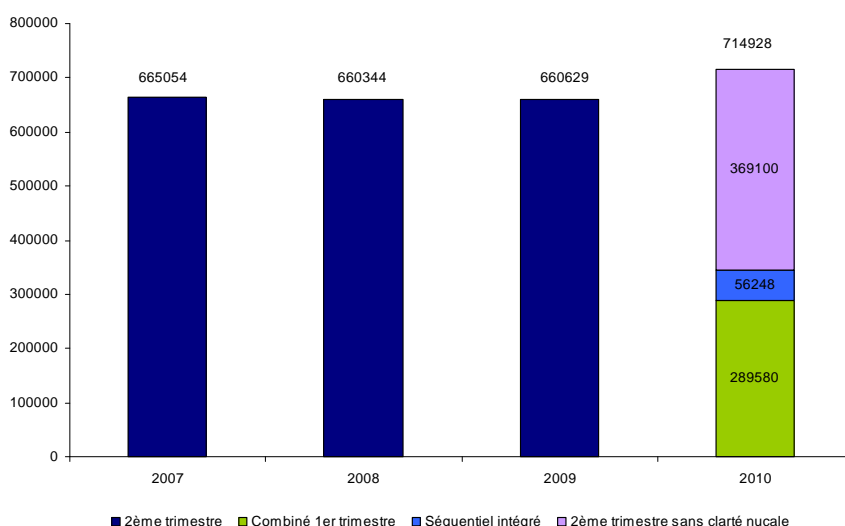


Figure DPN8. Evolution du nombre de marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre réalisés par les laboratoires entre 2007 et 2010

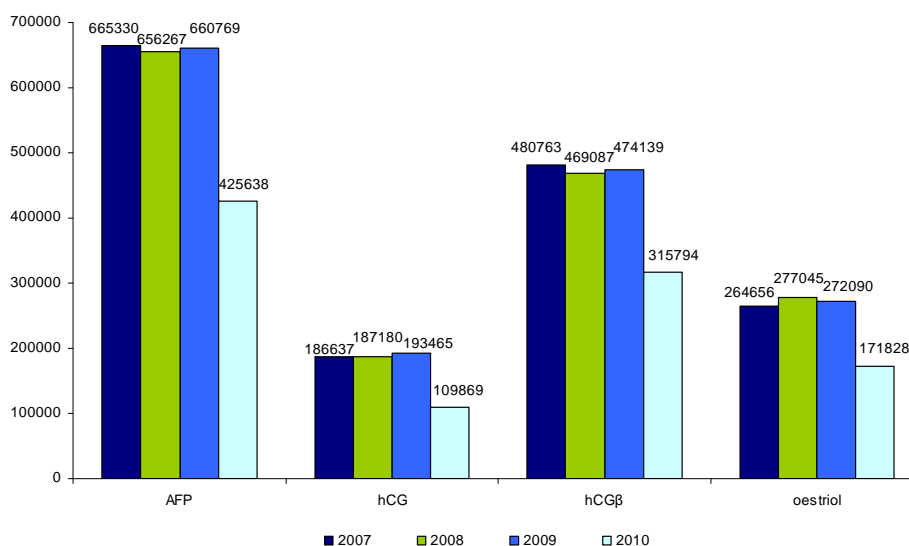


Tableau DPN29. Marqueurs sériques effectués au 1er trimestre en 2010

	PAPP-A	hCGβ	Autres
2010	289735	289734	0

Le nombre de femmes dans la zone à risque de trisomie 21 $\geq 1/250$ a diminué, passant de 8,8% en 2009 à 6,3% en 2010 pour l'ensemble de tous les tests (tableau DPN33). Ce taux de patientes « à risque » varie de façon importante en fonction du type de dépistage : il est de 3,7% et 3,8% (tableaux DPN30 et DPN31) respectivement pour les dépistages combinés à la mesure de la clarté nucale au 1^{er} et 2^{ème} trimestre contre 8,8% pour le dépistage par les marqueurs sériques maternels seuls du 2^{ème} trimestre (tableau DPN32). Les tests combinés du 1^{er} trimestre représentent 40,5% des dépistages et seulement 24% des tests positifs. Inversement, les tests par marqueurs sériques seuls du 2^{ème} trimestre représentent 52% des tests et 71% des tests positifs. Pour tous les types de dépistage le taux de patientes dans la zone à risque dépend beaucoup de leur âge. Cette diminution globale et importante des patientes considérées comme « à risque augmenté de trisomie 21 » a fait considérablement diminuer le nombre de caryotypes foetaux réalisés sur des prélèvements invasifs.

On note que le nombre de caryotypes renseignés par les laboratoires de biochimie n'est certainement pas exhaustif puisqu'il est inférieur de 29% au chiffre déclaré par les laboratoires de cytogénétique (20 107 vs 28 199). Il est en effet difficile pour les laboratoires de biochimie de suivre l'ensemble des femmes ayant eu un dépistage positif. Ce point devrait s'améliorer si les laboratoires de cytogénétique envoient bien le double du résultat du caryotype au laboratoire de biochimie qui a fait le dépistage, comme cela a été acté avec l'ACLF (Association des Cytogénéticiens de Langue Française). D'autre part, il existe probablement un biais de sélection en faveur des cas de trisomie 21 diagnostiqués puisque les laboratoires de biochimie et de cytogénétique rapportent presque le même nombre de cas, respectivement 709 et 711 cas.

Pour les résultats de caryotypes disponibles dans les laboratoires de biochimie, les pourcentages observés sont surestimés parce que les laboratoires ont plus de difficultés à récupérer les résultats de caryotypes normaux. Cependant en faisant l'hypothèse que ce biais de déclaration est le même quels que soit l'âge des femmes et les différents types de tests, la comparaison des indicateurs donne probablement une bonne indication des variations de performances selon l'âge et les différents tests. A partir de ces résultats, on peut estimer que la vraie valeur prédictive positive se trouve entre les deux estimations extrêmes suivantes : la fréquence des trisomies 21 déclarées parmi les femmes dépistées à risque et la fréquence des trisomies 21 parmi les résultats de caryotypes disponibles. On observe ainsi que les estimations de la valeur prédictive positive du dépistage de la trisomie 21 se trouvent entre 1,6 et 3,5% en 2010 contre 0,95 à 2,1% en 2009, soit une augmentation d'environ 60% (tableaux DPN33 et DPN34). Cette tendance est comparable à celle observée avec les bilans de cytogénétique qui indique une augmentation de 1,3% à 2,5% (+52%). L'efficacité du dépistage est plus élevée pour les tests combinés et séquentiels du 1^{er} (3,6 à 7,1%) et 2^{ème} (2,1 à 5,5%) trimestre que celle du dépistage par marqueurs sériques seuls du 2^{ème} trimestre (0,9 à 2%). Ces indicateurs varient peu avec l'âge pour le dépistage combiné du 1^{er} trimestre (3,4 à 7,1% pour les patientes de moins de 38 ans vs 3,8 à 7,3% pour celles de plus de 38 ans). En revanche, l'efficacité prédictive est plus élevée de 60 % chez les femmes de plus de 38 ans que chez celles de moins de 38 ans pour les tests du 2^{ème} trimestre avec (4,5% vs 7,3%) et sans (1,7% vs 2,8%) mesure échographique de la clarté nucale (tableaux DPN30, DPN31, DPN32).

Tableau DPN30. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques par test combiné effectué au 1er trimestre, en 2010

Test combiné du 1 ^{er} trimestre 2010	Nb de femmes testées	Nb de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testée	Nb de caryotypes renseignés*	Nb de Trisomie 21**	% de trisomie 21 / caryotypes	Nb d'autres anomalies déséquilibrées***	% d'autres anomalies déséquilibrées / caryotypes
<= 34 ans	230609	4472	1,9%	2180	147	6,7%	63	2,9%
35-37 ans	36160	2274	6,3%	1104	85	7,7%	32	2,9%
Total < 38 ans	266769	6746	2,5%	3284	232	7,1%	95	2,9%
>= 38 ans	22811	4099	18,0%	2097	154	7,3%	73	3,5%
Total	289580	10845	3,7%	5390	385	7,1%	167	3,1%

*3% des données sont manquantes (concerne 3 centres)

**1% des données sont manquantes (concerne 2 centres)

***1% des données sont manquantes (concerne 2 centres)

Tableau DPN31. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques par test séquentiel intégré, en 2010

Test séquentiel du 2 ^{ème} trimestre 2010	Nb de femmes testées	Nb de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testée	Nb de caryotypes renseignés*	Nb de Trisomie 21	% de trisomie 21 / caryotype	Nb d'autres anomalies déséquilibrées**	% d'autres anomalies déséquilibrées / caryotypes
<= 34 ans	46251	876	1,9%	356	16	4,5%	6	1,7%
35-37 ans	6320	492	7,8%	172	8	4,7%	1	0,6%
Total < 38 ans	52571	1368	2,6%	528	24	4,5%	7	1,3%
>= 38 ans	3677	790	21,5%	288	21	7,3%	1	0,3%
Total	56248	2158	3,8%	816	45	5,5%	8	1,0%

*2% des données sont manquantes (concerne 2 centres)

**1% des données sont manquantes (concerne 1 centres)

Tableau DPN32. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques par test du 2^{ème} trimestre non combiné à la clarté nucale, en 2010

Marqueurs sériques seuls 2 ^{ème} trimestre 2010	Nb de femmes testées	Nb de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testée	Nb de caryotypes renseignés *	Nb de Trisomie 21	% de trisomie 21 / caryotypes	Nb d'autres anomalies déséquilibrées**	% d'autres anomalies déséquilibrées / caryotypes
<= 34 ans	305685	14563	4,8%	6505	94	1,4%	40	0,6%
35-37 ans	41529	7798	18,8%	3173	69	2,2%	18	0,6%
Total < 38 ans	347214	22361	6,4%	9678	163	1,7%	58	0,6%
>= 38 ans	21886	9843	45,0%	4215	117	2,8%	37	0,9%
Total	369100	32206	8,7%	13901	279	2,0%	95	0,7%

*3% des données sont manquantes (concerne 3 centres)

**1% des données sont manquantes (concerne 1 centres)

Tableau DPN33. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques en 2010, quel que soit le trimestre de dépistage

Ensemble des tests 2010	Nb de femmes testées	Nb de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testée	Nb de caryotypes renseignés*	Nb de Trisomie 21**	% de trisomie 21 / caryotypes	Nb d'autres anomalies déséquilibrées***	% d'autres anomalies déséquilibrées / caryotypes
<= 34 ans	582545	19911	3,4%	9041	257	2,8%	109	1,2%
35-37 ans	84009	10564	12,6%	4449	162	3,6%	51	1,1%
Total < 38 ans	666554	30475	4,6%	13490	419	3,1%	160	1,2%
>= 38 ans	48374	14732	30,5%	6600	292	4,4%	111	1,7%
Total	714928	45209	6,3%	20107	709	3,5%	270	1,3%

*3% des données sont manquantes (concerne 3 centres)

**0,4% des données sont manquantes (concerne 2 centres)

***1% des données sont manquantes (concerne 2 centres)

Tableau DPN34. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques au 2^{ème} trimestre, en 2009

Marqueurs sériques seuls 2 ^{ème} trimestre 2009	Nb de femmes testées	Nb de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testée	Nb de caryotypes renseignés	Nb de Trisomie 21	% de trisomie 21 / caryotypes	Nb d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées / caryotypes
<= 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%
Total < 38 ans	626316	42607	6,8%	19442	341	1,8%	117	0,6%
>= 38 ans	34313	15516	45,2%	6542	209	3,2%	62	0,9%
Total	660629	58123	8,8%	25984	550	2,1%	179	0,7%

Les laboratoires de biochimie rapportent 38 cas de naissance d'enfants atteints de trisomie 21 chez des femmes dépistées à risque et n'ayant pas souhaité faire un diagnostic prénatal.

Tableau DPN35. Femmes dépistées à risque (au seuil de 1/250), n'ayant pas souhaité faire un diagnostic et ayant accouché d'un enfant porteur de trisomie 21

	Tests combinés du 1 ^{er} trimestre	Tests séquentiels intégrés	Tests du 2 ^{ème} trimestre
	N	N	N
<= 34 ans	2	1	6
35-37 ans	3	1	5
>= 38 ans	5	2	13
Total	10	4	24

% : pourcentage de naissances trisomiques 21 par rapport à l'ensemble des femmes à risque dépistées

Le nombre de cas de faux négatifs déclarés par les laboratoires est de 152 soit un taux de détection de 82% de l'ensemble des cas de trisomie 21 identifiés par les laboratoires (n = 861). Ce nombre de faux négatif est probablement sous-estimé ; Il est vraisemblablement supérieur et le taux de détection inférieur à 82%.

Dans tous les cas, cette estimation permet de connaître la borne supérieure du taux de détection de la trisomie 21 avec le dispositif actuel (48% de marqueurs sériques combinés à l'échographie au 1^{er} ou au 2^{ème} trimestre). Cette estimation du « seuil maximum possible » du taux de détection varie avec l'âge des femmes : il est de 72% pour les femmes de moins de 34 ans, 84% pour les femmes de 35-37 ans et 92% pour les femmes de plus de 38 ans.

Tableau DPN36. Anomalies chromosomiques déséquilibrées non dépistées par marqueurs sériques, quelle que soit la méthode utilisée, en 2010

Anomalies	<=34 ans	35-37 ans	>=38 ans	Total
Trisomie 21	100	30	22	152
Trisomie 18	21	8	16	45
Trisomie 13	6	8	3	17
Syndrome de Turner et syndromes associés	6	1	1	8
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	2	1	1	4
Triploïdies	11	1	0	12
Trisomie X	0	0	0	0
47 XYY et Autres dysgonosomies	2	1	0	3
Autres anomalies déséquilibrées	37	5	4	46

En conclusion, les tests incluant la mesure de la clarté nucale (test combiné du 1^{er} trimestre et test séquentiel) placent moins de femmes enceintes dans la zone à risque élevé donc génèrent moins de prélèvements invasifs sans diminuer le taux de diagnostics positifs de trisomie 21.