

Diagnostic prénatal 2011

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..

La quasi-totalité des centres de diagnostic prénatal (DPN) ont transmis leur bilan d'activité pour l'année 2011. Cependant, trois centres ayant eu une activité en 2011 n'ont pas transmis leurs données : l'hôpital Zobda Quitman de Fort de France pour la cytogénétique, le laboratoire INTS de Paris 15^{ème} pour la génétique moléculaire et le laboratoire Chatron Monier Lochu de Clermont Ferrand pour la biochimie des 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 19 mars 2013 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. Le nombre de laboratoires autorisés est très hétérogène entre les différents types d'activité.

Le dépistage combiné de la trisomie 21 au 1er trimestre de la grossesse intégrant l'âge de la femme enceinte, les marqueurs sériques maternels et l'échographie fœtale (mesure de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale du fœtus vers 12 semaines d'aménorrhée) a été instauré en 2010 et a subi une importante progression en 2011 avec plus de 1000 nouveaux échographistes qui ont obtenu leur numéro d'identifiant afin que leurs mesures soient prises en compte. Les chiffres fournis par les rapports d'activité des laboratoires de biochimie et des laboratoires de cytogénétique montrent que depuis la mise en place de ce dépistage le nombre des prélèvements invasifs (amniocentèses et biopsies de villosités chorales) a encore diminué (-19% entre 2010 et 2011), ce qui était l'un des objectifs de la mise en place de ce dépistage combiné.

Il était primordial de surveiller l'efficacité de ce dépistage puisque la combinaison de paramètres échographiques opérateurs-dépendants avec les paramètres biochimiques peut être responsable d'un trop petit nombre de femmes enceintes dans la zone à risque, donc d'un déficit de dépistage. Le nombre de trisomies 21 diagnostiquées en période prénatale a continué d'augmenter (1942 en 2011 contre 1908 en 2007). Parallèlement, le nombre de diagnostics post-natals a augmenté en 2011 passant à 535 (contre 453 en 2010) ; cette augmentation ne se confirme pas en 2012 (488). Néanmoins, une surveillance extrêmement précise et attentive a été mise en place sur les années 2010-2012, par un recueil de l'ensemble des données individuelles de biochimie et d'échographie du dépistage combiné au 1er trimestre de la grossesse. Ce travail (qui vient d'être officiellement apporté aux missions de l'Agence) a mis en évidence que la médiane des mesures échographiques était plus faible que le chiffre théorique attendu, ce qui est responsable du chiffre faible de patientes dans la zone à risque (3% au lieu de 5%). Cette information a été transmise à toutes les instances de professionnels concernés (organismes de formation agréés par la HAS, réseaux de santé périnatale) afin d'apporter une aide à l'évaluation des pratiques professionnelles des échographistes par eux-mêmes.

Tableau DPN1. Résumé de l'activité de DPN en 2011

	Nombre de laboratoires autorisés	Nombre de laboratoires ayant eu une activité en 2011	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de diagnostics positifs
Cytogénétique	72	67*	45 043	3971
Génétique moléculaire	54	51**	2 783	569
Biologie infectieuse	47	46		
<i>Parasitologie seule</i>		23	1 228	84
<i>Virologie seule</i>		26	4 952	166
Hématologie / immunologie	2	2	3	1
Biochimie fœtale et marqueurs sériques	106	97***		
<i>Maladies héréditaires sur antécédent familial</i>		5	80	12
<i>Hormonologie</i>		6	79	47
<i>Défaut de fermeture du tube neural</i>		23	4 516	153
<i>Marqueurs sériques</i>		82	679481 ^(a)	784 ^(b)

* 72 centres autorisés à pratiquer l'activité de cytogénétique. 66 ont déclarés une activité et 1 centre n'a pas envoyé son rapport d'activité avant le gel de base (HOPITAL ZOBDA QUITMAN, Fort de France)

** Parmi les 51 centres de génétique moléculaire, un centre ayant eu une activité en 2011 n'a pas envoyé son rapport: LABM INTS (PARIS 15EME)

*** Parmi les 97 centres de biochimie marqueurs sériques, un centre ayant eu une activité en 2011 n'a pas envoyé son rapport: le LABORATOIRE CHATRON MONIER LOCHU (Clermont Ferrand)

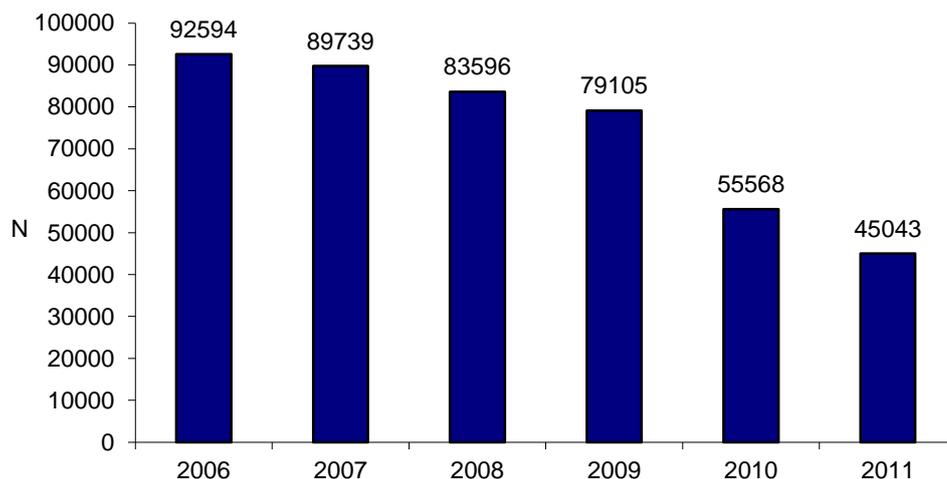
(a) Nombre de femmes testées

(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 avait été très importante (-30% par rapport à 2009), et continue en 2011 (-19% par rapport à 2010) (figure DPN1). La diminution des caryotypes fœtaux s'explique par la diminution des examens pour indications (tableaux DPN5 et DPN6) :

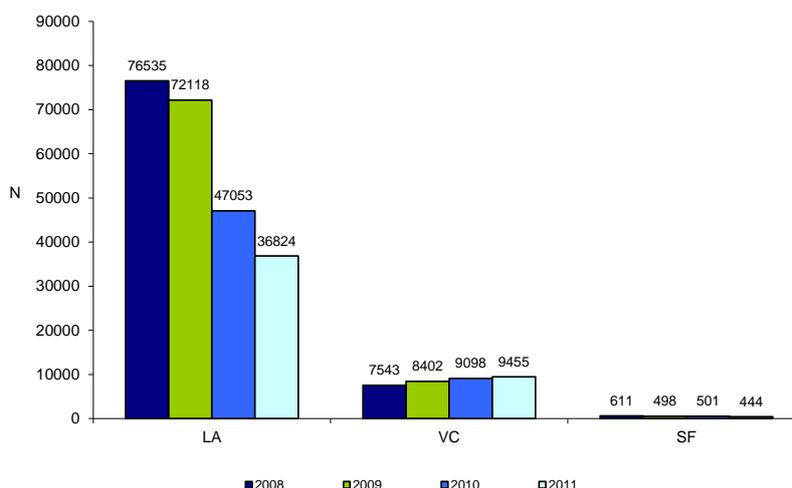
- «âge maternel supérieur à 38 ans». Cette indication ne représente plus que 7,5% en 2011 (contre 12% des indications en 2010 et 31% en 2009)
- «signes d'appel biologiques» (-21% entre 2011 et 2010).

Cette modification des pratiques de prescription des caryotypes fœtaux est liée à la mise en place du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre de la grossesse depuis début 2010 et à sa montée en charge importante sur les années 2010 et 2011. Le détail des types de prélèvements réalisés montre que cette baisse s'observe sur les prélèvements de liquide amniotique mais pas sur les prélèvements de villosités chorales qui augmentent encore en 2011 (+4%) (figure DPN2). La proportion de caryotypes fœtaux réalisés au 1^{er} trimestre de la grossesse augmente dans le même temps où le nombre total de prélèvements diminue. Néanmoins, un 2^{ème} prélèvement est nécessaire pour établir le caryotype fœtal dans 7% des cas, pour « confirmation diagnostique » ou « échec du 1^{er} prélèvement » (tableau DPN2), en augmentation par rapport à 2010, 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

	2008		2009		2010		2011	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Premier prélèvement	82770	96,9%	79121	96,7%	54512	95,0%	44164	93,1%
Deuxième prélèvement (ou plus)								
Pour échec du 1er prélèvement	476	0,9%	547	0,7%	490	0,9%	425	0,9%
Pour confirmation diagnostique	2180	4,1%	2146	2,6%	2371	4,1%	2839	6,0%
Nombre de prélèvement total	85426		81814		57373		47428	

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



* LA : Liquide amniotique, VC : Villosité chorale, SF : Sang fœtal

Anomalies diagnostiquées

En 2011, 10% d'anomalies ont été diagnostiquées (4612/45043) dont 3 971 (8,8%) anomalies déséquilibrées. La moitié des anomalies déséquilibrées (49%) sont des trisomies 21, 16% des trisomies 18, 16% des dysgonosomies, 6% des trisomies 13 et 13% d'autres anomalies déséquilibrées (tableau DPN3).

Le nombre total d'anomalies déséquilibrées diagnostiquées est quasiment stable entre 2010 et 2011 (+14 cas). Mais cette stagnation dépend du type d'anomalies diagnostiquées (tableau DPN3) :

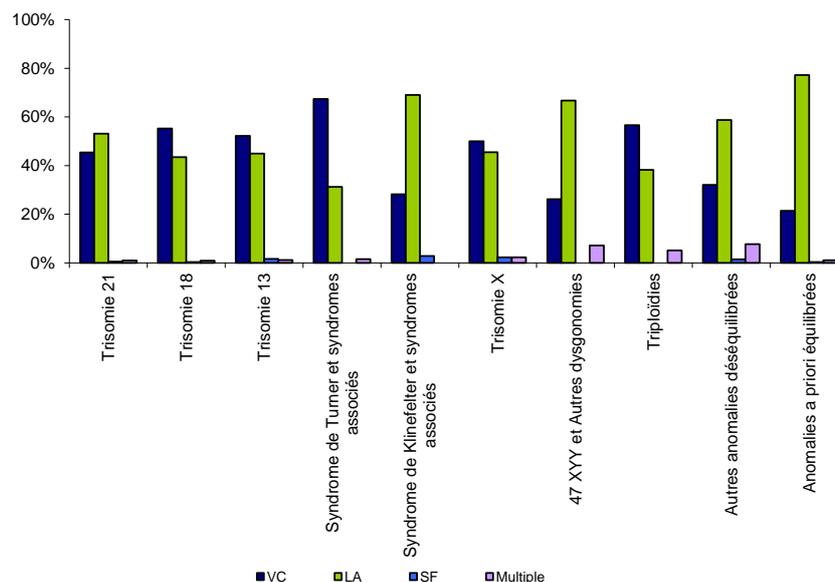
- le nombre de cas de trisomies 21 est stable (+0,4%) (tableau DPN3)
- le nombre de cas de trisomies 18 a augmenté pour retrouver le niveau de 2009. Le nombre de cas diagnostiqués à la suite d'un dépistage par marqueur sérique a augmenté depuis 2009 (+15), ainsi que le nombre de cas diagnostiqués sur signes d'appels échographiques (+37), alors que les cas diagnostiqués chez les femmes de plus de 38 ans ont beaucoup diminué (-61) du fait de la forte chute de cette indication (tableau DPN7)
- le nombre de diagnostics de trisomie 13 augmente de 3,4% tandis que le nombre de diagnostic pour syndrome de Turner diminue de 6% (tableau DPN3)
- le diagnostic des autres anomalies déséquilibrées (qui sont essentiellement des anomalies de structure des chromosomes) a augmenté de 618 en 2009 à 640 en 2011. la forte diminution du nombre de cas diagnostiqués chez les femmes de plus de 38 ans a été compensée par les cas diagnostiqués sur signes d'appel échographiques (tableau DPN3).

Tableau DPN3. Caryotypes fœtaux et anomalies chromosomiques diagnostiquées

Anomalies	2008			2009			2010			2011		
	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées	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%	1942	4,3%	48,9%
Trisomie 18	610	0,7%	15,5%	657	0,8%	16,4%	622	1,1%	15,7%	650	1,4%	16,4%
Trisomie 13	237	0,3%	6,0%	234	0,3%	5,8%	237	0,4%	6,0%	245	0,5%	6,2%
Syndrome de Turner et syndromes associés	342	0,4%	8,7%	358	0,5%	8,9%	358	0,6%	9,0%	337	0,7%	8,5%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	109	0,1%	2,8%	103	0,1%	2,6%	79	0,1%	2,0%	71	0,2%	1,8%
Trisomie X	83	0,1%	2,1%	60	0,1%	1,5%	55	0,1%	1,4%	44	0,1%	1,1%
47 XYY et Autres dysgonosomies	88	0,1%	2,2%	68	0,1%	1,7%	58	0,1%	1,5%	42	0,1%	1,1%
Triploïdies*							120	0,2%	3,0%	136	0,3%	3,4%
Autres anomalies déséquilibrées	576	0,7%	14,6%	618	0,8%	15,4%	494	0,9%	12,5%	504	1,1%	12,7%
Total des anomalies déséquilibrées	3948	4,7%	100,0%	4016	5,1%	100,0%	3957	7,1%	100,0%	3971	8,8%	100,0%
Anomalies a priori équilibrées	746	0,9%		787	1,0%		627	1,1%		641	1,4%	
Total des anomalies	4694	5,6%		4803	6,1%		4584	8,2%		4612	10,2%	
Caryotypes fœtaux	83596			79105			55568			45043		

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

Figure DPN3. Fréquence des types de prélèvements selon les anomalies diagnostiquées en 2011



* LA : Liquide amniotique, VC : Villosité chorale, SF : Sang fœtal

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

	2008		2009		2010		2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Trisomie 21	596	30,8%	628	32,7%	775	40,1%	882	45,9%
Trisomie 18	285	24,1%	327	49,8%	331	53,2%	359	55,7%
Trisomie 13	115	16,4%	114	48,7%	122	51,5%	128	52,9%
Syndrome de Turner et syndromes associés	202	17,7%	227	63,4%	256	71,5%	227	68,4%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	10	71,5%	7	6,8%	14	17,7%	20	28,2%
Trisomie X	10	20,6%	5	8,3%	9	16,4%	22	51,2%
47 XYY et Autres dysgonosomies	13	40,1%	6	8,8%	14	24,1%	11	28,2%
Triploïdies					60	50,0%	77	59,7%
Autres anomalies déséquilibrées	139	51,5%	186	30,1%	155	30,8%	162	34,8%
Total des anomalies déséquilibrées	1370	34,6%	1500	37,9%	1736	43,8%	1888	48,6%
Anomalies a priori équilibrées	85	53,2%	94	11,9%	130	20,6%	137	21,6%
Total des anomalies	1455	31,7%	1594	34,8%	1866	40,7%	2025	44,8%

Le nombre de diagnostics prénatals a fortement diminué depuis 2008 de 83 596 à 45 043 (- 46%) alors que le nombre d'anomalies déséquilibrées est relativement stable. Pendant cette période, le nombre de naissances en France est resté stable (de 837 242 à 835 703). La répartition en pourcentage des indications des prélèvements fœtaux a beaucoup évolué avec une diminution importante des indications « pour âge maternel ≥ 38 ans » (de 31% en 2009 à 7,5% en 2011) et une augmentation de l'indication « signes d'appel biologiques » (de 42% en 2009 à 49% en 2011) et « autres signes d'appel échographiques » (15% en 2009 à 25% en 2011) (tableau DPN5). Les laboratoires ont distingué les indications pour les différents types de marqueurs sériques, ce qui permet de connaître les différentes valeurs prédictives positives des différents types de dépistages de la trisomie 21: 6% pour le test combiné du 1^{er} trimestre, 2,6% pour le test séquentiel intégré et 1,9% pour les marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre (tableaux DPN6 et DPN8). Le nombre de caryotypes pour « autres signes d'appel échographiques » a un peu diminué en valeur absolue (de 12 140 en 2009 à 11 404 en 2011) (tableau DPN5).

La fréquence des diagnostics positifs d'une anomalie chromosomique déséquilibrée a augmenté, passant de 5,1% en 2009, 7,1% en 2010 à 8,8% en 2011, sur l'ensemble de toutes les indications (tableau DPN6). Mais cet indicateur dépend beaucoup des indications de prélèvement : ce sont les indications « clarté nucale augmentée de façon isolée » et « autres signes d'appel échographiques » qui sont les indications qui fournissent le plus d'anomalies diagnostiquées (tableau DPN6), respectivement 28% et 38% et qui ont la

valeur prédictive positive la plus élevée, 31% et 13%. Néanmoins, la fréquence des diagnostics d'anomalies chromosomiques pour l'indication « signes d'appel biologiques » a augmenté passant de 1,9% en 2009, à 3,5% en 2010 et 5% en 2011 pour l'ensemble des différents types de tests de marqueurs sériques (tableau DPN6). Cette augmentation est à mettre en relation avec la montée en charge du dépistage combiné au 1^{er} trimestre de la grossesse.

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

Indications de prélèvement	2008				2009				2010				2011			
	Caryotypes fœtaux		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes fœtaux		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes fœtaux		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes fœtaux		Anomalies déséquilibrées	
	N	%	N	%	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%	826	1,8%	89	2,2%
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%	1623	3,6%	31	0,8%
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%	3628	8,1%	1119	28,2%
Autres signes d'appel échographiques	12117	14,5%	1659	42,0%	12140	15,3%	1647	41,0%	12017	21,6%	1516	38,3%	11404	25,3%	1508	38,0%
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%	22175	49,2%	1101	27,7%
Autre	1482	1,8%	37	0,9%	1665	2,1%	44	1,1%	1983	3,6%	52	1,3%	2002	4,4%	57	1,4%
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%	3385	7,5%	66	1,7%
Total	83596		3948		79105		4016		55568		3957		45043		3971	

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

Indications de prélèvement	2008			2009			2010			2011		
	Caryotypes fœtaux	Anomalies déséquilibrées		Caryotypes fœtaux	Anomalies déséquilibrées		Caryotypes fœtaux	Anomalies déséquilibrées		Caryotypes fœtaux	Anomalies déséquilibrées	
	N	N	%	N	N	%	N	N	%	N	N	%
Anomalies chromosomiques parentales	745	43	5,8%	788	79	10,0%	793	55	6,9%	826	89	11,0%
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1886	28	1,5%	1640	38	2,3%	1654	39	2,4%	1623	31	1,9%
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%	3628	1119	31,0%
Autres signes d'appel échographiques	12117	1659	13,7%	12140	1647	13,6%	12017	1516	12,6%	11404	1508	13,0%
Signes d'appel biologiques total : risque $\geq 1/250$	34513	621	1,8%	33135	616	1,9%	28199	989	3,5%	22175	1101	5,0%
<i>marqueurs sériques du 1er trimestre avec risque $\geq 1/250$</i>							5202	396	7,6%	8912	737	8,3%
<i>marqueurs sériques séquentiels intégrés avec risque $\geq 1/250$</i>							1686	67	4,0%	2063	71	3,4%
<i>marqueurs sériques du 2ème trimestre avec risque $\geq 1/250$</i>							16587	399	2,4%	9928	252	2,5%
<i>marqueurs sériques de test inconnu avec risque $\geq 1/250$</i>							4724	127	2,7%	1272	41	3,2%
Autre	1482	37	2,5%	1665	44	2,6%	1983	52	2,6%	2002	57	2,8%
Age maternel isolé ou sans motif médical	27884	707	2,5%	24378	655	2,7%	6615	159	2,4%	3385	66	1,9%
Total	83596	3948	4,7%	79105	4016	5,1%	55568	3957	7,1%	45043	3971	8,8%

Tableau DPN7. Anomalies fœtales diagnostiquées en fonction des principales indications

	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Autres indications	Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autre signes échographiques					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	
Anomalies chromosomiques détectées en 2011										
Trisomie 21	800	41,2%	595	30,6%	479	24,7%	29	1,5%	39	1942
Trisomie 18	42	6,5%	205	31,5%	390	60,0%	7	1,1%	6	650
Trisomie 13	26	10,6%	60	24,5%	153	62,4%	4	1,6%	2	245
Syndrome de Turner et syndromes associés	52	15,4%	152	45,1%	119	35,3%	5	1,5%	9	337
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	26	36,6%	10	14,1%	22	31,0%	7	9,9%	6	71
Trisomie X	23	52,3%	5	11,4%	7	15,9%	4	9,1%	5	44
47 XYY et Autres dysgonosomies	17	40,5%	3	7,1%	14	33,3%	1	2,4%	7	42
Triploïdies	19	14,0%	18	13,2%	96	70,6%	0	0,0%	3	136
Autres anomalies déséquilibrées	96	19,0%	71	14,1%	228	45,2%	9	1,8%	100	504
Total anomalies déséquilibrées	1101	27,7%	1119	28,2%	1508	38,0%	66	1,7%		3971
Anomalies a priori équilibrées	154		23		80		17		367	641
Total caryotypes effectués en 2011	22175		3628		11404		3385		4451	45043
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 en 2011

Anomalies chromosomiques détectées	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$				
	1er trimestre	Séquentiels intégrés	2ème trimestre	Test inconnu	Total
Trisomie 21	532	54	185	29	800
Trisomie 18	34	3	3	2	42
Trisomie 13	18	0	6	2	26
Syndrome de Turner et syndromes associés	34	5	10	3	52
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	12	3	10	1	26
Trisomie X	17	0	6	0	23
47 XYY et Autres dysgonosomies	10	2	4	1	17
Triploïdies	16	0	3	0	19
Autres anomalies déséquilibrées	64	4	25	3	96
Total anomalies déséquilibrées	737	71	252	41	1101
Anomalies a priori équilibrées	57	15	70	12	154
Nombre total de caryotypes effectués	8912	2063	9928	1272	22175

Issue des grossesses

Les issues de grossesse non renseignées après un diagnostic de trisomie 21 représentent presque 14% des cas diagnostiqués, la fréquence des interruptions médicales de grossesse (IMG) ne peut donc pas être estimée directement. Malgré tout, dans la majorité des situations, lorsque la femme enceinte choisit d'opter pour un caryotype fœtal (diagnostic invasif), elle recourt souvent à l'IMG si le résultat montre une anomalie. Bien sûr, le recours à une IMG reste lié au type d'anomalie, à sa gravité et probablement aux signes échographiques associés.

Tableau DPN9. Issue des grossesses selon la pathologie diagnostiquée en 2011

	Né vivant		Interruption médicale de grossesse		Perte fœtale		Mort-né ou mort néonatale précoce		Non renseigné		Total N
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Trisomie 21	73	3,9	1559	83,5	43	2,3	2	0,1	267	13,7	1944
Trisomie 18	8	1,3	514	82	43	6,9	7	1,1	78	12,0	650
Trisomie 13	4	1,7	208	86	14	5,8	2	0,8	17	6,9	245
Syndrome de Turner et syndromes associés	54	16,5	203	62,1	33	10,1	1	0,3	46	13,6	337
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	33	48,5	9	13,2	5	7,4	0	0	26	35,6	73
Trisomie X	21	51,2	10	24,4	0	0	0	0	13	29,5	44
47 XYY et Autres dysgonosomies	25	62,5	6	15	1	2,5	0	0	10	23,8	42
Triploïdies	4	3,2	77	61,1	31	24,6	0	0	22	16,4	134
Autres anomalies déséquilibrées	91	18,3	305	61,2	32	6,4	4	0,8	72	14,3	504
Anomalies a priori équilibrées	494	80,9	25	4,1	6	1	1	0,2	116	18,1	642
Total	807		2916		208		17		667		4615

Autres recherches diagnostiques

Tableau DPN10. Diagnostics d'anomalies chromosomiques par FISH

	2009	2010	2011
Nombre de prélèvements pour lesquels un diagnostic de FISH interphasique a été réalisé	11353	11382	11439

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)			2011 (N=41 centres)		
	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	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	1	12	3
Echec pour caryotype	45	103	92	24	110	81	29	75	80
Total	48	116	94	32	125	88	30	87	83

Tableau DPN12. Recherche d'une anomalie chromosomique par analyse moléculaire

		2010	2011
Puces	Nombre de fœtus étudiés	210	422
	Nombre de fœtus pour lesquels un résultat d'anomalie pathogène a été rendu	40	96
Recherches d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire	Nombre de fœtus étudiés	569	2514
	Nombre de fœtus pour lesquels un résultat d'anomalie pathogène a été rendu	50	248
Total	Nombre de fœtus étudiés	779	2936
	Nombre de fœtus pour lesquels un résultat d'anomalie pathogène a été rendu	90	344

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 biopsie de villosités chorales continue toujours d'augmenter. 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 systématique à lui seul.

Génétique Moléculaire

Prélèvements sur tissus annexiels embryonnaires ou fœtaux

L'activité de génétique moléculaire en diagnostic prénatal est relativement stable entre 2008 et 2011. Au total, durant l'année 2011, 2 783 examens ont été réalisés, ce qui a permis la détection de 569 cas de fœtus atteints de maladie génétique. Une IMG a ensuite été réalisée dans 449 cas (tableau DPN13). 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 2011, plus de 269 maladies différentes ont fait l'objet d'un DPN. Il est important de noter que sous l'étiquette « autres affections » sont regroupées 249 pathologies montrant l'étendue des diagnostics prénatals proposés en France en 2011. 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 2011. La pathologie faisant l'objet le plus fréquemment de diagnostic prénatal reste la mucoviscidose (495 prélèvements fœtaux, dont 324 sur signes d'appel échographiques et 171 sur antécédent familial) (tableau DPN13).

Les diagnostics prénatals sur signes d'appel échographiques ont représenté, en 2011 au total, 917 demandes d'examen de génétique moléculaire prénatal (dont 781 pour les pathologies détaillées dans le tableau DPN13), soit environ un tiers des demandes, et ont permis de détecter 90 cas de fœtus atteints

(dont 72 pour les pathologies détaillées dans le tableau DPN13). 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 65 fœtus étudiés), 1,3% pour le syndrome de Prader Willi (1 cas détecté), 7,7% pour la dystrophie myotonique de Steinert (8 fœtus atteints), 6,2% pour la mucoviscidose (20 cas), près de 12% pour l'achondroplasie (22 cas atteints) et 100% pour la sclérose tubéreuse de Bourneville (21 fœtus atteints) (tableau DPN13).

Tableau DPN13. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie en 2011

	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	153	26	17,0%	25	96,2%
<i>Amyotrophie Spinale sur antécédent familial</i>	88	26	29,5%	25	96,2%
<i>Amyotrophie Spinale sur signe d'appel échographique</i>	65	0	0,0%	0	-
Béta-Thalassémie	21	6	28,6%	3	50,0%
Mucoviscidose	495	69	13,9%	60	87,0%
<i>Mucoviscidose sur antécédent familial</i>	171	49	28,7%	42	85,7%
<i>Mucoviscidose sur signe d'appel échographique</i>	324	20	6,2%	18	90,0%
Polykystose rénale autosomique récessive	26	7	26,9%	7	100,0%
Syndrome drépanocytaire majeur	226	38	16,8%	22	57,9%
Lié à l'X					
Adrenoleucodystrophie	3	0	0,0%	0	-
Hémophilie	35	18	51,4%	15	83,3%
Myopathie de Duchenne et Becker	68	35	51,5%	16	45,7%
Syndrome de Rett	17	1	5,9%	0	0,0%
Syndrome de l'X-fragile	113	37	32,7%	25	67,6%
Autosomique dominant					
Achondroplasie	196	24	12,2%	19	79,2%
<i>Achondroplasie sur antécédent familial</i>	8	2	25,0%	2	100,0%
<i>Achondroplasie sur signe d'appel échographique</i>	188	22	11,7%	17	77,3%
Charcot-Marie-Tooth	12	6	50,0%	5	83,3%
Dystrophie myotonique de Steinert	174	41	23,6%	34	82,9%
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial</i>	70	33	47,1%	29	87,9%
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique</i>	104	8	7,7%	5	62,5%
Maladie de Huntington	40	17	42,5%	16	94,1%
Neurofibromatose de Type 1	22	7	31,8%	7	100,0%
Sclérose tubéreuse de Bourneville	60	29	48,3%	29	100,0%
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial</i>	39	8	20,5%	8	100,0%
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique</i>	21	21	100,0%	21	100,0%
Rétinoblastome	4	2	50,0%	2	100,0%
Autres					
Disomies uniparentales	280	1	0,4%	0	0,0%
Syndrome d'Angelman	5	0	0,0%	0	-
<i>Syndrome d'Angelman sur antécédent familial</i>	5	0	0,0%	0	-
<i>Syndrome d'Angelman sur signe d'appel échographique</i>	0	0	0,0%	0	-
Syndrome de Prader-Willi	89	1	1,1%	0	0,0%
<i>Syndrome de Prader-Willi sur antécédent familial</i>	10	0	0,0%	0	-
<i>Syndrome de Prader-Willi sur signe d'appel échographique</i>	79	1	1,3%	0	0,0%
Total (hors autres affections)	2039	365	17,9%	285	
Autres affections *	744	204	27,4%	164	80,4%
Total	2783	569	20,4%	449	

* 249 pathologies étudiées

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	2011	2008	2009	2010	2011	2008	2009	2010	2011
Autosomique récessif												
Amyotrophie Spinale	162	139	173	153	20	13	26	26	20	13	24	25
<i>Amyotrophie Spinale sur antécédent familial</i>	121	79	110	88	20	12	26	26	20	12	24	25
<i>Amyotrophie Spinale sur signe d'appel échographique</i>	41	60	63	65	0	1	0	0	0	1	0	0
Béta-Thalassémie	24	21	9	21	4	4	3	6	4	2	2	3
Mucoviscidose	715	562	538	495	46	58	64	69	41	47	53	60
<i>Mucoviscidose sur antécédent familial</i>	199	191	195	171	37	40	46	49	34	34	42	42
<i>Mucoviscidose sur signe d'appel échographique</i>	516	371	343	324	9	18	18	20	7	13	11	18
Polykystose rénale autosomique récessive	29	13	22	26	5	3	7	7	5	3	6	7
Syndrome drépanocytaire majeur	213	214	215	226	49	65	47	38	30	45	35	22
Lié à l'X												
Adrenoleucodystrophie	6	12	14	3	5	5	9	0	5	5	9	0
Hémophilie	42	42	25	35	24	22	14	18	15	10	12	15
Myopathie de Duchenne et Becker	83	55	70	68	33	18	23	35	32	6	8	16
Syndrome de Rett	16	17	16	113	0	0	0	1	0	0	0	0
Syndrome de l'X-fragile	129	132	110	17	46	43	41	37	43	35	37	25
Autosomique dominant												
Achondroplasie*	225	205	244	196	28	18	31	24	21	12	27	19
<i>Achondroplasie sur antécédent familial</i>	23	13	15	8	3	1	4	2	3	0	3	2
<i>Achondroplasie sur signe d'appel échographique</i>	202	192	229	188	25	17	27	22	18	12	24	17
Charcot-Marie-Tooth	12	10	6	12	6	6	3	6	6	5	3	5
Dystrophie myotonique de Steinert	145	164	172	174	35	44	36	41	30	28	32	34
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial</i>	66	83	72	70	29	39	32	33	25	23	28	29
<i>Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique</i>	79	81	100	104	6	5	4	8	5	5	4	5
Maladie de Huntington	32	28	25	40	13	15	12	17	12	14	11	16
Neurofibromatose de Type 1	19	28	28	22	6	10	15	7	4	9	12	7
Sclérose tubéreuse de Bourneville	49	43	47	60	27	14	27	29	26	13	22	29
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial</i>	24	29	26	39	4	5	6	8	4	4	6	8
<i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique</i>	22	14	21	21	22	9	21	21	22	9	16	21
Rétinoblastome	12	7	4	4	4	2	0	2	4	0	0	2
Autres												
Cytopathies mitochondriales	20				4				4			
Disomies uniparentales	304	298	268	280	3	5	2	1	1	3	0	0
Syndrome de Prader-Willi/Angelman	61	81	80	94	2	2	2	1	1	1	2	0
<i>Syndrome de Prader-Willi sur antécédent familial</i>	15	12	13	15	1	0	0	0	1	0	0	0
<i>Syndrome de Prader-Willi sur signe d'appel échographique</i>	45	69	67	79	1	2	2	1	0	1	2	0
Autres affections	616	657	685	744	140	187	182	204	107	134	152	164
Total	2914	2728	2751	2783	500	534	544	569	411	385	447	449

*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 2011, 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 qui augmentait légèrement mais régulièrement depuis 2006 semble avoir atteint un plateau avec respectivement 645 et 650 examens en 2010 et 2011 (figure DPN6). 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 ».

L'augmentation continue du nombre de détermination du rhésus fœtal à partir d'ADN circulant dans le sang maternel était prévisible en raison notamment de la publication en 2011 d'un rapport de la HAS qui définit l'utilisation de cette analyse. En 2011 environ 2% de ces déterminations ont été effectuées sur un prélèvement invasif. Cette donnée est importante à suivre notamment en cas de mise à la nomenclature de cet examen.

L'émergence très prochaine du diagnostic prénatal non invasif, pour la détection d'aneuploïdie (trisomie 21) et de maladies génétiques mendéliennes (1 cas en 2011 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 2011

	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	1	7001
Détermination du sexe fœtal	5	0	650
<i>Ambiguïté sexuelle</i>	3	0	26
<i>Hyperplasie congénitale des surrénales</i>	4	0	89
<i>Maladies liées à l'X</i>	5	0	533
<i>Autre</i>	2	0	2
Autres analyses	3	1	80
<i>Achondroplasie</i>	1	1	69
<i>Génotypage Kel</i>	1	1	8
<i>Autre</i>	1	0	3
Cellules fœtales circulantes	0	0	0

Rhésus fœtal

Figure DPN4. Détermination du rhésus fœtal en 2011

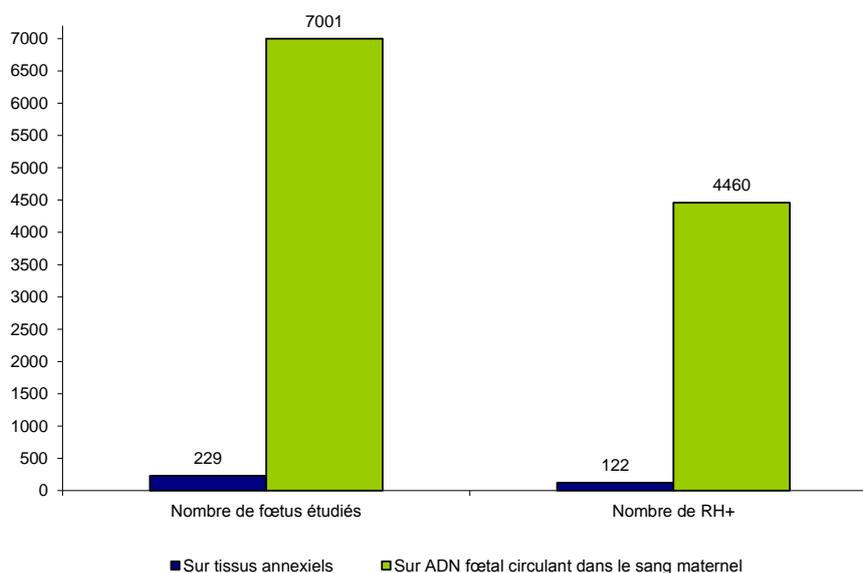
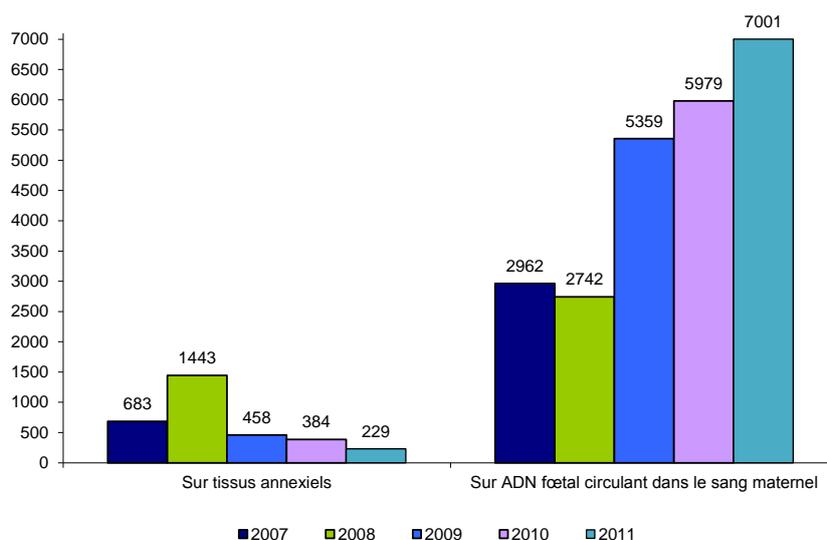


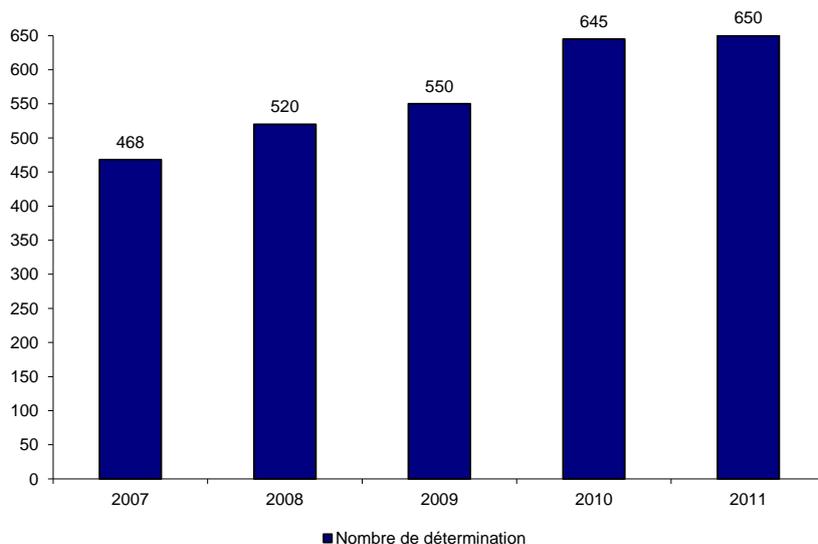
Figure DPN5. Evolution des méthodes de détermination du rhésus fœtal



Remarque : 6 centres sont concernés pour les tissus 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 2011, près de 2 014 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. Soixante-trois ont fait l'objet d'un diagnostic prénatal par puce et 13 sont porteurs de l'anomalie recherchée (tableau DPN16). 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 et le groupe de travail « stratégie en diagnostics » de l'Agence de la biomédecine.

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

Tableau DPN16. Recherche d'anomalies chromosomiques en 2011 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...)	2014	103
Puces	63	13

Biologie infectieuse

Les analyses prénatales des différents parasites et virus n'ont pas significativement varié 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.

Afin d'être plus informatives, les données recueillies pour l'année 2011 sont plus précises que celles des années précédentes distinguant les indications de DPN pour séroconversions seules de celles liées à des signes d'appel échographiques (tableau DPN17).

Dans la grande majorité des cas, le DPN se fait suite à une séroconversion sans signe d'appel échographique. Dans 7,5 % des cas le diagnostic est positif, mais la gravité de l'atteinte fœtale semble en général moins importante que lorsque le diagnostic est effectué sur signe d'appel échographique. En effet, les pourcentages d'IMG suite à un diagnostic positif sont respectivement de 3,9% et 42,9% (tableau DPN17). Cette hypothèse sera à confirmer en effectuant le suivi de cette donnée les prochaines années.

Tableau DPN17. Description de l'activité de parasitologie (toxoplasmose) en 2011

	Séroconversion seule					Signes d'appel échographiques +/- séroconversion				
	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	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	464	7	1,5%	0	0,0%	15	3	20,0%	1	33,3%
Séroconversion maternelle au 2ème trimestre	259	40	15,4%	3	7,5%	11	3	27,3%	2	66,7%
Séroconversion maternelle au 3ème trimestre	54	25	46,3%	0	0,0%	0	0	-	0	-
Non daté	253	5	2,0%	0	0,0%	172	1	0,6%	0	0,0%
Total	1030	77	7,5%	3	3,9%	198	7	3,5%	3	42,9%

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

	2006	2007	2008*	2009**	2010	2011
Nombre de fœtus étudiés	1495	1414	1334	1341	1533	1228
Nombre de fœtus atteints	95	175	117	108	124	84
Nombre d'IMG réalisées	10	9	12*	19	12	6

* 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

De même que pour la parasitologie, le rapport annuel d'activité de virologie a évolué pour le recueil de 2011 distinguant les indications de DPN pour séroconversions seules de celles liées à des signes d'appel échographiques (tableau DPN19).

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. Le nombre de recherche de rubéole effectué a doublé entre 2010 et 2011 (respectivement 66 et 138) et le nombre de fœtus atteints diagnostiqués est passé de 1 à 15. Même si les effectifs sont petits, cette donnée sera à surveiller l'année prochaine. Elle pourrait révéler une baisse de la couverture vaccinale qui avait pratiquement permis d'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 2011

	Séroconversion seule				Signes d'appel échographiques +/- séroconversion			
	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées
Cytomégalovirus (CMV)	173	34	19,7%	2	2271	70	3,1%	32
Parvovirus B19	13	4	30,8%	0	1504	41	2,7%	0
Herpès (HSV, EBV, etc.)	4	0	0,0%	0	477	0	0,0%	0
Virus Varicelle Zona (VZV)	16	0	0,0%	0	232	0	0,0%	0
Rubéole	59	14	23,7%	1	79	1	1,3%	1
Entérovirus (EV)	1	0	0,0%	0	79	2	2,5%	0
Autre	8	0	0,0%	0	36	0	0,0%	0
Total	274	52	19,0%	3	4678	114	2,4%	33

Tableau DPN20. Evolution de l'activité de virologie

	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées
2008	5430	134	2,5%	30
2009	4906	160	3,3%	58
2010	4667	121	2,6%	42
2011	4952	166	3,4%	36

Tableau DPN21. L'activité de virologie selon l'indication en 2011

	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées
Séroconversion seule	274	52	19,0%	3
Signe d'appel échographique +/- séroconversion	4678	114	2,4%	33
Total	4952	166	3,4%	36

Interféron mesuré, associé à la recherche de virus

Tableau DPN22. Description de l'interféron mesuré en 2011

	Liquide amniotique			Sang fœtal		
	>=25ui	<25ui	total	>=2ui	<2ui	total
IFN alpha avec au moins un virus détecté	1	9	10	0	3	3
IFN alpha sans virus détecté	2	359	361	0	4	4
Total	3	368	371	0	7	7

Activité d'hématologie et d'immunologie

En 2011, 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 2011

	Nombre de fœtus étudiés				Nombre de fœtus atteints				% fœtus atteints / fœtus étudiés				Nombre d'IMG			
	2008	2009	2010	2011	2008	2009	2010	2011	2008	2009	2010	2011	2008	2009	2010	2011
Maladies de surcharges lysosomales	64	55	51	46	9	22	13	5	14,1%	40,0%	25,5%	10,9%	9	21	12	4
Aciduries organiques	15	10	9	18	1	2	2	2	6,7%	20,0%	22,2%	11,1%	1	2	1	2
Aminoacidopathies	31	22	13	11	3	2	1	3	9,7%	9,1%	7,7%	27,3%	1	2	1	3
Autres diagnostics	6	6	14	5	2	1	2	2	33,3%	16,7%	14,3%	40,0%	1	1	1	1
Total	116	93	87	80	15	27	18	12	12,9%	29,0%	20,7%	15,0%	12	26	15	10

Certains signes d'appel échographiques tels que les hygromas, les œdèmes et les épanchements, les retards de croissance intra-utérin ou les 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 2011

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG
Maladies lysosomales	130	4	3,1%	2
Smith-Lemli-Opitz	123	0	0,0%	0
Autre	16	5	31,3%	1
Total	269	9	3,3%	3

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).

Tableau DPN25. Evolution de l'activité d'hormonologie fœtale entre 2008 et 2011

	Nombre de fœtus étudiés				Nombre de fœtus atteints				Nombre d'IMG réalisées			
	2008	2009	2010	2011	2008	2009	2010	2011	2008	2009	2010	2011
Dosages hormonaux liés à des anomalies des organes génitaux	80	80	60	55	13	39	35	37	8	3	5	3
Anomalies du bilan thyroïdien	10	15	5	18	6	4	1	6	3	0	0	0
Autres	0	7	2	6	0	7	1	4	0	2	0	1
Total	90	102	67	79	19	50	37	47	11	5	5	4

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. Même si elle est moindre qu'en 2010 cette diminution est à rapprocher de celle des amniocentèses suite au changement de modalité du dépistage de la trisomie 21 (2nd trimestre versus 1^{er} trimestre).

Tableau DPN26. Evolution des autres dosages biochimiques de 2008 à 2011

	Nombre de prélèvements fœtaux			
	2008	2009	2010	2011
Enzymes digestives	1501	1907	776	1032
Fonction rénale fœtale	203	208	157	141
Différenciation de poches (grossesse gémellaire)	415	804	756	619
Pureté du sang fœtal	180	120	174	178
Liquides d'épanchement et œdème	66	63	81	81
Autres	41	73	77	49
Total	2406	3175	2021	2100

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. Pour l'AFP, surtout sur les indications «dosages systématiques» et «signes d'appel échographiques» cette baisse est due 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% entre 2009 et 2010. Ce nombre semble se stabiliser en 2011 (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 2011

Indications	Nombre de fœtus étudiés				AFP (AFP >= 2.5 MoM)			
	2008	2009	2010	2011	2008	2009	2010	2011
AFP maternelle sérique >= 2,5 MoM	147	137	38	36	34	16	3	2
Signes échographiques évoquant un DFTN	159	179	74	119	83	90	36	64
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	976	990	910	937	73	71	64	68
Antécédent de DFTN	19	24	10	9	2	2	0	2
Antécédent de syndrome néphrotique	16	1	0	2	0	1	0	0
Dosages systématiques	12554	11471	7021	3089	44	17	83	31
Indication Inconnue				1078				42
Total	13871	12802	8053	5270	236	197	186	209

Tableau DPN28. Evolution du dosage ou électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique de 2008 à 2011

	Nombre de fœtus étudiés				Nombre de fœtus atteints				% fœtus atteints			
	2008	2009	2010	2011	2008	2009	2010	2011	2008	2009	2010	2011
Total	10876	10118	6640	4516	236	209	132	153	2,2%	2,1%	2,0%	3,4%

Marqueurs sériques

Au cours de l'année 2011, 679 481 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 65% de dépistage combiné du 1er trimestre (40,5% en 2010), 10% 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 25% de dépistage par les marqueurs sériques maternels seuls du 2^{ème} trimestre (figure DPN7). Par rapport à 2010, on note une importante montée en charge du dépistage combiné au 1er trimestre

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

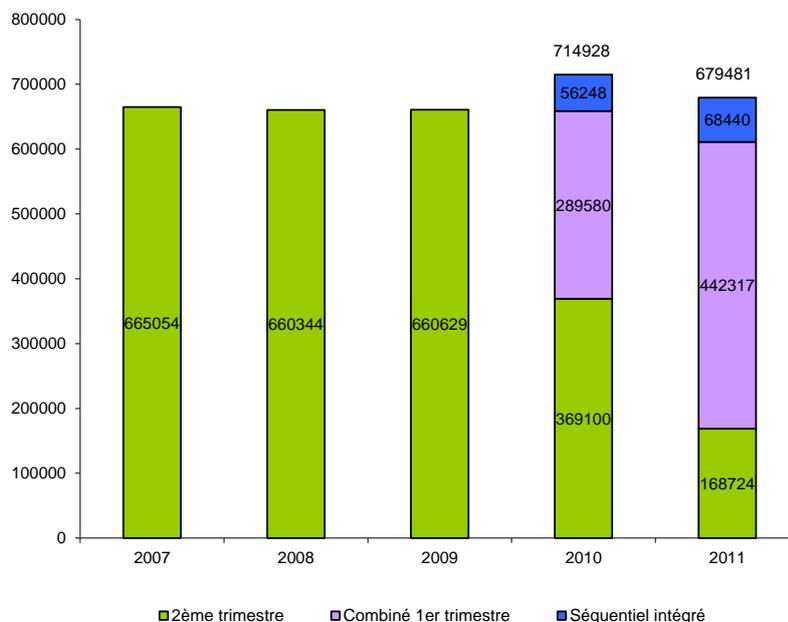


Figure DPN8. Evolution du nombre de marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre réalisés par les laboratoires entre 2007 et 2011

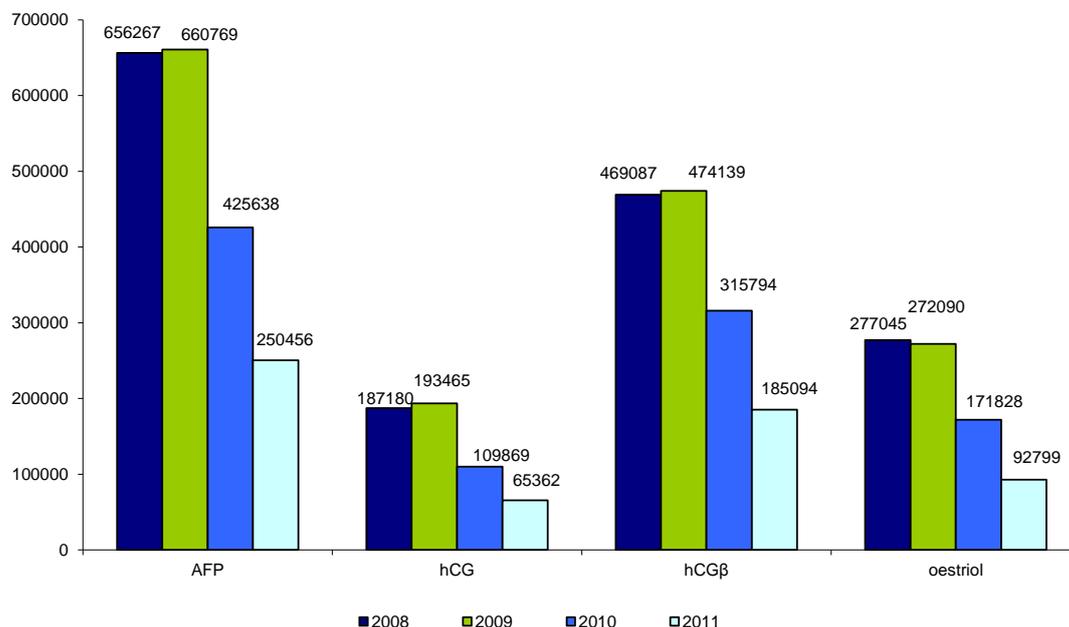


Tableau DPN29. Evolution des marqueurs sériques effectués au 1^{er} trimestre en 2011

	2008	2009	2010	2011
PAPP-A	5918	19865	289735	443069
hCGβ	5918	19865	289734	443069
Autres	0	0	0	0

Le nombre de femmes dans la zone à risque de trisomie 21 (risque $\geq 1/250$) continue à diminuer, passant de 8,8% en 2009, à 6,3% en 2010 et à 4,5% en 2011 pour l'ensemble de tous les types de tests (tableau DPN33). Ce taux de patientes « à risque » varie de façon importante en fonction du type de dépistage : il est de 2,7% (contre 3,7% en 2010) et 3,3% (contre 3,8% en 2010) (tableaux DPN30 et DPN31) respectivement pour les dépistages combinés à la mesure de la clarté nucale au 1^{er} et 2^{ème} trimestre et 9,4% (contre 8,7% en 2010) pour le dépistage par les marqueurs sériques maternels seuls du 2^{ème} trimestre (tableau DPN32). Pour tous les types de dépistage, le taux de patientes dans la zone à risque dépend beaucoup de leur âge. L'augmentation du nombre de patientes ayant le dépistage combiné du 1^{er} trimestre associée au plus faible taux de patientes dans le groupe à risque pour ce dépistage a fait considérablement diminuer le nombre de caryotypes fœtaux réalisés sur des prélèvements invasifs, ce qui a été commenté dans la partie cytogénétique (tableau DPN1).

Le nombre de caryotypes renseignés par les laboratoires de biochimie n'est pas exhaustif puisqu'il est inférieur de 41% au chiffre déclaré par les laboratoires de cytogénétique (13 121 vs 22 175). 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 systématiquement 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 un biais de sélection important en faveur des cas de trisomie 21 diagnostiqués puisque les laboratoires de biochimie et de cytogénétique rapportent presque le même nombre de cas, respectivement 784 et 800 cas. Pour les résultats de caryotypes disponibles dans les laboratoires de biochimie, la fréquence des cas observés est surestimée parce que les laboratoires ont plus de difficultés à récupérer les résultats de caryotypes normaux. C'est la raison pour laquelle les valeurs prédictives positives des différents types de test de dépistage de la trisomie 21 sont calculées à partir des données de cytogénétique.

Tableau DPN30. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques par test combiné effectué au 1er trimestre, en 2010-2011

		Nb de femmes testées	Nb de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testée	Nb de caryotypes effectués	Nb de Trisomie 21	% de trisomie 21 / caryotypes	Nb d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées / caryotypes
2010*	<= 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%
	>= 38 ans	22811	4099	18,0%	2097	154	7,3%	73	3,5%
	Total	289580	10837	3,7%	5390	385	7,1%	167	3,1%
2011**	<= 34 ans	356362	4284	1,2%	2393	202	8,4%	58	2,4%
	35-37 ans	52522	2454	4,7%	1208	108	8,9%	40	3,3%
	>= 38 ans	33433	5398	16,1%	2627	262	10,0%	81	3,1%
	Total	442317	12131	2,7%	6228	572	9,2%	178	2,9%

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

**7% des données sont manquantes (concerne 1 centre)

Tableau DPN31. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques par test séquentiel intégré, en 2010-2011

		Nb de femmes testées	Nb de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testée	Nb de caryotypes effectués	Nb de Trisomie 21	% de trisomie 21 / caryotypes	Nb d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées / caryotypes
2010*	<= 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%
	>= 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%
2011**	<= 34 ans	57004	919	1,6%	447	14	3,1%	5	1,1%
	35-37 ans	6665	470	7,1%	189	8	4,2%	1	0,5%
	>= 38 ans	4771	893	18,7%	376	22	5,9%	12	3,2%
	Total	68440	2281	3,3%	1012	44	4,3%	18	1,8%

*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 2010-2011

		Nb de femmes testées	Nb de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testée	Nb de caryotypes effectués	Nb de Trisomie 21	% de trisomie 21 / caryotypes	Nb d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées / caryotypes
2010*	<= 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%
	>= 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%
2011**	<= 34 ans	139373	7085	5,1%	2603	59	2,3%	21	0,8%
	35-37 ans	17942	3499	19,5%	1208	29	2,4%	16	1,3%
	>= 38 ans	11409	5347	46,9%	2069	80	3,9%	36	1,7%
	Total	168724	15931	9,4%	5881	168	2,9%	73	1,2%

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

**3% des données sont manquantes (concerne 1 centres)

Tableau DPN33. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques quel que soit le trimestre de dépistage de 2009 à 2011

		Nb de femmes testées	Nb de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testée	Nb de caryotypes effectués	Nb de Trisomie 21	% de trisomie 21 / caryotypes	Nb d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées / caryotypes
2009	<= 34 ans	555497	27806	5,0%	13071	203	7,7%	69	2,2%
	35-37 ans	82031	15281	18,6%	6667	156	8,2%	55	4,2%
	>= 38 ans	35916	15854	44,1%	6727	219	8,6%	64	2,0%
	TOTAL	673444	58941	8,8%	26464	578	8,0%	186	2,6%
2010	<= 34 ans	582545	19911	3,4%	9041	257	13,0%	109	5,2%
	35-37 ans	84009	10564	12,6%	4449	162	15,0%	51	4,0%
	>= 38 ans	48374	14732	30,5%	6600	292	17,0%	111	4,7%
	TOTAL	714928	45201	6,3%	20107	709	15,0%	270	4,8%
2011	<= 34 ans	552739	12288	2,2%	5443	275	14,0%	84	4,3%
	35-37 ans	77129	6423	8,3%	2605	145	16,0%	57	5,2%
	>= 38 ans	49613	11638	23,5%	5072	364	20,0%	129	8,0%
	TOTAL	679481	30343	4,5%	13121	784	16,0%	269	5,9%

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

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

Les laboratoires de biochimie rapportent 34 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 DPN34. 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 1er trimestre	Tests séquentiels intégrés	Tests du 2ème trimestre
2010	<= 34 ans	2	1	6
	35-37 ans	3	1	5
	>= 38 ans	5	2	13
	Total	10	4	24
2011	<= 34 ans	2	1	3
	35-37 ans	4	0	3
	>= 38 ans	9	3	8
	Total	15	4	15

Le nombre de cas de faux négatifs déclarés par les laboratoires est de 194, soit une fréquence des cas dépistés de 80% de l'ensemble des cas de trisomie 21 identifiés par les laboratoires. Ce nombre de faux négatifs étant probablement sous-estimé, la fréquence des cas dépistés est inférieure à 80%.

Tableau DPN35. Anomalies chromosomiques déséquilibrées non dépistées par marqueurs sériques, quelle que soit la méthode utilisée, en 2010-2011

	2010				2011			
	<=34 ans	35-37 ans	>=38 ans	Total	<=34 ans	35-37 ans	>=38 ans	Total*
Trisomie 21	100	30	22	152	122	32	27	194
Trisomie 18	21	8	16	45	23	14	22	59
Trisomie 13	6	8	3	17	16	6	7	28
Syndrome de Turner et syndromes associés	6	1	1	8	5	5	2	10
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	2	1	1	4	4	1	0	5
Trisomie X	0	0	0	0	2	0	3	5
47 XYY et Autres dysgonosomies	2	1	0	3	2	0	1	3
Triploïdies	11	1	0	12	12	2	0	14
Autres anomalies déséquilibrées	37	5	4	46	33	5	5	43

* Dans certains cas, l'âge de la femme est inconnu

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.