

Diagnostic prénatal 2014

Matériel et méthode

Les activités de diagnostic prénatal (DPN) font l'objet d'un suivi annuel sur un modèle de dossier fixé par arrêté du ministre de la santé. Tous les laboratoires en activité en 2014 ont transmis leur bilan. Un contrôle de la qualité des données est systématique en relation avec les laboratoires, ce qui permet leur constante amélioration. Les bases de données ont été figées en avril 2016, intégrant toutes les corrections transmises à cette date. Les données complétées ou les corrections transmises après cette date n'ont pas été intégrées dans l'analyse.

Pour la première année, en 2014, les données des caryotypes réalisés après le dépistage d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel ont été recueillies. Il s'agit d'une activité nouvelle dont l'évolution va nécessiter une attention particulière dans les années qui viennent.

Quelques chiffres clés et leur contexte

Tableau DPN1. Résumé de l'activité de DPN en 2014

	Nombre de laboratoires ayant eu une activité en 2014	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de diagnostics positifs
Cytogénétique	62	38541	3934
Génétique moléculaire	56	.	.
. Prélèvements invasifs	48	2576 ^(a)	560
. Prélèvements non invasifs ^(b)	2	2988	103
Biologie infectieuse	47	.	.
. Parasitologie seule	23	1212	91
. Virologie seule	27	4455	120
Biochimie fœtale et marqueurs sériques	93	.	.
. Maladies héréditaires sur antécédent familial	3	34	4
. Hormonologie	3	75	50
. Défaut de fermeture du tube neural	9	2547	114
. Marqueurs sériques	86	688671 ^(c)	27982 ^(d)

- (a) Nombre de fœtus étudiés dans le cadre d'un diagnostic réalisé à partir de prélèvements sur tissus annexiels, embryonnaires ou fœtaux
 (b) Prélèvements non invasifs réalisés pour recherche d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel
 (c) Nombre de femmes testées
 (d) Nombre de femmes considérées à risque (risque \geq 1/250)

Activité des laboratoires de cytogénétique

Prélèvements

Le nombre de caryotypes fœtaux réalisés en 2014 a diminué par rapport à 2013 : 38 541 (soit 4,7% des accouchements vs. 42 731 en 2013) (figure DPN1). La diminution est notable à la fois au niveau des liquides amniotiques et des biopsies de villosités choriales (figure DPN2). L'amniocentèse reste en 2014 la modalité de prélèvement la plus fréquente. Elle est réalisée pour près des $\frac{3}{4}$ des examens de cytogénétique, alors que la biopsie du trophoblaste est réalisée dans 25,6% des cas et que le prélèvement de sang fœtal reste exceptionnel (0,93%).

Figure DPN1. Evolution du nombre de caryotypes fœtaux réalisés

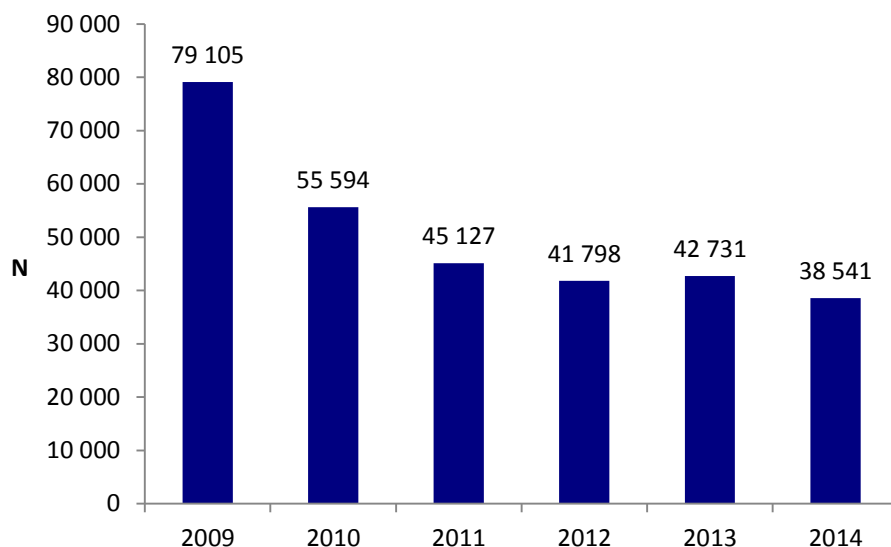
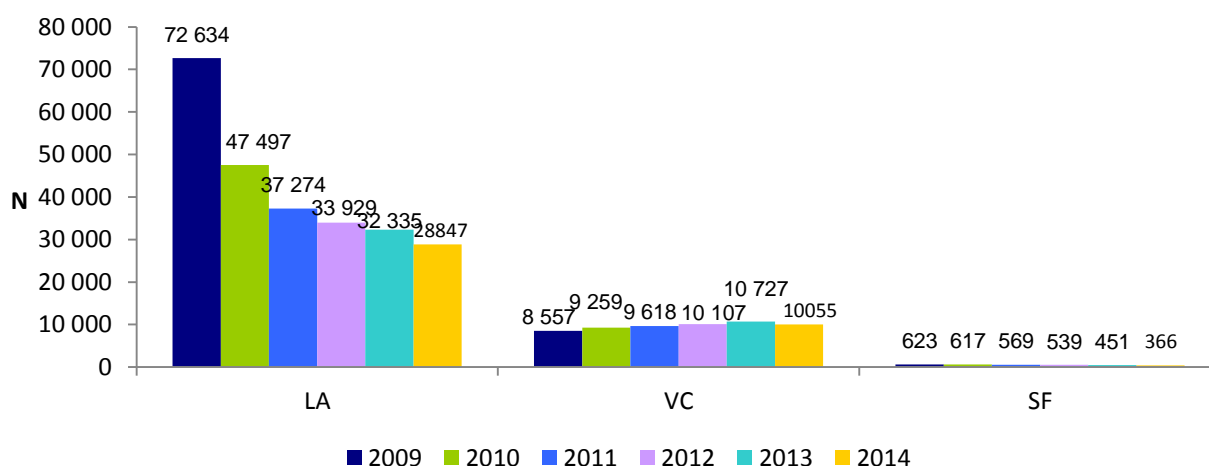


Figure DPN2. Evolution des différents modes* de prélèvement pour l'établissement du caryotype



*LA : liquide amniotique, VC : villosité choriale, SF : sang fœtal

Anomalies diagnostiquées

L'évolution des anomalies chromosomiques diagnostiquées par caryotype fœtal (Tableau DPN2) montre que pour la 1^{ère} fois depuis 2011, le nombre de diagnostics prénatals de trisomies 21 a diminué (1956 en 2014 contre 1976 en 2013, -1%), la même chose est observée pour les trisomies 18 (640 en 2014 contre 690 en 2013, -7%) et les syndromes de Turner et associés (291 en 2014 contre 346 en 2013, -16%). Par contre le nombre de diagnostics de trisomies 13 a augmenté (273 contre 259 en 2013). Au total, le nombre de diagnostics d'anomalies chromosomiques déséquilibrées a diminué : 3 934 en 2014 (0,48% des accouchements) contre 4 036 en 2013 (0,5% des accouchements) (tableau DPN2 et figure DPN3). Il est à noter que le nombre de dépistages par marqueurs sériques de la trisomie 21 a légèrement diminué en 2014 de -1,7%, passant de 700 842 tests (87% des accouchements¹) en 2013 à 688 671 tests en 2014 (tableau DPN33). S'il n'est pas possible de rattacher ces variations à une explication particulière (simple fluctuation, évolution du choix des femmes enceintes vers un recours moins fréquent au dépistage ou au diagnostic, évolution des techniques de dépistage proposées), il est important de suivre l'évolution de ces indicateurs dans les années qui viennent notamment par rapport aux conditions d'utilisation de ces techniques et à leur efficacité.

¹ Source Insee, statistique de l'état civil (France hors Mayotte jusqu'en 2013 et incluant Mayotte à partir de 2014)

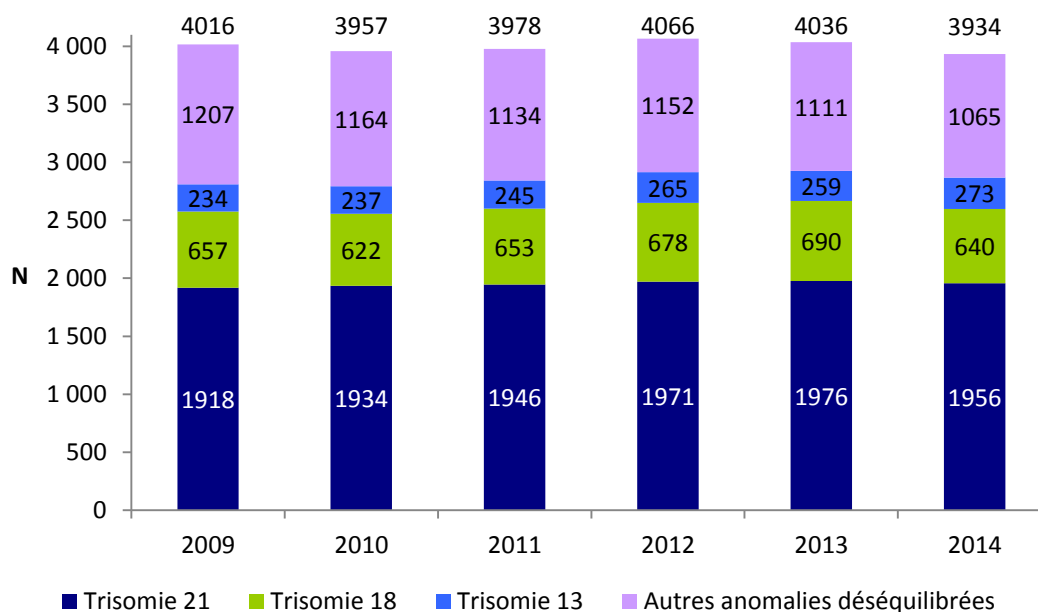
Tableau DPN2. Caryotypes fœtaux et anomalies chromosomiques diagnostiquées de 2009 à 2014

	2009			2010		
	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées
Trisomie 21	1918	2,4%	47,8%	1934	3,5%	48,9%
Trisomie 18	657	0,8%	16,4%	622	1,1%	15,7%
Trisomie 13	234	0,3%	5,8%	237	0,4%	6,0%
Syndrome de Turner et syndromes associés	358	0,5%	8,9%	358	0,6%	9,0%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	103	0,1%	2,6%	79	0,1%	2,0%
Trisomie X	60	0,1%	1,5%	55	0,1%	1,4%
47 XYY et Autres dysgonosomies	68	0,1%	1,7%	58	0,1%	1,5%
Triploïdies*	.	.	.	120	0,2%	3,0%
Autres anomalies déséquilibrées	618	0,8%	15,4%	494	0,9%	12,5%
Total anomalies déséquilibrées	4016	5,1%	100%	3957	7,1%	100%
Anomalies à priori équilibrées	787	1,0%	19,6%	627	1,1%	15,8%
Total des anomalies	4803	6,1%	.	4584	8,2%	.
Total caryotypes effectués	79105	100%	.	55594	100%	.

*Pour l'activité 2009, les triploïdies étaient regroupées sous l'item 'Autres anomalies déséquilibrées'

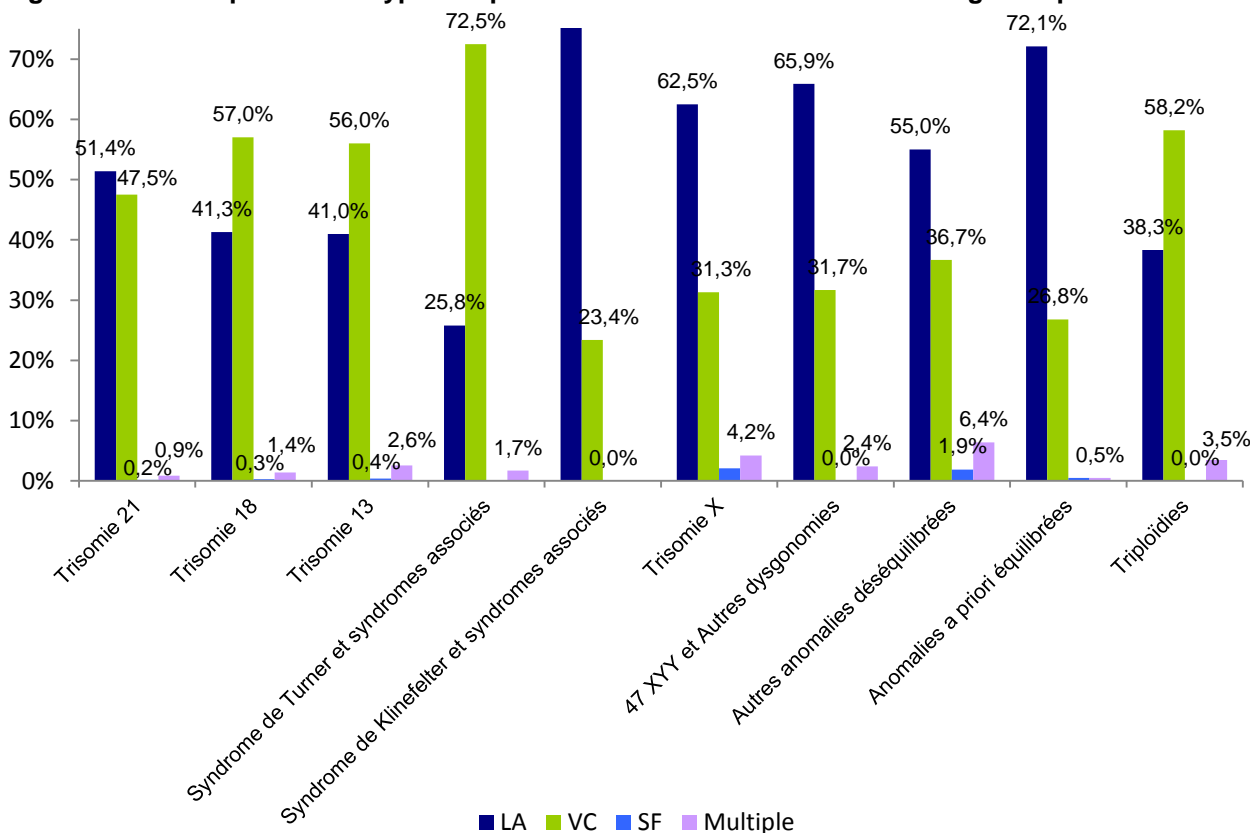
	2011			2012			2013			2014		
	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées
Trisomie 21	1946	4,3%	48,9%	1971	4,7%	48,5%	1976	4,6%	49,0%	1956	5,1%	49,7%
Trisomie 18	653	1,4%	16,4%	678	1,6%	16,7%	690	1,6%	17,1%	640	1,7%	16,3%
Trisomie 13	245	0,5%	6,2%	265	0,6%	6,5%	259	0,6%	6,4%	273	0,7%	6,9%
Syndrome de Turner et syndromes associés	337	0,7%	8,5%	352	0,8%	8,7%	346	0,8%	8,6%	291	0,8%	7,4%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	73	0,2%	1,8%	53	0,1%	1,3%	70	0,2%	1,7%	64	0,2%	1,6%
Trisomie X	44	0,1%	1,1%	48	0,1%	1,2%	33	0,1%	0,8%	45	0,1%	1,1%
47 XYY et Autres dysgonosomies	42	0,1%	1,1%	39	0,1%	1,0%	46	0,1%	1,1%	41	0,1%	1,0%
Triploïdies*	134	0,3%	3,4%	150	0,4%	3,7%	147	0,3%	3,6%	141	0,4%	3,6%
Autres anomalies déséquilibrées	504	1,1%	12,7%	510	1,2%	12,5%	469	1,1%	11,6%	483	1,3%	12,3%
Total anomalies déséquilibrées	3978	8,8%	100%	4066	9,7%	100%	4036	9,4%	100%	3934	10,2%	100%
Anomalies à priori équilibrées	642	1,4%	16,1%	597	1,4%	14,7%	577	1,4%	14,3%	548	1,4%	13,9%
Total des anomalies	4620	10,2%	.	4663	11,2%	.	4613	10,8%	.	4482	11,6%	.
Total caryotypes effectués	45127	100%	.	41798	100%	.	42731	100%	.	38541	100%	.

Figure DPN3. Evolution du nombre d'anomalies déséquilibrées



Les anomalies qui font l'objet d'un dépistage systématique au 1^{er} trimestre de la grossesse (trisomie 21) ou qui donnent des signes échographiques précoces (trisomie 13, 18, triploïdies, syndromes de Turner) sont plus souvent diagnostiqués sur biopsie de villosités chorales, les autres sont plus souvent diagnostiquées après une amniocentèse (figure DPN4).

Figure DPN4. Fréquence des types de prélèvements selon les anomalies diagnostiquées en 2014



*LA : liquide amniotique, VC : villosité chorale, SF : sang fœtal, Multiple : prélèvements faits sur au moins 2 tissus différents

Tableau DPN3. Fréquence des anomalies diagnostiquées sur prélèvement de villosités choriales parmi l'ensemble des anomalies

	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trisomie 21	628	32,7%	775	40,1%	886	45,5%	913	46,3%	962	48,7%	930	47,5%
Trisomie 18	327	49,8%	331	53,2%	359	55,0%	387	57,1%	373	54,1%	365	57,0%
Trisomie 13	114	48,7%	122	51,5%	128	52,2%	157	59,2%	148	57,1%	153	56,0%
Autres anomalies déséquilibrées	431	35,7%	505	43,4%	518	45,7%	525	45,6%	536	48,2%	512	48,1%
Total anomalies déséquilibrées	1500	37,4%	1733	43,8%	1891	47,5%	1982	48,7%	2019	50,0%	1960	49,8%
Anomalies à priori équilibrées	94	11,9%	129	20,6%	137	21,3%	153	25,6%	150	26,0%	147	26,8%
Total des anomalies	1594	33,2%	1862	40,6%	2028	43,9%	2135	45,8%	2169	47,0%	2107	47,0%

Comme les années précédentes, les principales indications qui ont conduit à la réalisation du caryotype fœtal sont « le risque évalué par les marqueurs sériques » (48%) et « les signes d'appel échographiques » (38% en comptant à la fois la clarté nucale augmentée et les autres signes). Les caryotypes réalisés uniquement sur l'indication de l'âge maternel ne représentent plus que 3% ce qui est à mettre en relation avec le développement du dépistage combiné de la trisomie 21 qui est recommandé quel que soit l'âge de la femme enceinte (tableau DPN4).

Pour la première fois en 2014, l'indication de caryotype « Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel » (DPNI) a été recueillie dans le cadre du rapport annuel d'activité, les différentes indications étant exclusives (1 seule indication par prélèvement), les autres indications sont donc entendues comme étant « sans dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel associé » (Tableau DPN4). Les indications ayant conduit au dépistage d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel sont présentées dans le tableau DPN9. On compte 94 caryotypes réalisés pour cette indication en 2014.

Le nombre total de caryotypes réalisés présente une nette diminution par rapport aux deux dernières années (-7,8% et -9,8% respectivement pour 2012 et 2013). La diminution du nombre de caryotypes pour « risque évalué par marqueurs sériques » et « âge maternel isolé ou sans motif » explique plus de 80% (-3 399) de la diminution du nombre total de caryotypes (-4 190). Ces diminutions pourraient être expliquées par l'utilisation, dans certains cas, d'un test sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel à l'issue d'un dépistage par marqueurs sériques à risque, dont une plus faible proportion aurait conduit à réaliser un caryotype. Les deux laboratoires de génétique moléculaire ayant réalisé des tests sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel en France ont déclaré 2 347 femmes ayant réalisé un test sur ADN fœtal l'issue d'un dépistage par marqueurs sériques positifs dont 100 avec un résultat positif ou non exploitable, pouvant conduire potentiellement à un caryotype (tableau DPN16). Le recours à un test sur ADN fœtal réalisé en France pourrait expliquer les deux tiers de la diminution du nombre de caryotypes pour « risque évalué par marqueurs sériques » observé en 2014. En outre on ne peut exclure que certains tests sur ADN fœtal circulant ont pu être réalisés hors du territoire.

Tableau DPN4. Répartition des caryotypes et des anomalies déséquilibrées selon l'indication du prélèvement (2009-2014)

	2009				2010				2011			
	Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Anomalies chromosomiques parentales	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	1640	2,1	38	0,9	1656	3,0	39	1,0	1623	3,6	31	0,8
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	5359	6,8	937	23,3	4307	7,7	1147	29,0	3639	8,1	1122	28,2
Autres signes d'appel échographiques	12140	15,3	1647	41,0	12017	21,6	1516	38,3	11419	25,3	1509	37,9
Signes d'appel biologiques: risque \geq 1/250	33135	41,9	616	15,3	28223	50,8	989	25,0	22183	49,2	1103	27,7
Age maternel isolé ou sans motif médical	24378	30,8	655	16,3	6615	11,9	159	4,0	3385	7,5	66	1,7
Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Autres	1665	2,1	44	1,1	1983	3,6	52	1,3	2052	4,5	58	1,5
Total	79105	100,0	4016	100,0	55594	100,0	3957	100,0	45127	100,0	3978	100,0

	2012				2013				2014			
	Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Anomalies chromosomiques parentales	809	1,9	52	1,3	784	1,8	64	1,6	761	2,0	60	1,5
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1434	3,4	35	0,9	1466	3,4	15	0,4	1283	3,3	45	1,1
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	3473	8,3	1162	28,6	3650	8,5	1153	28,6	3147	8,2	1062	27,0
Autres signes d'appel échographiques	11580	27,7	1568	38,6	11615	27,2	1580	39,1	11484	29,8	1595	40,5
Signes d'appel biologiques: risque \geq 1/250	20048	48,0	1136	28,0	21362	50,0	1141	28,3	18560	48,2	1031	26,2
Age maternel isolé ou sans motif médical	2418	5,8	51	1,3	1770	4,1	38	0,9	1173	3,0	19	0,5
Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	94	0,2	74	1,9
Autres	2030	4,9	56	1,4	2084	4,9	45	1,1	2039	5,3	48	1,2
Total	41792	100,0	4060	100,0	42731	100,0	4036	100,0	38541	100,0	3934	100,0

La fréquence des anomalies chromosomiques déséquilibrées (Valeur prédictive positive VPP) la plus élevée est observée sur l'indication « clarté nucale augmentée » (33,7% en 2014), plus élevée encore qu'en 2013 (31,6%), ce qui confirme la pertinence de ce signe échographique dans le dépistage précoce des anomalies chromosomiques et l'importance du maintien de l'échographie fœtale précoce et de son contrôle qualité. La VPP des tests de dépistage par marqueurs sériques pour l'ensemble des anomalies déséquilibrées reste stable à 5% dont 7% pour les tests combinés du 1^{er} trimestre.

Concernant les tests de dépistage sur ADN fœtal, seulement 74 des 94 cas dépistés ont été confirmés par une anomalie (VPP=79%). Le détail des résultats est présenté au tableau DPN8.

Tableau DPN5. Fréquence des anomalies déséquilibrées diagnostiquées (VPP) selon l'indication de 2009 à 2014

	2009			2010			2011		
	Caryotypes	Anomalies déséquilibrées		Caryotypes	Anomalies déséquilibrées		Caryotypes	Anomalies déséquilibrées	
Indications de prélèvement	N	N	VPP	N	N	VPP	N	N	VPP
Anomalies chromosomiques parentales	788	79	10,0%	793	55	6,9%	826	89	10,8%
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1640	38	2,3%	1656	39	2,4%	1623	31	1,9%
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	5359	937	17,5%	4307	1147	26,6%	3639	1122	30,8%
Autres signes d'appel échographiques	12140	1647	13,6%	12017	1516	12,6%	11419	1509	13,2%
Signes d'appel biologiques: risque >= 1/250	33135	616	1,9%	28223	989	3,5%	22183	1103	5,0%
- Marqueurs sériques du 1er trimestre avec risque >= 1/250	0	0	.	5206	396	7,6%	8915	737	8,3%
- Marqueurs sériques séquentiels intégrés avec risque >= 1/250	0	0	.	1692	67	4,0%	2067	71	3,4%
- Marqueurs sériques du 2e trimestre avec risque >= 1/250	0	0	.	16601	399	2,4%	9929	253	2,5%
- Marqueurs sériques de test inconnu avec risque >= 1/250	33135	616	1,9%	4724	127	2,7%	1272	42	3,3%
Age maternel isolé ou sans motif médical	24378	655	2,7%	6615	159	2,4%	3385	66	1,9%
Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	0	0	.	0	0	.	0	0	.
Autres	1665	44	2,6%	1983	52	2,6%	2052	58	2,8%
Total	79105	4016	5,1%	55594	3957	7,1%	45127	3978	8,8%

	2012*			2013			2014		
	Caryotypes	Anomalies déséquilibrées		Caryotypes	Anomalies déséquilibrées		Caryotypes	Anomalies déséquilibrées	
Indications de prélèvement	N	N	VPP	N	N	VPP	N	N	VPP
Anomalies chromosomiques parentales	809	52	6,4%	784	64	8,2%	761	60	7,9%
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1434	35	2,4%	1466	15	1,0%	1283	45	3,5%
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	3473	1162	33,5%	3650	1153	31,6%	3147	1062	33,7%
Autres signes d'appel échographiques	11580	1568	13,5%	11615	1580	13,6%	11484	1595	13,9%
Signes d'appel biologiques: risque \geq 1/250	20048	1136	5,7%	21362	1141	5,3%	18560	1031	5,6%
- Marqueurs sériques du 1er trimestre avec risque \geq 1/250	10547	833	7,9%	11814	892	7,6%	11372	847	7,4%
- Marqueurs sériques séquentiels intégrés avec risque \geq 1/250	1532	87	5,7%	1984	91	4,6%	1419	48	3,4%
- Marqueurs sériques du 2e trimestre avec risque \geq 1/250	7801	213	2,7%	7468	155	2,1%	5661	134	2,4%
- Marqueurs sériques de test inconnu avec risque \geq 1/250	168	3	1,8%	96	3	3,1%	108	2	1,9%
Age maternel isolé ou sans motif médical	2418	51	2,1%	1770	38	2,1%	1173	19	1,6%
Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	0	0	.	0	0	.	94	74	78,7%
Autres	2030	56	2,8%	2084	45	2,2%	2039	48	2,4%
Total	41798	4066	9,7%	42731	4036	9,4%	38541	3934	10,2%

*Concernant l'activité 2012, un laboratoire n'a transmis que le nombre total de trisomies 21 diagnostiquées (n=6) sans préciser les indications de prélèvement qui ont conduit à la réalisation des caryotypes

L'analyse en détail de la diminution du nombre de diagnostics de trisomie 21 (N=-20) (tableau DPN6 et figure DPN5) montre qu'elle est la plus nette sur l'indication « marqueurs sériques avec risque \geq 1/250 » (758 diagnostics en 2014 contre 852 en 2013, N=-94). Cette diminution n'est qu'en partie compensée par le nombre de diagnostics de trisomie 21 réalisés à l'issue d'un dépistage sur ADN fœtal sur cette indication (N=60) (tableau DPN9). Plusieurs explications sont possibles : les femmes enceintes auraient choisi plus souvent de ne pas faire de diagnostic bien que sachant qu'elles étaient dans la zone à risque, le dépistage par les marqueurs sériques aurait

été moins performant en 2014 qu'en 2013, enfin la dernière hypothèse pour les femmes enceintes à risque qui ont choisi d'effectuer d'abord un dépistage sur ADN fœtal serait que ce test aurait été moins performant qu'attendu.

Tableau DPN6. Répartition des principales indications selon le type d'anomalies fœtales diagnostiquées de 2009 à 2014

Anomalies chromosomiques détectées en 2009	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Autres indications	Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autres signes échographiques					
			N	%	N	%				
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 à priori équilibrées	195	24,8%	31	3,9%	72	9,1%	150	19,1%	339	787
Total caryotypes effectués	33135	41,9%	5359	6,8%	12140	15,3%	24378	30,8%	4093	79105

Anomalies chromosomiques détectées en 2010	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Autres indications	Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autres signes échographiques					
			N	%	N	%				
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 à priori équilibrées	147	23,4%	22	3,5%	61	9,7%	39	6,2%	358	627
Total caryotypes effectués	28223	50,8%	4307	7,7%	12017	21,6%	6615	11,9%	4432	55594

Anomalies chromosomiques détectées en 2011	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Autres indications	Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autres signes échographiques					
			N	%	N	%				
Trisomie 21	800	41,1%	597	30,7%	480	24,7%	29	1,5%	40	1946
Trisomie 18	42	6,4%	208	31,9%	390	59,7%	7	1,1%	6	653
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	28	38,4%	9	12,3%	23	31,5%	7	9,6%	6	73
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	14,2%	17	12,7%	95	70,9%	0	0,0%	3	134
Autres anomalies déséquilibrées	96	19,0%	71	14,1%	228	45,2%	9	1,8%	100	504
Total anomalies déséquilibrées	1103	27,7%	1122	28,2%	1509	37,9%	66	1,7%	178	3978
Anomalies à priori équilibrées	154	24,0%	23	3,6%	81	12,6%	17	2,6%	367	642
Total caryotypes effectués	22183	49,2%	3639	8,1%	11419	25,3%	3385	7,5%	4501	45127

Anomalies chromosomiques détectées en 2012	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Autres indications	Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autres signes échographiques					
			N	%	N	%				
Trisomie 21	802	40,7%	626	31,8%	492	25,0%	16	0,8%	29	1971
Trisomie 18	61	9,0%	218	32,2%	385	56,8%	8	1,2%	6	678
Trisomie 13	30	11,3%	65	24,5%	159	60,0%	2	0,8%	9	265
Syndrome de Turner et syndromes associés	67	19,0%	137	38,9%	138	39,2%	4	1,1%	6	352
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	19	35,8%	9	17,0%	13	24,5%	8	15,1%	4	53
Trisomie X	21	43,8%	7	14,6%	15	31,3%	4	8,3%	1	48
47 XYY et Autres dysgonosomies	13	33,3%	6	15,4%	16	41,0%	2	5,1%	2	39
Triploïdies	20	13,3%	25	16,7%	100	66,7%	0	0,0%	5	150
Autres anomalies déséquilibrées	103	20,2%	69	13,5%	250	49,0%	7	1,4%	81	510
Total anomalies déséquilibrées	1136	27,9%	1162	28,6%	1568	38,6%	51	1,3%	143	4066
Anomalies à priori équilibrées	137	22,9%	20	3,4%	76	12,7%	18	3,0%	346	597
Total caryotypes effectués	20048	48,0%	3473	8,3%	11580	27,7%	2418	5,8%	4273	41798

Anomalies chromosomiques détectées en 2013	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Autres indications		Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autres signes échographiques						
			N	%	N	%					
Trisomie 21	852	43,1%	628	31,8%	457	23,1%	16	0,8%	23	1976	
Trisomie 18	56	8,1%	201	29,1%	421	61,0%	3	0,4%	9	690	
Trisomie 13	31	12,0%	66	25,5%	158	61,0%	1	0,4%	3	259	
Syndrome de Turner et syndromes associés	37	10,7%	164	47,4%	134	38,7%	4	1,2%	7	346	
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	30	42,9%	8	11,4%	21	30,0%	6	8,6%	5	70	
Trisomie X	14	42,4%	5	15,2%	9	27,3%	2	6,1%	3	33	
47 XYY et Autres dysgonosomies	23	50,0%	7	15,2%	10	21,7%	1	2,2%	5	46	
Triploïdies	17	11,6%	14	9,5%	114	77,6%	0	0,0%	2	147	
Autres anomalies déséquilibrées	81	17,3%	60	12,8%	256	54,6%	5	1,1%	67	469	
Total anomalies déséquilibrées	1141	28,3%	1153	28,6%	1580	39,1%	38	0,9%	124	4036	
Anomalies à priori équilibrées	132	22,9%	31	5,4%	67	11,6%	12	2,1%	335	577	
Total caryotypes effectués	21362	50,0%	3650	8,5%	11615	27,2%	1770	4,1%	4334	42731	

Anomalies chromosomiques détectées en 2014	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Dépistage positif sur ADN fœtal		Autres indications		Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autres signes échographiques								
			N	%	N	%							
Trisomie 21	758	38,8%	599	30,6%	477	24,4%	13	0,7%	68	3,5%	41	1956	
Trisomie 18	41	6,4%	176	27,5%	407	63,6%	0	0,0%	4	0,6%	12	640	
Trisomie 13	19	7,0%	71	26,0%	175	64,1%	0	0,0%	0	0,0%	8	273	
Syndrome de Turner et syndromes associés	37	12,7%	120	41,2%	126	43,3%	1	0,3%	0	0,0%	7	291	
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	32	50,0%	8	12,5%	13	20,3%	2	3,1%	2	3,1%	7	64	
Trisomie X	31	68,9%	4	8,9%	8	17,8%	1	2,2%	0	0,0%	1	45	
47 XYY et Autres dysgonosomies	21	51,2%	4	9,8%	13	31,7%	0	0,0%	0	0,0%	3	41	
Triploïdies	7	5,0%	15	10,6%	115	81,6%	0	0,0%	0	0,0%	4	141	
Autres anomalies déséquilibrées	85	17,6%	65	13,5%	261	54,0%	2	0,4%	0	0,0%	70	483	
Total anomalies déséquilibrées	1031	26,2%	1062	27,0%	1595	40,5%	19	0,5%	74	1,9%	153	3934	
Anomalies à priori équilibrées	103	18,8%	18	3,3%	76	13,9%	9	1,6%	0	0,0%	342	548	
Total caryotypes effectués	18560	48,2%	3147	8,2%	11484	29,8%	1173	3,0%	94	0,2%	4083	38541	

Figure DPN5. Evolution du nombre de trisomies 21 diagnostiquées selon l'indication du prélèvement

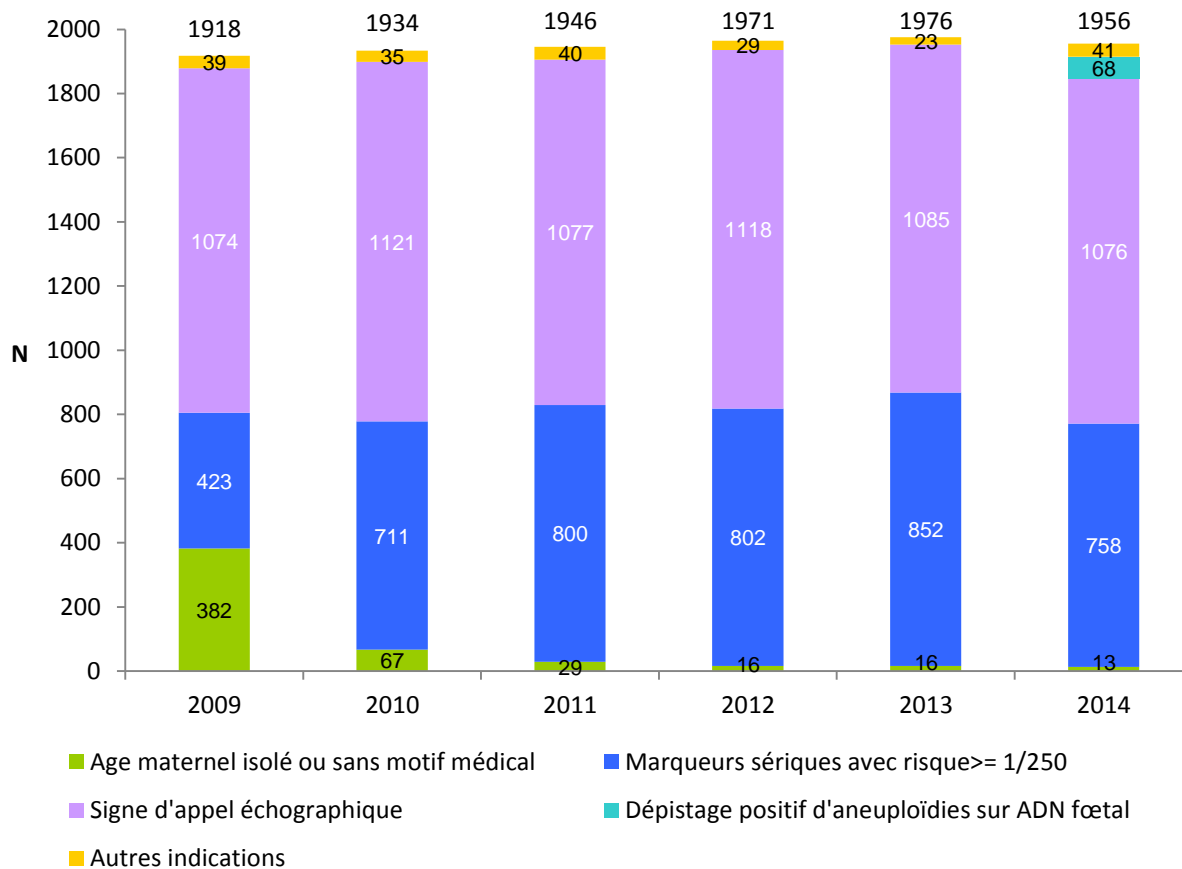


Tableau DPN7. Evolution de la fréquence des trisomies 21 diagnostiquées (VPP) selon l'indication de prélèvement

Indication de prélèvement	2009			2010			2011		
	Caryotypes		T21	Caryotypes		T21	Caryotypes		T21
	N	N	%	N	N	%	N	N	%
Marqueurs sériques maternels avec risque $\geq 1/250$	33135	423	1,3%	28223	711	2,5%	22183	800	3,6%
. Tests combinés du 1er trimestre avec risque $\geq 1/250$	0	0	.	5206	284	5,5%	8915	532	6,0%
. Tests séquentiels intégrés avec risque $\geq 1/250$	0	0	.	1692	55	3,3%	2067	54	2,6%
. Tests des marqueurs sériques du 2e trimestre avec risque $\geq 1/250$	0	0	.	16601	285	1,7%	9929	185	1,9%
. Tests inconnus avec risque $\geq 1/250$	33135	423	1,3%	4724	87	1,8%	1272	29	2,3%
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	5359	584	10,9%	4307	670	15,6%	3639	597	16,4%
Autres signes d'appel échographiques	12140	490	4,0%	12017	451	3,8%	11419	480	4,2%
Age maternel	24378	382	1,6%	6615	67	1,0%	3385	29	0,9%
Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	0	0	.	0	0	.	0	0	.
Autres indications	4093	39	1,0%	4432	35	0,8%	4501	40	0,9%
Total	79105	1918	2,4%	55594	1934	3,5%	45127	1946	4,3%

Indication de prélèvement	2012*			2013			2014		
	Caryotypes		T21	Caryotypes		T21	Caryotypes		T21
	N	N	%	N	N	%	N	N	%
Marqueurs sériques maternels avec risque $\geq 1/250$	20048	802	4,0%	21362	852	4,0%	18560	758	4,1%
. Tests combinés du 1er trimestre avec risque $\geq 1/250$	10547	591	5,6%	11814	675	5,7%	11372	637	5,6%
. Tests séquentiels intégrés avec risque $\geq 1/250$	1532	61	4,0%	1984	64	3,2%	1419	32	2,3%
. Tests des marqueurs sériques du 2e trimestre avec risque $\geq 1/250$	7801	150	1,9%	7468	112	1,5%	5661	89	1,6%
. Tests inconnus avec risque $\geq 1/250$	168	0	0,0%	96	1	1,0%	108	0	0,0%
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	3473	626	18,0%	3650	628	17,2%	3147	599	19,0%
Autres signes d'appel échographiques	11580	492	4,2%	11615	457	3,9%	11484	477	4,2%
Age maternel	2418	16	0,7%	1770	16	0,9%	1173	13	1,1%
Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	0	0	.	0	0	.	94	68	72,3%
Autres indications	4273	29	0,7%	4334	23	0,5%	4083	41	1,0%
Total	41798	1971	4,7%	42731	1976	4,6%	38541	1956	5,1%

*Concernant l'activité 2012, un laboratoire n'a transmis que le nombre total de trisomies 21 diagnostiquées (n=6) sans préciser les indications de prélèvement qui ont conduit à la réalisation des caryotypes

En dehors du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel, la VPP de la trisomie 21 est plus élevée pour l'indication « clarté nucale augmentée » (19% en 2014) que pour toutes les autres indications. On note que la VPP de la trisomie 21 pour l'indication « marqueurs sériques $\geq 1/250$ » n'a pas varié entre 2013 et 2014. Les indications « autres signes d'appel échographiques » et « marqueurs sériques $\geq 1/250$ » ont des VPP très semblables pour la trisomie 21 (tableau DPN7).

Les données concernant les caryotypes réalisés après un dépistage positif des aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel ont commencé à être recueillies pour la première année en 2014. Très peu de caryotypes ont été faits sur cette indication en 2014 (94 seulement). A noter que sur ce petit nombre 20 faux-positifs sont signalés (soit 21% ce qui paraît très élevé) dont 3 faux-positifs pour trisomie 21, 5 pour trisomie 13 et 1 pour trisomie 18, les 11 autres correspondants probablement en partie à des dépistages d'aneuploïdies des chromosomes sexuels (proposés par certaines firmes commerciales à l'étranger). Il est difficile de conclure sur un si petit échantillon, cependant ce chiffre sera à surveiller très attentivement dès l'année prochaine car il faudra en tenir compte pour la stratégie à mettre en œuvre pour le dépistage de la trisomie 21 dans les années à venir.

Tableau DPN8. Résultat du dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel en fonction du résultat des caryotypes

Résultat du caryotype	Résultat du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel					Total
	T21	T18	T13	Autre anomalie	Non renseigné	
Trisomie 21	68	0	0	0	0	68
Trisomie 18	0	4	0	0	0	4
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	0	0	0	2	0	2
Absence d'anomalie	3	1	5	4	7	20
Total	71	5	5	6	7	94

Tableau DPN9. Résultat du caryotype en fonction de l'indication du dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel

	Résultat du caryotype				Nombre de caryotypes
	Trisomie 21	Trisomie 18	Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	Absence d'anomalie	
Indication du dépistage positif sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel					
Anomalies chromosomiques parentales	0	0	0	0	0
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	0	1	0	1	2
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	0	0	0	0	0
Autres signes d'appel échographiques	3	1	0	0	4
Signes d'appel biologiques: risque $\geq 1/250$	60	2	0	14	76
- Test combinés du 1er trimestre avec risque $\geq 1/250$	54	2	0	13	69
- Test séquentiels intégrés avec risque $\geq 1/250$	1	0	0	0	1
- Test des marqueurs sériques du 2e trimestre avec risque $\geq 1/250$	5	0	0	0	5
- Test inconnu avec risque $\geq 1/250$	0	0	0	1	1
Age maternel	3	0	1	3	7
Autres	0	0	0	0	0
Non renseigné	2	0	1	2	5
Total	68	4	2	20	94

Issues de grossesse

Tableau DPN10. Issue des grossesses selon la pathologie diagnostiquée en 2014

Anomalies chromosomiques détectées	Né vivant		Interruption médicale de grossesse		Perte fœtale		Mort-né ou mort néonatale précoce		Non renseigné		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Trisomie 21	75	3,8%	1552	79,3%	65	3,3%	8	0,4%	256	13,1%	1956
Trisomie 18	9	1,4%	501	78,3%	45	7,0%	5	0,8%	80	12,5%	640
Trisomie 13	0	0,0%	214	78,4%	25	9,2%	7	2,6%	27	9,9%	273
Syndrome de Turner et syndromes associés	61	21,0%	162	55,7%	32	11,0%	1	0,3%	35	12,0%	291
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	39	60,9%	8	12,5%	1	1,6%	0	0,0%	16	25,0%	64
Trisomie X	35	77,8%	1	2,2%	1	2,2%	0	0,0%	8	17,8%	45
47 XYY et Autres dysgonosomies	22	53,7%	4	9,8%	0	0,0%	0	0,0%	15	36,6%	41
Triploïdies	1	0,7%	105	74,5%	23	16,3%	1	0,7%	11	7,8%	141
Autres anomalies déséquilibrées	73	15,1%	306	63,4%	21	4,3%	4	0,8%	79	16,4%	483
Anomalies à priori équilibrées	378	69,0%	24	4,4%	5	0,9%	3	0,5%	138	25,2%	548
Total	693	.	2877	.	218	.	29	.	665	.	4482

Autres recherches

Recherche d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire

Tableau DPN11. Recherche d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire

	Laboratoires	Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus pour lesquels un résultat d'anomalie pathogène a été rendu				
		2010	2011	2012	2013	2014	2010	2011	2012	2013	2014
Puces	Cytogénétique	210	422	791	1443	2204	40	96	96	132	190
	Génétique Moléculaire	21	63	122	313	467	3	13	20	22	69
	Total	231	485	913	1756	2671	43	109	116	154	259
Autres techniques que les puces (MLPA, QF-PCR, QMPSF, ...)	Cytogénétique	569	2536	2781	3302	2183	50	250	260	312	204
	Génétique Moléculaire	3069	2014	2351	2172	1428	152	103	155	151	139
	Total	3638	4550	5132	5474	3611	202	353	415	463	343

Activité des laboratoires de génétique Moléculaire

Les différentes maladies pour lesquelles un diagnostic prénatal est fait par la génétique moléculaire sont identifiées selon la classification de l'encyclopédie Orphanet, ainsi peuvent être comptabilisées comme deux pathologies distinctes deux formes d'une même maladie enregistrées sous deux numéros ORPHA différents. Le numéro ORPHA est un identifiant unique et stable dans le temps, associé à chaque entité de la classification Orphanet des maladies rares. Cette stratégie permet un recueil rigoureux des données et comparable d'une année sur l'autre.

En 2014, l'activité de diagnostic prénatal en génétique moléculaire a concerné 2 576 fœtus pour environ 280 maladies génétiques différentes qui sont pour la grande majorité d'entre elles extrêmement rares. Dans un grand nombre de cas il s'agit du diagnostic d'une maladie génétique familiale pour laquelle la proportion de fœtus atteints correspond au risque de récurrence attendu de la maladie. Cette activité est restée remarquablement stable au cours des dernières années. Dans les autres cas, c'est un signe d'appel échographique spécifique d'une maladie qui motive le diagnostic moléculaire, on peut observer que cette proportion s'est très légèrement modifiée au cours des années 2011-2014 qui ont vu beaucoup diminuer le nombre d'amniocentèses dans un contexte chromosomique, entraînant une diminution des diagnostics prénatals moléculaires associés (disomie uniparentale) ou dont les signes d'appel échographiques peuvent être croisés avec ceux de la trisomie 21 (par exemple l'achondroplasie ou la maladie de Prader-Willi). Cette tendance méritera d'être surveillée dans les années à venir pour vérifier qu'il n'y a pas une perte des diagnostics de ces pathologies.

Lorsque le diagnostic de la maladie génétique est avéré, la grossesse est interrompue le plus souvent, compte-tenu de la gravité des affections et de la connaissance familiale de la maladie. Le chiffre d'interruptions de grossesse recueilli est probablement sous-estimé en raison des grossesses non comptabilisées car perdues de vue.

La mucoviscidose, la drépanocytose, l'amyotrophie spinale, la dystrophie myotonique de Steinert, l'achondroplasie et le syndrome X fragile représentent à eux seuls près de la moitié des diagnostics prénatals réalisés. De très nombreuses maladies génétiques sont si rares qu'elles ne sont l'objet que de quelques diagnostics par an. On peut penser qu'avec les nouvelles techniques d'étude de l'ADN (NGS), le diagnostic des maladies rares va encore se diversifier.

Tableau DPN12. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie en 2014

	Fœtus			Fœtus atteints	
	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées	Issues de grossesse inconnues
Autosomique récessif
Mucoviscidose	395	56	14,2%	42	12
. Mucoviscidose sur antécédent familial	158	42	26,6%	32	9
. Mucoviscidose sur signe d'appel échographique	237	14	5,9%	10	3
Amyotrophie spinale	174	27	15,5%	14	12
. Amyotrophie spinale sur antécédent familial	108	27	25,0%	14	12
. Amyotrophie spinale sur signe d'appel échographique	66	0	0,0%	0	0
Drépanocytose	184	49	26,6%	19	8
Béta-Thalassémie	17	6	35,3%	3	1
Polykystose rénale	25	8	32,0%	7	0
. Polykystose rénale sur antécédent familial	24	7	29,2%	6	0
. Polykystose rénale sur signe d'appel échographique	1	1	100%	1	0
Lié à l'X
Adrénoleucodystrophie	3	2	66,7%	2	0
Myopathie de Duchenne et Becker	60	30	50,0%	30	0
Hémophilie	29	17	58,6%	13	2
Syndrome de l'X-fragile	101	26	25,7%	19	4

	Fœtus			Fœtus atteints	
	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées	Issues de grossesse inconnues
Syndrome de Rett	17	1	5,9%	1	0
Autosomique dominant
Dystrophie myotonique de Steinert	169	39	23,1%	24	6
. Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial	64	37	57,8%	23	6
. Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique	105	2	1,9%	1	0
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	11	6	54,5%	2	2
Maladie de Huntington	40	21	52,5%	14	6
Neurofibromase de type 1	35	22	62,9%	5	16
Sclérose tubéreuse de Bourneville	54	19	35,2%	14	4
. Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial	31	4	12,9%	3	1
. Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique	23	15	65,2%	11	3
Achondroplasie	176	27	15,3%	24	0
. Achondroplasie sur antécédent familial	16	5	31,3%	5	0
. Achondroplasie sur signe d'appel échographique	160	22	13,8%	19	0
Rétinoblastome	12	4	33,3%	3	0
Hypochondroplasie	56	1	1,8%	0	0
. Hypochondroplasie sur antécédent familial	2	0	0,0%	0	0
. Hypochondroplasie sur signe d'appel échographique	54	1	1,9%	0	0
Autres
Disomies uniparentales	239	0	0,0%	0	0
Syndrome de Prader-Willi	88	2	2,3%	2	0
. Syndrome de Prader-Willi sur antécédent familial	11	1	9,1%	1	0
. Syndrome de Prader-Willi sur signe d'appel échographique	77	1	1,3%	1	0
Syndrome d'Angelman	3	0	0,0%	0	0
Autres affections*	688	197	28,6%	134	33
Total (hors autres affections*)	1888	363	19,2%	238	73
Total	2576	560	21,7%	372	106

*259 affections différentes sont regroupées sous l'étiquette « Autres affections »

Tableau DPN13. Evolution de l'activité de génétique moléculaire par pathologie

	Nombre de fœtus étudiés				Nombre de fœtus atteints				Nombre d'IMG réalisées			
	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014
Autosomique récessif
Mucoviscidose	495	517	451	395	69	61	56	56	60	52	42	42
. Mucoviscidose sur antécédent familial	171	158	168	158	49	35	47	42	42	31	38	32
. Mucoviscidose sur signe d'appel échographique	324	359	283	237	20	26	9	14	18	21	4	10
Amyotrophie spinale	153	154	182	174	26	17	30	27	25	9	30	14
. Amyotrophie spinale sur antécédent familial	88	93	103	108	26	17	30	27	25	9	30	14
. Amyotrophie spinale sur signe d'appel échographique	65	61	79	66	0	0	0	0	0	0	0	0
Drépanocytose	226	213	219	184	38	50	55	49	22	30	22	19
Béta-Thalassémie	21	16	17	17	6	6	5	6	3	6	2	3
Polykystose rénale	26	36	28	25	7	10	7	8	7	10	6	7
. Polykystose rénale sur antécédent familial	0	0	0	24	0	0	0	7	0	0	0	6
. Polykystose rénale sur signe d'appel échographique	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
Lié à l'X
Adrénoleucodystrophie	3	5	2	3	0	3	2	2	0	3	1	2
Myopathie de Duchenne et Becker	68	59	60	60	35	29	24	30	16	28	18	30
Hémophilie	35	35	42	29	18	17	20	17	15	12	20	13
Syndrome de l'X-fragile	113	121	130	101	37	40	46	26	25	28	35	19
Syndrome de Rett	17	10	14	17	1	0	0	1	0	0	0	1
Autosomique dominant
Dystrophie myotonique de Steinert	174	179	200	169	41	32	46	39	34	22	25	24
. Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial	70	64	74	64	33	26	42	37	29	17	24	23
. Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique	104	115	126	105	8	6	4	2	5	5	1	1
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	12	16	15	11	6	9	7	6	5	6	6	2
Maladie de Huntington	40	28	35	40	17	14	13	21	16	12	12	14
Neurofibromatose de type 1	22	26	25	35	7	12	13	22	7	3	1	5
Sclérose tubéreuse de Bourneville	60	56	64	54	29	26	27	19	29	26	26	14
. Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial	39	34	42	31	8	7	10	4	8	7	9	3
. Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique	21	22	22	23	21	19	17	15	21	19	17	11
Achondroplasie	196	187	170	176	24	19	31	27	19	13	22	24
. Achondroplasie sur antécédent familial	8	7	12	16	2	1	4	5	2	0	4	5
. Achondroplasie sur signe d'appel échographique	188	180	158	160	22	18	27	22	17	13	18	19
Rétinoblastome	4	8	5	12	2	4	1	4	2	4	1	3
Hypochondroplasie	58	68	59	56	2	2	6	1	1	0	1	0

	Nombre de fœtus étudiés				Nombre de fœtus atteints				Nombre d'IMG réalisées			
	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014
. Hypochondroplasie sur antécédent familial	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
. Hypochondroplasie sur signe d'appel échographique	0	0	0	54	0	0	0	1	0	0	0	0
Autres
Disomies uniparentales	280	301	250	239	1	4	2	0	0	2	0	0
Syndrome de Prader-Willi	89	102	102	88	1	1	3	2	0	1	2	2
. Syndrome de Prader-Willi sur antécédent familial	10	4	5	11	0	0	0	1	0	0	0	1
. Syndrome de Prader-Willi sur signe d'appel échographique	79	98	97	77	1	1	3	1	0	1	2	1
Syndrome d'Angelman	5	5	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
. Syndrome d'Angelman sur antécédent familial	5	5	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
. Syndrome d'Angelman sur signe d'appel échographique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres affections	683	687	729	688	201	157	217	197	161	120	149	134
Total	2780	2829	2801	2576	568	513	611	560	447	387	421	372

Prélèvements non invasifs

On entend par prélèvement non invasif, un prélèvement sanguin chez la mère, en remplacement d'un prélèvement de villosités choriales ou de liquide amniotique, ce qui permet d'éviter un risque de perte fœtale. Ces analyses se sont considérablement développées ces dernières années et méritent d'être particulièrement suivies.

Analyses de génétique moléculaire réalisées à partir d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel

Elles concernent essentiellement la détermination du sexe fœtal qui a fait l'objet d'une recommandation de la HAS pour des indications précises et qui est prise en charge par l'assurance maladie, la détermination du rhésus fœtal qui a aussi fait l'objet d'une recommandation par la HAS, mais qui n'est pas encore prise en charge par l'assurance maladie, et la recherche des principales aneuploïdies (trisomies 13,18,21) qui est en cours d'évaluation par la HAS : le volet 1 est paru, le volet 2 est attendu.

Tableau DPN14a. Analyses de génétique moléculaire réalisées à partir d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel : indications qui ont fait l'objet d'une recommandation par la HAS

	Nombre de centres concernés	Nombre de fœtus étudiés
Détermination du rhésus fœtal	10	7923
Détermination du sexe fœtal	6	551
. Ambiguïté sexuelle	2	11
. Hyperplasie congénitale des surrénales	5	91
. Maladies liées à l'X	6	449

Tableau DPN14b. Analyses de génétique moléculaire réalisées à partir d'ADN foetal circulant dans le sang maternel : indications qui n'ont pas fait l'objet d'une recommandation par la HAS

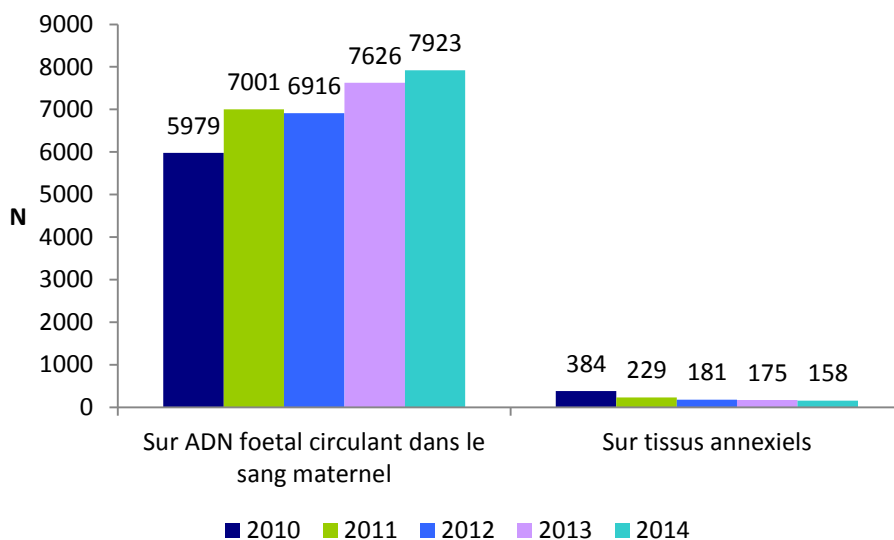
	Dans le cadre du diagnostic		Dans le cadre de la recherche	
	Centres	Fœtus étudiés	Centres	Fœtus étudiés
Recherche d'anomalies géniques ou groupage ou détermination du sexe foetal*	4	93	1	50
Recherche d'aneuploïdies	2	2988	1	168

*2 fœtus ont été étudiés pour détermination du sexe foetal dans le cadre du diagnostic hors recommandations

Rhesus foetal

La HAS précise que la détermination prénatale du génotypage foetal RHD à partir du sang maternel présente un intérêt en pratique clinique pour cibler les populations devant bénéficier d'immunoglobulines anti-RH1 dans un cadre prophylactique et en cas d'immunisation pour sélectionner les femmes devant bénéficier d'un suivi spécialisé lourd. Si ces recommandations étaient suivies, entre 10 et 15% des femmes enceintes devraient avoir un test (environ 80 000 à 120 000), alors qu'on observe moins de 8 000 tests. Cette différence est probablement liée au fait que cet examen reste toujours à la charge financière des patientes. Il sera important de suivre son évolution dans les années à venir.

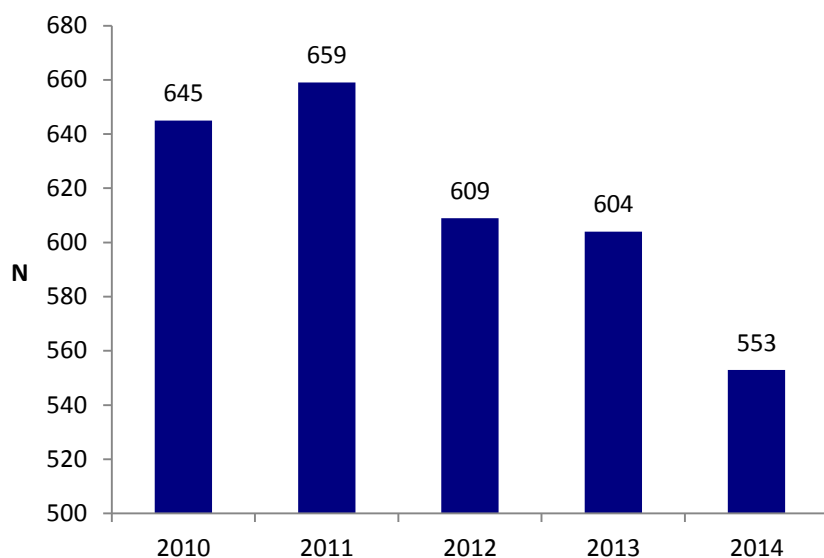
Figure DPN6. Evolution du nombre de déterminations du rhesus foetal sur ADN foetal circulant dans le sang maternel et tissus annexiels



Sexe foetal

La détermination du sexe foetal dans le sang maternel reste une exception (553 tests seulement en 2014) pour des indications très spécifiques, essentiellement dans le cas des maladies récessives liées au chromosome X pour éviter une biopsie de villosités choriales aux fœtus filles ou dans les familles d'hyperplasie congénitale des surrénales pour arrêter chez le garçon le traitement par les corticoïdes qui évite la virilisation des fœtus filles. On observe que le nombre de tests diminue régulièrement au fil des années malgré sa mise à la nomenclature. On peut faire l'hypothèse que l'échographie suffit dans un certain nombre de cas à déterminer si le fœtus est une fille ou un garçon. Il n'y a pas de test fait en France uniquement par convenance personnelle.

Figure DPN7. Nombre de détermination du sexe fœtal par analyse d'ADN fœtal présent dans le sang maternel



Autres analyses

En 2014, seulement deux laboratoires ont déclaré une activité impliquant la technique de dépistage des aneuploïdies (trisomies 13,18, 21) dans le sang maternel. Cette technique récente est encore en cours d'évaluation par la HAS pour déterminer sa place dans la stratégie globale de dépistage de la trisomie 21 (volet 2 attendu). Les indications ont concerné essentiellement les femmes enceintes qui se trouvaient dans la zone à risque pour les marqueurs sériques et qui souhaitaient éviter un prélèvement invasif, ainsi que les grossesses gémellaires. En effet, le choix a été dans un premier temps de proposer ce dépistage aux femmes enceintes dont le risque par les marqueurs sériques était supérieur ou égal à 1/250, ainsi qu'aux femmes présentant une grossesse gémellaire (chez lesquelles les dépistages classiques de la trisomie 21 sont moins efficaces).

Le nombre observé d'anomalies chromosomiques est élevé en rapport avec la population à risque élevé dans laquelle ils ont été faits (tableau DPN15).

Les Tableaux DPN15 et DPN16 présentent l'activité des deux laboratoires qui ont réalisé ces tests en France en 2014. Le nombre de tests étaient de 3 050 pour 2 988 femmes. Un résultat a été rendu dans 99% des cas, dans 1% des cas les résultats n'étaient pas exploitables. Pour l'ensemble des indications, la fréquence des tests positifs était de 3,4% (103/2 988), dont 3,8% lorsque l'indication était un test de dépistage par marqueurs sériques positifs, cette fréquence est proche de la valeur prédictive positive de ces tests au niveau national (4,1%).

Parmi les 103 anomalies identifiées, 89 l'ont été à la suite d'un dépistage par marqueurs sériques positifs, dont 78 trisomies 21, 5 trisomies 13 et 6 trisomies 18.

Les indications « autres » et « inconnues » représentent 15% des indications avec une VPP de 2,6%, 12 cas ont été identifiés sur cette indication dont 7 trisomies 21.

Tableau DPN15. Nombre d'examens* de recherche d'aneuploïdies par analyse d'ADN fœtal présent dans le sang maternel - 2014

Anomalie recherchée (dans le cadre du diagnostic)	Nombre d'examens positifs	Nombre d'examens négatifs	Nombre d'examens avec résultat non exploitable
T13	8	3012	30
T18	11	3009	30
T21	91	2929	30

*Plusieurs examens peuvent être réalisés pour une même femme

Tableau DPN16. Résultat* des recherches d'aneuploïdies par analyse d'ADN fœtal présent dans le sang maternel - 2014

Situation ayant conduit à l'examen de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (hors recherche)	Résultat du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel						Total
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	
Marqueurs sériques: risque $\geq 1/250$	78	5	6	0	2247	11	2347
. Test combiné du 1er trimestre	69	4	6	0	1717	7	1803
. Test séquentiel intégré	5	1	0	0	146	1	153
. Test des marqueurs sériques du 2ème trimestre	4	0	0	0	368	3	375
. Type de test inconnu	0	0	0	0	16	0	16
Anomalie chromosomique parentale	0	0	0	0	9	1	10
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1	0	1	0	172	1	175
Inconnu	0	1	0	0	10	0	11
Autres	7	1	3	0	432	2	445
Total	86	7	10	0	2870	15	2988

*Résultat rendu au prescripteur

Activité des laboratoires de biologie infectieuse

Les agents infectieux faisant le plus souvent l'objet d'un diagnostic prénatal sur le liquide amniotique sont le toxoplasme, le cytomégalovirus et le parvovirus. Le nombre d'analyses reste stable au cours des années.

Activité de parasitologie

L'activité de parasitologie correspond uniquement au diagnostic prénatal de la toxoplasmose. La majorité des tests (1 003) est effectuée en raison d'une séroconversion observée lors de la surveillance mensuelle des femmes séronégatives. Le pourcentage d'examens augmente avec le terme de la grossesse. Mais c'est la présence de signes d'appel échographiques associés qui fait plus souvent décider d'une interruption de la grossesse.

Tableau DPN17. Recherche de la toxoplasmose sur liquide amniotique en 2014

Trimestre	Séroconversion seule					Signes d'appel échographiques +/- séroconversion				
	Nombre d'examens effectués	Nombre d'examens positifs	% d'examens positifs / examen effectué	Nombre d'IMG réalisées suite à un examen biologique positif	Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les examens positifs	Nombre d'examens effectués	Nombre d'examens positifs	% d'examens positifs / examen effectué	Nombre d'IMG réalisées suite à un examen biologique positif	Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les examens positifs
Séroconversion maternelle au 1er trimestre	376	3	0,8%	1	0	8	5	62,5%	2	0
Séroconversion maternelle au 2ème trimestre	336	39	11,6%	0	2	22	5	22,7%	3	0
Séroconversion maternelle au 3ème trimestre	166	35	21,1%	1	1	4	0	0,0%	0	0
Autres*	125	3	2,4%	0	1	175	1	0,6%	0	0
Total	1003	80	8,0%	2	4	209	11	5,3%	5	0

*Le trimestre de la séroconversion maternelle n'est pas connu

Tableau DPN18. Evolution de l'activité de recherche de la toxoplasmose depuis 2010

	2010	2011	2012	2013*	2014*
Nombre de fœtus étudiés	1533	1228	1286	1149	1212
Nombre de fœtus atteints	124	84	103	84	91
Nombre d'IMG réalisées	12	6	7	7	7

* Depuis l'activité 2013, seuls les prélèvements réalisés en France sont comptabilisés. Les laboratoires ont analysé en 2014, 39 prélèvements réalisés hors du territoire national, contre 93 en 2013.

Activité de virologie

Les infections à Cytomégalo virus et Parvovirus B19 sont les infections virales les plus fréquemment recherchées et ce sont essentiellement les cas avec des signes d'appel échographiques qui sont suffisamment graves pour faire l'objet d'une interruption de la grossesse. L'activité de virologie prénatale est globalement très stable au cours des années.

Tableau DPN19. Description de l'activité de virologie en 2014

Type de virus	Séroconversion seule					Signes d'appel échographiques +/- séroconversion				
	Nombre d'examens effectués	Nombre d'examens positifs	% examens positifs / examen effectué	Nombre d'IMG réalisées suite à examen positif	Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les examens positifs	Nombre d'examens effectués	Nombre d'examens positifs	% examens positifs / examen effectué	Nombre d'IMG réalisées suite à examen positif	Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les examens positifs
Cytomégalo virus (CMV)	194	19	9,8%	2	6	2184	72	3,3%	27	21
Parvovirus B19	99	5	5,1%	1	1	1218	19	1,6%	1	10
Rubéole	4	0	0,0%	0	0	45	0	0,0%	0	0
Virus Varicelle Zona (VZV)	3	0	0,0%	0	0	156	2	1,3%	0	1
Herpès (HSV, EBV, etc.)	6	1	16,7%	0	1	444	1	0,2%	0	1
Entérovirus (EV)	5	0	0,0%	0	0	89	0	0,0%	0	0
Autre	2	0	0,0%	0	0	6	1	16,7%	1	0
Total	313	25	8,0%	3	8	4142	95	2,3%	29	33

Tableau DPN20. Evolution de l'activité de virologie

	2010	2011	2012	2013*	2014*
Nombre de fœtus étudiés**	.	2428	2919	2563	2455
Nombre d'examens effectués	4667	4952	5363	4864	4455
Nombre d'examens positifs	121	166	180	153	120
% examens positifs / examen effectué	2,6%	3,4%	3,4%	3,1%	2,7%
Nombre d'IMG réalisées	42	36	49	25	32
Nombre de suivis inconnus	.	.	51	67	41

* Depuis l'activité 2013, seuls les prélèvements réalisés en France sont comptabilisés.

**Nombre total de fœtus ayant fait l'objet d'au moins une recherche virologique. Cet indicateur est colligé depuis l'activité 2011. Concernant l'activité 2011, 4% des données sont manquantes.

Activité des laboratoires de biochimie fœtale

Maladies héréditaires du métabolisme

Il s'agit de maladies très rares et très graves (tableau DPN21), pour la plupart autosomiques récessives. Elles font l'objet d'un diagnostic prénatal dans les familles où un enfant est déjà né atteint. Dans la majorité des cas les couples souhaitent une IMG si le fœtus est de nouveau atteint (tableau DPN22). Les laboratoires qui font ces analyses sont très peu nombreux (N=3 en 2014) et très spécialisés. Le nombre de tests réalisés diminue régulièrement, probablement parce que la recherche par la biochimie est de plus en plus souvent remplacée par une analyse par la génétique moléculaire. Certaines de ces maladies peuvent être suspectées et recherchées sur un signe d'appel échographique (tableaux DPN23, DPN25, DPN26).

Tableau DPN21. Maladies héréditaires détectées sur antécédent familial en 2014

	Nombre d'exams réalisés	Nombre de fœtus atteints	% Fœtus atteints /examen	Fœtus atteints	
				Nombre d'IMG réalisées	Nombre d'issues de grossesse inconnues
Maladies de surcharges lysosomes	23	2	8,7%	1	1
Aciduries organiques	2	0	0,0%	0	0
Aminoacidopathies	4	1	25,0%	1	0
Autres diagnostics	5	1	20,0%	0	0
Total	34	4	11,8%	2	1

Tableau DPN22. Evolution du nombre de fœtus atteints d'une maladie héréditaire détectée sur antécédent familial de 2010 à 2014

		2010	2011	2012	2013	2014
Maladies de surcharges lysosomales	Nombre de fœtus atteints	13	5	9	9	2
	Nombre d'IMG réalisées*	12	4	7	7	1
	Issues de grossesse inconnues**	.	.	2	1	1
Aciduries organiques	Nombre de fœtus atteints	2	2	0	1	0
	Nombre d'IMG réalisées*	1	2	0	1	0
	Issues de grossesse inconnues**	.	.	.	0	0
Aminoacidopathies	Nombre de fœtus atteints	1	3	4	0	1
	Nombre d'IMG réalisées*	1	3	3	0	1
	Issues de grossesse inconnues**	.	.	1	0	0
Autres diagnostics	Nombre de fœtus atteints	2	2	0	1	1
	Nombre d'IMG réalisées*	1	1	0	0	0
	Issues de grossesse inconnues**	.	.	0	0	0
Total	Nombre de fœtus atteints	18	12	13	11	4
	Nombre d'IMG réalisées*	15	10	10	8	2
	Issues de grossesse inconnues**	.	.	3	1	1

*Nombre d'IMG réalisés parmi les fœtus atteints

**Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les fœtus atteints. Cet item est recueilli depuis l'activité 2012.

Tableau DPN23. Nombre de fœtus étudiés pour une recherche de maladie héréditaire détectée en fonction des signes d'appel échographiques en 2014

Signes d'appel échographiques	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints
Hygroma anasarque / œdème / épanchement	145	2
Colon hyperéchogène	4	0
RCIU / anomalie des membres / anomalie des organes génitaux externes	183	2
Autres	11	1
Total	343	5

Tableau DPN24. Evolution du nombre de fœtus étudiés sur signes d'appel échographiques de 2010 à 2014

	2010	2011	2012	2013*	2014
Nombre de fœtus étudiés	342	314	211	208	343

*En 2013, un laboratoire qui a réalisé des examens pour recherche de maladies héréditaires sur signes d'appel échographiques, n'a pas déclaré le nombre de fœtus étudiés.

Tableau DPN25. Maladies héréditaires recherchées sur signes d'appel échographiques en 2014

	Nombre de fœtus examinés	Nombre de fœtus atteints	% Fœtus atteints / examinés	Fœtus atteints	
				Nombre d'IMG réalisées	Nombre d'issues de grossesse inconnues
Maladies lysosomales	151	3	2,0%	2	0
Smith-Lemli-Opitz	187	2	1,1%	2	0
Autres	5	0	0,0%	0	0
Total	343	5	1,5%	4	0

Hormonologie fœtale

L'activité d'hormonologie prénatale correspond à deux types de situations : bilan thyroïdien en cas de thérapeutique maternelle à risque de retentissement fœtal et anomalies des organes génitaux du fœtus ou discordance entre le sexe du caryotype et le sexe constaté à l'échographie. Ces situations sont très rares et sont stables depuis 2010. Elles ne conduisent qu'exceptionnellement à une interruption médicale de grossesse car dans la majorité des cas elles pourront bénéficier d'une prise en charge médicale ou chirurgicale après la naissance.

Tableau DPN26. Evolution de l'activité d'hormonologie fœtale entre 2010 et 2014

		2010	2011	2012	2013	2014
Anomalies des organes génitaux ou discordance génotype-phénotype	Nombre de fœtus étudiés	61	66	54	59	68
	Nombre de fœtus atteints	36	40	36	31	44
	Nombre d'IMG réalisées*	5	3	1	2	6
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	.	.	0	2	0
Anomalies du bilan thyroïdien	Nombre de fœtus étudiés	6	9	7	5	7
	Nombre de fœtus atteints	1	4	5	3	6
	Nombre d'IMG réalisées*	0	0	0	0	0
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	.	.	0	0	3
Autre	Nombre de fœtus étudiés	.	4	3	1	.
	Nombre de fœtus atteints	.	3	3	1	.
	Nombre d'IMG réalisées*	.	1	2	0	.
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	.	.	0	0	.
Total	Nombre de fœtus étudiés	67	79	64	65	75
	Nombre de fœtus atteints	37	47	44	35	50
	Nombre d'IMG réalisées*	5	4	3	2	6
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	.	.	0	2	3

*Nombre d'IMG réalisés parmi les fœtus atteints

**Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les fœtus atteints. Cet item est recueilli depuis l'activité 2012.

Autres dosages biochimiques

Les nombres de dosages d'AFP et d'électrophorèses des cholinestérases ont considérablement diminué entre 2010 et 2014, cette diminution concerne essentiellement les dosages systématiques et s'explique surtout par la diminution du nombre d'amniocentèses (tableaux DPN28 et DPN29). Cette constatation oblige à se poser la question sur la pertinence des dosages systématiques d'AFP. Concernant la diminution des électrophorèses des cholinestérases (tableau DPN29), elle s'explique probablement en partie par l'augmentation des performances de l'échographie fœtale pour le diagnostic du spina bifida, sans nécessiter obligatoirement de confirmation par un dosage biochimique.

Tableau DPN27. Evolution des autres dosages biochimiques de 2010 à 2014

	Nombre de prélèvements				
	2010	2011	2012	2013	2014
Enzymes digestives	776	1032	989	868	875
Fonction rénale fœtale	159	155	202	165	258
Différenciation de poches (grossesse gémellaire)	756	619	535	438	391
Pureté du sang fœtal	174	178	182	42	68
Liquides d'épanchement et œdème	89	81	81	92	95
Bilan hydramnios	.	.	353	350	322
Malformations	15	0	0	0	0
Autres	52	35	1	3	25
Total	2021	2100	2343	1958	2034

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

Tableau DPN28. Evolution du dosage de l'AFP du liquide amniotique entre 2010 et 2014

	Nombre de fœtus étudiés					AFP (AFP ≥ 2,5 MoM)				
	2010	2011	2012	2013	2014	2010	2011	2012	2013	2014
AFP maternelle sérique ≥ 2,5 MoM	38	36	33	19	18	3	2	3	1	6
Signes échographiques évoquant un DFTN	74	119	122	102	105	36	64	58	54	64
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	910	937	907	962	1047	64	68	84	94	81
Antécédent de DFTN	10	9	16	7	6	0	2	0	0	0
Antécédent de syndrome néphrotique	0	2	10	0	0	0	0	2	0	0
Dosages systématiques	7021	3447	2913	2655	1813	83	40	38	20	16
Indication Inconnue	.	1078	937	973	1315	.	42	31	51	49
Total	8053	5628	4938	4718	4304	186	218	216	220	216

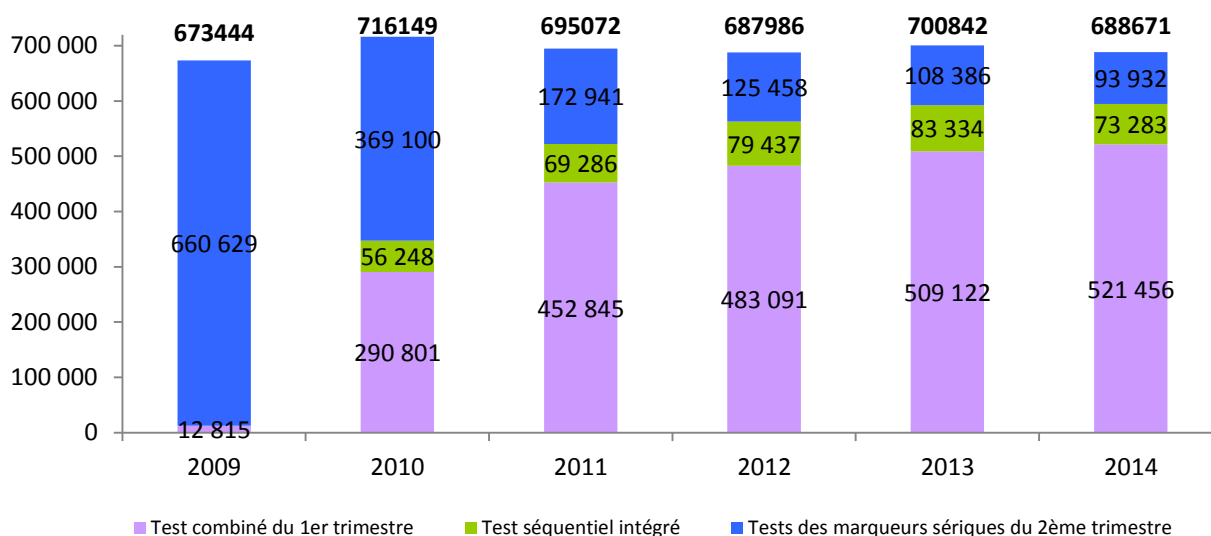
Tableau DPN29. Evolution du dosage ou électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique de 2010 à 2014

	Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus atteints				
	2010	2011	2012	2013	2014	2010	2011	2012	2013	2014
AFP maternelle sérique ≥ 2,5 MoM	265	129	27	16	10	3	0	1	0	0
Signes échographiques évoquant un DFTN	182	216	213	125	163	85	107	79	73	78
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	1078	856	548	556	293	17	17	8	22	2
Antécédent de DFTN	9	8	16	6	15	0	3	0	0	0
Traitement maternel durant la grossesse (Dépakine, ...)	5	3	5	3	1	0	0	0	0	0
Dosages systématiques	5101	1865	1204	855	971	27	9	7	1	13
Indication Inconnue	.	1572	1616	1498	1094	.	25	23	28	21
Total	6640	4649	3629	3059	2547	132	161	118	124	114

Marqueurs sériques

Ce bilan présente l'activité de dépistage prénatal de la trisomie 21 à partir des tests incluant les dosages des marqueurs sériques maternels (MSM) de 2009 à 2014. Les tests combinés du 1^{er} trimestre associent une mesure échographique de la clarté nucale en fonction de la longueur crano-caudale et les dosages des MSM au 1^{er} trimestre de la grossesse. Les tests séquentiels utilisent la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre en fonction de la longueur crano-caudale et les dosages des MSM au 2^{ème} trimestre. Les tests du 2^{ème} trimestre ne prennent en compte que les dosages des MSM au 2^{ème} trimestre sans inclure de mesure de clarté nucale. Les tests associés à une mesure de clarté nucale ≥ 3,5mm ont été exclus de ce bilan d'activité puisqu'il existe une indication de diagnostic prénatal compte-tenu du nombre élevé d'anomalies chromosomiques observées dans ce cas (tableau DPN6).

En 2014, le nombre de femmes ayant bénéficié d'un test de dépistage par les MSM a légèrement diminué passant de 87% à 85 % des accouchements mais il faut tenir compte de l'inclusion de Mayotte pour la première fois en 2014. La part des tests combinés du 1^{er} trimestre a été de 76%, donc en légère augmentation par rapport à 2013 (73%) aux dépens des tests séquentiels et des tests du 2^{ème} trimestre qui ont représenté respectivement près de 11% et 14% (figure DPN8).

Figure DPN8. Evolution du nombre de femmes testées par marqueurs sériques


La fréquence globale des tests de dépistage positifs s'est stabilisée à 4,1% depuis 2012 (tableau DPN33). En 2014, la fréquence des tests positifs est de 3,1% pour les tests combinés du 1^{er} trimestre (contre 2,9% en 2013, ce qui représente une augmentation significative). Elle est de 3,2% pour les tests séquentiels (stable) et de 9,9% pour les tests du 2^{ème} trimestre.

Le nombre de caryotypes renseignés (15 216) est inférieur au nombre de femmes avec un test de dépistage positif (27 982) et inférieur au nombre de caryotypes réalisés à l'issue d'un dépistage positif rapportés par les laboratoires de cytogénétique (18 560 tableau DPN7). Ces discordances sont liées au fait que les laboratoires de biochimie n'ont pas connaissance de l'ensemble des caryotypes réalisés, mais aussi que certaines femmes classées dans le groupe à risque ne réalisent pas de diagnostic invasif, que d'autres accèdent au caryotype par une autre indication (signe d'appel échographique). Enfin, certaines femmes ont déjà en 2014 pu choisir la nouvelle technique de dépistage non invasif des aneuploïdies, avec des tests faits à l'étranger qui n'apparaissent donc pas dans les bilans de l'Agence de la biomédecine.

En revanche, le nombre de diagnostics de trisomies 21 renseignés par les laboratoires de biochimie (727) en 2014 est proche de celui déclaré sur l'indication « marqueurs sériques » par les laboratoires de cytogénétique (757 : tableau DPN7). Le nombre de diagnostics de trisomie 21 déclarés en 2014 (727 soit 0,105% des tests réalisés) est inférieur à celui de 2013 (805 soit 0,114% des tests réalisés). Les laboratoires de biochimie ont, par ailleurs répertorié 66 femmes ayant accouché d'un enfant atteint de trisomie 21 alors qu'elles étaient dans la zone à risque, et 162 femmes ayant accouché d'un enfant atteint de trisomie 21 alors qu'elles n'étaient pas dans la zone à risque. Parallèlement, le nombre de diagnostics postnatals de trisomie 21 a montré une augmentation en 2014 (563) par rapport à 2013, mais cette augmentation ne se confirme pas en 2015 (481). Ces chiffres mériteront d'être suivis avec une grande précision l'année prochaine et dans les années à venir. En effet, l'année 2015 a vu très probablement augmenter le nombre de femmes accédant au dépistage non invasif en France mais surtout à l'étranger.

La comparaison des différents types de dépistage par les marqueurs sériques montre que la fréquence des trisomies 21 diagnostiquées parmi les femmes dépistées est plus élevée avec le test combiné du 1^{er} trimestre (0,11%) et avec le test du 2^{ème} trimestre (0,10%) qu'avec le test séquentiel intégré (0,06%). Les deux hypothèses à envisager pour expliquer cette « moins bonne » performance sont soit une moins bonne performance du test, soit une sélection des femmes qui seraient moins à risque (moins de trisomie 21). On montre en effet, par ailleurs, que la fréquence des tests séquentiels avec une mesure de clarté nucale élevée est significativement inférieure dans le groupe des femmes avec dépistage séquentiel que dans le groupe des tests combinés.

Tableau DPN30. Dépistage des anomalies chromosomiques après test combiné réalisé au 1er trimestre par classe d'âge maternel

		Nombre de femmes testées	Nombre de femmes à risque	% femmes à risque /femmes testées	Nombre de caryotypes renseignés	Nombre de trisomie 21	Nombre d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées /caryotypes
2011	<= 34 ans	364669	4402	1,2%	2498	204	60	2,4%
	35-37 ans	53754	2519	4,7%	1266	112	42	3,3%
	>= 38 ans	34422	5573	16,2%	2768	268	84	3,0%
	TOTAL	452845	12494	2,8%	6532	584	186	2,8%
2012	<= 34 ans	390004	4700	1,2%	2727	154	111	4,1%
	35-37 ans	56357	2746	4,9%	1374	126	38	2,8%
	>= 38 ans	36730	5952	16,2%	2893	266	112	3,9%
	TOTAL	483091	13398	2,8%	6994	546	261	3,7%
2013	<= 34 ans	408572	5492	1,3%	3389	203	72	2,1%
	35-37 ans	61378	3244	5,3%	1818	130	35	1,9%
	>= 38 ans	39172	6027	15,4%	3501	282	74	2,1%
	TOTAL	509122	14763	2,9%	8708	615	181	2,1%
2014	<= 34 ans	423443	5900	1,4%	3385	174	70	2,1%
	35-37 ans	58168	3262	5,6%	1703	112	31	1,8%
	>= 38 ans	39845	7201	18,1%	4566	303	71	1,6%
	TOTAL	521456	16363	3,1%	9654	589	172	1,8%

Tableau DPN31. Dépistage des anomalies chromosomiques après test séquentiel intégré par classe d'âge maternel

		Nombre de femmes testées	Nombre de femmes à risque	% femmes à risque /femmes testées	Nombre de caryotypes renseignés	Nombre de trisomie 21	Nombre d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées /caryotypes
2011	<= 34 ans	57722	924	1,6%	451	14	5	1,1%
	35-37 ans	6757	477	7,1%	192	8	1	0,5%
	>= 38 ans	4807	899	18,7%	383	23	12	3,1%
	TOTAL	69286	2300	3,3%	1026	45	18	1,8%
2012	<= 34 ans	65888	888	1,3%	376	20	4	1,1%
	35-37 ans	8351	496	5,9%	185	10	3	1,6%
	>= 38 ans	5198	869	16,7%	352	27	11	3,1%
	TOTAL	79437	2253	2,8%	913	57	18	2,0%
2013	<= 34 ans	68850	1101	1,6%	626	17	9	1,4%
	35-37 ans	8843	521	5,9%	269	15	0	0,0%
	>= 38 ans	5641	1044	18,5%	541	35	9	1,7%
	TOTAL	83334	2666	3,2%	1436	67	18	1,3%
2014	<= 34 ans	61213	1001	1,6%	516	14	5	1,0%
	35-37 ans	7133	488	6,8%	228	13	1	0,4%
	>= 38 ans	4937	861	17,4%	367	16	1	0,3%
	TOTAL	73283	2350	3,2%	1111	43	7	0,6%

Tableau DPN32. Dépistage des anomalies chromosomiques après test du 2ème trimestre non combiné à la clarté nucale par classe d'âge maternel

		Nombre de femmes testées	Nombre de femmes à risque	% femmes à risque /femmes testées	Nombre de caryotypes renseignés	Nombre de trisomie 21	Nombre d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées /caryotypes
2011	<= 34 ans	142911	7236	5,1%	2674	59	21	0,8%
	35-37 ans	18354	3600	19,6%	1256	32	16	1,3%
	>= 38 ans	11676	5502	47,1%	2157	82	39	1,8%
	TOTAL	172941	16338	9,4%	6087	173	76	1,2%
2012	<= 34 ans	103587	5525	5,3%	1985	41	16	0,8%
	35-37 ans	13266	2620	19,7%	950	23	12	1,3%
	>= 38 ans	8605	4068	47,3%	1520	68	32	2,1%
	TOTAL	125458	12213	9,7%	4455	132	60	1,3%
2013	<= 34 ans	89135	4923	5,5%	2415	42	12	0,5%
	35-37 ans	11522	2335	20,3%	1186	22	10	0,8%
	>= 38 ans	7729	3728	48,2%	1990	59	28	1,4%
	TOTAL	108386	10986	10,1%	5591	123	50	0,9%
2014	<= 34 ans	77729	4162	5,4%	2070	24	12	0,6%
	35-37 ans	9134	1828	20,0%	917	19	10	1,1%
	>= 38 ans	7069	3279	46,4%	1464	52	18	1,2%
	TOTAL	93932	9269	9,9%	4451	95	40	0,9%

Tableau DPN33. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques quel que soit le trimestre de dépistage par classe d'âge maternel

		Nombre de femmes testées	Nombre de femmes à risque	% femmes à risque /femmes testées	Nombre de caryotypes renseignés	Nombre de trisomie 21	Nombre d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées /caryotypes
2009	<= 34 ans	555497	27806	5,0%	13107	203	69	0,5%
	35-37 ans	82031	15281	18,6%	6696	156	55	0,8%
	>= 38 ans	35916	15854	44,1%	6773	219	64	0,9%
	TOTAL	673444	58941	8,8%	26576	578	188	0,7%
2010	<= 34 ans	583437	19925	3,4%	9127	262	111	1,2%
	35-37 ans	84129	10592	12,6%	4510	163	51	1,1%
	>= 38 ans	48583	14743	30,3%	6677	293	111	1,7%
	TOTAL	716149	45260	6,3%	20314	718	273	1,3%
2011	<= 34 ans	565302	12562	2,2%	5623	277	86	1,5%
	35-37 ans	78865	6596	8,4%	2714	152	59	2,2%
	>= 38 ans	50905	11974	23,5%	5308	373	135	2,5%
	TOTAL	695072	31132	4,5%	13645	802	280	2,1%
2012	<= 34 ans	559479	11113	2,0%	5088	215	131	2,6%
	35-37 ans	77974	5862	7,5%	2509	159	53	2,1%
	>= 38 ans	50533	10889	21,5%	4765	361	155	3,3%
	TOTAL	687986	27864	4,1%	12362	735	339	2,7%
2013	<= 34 ans	566557	11516	2,0%	6430	262	93	1,4%

		Nombre de femmes testées	Nombre de femmes à risque	% femmes à risque /femmes testées	Nombre de caryotypes renseignés	Nombre de trisomie 21	Nombre d'autres anomalies déséquilibrées	% d'autres anomalies déséquilibrées /caryotypes
	35-37 ans	81743	6100	7,5%	3273	167	45	1,4%
	>= 38 ans	52542	10799	20,6%	6032	376	111	1,8%
	TOTAL	700842	28415	4,1%	15735	805	249	1,6%
2014	<= 34 ans	562385	11063	2,0%	5971	212	87	1,5%
	35-37 ans	74435	5578	7,5%	2848	144	42	1,5%
	>= 38 ans	51851	11341	21,9%	6397	371	90	1,4%
	TOTAL	688671	27982	4,1%	15216	727	219	1,4%

Tableau DPN34. Femmes dépistées à risque (au seuil de 1/250) en 2014, ayant accouché d'un enfant porteur de trisomie 21

	Tests combinés du 1er trimestre	Tests séquentiels intégrés	Tests du 2ème trimestre
<= 34 ans	18	0	2
35-37 ans	4	2	2
>= 38 ans	25	1	12
TOTAL	47	3	16

Tableau DPN35. Anomalies chromosomiques déséquilibrées non dépistées par marqueurs sériques quelle que soit la méthode utilisée selon l'âge des mères

	2012				2013				2014			
	<=34 ans	35-37 ans	>=38 ans	Total	<=34 ans	35-37 ans	>=38 ans	Total	<=34 ans	35-37 ans	>=38 ans	Total
Trisomie 21	126	36	36	198	98	25	21	144	99	34	29	162
Trisomie 18	27	14	34	75	22	14	21	57	28	5	13	46
Trisomie 13	14	4	8	26	5	5	5	15	9	2	3	14
Triploïdie	20	2	1	23	10	3	1	14	12	2	4	18
Autres anomalies déséquilibrées	55	3	8	66	39	6	10	55	67	9	9	85
Total	242	59	87	388	174	53	58	285	215	52	58	325