

Diagnostic prénatal 2015

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 2015 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 2017, 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.

Depuis deux ans, les données des caryotypes réalisés après le dépistage d'aneuploïdies sur ADN foetal libre circulant dans le sang maternel (ADNlc) ont été recueillies car il s'agit d'une activité nouvelle.

Quelques chiffres clés et leur contexte

Tableau DPN1. Résumé de l'activité de DPN en 2015

	Nombre de laboratoires ayant eu une activité en 2015	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de diagnostics positifs
Cytogénétique	62	31422	3872
Génétique moléculaire	57	.	.
. Prélèvements invasifs	50	2672 ^(a)	579
. Prélèvements non invasifs ^(b)	3	5647	145 ^(d)
Biologie infectieuse	47	.	.
. Parasitologie seule	24	1271	105
. Virologie seule	27	4611	122
Biochimie fœtale et marqueurs sériques	.	.	.
. Maladies héréditaires sur antécédent familial	3	17	1
. Hormonologie	3	93	55
. Défaut de fermeture du tube neural	10	2104	133
. Marqueurs sériques	86	680175 ^(c)	28310 ^(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 foetal libre circulant dans le sang maternel

(c) Nombre de femmes testées

(d) Nombre de femmes considérées à risque

Le dépistage de la trisomie 21 fait l'objet en France d'un encadrement juridique particulier (loi de bioéthique 2011 et arrêté du 11 mai 2016 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21). Depuis 2010, ce dépistage est proposé à toutes les femmes enceintes prioritairement sous la forme du dépistage combiné du 1^{er} trimestre : mesure échographique de la clarté nucale et marqueurs sériques maternels (MSM) du 1^{er} trimestre. L'HAS a publié en avril 2017 des recommandations précisant l'ajout au dispositif de la technique ADN libre circulant (ADNlc) avec le maintien en 1^{er} intention d'un dépistage par les marqueurs sériques (préférentiellement le dépistage combiné du 1^{er} trimestre), mais certaines femmes enceintes ont déjà utilisé ce test ADNlc en 2015. Ces évolutions vont faire l'objet d'une attention particulière et d'un suivi attentif dans les années à venir.

A partir de 2010, la part des femmes enceintes ayant réalisé un dépistage combiné du 1^{er} trimestre a augmenté rapidement pour atteindre 78% de la part des tests de dépistage par les MSM (figure DPN8). Cette évolution s'est accompagnée d'une diminution de la fréquence des tests positifs passant de 9% en 2010 à 4% en 2015 (tableau DPN36) et d'une augmentation de la valeur prédictive positive de ces tests passant de 1,3% en 2009 à 5% en 2015 (tableau DPN7). Le nombre de prélèvements invasifs (amniocentèses et biopsies de villosités chorales) après dépistage a donc diminué fortement, de 9,6% des accouchements en 2009 (N=79105) à 5,5% en 2011 (N=45127). Ce chiffre s'est stabilisé en 2012-2013, et diminue de nouveau depuis 2014 avec 31422 caryotypes réalisés en 2015 (Figure DPN2). Cette évolution est probablement en relation avec l'arrivée de la technique ADNlc (bien qu'elle n'avait pas encore fait l'objet de recommandations en 2015). En effet les laboratoires français ont déclaré 2988 tests ADNlc réalisés en 2014 et 5647 en 2015 (tableau DPN15), mais il est probable que de nombreux autres tests ADNlc ont été réalisés à l'étranger. Le nombre de faux-positifs du test ADNlc est de l'ordre de 1%, rappelant la nécessité de confirmer toujours un test positif par un caryotype fœtal.

Le nombre de diagnostics prénatals de trisomie 21 a augmenté régulièrement jusqu'en 2013, passant de 1918 en 2010 à 1976 en 2013, avec une augmentation de la fréquence des cas rapportés aux naissances (0,233% en 2009 à 0,243% en 2013). En 2014, on note une diminution du nombre de diagnostics prénatals de trisomies 21 (N=1956) qui s'est poursuivie en 2015 (N=1938) mais sans diminution de la fréquence des cas diagnostiqués par rapport aux naissances (0,243% en 2015) (figure DPN5).

La comparaison des différents types de dépistage par les MSM montre que la fréquence des trisomies 21 diagnostiquées est plus élevée après un test combiné du 1^{er} trimestre (0,0011%) ou celui du 2^{ème} trimestre (0,0012%) qu'après un test séquentiel intégré (0,0007%). Cette observation pour la deuxième année consécutive questionne l'intérêt du test de dépistage séquentiel intégré, observation reprise du reste dans les recommandations HAS récemment publiées à propos du dépistage de la trisomie 21 à propos des tests ADN libre circulant dans le sang maternel.

Parallèlement, le nombre de diagnostics de trisomie 21 fait dans l'année qui suit la naissance d'un enfant alors que le diagnostic n'était pas connu en prénatal, ne montre pas de différence significative entre 2011 et 2016, ce qui permet de conclure que la mise en place du dépistage combiné du 1^{er} trimestre a permis de diminuer de moitié le nombre de prélèvements invasifs tout en maintenant le niveau du dépistage (voir le document « Diagnostic génétique postnatal » chapitre « suivi du dispositif de dépistage prénatal de la trisomie 21). Néanmoins, 2 enfants sont nés en 2016 atteints de trisomie 21 alors qu'ils avaient eu un résultat faussement négatif avec le test ADNlc. Ce chiffre sera surveillé dans les années à venir.

Activité des laboratoires de cytogénétique 2015

Prélèvements

Le nombre de caryotypes fœtaux réalisés en 2015 a diminué par rapport à 2014 : 31422 (soit 4,7% des accouchements) contre 38541 en 2014 (figure DPN1). La diminution est notable à la fois au niveau des liquides amniotiques et des biopsies de villosités chorales (figure DPN2). L'amniocentèse reste en 2015 la modalité de prélèvement la plus fréquente. Elle est réalisée pour presque 75% des examens de cytogénétique, alors que la biopsie de villosités chorales 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

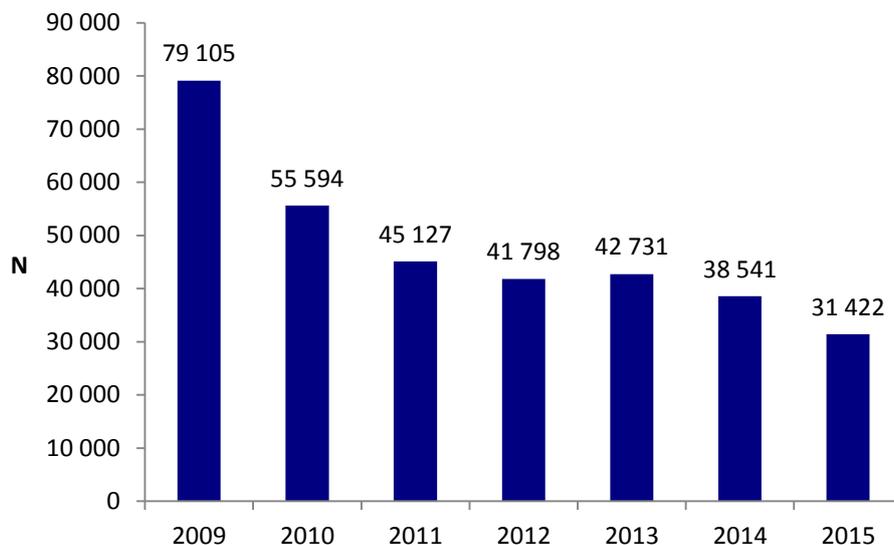
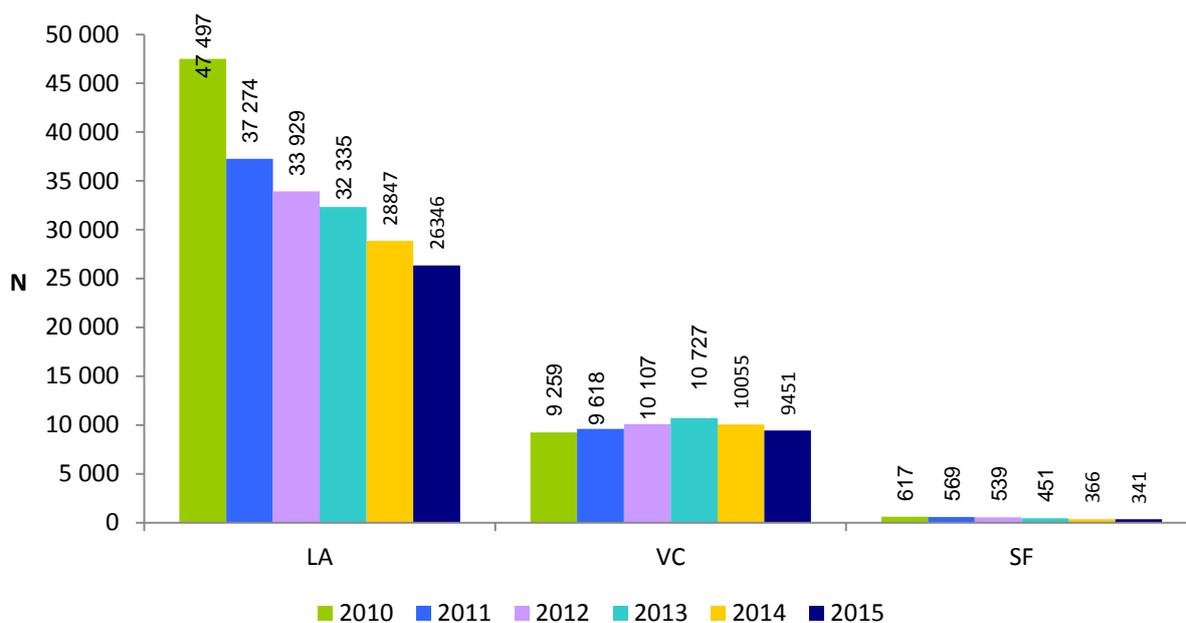


Figure DPN2. Evolution des différents modes* de prélèvement pour l'établissement du caryotype



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

Anomalies diagnostiquées

L'évolution des anomalies chromosomiques diagnostiquées par caryotype fœtal (tableau DPN2) montre que le nombre de diagnostics prénatals de trisomies 21 a diminué (N=1938 en 2015 contre N=1956 en 2014), néanmoins cette diminution reflète probablement la diminution du nombre de naissances car la fréquence des cas rapportés aux naissances reste stable (0,243%). Les nombres de cas de trisomies 18, trisomies 13 et syndromes de Turner ne subissent pas de changements significatifs. Au total, la fréquence des diagnostics d'anomalies chromosomiques déséquilibrées rapportée aux naissances est restée stable (0,49% des naissances) (tableau DPN2 et figure DPN3). On doit noter qu'au fil des années depuis 2010, on observe une augmentation de la fréquence des diagnostics d'anomalies chromosomiques déséquilibrées à l'issue d'un caryotype (12,3% en 2015 contre 7,1% en 2010) ce qui va dans le sens d'une meilleure utilité des prélèvements invasifs. La moitié des diagnostics d'anomalies chromosomiques déséquilibrées sont faits sur

biopsie de villosités chorales (Tableau DPN2), c'est-à-dire précocement dans la grossesse. Néanmoins, on observe une variabilité selon les anomalies : celles qui donnent le plus souvent des signes d'appel échographiques (trisomies 18, 13 et syndrome de Turner) sont en grande majorité faites sur biopsie de villosités chorales, contre seulement 47,3% des diagnostics de trisomie 21 (figure DPN4).

Tableau DPN2. Caryotypes fœtaux et anomalies chromosomiques diagnostiquées de 2010 à 2015

	2010			2011		
	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées	N	% des caryotypes	% des anomalies déséquilibrées
Trisomie 21	1934	3,5%	48,9%	1946	4,3%	48,9%
Trisomie 18	622	1,1%	15,7%	653	1,4%	16,4%
Trisomie 13	237	0,4%	6,0%	245	0,5%	6,2%
Syndrome de Turner et syndromes associés	358	0,6%	9,0%	337	0,7%	8,5%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	79	0,1%	2,0%	73	0,2%	1,8%
Trisomie X	55	0,1%	1,4%	44	0,1%	1,1%
47 XYY et Autres dysgonosomies	58	0,1%	1,5%	42	0,1%	1,1%
Triploïdies	120	0,2%	3,0%	134	0,3%	3,4%
Autres anomalies déséquilibrées	494	0,9%	12,5%	504	1,1%	12,7%
Total anomalies déséquilibrées	3957	7,1%	100%	3978	8,8%	100%
Anomalies à priori équilibrées	627	1,1%	15,8%	642	1,4%	16,1%
Total des anomalies	4584	8,2%	.	4620	10,2%	.
Total caryotypes effectués	55594	100%	.	45127	100%	.

	2012			2013			2014			2015		
	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	1971	4,7%	48,5%	1976	4,6%	49,0%	1956	5,1%	49,7%	1938	6,2%	50,1%
Trisomie 18	678	1,6%	16,7%	690	1,6%	17,1%	640	1,7%	16,3%	641	2,0%	16,6%
Trisomie 13	265	0,6%	6,5%	259	0,6%	6,4%	273	0,7%	6,9%	248	0,8%	6,4%
Syndrome de Turner et syndromes associés	352	0,8%	8,7%	346	0,8%	8,6%	292	0,8%	7,4%	314	1,0%	8,1%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	53	0,1%	1,3%	70	0,2%	1,7%	65	0,2%	1,7%	51	0,2%	1,3%
Trisomie X	48	0,1%	1,2%	33	0,1%	0,8%	45	0,1%	1,1%	40	0,1%	1,0%
47 XYY et Autres dysgonosomies	39	0,1%	1,0%	46	0,1%	1,1%	41	0,1%	1,0%	39	0,1%	1,0%
Triploidies	150	0,4%	3,7%	147	0,3%	3,6%	141	0,4%	3,6%	110	0,4%	2,8%
Autres anomalies déséquilibrées	510	1,2%	12,5%	469	1,1%	11,6%	482	1,3%	12,2%	491	1,6%	12,7%
Total anomalies déséquilibrées	4066	9,7%	100%	4036	9,4%	100%	3935	10,2%	100%	3872	12,3%	100%
Anomalies à priori équilibrées	597	1,4%	14,7%	577	1,4%	14,3%	548	1,4%	13,9%	472	1,5%	12,2%
Total des anomalies	4663	11,2%	.	4613	10,8%	.	4483	11,6%	.	4344	13,8%	.
Total caryotypes effectués	41798	100%	.	42731	100%	.	38541	100%	.	31422	100%	.

Figure DPN3. Evolution du nombre d'anomalies déséquilibrées

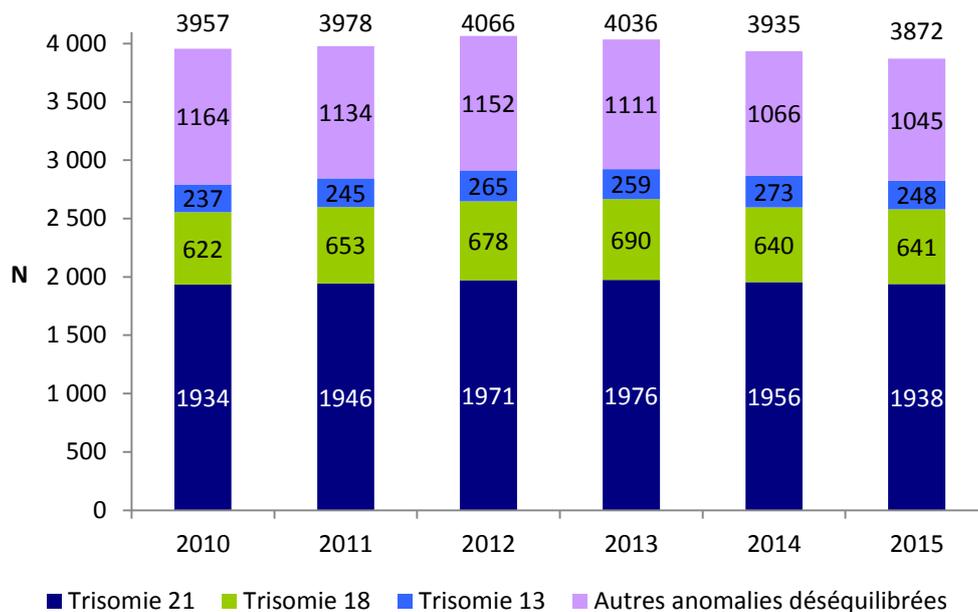
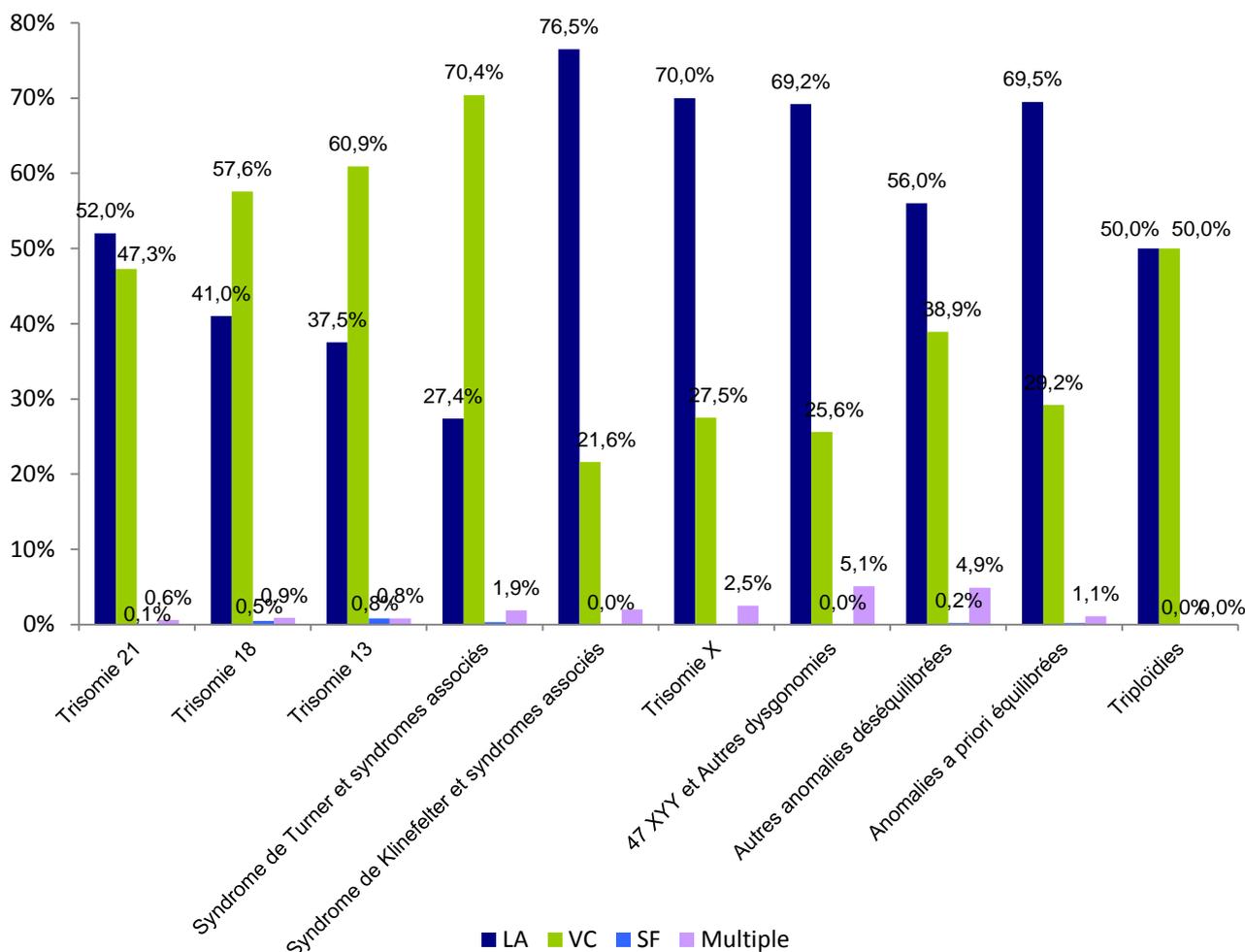


Figure DPN4. Fréquence des types de prélèvements selon les anomalies diagnostiquées en 2015



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

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

	2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trisomie 21	775	40,1%	886	45,5%	913	46,3%	962	48,7%	930	47,5%	917	47,3%
Trisomie 18	331	53,2%	359	55,0%	387	57,1%	373	54,1%	365	57,0%	369	57,6%
Trisomie 13	122	51,5%	128	52,2%	157	59,2%	148	57,1%	153	56,0%	151	60,9%
Autres anomalies déséquilibrées	505	43,4%	518	45,7%	525	45,6%	536	48,2%	512	48,0%	499	47,8%
Total anomalies déséquilibrées	1733	43,8%	1891	47,5%	1982	48,7%	2019	50,0%	1960	49,8%	1936	50,0%
Anomalies à priori équilibrées	129	20,6%	137	21,3%	153	25,6%	150	26,0%	147	26,8%	138	29,2%
Total des anomalies	1862	40,6%	2028	43,9%	2135	45,8%	2169	47,0%	2107	47,0%	2074	47,7%

En 2015, les principales indications qui ont conduit à la réalisation du caryotype fœtal sont « le risque évalué par les marqueurs sériques » (43,8%) et « les signes d'appel échographiques » (42,6% en comptant à la fois la clarté nucale augmentée et les autres signes). Néanmoins, on observe que le nombre de cas où l'indication du caryotype est « le risque évalué par les marqueurs sériques » diminue d'année en année (N=13762 en 2015 contre N=18560 en 2014 et N=21362 en 2013). Ces diminutions sont probablement liées à l'utilisation, dans certains cas, d'un test sur ADNlc à l'issue d'un dépistage par marqueurs sériques à risque, dont une plus faible proportion aurait conduit à réaliser un caryotype. Les laboratoires ayant réalisé des tests sur ADNlc en France ont déclaré 4097 femmes ayant réalisé un test sur ADNlc à l'issue d'un dépistage par marqueurs sériques positifs dont 125 avec un résultat d'anomalie chromosomique déséquilibrée (tableau DPN18), pouvant conduire potentiellement à un caryotype. Le recours à un test sur ADN fœtal réalisé en France pourrait expliquer la moitié de la diminution du nombre de caryotypes pour « risque évalué par marqueurs sériques » observé en 2015. Mais on sait que certains tests sur ADN fœtal circulants ont été réalisés hors du territoire (donnée non chiffrable).

Les caryotypes réalisés uniquement sur l'indication de l'âge maternel ne représentent plus que 0,3% ce qui est à mettre en relation avec le développement du dépistage combiné de la trisomie 21 au 1er trimestre qui est recommandé quel que soit l'âge de la femme enceinte. 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 ADNlc associé » (Tableau DPN4).

Tableau DPN4. Répartition des caryotypes et des anomalies déséquilibrées selon l'indication du prélèvement (2010-2015)

	2010				2011				2012			
	Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Anomalies chromosomiques parentales	793	1,4	55	1,4	826	1,8	89	2,2	809	1,9	52	1,3
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1656	3,0	39	1,0	1623	3,6	31	0,8	1434	3,4	35	0,9
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	4307	7,7	1147	29,0	3639	8,1	1122	28,2	3473	8,3	1162	28,6
Autres signes d'appel échographiques	12017	21,6	1516	38,3	11419	25,3	1509	37,9	11580	27,7	1568	38,6
Signes d'appel biologiques: risque \geq 1/250	28223	50,8	989	25,0	22183	49,2	1103	27,7	20048	48,0	1136	28,0
Age maternel isolé ou sans motif médical	6615	11,9	159	4,0	3385	7,5	66	1,7	2418	5,8	51	1,3
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	1983	3,6	52	1,3	2052	4,5	58	1,5	2030	4,9	56	1,4
Total	55594	100,0	3957	100,0	45127	100,0	3978	100,0	41792	100,0	4060	100,0

	2013				2014				2015			
	Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Anomalies chromosomiques parentales	784	1,8	64	1,6	761	2,0	60	1,5	690	2,2	64	1,7
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1466	3,4	15	0,4	1283	3,3	45	1,1	922	2,9	18	0,5
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	3650	8,5	1153	28,6	3147	8,2	1062	27,0	2995	9,5	1111	28,7
Autres signes d'appel échographiques	11615	27,2	1580	39,1	11484	29,8	1595	40,5	10412	33,1	1525	39,4
Signes d'appel biologiques: risque \geq 1/250	21362	50,0	1141	28,3	18560	48,2	1032	26,2	13762	43,8	956	24,7
Age maternel isolé ou sans motif médical	1770	4,1	38	0,9	1173	3,0	19	0,5	629	2,0	11	0,3
Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	0	0,0	0	0,0	94	0,2	74	1,9	169	0,5	141	3,6
Autres	2084	4,9	45	1,1	2039	5,3	48	1,2	1843	5,9	46	1,2
Total	42731	100,0	4036	100,0	38541	100,0	3935	100,0	31422	100,0	3872	100,0

La fréquence des anomalies chromosomiques déséquilibrées (Valeur prédictive positive VPP) la plus élevée est toujours observée sur l'indication « clarté nucale augmentée » (37,1% en 2015), plus élevée encore qu'en 2014 (33,7%), 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 du contrôle de sa qualité (tableau DPN5).

La VPP de l'ensemble des tests de dépistage par marqueurs sériques pour la trisomie 21 est de 5% (vs 4,1% en 2014) et 6,3% (vs 5,6% en 2014) pour les tests combinés du 1^{er} trimestre (tableau DPN7).

Tableau DPN5. Fréquence des anomalies déséquilibrées diagnostiquées (VPP) selon l'indication de 2010 à 2015

Indications de prélèvement	2010			2011			2012*		
	Caryotypes		Anomalies déséquilibrées	Caryotypes		Anomalies déséquilibrées	Caryotypes		Anomalies déséquilibrées
	N	N	VPP	N	N	VPP	N	N	VPP
Anomalies chromosomiques parentales	793	55	6,9%	826	89	10,8%	809	52	6,4%
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1656	39	2,4%	1623	31	1,9%	1434	35	2,4%
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	4307	1147	26,6%	3639	1122	30,8%	3473	1162	33,5%
Autres signes d'appel échographiques	12017	1516	12,6%	11419	1509	13,2%	11580	1568	13,5%
Signes d'appel biologiques: risque \geq 1/250	28223	989	3,5%	22183	1103	5,0%	20048	1136	5,7%
. Tests combinés du 1er trimestre avec risque \geq 1/250	5206	396	7,6%	8915	737	8,3%	10547	833	7,9%
. Tests séquentiels intégrés avec risque \geq 1/250	1692	67	4,0%	2067	71	3,4%	1532	87	5,7%
. Tests des marqueurs sériques du 2e trimestre avec risque \geq 1/250	16601	399	2,4%	9929	253	2,5%	7801	213	2,7%
. Tests inconnus avec risque \geq 1/250	4724	127	2,7%	1272	42	3,3%	168	3	1,8%
Age maternel isolé ou sans motif médical	6615	159	2,4%	3385	66	1,9%	2418	51	2,1%
Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	0	0	.	0	0	.	0	0	.
Autres	1983	52	2,6%	2052	58	2,8%	2030	56	2,8%
Total	55594	3957	7,1%	45127	3978	8,8%	41798	4066	9,7%

*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

	2013			2014			2015		
	Caryotypes	Anomalies déséquilibrées		Caryotypes	Anomalies déséquilibrées		Caryotypes	Anomalies déséquilibrées	
Indications de prélèvement	N	N	VPP	N	N	VPP	N	N	VPP
Anomalies chromosomiques parentales	784	64	8,2%	761	60	7,9%	690	64	9,3%
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1466	15	1,0%	1283	45	3,5%	922	18	2,0%
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	3650	1153	31,6%	3147	1062	33,7%	2995	1111	37,1%
Autres signes d'appel échographiques	11615	1580	13,6%	11484	1595	13,9%	10412	1525	14,6%
Signes d'appel biologiques: risque \geq 1/250	21362	1141	5,3%	18560	1032	5,6%	13762	956	6,9%
. Tests combinés du 1er trimestre avec risque \geq 1/250	11814	892	7,6%	11372	848	7,5%	8741	768	8,8%
. Tests séquentiels intégrés avec risque \geq 1/250	1984	91	4,6%	1419	48	3,4%	839	61	7,3%
. Tests des marqueurs sériques du 2e trimestre avec risque \geq 1/250	7468	155	2,1%	5661	134	2,4%	4156	127	3,1%
. Tests inconnus avec risque \geq 1/250	96	3	3,1%	108	2	1,9%	26	0	0,0%
Age maternel isolé ou sans motif médical	1770	38	2,1%	1173	19	1,6%	629	11	1,7%
Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN foetal circulant dans le sang maternel	0	0	.	94	74	78,7%	169	141	83,4%
Autres	2084	45	2,2%	2039	48	2,4%	1843	46	2,5%
Total	42731	4036	9,4%	38541	3935	10,2%	31422	3872	12,3%

Le nombre de diagnostics prénatals de trisomie 21 a augmenté régulièrement jusqu'en 2013, passant de 1918 en 2010 à 1976 en 2013, avec une augmentation de la fréquence des cas rapportés aux naissances (0,233% en 2009 à 0,243 en 2013). En 2014 on avait noté une diminution du nombre de diagnostics prénatals de trisomies 21 (N=1956) qui s'est poursuivie en 2015 (N=1938) (tableau DPN6). Après analyse des données de l'Insee concernant les naissances au cours des années concernées, il n'y a pas de diminution de la fréquence des cas diagnostiqués par rapport aux naissances (0,243% en 2015).

Tableau DPN6. Répartition des principales indications selon le type d'anomalies fœtales diagnostiquées de 2010 à 2015

Anomalies chromosomiques détectées en 2010	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques						Autres indications	Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autres signes échographiques		Age maternel isolé ou sans motif médical			
			N	%	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						Autres indications	Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autres signes échographiques		Age maternel isolé ou sans motif médical			
			N	%	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	%	N	%	N	%	N	%	N	%	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	41,1%	126	43,2%	1	0,3%	0	0,0%	8					292
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	33	50,8%	8	12,3%	13	20,0%	2	3,1%	2	3,1%	7					65
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	54,1%	2	0,4%	0	0,0%	69					482
Total anomalies déséquilibrées	1032	26,2%	1062	27,0%	1595	40,5%	19	0,5%	74	1,9%	153					3935
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

Anomalies chromosomiques détectées en 2015	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical				Dépistage positif sur ADN foetal	Autres indications	Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autres signes échographiques								
			N	%	N	%	N	%	N	%			
Trisomie 21	687	35,4%	614	31,7%	481	24,8%	2	0,1%	121	6,2%	33	1938	
Trisomie 18	63	9,8%	178	27,8%	387	60,4%	2	0,3%	7	1,1%	4	641	
Trisomie 13	23	9,3%	69	27,8%	144	58,1%	0	0,0%	8	3,2%	4	248	
Syndrome de Turner et syndromes associés	31	9,9%	145	46,2%	131	41,7%	0	0,0%	1	0,3%	6	314	
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	22	43,1%	5	9,8%	17	33,3%	1	2,0%	1	2,0%	5	51	
Trisomie X	11	27,5%	7	17,5%	11	27,5%	3	7,5%	2	5,0%	6	40	
47 XYY et Autres dysgonosomies	14	35,9%	9	23,1%	16	41,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	39	
Triploïdies	15	13,6%	16	14,5%	76	69,1%	1	0,9%	0	0,0%	2	110	
Autres anomalies déséquilibrées	90	18,3%	68	13,8%	262	53,4%	2	0,4%	1	0,2%	68	491	
Total anomalies déséquilibrées	956	24,7%	1111	28,7%	1525	39,4%	11	0,3%	141	3,6%	128	3872	
Anomalies à priori équilibrées	89	18,9%	18	3,8%	59	12,5%	2	0,4%	0	0,0%	304	472	
Total caryotypes effectués	13762	43,8%	2995	9,5%	10412	33,1%	629	2,0%	169	0,5%	3455	31422	

La figure DPN5 met en évidence, d'une part la stabilité du diagnostic de la trisomie 21 sur l'indication « signe d'appel échographique » quand on inclut « la clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$ » et d'autre part l'impact croissant du test ADNlc dans le diagnostic de la trisomie 21, déjà évoqué plus haut. On observe que la diminution des diagnostics réalisés après « marqueurs sériques $\geq 1/250$ » est compensée par les diagnostics faits après « ADNlc positifs ». Néanmoins, le tableau DPN6 montre que la VPP de la trisomie 21 est toujours plus élevée pour l'indication « clarté nucale augmentée » (20,5% en 2015 contre 19% en 2014) que pour toutes les autres indications, montrant bien l'importance de l'épaisseur de la nuque fœtale dans la trisomie 21 et encore une fois la nécessité du maintien de la qualité de cette mesure échographique. En effet, la VPP de l'indication « autres signes d'appel échographiques » reste beaucoup plus faible pour la trisomie 21 (4,6% en 2015). La VPP de l'indication « marqueurs sériques $\geq 1/250$ » a varié de 4,1% en 2014 à 5% en 2015.

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

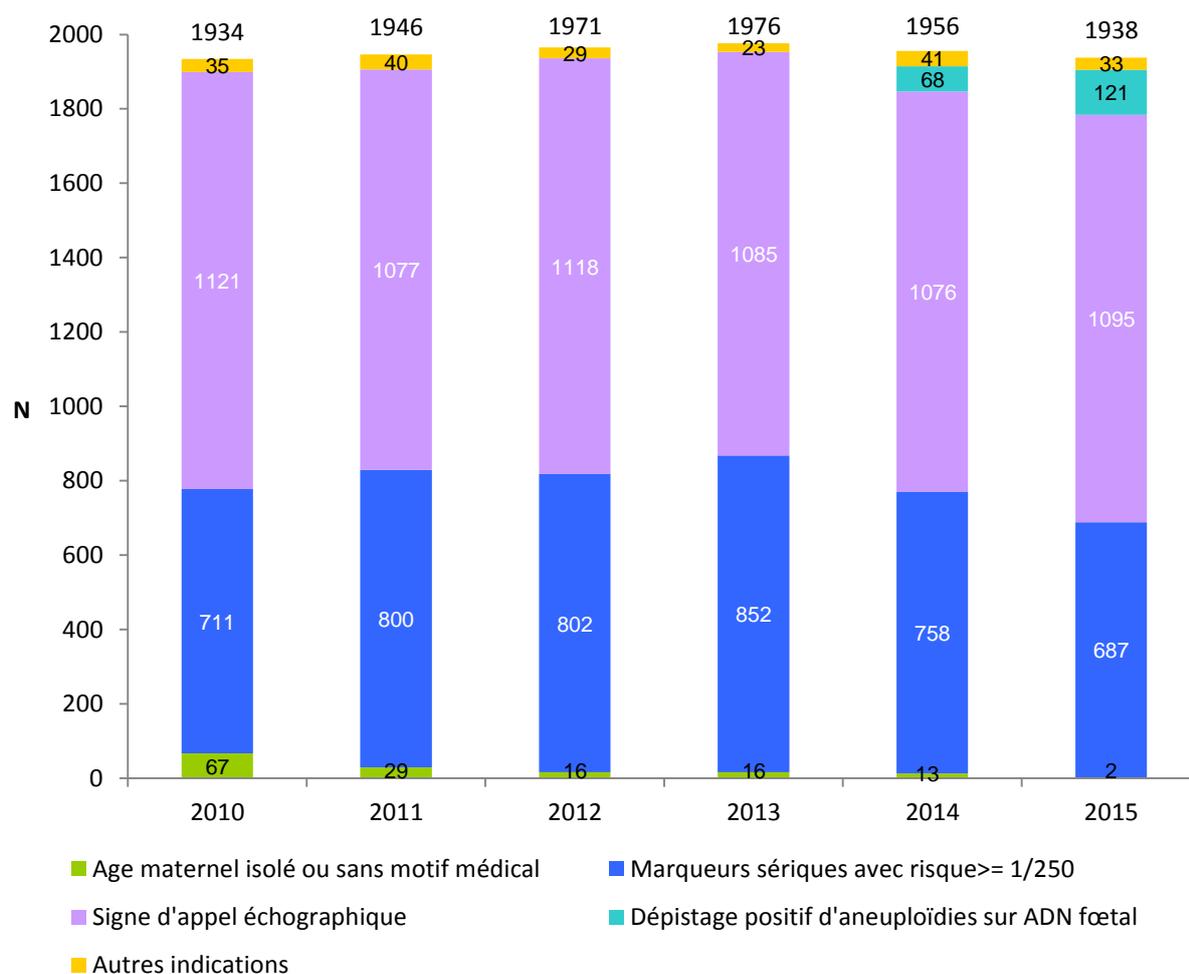


Tableau DPN7. Evolution de la fréquence des trisomies 21 diagnostiquées (VPP) selon l'indication de prélèvement

Indication de prélèvement	2010			2011			2012		
	Caryotypes		T21	Caryotypes		T21	Caryotypes		T21
	N	N	%	N	N	%	N	N	%
Marqueurs sériques maternels avec risque $\geq 1/250$	28223	711	2,5%	22183	800	3,6%	20048	802	4,0%
. Tests combinés du 1er trimestre avec risque $\geq 1/250$	5206	284	5,5%	8915	532	6,0%	10547	591	5,6%
. Tests séquentiels intégrés avec risque $\geq 1/250$	1692	55	3,3%	2067	54	2,6%	1532	61	4,0%
. Tests des marqueurs sériques du 2e trimestre avec risque $\geq 1/250$	16601	285	1,7%	9929	185	1,9%	7801	150	1,9%
. Tests inconnus avec risque $\geq 1/250$	4724	87	1,8%	1272	29	2,3%	168	0	0,0%
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	4307	670	15,6%	3639	597	16,4%	3473	626	18,0%
Autres signes d'appel échographiques	12017	451	3,8%	11419	480	4,2%	11580	492	4,2%
Age maternel	6615	67	1,0%	3385	29	0,9%	2418	16	0,7%
Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	0	0	.	0	0	.	0	0	.
Autres indications	4432	35	0,8%	4501	40	0,9%	4273	29	0,7%
Total	55594	1934	3,5%	45127	1946	4,3%	41798	1971	4,7%

Indication de prélèvement	2013			2014			2015		
	Caryotypes		T21	Caryotypes		T21	Caryotypes		T21
	N	N	%	N	N	%	N	N	%
Marqueurs sériques maternels avec risque $\geq 1/250$	21362	852	4,0%	18560	758	4,1%	13762	687	5,0%
. Tests combinés du 1er trimestre avec risque $\geq 1/250$	11814	675	5,7%	11372	637	5,6%	8741	548	6,3%
. Tests séquentiels intégrés avec risque $\geq 1/250$	1984	64	3,2%	1419	32	2,3%	839	51	6,1%
. Tests des marqueurs sériques du 2e trimestre avec risque $\geq 1/250$	7468	112	1,5%	5661	89	1,6%	4156	88	2,1%
. Tests inconnus avec risque $\geq 1/250$	96	1	1,0%	108	0	0,0%	26	0	0,0%
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	3650	628	17,2%	3147	599	19,0%	2995	614	20,5%
Autres signes d'appel échographiques	11615	457	3,9%	11484	477	4,2%	10412	481	4,6%
Age maternel	1770	16	0,9%	1173	13	1,1%	629	2	0,3%
Dépistage positif d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	0	0	.	94	68	72,3%	169	121	71,6%
Autres indications	4334	23	0,5%	4083	41	1,0%	3455	33	1,0%
Total	42731	1976	4,6%	38541	1956	5,1%	31422	1938	6,2%

Les données concernant les caryotypes réalisés après un dépistage d'aneuploïdies sur ADNc sont présentées dans le tableau DPN8. Elles 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 avait été signalés (soit 21% ce qui paraissait très élevé) dont 3 faux-positifs pour trisomie 21, 5 pour trisomie 13 et 1 pour trisomie 18, les autres correspondants probablement en grande partie à des dépistages d'aneuploïdies des chromosomes sexuels (proposés par certaines firmes commerciales à l'étranger). En 2015, 169 caryotypes ont été réalisés après un dépistage positif des aneuploïdies sur ADNc, on observe 28 faux-positifs dont 5 pour la trisomie 21, 1 pour la trisomie 13 et 1 pour la trisomie 18. Malgré une taille réduite de l'échantillon, on observe que le taux de faux positif du test ADNc pour la trisomie 21 sur les deux années 2014 et 2015 est autour de 4%, ce qui rend tout à fait indispensable l'information donnée aux femmes enceintes et l'utilité de la confirmation du diagnostic par une amniocentèse. A noter le nombre élevé de cas « non renseignés » qui correspondent aux cas où le laboratoire de cytogénétique n'a pas su pour quelle anomalie le test ADNc était positif.

Le tableau DPN9 confirme ce qui apparaissait déjà sur la figure DPN5, c'est-à-dire que la principale indication du test ADNc est « signe d'appel biologique dans la zone à risque $\geq 1/250$ », ce point est important à souligner au moment où les recommandations de l'HAS concernant l'utilisation de ce test viennent d'être publiées.

Tableau DPN8. Résultat du caryotype pour l'indication de dépistage d'aneuploïdies sur ADN foetal circulant dans le sang maternel en 2014 et 2015

Résultat du caryotype	Résultat du dépistage sur ADN foetal circulant dans le sang maternel											
	2014						2015					
	T21	T18	T13	Autre anomalie	Non renseigné	Total	T21	T18	T13	Autre anomalie	Non renseigné	Total
Trisomie 21	68	0	0	0	0	68	121	0	0	0	0	121
Trisomie 18	0	4	0	0	0	4	0	7	0	0	0	7
Trisomie 13	1	0	7	0	0	8
Syndrome de Turner et syndromes associés	0	0	0	1	0	1
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	0	0	0	2	0	2	0	0	0	1	0	1
Trisomie X	1	0	0	1	0	2
Autres anomalies déséquilibrées	1	0	0	0	0	1
Absence d'anomalie	3	1	5	4	7	20	5	1	1	5	16	28
Total	71	5	5	6	7	94	129	8	8	8	16	169

Tableau DPN9. Résultats du caryotype en fonction de l'indication du dépistage d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel en 2014 et 2015

Indication du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel		Résultat du caryotype							Nombre de caryotypes	
		Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Syndrome de Turner et syndromes associés	Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	Trisomie X	Autres anomalies déséquilibrées		Absence d'anomalie
Année										
2014	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	

Indication du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel		Résultat du caryotype							Nombre de caryotypes	
		Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Syndrome de Turner et syndromes associés	Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	Trisomie X	Autres anomalies déséquilibrées		Absence d'anomalie
2015	Anomalies chromosomiques parentales	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Autres signes d'appel échographiques	7	0	2	0	0	0	0	0	9
	Signes d'appel biologiques: risque $\geq 1/250$	103	6	5	1	0	1	1	25	142
	- Test combinés du 1er trimestre avec risque $\geq 1/250$	93	6	5	1	0	1	1	23	130
	- Test séquentiels intégrés avec risque $\geq 1/250$	2	0	0	0	0	0	0	1	3
	- Test des marqueurs sériques du 2e trimestre avec risque $\geq 1/250$	8	0	0	0	0	0	0	1	9
	- Test inconnu avec risque $\geq 1/250$	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Age maternel	7	0	0	0	0	1	0	1	9
	Autres	1	1	0	0	0	0	0	2	4
	Non renseigné	0	0	1	0	1	0	0	0	2
Total	121	7	8	1	1	2	1	28	169	

Issues de grossesse

Tableau DPN10. Issue des grossesses selon la pathologie diagnostiquée en 2015

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	95	4,9%	1499	77,3%	54	2,8%	6	0,3%	284	14,7%	1938
Trisomie 18	10	1,6%	472	73,6%	59	9,2%	11	1,7%	89	13,9%	641
Trisomie 13	4	1,6%	183	73,8%	24	9,7%	3	1,2%	34	13,7%	248
Syndrome de Turner et syndromes associés	40	12,7%	175	55,7%	39	12,4%	3	1,0%	57	18,2%	314
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	25	49,0%	7	13,7%	0	0,0%	0	0,0%	19	37,3%	51
Trisomie X	26	65,0%	3	7,5%	0	0,0%	0	0,0%	11	27,5%	40
47 XYY et Autres dysgonosomies	21	53,8%	8	20,5%	1	2,6%	0	0,0%	9	23,1%	39
Triploïdies	0	0,0%	82	74,5%	16	14,5%	0	0,0%	12	10,9%	110
Autres anomalies déséquilibrées	103	21,0%	282	57,4%	25	5,1%	6	1,2%	75	15,3%	491
Anomalies à priori équilibrées	339	71,8%	16	3,4%	8	1,7%	1	0,2%	108	22,9%	472
Total	663	.	2727	.	226	.	30	.	698	.	4344

Autres recherches

Recherche d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire

Tableau DPN11. Recherche d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire

		Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus pour lesquels un résultat d'anomalie pathogène a été rendu				
		2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
Puces	Cytogénétique	422	791	1443	2204	3386	96	96	132	190	296
	Génétique Moléculaire	63	122	313	467	1044	13	20	22	69	112
	Total	485	913	1756	2671	4430	109	116	154	259	408
Autres techniques que les puces (MLPA, QF-PCR, QMPSF, ...)	Cytogénétique	2536	2781	3302	2183	2142	250	260	312	204	181
	Génétique Moléculaire	2014	2351	2172	1428	1598	103	155	151	139	191
	Total	4550	5132	5474	3611	3740	353	415	463	343	372

Activité des laboratoires de génétique moléculaire

Prélèvements sur tissus annexiels embryonnaires ou fœtaux

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, comparable d'une année sur l'autre.

En 2015, l'activité de diagnostic prénatal en génétique moléculaire a concerné 2 672 fœtus pour environ 288 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). En 2015 on observe une augmentation du nombre d'examen sur signes d'appel échographique. Une interprétation de cette tendance ne pourra être faite qu'après un suivi sur un plus long terme.

Lorsque le diagnostic de la maladie génétique est avéré, la grossesse est le plus souvent interrompue, 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 XFragele 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 2015

	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	371	51	13,7%	38	6
. Mucoviscidose sur antécédent familial	158	38	24,1%	32	5
. Mucoviscidose sur signe d'appel échographique	213	13	6,1%	6	1
Amyotrophie spinale	163	21	12,9%	19	2
. Amyotrophie spinale sur antécédent familial	92	21	22,8%	19	2
. Amyotrophie spinale sur signe d'appel échographique	71	0	0,0%	0	0
Drépanocytose	186	49	26,3%	21	9
Béta-Thalassémie	15	4	26,7%	1	1
Polykystose rénale	19	7	36,8%	6	0
. Polykystose rénale sur antécédent familial	17	6	35,3%	6	0
. Polykystose rénale sur signe d'appel échographique	2	1	50,0%	0	0
Lié à l'X
Adrénoleucodystrophie	3	3	100%	3	0
Myopathie de Duchenne et Becker	60	26	43,3%	5	21

	Fœtus			Fœtus atteints	
	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées	Issues de grossesse inconnues
Hémophilie	30	13	43,3%	6	3
Syndrome de l'X-fragile	115	37	32,2%	27	7
Syndrome de Rett	20	0	0,0%	0	0
Autosomique dominant
Dystrophie myotonique de Steinert	193	35	18,1%	20	5
. <i>Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial</i>	74	31	41,9%	18	3
. <i>Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique</i>	119	4	3,4%	2	2
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	14	7	50,0%	4	1
Maladie de Huntington	30	14	46,7%	10	3
Neurofibromatose de type 1	35	16	45,7%	1	15
Sclérose tubéreuse de Bourneville	69	32	46,4%	23	9
. <i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial</i>	34	6	17,6%	2	4
. <i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique</i>	35	26	74,3%	21	5
Achondroplasie	195	25	12,8%	11	8
. <i>Achondroplasie sur antécédent familial</i>	13	2	15,4%	1	1
. <i>Achondroplasie sur signe d'appel échographique</i>	182	23	12,6%	10	7
Rétinoblastome	4	1	25,0%	0	1
Hypochondroplasie	57	1	1,8%	0	0
. <i>Hypochondroplasie sur antécédent familial</i>	1	0	0,0%	0	0
. <i>Hypochondroplasie sur signe d'appel échographique</i>	56	1	1,8%	0	0
Autres
Disomies uniparentales	238	4	1,7%	0	1
Syndrome de Prader-Willi	111	2	1,8%	2	0
. <i>Syndrome de Prader-Willi sur antécédent familial</i>	4	0	0,0%	0	0
. <i>Syndrome de Prader-Willi sur signe d'appel échographique</i>	107	2	1,9%	2	0
Syndrome d'Angelman	9	2	22,2%	2	0
. <i>Syndrome d'Angelman sur antécédent familial</i>	9	2	22,2%	2	0
Autres affections*	735	229	31,2%	149	52
Total (hors autres affections*)	1937	350	18,1%	199	92
Total	2672	579	21,7%	348	144

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

	Nombre de fœtus étudiés				Nombre de fœtus atteints				Nombre d'IMG réalisées			
	2012	2013	2014	2015	2012	2013	2014	2015	2012	2013	2014	2015
Autosomique récessif
Mucoviscidose	517	451	395	371	61	56	56	51	52	42	42	38
. Mucoviscidose sur antécédent familial	158	168	158	158	35	47	42	38	31	38	32	32
. Mucoviscidose sur signe d'appel échographique	359	283	237	213	26	9	14	13	21	4	10	6
Amyotrophie spinale	154	182	174	163	17	30	27	21	9	30	14	19
. Amyotrophie spinale sur antécédent familial	93	103	108	92	17	30	27	21	9	30	14	19
. Amyotrophie spinale sur signe d'appel échographique	61	79	66	71	0	0	0	0	0	0	0	0
Drépanocytose	213	219	184	186	50	55	49	49	30	22	19	21
Béta-Thalassémie	16	17	17	15	6	5	6	4	6	2	3	1
Polykystose rénale	36	28	25	19	10	7	8	7	10	6	7	6
. Polykystose rénale sur antécédent familial	0	0	24	17	0	0	7	6	0	0	6	6
. Polykystose rénale sur signe d'appel échographique	0	0	1	2	0	0	1	1	0	0	1	0
Lié à l'X
Adrénoleucodystrophie	5	2	3	3	3	2	2	3	3	1	2	3
Myopathie de Duchenne et Becker	59	60	60	60	29	24	30	26	28	18	30	5
Hémophilie	35	42	29	30	17	20	17	13	12	20	13	6
Syndrome de l'X-fragile	121	130	101	115	40	46	26	37	28	35	19	27
Syndrome de Rett	10	14	17	20	0	0	1	0	0	0	1	0
Autosomique dominant
Dystrophie myotonique de Steinert	179	200	169	193	32	46	39	35	22	25	24	20
. Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial	64	74	64	74	26	42	37	31	17	24	23	18
. Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique	115	126	105	119	6	4	2	4	5	1	1	2
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	16	15	11	14	9	7	6	7	6	6	2	4
Maladie de Huntington	28	35	40	30	14	13	21	14	12	12	14	10
Neurofibromatose de type 1	26	25	35	35	12	13	22	16	3	1	5	1
Sclérose tubéreuse de Bourneville	56	64	54	69	26	27	19	32	26	26	14	23
. Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial	34	42	31	34	7	10	4	6	7	9	3	2
. Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique	22	22	23	35	19	17	15	26	19	17	11	21
Achondroplasie	187	170	176	195	19	31	27	25	13	22	24	11
. Achondroplasie sur antécédent familial	7	12	16	13	1	4	5	2	0	4	5	1
. Achondroplasie sur signe d'appel échographique	180	158	160	182	18	27	22	23	13	18	19	10
Rétinoblastome	8	5	12	4	4	1	4	1	4	1	3	0
Hypochondroplasie	68	59	56	57	2	6	1	1	0	1	0	0

	Nombre de fœtus étudiés				Nombre de fœtus atteints				Nombre d'IMG réalisées			
	2012	2013	2014	2015	2012	2013	2014	2015	2012	2013	2014	2015
. Hypochondroplasie sur antécédent familial	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
. Hypochondroplasie sur signe d'appel échographique	0	0	54	56	0	0	1	1	0	0	0	0
Autres
Disomies uniparentales	301	250	239	238	4	2	0	4	2	0	0	0
Syndrome de Prader-Willi	102	102	88	111	1	3	2	2	1	2	2	2
. Syndrome de Prader-Willi sur antécédent familial	4	5	11	4	0	0	1	0	0	0	1	0
. Syndrome de Prader-Willi sur signe d'appel échographique	98	97	77	107	1	3	1	2	1	2	1	2
Syndrome d'Angelman	5	2	3	9	0	0	0	2	0	0	0	2
. Syndrome d'Angelman sur antécédent familial	5	2	3	9	0	0	0	2	0	0	0	2
. Syndrome d'Angelman sur signe d'appel échographique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres affections	687	729	688	735	157	217	197	229	120	149	134	149
Total	2829	2801	2576	2672	513	611	560	579	387	421	372	348

Prélèvements non invasifs

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

En 2015, les analyses de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel ayant fait l'objet d'une recommandation de l'HAS sont l'analyse du rhésus fœtal chez les femmes rhésus négatif et la détermination du sexe fœtal chez les femmes pour lesquels le risque de maladie fœtale est différent selon qu'il s'agit d'un garçon ou d'une fille.

Tableau DPN14a. Analyses de génétique moléculaire réalisées à partir d'ADN fœtal libre 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	7662
Détermination du sexe fœtal	6	586
. Ambiguïté sexuelle	5	40
. Hyperplasie congénitale des surrénales	5	86
. Maladies liées à l'X	6	460

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

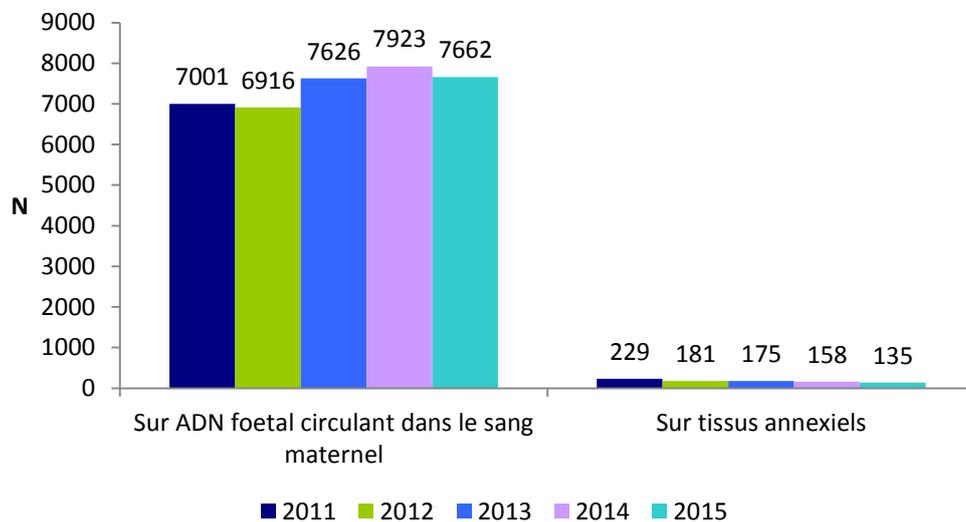
	Dans le cadre du diagnostic			
	Nombre de centres	Fœtus étudiés	Fœtus positifs*	Fœtus atteints
Groupage	3	98	.	.
Recherche d'anomalies géniques	1	5	3	3
Détermination du sexe fœtal	1	1	.	.
Recherche d'aneuploïdies	5	5647	145	125

* Fœtus dont le résultat de l'analyse sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel a dépisté une anomalie

Rhésus fœtal

Les tests réalisés pour le rhésus fœtal ne bénéficient pas encore de prise en charge par l'assurance maladie, c'est probablement une des raisons pour lesquelles ils ne sont pas faits à toutes les femmes enceintes rhésus négatif.

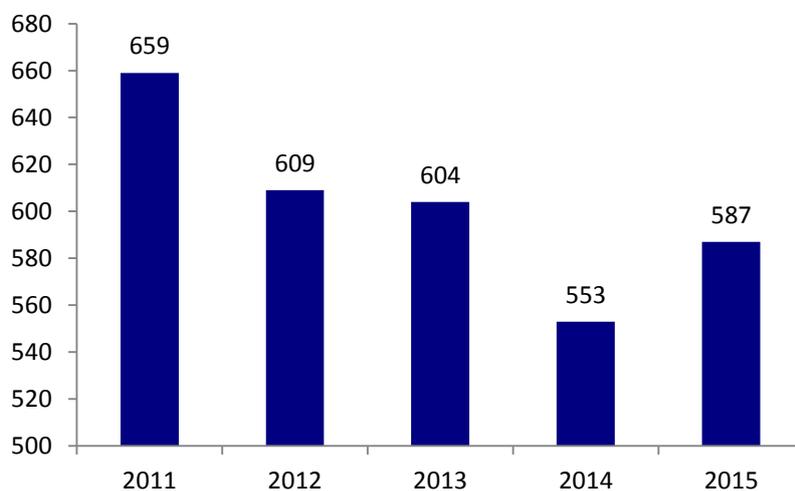
Figure DPN6. Evolution du nombre de déterminations du rhésus fœtal sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel et tissus annexiels



Sexe fœtal

Les tests réalisés pour le sexe fœtal ont des indications très précises et très limitées, c'est pour cette raison que le nombre de tests réalisé est faible et stable d'une année sur l'autre.

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



Autres analyses

La recherche d'aneuploïdie fœtale (trisomies 13,18 et 21) est un test beaucoup plus récent qui a commencé à être mis en œuvre à partir de 2011 et dont le développement en France a démarré en 2013. Le nombre d'examens réalisés a doublé entre 2014 et 2015, mais ne représente probablement pas la réalité puisqu'il est connu que de nombreux tests ont encore été réalisés à l'étranger. Ces chiffres sont amenés à évoluer sensiblement dans les années à venir en raison des recommandations de l'HAS publiées en 2017.

Tableau DPN15. Recherche d'aneuploïdies par analyse d'ADN fœtal présent dans le sang maternel (dans le cadre du diagnostic) en 2014 et 2015

Type de laboratoires	2014			2015		
	Nombre de laboratoires	Nombre d'examens	Nombre de femmes examinées	Nombre de laboratoires	Nombre d'examens	Nombre de femmes examinées
Cytogénétique	.	.	.	1	80	80
Génétique moléculaire	2	3050	2988	2	5567	5567

Tableau DPN16. Evolution du nombre de fœtus étudiés pour recherche d'anomalies géniques, groupage, ou d'aneuploïdies à partir d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel de 2013 à 2015

	Nombre de Fœtus étudiés dans le cadre du diagnostic		
	2013	2014	2015
Groupage	58	70	98
Recherche d'anomalies géniques	10	21	5
Recherche d'aneuploïdies	168	2988	5647
Total	236	3079	5750

Tableau DPN17. Nombre d'examens* de recherche d'aneuploïdies par analyse d'ADN fœtal présent dans le sang maternel en 2014 et 2015

Anomalie recherchée	Nombre d'examens					
	2014			2015		
	Nombre d'examens positifs	Nombre d'examens négatifs	Nombre d'examens avec résultat non exploitable	Nombre d'examens positifs	Nombre d'examens négatifs	Nombre d'examens avec résultat non exploitable
T21**	91	2929	30	120	5493	34
T13	8	3012	30	11	5522	34
T18	11	3009	30	14	5519	34

* Plusieurs examens peuvent être réalisés pour une même femme

** En 2015, 1 laboratoire n'a réalisé que le dépistage de la trisomie 21

L'indication la plus souvent retenue pour faire un test d'aneuploïdie fœtale est l'observation d'un risque élevé avec les marqueurs sériques (essentiellement avec le dépistage combiné du 1er trimestre) qui est d'ailleurs l'indication retenue par les recommandations 2017 de la HAS. On peut noter que cette indication représentait 79% des tests en 2014, et 73% des tests en 2015, suggérant un début d'extension de la réalisation des tests pour des femmes enceintes dont le risque est plus faible. Ce chiffre devra être surveillé dans les années à venir, car la réalisation des tests dans une population de femmes à faible risque pourrait induire une augmentation du taux de faux-positifs générateur de prélèvements invasifs.

Le taux des tests rendus comme inexploitable est très faible (plus faible que les données de la littérature).

Les résultats montrent que près d'1% des tests positifs sont des faux-positifs, davantage pour les trisomies 18 et 13 (mais les chiffres sont encore petits) que pour la trisomie 21. C'est une information importante pour les professionnels qui doivent en informer les patientes et systématiquement proposer une vérification de l'anomalie par un caryotype fœtal sur un prélèvement invasif.

Tableau DPN18. Résultat* des recherches d'aneuploïdies par analyse d'ADN fœtal présent dans le sang maternel – 2014 et 2015

2014	Résultat du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel						Total
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	
Situation ayant conduit à l'examen de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (hors recherche)							
Marqueurs sériques: risque \geq 1/250	78	5	6	0	2247	11	2347
. <i>Test combiné du 1er trimestre</i>	69	4	6	0	1717	7	1803
. <i>Test séquentiel intégré</i>	5	1	0	0	146	1	153
. <i>Test des marqueurs sériques du 2ème trimestre</i>	4	0	0	0	368	3	375
. <i>Type de test inconnu</i>	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
Age maternel isolé	2	1	1	0	196	0	200
Grossesse multiple	4	0	0	0	212	2	218
Autres	1	0	2	0	24	0	27
Total	86	7	10	0	2870	15	2988

* Résultat rendu au prescripteur.

2015	Résultat du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel						Total
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	
Situation ayant conduit à l'examen de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (hors recherche)							
Marqueurs sériques: risque \geq 1/250	104	9	12	0	3955	17	4097
. <i>Test combiné du 1er trimestre</i>	88	9	11	0	2847	16	2971
. <i>Test séquentiel intégré</i>	3	0	0	0	179	1	183
. <i>Test des marqueurs sériques du 2ème trimestre</i>	9	0	1	0	648	0	658
. <i>Type de test inconnu</i>	4	0	0	0	281	0	285
Anomalie chromosomique parentale	4	0	0	0	15	0	19
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	4	0	0	0	368	0	372
Inconnu	0	0	0	0	0	0	0
Age maternel isolé	3	0	0	0	447	1	451
Grossesse multiple	4	2	1	0	464	15	486
Sans motif médical (hors âge maternel isolé)	1	0	0	0	107	0	108
Autres	0	0	1	0	112	1	114
Total	120	11	14	0	5468	34	5647

* Résultat rendu au prescripteur.

Tableau DPN19. Suivi du dépistage sur l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel en 2015

Résultat du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	Résultat du caryotype*								Total
	T21	T13	T18	Autres anomalies déséquilibrées	Anomalies équilibrées	Absence d'anomalie	Aucun caryotype réalisé	Caryotypes manquants**	
T21	109	0	0	0	1	7	2	1	120
T18	0	0	8	0	0	5	1	0	14
T13	0	8	0	0	0	3	0	0	11
Non exploitable	0	0	0	0	0	6	28	0	34
Absence d'anomalie	0	0	0	0	1	30	5358	79	5468
Total	109	8	8	0	2	51	5389	80	5647

* Caryotype pré ou postnatal

** Données manquantes : 1 laboratoire n'a pas renseigné le résultat des caryotypes.

Activité des laboratoires de biologie infectieuse

Activité de parasitologie

En matière de parasitologie seuls les examens portant sur la toxoplasmose font l'objet d'un suivi en diagnostic prénatal. Une sérologie mensuelle pendant la grossesse est recommandée chez la femme séronégative.

En 2015, 1 271 examens recherchant le toxoplasme chez le fœtus ont été effectués. Dans la majorité des cas (80,9%), l'examen est motivé par la seule séroconversion maternelle. Dans ce cas, la recherche du toxoplasme chez le fœtus s'est faite le plus souvent au 1^{er} ou au 2^e trimestre. En cas d'examen positif chez le fœtus, le nombre d'IMG était faible (1/98).

En revanche cette issue de grossesse était plus fréquente en cas de signes d'appels échographiques (SAE) (4/7) (Tableau DPN1).

Au total si la séroconversion est la circonstance la plus fréquente de diagnostic (9,5% d'examens positifs), par contre le diagnostic sur SAE (2,9% d'examens positifs) s'accompagne plus souvent d'une IMG.

Le nombre d'examens recherchant le toxoplasme chez le fœtus augmente très légèrement depuis 2013 (Tableau DPN20).

Tableau DPN20. Recherche de la toxoplasmose sur liquide amniotique en 2015

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	373	7	1,9%	0	0	5	3	60,0%	2	0
Séroconversion maternelle au 2ème trimestre	373	48	12,9%	1	2	35	3	8,6%	2	1
Séroconversion maternelle au 3ème trimestre	114	42	36,8%	0	5	10	1	10,0%	0	0
Terme de la séroconversion inconnu	168	1	0,6%	0	1	193	0	0,0%	0	0
Total	1028	98	9,5%	1	8	243	7	2,9%	4	1

Tableau DPN21. Evolution de l'activité de recherche de la toxoplasmose depuis 2011*

	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre d'examens effectués	1228	1286	1149	1212	1271
Nombre d'examens positifs	84	103	84	91	105
Nombre d'IMG réalisées	6	7	7	7	5

* Depuis l'activité 2013, seuls les prélèvements réalisés en France sont comptabilisés. Les laboratoires ont analysé en 2015, 22 prélèvements réalisés hors du territoire national, contre 39 en 2014 et 93 en 2013.

Activité de virologie

Le Cytomégalovirus et le Parvovirus B19 sont les virus les plus fréquemment recherchés chez le fœtus (Tableau DPN22).

Parmi les virus recherchés chez le fœtus, le virus de la rubéole est, actuellement, le seul pour lequel des recommandations de dépistage systématique et de surveillance en cas séronégativité chez la femme enceinte existent.

En 2015, 4611 examens virologiques ont été effectués chez 2791 fœtus (Tableau DPN23), plusieurs examens pouvant être effectués chez un même fœtus. Ces examens ont le plus souvent été réalisés devant des signes d'appel échographiques associés ou non à une séroconversion maternelle (92,4%).

En cas d'examen positif chez le fœtus, une IMG semblait plus fréquemment réalisée en cas de signes d'appel échographiques.

Il est à noter que le nombre d'issues inconnues de grossesses pour lesquelles un examen est revenu positif était important dans les deux situations analysées (séroconversion maternelle seule ; signes d'appel échographiques +/- séroconversion maternelle). Le nombre d'IMG réalisées à la suite d'un examen positif dans ce rapport d'activité est donc sous-estimé (Tableau DPN22). La présence confirmée du CMV dans le liquide amniotique sur SAE s'accompagne d'une décision d'IMG dans près de 60% des cas.

L'activité de virologie prénatale reste globalement très stable au fil des années (Tableau DPN23). La présence de virus a été détectée chez 122 fœtus (1 pour 6458 naissances) le plus souvent pour le CMV (85% des positifs).

Tableau DPN22. Description de l'activité de virologie en 2015

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 un 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 un examen positif	Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les examens positifs
Cytomégalovirus (CMV)	224	26	11,6%	2	9	2252	78	3,5%	30	27
Parvovirus B19	107	1	0,9%	0	0	1194	14	1,2%	1	6
Rubéole	1	0	0,0%	0	0	60	0	0,0%	0	0
Virus Varicelle Zona (VZV)	8	0	0,0%	0	0	176	1	0,6%	0	0
Herpès (HSV, EBV, etc.)	6	0	0,0%	0	0	419	2	0,5%	1	1
Entérovirus (EV)	4	0	0,0%	0	0	151	0	0,0%	0	0
Zika	0	0	.	0	0	1	0	0,0%	0	0
Autre	0	0	.	0	0	8	0	0,0%	0	0
Total	350	27	7,7%	2	9	4261	95	2,2%	32	34

Tableau DPN23. Evolution de l'activité de virologie

	2011	2012	2013*	2014*	2015*
Nombre de fœtus étudiés**	2428	2919	2563	2455	2791
Nombre d'examens effectués	4952	5363	4864	4455	4611
Nombre d'examens positifs	166	180	153	120	122
% examens positifs / examen effectué	3,4%	3,4%	3,1%	2,7%	2,6%
Nombre d'IMG réalisées	36	49	25	32	34
Nombre d'issues de grossesse inconnues	.	51	67	41	43

* 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 individuellement très rares mais restant néanmoins très graves, pour la plupart autosomiques récessives. Elles peuvent faire l'objet d'une recherche chez le fœtus en cas d'antécédent familial (Tableau DPN24) ou être suspectées et recherchées en cas de signes d'appels échographiques (Tableaux DPN26, DPN27 et DPN28) par un dosage d'activité enzymatique ou de substrat à partir d'un prélèvement fœtal.

Dans la majorité des cas les couples souhaitent une IMG si le fœtus est atteint (Tableaux DPN24 et DPN28).

Le nombre de fœtus chez lesquels un examen a été fait suite à un signe d'appel échographique est resté relativement stable entre 2011 et 2015 (Tableau DPN27).

Tableau DPN24. Maladies héréditaires détectées sur antécédent familial en 2015

	Nombre d'examens réalisés	Nombre de fœtus atteints	% Fœtus atteints /examen	Fœtus atteints	
				Nombre d'IMG réalisées	Nombre d'issues de grossesse inconnues
Maladies de surcharges lysosomales	11	0	0,0%	0	0
Aciduries organiques	3	1	33,3%	0	0
Autres diagnostics	3	0	0,0%	0	0
Total	17	1	5,9%	0	0

Tableau DPN25. Evolution du nombre de fœtus atteints d'une maladie héréditaire détectée sur antécédent familial de 2011 à 2015

		2011	2012	2013	2014	2015
Maladies de surcharges lysosomales	Nombre de fœtus atteints	5	9	9	2	0
	Nombre d'IMG réalisées*	4	7	7	1	0
	Issues de grossesse inconnues**	.	2	1	1	0
Aciduries organiques	Nombre de fœtus atteints	2	0	1	0	1
	Nombre d'IMG réalisées*	2	0	1	0	0
	Issues de grossesse inconnues**	.	.	0	0	0
Aminoacidopathies	Nombre de fœtus atteints	3	4	0	1	.
	Nombre d'IMG réalisées*	3	3	0	1	.
	Issues de grossesse inconnues**	.	1	0	0	.
Autres diagnostics	Nombre de fœtus atteints	2	0	1	1	0
	Nombre d'IMG réalisées*	1	0	0	0	0
	Issues de grossesse inconnues**	.	0	0	0	0
Total	Nombre de fœtus atteints	12	13	11	4	1
	Nombre d'IMG réalisées	10	10	8	2	0
	Issues de grossesse inconnues*	.	3	1	1	0

* 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 DPN26. Nombre de fœtus étudiés pour une recherche de maladie héréditaire détectée en fonction des signes d'appel échographiques en 2015

Signes d'appel échographiques	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints
Hygroma anasarque / œdème / épanchement	130	2
Colon hyperéchogène	4	1
RCIU / anomalie des membres / anomalie des organes génitaux externes	206	2
Autres	4	0
Total	344	5

Tableau DPN27. Evolution du nombre de fœtus étudiés sur signes d'appel échographiques de 2011 à 2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de fœtus étudiés	314	211	208	343	344

Tableau DPN28. Maladies héréditaires recherchées sur signes d'appel échographiques en 2015

	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	120	1	0,8%	1	0
Smith-Lemli-Opitz	207	2	1,0%	2	0
Autres	6	2	33,3%	0	1
Données manquantes	11	0	.	.	.
Total	344	5	1,5%	3	1

Hormonologie fœtale

L'activité d'hormonologie chez le fœtus correspond essentiellement à deux types de situations : les situations à risque de dysthyroïdie fœtale (carence maternelle en iode, maladie de Basedow chez la mère, traitement maternel par antithyroïdiens de synthèse...) et les situations où on retrouve des anomalies de développement des organes génitaux du fœtus ou une discordance entre le sexe du caryotype et le sexe constaté à l'échographie. Ces situations sont très rares et sont relativement stables depuis 2011. 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 périnatale.

Tableau DPN29. Evolution de l'activité d'hormonologie fœtale entre 2011 et 2015

		2011	2012	2013	2014	2015
Anomalies des organes génitaux ou discordance génotype-phénotype	Nombre de fœtus étudiés	66	54	59	68	82
	Nombre de fœtus atteints	40	36	31	44	50
	Nombre d'IMG réalisées*	3	1	2	6	2
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	.	0	2	0	0
Anomalies du bilan thyroïdien	Nombre de fœtus étudiés	9	7	5	7	10
	Nombre de fœtus atteints	4	5	3	6	4
	Nombre d'IMG réalisées*	0	0	0	0	0
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	.	0	0	3	0
Autre	Nombre de fœtus étudiés	4	3	1	.	1
	Nombre de fœtus atteints	3	3	1	.	1
	Nombre d'IMG réalisées*	1	2	0	.	0
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	.	0	0	.	0
Total	Nombre de fœtus étudiés	79	64	65	75	93
	Nombre de fœtus atteints	47	44	35	50	55
	Nombre d'IMG réalisées*	4	3	2	6	2
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	.	0	2	3	0

*Nombre d'IMG réalisées parmi les fœtus atteints pour les issues renseignées.

**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 2011 et 2015 (Tableaux DPN31 et DPN32)., cette diminution concerne essentiellement les dosages systématiques et s'explique surtout par la diminution du nombre d'amniocentèses Concernant la diminution des électrophorèses des cholinestérases (Tableau DPN.32), elle pourrait également s'expliquer en partie par l'augmentation des performances de l'échographie fœtale pour le diagnostic du spina bifida, sans nécessiter obligatoirement une confirmation par un dosage biochimique.

Tableau DPN30. Evolution des autres dosages biochimiques de 2011 à 2015

	Nombre de prélèvements				
	2011	2012	2013	2014	2015
Enzymes digestives	1032	989	868	875	658
Fonction rénale fœtale	155	202	165	258	218
Différenciation de poches (grossesse gémellaire)	619	535	438	391	384
Pureté du sang fœtal	178	182	42	68	149
Liquides d'épanchement et œdème	81	81	92	95	85
Bilan hydramnios	.	353	350	322	426
Autres	35	1	3	25	12
Total	2100	2343	1958	2034	1932

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

Tableau DPN31. Evolution du dosage de l'AFP du liquide amniotique entre 2011 et 2015

	Nombre de fœtus étudiés					AFP (AFP \geq 2,5MoM)				
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
AFP maternelle sérique \geq 2,5 MoM	36	33	19	18	5	2	3	1	6	1
Signes échographiques évoquant un DFTN	119	122	102	105	114	64	58	54	64	56
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	937	907	962	1047	1151	68	84	94	81	72
Antécédent de DFTN	9	16	7	6	3	2	0	0	0	1
Antécédent de syndrome néphrotique	2	10	0	0	0	0	2	0	0	0
Dosages systématiques	3447	2913	2655	1813	1447	40	38	20	16	26
Indication Inconnue	1078	937	973	1315	839	42	31	51	49	76
Total	5628	4938	4718	4304	3559	218	216	220	216	232

Tableau DPN32. Evolution du dosage ou électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique de 2011 à 2015

	Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus atteints				
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
AFP maternelle sérique \geq 2,5 MoM	129	27	16	10	4	0	1	0	0	0
Signes échographiques évoquant un DFTN	216	213	125	163	144	107	79	73	78	94
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	856	548	556	293	326	17	8	22	2	15
Antécédent de DFTN	8	16	6	15	2	3	0	0	0	1
Traitement maternel durant la grossesse (Dépakine, ...)	3	5	3	1	0	0	0	0	0	0
Dosages systématiques	1865	1204	855	971	796	9	7	1	13	1
Indication Inconnue	1572	1616	1498	1094	832	25	23	28	21	22
Total	4649	3629	3059	2547	2104	161	118	124	114	133

Marqueurs sériques

Cette partie présente l'évolution de l'activité de dépistage prénatal de la trisomie 21 à partir des tests incluant les dosages de marqueurs sériques maternels (MSM). Le dépistage combiné du 1^{er} trimestre associe une mesure échographique de la clarté nucale au 1^{er} trimestre de la grossesse en fonction de la longueur crano-caudale et les dosages des MSM du 1^{er} trimestre, ce test a été mis en place en 2010. L'échographe doit avoir un numéro d'identifiant afin de prouver son adhésion à un réseau et à une évaluation de ses pratiques professionnelles. Le test séquentiel intégré associe la même mesure de la clarté nucale aux dosages des MSM du 2^{ème} trimestre. Le test du 2^{ème} trimestre ne prend pas en compte la mesure de la clarté nucale, celle-ci n'ayant pas été faite en raison le plus souvent d'une découverte tardive de la grossesse. Les tests qui sont associés à une clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$ ont été exclus puisqu'il existe alors une indication de diagnostic prénatal par un prélèvement invasif et le nombre élevé d'anomalies dans ce cas a déjà été signalé plus haut (tableau DPN6).

Le nombre de tests de dépistage par les marqueurs sériques de la trisomie 21 reste stable et représente environ 85% des accouchements (figure DPN8). Parmi ces tests, le dépistage combiné du 1^{er} trimestre a continué à progresser, atteignant en 2015, 528481 tests soit 78% de la totalité des dépistages par les marqueurs sériques, ce qui traduit une volonté des femmes enceintes de recourir à un test précoce et une bonne accessibilité à une échographie du 1^{er} trimestre avec un praticien disposant d'un numéro d'identifiant. Le pourcentage de femmes dans le groupe à risque est stable autour de 4,2%. Mais il y a une grande dispersion entre celles qui font le dépistage combiné du 1^{er} trimestre (3,3% sont considérées comme dans la population à risque) ou le dépistage séquentiel intégré (3,5% sont dans la zone à risque) et le dépistage du 2^{ème} trimestre où 10,6% seront dans la population à risque. La mesure de la clarté nucale est un critère qui apporte un poids relatif important dans le calcul de risque.

Le nombre de diagnostics de trisomies 21 renseignés par les laboratoires de biochimie (737) est proche de celui de l'année 2014 (727), mais il est plus élevé que le nombre renseigné par les laboratoires de cytogénétique (687). Les laboratoires de cytogénétique ont recueilli par ailleurs 103 cas où le diagnostic de trisomie 21 a été fait après un test positif par l'ADNc après MSM. Un recueil précis de ces informations est difficile, car on ne peut pas exclure un chevauchement de ces données, avec des données de tests ADNc faits à l'étranger. On peut néanmoins les considérer comme cohérents. A noter par ailleurs que les laboratoires de biochimie ont comptabilisé 154 enfants nés atteints de trisomie 21 alors que le test de dépistage de leur mère ne l'avait pas placée dans la zone à risque.

La comparaison des différents types de dépistage par les MSM montre que la fréquence des trisomies 21 diagnostiquées est plus élevée après le test combiné du 1^{er} trimestre (0,0011) et celui du 2^{ème} trimestre (0,0012) qu'après le test séquentiel intégré (0,0007). La faible performance du test séquentiel déjà notée en 2014 se confirme en 2015.

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

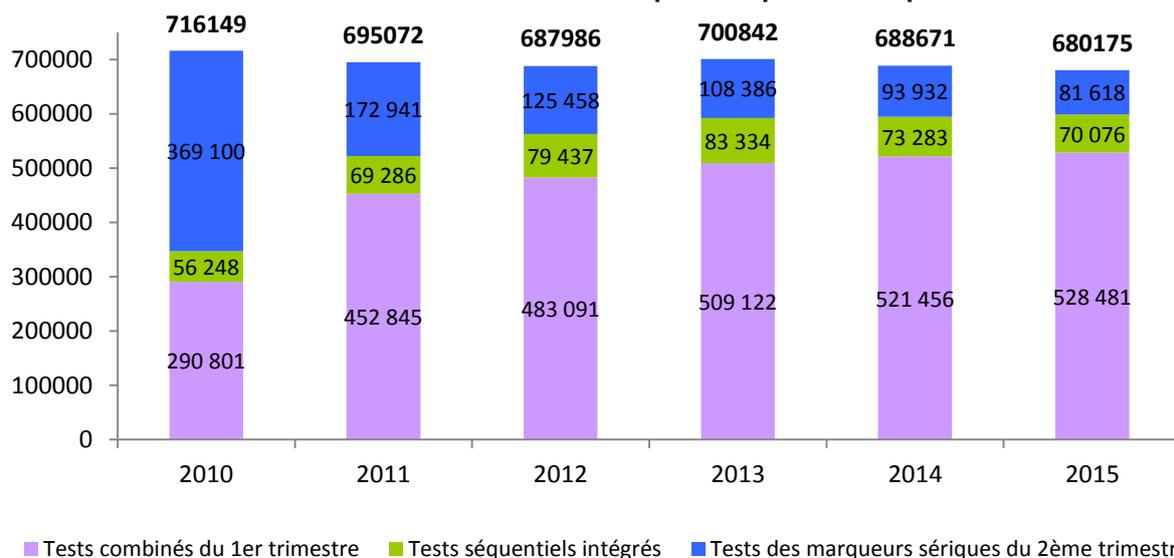


Tableau DPN33. Dépistage des anomalies chromosomiques après test combiné réalisé au 1er trimestre par classe d'âge maternel

		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
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%
2015	<= 34 ans	419825	5737	1,4%	3427	181	76	2,2%
	35-37 ans	68327	3819	5,6%	1827	112	46	2,5%
	>= 38 ans	40329	7620	18,9%	3129	288	76	2,4%
	TOTAL	528481	17176	3,3%	8383	581	198	2,4%

Tableau DPN34. 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
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%
2015	<= 34 ans	57045	950	1,7%	461	16	3	0,7%
	35-37 ans	7866	586	7,4%	206	10	3	1,5%
	>= 38 ans	5165	921	17,8%	352	25	9	2,6%
	TOTAL	70076	2457	3,5%	1019	51	15	1,5%

Tableau DPN35. 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
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%
2015	<= 34 ans	65832	3776	5,7%	1803	26	13	0,7%
	35-37 ans	9481	1917	20,2%	797	20	9	1,1%
	>= 38 ans	6305	2984	47,3%	1252	59	24	1,9%
	TOTAL	81618	8677	10,6%	3852	105	46	1,2%

Tableau DPN36. 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
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%
	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%
2015	<= 34 ans	542702	10463	1,9%	5691	223	92	1,6%
	35-37 ans	85674	6322	7,4%	2830	142	58	2,0%
	>= 38 ans	51799	11525	22,2%	4733	372	109	2,3%
	TOTAL	680175	28310	4,2%	13254	737	259	2,0%

Tableau DPN37. Femmes dépistées à risque (au seuil de 1/250) en 2015, ayant accouché d'un enfant porteur de trisomie 21

	Tests combinés du 1er trimestre	Tests séquentiels intégrés	Tests du 2ème trimestre
<= 34 ans	15	3	4
35-37 ans	7	1	3
>= 38 ans	33	2	12
TOTAL	55	6	19

Tableau DPN38. Anomalies chromosomiques déséquilibrées diagnostiquées pour des femmes ayant eu des marqueurs sériques indiquant un risque <1/250 selon le type de test

Anomalies	Tests combinés du 1er trimestre	Tests séquentiels intégrés	Tests du 2ème trimestre	Total
Trisomie 21	154	18	16	188
Trisomie 18	40	2	6	48
Trisomie 13	15	1	3	19
Triploïdies	8	1	2	11
Autres anomalies déséquilibrées	80	9	5	94
Total	297	31	32	360