

# Diagnostic prénatal 2012

## Matériel et méthode

Les activités de diagnostic prénatal font l'objet d'un suivi d'activité annuelle sur un modèle de dossier fixé par arrêté du ministre de la santé.

Tous les laboratoires de diagnostic prénatal (DPN) en activité en 2012, ont transmis leur bilan d'activité ; sauf un laboratoire de cytogénétique qui a cessé son activité en cours d'année et n'a transmis qu'une partie de son bilan. Grâce au contrôle de qualité des données systématiquement mis en place en relation avec les laboratoires, la qualité des données continue de s'améliorer.

Les bases de données ont été figées en mars 2014 pour le DPN, intégrant les corrections transmises à cette date. En l'absence de réponse des laboratoires, certaines corrections de données sont encore manquantes ou incohérentes.

## Eléments de contexte du diagnostic prénatal en 2012

L'Agence de la biomédecine a porté une attention particulière aux modifications induites par l'introduction en 2010 du dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse (arrêté du 23 Juin 2009, modifié le 27 Mai 2013). Les données de l'année 2012 permettent une analyse comparative des années 2010-2011-2012. La montée en charge du dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre, a été rapide puisqu'en 2012, 70% des femmes qui ont choisi de faire un dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques l'ont fait au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Les femmes de 38 ans et plus ont majoritairement opté pour ce dépistage ne choisissant plus le prélèvement invasif d'emblée. Les conséquences ont été importantes sur les activités des laboratoires de cytogénétique avec une diminution importante des caryotypes fœtaux, une modification des proportions des différentes indications de caryotype, une augmentation des biopsies de villosités chorales. Malgré cette diminution importante du nombre de caryotypes fœtaux, le dépistage des anomalies chromosomiques déséquilibrées est resté stable (4066 en 2012 versus 3973 en 2011). L'analyse des résultats avec les différents types de marqueurs sériques montrent que la valeur prédictive positive est bien meilleure avec le dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre.

**Tableau DPN1. Résumé de l'activité de DPN en 2012**

	Nombre de laboratoires ayant eu une activité en 2012	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de diagnostics positifs
Cytogénétique	65	41639	4066
Génétique moléculaire	52	2829	513
Biologie infectieuse	46		
. Parasitologie seule	23	1286	103
. Virologie seule	26	5363	180
Biochimie fœtale et marqueurs sériques	97		
. Maladies héréditaires sur antécédent familial	5	110	13
. Hormonologie	4	64	44
. Défaut de fermeture du tube neural	13	3629	118
. Marqueurs sériques	85	687986 <sup>(a)</sup>	27864 <sup>(b)</sup>

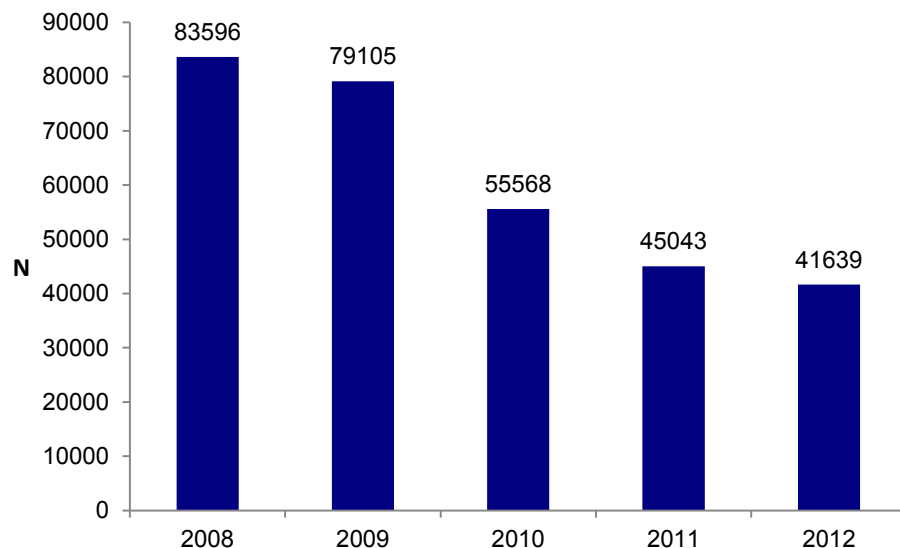
(a) Nombre de femmes testées

(b) Nombre de femmes considérées à risque (risque  $\geq$  1/250)

## Cytogénétique

### Prélèvements

Figure DPN1. Evolution du nombre de caryotypes fœtaux réalisés

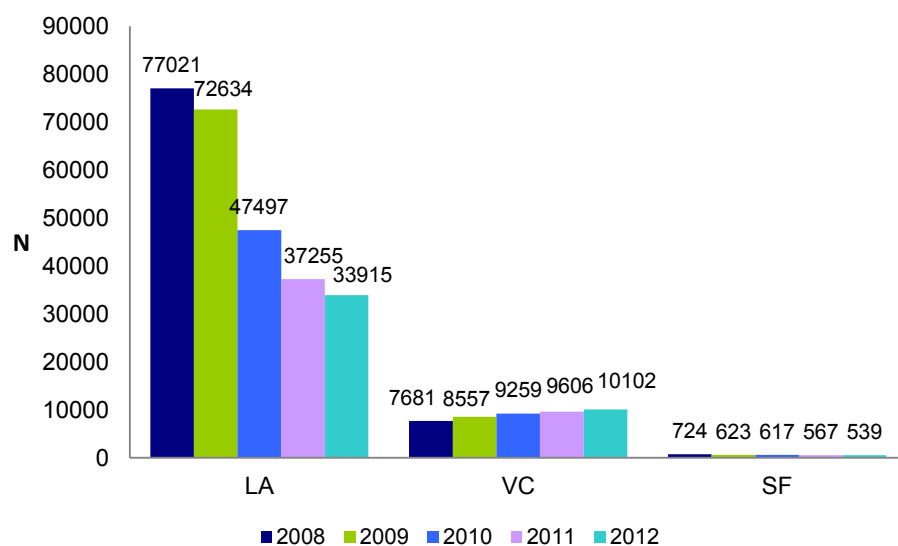


Le nombre de caryotypes fœtaux réalisés a diminué de 7,5% (- 3404) entre 2011 et 2012 (contre presque 19% entre 2010 et 2011). Cette diminution est essentiellement en relation avec la montée en charge de l'utilisation du dépistage combiné de la trisomie 21 à la place des tests de dépistage du 2<sup>nd</sup> trimestre dont le fréquence des positifs est plus élevée.

Tableau DPN2. Nombre de prélèvements pour l'établissement des caryotypes

	2009		2010		2011		2012	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Premier prélèvement	81018	99,5%	56652	99,4%	46723	99,2%	43767	99,1%
Deuxième prélèvement (ou plus)								
Pour échec du 1er prélèvement	133	0,2%	108	0,2%	93	0,2%	133	0,3%
Pour confirmation diagnostic	249	0,3%	231	0,4%	280	0,6%	279	0,6%
<b>Nombre de prélèvements total</b>	<b>81400</b>		<b>56991</b>		<b>47096</b>		<b>44179</b>	

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



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

Plus de 99% des caryotypes fœtaux sont obtenus à partir du premier prélèvement fœtal. La proportion des prélèvements de villosités choriales continue à progresser (23% en 2012, 20% en 2011).

## Anomalies diagnostiquées

Les pourcentages des trisomies 13, 18 et 21 diagnostiqués par rapport au nombre total de caryotypes réalisés continuent à augmenter malgré la diminution du nombre de caryotypes fœtaux réalisés. Il en est de même pour les pourcentages de syndrome de Turner, de triploïdies et des autres anomalies déséquilibrées. Par contre, les syndromes de Klinefelter, trisomies X et 47,XYY conservent exactement le même pourcentage de détection (0,1% pour chacun) qui correspond au chiffre attendu de ces anomalies dans la population. Le pourcentage d'anomalies chromosomiques dépistées a presque doublé en 4 ans (9,8% en 2012 contre 5,1% en 2009) et a peu varié en valeur absolue (4016 en 2009 contre 4066 en 2012). La diminution du nombre de caryotypes fœtaux réalisés s'est accompagnée d'une meilleure valeur prédictive positive pour les anomalies déséquilibrées, sans perte de diagnostics (Tableau DPN3).

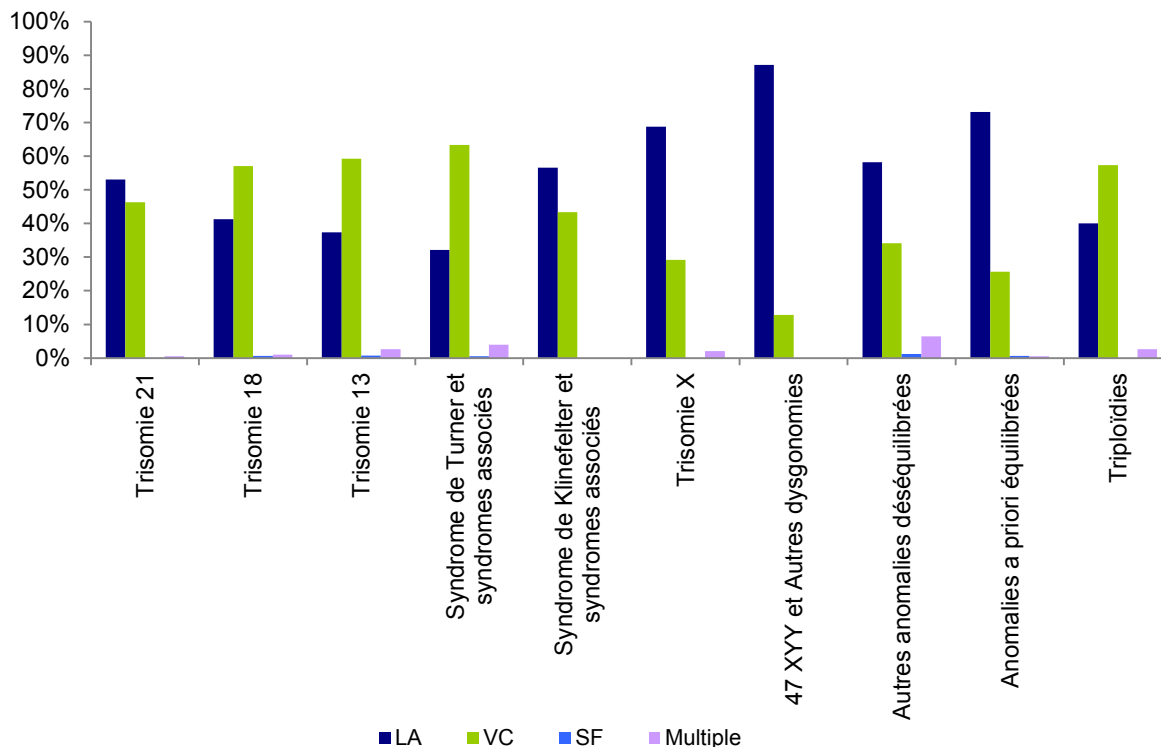
**Tableau DPN3. Caryotypes fœtaux et anomalies chromosomiques diagnostiquées**

	2009			2010			2011			2012		
	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	1918	2,4%	47,8%	1934	3,5%	48,9%	1944	4,3%	48,9%	1971	4,7%	48,5%
Trisomie 18	657	0,8%	16,4%	622	1,1%	15,7%	650	1,4%	16,4%	678	1,6%	16,7%
Trisomie 13	234	0,3%	5,8%	237	0,4%	6,0%	245	0,5%	6,2%	265	0,6%	6,5%
Syndrome de Turner et syndromes associés	358	0,5%	8,9%	358	0,6%	9,0%	337	0,7%	8,5%	352	0,8%	8,7%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	103	0,1%	2,6%	79	0,1%	2,0%	73	0,2%	1,8%	53	0,1%	1,3%
Trisomie X	60	0,1%	1,5%	55	0,1%	1,4%	44	0,1%	1,1%	48	0,1%	1,2%
47 XYY et Autres dysgonosomies	68	0,1%	1,7%	58	0,1%	1,5%	42	0,1%	1,1%	39	0,1%	1,0%
Triploïdies*	.	.	.	120	0,2%	3,0%	134	0,3%	3,4%	150	0,4%	3,7%
Autres anomalies déséquilibrées	618	0,8%	15,4%	494	0,9%	12,5%	504	1,1%	12,7%	510	1,2%	12,5%
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	<b>4016</b>	<b>5,1%</b>	<b>100%</b>	<b>3957</b>	<b>7,1%</b>	<b>100%</b>	<b>3973</b>	<b>8,8%</b>	<b>100%</b>	<b>4066</b>	<b>9,8%</b>	<b>100%</b>
Anomalies à priori équilibrées	787	1,0%	19,6%	627	1,1%	15,8%	642	1,4%	16,2%	597	1,4%	14,7%
<b>Total des anomalies</b>	<b>4803</b>	<b>6,1%</b>		<b>4584</b>	<b>8,2%</b>		<b>4615</b>	<b>10,2%</b>		<b>4663</b>	<b>11,2%</b>	
<b>Total caryotypes effectués</b>	<b>79105</b>	<b>100%</b>		<b>55568</b>	<b>100%</b>		<b>45043</b>	<b>100%</b>		<b>41639</b>	<b>100%</b>	

\*Les triploïdies étaient comptabilisées en 2009 sous l'indication 'autres anomalies déséquilibrées'

Le pourcentage des anomalies déséquilibrées dont le diagnostic est fait sur biopsie de villosités chorales, donc de façon précoce au cours de la grossesse a augmenté au cours des années et atteint presque la moitié des cas en 2012 (48,8%).

**Figure DPN3. Fréquence des types de prélèvements\* selon les anomalies diagnostiquées en 2012**



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

**Tableau DPN4. Fréquence des anomalies diagnostiquées sur prélèvement de villosités chorales parmi l'ensemble des anomalies**

	2009		2010		2011		2012	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Trisomie 21	628	32,7%	775	40,1%	884	45,5%	913	46,3%
Trisomie 18	327	49,8%	331	53,2%	359	55,2%	387	57,1%
Trisomie 13	114	48,7%	122	51,5%	128	52,2%	157	59,2%
Syndrome de Turner et syndromes associés	227	63,4%	256	71,5%	227	67,4%	223	63,4%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	7	6,8%	14	17,7%	20	27,4%	23	43,4%
Trisomie X	5	8,3%	9	16,4%	22	50,0%	14	29,2%
47 XYY et Autres dysgonosomies	6	8,8%	14	24,1%	11	26,2%	5	12,8%
Triploïdies*	.	.	60	50,0%	76	56,7%	86	57,3%
Autres anomalies déséquilibrées	186	30,1%	152	30,8%	162	32,1%	174	34,1%
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	<b>1500</b>	<b>37,4%</b>	<b>1733</b>	<b>43,8%</b>	<b>1889</b>	<b>47,5%</b>	<b>1982</b>	<b>48,8%</b>
Anomalies à priori équilibrées	94	11,9%	129	20,6%	137	21,3%	153	25,6%
<b>Total des anomalies</b>	<b>1594</b>	<b>33,2%</b>	<b>1862</b>	<b>40,6%</b>	<b>2026</b>	<b>43,9%</b>	<b>2135</b>	<b>45,8%</b>

\*Les triploïdies étaient comptabilisées en 2009 sous l'indication 'Autres anomalies déséquilibrées'

Les principales indications qui ont conduit à la réalisation du caryotype foetal sont le risque lié aux marqueurs sériques maternels (48%) et les signes d'appel échographiques (36% en comptant clarté nucale et autres signes). Les caryotypes réalisés sur l'indication d'âge maternel ne représentent plus que 5,8%, ce qui est à mettre en relation avec le développement du dépistage combiné de la trisomie 21 qui est recommandé aux femmes quel que soit leur âge (Tableau DPN5).

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

Indications de prélèvements	2009						2010						2011						2012					
	Caryotypes			Anomalies déséquilibrées			Caryotypes			Anomalies déséquilibrées			Caryotypes			Anomalies déséquilibrées			Caryotypes			Anomalies déséquilibrées		
	N	%		N	%		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		802	1,9		52	1,3	
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1640	2,1		38	0,9		1654	3,0		39	1,0		1623	3,6		31	0,8		1432	3,4		35	0,9	
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	5359	6,8		937	23,3		4307	7,8		1147	29,0		3628	8,1		1118	28,1		3446	8,3		1162	28,6	
Autres signes d'appel échographiques	12140	15,3		1647	41,0		12017	21,6		1516	38,3		11404	25,3		1508	38,0		11547	27,7		1568	38,6	
Signes d'appel biologiques: risque $\geq$ 1/250	33135	41,9		616	15,3		28199	50,7		989	25,0		22175	49,2		1103	27,8		20002	48,0		1136	28,0	
Autres	1665	2,1		44	1,1		1983	3,6		52	1,3		2002	4,4		58	1,5		1986	4,8		56	1,4	
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		2418	5,8		51	1,3	
<b>Total</b>	<b>79105</b>	<b>100,0</b>		<b>4016</b>	<b>100,0</b>		<b>55568</b>	<b>100,0</b>		<b>3957</b>	<b>100,0</b>		<b>45043</b>	<b>100,0</b>		<b>3973</b>	<b>100,0</b>		<b>41633*</b>	<b>100,0</b>		<b>4060*</b>	<b>100,0</b>	

\* Un laboratoire n'a pas transmis les indications de prélèvement des 6 trisomies 21 diagnostiquées. En 2012, les laboratoires ont réalisé 41 639 caryotypes et diagnostiqués 4066 anomalies déséquilibrées.

La fréquence des anomalies chromosomiques est très élevée en présence d'un signe d'appel échographique ou d'une clarté nucale (47,3% en 2012). Ce pourcentage est en augmentation au cours des années. Le pourcentage d'anomalies diagnostiquées en présence de marqueurs sériques positifs est plus faible mais il augmente au cours du temps (5,7% en 2012, 5% en 2011, 3,5% en 2010). Ce constat est en relation avec la mise en place du dépistage combiné de la trisomie 21 (cf. tableau DPN6).

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

Indications de prélèvement	2009				2010				2011				2012			
	Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Anomalies chromosomiques parentales	788	10,0	793	6,9	826	10,8	802	6,5								
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1640	2,3	1654	2,4	1623	1,9	1432	2,4								
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	5359	17,5	4307	26,6	3628	30,8	3446	33,7								
Autres signes d'appel échographiques	12140	13,6	12017	12,6	11404	13,2	11547	13,6								
Signes d'appel biologiques: risque $\geq$ 1/250	33135	1,9	28199	3,5	22175	5,0	20002	5,7								
- Marqueurs sériques du 1er trimestre avec risque $\geq$ 1/250	.	.	5202	7,6	8912	8,3	10517	7,9								
- Marqueurs sériques séquentiels intégrés avec risque $\geq$ 1/250	.	.	1686	4,0	2063	3,4	1531	5,7								
- Marqueurs sériques du 2e trimestre avec risque $\geq$ 1/250	.	.	16587	2,4	9928	2,5	7786	2,7								
- Marqueurs sériques de test inconnu avec risque $\geq$ 1/250	33135	1,9	4724	2,7	1272	3,3	168	1,8								
Autres	1665	2,6	1983	2,6	2002	2,9	1986	2,8								
Age maternel isolé ou sans motif médical	24378	2,7	6615	2,4	3385	1,9	2418	2,1								
<b>Total</b>	<b>79105</b>	<b>5,1</b>	<b>55568</b>	<b>7,1</b>	<b>45043</b>	<b>8,8</b>	<b>41633*</b>	<b>9,8</b>								

\* Un laboratoire n'a pas transmis les indications de prélèvement des 6 trisomies 21 diagnostiquées. En 2012, les laboratoires ont réalisé 41 639 caryotypes et diagnostiqués 4066 anomalies déséquilibrées.

**Tableau DPN7. Répartition des principales indications selon le type d'anomalies fœtales diagnostiquées de 2009 à 2012**

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	%	N	%	N	%	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
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	<b>616</b>	<b>15,3%</b>	<b>937</b>	<b>23,3%</b>	<b>1647</b>	<b>41,0%</b>	<b>655</b>	<b>16,3%</b>	<b>161</b>	<b>4016</b>
Anomalies à priori équilibrées	195	24,8%	31	3,9%	72	9,1%	150	19,1%	339	787
<b>Total caryotypes effectués</b>	<b>33135</b>	<b>41,9%</b>	<b>5359</b>	<b>6,8%</b>	<b>12140</b>	<b>15,3%</b>	<b>24378</b>	<b>30,8%</b>	<b>4093</b>	<b>79105</b>

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	%	N	%	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
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	<b>989</b>	<b>25,0%</b>	<b>1147</b>	<b>29,0%</b>	<b>1516</b>	<b>38,3%</b>	<b>159</b>	<b>4,0%</b>	<b>146</b>	<b>3957</b>
Anomalies à priori équilibrées	147	23,4%	22	3,5%	61	9,7%	39	6,2%	358	627
<b>Total caryotypes effectués</b>	<b>28199</b>	<b>50,7%</b>	<b>4307</b>	<b>7,8%</b>	<b>12017</b>	<b>21,6%</b>	<b>6615</b>	<b>11,9%</b>	<b>4430</b>	<b>55568</b>



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	41,2%	596	30,7%	479	24,6%	29	1,5%	40	1944
Trisomie 18	42	6,5%	205	31,5%	390	60,0%	7	1,1%	6	650
Trisomie 13	26	10,6%	60	24,5%	153	62,4%	4	1,6%	2	245
Syndrome de Turner et syndromes associés	52	15,4%	152	45,1%	119	35,3%	5	1,5%	9	337
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	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
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	<b>1103</b>	<b>27,8%</b>	<b>1118</b>	<b>28,1%</b>	<b>1508</b>	<b>38,0%</b>	<b>66</b>	<b>1,7%</b>	<b>178</b>	<b>3973</b>
Anomalies à priori équilibrées	154	24,0%	23	3,6%	81	12,6%	17	2,6%	367	642
<b>Total caryotypes effectués</b>	<b>22175</b>	<b>49,2%</b>	<b>3628</b>	<b>8,1%</b>	<b>11404</b>	<b>25,3%</b>	<b>3385</b>	<b>7,5%</b>	<b>4451</b>	<b>45043</b>

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
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	<b>1136</b>	<b>27,9%</b>	<b>1162</b>	<b>28,6%</b>	<b>1568</b>	<b>38,6%</b>	<b>51</b>	<b>1,3%</b>	<b>143</b>	<b>4066</b>
Anomalies à priori équilibrées	137	22,9%	20	3,4%	76	12,7%	18	3,0%	346	597
<b>Total caryotypes effectués</b>	<b>20002</b>	<b>48,0%</b>	<b>3446</b>	<b>8,3%</b>	<b>11547</b>	<b>27,7%</b>	<b>2418</b>	<b>5,8%</b>	<b>4220</b>	<b>41639</b>

\* Le total de trisomie 21 diagnostiquées en 2012, tient compte des 6 cas diagnostiqués par le laboratoire qui n'a pas précisé les indications qui ont conduit à la réalisation du caryotype.

Le nombre de trisomies 21 diagnostiquées sur l'indication marqueurs sériques maternels dans la zone à risque s'est stabilisé autour de 800, après avoir connu une forte augmentation en 2010 avec l'introduction du dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre (cf. tableaux DPN8).

**Tableau DPN8. Répartition des anomalies fœtales découvertes sur indication 'marqueurs sériques avec risque  $\geq 1/250$ ' selon le type de test de 2009 à 2012**

Anomalies chromosomiques détectées en 2009	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$				
	1er trimestre	Séquentiels intégrés	2ème trimestre	Test inconnu	Total
Trisomie 21	.	.	.	423	423
Trisomie 18	.	.	.	27	27
Trisomie 13	.	.	.	3	3
Syndrome de Turner et syndromes associés	.	.	.	37	37
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	.	.	.	18	18
Trisomie X	.	.	.	17	17
47 XYY et Autres dysgonosomies	.	.	.	19	19
Autres anomalies déséquilibrées	.	.	.	72	72
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	.	.	.	<b>616</b>	<b>616</b>
Anomalies à priori équilibrées	.	.	.	195	195
<b>Total caryotypes effectués</b>	.	.	.	<b>33135</b>	<b>33135</b>

Anomalies chromosomiques détectées en 2010	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$				
	1er trimestre	Séquentiels intégrés	2ème trimestre	Test inconnu	Total
Trisomie 21	284	55	285	87	711
Trisomie 18	25	1	17	8	51
Trisomie 13	13	0	6	0	19
Syndrome de Turner et syndromes associés	12	2	14	3	31
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	10	2	10	4	26
Trisomie X	7	3	8	2	20
47 XYY et Autres dysgonosomies	3	1	10	5	19
Triploïdies	3	0	3	1	7
Autres anomalies déséquilibrées	39	3	46	17	105
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	<b>396</b>	<b>67</b>	<b>399</b>	<b>127</b>	<b>989</b>
Anomalies à priori équilibrées	30	12	82	23	147
<b>Total caryotypes effectués</b>	<b>5202</b>	<b>1686</b>	<b>16587</b>	<b>4724</b>	<b>28199</b>

Anomalies chromosomiques détectées en 2011	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$				
	1er trimestre	Séquentiels intégrés	2ème trimestre	Test inconnu	Total
Trisomie 21	532	54	185	29	800
Trisomie 18	34	3	3	2	42
Trisomie 13	18	0	6	2	26
Syndrome de Turner et syndromes associés	34	5	10	3	52
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	12	3	11	2	28
Trisomie X	17	0	6	0	23
47 XYY et Autres dysgonosomies	10	2	4	1	17
Triploïdies	16	0	3	0	19
Autres anomalies déséquilibrées	64	4	25	3	96
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	<b>737</b>	<b>71</b>	<b>253</b>	<b>42</b>	<b>1103</b>
Anomalies à priori équilibrées	57	15	70	12	154
<b>Total caryotypes effectués</b>	<b>8912</b>	<b>2063</b>	<b>9928</b>	<b>1272</b>	<b>22175</b>

Anomalies chromosomiques détectées en 2012	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$				
	1er trimestre	Séquentiels intégrés	2ème trimestre	Test inconnu	Total
Trisomie 21	591	61	150	0	802
Trisomie 18	48	5	8	0	61
Trisomie 13	23	2	5	0	30
Syndrome de Turner et syndromes associés	47	8	12	0	67
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	12	0	7	0	19
Trisomie X	13	2	6	0	21
47 XYY et Autres dysgonosomies	7	3	3	0	13
Triploïdies	19	0	0	1	20
Autres anomalies déséquilibrées	73	6	22	2	103
<b>Total anomalies déséquilibrées</b>	<b>833</b>	<b>87</b>	<b>213</b>	<b>3</b>	<b>1136</b>
Anomalies à priori équilibrées	75	11	49	2	137
<b>Total caryotypes effectués</b>	<b>10517</b>	<b>1531</b>	<b>7786</b>	<b>168</b>	<b>20002</b>

La comparaison entre les différents types de dépistage par les marqueurs sériques maternel montre que le dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre aboutit à un plus grand nombre de diagnostics de trisomies 21 avec une valeur prédictive positive (nombre de diagnostics de T21 parmi les caryotypes réalisés pour cette indication) de 5,6%, contre 1,9% avec le dépistage du 2<sup>nd</sup> trimestre n'incluant pas de mesure de clarté nucale.

## Issue de grossesse

Tableau DPN9. Issue des grossesses selon la pathologie diagnostiquée en 2012

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	%	N
Trisomie 21	78	4,0%	1569	79,6%	60	3,0%	7	0,4%	257	13,0%	1971
Trisomie 18	7	1,0%	490	72,3%	49	7,2%	9	1,3%	123	18,1%	678
Trisomie 13	4	1,5%	193	72,8%	21	7,9%	7	2,6%	40	15,1%	265
Syndrome de Turner et syndromes associés	64	18,2%	192	54,5%	27	7,7%	4	1,1%	65	18,5%	352
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	38	71,7%	6	11,3%	0	0,0%	0	0,0%	9	17,0%	53
Trisomie X	30	62,5%	3	6,3%	2	4,2%	0	0,0%	13	27,1%	48
47 XYY et Autres dysgonosomies	20	51,3%	9	23,1%	1	2,6%	2	5,1%	7	17,9%	39
Triploidies	1	0,7%	103	68,7%	26	17,3%	1	0,7%	19	12,7%	150
Autres anomalies déséquilibrées	93	18,2%	287	56,3%	38	7,5%	11	2,2%	81	15,9%	510
Anomalies à priori équilibrées	417	69,8%	26	4,4%	7	1,2%	1	0,2%	146	24,5%	597
<b>Total</b>	<b>752</b>		<b>2878</b>		<b>231</b>		<b>42</b>		<b>760</b>		<b>4663</b>

## Autres recherches

Tableau DPN10. Diagnostics d'anomalies chromosomiques par FISH

	2009	2010	2011	2012
Nombre de prélèvements pour lesquels un diagnostic de FISH interphasique a été réalisé	11353	11382	11439	12354

## Recherche d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire

Les analyses types « puces », MLPA... sont aussi bien réalisées par des laboratoires de cytogénétique que par des laboratoires de génétique moléculaire.

En 2012, près de 5 100 fœtus ont fait l'objet de recherche d'anomalies chromosomiques par des techniques de génétique moléculaire (MLPA, PCR quantitative ...). Ce chiffre augmente régulièrement depuis 3 ans.

Il sera probablement nécessaire de distinguer les examens utilisés seulement pour confirmer le résultat d'une autre technique des examens réalisés en première intention.

Concernant les puces on observe une augmentation régulière de leur utilisation en prénatal (231 puces réalisées en 2010, 485 en 2011 et 913 en 2012) (tableau DPN16). Une évaluation technique et une réflexion éthique sont actuellement menées sur ce sujet par les professionnels (réseau APCA<sup>1</sup>) et le groupe de travail « stratégie en diagnostics » de l'Agence de la biomédecine. Le réseau APCA a publié en 2013 des bonnes pratiques professionnelles relatives à l'utilisation de ces puces dans le cadre du diagnostic prénatal.

Notons qu'en 2012, les examens par puce ont permis de poser un diagnostic chez plus de 13% des fœtus étudiés.

<sup>1</sup> Réseau d'Analyse Chromosomique sur Puces à ADN (ACPA)

**Tableau DPN11. Recherche d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire**

		Nombre de fœtus étudiés			Nombre de fœtus pour lesquels un résultat d'anomalie pathologique a été rendu		
		2010	2011	2012	2010	2011	2012
<b>Laboratoires</b>							
Cytogénétique	Autres techniques que les puces (MLPA, QF-PCR, QMPSF, ...)	569	2514	2749	50	248	260
	Puces	210	422	791	40	96	96
	<b>Total</b>	<b>779</b>	<b>2936</b>	<b>3540</b>	<b>90</b>	<b>344</b>	<b>356</b>
Génétique Moléculaire	Autres techniques que les puces (MLPA, QF-PCR, QMPSF, ...)	3069	2014	2351	152	103	155
	Puces	21	63	122	3	13	20
	<b>Total</b>	<b>3090</b>	<b>2077</b>	<b>2473</b>	<b>155</b>	<b>116</b>	<b>175</b>

## Génétique Moléculaire

### Prélèvements sur tissus annexiels embryonnaires ou fœtaux

L'activité de génétique moléculaire en diagnostic prénatal est relativement stable entre 2009 et 2012. Au total, durant l'année 2012, 2 829 examens ont été réalisés, ce qui a permis la détection de 513 cas de fœtus atteints de maladie génétique. Une IMG a ensuite été réalisée dans 387 cas (tableau DPN12). Il est à noter que l'issue des grossesses n'est pas toujours connue (femme perdue de vue après la réalisation du DPN par exemple), ce qui peut minimiser le nombre d'interruptions médicale de grossesse réalisées dans ces indications.

En 2012, près de 290 maladies différentes ont fait l'objet d'un DPN. Il est important de noter que sous l'étiquette « autres affections » sont regroupées 263 pathologies montrant l'étendue des diagnostics prénatals proposés en France en 2012. Mais les 20 pathologies détaillées dans le tableau DPN13 représentent en volume à elles seules 73% des diagnostics prénatals effectués par analyse de génétique moléculaire en 2012. La pathologie faisant l'objet le plus fréquemment de diagnostic prénatal reste la mucoviscidose (517 prélèvements fœtaux, dont 359 sur signes d'appel échographiques et 158 sur antécédent familial) (tableau DPN13).

Les diagnostics prénatals sur signes d'appel échographiques ont représenté, en 2013 au total, 985 demandes d'examen de génétique moléculaire prénatal (dont 835 pour les pathologies détaillées dans le tableau DPN13), soit environ un tiers des demandes, et ont permis de détecter 90 cas de fœtus atteints (dont 70 pour les pathologies détaillées dans le tableau DPN13). Le taux de positivité est très variable selon la pathologie. Ainsi, en 2012, ce taux est de 0% pour l'amyotrophie spinale (0 cas atteint sur 61 fœtus étudiés), 1% pour le syndrome de Prader-Willi (1 cas détecté), 5,2% pour la dystrophie myotonique de Steinert (6 fœtus atteints), 7,2% pour la mucoviscidose (26 cas atteints), 10% pour l'achondroplasie (18 cas atteints) et 86,4% pour la sclérose tubéreuse de Bourneville (19 fœtus atteints) (tableau DPN12).

**Tableau DPN12. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie en 2012**

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées	Issues de grossesse inconnues
<b>Autosomique récessif</b>					
Mucoviscidose	517	61	11,8%	52	2
. Mucoviscidose sur antécédent familial	158	35	22,2%	31	1
. Mucoviscidose sur signe d'appel échographique	359	26	7,2%	21	1
Amyotrophie spinale	154	17	11,0%	9	8
. Amyotrophie spinale sur antécédent familial	93	17	18,3%	9	8
. Amyotrophie spinale sur signe d'appel échographique	61	0	0,0%	0	0
Drépanocytose	213	50	23,5%	30	6
Béta-Thalassémie	16	6	37,5%	6	0
Polykystose rénale autosomique récessive	36	10	27,8%	10	0
<b>Lié à l'X</b>					
Adrénoleucodystrophie	5	3	60,0%	3	0
Myopathie de Duchenne et Becker	59	29	49,2%	28	0
Hémophilie	35	17	48,6%	12	0
Syndrome de Rett	121	40	33,1%	28	1
Syndrome de l'X-fragile	10	0	0,0%	0	0
<b>Autosomique dominant</b>					
Dystrophie myotonique de Steinert	179	32	17,9%	22	4
. Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial	64	26	40,6%	17	4
. Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique	115	6	5,2%	5	0
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	16	9	56,3%	6	2
Maladie de Huntington	28	14	50,0%	12	1
Neurofibromase de type 1	26	12	46,2%	3	8
Sclérose tubéreuse de Bourneville	56	26	46,4%	26	0
. Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial	34	7	20,6%	7	0
. Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique	22	19	86,4%	19	0
Achondroplasie	187	19	10,2%	13	2
. Achondroplasie sur antécédent familial	7	1	14,3%	0	1
. Achondroplasie sur signe d'appel échographique	180	18	10,0%	13	1
Rétinoblastome	8	4	50,0%	4	0
<b>Autres</b>					
Disomies uniparentales	301	4	1,3%	2	0
Syndrome de Prader-Willi	102	1	1,0%	1	0
. Syndrome de Prader-Willi sur antécédent familial	4	0	0,0%	0	0
. Syndrome de Prader-Willi sur signe d'appel échographique	98	1	1,0%	1	0

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG réalisées	Issues de grossesse inconnues
Syndrome d'Angelman	5	0	0,0%	0	0
. <i>Syndrome d'Angelman sur antécédent familial</i>	5	0	0,0%	0	0
Autres affections*	755	159	21,1%	120	21
<b>Total (hors autres affections*)</b>	<b>2074</b>	<b>354</b>	<b>17,1%</b>	<b>267</b>	<b>34</b>
<b>Total</b>	<b>2829</b>	<b>513</b>	<b>38,1%</b>	<b>387</b>	<b>55</b>

\* 263 affections différentes sont 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*			
	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012
<b>Autosomique récessif</b>												
Mucoviscidose	562	538	495	517	58	64	69	61	47	53	60	52
. <i>Mucoviscidose sur antécédent familial</i>	191	195	171	158	40	46	49	35	34	42	42	31
. <i>Mucoviscidose sur signe d'appel échographique</i>	371	343	324	359	18	18	20	26	13	11	18	21
Amyotrophie spinale	139	173	153	154	13	26	26	17	13	24	25	9
. <i>Amyotrophie spinale sur antécédent familial</i>	79	110	88	93	12	26	26	17	12	24	25	9
. <i>Amyotrophie spinale sur signe d'appel échographique</i>	60	63	65	61	1	0	0	0	1	0	0	0
Drépanocytose	214	215	226	213	65	47	38	50	45	35	22	30
Béta-Thalassémie	21	9	21	16	4	3	6	6	2	2	3	6
Polykystose rénale autosomique récessive	13	22	26	36	3	7	7	10	3	6	7	10
<b>Lié à l'X</b>												
Adrénoleucodystrophie	12	14	3	5	5	9	0	3	5	9	0	3
Myopathie de Duchenne et Becker	55	70	68	59	18	23	35	29	6	8	16	28
Hémophilie	42	25	35	35	22	14	18	17	10	12	15	12
Syndrome de Rett	132	110	113	121	43	41	37	40	35	37	25	28
Syndrome de l'X-fragile	17	16	17	10	0	0	1	0	0	0	0	0
<b>Autosomique dominant</b>												
Dystrophie myotonique de Steinert	164	172	174	179	44	36	41	32	28	32	34	22
. <i>Dystrophie myotonique de Steinert sur antécédent familial</i>	83	72	70	64	39	32	33	26	23	28	29	17
. <i>Dystrophie myotonique de Steinert sur signe d'appel échographique</i>	81	100	104	115	5	4	8	6	5	4	5	5
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	10	6	12	16	6	3	6	9	5	3	5	6
Maladie de Huntington	28	25	40	28	15	12	17	14	14	11	16	12
Neurofibromase de type 1	28	28	22	26	10	15	7	12	9	12	7	3
Sclérose tubéreuse de Bourneville	43	47	60	56	14	27	29	26	13	22	29	26
. <i>Sclérose tubéreuse de Bourneville sur antécédent familial</i>	29	26	39	34	5	6	8	7	4	6	8	7

	Nombre de fœtus étudiés				Nombre de fœtus atteints*				Nombre d'IMG réalisées*			
	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012
. Sclérose tubéreuse de Bourneville sur signe d'appel échographique	14	21	21	22	9	21	21	19	9	16	21	19
Achondroplasie	205	244	196	187	18	31	24	19	12	27	19	13
. Achondroplasie sur antécédent familial	13	15	8	7	1	4	2	1	0	3	2	0
. Achondroplasie sur signe d'appel échographique	192	229	188	180	17	27	22	18	12	24	17	13
Rétinoblastome	7	4	4	8	2	0	2	4	0	0	2	4
<b>Autres</b>												
Disomies uniparentales	298	268	280	301	5	2	1	4	3	0	0	2
Syndrome de Prader-Willi	77	77	89	102	2	1	1	1	1	1	0	1
. Syndrome de Prader-Willi sur antécédent familial	8	11	10	4	0	0	0	0	0	0	0	0
. Syndrome de Prader-Willi sur signe d'appel échographique	69	66	79	98	2	1	1	1	1	1	0	1
Syndrome d'Angelman	4	3	5	5	0	1	0	0	0	1	0	0
. Syndrome d'Angelman sur antécédent familial	4	2	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
. Syndrome d'Angelman sur signe d'appel échographique	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Autres affections	651	682	741	755	185	182	203	159	134	152	162	120
<b>Total</b>	<b>2722</b>	<b>2748</b>	<b>2780</b>	<b>2829</b>	<b>532</b>	<b>544</b>	<b>568</b>	<b>513</b>	<b>385</b>	<b>447</b>	<b>447</b>	<b>387</b>

\*Pour certaines pathologies, le nombre de fœtus atteints et d'IMG est manquant

## Prélèvements non invasifs

En 2012, la seule technique non invasive de diagnostic génétique prénatal était l'analyse d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel.

Le nombre de déterminations de sexe fœtal, qui augmentait légèrement mais régulièrement depuis 2006 semble avoir atteint un plateau en 2010. Ce nombre varie entre 600 et 650 examens annuels (figure DPN6). Il est intéressant de suivre ce chiffre car depuis février 2011, cette détermination est à la nomenclature pour les indications : « fœtus à risque pour une maladie génétique liée à l'X » et « fœtus à risque pour l'hyperplasie congénitale des surrénales ».

Le nombre de déterminations du rhésus fœtal à partir d'ADN circulant dans le sang maternel, qui augmentait régulièrement est quasiment identique entre 2012 et 2011 (6 919 versus 7 001). Cette stagnation n'était pas attendue. En effet, en 2011 un rapport de la HAS qui définit l'utilisation de cette analyse a été publié et la population cible est bien supérieure à celle testée. Il est probable que le non-remboursement de cette analyse soit un frein à son développement. En 2012 encore 2,6 % de ces déterminations ont été effectuées sur un prélèvement invasif. Cette donnée est importante à suivre notamment en cas de mise à la nomenclature de cet examen.

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

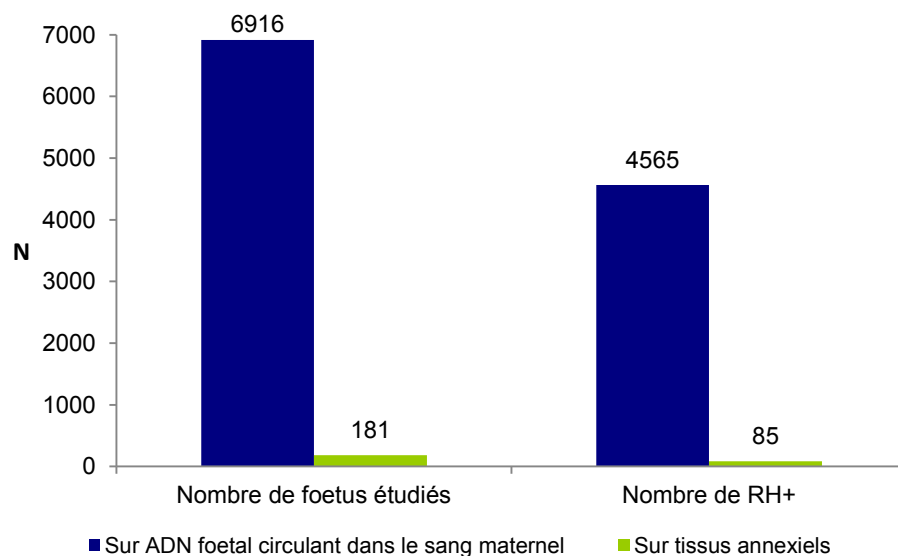


**Tableau DPN14. Déterminations réalisées à partir de prélèvements de sang maternel en 2012**

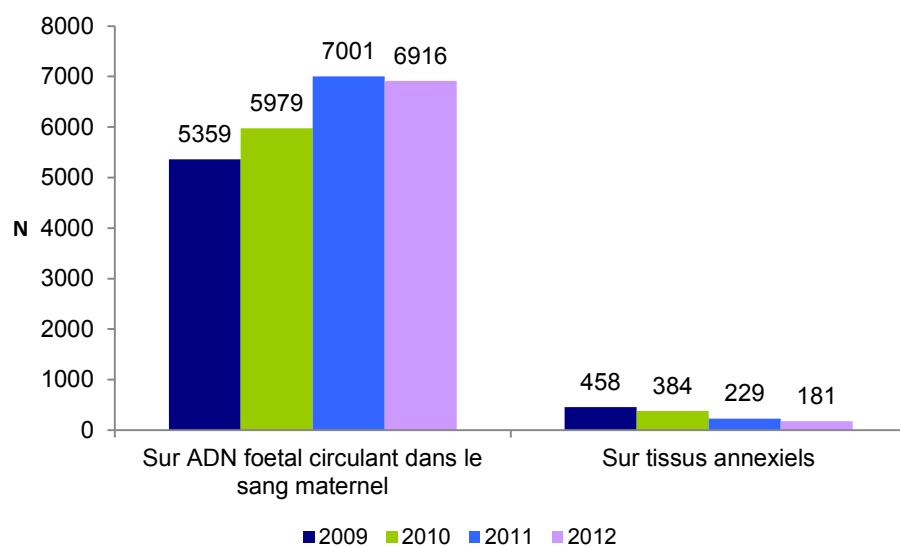
	Nombre de centres concernés	Nombre de centres pour lesquels ces analyses ont été réalisées dans le cadre d'un protocole de recherche	Nombre de fœtus étudiés
<b>ADN fœtal circulant</b>			
Détermination du rhésus fœtal	8	0	6916
Détermination du sexe fœtal	5	0	609
. <i>Ambigüité sexuelle</i>	3	0	39
. <i>Hyperplasie congénitale des surrénales</i>	3	0	80
. <i>Maladies liées à l'X</i>	5	0	485
. <i>Autre</i>	2	0	5
Autres analyses	4	1	108
. <i>Achondroplasie</i>	1	1	8
. <i>Génotypage Kell</i>	4	1	97
. <i>Autre</i>	1	1	3
<b>Cellules fœtales circulantes</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

### Rhésus fœtal

**Figure DPN4. Détermination du rhésus fœtal en 2012**

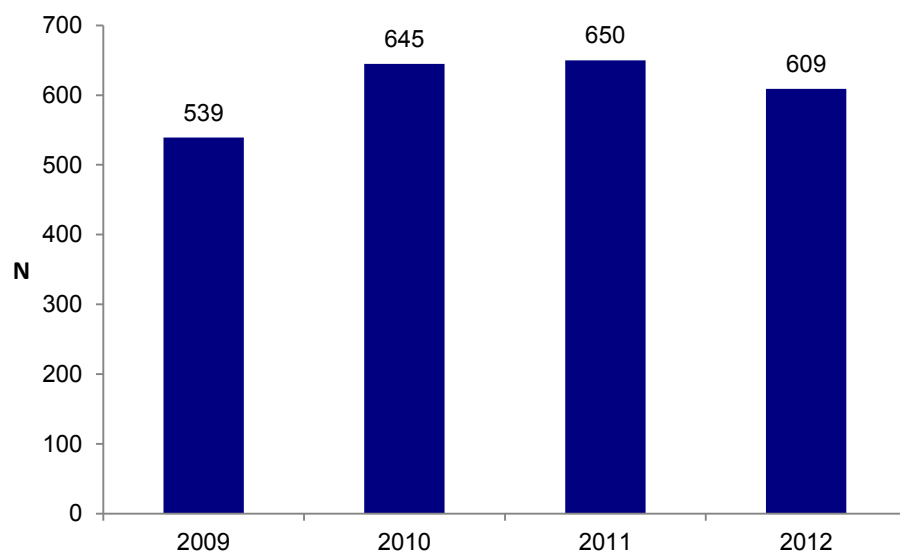


**Figure DPN5. Evolution des méthodes de détermination du rhésus fœtal**



### Sexe fœtal

**Figure DPN6. Nombre de détermination du sexe fœtal par analyse d'ADN fœtal présent dans le sang maternel**



Les agents infectieux faisant le plus souvent l'objet d'un DPN sont respectivement le cytomégalovirus, le parvovirus et le toxoplasme. Le nombre de ces analyses reste relativement stable dans le temps.

### Activité de parasitologie

L'activité de parasitologie correspond exclusivement au dépistage prénatal de la toxoplasmose, sachant qu'une surveillance mensuelle des femmes séronégatives est organisée sur le territoire. Alors que les nombres de diagnostics et de fœtus atteints semblent peu évoluer, on note une petite diminution des IMG réalisées dans ce cadre, ces dernières n'étant presque toujours réalisées qu'en cas de signe d'appel échographique associé.

**Tableau DPN'15. Description de l'activité de parasitologie (toxoplasmose) en 2012**

Trimestre	Séroconversion seule				Signes d'appel échographiques +/- séroconversion			
	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de diagnostics positifs	% diagnostics positifs / diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées suite à un diagnostic biologique positif	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de diagnostics positifs	% diagnostics positifs / diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées suite à un diagnostic biologique positif
Séroconversion maternelle au 1 <sup>er</sup> trimestre	349	7	2,0%	1	4	100%	3	1
Séroconversion maternelle au 2 <sup>ème</sup> trimestre	401	46	11,5%	0	18	50,0%	2	0
Séroconversion maternelle au 3 <sup>ème</sup> trimestre	133	29	21,8%	0	4	0,0%	0	0
Non daté	174	5	2,9%	0	203	1,5%	1	0
<b>Total</b>	<b>1057</b>	<b>87</b>	<b>8,2%</b>	<b>1</b>	<b>229</b>	<b>7,0%</b>	<b>6</b>	<b>1</b>

### Tableau DPN16. Evolution de l'activité de parasitologie (toxoplasmose) depuis 2008

	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre de fœtus étudiés	1334	1117	1533	1228	1286
Nombre de fœtus atteints	117	105	124	84	103
Nombre d'IMG réalisées	12	17	12	6	7

### Activité de virologie

Le Cytomégalo virus (CMV) reste, avec le parvovirus mais dans une moindre mesure, le virus le plus souvent recherché et le plus souvent en cause dans les infections prénatales graves. On constate une augmentation des sérologies CMV demandées entre 2011 et 2012 (2 444 en 2011 versus 2 626 en 2012). On peut s'interroger sur ce chiffre alors que l'HAS a recommandé, dès 2004, de ne pas instituer de dépistage systématique du CMV chez les femmes enceintes. Il faudra donc suivre l'évolution de ce chiffre.

Les fœtus déclarés « atteints » correspondent aux fœtus infectés mais ils ne sont pas nécessairement porteurs de séquelles ; c'est pour cette raison que les IMG ne sont généralement réalisées qu'en cas d'anomalie(s) échographique(s) permettant de confirmer la particulière gravité de l'infection.

### Tableau DPN17. Description de l'activité de virologie en 2012

Type de virus	Séroconversion seule				Signes d'appel échographiques +/- séroconversion				
	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées	Nombre de suivis inconnus
Cytomégalo virus (CMV)	246	37	15,0%	6	2380	79	3,3%	36	20
Parovirus B19	81	1	1,2%	0	1556	44	2,8%	4	9
Rubéole	47	16	34,0%	3	85	0	0,0%	0	0
Virus Varicelle Zona (VZV)	8	1	12,5%	0	192	0	0,0%	0	0
Herpès (HSV, EBV, etc.)	11	0	0,0%	0	629	1	0,2%	0	1
Entérovirus (EV)	10	0	0,0%	0	115	0	0,0%	0	0
Autre	2	1	50,0%	0	1	0	0,0%	0	0
<b>Total</b>	<b>405</b>	<b>56</b>	<b>13,8%</b>	<b>9</b>	<b>4958</b>	<b>124</b>	<b>2,5%</b>	<b>40</b>	<b>30</b>

**Tableau DPN18. Evolution de l'activité de virologie**

Année	Nombre de diagnostics effectués	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints /diagnostics effectués	Nombre d'IMG réalisées	Nombre de suivis inconnus**
2009	4906	160	3,3%	58	.
2010	4667	121	2,6%	42	.
2011	4952	166	3,4%	36*	.
2012	5363	180	3,4%	49	51

\*En 2011, pour certains virus le nombre d'IMG est manquant

\*\*Les suivis inconnus sont colligés depuis 2012

## Interféron mesuré, associé à la recherche de virus

Tableau DPN19. Description de l'interféron mesuré en 2012

Interféron	Liquide amniotique			Sang fœtal		
	>=25ui	<25ui	Total	>=2ui	<2ui	Total
IFN alpha avec au moins un virus détecté	3	13	16	0	0	0
IFN alpha sans virus détecté	11	358	369	1	1	2
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>371</b>	<b>385</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

## Biochimie fœtale

### Maladies héréditaires du métabolisme

Ces maladies héréditaires sont des maladies à la fois très rares et très graves. La plupart d'entre elles ne peuvent être recherchées qu'en présence d'un antécédent familial : pour un couple ayant déjà un enfant atteint d'une telle maladie, le risque de récurrence pour un autre enfant du couple est de 25%. Dans cette indication, le nombre de diagnostics est stable.

Cependant, certaines de ces maladies peuvent être suspectées à partir de signes d'appel échographiques évocateurs. Les chiffres du tableau DPN21 témoignent du peu de spécificité de ces signes.

Tableau DPN20. Evolution des maladies héréditaires détectées sur un antécédent familial de 2009 à 2012

	Nombre de fœtus étudiés				Nombre de fœtus atteints				% fœtus atteints / fœtus étudiés				Nombre d'IMG			
	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012
Maladies de surcharges lysosomales	55	51	46	31	22	13	5	9	40,0%	25,5%	10,9%	29,0%	21	12	4	7
Aciduries organiques	10	9	18	20	2	2	2	0	20,0%	22,2%	11,1%	0,0%	2	1	2	0
Aminoacidopathies	22	13	11	52	2	1	3	4	9,1%	7,7%	27,3%	7,7%	2	1	3	3
Autres diagnostics	6	15	5	7	1	2	2	0	16,7%	13,3%	40,0%	0,0%	1	1	1	0
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>88</b>	<b>80</b>	<b>110</b>	<b>27</b>	<b>18</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>29,0%</b>	<b>20,5%</b>	<b>15,0%</b>	<b>11,8%</b>	<b>26</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>10</b>

Tableau DPN21. Maladies héréditaires détectées sur signes d'appel échographique en 2012

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	% fœtus atteints / fœtus étudiés	Nombre d'IMG
Maladies lysosomales	145	4	2,8%	1
Smith-Lemli-Opitz	163	1	0,6%	1
Autres	18	2	11,1%	1
<b>Total</b>	<b>326</b>	<b>7</b>	<b>2,1%</b>	<b>3</b>

## 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 caryotypique et le sexe constaté à l'échographie. Toutes ces situations sont très rares et plutôt stables dans le temps. Elles ne conduisent qu'exceptionnellement à une interruption médicale de grossesse car la majorité des anomalies confirmées vont permettre une prise en charge post-natale.

**Tableau DPN22. Evolution de l'activité d'hormonologie fœtale entre 2009 et 2012**

	Nombre de fœtus étudiés				Nombre de fœtus atteints				Nombre d'IMG réalisées			
	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012
Anomalies des organes génitaux ou discordance génotype-phénotype	97	61	66	50	45	36	40	35	3	5	3	0
Anomalies du bilan thyroïdien	0	6	9	7	0	1	4	5	0	0	0	0
Autre	5	.	4	7	5	.	3	4	2	.	1	3
<b>Total</b>	<b>102</b>	<b>67</b>	<b>79</b>	<b>64</b>	<b>50</b>	<b>37</b>	<b>47</b>	<b>44</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>

## Autres dosages biochimiques

Tous les autres dosages biochimiques, après avoir fortement diminué en 2010 du fait de la diminution des amniocentèses, ont vu leur fréquence se stabiliser. En 2012, la catégorie « bilan d'hydramnios » a été individualisée; jusqu'à cette date, ces bilans étaient colligés dans la catégorie « autres » ou pas du tout colligés. L'inclusion de ce nouvel item dès le prochain rapport d'activité, permettra d'en suivre l'évolution.

**Tableau DPN23. Evolution des autres dosages biochimiques de 2009 à 2012**

	Nombre de prélèvements fœtaux			
	2009	2010	2011	2012
Enzymes digestives	1907	776	1032	989
Fonction rénale fœtale	211	159	155	202
Différenciation de poches (grossesse gémellaire)	804	756	619	535
Pureté du sang fœtal	120	174	178	182
Liquides d'épanchement et œdème	63	89	81	81
Bilan hydramnios (LA)	0	0	0	353
Malformations	5	15	0	0
Autres	65	52	35	1
<b>Total</b>	<b>3175</b>	<b>2021</b>	<b>2100</b>	<b>2343</b>

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

Le nombre de dosages d'alpha-foetoprotéine (AFP) et d'acétylcholinestérase (AChE) dans le liquide amniotique avaient déjà diminué depuis 2010, en raison principalement de la diminution du nombre global d'amniocentèses (liée à la généralisation du dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre ) et des dosages systématiques qui leur étaient associés, mais aussi en raison de la diminution des dosages demandés en raison de signes d'appel échographiques dont les progrès permettent le plus souvent un diagnostic fiable sans nécessité de confirmation biochimique. On note également que l'indication « AFP

maternelle sérique  $\geq 2,5$  MoM » a beaucoup diminué en 2010, toujours en raison de la généralisation du dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre qui n'intègre pas ce dosage contrairement au dépistage effectué au second trimestre.

**Tableau DPN24. Evolution du dosage de l'AFP du liquide amniotique entre 2009 et 2012**

	Nombre de fœtus étudiés				AFP (AFP $\geq 2,5$ MoM)			
	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012
AFP maternelle sérique $\geq 2,5$ MoM	137	38	36	33	16	3	2	3
Signes échographiques évoquant un DFTN	179	74	119	122	90	36	64	58
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	990	910	937	907	71	64	68	54
Antécédent de DFTN	24	10	9	16	2	0	2	0
Antécédent de syndrome néphrotique	1	0	2	10	1	0	0	2
Dosages systématiques	11471	7021	3447	2913	17	83	40	38
Indication Inconnue	.	.	1078	937	.	.	42	31
<b>Total</b>	<b>12802</b>	<b>8053</b>	<b>5628</b>	<b>4938</b>	<b>197</b>	<b>186</b>	<b>218</b>	<b>186</b>

**Tableau DPN25. Evolution du dosage ou électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique de 2009 à 2012**

	Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus atteints				
	2008	2009	2010	2011	2012	2008	2009	2010	2011	2012
AFP maternelle sérique $\geq 2,5$ MoM	471	508	265	129	27	18	7	3	0	1
Signes échographiques évoquant un DFTN	238	223	182	216	213	173	160	85	107	79
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	1379	1322	1078	856	548	24	30	17	17	8
Antécédent de DFTN	20	15	9	8	16	3	1	0	3	0
Traitement maternel durant la grossesse (Dépakine, ...)	36	16	5	3	5	1	2	0	0	0
Dosages systématiques	8732	8034	5101	1865	1204	17	9	27	9	7
Indication Inconnue	.	.	.	1572	1616	.	.	.	25	23
<b>Total</b>	<b>10876</b>	<b>10118</b>	<b>6640</b>	<b>4649</b>	<b>3629</b>	<b>236</b>	<b>209</b>	<b>132</b>	<b>161</b>	<b>118</b>

## Marqueurs sériques

Le nombre des examens enregistrés exclut les situations où les femmes avaient une clarté nucale  $\geq 3,5$  mm. Le nombre de femmes ayant bénéficié d'un dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels est resté stable en 2012 par rapport à 2011 et représente 85% des accouchements de l'année (le nombre des accouchements a légèrement diminué entre 2011 et 2012). Le choix préférentiel des femmes pour le dépistage combiné au 1<sup>er</sup> trimestre s'est accru, le dépistage séquentiel a augmenté aussi (Figure DPN7). Ces éléments sont probablement en faveur d'un meilleur accès à une échographie à 12SA dont la réalisation permet le calcul combiné du risque de trisomie 21. L'augmentation des tests au 1<sup>er</sup> trimestre a pour conséquence l'augmentation des biopsies de villosités chorales observée sur la figure DPN2.



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

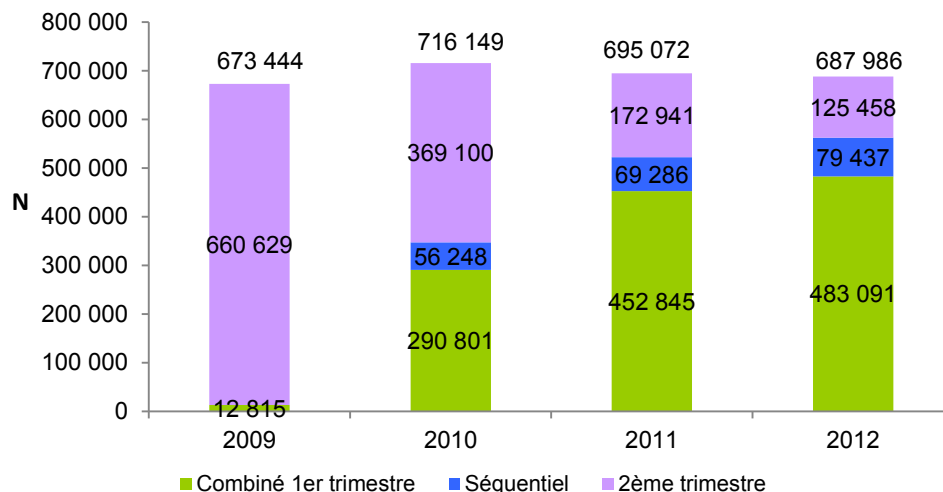
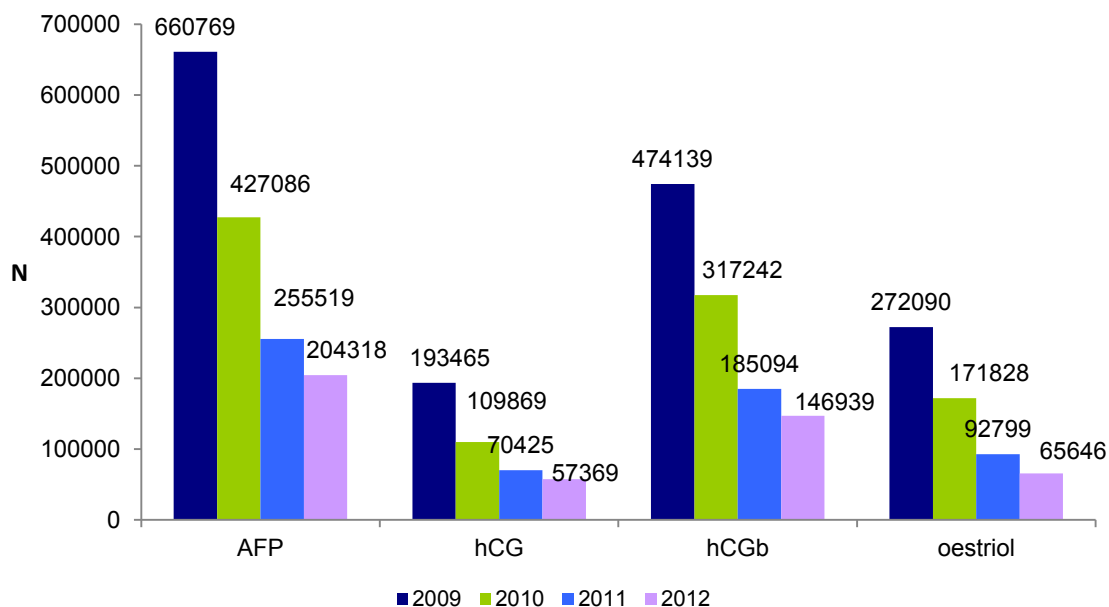


Figure DPN8. Evolution du nombre de marqueurs sériques du 2ème trimestre réalisés par les laboratoires



Les tableaux DPN26, DPN27, DPN28 montrent des chiffres de trisomies 21 diagnostiquées par les différents types de marqueurs sériques : 546 avec le dépistage combiné du 1<sup>er</sup> trimestre, 57 avec le dépistage séquentiel intégré et 132 avec le dépistage sérique seul au 2<sup>ème</sup> trimestre. Ces chiffres sont inférieurs à ce qui est observé dans le tableau DPN8 fourni par les laboratoires de cytogénétique (respectivement 591, 61 et 150). Cette discordance est liée au fait que les laboratoires de biochimie ne récupèrent pas tous les résultats de caryotype.

**Tableau DPN26. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques par test combiné effectué au 1er trimestre**

		Nombre de femmes testées	Nombre de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testées	Nombre de caryotypes	Nombre de trisomie 21	Nombre d'autres anomalies déséquilibrées
<b>2010</b>	<= 34 ans	231501	4486	1,9%	2225	152	65
	35-37 ans	36280	2302	6,3%	1142	86	32
	>= 38 ans	23020	4110	17,9%	2143	155	73
	<b>TOTAL</b>	<b>290801</b>	<b>10898</b>	<b>3,7%</b>	<b>5510</b>	<b>393</b>	<b>170</b>
<b>2011</b>	<= 34 ans	364669	4402	1,2%	2498	204	60
	35-37 ans	53754	2519	4,7%	1266	112	42
	>= 38 ans	34422	5573	16,2%	2768	268	84
	<b>TOTAL</b>	<b>452845</b>	<b>12494</b>	<b>2,8%</b>	<b>6532</b>	<b>584</b>	<b>186</b>
<b>2012</b>	<= 34 ans	390004	4700	1,2%	2727	154	111
	35-37 ans	56357	2746	4,9%	1374	126	38
	>= 38 ans	36730	5952	16,2%	2893	266	112
	<b>TOTAL</b>	<b>483091</b>	<b>13398</b>	<b>2,8%</b>	<b>6994</b>	<b>546</b>	<b>261</b>

**Tableau DPN27. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques par test séquentiel intégré**

		Nombre de femmes testées	Nombre de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testées	Nombre de caryotypes	Nombre de trisomie 21	Nombre d'autres anomalies déséquilibrées
<b>2010</b>	<= 34 ans	46251	876	1,9%	360	16	6
	35-37 ans	6320	492	7,8%	176	8	1
	>= 38 ans	3677	790	21,5%	289	21	1
	<b>TOTAL</b>	<b>56248</b>	<b>2158</b>	<b>3,8%</b>	<b>825</b>	<b>45</b>	<b>8</b>
<b>2011</b>	<= 34 ans	57722	924	1,6%	451	14	5
	35-37 ans	6757	477	7,1%	192	8	1
	>= 38 ans	4807	899	18,7%	383	23	12
	<b>TOTAL</b>	<b>69286</b>	<b>2300</b>	<b>3,3%</b>	<b>1026</b>	<b>45</b>	<b>18</b>
<b>2012</b>	<= 34 ans	65888	888	1,3%	376	20	4
	35-37 ans	8351	496	5,9%	185	10	3
	>= 38 ans	5198	869	16,7%	352	27	11
	<b>TOTAL</b>	<b>79437</b>	<b>2253</b>	<b>2,8%</b>	<b>913</b>	<b>57</b>	<b>18</b>

**Tableau DPN28. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques par test du 2ème trimestre non combiné à la clarté nucale**

		Nombre de femmes testées	Nombre de femmes à risque	% femmes à risque / femmes testées	Nombre de caryotypes	Nombre de trisomie 21	Nombre d'autres anomalies déséquilibrées
<b>2010</b>	<= 34 ans	305685	14563	4,8%	6542	94	40
	35-37 ans	41529	7798	18,8%	3192	69	18
	>= 38 ans	21886	9843	45,0%	4245	117	37
	<b>TOTAL</b>	<b>369100</b>	<b>32204</b>	<b>8,7%</b>	<b>13979</b>	<b>280</b>	<b>95</b>
<b>2011</b>	<= 34 ans	142911	7236	5,1%	2674	59	21
	35-37 ans	18354	3600	19,6%	1256	32	16
	>= 38 ans	11676	5502	47,1%	2157	82	39
	<b>TOTAL</b>	<b>172941</b>	<b>16338</b>	<b>9,4%</b>	<b>6087</b>	<b>173</b>	<b>76</b>
<b>2012</b>	<= 34 ans	103587	5525	5,3%	1985	41	16
	35-37 ans	13266	2620	19,7%	950	23	12
	>= 38 ans	8605	4068	47,3%	1520	68	32
	<b>TOTAL</b>	<b>125458</b>	<b>12213</b>	<b>9,7%</b>	<b>4455</b>	<b>132</b>	<b>60</b>

Le chiffre global de caryotypes réalisés sur l'indication « marqueurs sériques à risque » est encore plus largement sous-estimé (12 362) par rapport au chiffre fourni par les laboratoires de cytogénétique (20 002), probablement parce que les laboratoires ont d'autant moins l'information qu'un caryotype a été fait lorsque celui-ci est normal. (Tableau DPN29). Le nombre de caryotypes réalisés pour indication « marqueurs sériques à risque » fourni par les laboratoires de cytogénétique (20 002) est inférieur au nombre de femmes dépistées dans le groupe à risque (27 864). Cette différence peut être expliquée par le fait que quelques femmes du groupe à risque décident de ne pas réaliser de diagnostic et d'autres accèdent au caryotype avec une autre indication.

Ce tableau donne des informations sur la répartition de l'âge des femmes avec un diagnostic de T21 après dépistage par marqueurs sériques maternels, en 2012 presque 50% des femmes (361 sur 735) avaient au moins 38 ans, alors que les femmes enceintes de plus de 38 ans représentent moins de 10% des grossesses. Cette proportion de femmes plus âgées a augmenté par rapport aux années précédentes (38% en 2010). Elle est à rapprocher de la diminution des caryotypes réalisés sur indication d'âge maternel (tableau DPN5) montrant que les femmes de 38 ans et plus ont choisi le dépistage par les marqueurs sériques et non un prélèvement invasif d'emblée, tel qu'il était proposé avant l'arrêté 2009.

**Tableau DPN29. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques quel que soit le trimestre de dépistage**

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

**Tableau DPN30. Femmes dépistées à risque (au seuil de 1/250), n'ayant pas souhaité faire un diagnostic et ayant accouché d'un enfant porteur de trisomie 21 - 2012**

	Tests combinés du 1er trimestre	Tests séquentiels intégrés	Tests du 2ème trimestre
<= 34 ans	5	2	8
35-37 ans	7	3	3
>= 38 ans	8	2	12
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>7</b>	<b>23</b>

**Tableau DPN31. Anomalies chromosomiques déséquilibrées, non dépistées par marqueurs sériques, quelle que soit la méthode utilisée**

	2010				2011*				2012			
	<=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	100	30	22	<b>152</b>	122	33	27	<b>195</b>	126	36	36	<b>198</b>
Trisomie 18	21	8	16	<b>45</b>	24	14	23	<b>61</b>	27	14	34	<b>75</b>
Trisomie 13	6	8	3	<b>17</b>	16	6	7	<b>29</b>	14	4	8	<b>26</b>
Syndrome de Turner et syndromes associés	6	1	1	<b>8</b>	5	5	2	<b>12</b>	6	0	0	<b>6</b>
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	2	1	1	<b>4</b>	4	1	0	<b>5</b>	5	0	3	<b>8</b>
Trisomie X	0	0	0	<b>0</b>	2	0	3	<b>5</b>	2	1	0	<b>3</b>
47 XYY et Autres dysgonomies	2	1	0	<b>3</b>	2	0	1	<b>3</b>	2	0	0	<b>2</b>
Triploïdies	11	1	0	<b>12</b>	12	3	0	<b>15</b>	20	2	1	<b>23</b>
Autres anomalies déséquilibrées	37	5	4	<b>46</b>	33	5	5	<b>43</b>	40	2	5	<b>47</b>

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