

Diagnostic prénatal 2016

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 2016 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.

L'activité de dépistage d'aneuploïdies sur ADN foetal libre circulant dans le sang maternel (ADNlc) a débuté en novembre 2013 en France. Le recueil d'activité des laboratoires pour une année complète débute donc en 2014.

Quelques chiffres clés et leur contexte

Tableau DPN1. Résumé de l'activité de DPN en 2016

	Nombre de laboratoires ayant eu une activité en 2016	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de diagnostics positifs
Cytogénétique	60	24 496	3 923
Génétique moléculaire	65		
· Prélèvements invasifs ^(a)	50	2 581	524
· Prélèvements non invasifs ^(b)	14	21 161 ^(c)	425 ^(d)
Biologie infectieuse	47		
· Parasitologie seule	24	1 080	81
· Virologie seule	29	5 006	191
Biochimie foetale et marqueurs sériques			
· Maladies héréditaires sur antécédent familial	3	16	2
· Hormonologie	3	53	39
· Défaut de fermeture du tube neural	8	1 310	98
· Marqueurs sériques	85	659 493 ^(c)	26 869 ^(d)

(a) Diagnostic réalisé à partir de prélèvements sur tissus annexiels, embryonnaires ou foetaux

(b) Dépistage d'aneuploïdies sur ADN foetal libre circulant dans le sang maternel

(c) Nombre de femmes testées

(d) Nombre de femmes considérées à risque

Résumé de l'activité des laboratoires impliqués dans le dispositif de dépistage et de diagnostic de la trisomie 21.

Le suivi du dispositif de dépistage de la trisomie 21 fait l'objet d'une attention particulière et s'appuie sur les données de plusieurs rapports d'activité :

- Rapport d'activité des marqueurs sériques maternels
- Rapport d'activité de cytogénétique prénatale
- Rapport d'activité des examens ADNlc
- Rapport d'activité de génétique postnatale

Le dépistage de la trisomie 21 fait l'objet en France d'un encadrement juridique particulier (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 les conditions d'utilisation de la technique ADN libre circulant (ADNlc) dans le dispositif existant avec le maintien en 1^{ère} intention d'un dépistage par les marqueurs sériques (préférentiellement le dépistage combiné du 1^{er} trimestre). Des laboratoires français ont démarré cette activité d'examen ADNlc à partir de fin 2013, mais ce dépistage était précédemment utilisé par des femmes enceintes via l'offre de laboratoires situés à l'étranger. Le suivi de l'activité ADNlc à l'étranger ne peut être réalisé.

A partir de 2010, la part des femmes enceintes ayant réalisé un dépistage combiné du 1^{er} trimestre a augmenté rapidement pour atteindre près de 78% de la part des examens de dépistage par les MSM (figure DPN8). Cette évolution s'est accompagnée d'une diminution de la fréquence des examens positifs passant de 6,3% en 2010 à 4,1% en 2012 (tableau DPN36) et d'une amélioration de la valeur prédictive positive de ces examens pour la trisomie 21 passant de 2,5 % en 2010 à 4% en 2012 (tableau DPN7). Dans le même temps, le nombre de prélèvements invasifs (amniocentèses et biopsies de villosités chorales ; figure DPN2) et de caryotype réalisés a diminué de 79 105 caryotypes en 2009 (soit 9,6% des naissances) à 41 795 caryotypes en 2012 (5,1% des naissances) (figure DPN1 et nombre de naissances données Insee). Ce chiffre s'est relativement stabilisé jusqu'en 2013.

L'activité de dépistage par ADNlc des laboratoires français a augmenté rapidement depuis 2013, ils avaient déclaré 2 988 examens ADNlc pour recherche d'aneuploïdies en 2014 et 21 161 en 2016 (tableau DPN15). L'utilisation croissante de ces examens a contribué à une nouvelle décroissance du nombre de caryotypes passant de 42 731 (5,3% des naissances) en 2013 à 24 496 (3,2% des naissances) en 2016 (figure DPN1). Dans le même temps, la valeur prédictive positive du dépistage par marqueurs sériques maternels seuls est passée de 4,0% en 2012 à 5,8% en 2016 (tableau DPN7).

Au cours de cette période, le nombre de femmes dépistées par les MSM a diminué de 716 149 en 2010 (85% des naissances) à 659 493 en 2016 (85% des naissances) mais sans diminution par rapport au nombre de naissances (figure DPN8 et données Insee).

Le nombre de diagnostics prénatals de trisomie 21 rapporté au nombre de naissances a augmenté légèrement de 0,233% des naissances en 2009 à 0,244% en 2013 (N=1 918 en 2009 à N=1 976 en 2013) (tableau DPN2 et données Insee). La mise en place du dépistage combiné du 1^{er} trimestre a donc permis de diminuer considérablement le nombre de prélèvements invasifs tout en maintenant le niveau du dépistage. A partir de 2014, on note une diminution du nombre de diagnostics prénatals de trisomies 21 mais sans diminution de la fréquence des cas diagnostiqués par rapport au nombre de naissances (Insee), avec 1 956 diagnostics de trisomie 21 en 2014 (0,242% des naissances), 1 938 (0,246% des naissances) en 2015 et 1 910 (0,247% des naissances) en 2016 (figure DPN5, tableau DPN6).

La comparaison des différents types de dépistage par les MSM montre que la fréquence des trisomies 21 diagnostiquées parmi les femmes dépistées est plus élevée après un test combiné du 1^{er} trimestre (0,12% soit 1 cas pour 833 dépistages) ou celui du 2^{ème} trimestre (0,11% soit 1 cas pour 909 dépistages) qu'après un test séquentiel intégré (0,07%, soit 1 cas pour 1429 dépistage) (tableaux DPN7, DPN9 et DPN35).

Parallèlement, les laboratoires de génétique postnatale colligent 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 dans la période prénatale. Bien que fluctuant, ce chiffre est resté stable sur la période 2013 à 2017, avec 500 diagnostics postnatals de trisomie 21 en 2017 (voir le document « Diagnostic génétique postnatal » chapitre « suivi du dispositif de dépistage prénatal de la trisomie 21, tableau POSTNATAL6). Néanmoins, 8 enfants sont nés en 2017 avec un diagnostic de trisomie 21 alors qu'ils avaient eu un résultat faussement normal avec l'examen ADNlc (« Diagnostic génétique postnatal » chapitre « suivi du dispositif de dépistage prénatal de la trisomie 21, tableau POSTNATAL9). Ce chiffre sera surveillé dans les années à venir.

Activité des laboratoires de cytogénétique 2016

Prélèvements

Le nombre de prélèvements et le nombre de caryotypes fœtaux ont subi deux périodes de décroissance. Une première particulièrement importante entre 2009 et 2011 qui correspond à la mise en place du dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse (en particulier avec la prise en compte de la mesure de la clarté nucale). La seconde décroissance plus douce débute en 2014 et semble corrélée à la montée en charge de l'utilisation du dépistage par ADNcT21, difficile à chiffrer précisément puisqu'une partie de cette activité a été réalisée à l'étranger essentiellement au début (tableaux DPN17 et DPN18)

Le nombre de caryotypes fœtaux réalisés en 2016 a diminué de 22% en nombre absolu par rapport à 2015 : de 31 422 à 24 496, une diminution de 20% si on rapporte cette activité au nombre de naissances (4,0% à 3,2% des naissances) (figure DPN1 et données Insee). La diminution est notable à la fois au niveau des liquides amniotiques et des biopsies de villosités chorales (figure DPN2). L'amniocentèse reste en 2016 la modalité de prélèvement la plus fréquente. Elle est réalisée pour presque 71% des examens de cytogénétique, alors que la biopsie de villosités chorales est réalisée dans 28% des cas, le prélèvement de sang fœtal reste exceptionnel (0,84%).

Figure DPN1. Evolution du nombre de caryotypes fœtaux réalisés de 2009 à 2016

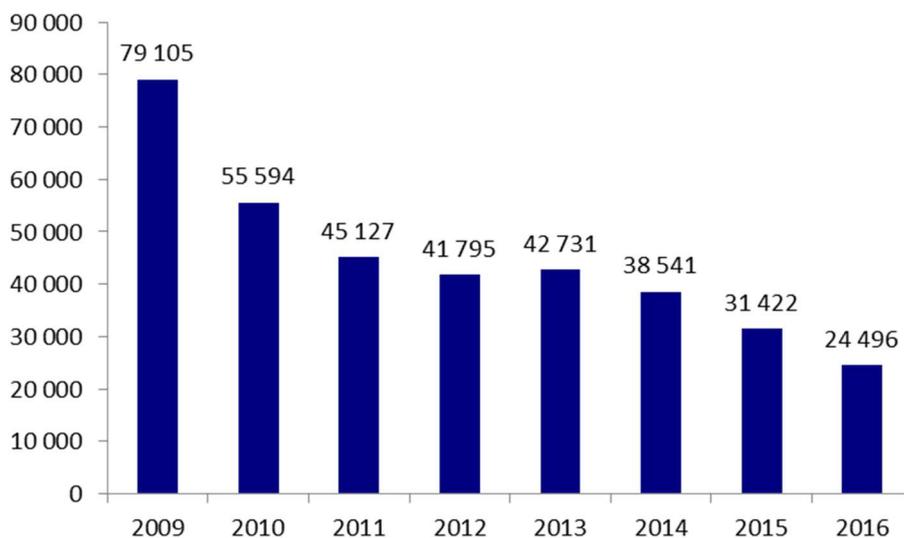
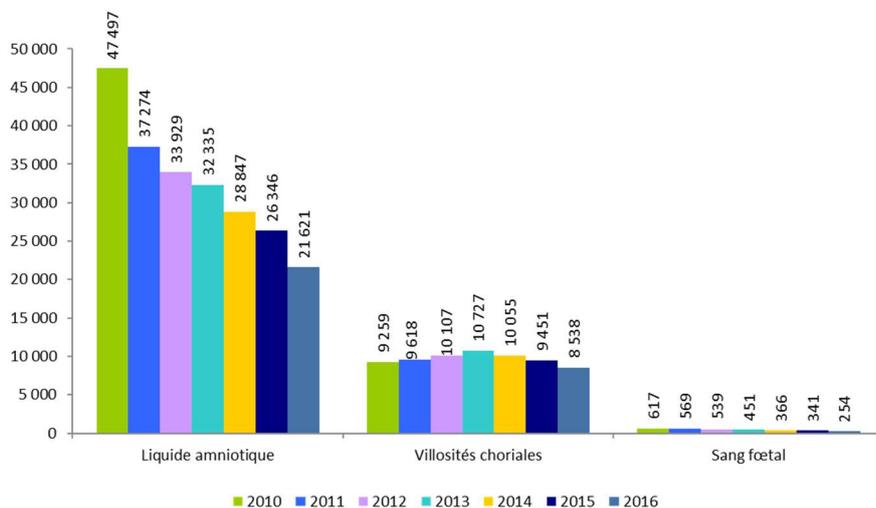


Figure DPN2. Evolution des différents modes de prélèvement* pour la réalisation du caryotype de 2010 à 2016



* Le nombre de prélèvements reçus par les laboratoires et supérieur au nombre de caryotypes fœtaux réalisés

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=1 910 en 2016 contre N=1 938 en 2015), néanmoins la fréquence des cas rapportés au nombre de naissances reste stable (0,25%). Inversement, les taux de trisomies 18 et trisomies 13 diagnostiqués augmentent de plus de 10% entre 2015 et 2016 (respectivement +12,2% et +11,7%).

Au total, la fréquence des diagnostics d'anomalies chromosomiques déséquilibrées rapportée au nombre de naissances est restée stable (autours de 0,5 % des naissances) (tableau DPN2 et figure DPN3, données Insee).

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 (16,0% en 2016 contre 7,1% en 2010) ce qui va dans le sens d'une meilleure indication des prélèvements invasifs (tableau DPN5). Un peu moins de la moitié (46,1%) des diagnostics d'anomalies chromosomiques déséquilibrées sont faits sur biopsie de villosités chorales (tableau DPN3), c'est-à-dire précocement au cours de 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 majorité faites sur biopsie de villosités chorales, c'est-à-dire au 1^{er} trimestre de la grossesse. Un peu plus de 57% des diagnostics de trisomie 21 sont réalisés sur liquide amniotique, donc au 2^{ème} trimestre de la grossesse (figure DPN4).

Dans le cadre du rapport annuel d'activité, les indications du caryotype étant exclusives (1 seule indication par prélèvement), les indications ayant conduit à un caryotype après un dépistage par ADNlc positif sont décrites dans le tableau DPN9, les autres indications sont donc entendues comme étant « sans dépistage ADNlc associé » (tableau DPN4). En 2016, les principales indications qui ont conduit à la réalisation du caryotype fœtal sont « les signes d'appel échographiques » (47,7% en comptant à la fois la clarté nucale augmentée et les autres signes) et « le risque évalué par les marqueurs sériques seuls » (37,5%). Néanmoins, le nombre de cas où l'indication du caryotype est « le risque évalué par les marqueurs sériques seuls » diminue d'année en année il était de 48,2% jusqu'en 2014 puis 43,8% en 2015 et 37,5 % en 2016. Ces diminutions sont corrélées au développement de l'offre en matière de dépistage avec examen ADNlcT21 depuis 2013-2014 (voir chapitre relatif au dépistage d'aneuploïdies par ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel) dont une partie est réalisée après MSM. Les caryotypes réalisés uniquement sur l'indication de l'âge maternel ont diminué de 2010 à 2016 passant respectivement de 11,9% à 1,4% en relation avec l'application des recommandations en matière du dépistage combiné de la trisomie 21 qui favorise le dépistage au 1^{er} trimestre quel que soit l'âge de la femme enceinte. Cette diminution indique aussi une amélioration de l'accès à l'échographie du 1^{er} trimestre de la grossesse.

Le nombre de diagnostics prénatals de trisomie 21 a augmenté régulièrement jusqu'en 2013, passant de 1 934 en 2010 à 1 976 en 2013, avec une augmentation de la fréquence des cas rapportés au nombre de naissances (0,233% en 2009 à 0,244% en 2013). En 2014, on note une diminution du nombre de diagnostics prénatals de trisomies 21 (N=1 956) qui s'est poursuivie en 2015 (N=1 938) et en 2016 (N=1 910) mais sans diminution de la fréquence des cas diagnostiqués par rapport au nombre de naissances respectivement 0,246% en 2015 et 0,247 en 2016 (tableau DPN6 et données Insee).

La figure DPN5 met en évidence la montée en charge des examens ADNlc dans le diagnostic de la trisomie 21, déjà évoqué plus haut. On observe que la diminution des diagnostics réalisés après « marqueurs sériques $\geq 1/250$ seuls » est compensée par les diagnostics faits après « ADNlc positifs ». Néanmoins, le tableau DPN7 montre que, en dehors du dépistage à ADNlc, la valeur prédictive positive (VPP) pour la trisomie 21 est toujours plus élevée pour l'indication « clarté nucale augmentée » (21,3% en 2016) que pour toutes les autres indications. On note que la VPP des « marqueurs sériques $\geq 1/250$ seuls » a varié de 4,1% en 2014 à 5,8% en 2016. Une hypothèse pour expliquer cette augmentation est l'utilisation dans certains cas de l'ADNlc sans que les laboratoires qui déclarent l'activité n'en aient connaissance.

Concernant le diagnostic de l'ensemble des anomalies chromosomiques déséquilibrées (tableau DPN5) la VPP de l'indication « autres signes d'appel échographiques » était en augmentation en 2016 (18,2% contre

14,6% en 2015). La VPP de l'indication « dépistage ADNlc positif » (quel que soit le résultat positif de l'ADNlc) est passée de 78,7% en 2014 à 86,7% en 2016.

Les données concernant les caryotypes réalisés après un dépistage d'aneuploïdies sur ADNlc sont présentées dans les tableaux DPN8 et DPN9. Elles sont recueillies depuis 2014. La montée en charge de l'utilisation de l'examen ADNlc a un retentissement sur le nombre de caryotypes réalisés dans cette indication : 94 caryotypes en 2014 et 414 en 2016. Parmi les 346 caryotypes pour dépistage par ADNlc positifs pour la trisomie 21, 329 présentaient une trisomie 21 soit une VPP de 95% (2 présentaient une autre anomalie chromosomique déséquilibrée), 14 n'avaient pas d'anomalie chromosomique. Ce qui valide la nécessité de confirmer tout examen ADNlc positif par une amniocentèse et de donner une information claire et objective aux femmes enceintes. Il est à noter qu'il est impossible de savoir à partir du rapport annuel d'activité des laboratoires de cytogénétique si le dépistage ADNlc précédant le caryotype avait été réalisé en France ou à l'étranger.

Les indications du dépistage par ADNlc positif précédant un caryotype sont présentées dans le tableau DPN9. L'indication n'était pas connue dans 15 cas sur 414 (3,6%). La principale indication de l'examen ADNlc ayant conduit à un caryotype en 2016 était « signe d'appel biologique dans la zone à risque $\geq 1/250$ » dans 69% des cas, mais en diminution par rapport à 2015 avec 84% des cas. En 2016, les indications « grossesse gémellaire », « autre » et « sans motif médical » étaient plus nombreuses.

La valeur prédictive positive de l'examen ADNlc qui est essentiellement prescrit pour dépister la trisomie 21 inclut aussi d'autres résultats (trisomie 13 et 18 en France et aussi d'autres anomalies chromosomiques pour les tests réalisés à l'étranger). Le tableau DPN8 montre que la VPP est très différente selon les anomalies : 95% pour la trisomie 71% pour la trisomie 18, dans 6 cas sur 12 (50%) pour la trisomie 13 et 0 cas sur 6 pour les autres anomalies chromosomiques

(Voir plus de détails dans le chapitre relatif au dépistage d'aneuploïdies sur ADN foetal circulant dans le sang maternel ; tableaux DPN16 à DPN19).

Tableau DPN2. Anomalies chromosomiques diagnostiquées par caryotype fœtal de 2009 à 2016

	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	1 918	2,4%	47,8%	1 934	3,5%	48,9%	1 946	4,3%	48,9%	1 965	4,7%	48,4%
Trisomie 18	657	0,8%	16,4%	622	1,1%	15,7%	653	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%	12,6%
Total anomalies déséquilibrées	4 016	5,1%	100%	3 957	7,1%	100%	3 978	8,8%	100%	4 060	9,7%	100%
Anomalies a priori équilibrées	787	1,0%		627	1,1%		642	1,4%		597	1,4%	
Total des anomalies	4 803	6,1%		4 584	8,2%		4 620	10,2%		4 657	11,1%	
Total caryotypes effectués	79 105	100%		55 594	100%		45 127	100%		41 795	100%	

	2013			2014			2015			2016		
	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	1 976	4,6%	49,0%	1 956	5,1%	49,7%	1 938	6,2%	50,1%	1 910	7,8%	48,7%
Trisomie 18	690	1,6%	17,1%	640	1,7%	16,3%	641	2,0%	16,6%	719	2,9%	18,3%
Trisomie 13	259	0,6%	6,4%	273	0,7%	6,9%	248	0,8%	6,4%	277	1,1%	7,1%
Syndrome de Turner et syndromes associés	346	0,8%	8,6%	292	0,8%	7,4%	314	1,0%	8,1%	291	1,2%	7,4%
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	70	0,2%	1,7%	65	0,2%	1,7%	51	0,2%	1,3%	38	0,2%	1,0%
Trisomie X	33	0,1%	0,8%	45	0,1%	1,1%	40	0,1%	1,0%	26	0,1%	0,7%
47 XYY et Autres dysgonosomies	46	0,1%	1,1%	41	0,1%	1,0%	39	0,1%	1,0%	40	0,2%	1,0%
Triploidies	147	0,3%	3,6%	141	0,4%	3,6%	110	0,4%	2,8%	152	0,6%	3,9%
Autres anomalies déséquilibrées	469	1,1%	11,6%	482	1,3%	12,2%	491	1,6%	12,7%	470	1,9%	12,0%
Total anomalies déséquilibrées	4 036	9,4%	100%	3 935	10,2%	100%	3 872	12,3%	100%	3 923	16,0%	100%
Anomalies a priori équilibrées	577	1,4%		548	1,4%		472	1,5%		418	1,7%	
Total des anomalies	4 613	10,8%		4 483	11,6%		4 344	13,8%		4 341	17,7%	
Total caryotypes effectués	42 731	100%		38 541	100%		31 422	100%		24 496	100%	

Figure DPN3. Evolution du nombre d'anomalies déséquilibrées de 2010 à 2016

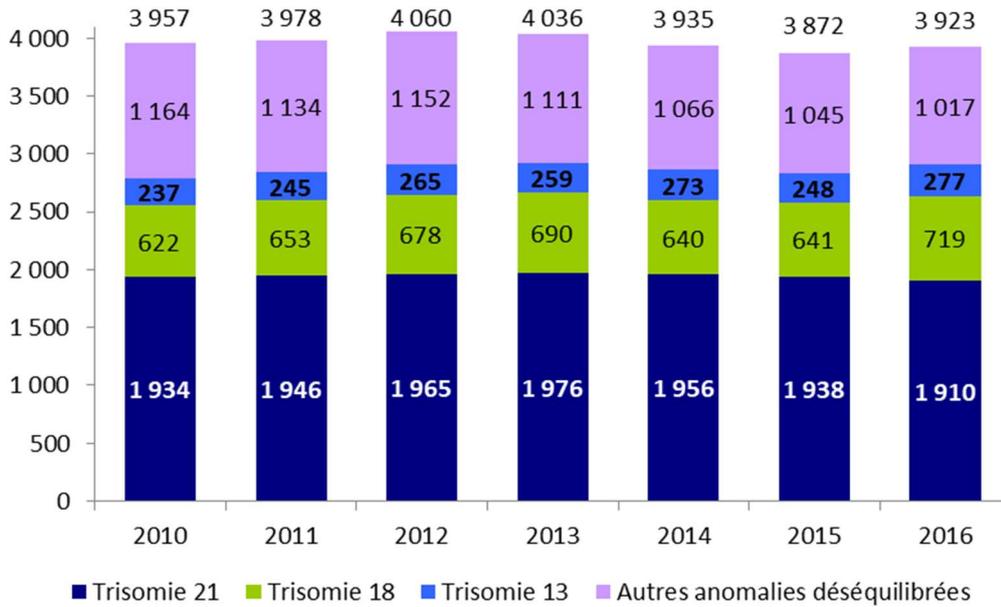


Figure DPN4. Fréquence des modes de prélèvements selon les anomalies diagnostiquées en 2016

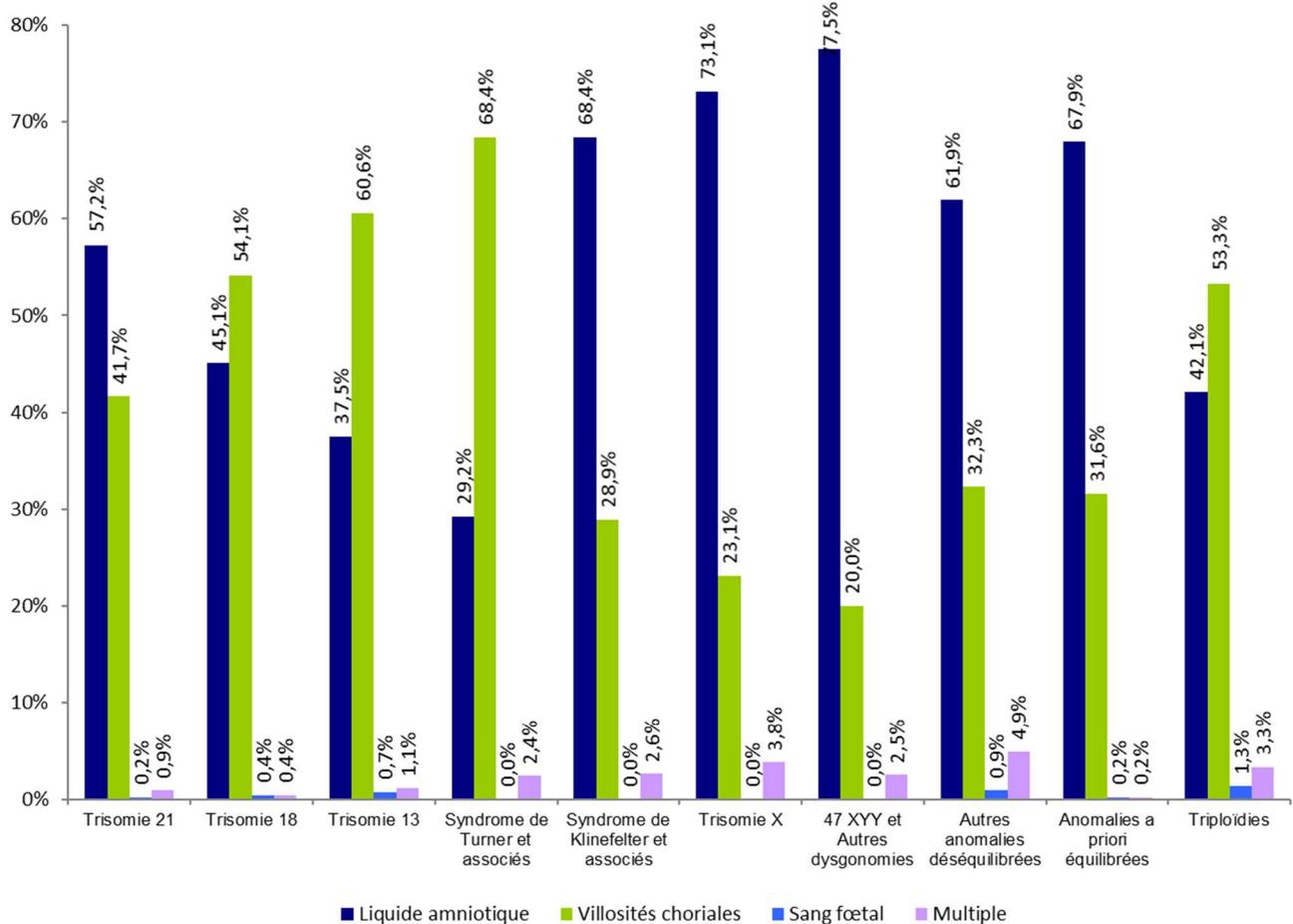


Tableau DPN3. Fréquence des anomalies diagnostiquées sur prélèvement de villosités choriales parmi l'ensemble des anomalies de 2009 à 2016

	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016	
	N	%	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%	796	41,7%
Trisomie 18	331	53,2%	359	55,0%	387	57,1%	373	54,1%	365	57,0%	369	57,6%	389	54,1%
Trisomie 13	122	51,5%	128	52,2%	157	59,2%	148	57,1%	153	56,0%	151	60,9%	168	60,6%
Autres anomalies déséquilibrées	505	43,4%	518	45,7%	525	45,6%	536	48,2%	512	48,0%	499	47,8%	457	44,9%
Total anomalies déséquilibrées	1 733	43,8%	1 891	47,5%	1 982	48,7%	2 019	50,0%	1 960	49,8%	1 936	50,0%	1 810	46,1%
Anomalies a priori équilibrées	129	20,6%	137	21,3%	153	25,6%	150	26,0%	147	26,8%	138	29,2%	132	31,6%
Total des anomalies	1 862	40,6%	2 028	43,9%	2 135	45,8%	2 169	47,0%	2 107	47,0%	2 074	47,7%	1 942	44,7%

Tableau DPN4. Evolution de la répartition des caryotypes et des anomalies déséquilibrées selon l'indication du prélèvement de 2010 à 2016

	2010				2011				2012				2013			
	Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées	
	N	%	N	%	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%	784	1,8%	64	1,6%
Antécédents pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1 656	3,0%	39	1,0%	1 623	3,6%	31	0,8%	1 434	3,4%	35	0,9%	1 466	3,4%	15	0,4%
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée ¹	4 307	7,7%	1 147	29,0%	3 639	8,1%	1 122	28,2%	3 473	8,3%	1 162	28,6%	3 650	8,5%	1 153	28,6%
Autres signes d'appel échographiques	12 017	21,6%	1 516	38,3%	11 419	25,3%	1 509	37,9%	11 580	27,7%	1 568	38,6%	11 615	27,2%	1 580	39,1%
Signes d'appel biologiques seuls : risque $\geq 1/250$	28 223	50,8%	989	25,0%	22 183	49,2%	1 103	27,7%	20 048	48,0%	1 136	28,0%	21 362	50,0%	1 141	28,3%
Age maternel isolé ou sans motif médical	6 615	11,9%	159	4,0%	3 385	7,5%	66	1,7%	2 418	5,8%	51	1,3%	1 770	4,1%	38	0,9%
Autres	1 983	3,6%	52	1,3%	2 052	4,5%	58	1,5%	2 030	4,9%	56	1,4%	2 084	4,9%	45	1,1%
Total	55 594	100%	3 957	100%	45 127	100%	3 978	100,0	41 792	100%	4 060	100%	42 731	100%	4 036	100%

	2014				2015				2016			
	Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées		Caryotypes		Anomalies déséquilibrées	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Anomalies chromosomiques parentales	761	2,0%	60	1,5%	690	2,2%	64	1,7%	599	2,4%	58	1,5%
Antécédents pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1 283	3,3%	45	1,1%	922	2,9%	18	0,5%	672	2,7%	23	0,6%
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée	3 147	8,2%	1 062	27,0%	2 995	9,5%	1 111	28,7%	2 587	10,6%	1 007	25,7%
Autres signes d'appel échographiques	11 484	29,8%	1 595	40,5%	10 412	33,1%	1 525	39,4%	9 084	37,1%	1 654	42,2%
Signes d'appel biologiques seuls : risque $\geq 1/250$	18 560	48,2%	1 032	26,2%	13 762	43,8%	956	24,7%	9 190	37,5%	738	18,8%
Age maternel isolé ou sans motif médical	1 173	3,0%	19	0,5%	629	2,0%	11	0,3%	335	1,4%	9	0,2%
Dépistages positifs d'aneuploïdies sur ADN ²	94	0,2%	74	1,9%	169	0,5%	141	3,6%	414	1,7%	359	9,2%
Autres	2 039	5,3%	48	1,2%	1 843	5,9%	46	1,2%	1 615	6,6%	75	1,9%
Total	38 541	100%	3 935	100%	31 422	100%	3 872	100%	24 496	100%	3 923	100%

¹ Avant 13SA+6j

² L'activité de dépistage d'aneuploïdies sur ADN foetal libre circulant dans le sang maternel a débuté en novembre 2013 en France. Le recueil d'activité des laboratoires pour une année complète débute donc en 2014.

Tableau DPN5. Evolution de la fréquence des anomalies déséquilibrées diagnostiquées (VPP) selon l'indication de 2010 à 2016

	2010			2011			2012			2013		
	Caryotype	Anomalies déséquilibrées		Caryotype	Anomalies déséquilibrées		Caryotype	Anomalies déséquilibrées		Caryotype	Anomalies déséquilibrées	
	N	N	VPP									
Anomalies chromosomiques parentales	793	55	6,9%	826	89	10,8%	809	52	6,4%	784	64	8,2%
Antécédents pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1 656	39	2,4%	1 623	31	1,9%	1 434	35	2,4%	1 466	15	1,0%
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	4 307	1 147	26,6%	3 639	1 122	30,8%	3 473	1 162	33,5%	3 650	1 153	31,6%
Autres signes d'appel échographiques	12 017	1 516	12,6%	11 419	1 509	13,2%	11 580	1 568	13,5%	11 615	1 580	13,6%
Signes d'appel biologiques seuls : risque $\geq 1/250$	28 223	989	3,5%	22 183	1 103	5,0%	20 048	1 136	5,7%	21 362	1 141	5,3%
- Dépistages combinés du 1 ^{er} trimestre	5 206	396	7,6%	8 915	737	8,3%	10 547	833	7,9%	11 814	892	7,6%
- Dépistages séquentiels intégrés	1 692	67	4,0%	2 067	71	3,4%	1 532	87	5,7%	1 984	91	4,6%
- Dépistages marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre	16 601	399	2,4%	9 929	253	2,5%	7 801	213	2,7%	7 468	155	2,1%
- Examens de dépistage inconnus	4 724	127	2,7%	1 272	42	3,3%	168	3	1,8%	96	3	3,1%
Age maternel isolé ou sans motif médical	6 615	159	2,4%	3 385	66	1,9%	2 418	51	2,1%	1 770	38	2,1%
Autres	1 983	52	2,6%	2 052	58	2,8%	2 030	56	2,8%	2 084	45	2,2%
Total	55 594	3 957	7,1%	45 127	3 978	8,8%	41 795	4 060	9,7%	42 731	4 036	9,4%

Tableau DPN5 (suite). Evolution de la fréquence des anomalies déséquilibrées diagnostiquées (VPP) selon l'indication de 2010 à 2016

	2014			2015			2016		
	Caryotype	Anomalies déséquilibrées		Caryotype	Anomalies déséquilibrées		Caryotype	Anomalies déséquilibrées	
	N	N	VPP	N	N	VPP	N	N	VPP
Anomalies chromosomiques parentales	761	60	7,9%	690	64	9,3%	599	58	9,7%
Antécédents pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1 283	45	3,5%	922	18	2,0%	672	23	3,4%
Signes d'appel échographique avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	3 147	1 062	33,7%	2 995	1 111	37,1%	2 587	1 007	38,9%
Autres signes d'appel échographiques	11 484	1 595	13,9%	10 412	1 525	14,6%	9 084	1 654	18,2%
Signes d'appel biologiques seuls: risque $\geq 1/250$	18 560	1 032	5,6%	13 762	956	6,9%	9 190	738	8,0%
- Dépistages combinés du 1 ^{er} trimestre	11 372	848	7,5%	8 741	768	8,8%	5 743	589	10,3%
- Dépistages séquentiels intégrés	1 419	48	3,4%	839	61	7,3%	707	51	7,2%
- Dépistages marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre	5 661	134	2,4%	4 156	127	3,1%	2 615	88	3,4%
- Examens de dépistage inconnus	108	2	1,9%	26	0	0,0%	125	10	8,0%
Age maternel isolé ou sans motif médical	1 173	19	1,6%	629	11	1,7%	335	9	2,7%
Dépistages positifs d'aneuploïdies sur ADNlc ³	94	74	78,7%	169	141	83,4%	414	359	86,7%
Autres	2 039	48	2,4%	1 843	46	2,5%	1 615	75	4,6%
Total	38 541	3 935	10,2%	31 422	3 872	12,3%	24 496	3 923	16,0%

³ L'activité de dépistage d'aneuploïdies sur ADN foetal libre circulant dans le sang maternel a débuté en novembre 2013 en France. Le recueil d'activité des laboratoires pour une année complète débute donc en 2014.

Tableau DPN6. Evolution de la répartition des principales indications selon le type d'anomalies fœtales diagnostiquées de 2010 à 2016

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	1,8%	1 934
Trisomie 18	51	8,2%	158	25,4%	387	62,2%	20	3,2%	6	1,0%	622
Trisomie 13	19	8,0%	58	24,5%	149	62,9%	5	2,1%	6	2,5%	237
Syndrome de Turner et syndromes associés	31	8,7%	156	43,6%	149	41,6%	12	3,4%	10	2,8%	358
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	26	32,9%	8	10,1%	19	24,1%	18	22,8%	8	10,1%	79
Trisomie X	20	36,4%	8	14,5%	11	20,0%	12	21,8%	4	7,3%	55
47 XYY et Autres dysgonosomies	19	32,8%	10	17,2%	17	29,3%	6	10,3%	6	10,3%	58
Triploïdies	7	5,8%	20	16,7%	91	75,8%	0	0,0%	2	1,7%	120
Autres anomalies déséquilibrées	105	21,3%	59	11,9%	242	49,0%	19	3,8%	69	14,0%	494
Total anomalies déséquilibrées	989	25,0%	1 147	29,0%	1 516	38,3%	159	4,0%	146	3,7%	3 957
Anomalies a priori équilibrées	147	23,4%	22	3,5%	61	9,7%	39	6,2%	358	57,1%	627
Total caryotypes effectués	28 223	50,8%	4 307	7,7%	12 017	21,6%	6 615	11,9%	4 432	8,0%	55 594

Tableau DPN6. (suite) Evolution de la répartition des principales indications selon le type d'anomalies fœtales diagnostiquées de 2010 à 2016

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	%	N	%	N	%	N	%	N
Trisomie 21	800	41,1%	597	30,7%	480	24,7%	29	1,5%	40	2,1%	1 946
Trisomie 18	42	6,4%	208	31,9%	390	59,7%	7	1,1%	6	0,9%	653
Trisomie 13	26	10,6%	60	24,5%	153	62,4%	4	1,6%	2	0,8%	245
Syndrome de Turner et syndromes associés	52	15,4%	152	45,1%	119	35,3%	5	1,5%	9	2,7%	337
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	28	38,4%	9	12,3%	23	31,5%	7	9,6%	6	8,2%	73
Trisomie X	23	52,3%	5	11,4%	7	15,9%	4	9,1%	5	11,4%	44
47 XYY et Autres dysgonosomies	17	40,5%	3	7,1%	14	33,3%	1	2,4%	7	16,7%	42
Triploïdies	19	14,2%	17	12,7%	95	70,9%	0	0,0%	3	2,2%	134
Autres anomalies déséquilibrées	96	19,0%	71	14,1%	228	45,2%	9	1,8%	100	19,8%	504
Total anomalies déséquilibrées	1 103	27,7%	1 122	28,2%	1 509	37,9%	66	1,7%	178	4,5%	3 978
Anomalies a priori équilibrées	154	24,0%	23	3,6%	81	12,6%	17	2,6%	367	57,2%	642
Total caryotypes effectués	22 183	49,2%	3 639	8,1%	11 419	25,3%	3 385	7,5%	4 501	10,0%	45 127

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	%	N	%	N	%	N	%	N
Trisomie 21	802	40,8%	626	31,9%	492	25,0%	16	0,8%	29	1,5%	1 965
Trisomie 18	61	9,0%	218	32,2%	385	56,8%	8	1,2%	6	0,9%	678
Trisomie 13	30	11,3%	65	24,5%	159	60,0%	2	0,8%	9	3,4%	265
Syndrome de Turner et syndromes associés	67	19,0%	137	38,9%	138	39,2%	4	1,1%	6	1,7%	352
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	19	35,8%	9	17,0%	13	24,5%	8	15,1%	4	7,5%	53
Trisomie X	21	43,8%	7	14,6%	15	31,3%	4	8,3%	1	2,1%	48
47 XYY et Autres dysgonosomies	13	33,3%	6	15,4%	16	41,0%	2	5,1%	2	5,1%	39
Triploïdies	20	13,3%	25	16,7%	100	66,7%	0	0,0%	5	3,3%	150
Autres anomalies déséquilibrées	103	20,2%	69	13,5%	250	49,0%	7	1,4%	81	15,9%	510
Total anomalies déséquilibrées	1 136	28,0%	1 162	28,6%	1 568	38,6%	51	1,3%	143	3,5%	4 060
Anomalies a priori équilibrées	137	22,9%	20	3,4%	76	12,7%	18	3,0%	346	58,0%	597
Total caryotypes effectués	20 048	48,0%	3 473	8,3%	11 580	27,7%	2 418	5,8%	4 273	10,2%	41 795

Tableau DPN6. (suite) Evolution de la répartition des principales indications selon le type d'anomalies fœtales diagnostiquées de 2010 à 2016

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	%	N	%	N	%	N	%	N
Trisomie 21	852	43,1%	628	31,8%	457	23,1%	16	0,8%	23	1,2%	1 976
Trisomie 18	56	8,1%	201	29,1%	421	61,0%	3	0,4%	9	1,3%	690
Trisomie 13	31	12,0%	66	25,5%	158	61,0%	1	0,4%	3	1,2%	259
Syndrome de Turner et syndromes associés	37	10,7%	164	47,4%	134	38,7%	4	1,2%	7	2,0%	346
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	30	42,9%	8	11,4%	21	30,0%	6	8,6%	5	7,1%	70
Trisomie X	14	42,4%	5	15,2%	9	27,3%	2	6,1%	3	9,1%	33
47 XYY et Autres dysgonosomies	23	50,0%	7	15,2%	10	21,7%	1	2,2%	5	10,9%	46
Triploïdies	17	11,6%	14	9,5%	114	77,6%	0	0,0%	2	1,4%	147
Autres anomalies déséquilibrées	81	17,3%	60	12,8%	256	54,6%	5	1,1%	67	14,3%	469
Total anomalies déséquilibrées	1 141	28,3%	1 153	28,6%	1 580	39,1%	38	0,9%	124	3,1%	4 036
Anomalies a priori équilibrées	132	22,9%	31	5,4%	67	11,6%	12	2,1%	335	58,1%	577
Total caryotypes effectués	21 362	50,0%	3 650	8,5%	11 615	27,2%	1 770	4,1%	4 334	10,1%	42 731

Anomalies chromosomiques détectées en 2014	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$ seuls		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
Trisomie 21	758	38,8%	599	30,6%	477	24,4%	13	0,7%	68	3,5%	41	2,1%	1 956
Trisomie 18	41	6,4%	176	27,5%	407	63,6%	0	0,0%	4	0,6%	12	1,9%	640
Trisomie 13	19	7,0%	71	26,0%	175	64,1%	0	0,0%	0	0,0%	8	2,9%	273
Syndrome de Turner et syndromes associés	37	12,7%	120	41,1%	126	43,2%	1	0,3%	0	0,0%	8	2,7%	292
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	33	50,8%	8	12,3%	13	20,0%	2	3,1%	2	3,1%	7	10,8%	65
Trisomie X	31	68,9%	4	8,9%	8	17,8%	1	2,2%	0	0,0%	1	2,2%	45
47 XYY et Autres dysgonosomies	21	51,2%	4	9,8%	13	31,7%	0	0,0%	0	0,0%	3	7,3%	41
Triploïdies	7	5,0%	15	10,6%	115	81,6%	0	0,0%	0	0,0%	4	2,8%	141
Autres anomalies déséquilibrées	85	17,6%	65	13,5%	261	54,1%	2	0,4%	0	0,0%	69	14,3%	482
Total anomalies déséquilibrées	1 032	26,2%	1 062	27,0%	1 595	40,5%	19	0,5%	74	1,9%	153	3,9%	3 935
Anomalies a priori équilibrées	103	18,8%	18	3,3%	76	13,9%	9	1,6%	0	0,0%	342	62,4%	548
Total caryotypes effectués	18 560	48,2%	3 147	8,2%	11 484	29,8%	1 173	3,0%	94	0,2%	4 083	10,6%	38 541

Tableau DPN6. (suite) Evolution de la répartition des principales indications selon le type d'anomalies fœtales diagnostiquées de 2010 à 2016

Anomalies chromosomiques détectées en 2015	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$ seuls		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
Trisomie 21	687	35,4%	614	31,7%	481	24,8%	2	0,1%	121	6,2%	33	1,7%	1 938
Trisomie 18	63	9,8%	178	27,8%	387	60,4%	2	0,3%	7	1,1%	4	0,6%	641
Trisomie 13	23	9,3%	69	27,8%	144	58,1%	0	0,0%	8	3,2%	4	1,6%	248
Syndrome de Turner et syndromes associés	31	9,9%	145	46,2%	131	41,7%	0	0,0%	1	0,3%	6	1,9%	314
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	22	43,1%	5	9,8%	17	33,3%	1	2,0%	1	2,0%	5	9,8%	51
Trisomie X	11	27,5%	7	17,5%	11	27,5%	3	7,5%	2	5,0%	6	15,0%	40
47 XYY et Autres dysgonosomies	14	35,9%	9	23,1%	16	41,0%	0	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	1,8%	110
Autres anomalies déséquilibrées	90	18,3%	68	13,8%	262	53,4%	2	0,4%	1	0,2%	68	13,8%	491
Total anomalies déséquilibrées	956	24,7%	1 111	28,7%	1 525	39,4%	11	0,3%	141	3,6%	128	3,3%	3 872
Anomalies a priori équilibrées	89	18,9%	18	3,8%	59	12,5%	2	0,4%	0	0,0%	304	64,4%	472
Total caryotypes effectués	13 762	43,8%	2 995	9,5%	10 412	33,1%	629	2,0%	169	0,5%	3 455	11,0%	31 422

Anomalies chromosomiques détectées en 2016	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$ seuls		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
Trisomie 21	529	27,7%	550	28,8%	455	23,8%	6	0,3%	329	17,2%	41	2,1%	1 910
Trisomie 18	44	6,1%	186	25,9%	457	63,6%	1	0,1%	22	3,1%	9	1,3%	719
Trisomie 13	12	4,3%	72	26,0%	182	65,7%	0	0,0%	6	2,2%	5	1,8%	277
Syndrome de Turner et syndromes associés	26	8,9%	129	44,3%	124	42,6%	1	0,3%	0	0,0%	11	3,8%	291
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	10	26,3%	6	15,8%	18	47,4%	0	0,0%	0	0,0%	4	10,5%	38
Trisomie X	13	50,0%	1	3,8%	9	34,6%	0	0,0%	1	3,8%	2	7,7%	26
47 XYY et Autres dysgonosomies	16	40,0%	4	10,0%	16	40,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	10,0%	40
Triploïdies	13	8,6%	8	5,3%	123	80,9%	0	0,0%	0	0,0%	8	5,3%	152
Autres anomalies déséquilibrées	75	16,0%	51	10,9%	270	57,4%	1	0,2%	1	0,2%	72	15,3%	470
Total anomalies déséquilibrées	738	18,8%	1 007	25,7%	1 654	42,2%	9	0,2%	359	9,2%	156	4,0%	3 923
Anomalies a priori équilibrées	63	15,1%	11	2,6%	61	14,6%	1	0,2%	1	0,2%	281	67,2%	418
Total caryotypes effectués	9 190	37,5%	2 587	10,6%	9 084	37,1%	335	1,4%	414	1,7%	2 886	11,8%	24 496

Tableau DPN7. Evolution de la fréquence des trisomies 21 diagnostiquées (VPP) selon l'indication de 2010 à 2016

	2010			2011			2012			2013		
	Caryotype	T21		Caryotype	T21		Caryotype	T21		Caryotype	T21	
	N	N	VPP									
Marqueurs sériques maternels avec risque $\geq 1/250$ seuls	28 223	711	2,5%	22 183	800	3,6%	20 048	802	4,0%	21 362	852	4,0%
- Dépistages combinés du 1 ^{er} trimestre	5 206	284	5,5%	8 915	532	6,0%	10 547	591	5,6%	11 814	675	5,7%
- Dépistages séquentiels intégrés	1 692	55	3,3%	2 067	54	2,6%	1 532	61	4,0%	1 984	64	3,2%
- Dépistages marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre	16 601	285	1,7%	9 929	185	1,9%	7 801	150	1,9%	7 468	112	1,5%
- Examens de dépistage inconnus	4 724	87	1,8%	1 272	29	2,3%	168	0	0,0%	96	1	1,0%
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	4 307	670	15,6%	3 639	597	16,4%	3 473	626	18,0%	3 650	628	17,2%
Autres signes d'appel échographiques	12 017	451	3,8%	11 419	480	4,2%	11 580	492	4,2%	11 615	457	3,9%
Age maternel	6 615	67	1,0%	3 385	29	0,9%	2 418	16	0,7%	1 770	16	0,9%
Autres indications	4 432	35	0,8%	4 501	40	0,9%	4 273	29	0,7%	4 334	23	0,5%
Total	55 594	1 934	3,5%	45 127	1 946	4,3%	41 795	1 965	4,7%	42 731	1 976	4,6%

	2014			2015			2016		
	Caryotype	T21		Caryotype	T21		Caryotype	T21	
	N	N	VPP	N	N	VPP	N	N	VPP
Marqueurs sériques maternels avec risque $\geq 1/250$ seuls	18 560	758	4,1%	13 762	687	5,0%	9 190	529	5,8%
- Dépistages combinés du 1 ^{er} trimestre	11 372	637	5,6%	8 741	548	6,3%	5 743	421	7,3%
- Dépistages séquentiels intégrés	1 419	32	2,3%	839	51	6,1%	707	38	5,4%
- Dépistages marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre	5 661	89	1,6%	4 156	88	2,1%	2 615	63	2,4%
- Examens de dépistage inconnus	108	0	0,0%	26	0	0,0%	125	7	5,6%
Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	3 147	599	19,0%	2 995	614	20,5%	2 587	550	21,3%
Autres signes d'appel échographiques	11 484	477	4,2%	10 412	481	4,6%	9 084	455	5,0%
Age maternel	1 173	13	1,1%	629	2	0,3%	335	6	1,8%
Dépistages positifs d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel	94	68	72,3%	169	121	71,6%	414	329	79,5%
Autres indications	4 083	41	1,0%	3 455	33	1,0%	2 886	41	1,4%
Total	38 541	1 956	5,1%	31 422	1 938	6,2%	24 496	1 910	7,8%

Tableau DPN8. Evolution du résultat du caryotype en fonction du résultat du dépistage d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel de 2014 à 2016

Résultat du caryotype	Résultat du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel																		
	2014						2015						2016						
	T21	T18	T13	Autre anomalie	Non renseigné	Total	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	329	0	0	0	0	0	329
Trisomie 18	0	4	0	0	0	4	0	7	0	0	0	7	0	22	0	0	0	0	22
Trisomie 13							1	0	7	0	0	8	0	0	6	0	0	0	6
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	1	0	0	0	0	0	1
Autres anomalies déséquilibrées							1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
Anomalies a priori équilibrées													1	0	0	0	0	0	1
Absence d'anomalie	3	1	5	4	7	20	5	1	1	5	16	28	14	9	6	6	19	54	
Total	71	5	5	6	7	94	129	8	8	8	16	169	346	31	12	6	19	414	

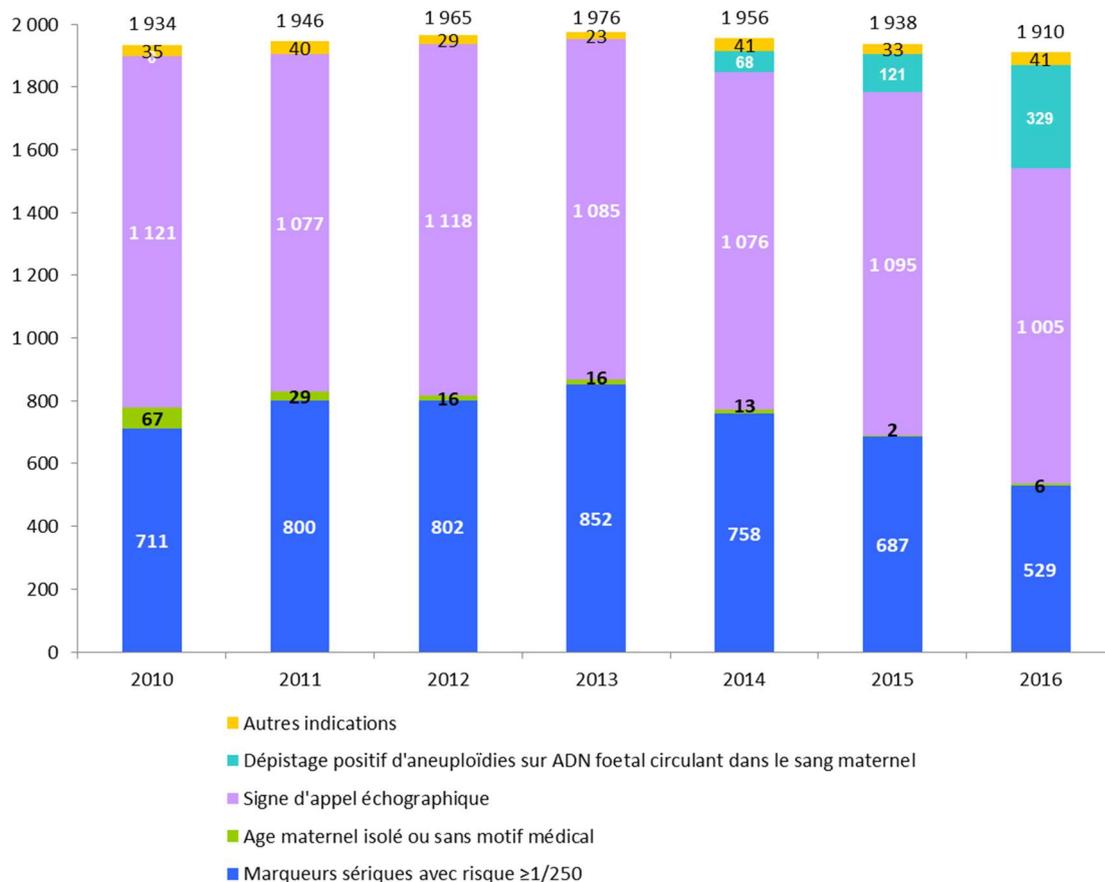
Tableau DPN9. Evolution du résultat du caryotype en fonction de l'indication du dépistage d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel de 2014 à 2016

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 associés	Syndrome de Klinefelter et associés	Trisomie X	Autres anomalies déséquilibrées		Absence d'anomalie
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
	- Dépistage combinés du 1 ^{er} trimestre	54	2			0			13	69
	- Dépistage séquentiels intégrés	1	0			0			0	1
	- Dépistage des marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre	5	0			0			0	5
	- Examen de dépistage inconnu	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	
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
	- Dépistage combinés du 1 ^{er} trimestre	93	6	5	1	0	1	1	23	130
	- Dépistage séquentiels intégrés	2	0	0	0	0	0	0	1	3
	- Dépistage des marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre	8	0	0	0	0	0	0	1	9
	- Examen de dépistage inconnu	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	

Tableau DPN9. (suite) Evolution du résultat du caryotype en fonction de l'indication du dépistage d'aneuploïdies sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel de 2014 à 2016

Indication du dépistage positif sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel		Résultat du caryotype							Nombre de caryotypes
		Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Trisomie X	Autres anomalies déséquilibrées	Anomalies a priori équilibrées	Absence d'anomalie	
2016	Anomalies chromosomiques parentales	0	0	0	0	0	0	1	1
	Antécédents pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	4	1	0	0	0	0	1	6
	Signes d'appel échographiques avec clarté nucale augmentée de façon isolée avant 13SA+6j	8	1	0	0	0	0	0	9
	Autres signes d'appel échographiques	17	3	2	0	1	0	1	24
	Signes d'appel biologiques: risque \geq 1/250	245	14	4	1	0	1	20	285
	- Dépistage combinés du 1 ^{er} trimestre	222	13	3	1	0	1	16	256
	- Dépistage séquentiels intégrés	5	0	1	0	0	0	1	7
	- Dépistage des marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre	17	1	0	0	0	0	3	21
	- Examen de dépistage inconnu	1	0	0	0	0	0	0	1
	Age maternel isolé	13	1	0	0	0	0	2	16
	Sans motif médical hors âge maternel isolé	7	0	0	0	0	0	7	14
	Grossesses multiples	10	0	0	0	0	0	8	18
	Autres	20	1	0	0	0	0	5	26
	Non renseignés	5	1	0	0	0	0	9	15
	total	329	22	6	1	1	1	54	414

Figure DPN5. Evolution du nombre de trisomies 21 diagnostiquées selon l'indication de 2010 à 2016



Issues de grossesse

Tableau DPN10. Issue des grossesses selon la pathologie diagnostiquée en 2016

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	84	4,4%	1 472	77,1%	62	3,2%	4	0,2%	288	15,1%	1 910
Trisomie 18	12	1,7%	545	75,8%	67	9,3%	13	1,8%	82	11,4%	719
Trisomie 13	4	1,4%	214	77,3%	25	9,0%	10	3,6%	24	8,7%	277
Syndrome de Turner et syndromes associés	51	17,5%	161	55,3%	30	10,3%	1	0,3%	48	16,5%	291
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	24	63,2%	4	10,5%	0	0,0%	1	2,6%	9	23,7%	38
Trisomie X	15	57,7%	2	7,7%	0	0,0%	1	3,8%	8	30,8%	26
47 XYY et Autres dysgonosomies	19	47,5%	6	15,0%	0	0,0%	0	0,0%	15	37,5%	40
Triploïdies	0	0,0%	97	63,8%	37	24,3%	0	0,0%	18	11,8%	152
Autres anomalies déséquilibrées	90	19,1%	297	63,2%	27	5,7%	2	0,4%	54	11,5%	470
Anomalies a priori équilibrées	309	73,9%	13	3,1%	4	1,0%	0	0,0%	92	22,0%	418
Total	608	14,0%	2 811	64,8%	252	5,8%	32	0,7%	638	14,7%	4 341

Recherche d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire

Différentes techniques permettent d'analyser ces caractéristiques génétiques. Si l'anomalie génétique est visible au niveau du chromosome, les techniques utilisées seront le plus souvent des techniques de cytogénétique (caryotype) y compris de cytogénétique moléculaire (FISH). Si l'anomalie se situe au niveau de la molécule d'ADN, du gène, une technique de génétique moléculaire sera plutôt employée. Cette frontière autrefois franche entre cytogénétique et génétique moléculaire tend à disparaître avec l'avènement de techniques qui permettent d'appréhender des remaniements chromosomiques au niveau moléculaire (analyse chromosomique par puce à ADN).

En matière de diagnostic prénatal on observe une montée en charge continue de l'utilisation des puces (aussi appelées ACPA pour analyses chromosomiques sur puces à ADN) avec 5899 examens en 2016 versus 913 en 2012. Cette utilisation s'inscrit essentiellement, à ce jour, dans le cadre d'un signe d'appel échographique. Il est à noter que contrairement au caryotype cet examen n'est pas à la nomenclature des actes de biologie médicale. L'intérêt de cet examen est de monter des anomalies chromosomiques de plus petite taille non décelables par le caryotype.

Tableau DPN11. Evolution du nombre de recherche d'anomalies chromosomiques par analyse moléculaire de 2012 à 2016

		Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus avec un résultat d'anomalie pathogène rendu				
		2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016
Puces	Laboratoires de cytogénétique	791	1 443	2 204	3 386	4 822	96	132	190	296	401
	Laboratoires de génétique Moléculaire	122	313	467	1 044	1 077	20	22	69	112	122
	Total	913	1 756	2 671	4 430	5 899	116	154	259	408	523
Autres techniques ⁴	Laboratoires de génétique Moléculaire	2 351	2 172	1 428	1 598	906	155	151	139	191	90
	Laboratoires de cytogénétique	2 781	3 302	2 183	2 142	1 832	260	312	204	181	175
	Total	5 132	5 474	3 611	3 740	2 738	415	463	343	372	265

Activité des laboratoires de génétique moléculaire 2016

Prélèvements sur tissus annexiels embryonnaires ou fœtaux

Les différentes maladies pour lesquelles un diagnostic prénatal est fait par la génétique moléculaire (tableaux DPN12 et 13) sur prélèvement invasif 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 des données comparable d'une année sur l'autre.

En 2016, l'activité de diagnostic prénatal en génétique moléculaire a concerné 2 581 fœtus pour 307 maladies génétiques différentes (selon la classification ORPHANET).

Ces maladies sont, pour la plupart extrêmement rares. Ainsi, les 21 maladies décrites dans les tableaux représentent plus de 73% des examens réalisés. De manière attendue en raison de sa fréquence parmi les maladies rares, la mucoviscidose est la maladie la plus souvent diagnostiquée dans le cadre d'un diagnostic prénatal par la génétique moléculaire. 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 (séquençage de nouvelle génération ou NGS), le diagnostic des maladies rares va encore se diversifier.

⁴ MLPA, QF-PCR, QMPSF, autres

Dans deux tiers des cas l'examen est prescrit dans le cadre d'un antécédent familial (données non présentées). 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 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 noter qu'entre 2012 et 2016, 353 recherches d'amyotrophie spinale ont été réalisées sur signe d'appel échographique alors qu'aucun diagnostic n'a été posé. Ces données permettent de s'interroger sur la pertinence de cette indication. Inversement, sur la même période les signes d'appel échographique ont conduit à la réalisation de 131 examens pour l'indication de Sclérose tubéreuse de Bourneville avec 105 diagnostics posés.

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 issues de grossesses non comptabilisées car perdues de vue (22% en 2016).

Le taux important de pertues de vue conduit l'Agence de la biomédecine à réfléchir à de nouvelles modalités de recueil de cette information.

Tableau DPN12. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie en 2016

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	Proportion fœtus atteints / fœtus étudiés	Fœtus atteints	
				Nombre d'IMG réalisées	Issues de grossesse inconnues
Autosomique récessif					
Mucoviscidose	346	48	13,9%	36	8
· sur antécédent familial	113	36	31,9%	30	4
· sur signe d'appel échographique	233	12	5,2%	6	4
Amyotrophie spinale	172	18	10,5%	10	8
· sur antécédent familial	96	18	18,8%	10	8
· sur signe d'appel échographique	76	0	0,0%	0	0
Drépanocytose	166	38	22,9%	16	10
Béta-Thalassémie	14	6	42,9%	3	2
Polykystose rénale	18	5	27,8%	4	1
· sur antécédent familial	16	5	31,3%	4	1
· sur signe d'appel échographique	2	0	0,0%	0	0
Lié à l'X					
Syndrome de l'X-fragile	100	34	34,0%	31	1
Myopathie de Duchenne et Becker	39	13	33,3%	13	0
Hémophilie	25	11	44,0%	7	2
Syndrome de Rett	12	0	0,0%	0	0
Adrénoleucodystrophie	9	4	44,4%	4	0
Autosomique dominant					
Dystrophie myotonique de Steinert	194	24	12,4%	15	6
· sur antécédent familial	50	21	42,0%	14	4
· sur signe d'appel échographique	144	3	2,1%	1	2
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	5	2	40,0%	1	0
Maladie de Huntington	35	18	51,4%	13	1
Neurofibromase de type 1	42	19	45,2%	15	3

	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints	Proportion fœtus atteints / fœtus étudiés	Fœtus atteints	
				Nombre d'IMG réalisées	Issues de grossesse inconnues
Sclérose tubéreuse de Bourneville	64	30	46,9%	16	11
· sur antécédent familial	35	2	5,7%	1	1
· sur signe d'appel échographique	29	28	96,6%	15	10
Achondroplasie	158	33	20,9%	21	9
· sur antécédent familial	11	2	18,2%	2	0
· sur signe d'appel échographique	147	31	21,1%	19	9
Rétinoblastome	8	3	37,5%	1	1
Hypochondroplasie	90	1	1,1%	0	1
· sur antécédent familial	46	1	2,2%	0	1
· sur signe d'appel échographique	44	0	0,0%	0	0
Autres					
Disomies uniparentales	257	0	0,0%	0	0
Syndrome de Prader-Willi	125	2	1,6%	2	0
· sur antécédent familial	5	0	0,0%	0	0
· sur signe d'appel échographique	120	2	1,7%	2	0
Syndrome d'Angelman sur antécédent familial	10	0	0,0%	0	0
Total (hors autres affections)	1 889	309	16,4%	208	64
Autres affections*	692	215	31,1%	138	52
Total	2 581	524	20,3%	346	116

* La liste des « autres affections » est disponible au format Excel sur le site de l'Agence de la biomédecine

Tableau DPN13. Evolution de l'activité de génétique moléculaire par pathologie de 2012 à 2016

	Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus atteints					Nombre d'IMG réalisées				
	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016
Autosomique récessif															
Mucoviscidose	517	451	395	371	346	61	56	56	51	48	52	42	42	38	36
. sur antécédent familial	158	168	158	158	113	35	47	42	38	36	31	38	32	32	30
. sur signe d'appel échographique	359	283	237	213	233	26	9	14	13	12	21	4	10	6	6
Amyotrophie spinale	154	182	174	163	172	17	30	27	21	18	9	30	14	19	10
. sur antécédent familial	93	103	108	92	96	17	30	27	21	18	9	30	14	19	10
. sur signe d'appel échographique	61	79	66	71	76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drépanocytose	213	219	184	186	166	50	55	49	49	38	30	22	19	21	16
Béta-Thalassémie	16	17	17	15	14	6	5	6	4	6	6	2	3	1	3
Polykystose rénale*	36	28	25	19	18	10	7	8	7	5	10	6	7	6	4
. sur antécédent familial			24	17	16			7	6	5			6	6	4
. sur signe d'appel échographique			1	2	2			1	1	0			1	0	0
Lié à l'X															
Adrénoleucodystrophie	5	2	3	3	9	3	2	2	3	4	3	1	2	3	4
Myopathie de Duchenne et Becker	59	60	60	60	39	29	24	30	26	13	28	18	30	5	13
Hémophilie	35	42	29	30	25	17	20	17	13	11	12	20	13	6	7
Syndrome de l'X-fragile	121	130	101	115	100	40	46	26	37	34	28	35	19	27	31
Syndrome de Rett	10	14	17	20	12	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Autosomique dominant															
Dystrophie myotonique de Steinert	179	200	169	193	194	32	46	39	35	24	22	25	24	20	15
. sur antécédent familial	64	74	64	74	50	26	42	37	31	21	17	24	23	18	14
. sur signe d'appel échographique	115	126	105	119	144	6	4	2	4	3	5	1	1	2	1
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	16	15	11	14	5	9	7	6	7	2	6	6	2	4	1
Maladie de Huntington	28	35	40	30	35	14	13	21	14	18	12	12	14	10	13
Neurofibromatose de type 1	26	25	35	35	42	12	13	22	16	19	3	1	5	1	15

	Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus atteints					Nombre d'IMG réalisées				
	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016
Sclérose tubéreuse de Bourneville	56	64	54	69	64	26	27	19	32	30	26	26	14	23	16
. sur antécédent familial	34	42	31	34	35	7	10	4	6	2	7	9	3	2	1
. sur signe d'appel échographique	22	22	23	35	29	19	17	15	26	28	19	17	11	21	15
Achondroplasie	187	170	176	195	158	19	31	27	25	33	13	22	24	11	21
. sur antécédent familial	7	12	16	13	11	1	4	5	2	2	0	4	5	1	2
. sur signe d'appel échographique	180	158	160	182	147	18	27	22	23	31	13	18	19	10	19
Rétinoblastome	8	5	12	4	8	4	1	4	1	3	4	1	3	0	1
Hypochondroplasie*	68	59	56	57	90	2	6	1	1	1	0	1	0	0	0
. sur antécédent familial			2	1	46			0	0	1			0	0	0
. sur signe d'appel échographique			54	56	44			1	1	0			0	0	0
Autres															
Disomies uniparentales	301	250	239	238	257	4	2	0	4	0	2	0	0	0	0
Syndrome de Prader-Willi	102	102	88	111	125	1	3	2	2	2	1	2	2	2	2
. sur antécédent familial	4	5	11	4	5	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
. sur signe d'appel échographique	98	97	77	107	120	1	3	1	2	2	1	2	1	2	2
Syndrome d'Angelman sur antécédent familial	5	2	3	9	10	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0
Autres affections	687	729	687	734	692	157	217	197	229	215	120	149	134	149	138
Total	2 829	2 801	2 575	2 671	2 581	513	611	560	579	524	387	421	372	348	346

* Détaillée depuis 2014

Prélèvements non invasifs

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

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

En 2016, les analyses de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (ADNlc) 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 pour les indications « fœtus à risque pour une maladie génétique liée à l'X » et les fœtus à risque pour l'hyperplasie congénitale des surrénales.

En 2017 la Haute autorité de santé a publié un rapport portant sur la place des examens ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale. Néanmoins, cet examen a été proposé dès 2013 et en 2016 la recherche d'aneuploïdie est l'examen ADNlc le plus réalisé avec près de 21 200 femmes testées (tableau DPN16).

Tableau DPN14a. Analyses de génétique moléculaire réalisées à partir d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel en 2016 : indications qui ont fait l'objet d'une recommandation par la HAS

Analyses de génétique moléculaire	Nombre de centres	Nombre de fœtus étudiés
Détermination du rhésus fœtal	10	5 481
Détermination du sexe fœtal	6	514
. <i>Ambiguïté sexuelle</i>	4	21
. <i>Hyperplasie congénitale des surrénales</i>	6	69
. <i>Maladies liées à l'X</i>	6	421

Tableau DPN14b. Analyses de génétique moléculaire réalisées à partir d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel en 2016 : indications qui n'ont pas fait l'objet d'une recommandation par la HAS

Analyses de génétique moléculaire	Nombre de centres	Nombre de fœtus		
		étudiés	positifs	atteints
Détermination du sexe fœtal	1	3	Non applicable	
Groupage	4	206	Non applicable	
Recherche d'anomalies génétiques	2	12	1	1
Recherche d'aneuploïdies	14	21 161	425	261

Tableau DPN15. Evolution de la recherche d'aneuploïdies par analyse d'ADN fœtal présent dans le sang maternel dans le cadre du diagnostic de 2013 à 2016

Analyses de génétique moléculaire	Nombre de fœtus étudiés dans le cadre du diagnostic			
	2013	2014	2015	2016
Groupage	58	70	98	206
Recherche d'anomalies géniques	10	21	5	12
Recherche d'aneuploïdies	168	2 988	5 647	21 161
Total	236	3 079	5 750	21 379

Rhésus fœtal

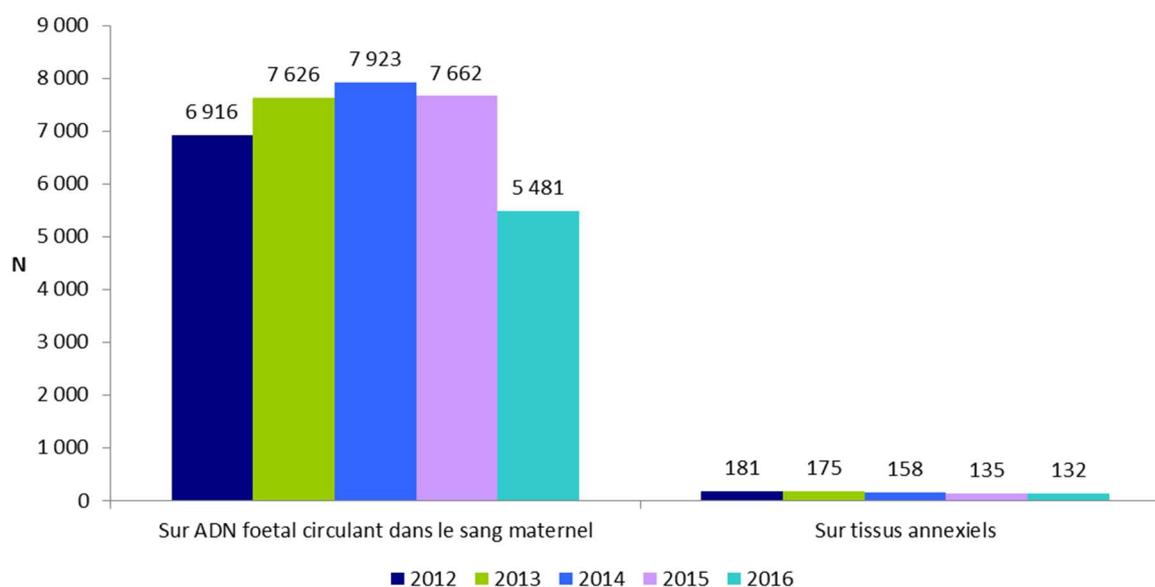
Dans son rapport la HAS précise que la détermination prénatale du génotypage fœtal RHD à partir du sang maternel présente un intérêt en pratique clinique pour cibler les populations devant bénéficier d'immunoglobulines anti-RH1 dans un cadre prophylactique et, en cas d'immunisation, pour sélectionner les femmes devant bénéficier d'un suivi spécialisé. Selon les recommandations de la HAS entre 10 et 15% des femmes enceintes devraient avoir cet examen (environ 80 000 à 120 000). Dans les faits seules 5 481 déterminations du Rh fœtal ont été réalisées en 2016. Cet examen ne bénéficie d'une prise en charge par l'assurance maladie que depuis juin 2017, c'est probablement l'une des raisons pour lesquelles ils ne sont pas faits à toutes les femmes enceintes rhésus négatif.

Entre 2015 et 2016 on observe une diminution de près de 28% (7 662 examens versus 5 481). Cette diminution est due à la chute d'activité du laboratoire de l'AP-HM Hôpital nord. L'explication est un arrêt au dernier trimestre de l'année 2015 d'un financement de l'ARS PACA qui permettait de prendre en charge le coût de la détermination du Rhésus pour les femmes de la région.

Avec la mise à la nomenclature de cet acte on s'attend à une augmentation de cette activité au niveau national à partir de 2017.

Cette donnée sera suivie avec une grande attention.

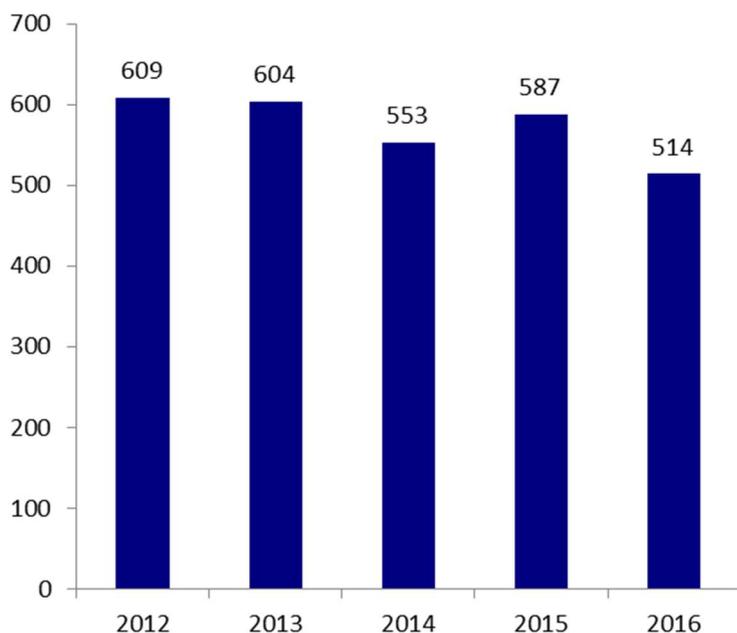
Figure DPN6. Evolution du nombre de déterminations du rhésus fœtal sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel et tissus annexiels de 2012 à 2016



Sexe fœtal

La détermination du sexe fœtal dans le sang maternel reste une exception (514 examens en 2016) pour des indications très spécifiques, essentiellement dans le cas des maladies récessives liées au chromosome X pour éviter une biopsie de villosités chorionales aux fœtus filles ou dans les familles d'hyperplasie congénitale des surrénales pour arrêter chez le garçon le traitement par les corticoïdes qui évitent la virilisation des fœtus filles (tableau DPN14.a). Il n'y a pas de test fait en France uniquement pour convenance personnelle.

Figure DPN7. Evolution du nombre de détermination du sexe fœtal par analyse d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel de 2012 à 2016



Dépistage d'aneuploïdies

Le dépistage d'aneuploïdies fœtales (trisomies 13, 18 et 21) est un examen beaucoup plus récent dont la mise en œuvre en France a démarré en 2013. Cette activité n'est recueillie dans le cadre du rapport annuel d'activité que depuis 2014.

Le nombre de laboratoires qui réalisent cet examen est passé de 2 à 14 entre 2014 et 2016, et le nombre de femme ayant eu un examen a été multiplié par 7 sur la même période. Initialement seuls des laboratoires de génétique moléculaire avaient développé cette technique, en 2016 les laboratoires de cytogénétique étaient majoritaires à la réaliser.

Tableau DPN16. Evolution du nombre de fœtus étudiés pour recherche d'anomalies génétiques, groupage ou aneuploïdies à partir d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel dans le cadre du diagnostic en fonction du type d'autorisation du laboratoire de 2013 à 2016

Type du laboratoire	2014		2015		2016	
	Nombre de laboratoires	Nombre de femmes ayant eu un examen	Nombre de laboratoires	Nombre de femmes ayant eu un examen	Nombre de laboratoires	Nombre de femmes ayant eu un examen
Cytogénétique*			1	80	10	5 031
Génétique moléculaire	2	2 988	2	5 567	4	16 130

*Information recueillie à partir de 2015

Tableau DPN17. Evolution du nombre d'examens* de recherche d'aneuploïdies par analyse d'ADN fœtal présent dans le sang maternel dans le cadre du diagnostic de 2013 à 2016

Anomalie recherchée**	2014			2015			2016		
	Nombre d'examens avec résultat			Nombre d'examens avec résultat			Nombre d'examens avec résultat		
	positif	négatif	non exploitable	positif	négatif	non exploitable	positif	négatif	non exploitable
T21	91	2 929	30	120	5 493	34	358	20 526	275
T13	8	3 012	30	11	5 522	34	30	17 994	213
T18	11	3 009	30	14	5 519	34	37	17 989	213

*Plusieurs examens peuvent être réalisés pour une même femme.

** Certains laboratoires ne réalisent pas tous les dépistages : 1 centre en 2015 et 5 centres en 2016 ont réalisé uniquement le dépistage de la T21,

L'indication majoritaire pour proposer un examen ADNlc est la grossesse à risque $\geq 1/250$ avec les marqueurs sériques (essentiellement avec le dépistage combiné du 1^{er} trimestre). Néanmoins, il est important de noter que cette indication a diminué entre 2014 et 2016 passant de 78,5% des prescriptions à 45,9% en 2016 (tableau DPN18). Entre 2015 et 2016 les indications « autres » ou « sans motif médical » ont bondi de 3,9% à 42,7%

L'analyse du détail des indications « autres » (données non présentées dans le tableau) de 2016 met en évidence l'émergence de l'indication « risque suite au dépistage par marqueurs sériques maternels compris entre 1/1000 et 1/250 ». En effet, en 2016 elle représentait 20,6% de l'ensemble des prescriptions. Il est intéressant de noter que cette indication n'a pas été retenue par les recommandations 2017 de la HAS.

Une autre indication non retenue par les recommandations de 2017 : « dépistage primaire » a pris de l'ampleur en 2016 avec 16,3% de l'ensemble des examens.

Ce chiffre devra être surveillé dans les années à venir, car la réalisation de ce dépistage dans une population de femmes à faible risque pourrait induire une augmentation des faux-positifs génératrice d'un excès de prélèvements invasifs.

Le taux d'examens sans résultat (non exploitables) bien que faible a doublé entre 2014 et 2016 passant de 0,5% en 2014 à 1,3% en 2016. Une attention particulière devra être portée sur cette donnée afin d'identifier des éventuels facteurs de variation.

Les résultats montrent que parmi les 358 dépistages ADNlc positifs à la trisomie 21, 20 n'ont pas été confirmés (102 résultats de caryotypes étaient manquants). Le nombre de faux-positifs étaient encore plus élevé pour les trisomies 18 et 13 (tableau DPN19). Cette information est 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, le caryotype étant le seul examen permettant de poser le diagnostic de la trisomie 21.

Tableau DPN18. Evolution des résultats* des recherches d'aneuploïdies par analyse d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel dans le cadre du diagnostic de 2014 à 2016

Situation ayant conduit à l'examen de l'ADNc	Résultat du dépistage sur ADNc en 2014						
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	Total
Marqueurs sériques: risque $\geq 1/250$	78	5	6	0	2 247	11	2 347
. Dépistages combinés du 1 ^{er} trimestre	69	4	6	0	1 717	7	1 803
. Dépistages séquentiels intégrés	5	1	0	0	146	1	153
. Dépistages des marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre	4	0	0	0	368	3	375
. Examens de dépistage inconnus	0	0	0	0	16	0	16
Anomalies chromosomiques parentales	0	0	0	0	9	1	10
Antécédents de grossesse avec caryotype anormal	1	0	1	0	172	1	175
Inconnus	0	1	0	0	10	0	11
Age maternel isolé	2	1	1	0	196	0	200
Grossesses multiples	4	0	0	0	212	2	218
Autres	1	0	2	0	24	0	27
Total	86	7	10	0	2 870	15	2 988

Situation ayant conduit à l'examen de l'ADNc	Résultat du dépistage sur ADNc en 2015						
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	Total
Marqueurs sériques: risque $\geq 1/250$	104	9	12	0	3 955	17	4 097
. Dépistages combinés du 1 ^{er} trimestre	88	9	11	0	2 847	16	2 971
. Dépistages séquentiels intégrés	3	0	0	0	179	1	183
. Dépistages des marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre	9	0	1	0	648	0	658
. Examens de dépistage inconnus	4	0	0	0	281	0	285
Anomalies chromosomiques parentales	4	0	0	0	15	0	19
Antécédents de grossesse avec caryotype anormal	4	0	0	0	368	0	372
Inconnus	0	0	0	0	0	0	0
Age maternel isolé	3	0	0	0	447	1	451
Grossesses multiples	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	5 468	34	5 647

Situation ayant conduit à l'examen de l'ADNc	Résultat du dépistage sur ADNc en 2016						
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	Total
Marqueurs sériques: risque $\geq 1/250$	274	14	21	0	9 304	91	9 704
. Dépistages combinés du 1 ^{er} trimestre	241	11	19	0	6 812	60	7 143
. Dépistages séquentiels intégrés	12	3	1	0	645	5	666
. Dépistages des marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre	21	0	1	0	1 771	26	1 819
. Examens de dépistage inconnus	0	0	0	0	76	0	76
Anomalies chromosomiques parentales	0	0	0	0	29	2	31
Antécédents de grossesse avec caryotype anormal	7	0	0	0	702	12	721
Inconnus	5	1	0	0	94	0	100
Age maternel isolé	15	0	1	0	619	8	643
Grossesses multiples	10	4	0	0	886	20	920
Sans motif médical (hors âge maternel isolé)	7	1	2	0	1 740	4	1 754
Autres	40	10	13	0	7 087	138	7 288
Total	358	30	37	0	20 461	275	21 161

*Résultats rendus aux prescripteurs

Tableau DPN19. Suivi du dépistage sur l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel dans le cadre du diagnostic de 2015 à 2016

Résultat du dépistage sur ADNic en 2015	Résultat du caryotype*								Total
	T21	T13	T18	Autres anomalies déséquilibrées	Anomalies équilibrées	Absence d'anomalie	Inconnu**	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
Absences d'anomalies	0	0	0	0	1	30	5 358	79	5 468
Total	109	8	8	0	2	51	5 389	80	5 647

Résultat du dépistage sur ADNic en 2016	Résultat du caryotype*								Total
	T21	T13	T18	Autres anomalies déséquilibrées	Anomalies équilibrées	Absence d'anomalie	Inconnu**	Caryotypes manquants***	
T21	236	0	0	0	0	20	102		358
T18	0	0	13	0	0	11	13		37
T13	0	3	0	0	0	18	9		30
Non exploitable	1	0	0	1	0	22	251		275
Absence d'anomalies	1	0	0	6	0	33	20 421		20 461
Total	238	3	13	7	0	104	20 796		21 161

*Caryotype pré ou postnatal.

** Aucun caryotype n'est réalisé ou l'information sur la réalisation du caryotype est inconnue

*** Données manquantes : 1 laboratoire n'a pas renseigné le résultat des caryotypes en 2015.

Activité des laboratoires de biologie infectieuse

Activité de parasitologie

Le *Toxoplasma Gondii* responsable de la toxoplasmose est le seul parasite ayant fait l'objet d'une recherche sur un prélèvement fœtal.

La toxoplasmose congénitale est le résultat de la transmission materno-fœtale du parasite au cours de la primo-infection survenue chez la mère en cours de grossesse. Cette infection est potentiellement mortelle chez le fœtus, alors, qu'en dehors de la forme congénitale, elle est le plus souvent bénigne. Les atteintes fœtales touchent préférentiellement le système nerveux central et la rétine et leur gravité dépend de l'âge gestationnel auquel a eu lieu la transmission du parasite au fœtus.

Depuis 1978, les autorités sanitaires françaises ont instauré un programme de prévention de la toxoplasmose congénitale. Actuellement, la réalisation d'une sérologie mensuelle pendant la grossesse est recommandée chez la femme séronégative, ainsi que la délivrance de règles hygiéno-diététiques lui permettant de se prémunir contre l'infection.

En cas de risque de toxoplasmose congénitale, un diagnostic prénatal est proposé à la mère/au couple à partir d'un prélèvement de liquide amniotique ainsi qu'un suivi échographique adapté. Un traitement préventif de la transmission materno-fœtale et un traitement curatif de la toxoplasmose congénitale peuvent être indiqués mais leur efficacité n'a pour le moment pas été évaluée avec un haut niveau de preuve. Selon la gravité des cas, l'interruption médicale de grossesse peut être acceptée après avis pluridisciplinaire rendu au sein d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

En 2016, 1 080 prélèvements de liquides amniotiques ont été analysés sur le territoire national (tableau DPN20). Depuis 2012, le nombre de prélèvements analysés varie peu (tableau DPN21).

Dans la plupart des cas (68,7%, n=742), ces analyses ont été motivées par la seule séroconversion maternelle et réalisées le plus souvent en début de grossesse, au 1^{er} ou au 2^{ème} trimestre de la grossesse. Il est à noter que pour 77 prélèvements analysés, l'âge gestationnel auquel la séroconversion maternelle a eu lieu était inconnu. Cette donnée était manquante pour 273 analyses (80,7%) réalisées chez le fœtus suite à des signes d'appel échographiques associés ou non à une séroconversion maternelle (tableau DPN20).

Le parasite a été retrouvé dans 7,5% des prélèvements effectués (n=81) quelle que soit l'indication d'examen. Il était plus souvent retrouvé dans les prélèvements réalisés suite à une séroconversion maternelle seule que dans les prélèvements réalisés suite à des signes d'appels échographiques associés ou non à une séroconversion maternelle (10,1% versus 1,8%).

Parmi les 81 grossesses pour lesquelles la recherche du toxoplasme s'est révélée positive, il y a eu 4,9% (n=4) interruptions médicales de grossesse (IMG) (tableau DPN21). En 2016, les IMG ont été réalisées exclusivement en cas de signes d'appel échographiques associés ou non à une séroconversion maternelle. Il est, cependant, à noter que 12 issues de grossesses étaient inconnues parmi les prélèvements positifs réalisés suite à une séroconversion maternelle seule, soit 14,8% des prélèvements positifs totaux. De ce fait, le nombre d'IMG peut être sous-estimé.

Tableau DPN20. Recherche du toxoplasme sur prélèvement fœtal en fonction de l'indication en 2016

Terme séroconversion maternelle	Séroconversion seule				
	Nombre de prélèvements analysés (LA ou SF)	Nombre de prélèvements positifs	% de prélèvements positifs / prélèvements analysés	Nombre d'IMG réalisées après prélèvement positif	Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les prélèvements positifs
1 ^{er} trimestre	244	2	0,8%	0	0
2 ^{ème} trimestre	310	35	11,3%	0	4
3 ^{ème} trimestre	111	37	33,3%	0	7
Terme inconnu	77	1	1,3%	0	1
Total	742	75	10,1%	0	12

Terme séroconversion maternelle	Signes d'appel échographiques +/- séroconversion				
	Nombre de prélèvements analysés (LA ou SF)	Nombre de prélèvements positifs	% de prélèvements positifs / prélèvements analysés	Nombre d'IMG réalisées après prélèvement positif	Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les prélèvements positifs
	6	2	33,3%	1	0
1 ^{er} trimestre	32	3	9,4%	3	0
2 ^{ème} trimestre	27	1	3,7%	0	0
3 ^{ème} trimestre	273	0	0,0%	0	0
Terme inconnu	338	6	1,8%	4	0

Tableau DPN21. Evolution de l'activité de recherche du toxoplasme de 2012 à 2016*

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de prélèvements analysés	1 286	1 149	1 212	1 271	1 080
Nombre de prélèvements positifs	103	84	91	105	81
Nombre d'IMG réalisées après prélèvement positif	7	7	7	5	4

* Depuis 2013, seules les analyses portant sur des prélèvements réalisés en France sont comptabilisées. Les laboratoires ont analysé 27 prélèvements réalisés hors du territoire national en 2016, 22 en 2015, 39 en 2014 et 93 en 2013.

Activité de virologie

Le Cytomégalovirus, le Parvovirus B19, le virus de la Rubéole, le virus Varicelle-Zona, l'Entérovirus et le virus Zika sont les virus ayant fait l'objet de la quasi-totalité des recherches virologiques sur des prélèvements fœtaux.

Ces virus peuvent être responsables d'infections congénitales résultant d'une transmission materno-fœtale. Les atteintes fœtales sont variables et potentiellement mortelles pour la plupart des virus.

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

En cas de risque d'infection congénitale, un diagnostic prénatal est proposé à la mère/au couple à partir d'un prélèvement fœtal (de liquide amniotique la plupart du temps) ainsi qu'une prise en charge adaptée. Selon la gravité des cas, l'interruption médicale de grossesse peut être acceptée après avis pluridisciplinaire rendu au sein d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

En 2016, 5 006 examens virologiques ont été effectués chez 3 034 fœtus (tableau DPN23), la recherche de plusieurs virus pouvant être effectuée chez un même fœtus. L'activité de virologie prénatale reste globalement stable au fil des années (tableau DPN23).

Le Cytomégalovirus et le Parvovirus B19 ont été les virus les plus fréquemment recherchés puisque qu'ils ont fait l'objet de, respectivement, 54,0% (n=2 702) et 26,1% (n=1 305) des analyses (tableau DPN22). Ce résultat se retrouvait également les années précédentes.

Ces examens ont été réalisés dans 94,4% (n=4 728) des cas devant des signes d'appel échographiques associés ou non à une séroconversion maternelle.

La présence de virus a été détectée dans 191 prélèvements, soit 3,8% des analyses effectuées (tableau DPN23). Un prélèvement revenait un plus souvent positif en cas de séroconversion maternelle seule qu'en cas de signes d'appel échographiques associés ou non à une séroconversion maternelle (14,4% versus 3,2%) (tableau DPN22). Le CMV est le virus qui a été retrouvé dans la majorité des prélèvements positifs (74,9%, n=143).

En cas d'examen positif chez le fœtus, une IMG semblait plus fréquemment réalisée en cas de signes d'appel échographiques. Cependant, il est à noter que le nombre d'issues de grossesse inconnues était relativement important et représentait dans chaque situation analysée (séroconversion maternelle seule ; signes d'appel échographiques +/- séroconversion maternelle) respectivement 17,5% (n=7) et 26,5% (n=40) des prélèvements positifs (tableau DPN22). Le nombre d'IMG réalisées à la suite d'un examen positif dans ce rapport d'activité est donc très probablement sous-estimé.

Tableau DPN22. Description de l'activité de virologie en 2016

Type de virus	Séroconversion seule				
	Nombre de prélèvements analysés (LA ou SF)	Nombre de prélèvements positifs	% de prélèvements positifs / prélèvements analysés	Nombre d'IMG réalisées après prélèvement positif	Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les prélèvements positifs
Cytomégalovirus (CMV)	217	38	17,5%	4	7
Parvovirus B19	24	0	0,0%	0	0
Rubéole	3	0	0,0%	0	0
Virus Varicelle Zona (VZV)	10	1	10,0%	0	0
Herpès (HSV,EBV, etc)	8	0	0,0%	0	0
Entérovirus (EV)	2	0	0,0%	0	0
Zika	13	1	7,7%	0	0
Autre	1	0	0,0%	0	0
Total	278	40	14,4%	4	7

Type de virus	Signes d'appel échographiques +/- séroconversion				
	Nombre de prélèvements analysés (LA ou SF)	Nombre de prélèvements positifs	% de prélèvements positifs / prélèvements analysés	Nombre d'IMG réalisées après prélèvement positif	Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les prélèvements positifs
Cytomégalovirus (CMV)	2 485	105	4,2%	37	25
Parvovirus B19	1 281	25	2,0%	1	12
Rubéole	86	0	0,0%	0	0
Virus Varicelle Zona (VZV)	144	1	0,7%	0	0
Herpès (HSV,EBV, etc)	423	0	0,0%	0	0
Entérovirus (EV)	139	2	1,4%	0	0
Zika	164	17	10,4%	11	2
Autre	6	1	16,7%	0	1
Total	4 728	151	3,2%	49	40

Tableau DPN23. Evolution de l'activité de virologie de 2012 à 2016*

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de fœtus étudiés**	2 919	2 563	2 455	2 791	3 034
Nombre total d'analyses	5 363	4 864	4 455	4 611	5 006
Nombre de prélèvements positifs	180	153	120	122	191
% de prélèvements positifs/nombre total d'analyses	3,4%	3,1%	2,7%	2,6%	3,8%
Nombre d'IMG réalisées après prélèvement positif	49	25	32	34	53
Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les prélèvements positifs	51	67	41	43	47

*Depuis 2013, seules les analyses portant sur des prélèvements réalisés en France sont comptabilisées. Les laboratoires ont analysé 123 prélèvements réalisés hors du territoire national en 2016, 187 en 2015, 257 en 2014 et 137 en 2013.

**Nombre total de fœtus ayant fait l'objet d'au moins une recherche virologique, quel que soit le nombre d'analyses par prélèvement.

Activité des laboratoires de biochimie fœtale

Maladies héréditaires du métabolisme

Les maladies héréditaires du métabolisme constituent un groupe incluant de nombreuses maladies mais qui sont chacune très rares. Elles sont causées par des mutations, pour la plupart, autosomiques récessives. Ces mutations engendrent des déficits enzymatiques ou de transporteurs impliqués dans de nombreuses voies métaboliques. Les manifestations cliniques sont variées.

Elles peuvent faire l'objet d'une recherche chez le fœtus en cas d'antécédent familial (tableau DPN24) ou lorsqu'elles sont suspectées suite à l'apparition de signes d'appels échographiques (tableau DPN27). Dans ce cas, les signes d'appel échographiques sont variés (tableau DPN26). Le diagnostic prénatal de ces pathologies peut reposer sur des dosages d'activité enzymatique ou de substrat réalisés à partir d'un prélèvement fœtal. Lorsqu'un prélèvement fœtal est réalisé suite à l'apparition de signes d'appel échographiques, un panel de plusieurs tests permettant de rechercher plusieurs pathologies héréditaires métaboliques est généralement réalisé.

Des prises en charge sont possibles pour un certain nombre de ces pathologies. Le pronostic dépend de la pathologie et de la sévérité de l'atteinte. Dans les cas les plus sévères, une IMG peut être acceptée après avis pluridisciplinaire rendu au sein d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

En 2016, en cas d'antécédent familial, le nombre d'examens biochimiques réalisés sur un prélèvement fœtal était de 16. Ce nombre diminue au fil des années (-85,5% entre 2012 et 2016) (tableau DPN25) au profit d'examens génétiques, tandis que le nombre de fœtus examinés suite à des signes d'appel échographiques reste relativement stable (tableau DPN28).

En 2016, parmi les fœtus atteints d'une pathologie héréditaire du métabolisme recherchée suite à l'apparition de signes d'appel échographiques, une IMG a été réalisée dans 70,6% des cas (n=12) (tableau DPN27). En revanche, en cas d'antécédent familial, une seule IMG a été réalisée (tableau DPN24). Le nombre d'IMG semble diminuer depuis 2012. Ceci est à mettre en regard du faible nombre d'examens réalisés dans ce cas.

Tableau DPN24. Maladies héréditaires du métabolisme détectées sur antécédent familial en 2016

	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	9	1	11,1%	0	1
Aciduries organiques	3	0	0,0%	0	0
Autres diagnostics	4	1	25,0%	1	0
Total	16	2	12,5%	1	1

Tableau DPN25. Maladies héréditaires du métabolisme détectées sur antécédent familial : évolution du nombre de fœtus atteints de 2012 à 2016

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre d'examen réalisés	110	44	34	17	16
Nombre de fœtus atteints	13	11	4	1	2
Nombre d'IMG réalisées*	10	8	2	0	1
Issues de grossesse inconnues	3	1	1	0	1

*Nombre d'IMG réalisées parmi les fœtus atteints.

Tableau DPN26. Maladies héréditaires du métabolisme détectées sur signes d'appel échographiques : nombre de fœtus étudiés en fonction des signes en 2016

Signes d'appel échographiques	Nombre de fœtus étudiés	Nombre de fœtus atteints
Hygroma anasarque / œdème / épanchement	146	9
Colon hyperéchogène	3	1
RCIU / anomalie des membres / anomalie des organes génitaux externes	175	6
Autres	8	0
Total	332	16

Tableau DPN27. Maladies héréditaires du métabolisme recherchées sur signes d'appel échographiques en 2016

	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	135	9	6,7%	6	1
Smith-Lemli-Opitz	178	6	3,4%	6	0
Autres	6	2	33,3%	0	0
Total	319	17	5,3%	12	1

* Un laboratoire n'a pas transmis les informations sur les pathologies recherchées.

** Un laboratoire a indiqué un fœtus atteint supplémentaire dans les informations par pathologie par rapport aux informations renseignées par signes.

Tableau DPN28. Maladies héréditaires détectées sur signes d'appel échographiques : évolution du nombre de fœtus étudiés de 2012 à 2016

	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de fœtus étudiés	211	208	343	344	332

Hormonologie fœtale

Les examens d'hormonologie effectués à partir d'un prélèvement fœtal sont essentiellement réalisés dans les deux situations suivantes (tableau DPN29) :

- Lors de la découverte d'anomalies du développement des organes génitaux du fœtus à l'examen échographique ou lors d'une discordance constatée entre le sexe diagnostiqué à partir du caryotype déjà réalisé pour une autre indication et le sexe mis en évidence à l'échographie,
- Lors de la découverte à l'échographie fœtale d'un goitre, résultat d'une dysthyroïdie fœtale.

Ces situations sont peu fréquentes et causées par différentes pathologies. Les dosages hormonaux permettent d'orienter le diagnostic étiologique. Le diagnostic prénatal permet une prise en charge la plus précoce possible permettant d'atténuer les effets de certaines de ces pathologies et de préparer la naissance ainsi que la prise en charge post-natale. Dans les cas les plus sévères, une IMG peut être acceptée après avis pluridisciplinaire rendu au sein d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

En 2016, des dosages hormonaux ont été effectués chez 53 fœtus. Le nombre de fœtus examinés reste faible et après avoir augmenté entre 2012 et 2015, il a chuté de 43% entre 2015 et 2016 (Tableau DPN29). Parmi les 39 fœtus chez lesquels l'examen était positif, 4 interruptions médicales de grossesse ont été pratiquées et 4 issues de grossesse étaient inconnues. Le nombre d'IMG peut donc être sous-estimé. Cependant, les données recueillies ces dernières années semblent montrer que ces situations conduisent peu fréquemment à une interruption médicale de grossesse car dans la majorité des cas les fœtus pourront bénéficier d'une prise en charge périnatale.

Tableau DPN29. Evolution de l'activité d'hormonologie fœtale de 2012 à 2016

		2012	2013	2014	2015	2016
Anomalies des organes génitaux ou discordance génotype-phénotype	Nombre de fœtus étudiés	54	59	68	82	44
	Nombre de fœtus atteints	36	31	44	50	31
	Nombre d'IMG réalisées*	1	2	6	2	2
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	0	2	0	0	1
Anomalies du bilan thyroïdien	Nombre de fœtus étudiés	7	5	7	10	6
	Nombre de fœtus atteints	5	3	6	4	6
	Nombre d'IMG réalisées*	0	0	0	0	0
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	0	0	3	0	3
Autre	Nombre de fœtus étudiés	3	1		1	3
	Nombre de fœtus atteints	3	1		1	2
	Nombre d'IMG réalisées*	2	0		0	2
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	0	0		0	0
Total	Nombre de fœtus étudiés	64	65	75	93	53
	Nombre de fœtus atteints	44	35	50	55	39
	Nombre d'IMG réalisées*	3	2	6	2	4
	Nombre d'issues de grossesse inconnues**	0	2	3	0	4

*Nombre d'IMG réalisés parmi les fœtus atteints.

**Nombre d'issues de grossesse inconnues parmi les fœtus atteints.

Autres dosages biochimiques

Les nombres de dosages de l'alpha-foetoprotéine (AFP) et d'électrophorèses des cholinestérases ont considérablement diminué entre 2012 et 2016 (tableaux DPN31 et DPN32) et ce particulièrement pour les dosages systématiques. Ceci s'explique essentiellement par la diminution du nombre d'amniocentèses. La découverte de signes échographiques autres que ceux évoquant un défaut de fermeture du tube neural (DFTN) est devenue notamment la principale indication de dosage de l'AFP en 2016, contrairement aux années précédentes où le dosage systématique était l'indication principale (tableau DPN31).

Concernant la diminution des électrophorèses des cholinestérases (tableau DPN32), 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 2012 à 2016

	Nombre de prélèvements				
	2012	2013	2014	2015	2016
Enzymes digestives	989	868	875	658	498
Fonction rénale fœtale	202	165	258	218	110
Différenciation de poches (grossesse gémellaire)	535	438	391	384	370
Pureté du sang fœtal	182	42	68	149	120
Liquides d'épanchement et œdème	81	92	95	85	72
Bilan hydramnios	353	350	322	426	364
Autres	1	3	25	12	10
Total	2 343	1 958	2 034	1 932	1 544

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

Tableau DPN31. Evolution du dosage de l'AFP du liquide amniotique de 2012 à 2016

	Nombre de fœtus étudiés					AFP (AFP≥2,5MoM)				
	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016
AFP maternelle sérique ≥ 2,5 MoM	33	19	18	5	8	3	1	6	1	1
Signes échographiques évoquant un DFTN	122	102	105	114	86	58	54	64	56	53
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	907	962	1 047	1 151	1 071	84	94	81	72	93
Antécédent de DFTN	16	7	6	3	4	0	0	0	1	0
Antécédent de syndrome néphrotique	10	0	0	0	1	2	0	0	0	1
Dosages systématiques	2 913	2 655	1 813	1 447	799	38	20	16	26	9
Indication inconnue	937	973	1 315	839	945	31	51	49	76	66
Total	4 938	4 718	4 304	3 559	2 914	216	220	216	232	223

Tableau DPN32. Evolution du dosage ou électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique de 2012 à 2016

	Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus atteints				
	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016
AFP maternelle sérique ≥ 2,5 MoM	27	16	10	4	5	1	0	0	0	1
Signes échographiques évoquant un DFTN	213	125	163	144	118	79	73	78	94	69
Autres signes échographiques (n'évoquant pas un DFTN)	548	556	293	326	225	8	22	2	15	5
Antécédent de DFTN	16	6	15	2	2	0	0	0	1	0
Traitement maternelle durant la grossesse	5	3	1	0	1	0	0	0	0	0
Dosages systématiques	1 204	855	971	796	377	7	1	13	1	0
Indication inconnue	1 616	1 498	1 094	832	582	23	28	21	22	23
Total	3 629	3 059	2 547	2 104	1 310	118	124	114	133	98

Marqueurs sériques

Cette partie présente l'évolution de l'activité de dépistage prénatal de la trisomie 21 à partir des examens 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 cranio-caudale et les dosages des MSM du 1^{er} trimestre, cet examen a été mis en place en 2010. L'échographiste doit avoir un numéro d'identifiant fourni par un réseau de santé en périnatalité auquel il adhère et doit participer à une évaluation de ses pratiques professionnelles. L'examen séquentiel intégré associe la même mesure de la clarté nucale aux dosages des MSM du 2^{ème} trimestre. L'examen 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 examens qui sont associés à une clarté nucale ≥ 3,5mm 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 d'examen de dépistage par les marqueurs sériques de la trisomie 21 par naissance a légèrement diminué depuis 2013 passant de 86,6% (700 850) à 85,4% (659 500) en 2016 (tableau DPN36). Parmi ces examens, la part du dépistage combiné du 1^{er} trimestre a continué à progresser, atteignant 78,9% de la totalité

des dépistages par les marqueurs sériques en 2016, ce qui traduit une amélioration constante de la prise en charge des femmes enceintes avec un bon accès à l'échographie du 1^{er} trimestre (figure DPN8).

Le pourcentage de femmes dans le groupe à risque est stable autour de 4,1%. Mais il y a une grande dispersion entre celles qui font le dépistage combiné du 1^{er} trimestre (3,2%) ou le dépistage séquentiel intégré (3,5%) et le dépistage du 2^{ème} trimestre (10,6%) (tableaux DPN33 à DPN36). Le nombre de diagnostics de trisomies 21 après MSM positifs renseignés par les laboratoires de biochimie était de 694 en 2016 contre 774 diagnostics signalés par les laboratoires de cytogénétique (tableaux DPN36 et DPN6). Par ailleurs, les laboratoires de biochimie ont comptabilisé 170 enfants nés atteints de trisomie 21 alors que l'examen 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 (0,12%) et celui du 2^{ème} trimestre (0,11%) qu'après le test séquentiel intégré (0,07%). On note comme les années précédentes que le nombre de cas dépistés est plus faible avec le dépistage séquentiel.

Figure DPN8. Evolution du nombre de femmes dépistées par marqueurs sériques de 2012 à 2016

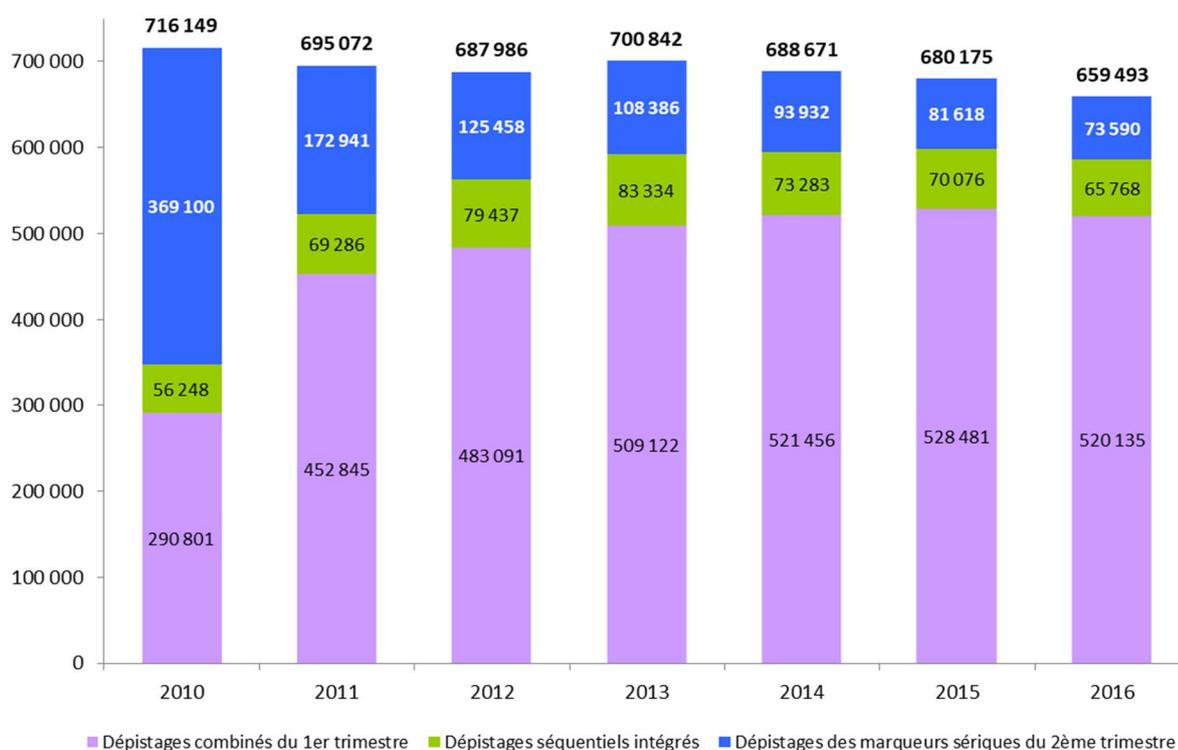


Tableau DPN33. Evolution du dépistage des anomalies chromosomiques et leur suivi après examen combiné du 1^{er} trimestre par classe d'âge maternel de 2010 à 2016

		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	231 501	4 486	1,9%	2 225	152	65	2,9%
	35-37 ans	36 280	2 302	6,3%	1 142	86	32	2,8%
	≥38ans	23 020	4 110	17,9%	2 143	155	73	3,4%
	Total	290 801	10 898	3,7%	5 510	393	170	3,1%
2011	≤34 ans	364 669	4 402	1,2%	2 498	204	60	2,4%
	35-37 ans	53 754	2 519	4,7%	1 266	112	42	3,3%
	≥38ans	34 422	5 573	16,2%	2 768	268	84	3,0%
	Total	452 845	12 494	2,8%	6 532	584	186	2,8%
2012	≤34 ans	390 004	4 700	1,2%	2 727	154	111	4,1%
	35-37 ans	56 357	2 746	4,9%	1 374	126	38	2,8%
	≥38ans	36 730	5 952	16,2%	2 893	266	112	3,9%
	Total	483 091	13 398	2,8%	6 994	546	261	3,7%
2013	≤34 ans	408 572	5 492	1,3%	3 389	203	72	2,1%
	35-37 ans	61 378	3 244	5,3%	1 818	130	35	1,9%
	≥38ans	39 172	6 027	15,4%	3 501	282	74	2,1%
	Total	509 122	14 763	2,9%	8 708	615	181	2,1%
2014	≤34 ans	423 443	5 900	1,4%	3 385	174	70	2,1%
	35-37 ans	58 168	3 262	5,6%	1 703	112	31	1,8%
	≥38ans	39 845	7 201	18,1%	4 566	303	71	1,6%
	Total	521 456	16 363	3,1%	9 654	589	172	1,8%
2015	≤34 ans	419 825	5 737	1,4%	3 427	181	76	2,2%
	35-37 ans	68 327	3 819	5,6%	1 827	112	46	2,5%
	≥38ans	40 329	7 620	18,9%	3 129	288	76	2,4%
	Total	528 481	17 176	3,3%	8 383	581	198	2,4%
2016	≤34 ans	411 509	5 591	1,4%	2 963	159	72	2,4%
	35-37 ans	63 502	3 473	5,5%	1 453	116	30	2,1%
	≥38ans	45 124	7 715	17,1%	2 716	277	93	3,4%
	Total	520 135	16 779	3,2%	7 132	552	195	2,7%

Tableau DPN34. Evolution du dépistage des anomalies chromosomiques et leur suivi après examen séquentiel intégré par classe d'âge maternel de 2010 à 2016

		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	46 251	876	1,9%	360	16	6	1,7%
	35-37 ans	6 320	492	7,8%	176	8	1	0,6%
	≥38ans	3 677	790	21,5%	289	21	1	0,3%
	Total	56 248	2 158	3,8%	825	45	8	1,0%
2011	≤34 ans	57 722	924	1,6%	451	14	5	1,1%
	35-37 ans	6 757	477	7,1%	192	8	1	0,5%
	≥38ans	4 807	899	18,7%	383	23	12	3,1%
	Total	69 286	2 300	3,3%	1 026	45	18	1,8%
2012	≤34 ans	65 888	888	1,3%	376	20	4	1,1%
	35-37 ans	8 351	496	5,9%	185	10	3	1,6%
	≥38ans	5 198	869	16,7%	352	27	11	3,1%
	Total	79 437	2 253	2,8%	913	57	18	2,0%
2013	≤34 ans	68 850	1 101	1,6%	626	17	9	1,4%
	35-37 ans	8 843	521	5,9%	269	15	0	0,0%
	≥38ans	5 641	1 044	18,5%	541	35	9	1,7%
	Total	83 334	2 666	3,2%	1 436	67	18	1,3%
2014	≤34 ans	61 213	1 001	1,6%	516	14	5	1,0%
	35-37 ans	7 133	488	6,8%	228	13	1	0,4%
	≥38ans	4 937	861	17,4%	367	16	1	0,3%
	Total	73 283	2 350	3,2%	1 111	43	7	0,6%
2015	≤34 ans	57 045	950	1,7%	461	16	3	0,7%
	35-37 ans	7 866	586	7,4%	206	10	3	1,5%
	≥38ans	5 165	921	17,8%	352	25	9	2,6%
	Total	70 076	2 457	3,5%	1 019	51	15	1,5%
2016	≤34 ans	53 607	948	1,8%	387	18	7	1,8%
	35-37 ans	6 934	448	6,5%	188	17	4	2,1%
	≥38ans	5 227	924	17,7%	326	21	6	1,8%
	Total	65 768	2 320	3,5%	901	56	17	1,9%

Tableau DPN35. Evolution du dépistage des anomalies chromosomiques et leur suivi après examen des marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre par classe d'âge maternel de 2010 à 2016

		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	305 685	14 563	4,8%	6 542	94	40	0,6%
	35-37 ans	41 529	7 798	18,8%	3 192	69	18	0,6%
	≥38ans	21 886	9 843	45,0%	4 245	117	37	0,9%
	Total	369 100	32 204	8,7%	13 979	280	95	0,7%
2011	≤34 ans	142 911	7 236	5,1%	2 674	59	21	0,8%
	35-37 ans	18 354	3 600	19,6%	1 256	32	16	1,3%
	≥38ans	11 676	5 502	47,1%	2 157	82	39	1,8%
	Total	172 941	16 338	9,4%	6 087	173	76	1,2%
2012	≤34 ans	103 587	5 525	5,3%	1 985	41	16	0,8%
	35-37 ans	13 266	2 620	19,7%	950	23	12	1,3%
	≥38ans	8 605	4 068	47,3%	1 520	68	32	2,1%
	Total	125 458	12 213	9,7%	4 455	132	60	1,3%
2013	≤34 ans	89 135	4 923	5,5%	2 415	42	12	0,5%
	35-37 ans	11 522	2 335	20,3%	1 186	22	10	0,8%
	≥38ans	7 729	3 728	48,2%	1 990	59	28	1,4%
	Total	108 386	10 986	10,1%	5 591	123	50	0,9%
2014	≤34 ans	77 729	4 162	5,4%	2 070	24	12	0,6%
	35-37 ans	9 134	1 828	20,0%	917	19	10	1,1%
	≥38ans	7 069	3 279	46,4%	1 464	52	18	1,2%
	Total	93 932	9 269	9,9%	4 451	95	40	0,9%
2015	≤34 ans	65 832	3 776	5,7%	1 803	26	13	0,7%
	35-37 ans	9 481	1 917	20,2%	797	20	9	1,1%
	≥38ans	6 305	2 984	47,3%	1 252	59	24	1,9%
	Total	81 618	8 677	10,6%	3 852	105	46	1,2%
2016	≤34 ans	59 751	3 354	5,6%	1 399	20	8	0,6%
	35-37 ans	7 858	1 569	20,0%	638	19	15	2,4%
	≥38ans	5 981	2 847	47,6%	952	47	17	1,8%
	Total	73 590	7 770	10,6%	2 989	86	40	1,3%

Tableau DPN36. Evolution du dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques maternel et leur suivi quel que soit le trimestre de dépistage par classe d'âge maternel de 2010 à 2016

		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	583 437	19 925	3,4%	9 127	262	111	1,2%
	35-37 ans	84 129	10 592	12,6%	4 510	163	51	1,1%
	≥38ans	48 583	14 743	30,3%	6 677	293	111	1,7%
	Total	716 149	45 260	6,3%	20 314	718	273	1,3%
2011	≤34 ans	565 302	12 562	2,2%	5 623	277	86	1,5%
	35-37 ans	78 865	6 596	8,4%	2 714	152	59	2,2%
	≥38ans	50 905	11 974	23,5%	5 308	373	135	2,5%
	Total	695 072	31 132	4,5%	13 645	802	280	2,1%
2012	≤34 ans	559 479	11 113	2,0%	5 088	215	131	2,6%
	35-37 ans	77 974	5 862	7,5%	2 509	159	53	2,1%
	≥38ans	50 533	10 889	21,5%	4 765	361	155	3,3%
	Total	687 986	27 864	4,1%	12 362	735	339	2,7%
2013	≤34 ans	566 557	11 516	2,0%	6 430	262	93	1,4%
	35-37 ans	81 743	6 100	7,5%	3 273	167	45	1,4%
	≥38ans	52 542	10 799	20,6%	6 032	376	111	1,8%
	Total	700 842	28 415	4,1%	15 735	805	249	1,6%
2014	≤34 ans	562 385	11 063	2,0%	5 971	212	87	1,5%
	35-37 ans	74 435	5 578	7,5%	2 848	144	42	1,5%
	≥38ans	51 851	11 341	21,9%	6 397	371	90	1,4%
	Total	688 671	27 982	4,1%	15 216	727	219	1,4%
2015	≤34 ans	542 702	10 463	1,9%	5 691	223	92	1,6%
	35-37 ans	85 674	6 322	7,4%	2 830	142	58	2,0%
	≥38ans	51 799	11 525	22,2%	4 733	372	109	2,3%
	Total	680 175	28 310	4,2%	13 254	737	259	2,0%
2016	≤34 ans	524 867	9 893	1,9%	4 749	197	87	1,8%
	35-37 ans	78 294	5 490	7,0%	2 279	152	49	2,2%
	≥38ans	56 332	11 486	20,4%	3 994	345	116	2,9%
	Total	659 493	26 869	4,1%	11 022	694	252	2,3%

Tableau DPN37. Femmes dépistées à risque (au seuil de 1/250) ayant accouché d'un enfant porteur de trisomie 21 en 2016

	Dépistages combinés du 1 ^{er} trimestre	Dépistages séquentiels intégrés	Dépistages du 2 ^{ème} trimestre
≤34 ans	11	1	1
35-37 ans	6	1	2
≥38ans	22	3	7
Total	39	5	10

Tableau DPN38. Anomalies chromosomiques déséquilibrées diagnostiquées pour des femmes ayant eu des marqueurs sériques indiquant un risque <1/250 selon le type d'examen en 2016

Anomalies	Dépistages combinés du 1 ^{er} trimestre	Dépistages séquentiels intégrés	Dépistages du 2 ^{ème} trimestre	Total
Trisomie 21	133	17	20	170
Trisomie 18	39	4	6	49
Trisomie 13	14	0	1	15
Triploïdies	11	2	0	13
Autres anomalies déséquilibrées	62	5	7	74
Total	259	28	34	321