

Rapport annuel d'activité de diagnostic prénatal

Sommaire

MATÉRIEL ET MÉTHODE	2
QUELQUES CHIFFRES CLÉS ET LEUR CONTEXTE	3
RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ DES LABORATOIRES IMPLIQUÉS DANS LE DISPOSITIF DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL	5
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES RÉALISANT LE DOSAGE DES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS	9
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES RÉALISANT LES EXAMENS DE RECHERCHE D'ANEUPLOÏDIE PAR ANALYSE D'ADN LIBRE CIRCULANT DANS LE SANG MATERNEL ...	12
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES DE CYTOGÉNÉTIQUE	17
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE	33
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES DE BIOCHIMIE FŒTALE	37
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES D'INFECTIOLOGIE.....	41

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les activités de dépistage et de diagnostic prénatal (DPN) font l'objet d'un suivi annuel sur un modèle de dossier fixé par arrêté du ministre chargé de la santé. Les laboratoires réalisant ces activités en 2020 ont tous transmis leur rapport d'activité, excepté un laboratoire réalisant le dépistage d'aneuploïdies à partir d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel.

Un contrôle systématique de la qualité des données est réalisé par l'Agence de la biomédecine en relation avec les laboratoires, ce qui permet leur constante amélioration. Les bases de données intègrent toutes les corrections transmises par les laboratoires avant mars 2020. Les données complétées ou les corrections transmises après cette date sont exceptionnellement intégrées dans l'analyse.

A partir de l'année d'activité 2019, deux grands changements ont été mis en œuvre :

- A la suite des difficultés rencontrées par les laboratoires pour obtenir des informations exhaustives, les issues de grossesse ne sont plus documentées. Ce choix permet que les rapports recueillent dorénavant l'activité de l'année précédente, et non plus avec un recul de deux ans, délai qui était nécessaire pour documenter une issue de grossesse. Les informations sur les grossesses qui font l'objet d'une demande d'interruption à la suite du diagnostic prénatal d'une pathologie grave et incurable sont disponibles dans le rapport d'activité des Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (<https://rams.agence-biomedecine.fr/centres-pluridisciplinaires-de-diagnostic-prenatal>)
- Les informations permettant de produire les rapports annuels d'activité des laboratoires réalisant le dépistage d'aneuploïdies à partir d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel et des laboratoires de cytogénétique sont recueillies au niveau individuel (information sur chaque fœtus). Les rapports des années précédentes et les rapports des autres laboratoires sont produits à partir d'informations agrégées par indication, prélèvement et résultat. Cette évolution a été mise en œuvre dans un souci de simplification du processus de production des informations au niveau des laboratoires.

Les laboratoires réalisant le dépistage d'aneuploïdies à partir d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel et des laboratoires de cytogénétique ont réalisé très rapidement la transition entre les deux recueils. La première année, seulement deux laboratoires de cytogénétique ont été dans l'impossibilité de transmettre leur rapport d'activité au format demandé. En 2020, seul un laboratoire réalisant le dépistage d'aneuploïdies à partir d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel n'a pu transmettre son activité, qui représente moins de 2,5% de l'activité totale recueillie.

La conséquence de ces changements est une rupture dans la continuité du recueil entre 2018 et 2019 pour les laboratoires réalisant le dépistage d'aneuploïdies à partir d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel et les laboratoires de cytogénétique, accompagnée d'une perte d'information pour les laboratoires de cytogénétique. Ainsi, l'interprétation des évolutions des indicateurs entre 2018 et 2019 pour ces deux activités est à nuancer, les différences de valeurs qui seraient constatées pour certains indicateurs pouvant être au moins en partie liées à ces changements.

QUELQUES CHIFFRES CLÉS ET LEUR CONTEXTE

Tableau DPN1. Nombre de naissances vivantes France entière⁽¹⁾ de 2010 à 2020

Année	Nombre de naissances vivantes
2020(p)	736 000
2019	753 383
2018	758 590
2017	769 553
2016	783 640
2015	798 948
2014	818 565
2013	811 510
2012	821 047
2011	823 394
2010	832 799

(1) Source INSEE : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381380#tableau-Donnes>.
Par convention, les publications de l'Insee emploient l'expression « France entière » pour désigner l'ensemble géographique comprenant la France métropolitaine et les régions d'outre-mer (Guadeloupe, Martinique, Guyane, la Réunion, Mayotte depuis 2014).
(p) : données provisoires arrêtées à fin février 2021.

Tableau DPN2. Résumé de l'activité de DPN en 2020

	Nombre de laboratoires avec une activité	Nombre d'examens ⁽¹⁾	Nombre de résultats positifs ⁽²⁾
Génétique			
• ADNlc : dépistages d'aneuploïdies ⁽³⁾	30	117756	1421
• ADNlc : déterminations du rhésus fœtal	13	76723	26221
• Caryotypes avec ou sans ACPA ⁽⁴⁾	52	15249	3799
• ACPA seule ⁽⁵⁾	33	5358	249
• Maladies monogéniques	53	2712	567
Biologie maladies infectieuses			
• Virologie	30	3608	165
• Toxoplasmose	26	771	46
Biochimie et marqueurs sériques			
• Marqueurs sériques maternels	79	660590	111885
• Défaut de fermeture du tube neural	6	214	120

(1) Nombre d'examens :

- Nombre de femmes pour les examens de dépistage par marqueurs sériques maternels
- Nombre de prélèvements pour la toxoplasmose
- Nombre de fœtus pour le dépistage d'aneuploïdies sur ADNlc, les caryotypes, l'ACPA, les maladies monogéniques, la virologie et le défaut de fermeture du tube neural
- Nombre de grossesses pour le rhésus fœtal à partir d'ADNlc

(2) Nombre de résultats positifs :

- Nombre de fœtus avec un résultat d'aneuploïdie ou autre anomalie chromosomique pour la recherche d'aneuploïdie sur ADNlc
- Nombre de grossesses Rhésus négatif pour la détermination du rhésus fœtal
- Nombre d'anomalies déséquilibrées diagnostiquées pour les caryotypes
- Nombre d'anomalies pathogènes pour les ACPA
- Nombre de fœtus atteint pour les maladies monogéniques et le défaut de fermeture du tube neural
- Nombre de prélèvements positifs pour les maladies infectieuses (virologie et toxoplasmose)
- Nombre de femmes avec un risque $\geq 1/1000$ et une mesure de la clarté nucale $< 3,5\text{mm}$ pour les examens de dépistage par marqueurs sériques maternels

(3) En 2020, résultat provisoire dans l'attente de l'activité d'un laboratoire.

(4) En 2020, le résultat du caryotype est manquant pour 23 fœtus.

(5) En 2020, le résultat de l'ACPA est manquant pour 3 fœtus.

RESUME DE L'ACTIVITE DES LABORATOIRES IMPLIQUES DANS LE DISPOSITIF DE DEPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC PRENATALS

D'un point de vue juridique comme d'un point de vue médical, l'activité de diagnostic prénatal se différencie de l'activité de dépistage prénatal.

L'article L. 2131-1 du code de la santé publique précise que le « diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales, y compris l'échographie obstétricale et fœtale, ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité. Toute femme enceinte reçoit, lors d'une consultation médicale, une information loyale, claire et adaptée à sa situation sur la possibilité de recourir, à sa demande, à des examens de biologie médicale et d'imagerie permettant d'évaluer le risque que l'embryon ou le fœtus présente une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de sa grossesse.

[...] En cas de risque avéré, de nouveaux examens de biologie médicale et d'imagerie à visée diagnostique peuvent être proposés par un médecin, le cas échéant membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, au cours d'une consultation adaptée à l'affection recherchée. »

Les examens de dépistage et de diagnostic prénatal sont listés à l'article R. 2131-1 du code de la santé publique :

- Dépistage : Les examens de biologie médicale ou d'imagerie permettant d'évaluer le risque que l'embryon ou le fœtus présente une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de la grossesse, mentionnés au II de l'article L. 2131-1 comprennent :
 - 1° Les examens de biochimie portant sur les marqueurs sériques maternels ;
 - 2° L'échographie obstétricale et fœtale au sens du 1° du III du présent article ;
 - 3° Les examens de génétique portant sur l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel.

- Diagnostic : Les examens de biologie médicale et d'imagerie à visée diagnostique mentionnés au IV de l'article L. 2131-1 comprennent :
 - 1° Les examens de cytogénétique, y compris les examens moléculaires appliquées à la cytogénétique ;
 - 2° Les examens de génétique moléculaire ;
 - 3° Les examens de biochimie fœtale à visée diagnostique ;
 - 4° Les examens en vue du diagnostic de maladies infectieuses ;
 - 5° L'échographie obstétricale et fœtale au sens du 2° du III du présent article ;
 - 6° Les autres techniques d'imagerie fœtale à visée diagnostique.

Concernant le dépistage, si l'on exclut l'imagerie fœtale dont l'évaluation ne fait pas l'objet de ce rapport, l'examen concernant le plus grand nombre de femmes enceintes est le dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels avec 660 590 femmes testées en 2020.

Concernant le diagnostic génétique, 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 ou hybridation *in situ* en fluorescence). Si l'anomalie est trop petite pour être visible au microscope ou s'il s'agit d'une variation ponctuelle, une technique de génétique moléculaire sera nécessaire. Cette frontière autrefois franche entre cytogénétique et génétique moléculaire tend à disparaître avec l'avènement de techniques qui permettent d'analyser des remaniements chromosomiques au niveau moléculaire (analyse chromosomique par puce à ADN ou ACPA). L'activité prénatale évolue progressivement avec une augmentation du nombre des examens non invasifs (à partir de prélèvements sur sang maternel) et l'utilisation plus importante de technologies ayant une résolution diagnostique plus précise comme l'ACPA.

L'activité de biologie prénatale reste une activité très spécialisée soumise à autorisation des laboratoires. Le résumé de l'activité de DPN est présenté dans le tableau DPN2.

En 2020, le nombre de prélèvements invasifs diminue. Cette baisse liée à la diminution du nombre de caryotypes prénatals est à corréliser avec l'augmentation du nombre d'examen prénatals non invasifs à partir d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (ADNlc) avec près de 195 000 examens (tableau DPN2).

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

En matière de dépistage de la trisomie 21, le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandant l'introduction dans le dispositif existant de l'ADN libre circulant (ADNlc) et le décret introduisant l'ADNlc dans la liste des examens de dépistage sont parus en avril et mai 2017. Les arrêtés de recommandations de bonnes pratiques et de remboursement ont été publiés respectivement en décembre 2018 et janvier 2019. L'autorisation des structures a débuté en 2019. En 2020, la stratégie de dépistage est clairement établie, portant sur l'utilisation des examens de l'ADN fœtal libre circulant et les seuils de risque des marqueurs sériques recommandés par l'HAS.

L'arrêté du 14 décembre 2018 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 trisomie 21 précise : « on entend par dépistage de la trisomie 21 un ensemble de procédures spécifiques clinique, échographique et biologique visant à évaluer le risque de trisomie 21 fœtale au cours de la grossesse et comprenant selon la situation :

- l'échographie de dépistage du premier trimestre de la grossesse ;
- un dépistage combiné du premier trimestre prenant en compte les mesures de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale ainsi que le dosage des marqueurs sériques maternels (MSM) du 1^{er} trimestre de la grossesse (procédure préconisée) ou à défaut un dépistage MSM du deuxième trimestre prenant en compte le dosage des marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre de la grossesse, réalisés de préférence à partir de 15,0 SA ;
- un dépistage portant sur l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (ADNlcT21) réalisé en 2nde intention proposé en fonction du niveau de risque évalué par le dépistage utilisant les MSM.

Seul un prélèvement invasif permet de poser le diagnostic. L'ADN analysé avec l'examen ADNlcT21 étant essentiellement d'origine trophoblastique, le diagnostic doit être préférentiellement réalisé sur liquide amniotique.

- si le risque est $< 1/1000$, il est considéré comme suffisamment faible pour arrêter cette procédure de dépistage et poursuivre une surveillance simple de la grossesse même s'il n'écarte pas complètement la possibilité pour le fœtus d'être atteint de l'affection ;
- si le risque est compris entre $1/50$ et $1/1000$: un examen de dépistage ADNlcT21 est proposé à la femme ;
- si le risque est $\geq 1/50$ la réalisation d'un caryotype fœtal d'emblée est proposée. Un examen de dépistage ADNlcT21 pourra cependant être réalisé selon le choix éclairé de la femme enceinte.

[...] Un dépistage par ADNlcT21 est proposé sans avoir recours à l'étape des marqueurs sériques dans les situations suivantes :

- Grossesses multiples ;
- Antécédent de grossesse avec trisomie 21 ;
- Selon le conseil génétique, parent porteur d'une translocation robertsonnienne impliquant un chromosome 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 : le rapport d'activité des marqueurs sériques maternels (voir infra), le rapport d'activité des examens ADNlc (voir infra), le rapport d'activité de cytogénétique prénatale et le rapport d'activité de génétique postnatale (<https://rams.agence-biomedecine.fr/diagnostic-genetique-post-natal>).

- Examen de dépistage par les marqueurs sériques maternels

En 2020, 660 590 femmes ont bénéficié d'un dépistage par marqueurs sériques maternels (MSM). Rapporté au nombre de naissances (tableaux DPN1 et DPN2), ce taux est en hausse par rapport à 2019 (89,8% contre 85%). A partir de 2010, la part des femmes enceintes ayant réalisé un dépistage combiné du 1^{er} trimestre (contre 2^e trimestre ou séquentiel intégré) a augmenté rapidement pour atteindre 81,9% des examens de dépistage par les marqueurs sériques maternels en 2020 (figure DPN1).

Parmi l'ensemble des dépistages par marqueurs sériques maternels réalisés, 16,9% ont indiqué un risque supérieur à $1/1\ 000$, justifiant la proposition, selon la catégorie du risque, d'un examen invasif en première intention (en cas de risque $\geq 1/50$) ou d'un dépistage par l'examen de l'ADNlc (tableau DPN2).

Les données de cytogénétique montrent que 326 trisomies 21 ont été diagnostiquées par des caryotypes fœtaux réalisés sur l'indication « marqueurs sériques $\geq 1/50$ » (tableau DPN15 et figure DPN6).

- Examen de dépistage par l'ADNcT21

En 2020, 117 756¹ femmes ont eu un examen de l'ADNc. Cette activité a considérablement augmenté au cours des dernières années (figure DPN2). La forte augmentation (+57,6%) observée entre 2018 et 2019 est probablement expliquée par la clarification du parcours de soins et sa prise en charge par la sécurité sociale.

Les marqueurs sériques constituent l'indication de plus de 80% des examens par ADNc. En 2020, 78,6% des examens ADNcT21 ont été réalisés après marqueurs sériques du premier trimestre (dépistage combiné, 67%) ou du 2^{ème} trimestre (33%) indiquant un risque compris entre 1/50 et 1/1 000. Les autres indications retenues représentent une part beaucoup plus faible du total des indications (grossesses multiples 9% et anomalie chromosomique parentale ou antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal 1,6%). Dans 2,9% des cas, un examen par ADNc a été pratiqué alors que le risque calculé par les marqueurs sériques était $\geq 1/50$.

En 2020, parmi les 117 756 ADNc examinés, 1421 (1,2%) étaient positifs, dont 1041 (0,9% du total ; 73% des positifs) étaient positifs pour la trisomie 21. Le nombre d'examens non exploitables (impossibilité de rendre positif ou négatif après deux examens) a diminué à 526 (0,4%) contre 2,2% en 2018 et 1,1% en 2019 (tableaux DPN6 et DPN7).

L'indication « marqueurs sériques » rend compte de près de 90% (932 sur 1041) des examens de l'ADNc positifs pour la trisomie 21. En considérant les 92 534 examens de l'ADNc réalisés en raison d'un risque après marqueurs sériques compris entre 1/50 et 1/1 000, 657 examens (0,7%) ont dépisté une trisomie 21. Parmi les femmes ayant un risque calculé de trisomie 21 $\geq 1/50$ (N=3422), 275 des examens (8%) étaient positifs.

Les données de cytogénétique montrent qu'en 2020, 756 trisomies 21 ont été diagnostiquées par des caryotypes fœtaux réalisés sur l'indication « dépistage positif sur ADNc² » (tableau DPN15 et figure DPN6).

- Examen de diagnostic par caryotype prénatal

Le nombre de prélèvements pour caryotypes fœtaux (figure DPN3) continue de décroître au fil du temps, avec une diminution de 64,3% entre 2013 et 2020. Cette diminution est toutefois moins marquée au cours des 2 dernières années, de 16,3% entre 2018 et 2020. Elle semble assez bien corrélée à la montée en charge de l'utilisation du dépistage par ADNcT21 (tableau DPN11).

Le nombre de trisomies 21 diagnostiquées est passé de 1 979 en 2018 à 2 045 en 2020 (tableau DPN10).

La figure DPN6 met en évidence la montée en charge des examens ADNcT21 comme indication conduisant au diagnostic de la trisomie 21. Les diagnostics réalisés après « marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$ » disparaissent en 2019, au profit des catégories « marqueurs sériques avec risque $\geq 1/50$ » et « dépistage positif sur ADNc ».

Le tableau DPN15 montre qu'en 2020 le diagnostic (caryotype fœtal) de la trisomie 21 a été posé dans 37% des cas après un dépistage utilisant l'examen de l'ADNc positif et dans 15,9% sur l'indication de l'examen de dépistage « MSM à risque $\geq 1/50$ ». L'indication à partir de l'examen de dépistage « signes d'appel échographiques » (incluant la « clarté nucale augmentée », 26,7%) rend compte du diagnostic prénatal de la trisomie 21 dans 44,1 % des cas.

Les indications du diagnostic prénatal chromosomique, avec la stratégie actuelle de dépistage, permettent, en réduisant le nombre de prélèvements invasifs, d'améliorer le rendement diagnostique avec en 2020, 24,9% des caryotypes réalisés qui présentent une anomalie déséquilibrée (comparé à 16% en 2016 ; tableau DPN13).

Concernant le diagnostic de la trisomie 21, 73,2% des caryotypes réalisés pour un « dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNc² » ont identifié la présence d'une trisomie 21 fœtale (tableau DPN14).

Les résultats du caryotype en fonction du dépistage d'aneuploïdies sur ADNc indiquent qu'en 2020, 742 des 880 ADNc positifs indiquant une trisomie 21 ont été confirmés par l'analyse du caryotype fœtal, soit 84,3%

¹ Les données d'activité d'un laboratoire ne sont pas prises en compte en 2020

² À noter que cette indication inclut des dépistages positifs pour des anomalies chromosomiques autres que la trisomie 21

(tableau DPN16). Dans 14,4% des cas, le résultat du caryotype fœtal ne confirme pas le diagnostic, soulignant l'importance de la réalisation d'un diagnostic prénatal invasif de confirmation du dépistage utilisant l'ADNlc.

Les données présentées dans le tableau DPN16 montrent également l'existence de faux négatifs et en 2020, 6 examens sur ADNlc sont rapportés négatifs, alors que le résultat du caryotype fœtal, réalisé pour d'autres indications, établit le diagnostic de trisomie 21. Un cas de trisomie 21 a été diagnostiqué par le caryotype alors que l'examen de l'ADNlc indiquait une trisomie 13 et parmi les caryotypes réalisés suite à des examens ADNlc non exploitables, 3 ont montré une trisomie 21. Ces données feront l'objet d'un suivi.

- Examen de diagnostic par caryotype postnatal

Les laboratoires de génétique postnatale colligent le nombre de diagnostics de trisomie 21 faits dans l'année qui suit la naissance d'un enfant alors que le diagnostic n'était pas connu durant la période prénatale.

Pour la période 2016 à 2020, on peut noter une tendance à la diminution du nombre des enfants chez lesquels le diagnostic de trisomie 21 est posé après la naissance, passé de 488 en 2016 à 389 en 2020 (<https://rams.agence-biomedecine.fr/diagnostic-genetique-post-natal>). Ce nombre représente à la fois les enfants nés sans dépistage prénatal (car non souhaité par la mère), ou avec un dépistage qui aurait pu aboutir à un diagnostic (non souhaité par la mère) ou encore les faux négatifs du dépistage.

Parmi ces naissances, le parcours prénatal des femmes est inconnu pour près de 29% (n= 114) d'entre elles. Parmi celles dont le parcours est connu, 24,5 % (n= 96) des femmes n'avaient pas réalisé de dépistage par marqueurs sériques maternels. Le parcours prénatal révèle que 46% des femmes (179 sur les 389) avaient une classe de risque de marqueurs sériques maternels connu, dont 56 avaient un risque inférieur à 1/1000 (faux négatif) soit 31,6%.

Les informations relatives aux résultats du dépistage d'aneuploïdies sur l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (ADNlcT21) recueillies montrent qu'aucun enfant n'est né avec une trisomie 21 alors que le dépistage génétique non invasif avait donné un résultat négatif.

ACTIVITÉ DES LABORATOIRES RÉALISANT LE DOSAGE DES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS

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 1er trimestre associe une mesure échographique de la clarté nucale au 1er trimestre de la grossesse en fonction de la longueur craniale-caudale et les dosages des MSM du 1er trimestre (la PAPP-A, une glycoprotéine tétramérique et le hCG β , la gonadotrophine chorionique humaine, synthétisées par le placenta). 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 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 2ème trimestre (cet examen n'est plus recommandé actuellement et seuls 42 examens sont encore rapportés en 2020). L'examen des MSM seuls au 2ème trimestre ne prend pas en compte la mesure de la clarté nucale ; les marqueurs sériques maternels utilisés sont l'alpha fœto-proteine (AFP) et la gonadotrophine chorionique humaine hCG beta ou totale. Les examens associés à une clarté nucale $\geq 3,5$ mm sont exclus puisqu'il existe alors une indication de diagnostic prénatal par un prélèvement invasif.

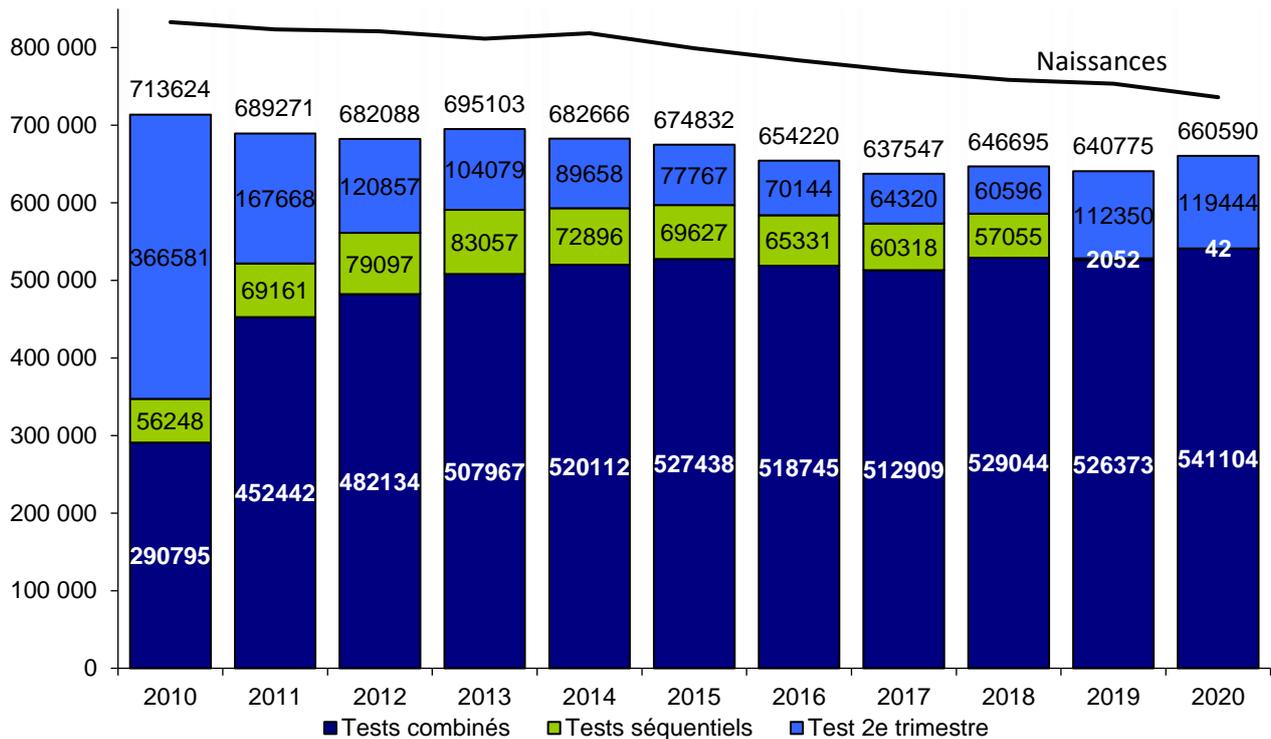
En 2020, 660 590 femmes ont bénéficié d'un dépistage par MSM. Rapporté au nombre de naissances (données Insee ; tableaux DPN1 et DPN2), le taux est en hausse par rapport à 2019 (89,8% contre 85%). Cette augmentation est possiblement en lien avec une clarification du parcours du dépistage intégrant l'analyse de l'ADNcT21 après l'utilisation des marqueurs sériques.

A partir de 2010, la part des femmes enceintes ayant réalisé un dépistage combiné du 1er trimestre (contre 2nd trimestre ou séquentiel intégré) a augmenté rapidement pour atteindre 81,9% des examens de dépistage par les MSM en 2020, traduisant un bon accès à l'échographie fœtale du premier trimestre (figure DPN1). L'évolution de cet indicateur reste à suivre.

Le seuil de risque a évolué passant de 1/250 à 1/1 000 selon les recommandations HAS publiées en 2018. Les tableaux DPN3 et DPN4 indiquent les nombres et les pourcentages de femmes dans les groupes à risque selon les seuils considérés et les types de dépistages mis en œuvre. Le test du 2^{ème} trimestre place une proportion importante de grossesses (34,6%) dans la catégorie à risque $\geq 1/1 000$ comparé à l'utilisation du test combiné du 1er trimestre (13%) (Tableau DPN3). Les proportions étaient similaires en 2018 (32% et 12% respectivement).

En 2020, parmi les 660 590 femmes qui ont réalisé un dépistage par marqueurs sériques quel que soit le type d'examen, 16,9% ont été classées dans un groupe à risque $\geq 1/1 000$ (tableau DPN4). En considérant l'ancien seuil de 1/250, 4,8% auraient été dans un groupe à risque, soit une augmentation de 0,6 point de pourcentage en comparaison au nombre de femmes ayant un risque supérieur à 1/250 en 2017. En reprenant les seuils des recommandations de bonnes pratiques en vigueur : 1% ont eu un risque $\geq 1/50$ et 15,9% un risque compris entre 1/50 et 1/1000 (tableau DPN4). En comparaison des années précédentes, on note donc une tendance à l'augmentation de la proportion des MSM à risque. Ces variations feront l'objet d'un suivi.

Figure DPN1. Evolution du nombre de femmes dépistées par marqueurs sériques maternels de 2010 à 2020⁽¹⁾



(1) Les dépistages avec une clarté nucale $\geq 3,5$ mm sont exclus.

Tableau DPN3. Nombre de dépistages par MSM répartis par type d'examen et par résultat de 2017 à 2020⁽¹⁾

		Nombre de femmes dépistées			
Risque	Type d'examen	2017	2018	2019	2020
$\geq 1/50$	test combiné	3048	3226	3348	3342
	test 2 ^e trimestre	1577	1442	3287	3545
	test séquentiel	432	402	38	1
	total	5057	5070	6673	6888
[1/1000 - 1/50[test combiné	60097	60235	64407	67209
	test 2 ^e trimestre	19161	17870	35370	37784
	test séquentiel	6898	6252	297	4
	total	86156	84357	100074	104997
$< 1/1000$	test combiné	449764	464169	458618	470553
	test 2 ^e trimestre	43582	41160	73693	78115
	test séquentiel	52988	50315	1717	37
	total	546334	555644	534028	548705
Nombre Total	test combiné	512909	527630	526373	541104
	test 2 ^e trimestre	64320	60472	112350	119444
	test séquentiel	60318	56969	2052	42
	total	637547	645071	640775	660590

(1) Les dépistages réalisés avec une clarté nucale $\geq 3,5$ mm ne sont pas comptabilisés dans ce tableau.

Tableau DPN4. Fréquence de dépistage par MSM répartis par résultat de 2017 à 2020⁽¹⁾

Risque	% de femmes dépistées			
	2017	2018	2019	2020
< 1/1000	85,7	86,1	83,3	83,1
[1/1000 - 1/50[13,5	13,1	15,6	15,9
• dont [1/1000 - 1/250[10,1	9,8	11,9	12,1
• dont [1/250 - 1/50[3,4	3,3	3,7	3,8
≥ 1/50	0,8	0,8	1,0	1,0

(1) Les dépistages réalisés avec une clarté nucale $\geq 3,5$ mm ne sont pas comptabilisés dans ce tableau.

ACTIVITÉ DES LABORATOIRES RÉALISANT LES EXAMENS DE RECHERCHE D'ANEUPLOÏDIE PAR ANALYSE D'ADN LIBRE CIRCULANT DANS LE SANG MATERNEL

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

En 2017, la HAS a publié des recommandations préconisant l'introduction des examens de l'ADN libre circulant (ADNlc) dans le dispositif existant de dépistage de la trisomie 21. L'arrêté de recommandations de bonnes pratiques et l'arrêté de remboursement (avec effet au 18 janvier 2019) sont parus en décembre 2018 et l'autorisation des structures a débuté en 2019.

En 2020, 30 laboratoires réalisent cet examen en France. Parmi ces laboratoires, 2 laboratoires privés réalisent plus de 2/3 des examens. Le tableau DPN5 montre une évolution des examens réalisés : en 2020, 98,8% des examens réalisés dépistent au-delà de la seule trisomie 21 et plus d'un tiers (38,5%) des examens de l'ADNlc recherchent d'autres anomalies chromosomiques que les trisomies 21, 18 et 13. Seulement 1 à 2% des examens ont recherché une trisomie 21 seule, en 2019 et en 2020, respectivement (Tableau DPN5).

Le nombre de femmes ayant eu un examen de l'ADNlc a augmenté de 456% entre 2016 et 2020 (21 161 en 2016 contre 117 756 en 2020), ce qui est corrélé avec la mise en place et la montée en charge de cette activité (figure DPN2). La forte augmentation (+57,6%) observée entre 2018 et 2019 est expliquée par la clarification du parcours de soins. L'apparente diminution (-2,5%) du nombre des examens entre 2019 et 2020 est à pondérer du fait que les données d'activité d'un laboratoire ne sont pas prises en compte en 2020.

En 2020, le nombre de résultats positifs est de 1 421 (1,2%) et le nombre d'examens non exploitables de 526 (0,4%) (Tableaux DPN6 et DPN7).

Le taux de résultats non exploitables s'est considérablement amélioré au cours des dernières années (il était de 2,2% en 2018 et de 1,1% en 2019). Une part de l'explication est liée avec une amélioration technologique et la diminution importante de ces taux de non exploitables dans les laboratoires avec une très forte activité. Le recueil vise également à ne collecter que les résultats non exploitables après l'examen de 2 prélèvements indépendants, situation qui constitue alors une indication à la proposition d'un examen du caryotype prénatal à partir d'un prélèvement invasif. La clarification de l'objectif du recueil a ainsi pu également participer à la diminution de ce taux.

Le tableau DPN8 montre l'évolution des situations et notamment l'évolution de la prise en compte des seuils de risque conduisant à la réalisation d'un examen ADNlcT21 entre 2016 et 2018. A partir du recueil de l'activité 2019, basé sur des données individuelles, seuls sont considérés les seuils actuels du dépistage utilisant les marqueurs sériques maternels ($\geq 1/50$; compris entre $1/50$ et $1/1\ 000$; $< 1/1\ 000$).

Au total, en 2020, 78,6% des examens ADNlc ont été réalisés après marqueurs sériques (du premier et du deuxième trimestre) indiquant un risque compris entre $1/50$ et $1/1\ 000$. Les autres indications retenues représentent une part beaucoup plus faible des indications (grossesses multiples 9% et anomalie chromosomique parentale ou antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal 1,6%). Dans 2,9% des cas, un examen par ADNlc a été pratiqué alors que le risque calculé par les marqueurs sériques était $\geq 1/50$.

Dans près de 4% des cas, l'examen a été réalisé en première intention pour convenance personnelle, y compris âge maternel isolé. Un tel dépistage primaire non retenu comme indication par l'évaluation de la HAS en 2017 ou dans les bonnes pratiques de 2018 est néanmoins en diminution (16% en 2016, 7% en 2018).

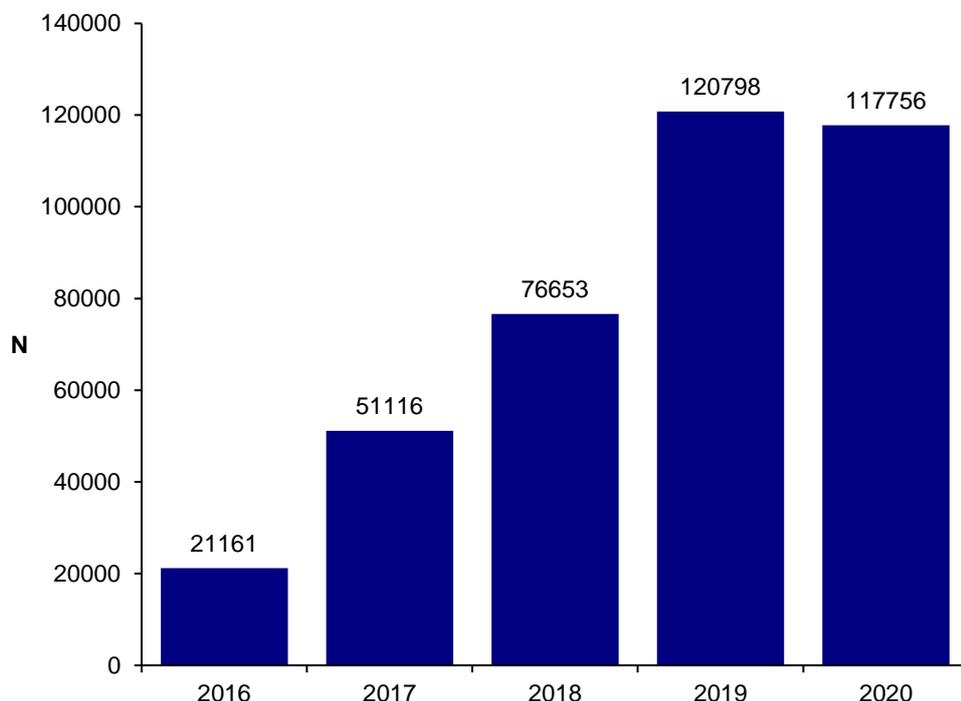
En 2020, parmi les 117 756 ADNlc examinés, 1 041 (0,9% ; 73% des 1421 examens positifs) ont indiqué une trisomie 21 fœtale. Dans la même population, 123 (0,1%) examens indiquaient une trisomie 13, 195 (0,2%) une trisomie 18 et 62 (0,05%) une autre anomalie chromosomique fœtale, correspondant dans 44 cas à une suspicion d'aneuploïdie rare.

En considérant les 92 534 examens de l'ADNlc réalisés en raison d'un risque après marqueurs sériques compris entre $1/50$ et $1/1\ 000$, 657 examens (0,7%) ont dépisté une trisomie 21. Lorsque le risque calculé des marqueurs sériques est $> 1/50$, 8% (275 sur 3422) des examens indiquent une trisomie 21. A noter que parmi les 540 indications « autres », 15 (2,8%) anomalies chromosomiques ont été dépistées, dont 8 (1,5%)

trisomies 21. Ces indications « autres » incluent la notion de marqueurs sériques atypiques et/ou d'avis d'un CPDPN en faveur de l'examen ADNlc.

Les données relatives aux résultats des analyses chromosomiques pratiquées après l'étape de l'examen de l'ADNlc, sont présentées dans le chapitre suivant, à partir du recueil de l'activité des laboratoires de cytogénétique.

Figure DPN2. Evolution du nombre total de femmes ayant eu un examen de recherche d'aneuploïdies par analyse d'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel dans le cadre du dépistage de 2016 à 2020⁽¹⁾



(1) En 2020, résultat provisoire dans l'attente de l'activité d'un laboratoire.

Tableau DPN5. Evolution du nombre de dépistages ADNlcT21 en fonction des anomalies recherchées de 2019 à 2020⁽¹⁾

	Nombre de fœtus	
	2019	2020
T21 seule	2177	1446
T21/T18/T13	118227	70912
T21/T18/T13 et autres	394	45398
Total	120798	117756

(1) En 2020, résultat provisoire dans l'attente de l'activité d'un laboratoire.

Tableau DPN6. Evolution du nombre de dépistages ADNlcT21 positifs en fonction des anomalies recherchées de 2019 à 2020⁽¹⁾

	Nombre de fœtus avec un résultat positif		% de fœtus avec un résultat positif ⁽²⁾	
	2019	2020	2019	2020
T21 seule	17	18	0,8	1,2
T21/T18/T13	1343	824	1,1	1,2
T21/T18/T13 et autres	10	579	2,5	1,3
Total	1370	1421	1,1	1,2

(1) En 2020, résultat provisoire dans l'attente de l'activité d'un laboratoire.

(2) Quelle que soit la pathologie dépistée.

Tableau DPN7. Evolution du nombre de dépistages ADNICT21 non exploitables en fonction des anomalies recherchées de 2019 à 2020⁽¹⁾

	Nombre de fœtus avec un résultat non exploitable		% de fœtus avec un résultat non exploitable	
	2019	2020	2019	2020
T21 seule	105	32	4,8	2,2
T21/T18/T13	1253	376	1,1	0,5
T21/T18/T13 et autres	1	118	0,3	0,3
Total	1359	526	1,1	0,4

(1) En 2020, résultat provisoire dans l'attente de l'activité d'un laboratoire.

Tableau DPN8. Evolution des résultats des recherches d'aneuploïdies par analyse de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel en fonction des indications dans le cadre du dépistage de 2016 à 2020

Situation ayant conduit à l'examen de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel ⁽¹⁾	Résultat du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel en 2016						
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	total
Marqueurs sériques maternels : risque $\geq 1/250$	274	14	21	0	9304	91	9704
- Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	241	11	19	0	6812	60	7143
- Dépistage séquentiel intégré	12	3	1	0	645	5	666
- Dépistage des marqueurs sériques du 2 ^e trimestre	21	0	1	0	1771	26	1819
- Examen de dépistage inconnu	0	0	0	0	76	0	76
Grossesse multiple	10	4	0	0	886	20	920
Age maternel isolé	15	0	1	0	619	8	643
Anomalie chromosomique parentale	0	0	0	0	30	2	32
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	7	0	0	0	702	12	721
Sans motif médical (hors âge maternel isolé)	20	5	6	0	3348	64	3443
Autre ⁽²⁾	27	6	9	0	5478	78	5598
Inconnue	5	1	0	0	94	0	100
Total	358	30	37	0	20461	275	21161

Situation ayant conduit à l'examen de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel ⁽¹⁾	Résultat du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel en 2017						
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	total
Marqueurs sériques maternels : risque $\geq 1/250$	286	19	21	5	8924	232	9487
- Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	244	16	20	2	6021	169	6472
- Dépistage séquentiel intégré	13	1	0	2	945	17	978
- Dépistage des marqueurs sériques du 2 ^e trimestre	28	2	1	1	1718	46	1796
- Examen de dépistage inconnu	1	0	0	0	240	0	241
Marqueurs sériques maternels : risque [1-1000 - 1/250]	92	19	26	1	18791	335	19264
- Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	47	12	20	1	9204	147	9431
- Dépistage séquentiel intégré	35	4	4	0	6837	134	7014
- Dépistage des marqueurs sériques du 2 ^e trimestre	9	3	1	0	1996	50	2059
- Examen de dépistage inconnu	1	0	1	0	754	4	760
Grossesse multiple	20	3	3	0	2551	133	2710
Age maternel isolé	16	1	2	0	838	15	872
Anomalie chromosomique parentale	0	0	0	0	53	2	55
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	9	0	2	0	1126	12	1149
Dépistage primaire	0	0	0	0	36	1	37
Autre ⁽²⁾	146	14	39	1	16825	266	17291
Inconnue	8	2	3	0	232	6	251
Total	577	58	96	7	49376	1002	51116

Situation ayant conduit à l'examen de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel ⁽¹⁾	Résultat du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel en 2018						
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	total
Marqueurs sériques maternels : risque $\geq 1/250$	346	17	22	8	10828	363	11584
- Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	219	12	16	8	5961	218	6434
- Dépistage séquentiel intégré	7	0	0	0	379	10	396
- Dépistage des marqueurs sériques du 2 ^e trimestre	40	2	3	0	2182	52	2279
- Examen de dépistage inconnu	80	3	3	0	2306	83	2475
Marqueurs sériques maternels : risque [1-1000 - 1/250]	267	42	56	5	45802	783	46955
- Dépistage combiné du 1 ^{er} trimestre	176	27	33	4	27570	592	28402
- Dépistage séquentiel intégré	6	0	0	0	741	25	772
- Dépistage des marqueurs sériques du 2 ^e trimestre	25	6	2	1	7284	117	7435
- Examen de dépistage inconnu	60	9	21	0	10207	49	10346
Grossesse multiple	26	3	10	2	4704	235	4980
Age maternel isolé	11	2	1	0	820	16	850
Anomalie chromosomique parentale	0	0	0	0	56	1	57
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	14	1	2	0	1431	25	1473
Dépistage primaire	8	1	5	0	1716	15	1745
Autre ⁽²⁾	35	5	24	0	7776	142	7982
Inconnue	0	0	0	0	25	2	27
Total	707	71	120	15	73158	1582	75653

Situation ayant conduit à l'examen de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel ⁽¹⁾	Résultat du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel en 2019						
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	Total
Grossesse multiple	64	13	16	0	11557	113	11763
Anomalie chromosomique parentale	4	0	0	0	77	0	81
Marqueurs sériques maternels : risque $\geq 1/50$	268	8	13	0	2687	60	3036
Marqueurs sériques maternels : risque [1/1000 - 1/50 [672	84	122	1	92527	1060	94466
Marqueurs sériques maternels : risque inconnu	1	0	0	0	302	0	303
Antécédent pour le couple de grossesse avec aneuploïdie	18	2	2	1	1774	16	1813
Marqueurs sériques maternels : risque $> 1/1000$	5	0	10	0	2864	24	2903
Dépistage primaire y compris âge maternel isolé	27	5	13	1	5746	70	5862
Autre	8	3	8	1	535	16	571
Total	1067	115	184	4	118069	1359	120798

Situation ayant conduit à l'examen de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel ⁽¹⁾	Résultat du dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel en 2020 ⁽³⁾						
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	Total
Grossesse multiple	54	15	17	8	10468	57	10619
Anomalie chromosomique parentale	1	1	0	0	103	1	106
Marqueurs sériques maternels : risque $\geq 1/50$	275	10	8	2	3102	25	3422
Marqueurs sériques maternels : risque [1/1000 - 1/50 [657	86	150	45	91183	403	92524
Marqueurs sériques maternels : risque inconnu	4	2	2	0	303	2	313
Antécédent pour le couple de grossesse avec aneuploïdie	19	1	2	0	1808	10	1840
Marqueurs sériques maternels : risque $> 1/1000$	4	4	7	3	3798	7	3823
Dépistage primaire y compris âge maternel isolé	19	4	3	3	4528	12	4569
Autre	8	0	6	1	516	9	540
Total	1041	123	195	62	115809	526	117756

(1) En cas d'indications multiples, les indications sont priorisées dans l'ordre de présentation des indications.

(2) Catégorie « Autre » :

=> avant 2017 :

- comprend les dépistages avec marqueurs sériques maternels avec un résultat entre 1/1000 et 1/250

=> en 2017 :

- comprend la catégorie « sans motif médical (hors âge maternel isolé) »
- comprend les dépistages avec marqueurs sériques maternels avec un résultat entre 1/1000 et 1/50

(3) En 2020, résultat provisoire dans l'attente de l'activité d'un laboratoire.

ACTIVITÉ DES LABORATOIRES DE CYTOGÉNÉTIQUE

MODIFICATION DU RECUEIL DES INFORMATIONS À PARTIR DE 2019

Le recueil du rapport d'activité des laboratoires de cytogénétique a évolué à partir de 2019. A compter de cette date, les laboratoires transmettent à l'Agence de la biomédecine des informations détaillées au niveau du fœtus et non plus des données agrégées par indication, prélèvement et résultat. Cette évolution a été mise en œuvre dans un souci de simplification du processus de production des informations au niveau des laboratoires.

Ce changement a eu plusieurs conséquences :

- Le recueil n'est plus réalisé au niveau du prélèvement mais du fœtus, pour lequel plusieurs prélèvements peuvent avoir été réalisés ;
- En 2019, deux laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur rapport d'activité suite au changement de format ;
- En cas d'indications multiples, les règles de priorité ont été revues pour tenir compte au mieux de la nouvelle réglementation en vigueur pour le dépistage et le diagnostic prénatals de la trisomie 21.
Deux points d'attention :
 - Les règles de priorité données dans le rapport d'activité étaient différentes avant 2019 ;
 - Les indications rapportées dans les résultats correspondent à ce que le laboratoire a renseigné, même en cas de suspicion d'incohérence avec ces règles de priorité.

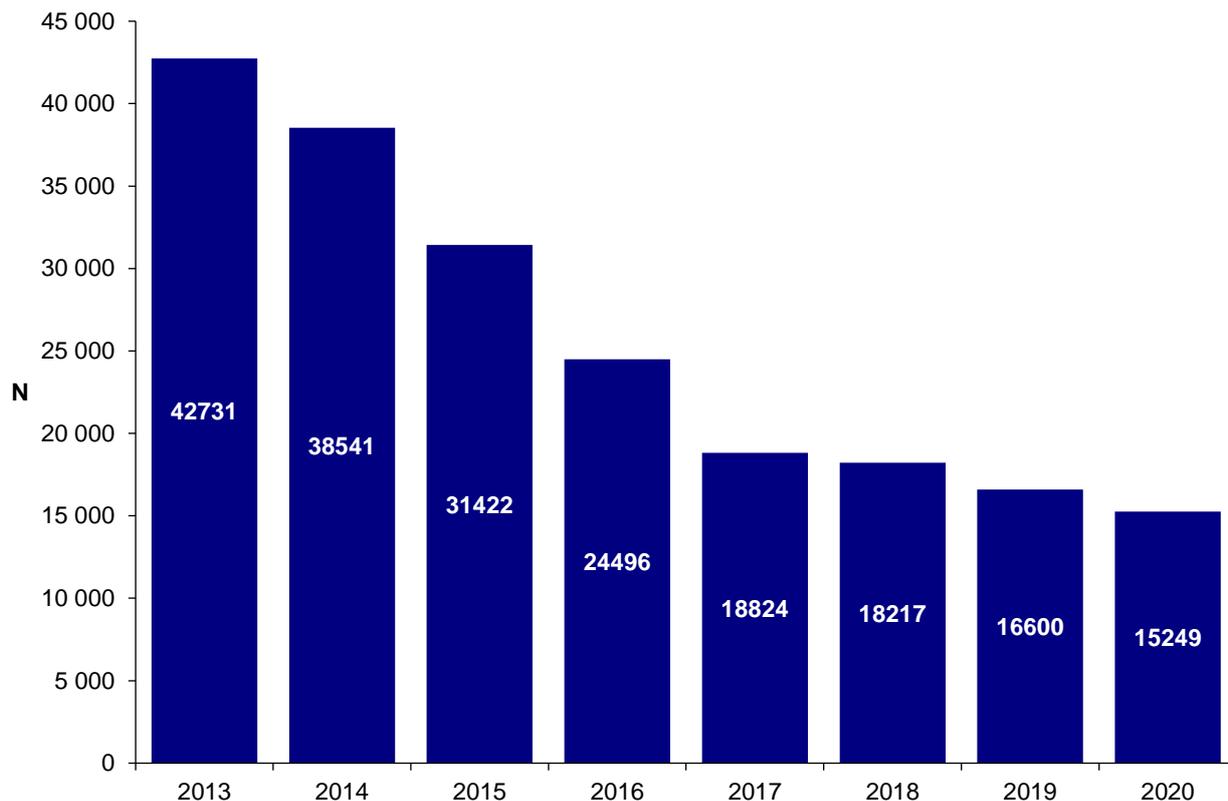
PRÉLÈVEMENTS

En 2020, 15 249 fœtus ont eu un examen du caryotype à partir d'un prélèvement invasif. Le nombre de prélèvements pour caryotypes fœtaux (figure DPN3) continue de décroître, avec une diminution de 64,3% entre 2013 et 2020. Cette diminution est toutefois moins marquée au cours des 2 dernières années, de 16,3% entre 2018 et 2020. Elle semble assez bien corrélée à la montée en charge de l'utilisation du dépistage par ADNcT21 (tableau DPN11).

Une partie de la diminution du nombre de caryotypes pourrait également être mise sur le compte d'une évolution des pratiques des laboratoires qui ne réalisent plus de caryotype systématique devant un signe d'appel échographique, mais uniquement l'analyse chromosomique sur puce à ADN qui est pratiquée sur un prélèvement invasif (ACPA ; figure DPN4). En effet, 26% des fœtus ont bénéficié d'un examen par ACPA non assorti d'un caryotype en 2020, contre 20% en 2019.

L'amniocentèse reste en 2020 la modalité de prélèvement la plus fréquente (tableau DPN9). Elle est réalisée pour 68% des analyses chromosomiques, alors que la biopsie de villosités chorales est réalisée dans 30% des cas, le prélèvement de sang fœtal représentant 0,8% des prélèvements.

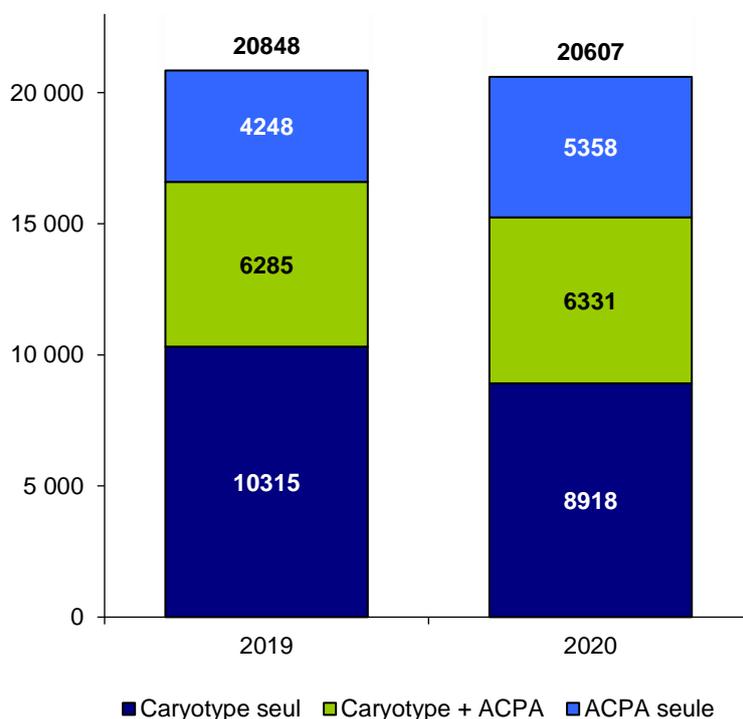
Figure DPN3. Evolution du nombre de fœtus ayant bénéficié d'un examen du caryotype de 2013 à 2020⁽¹⁾⁽²⁾



(1) Avant 2019, les résultats portent sur le nombre d'examens réalisés ; à partir de 2019, les résultats portent sur le nombre de fœtus ayant eu un examen.

(2) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité.

Figure DPN4. Nombre de fœtus ayant bénéficié d'un examen de cytogénétique en fonction du type d'examen de 2019 à 2020⁽¹⁾



(1) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité.

Tableau DPN9. Evolution des différents modes de prélèvements pour la réalisation des examens de cytogénétique de 2019 à 2020⁽¹⁾

Type de prélèvement	Nombre de fœtus	
	2019	2020
Liquide amniotique	14253	14027
Villosités choriales	6181	6176
Multiple	255	239
Sang fœtal	159	165

(1) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité.

ANOMALIES CHROMOSOMIQUES DIAGNOSTIQUÉES EN FONCTION DE L'INDICATION DU CARYOTYPE FŒTAL

Les résultats présentés dans ce chapitre regroupent les informations transmises pour les fœtus pour lesquels un examen de caryotype a été réalisé, accompagné ou non d'une ACPA. Les ACPA réalisées seules sont exclues et font l'objet d'un chapitre particulier.

Depuis 2016, nous observons une augmentation du nombre de diagnostics prénatals de trisomie 21 (1 910 en 2016, 2 045 en 2020), ceci dans un contexte de diminution du nombre de naissances et d'augmentation de l'âge des mères (données Insee) et une diminution du nombre de prélèvements invasifs (amniocentèse et biopsies de villosités choriales) (tableau DPN1, tableau DPN10). Rappelons qu'en 2020, près de 90% des femmes enceintes ont bénéficié d'un dépistage par MSM (voir chapitre « Activité des laboratoires réalisant le dosage des marqueurs sériques maternels »).

Parallèlement, les indications du caryotype fœtal se sont modifiées en fonction de l'évolution du dépistage de la trisomie 21 (tableau DPN11). A partir de 2016, le pourcentage de trisomies 21 diagnostiquées après le test ADNlcT21 augmente de façon importante, passant de 17,2% en 2016 à 37% en 2020 (tableau DPN15).

En 2020, 42,9% des diagnostics de trisomie 21 ont été posés suite à une biopsie de villosités choriales (figure DPN5), c'est-à-dire très précoce ; cette proportion traduit principalement la part des trisomies 21 dépistées par des anomalies échographiques. On observe une diminution progressive au fil des années de cette proportion (47,5% en 2014 ; 43,8% en 2016 ; données non présentées). Ce chiffre restera intéressant à surveiller dans les années à venir, en sachant que les recommandations préconisent une amniocentèse plutôt qu'une biopsie de villosités choriales lorsque le dépistage par le test ADNlc est positif.

Les trisomies 13 et 18 restent en très grande majorité diagnostiquées sur signes d'appel échographiques (tableau DPN15), leur nombre absolu (autour de 900 par an) est assez stable. Environ 55% des diagnostics sont faits sur villosités choriales donc au 1er trimestre de la grossesse (figure DPN5).

Le syndrome de Turner et les syndromes associés sont de moins en moins diagnostiqués en prénatal au fil des années (280 en 2018 ; 247 en 2020 ; tableau DPN10). Plus de 90% d'entre eux sont repérés sur signes d'appel échographiques dont plus de la moitié avec une clarté nucale supérieure à 3,5 mm (tableau DPN15). Probablement, les formes graves sont-elles toujours diagnostiquées aujourd'hui, au contraire des formes sans signe échographique qui étaient diagnostiquées fortuitement dans les années où le nombre de prélèvements invasifs était plus élevé.

De même, la diminution du nombre de diagnostics de dysgonosomies (syndrome de Klinefelter et associés, trisomie X, 47,XYY et associés) est le reflet de la diminution du nombre de prélèvements invasifs qui repéraient de façon fortuite ce type d'aneuploïdies des chromosomes sexuels, le plus souvent de bon pronostic. La même remarque vaut pour les anomalies chromosomiques a priori équilibrées (418 en 2016 et 328 en 2020 ; tableau DPN10).

Le diagnostic des « autres anomalies déséquilibrées » est important à considérer car il s'agit le plus souvent d'anomalies dont le pronostic est sévère. Nous notons que leur nombre absolu s'est longtemps situé entre 600 et 660 (incluant les triploïdies) malgré la diminution du nombre de naissances et la diminution importante du nombre de prélèvements invasifs, ce qui prouve que leur dépistage est resté efficace et permet de penser que le niveau de qualité de l'examen échographique est très bon en France. La diminution observée depuis 2016, poursuivie en 2020 (n=543) est à pondérer avec l'utilisation plus fréquente de l'analyse chromosomique sur puce à ADN en prénatal. Il est possible que, dans un certain nombre de cas, le caryotype n'ait pas été

comptabilisé parmi les anomalies mais l'anomalie chromosomique déséquilibrée diagnostiquée néanmoins. Une adaptation des rapports d'activité est prévue dans ce contexte pour les années à venir.

Ainsi, malgré la diminution importante du nombre de caryotypes fœtaux, le diagnostic prénatal de l'ensemble des anomalies chromosomiques graves reste stable. Le nombre de diagnostics des anomalies de bon pronostic découvertes fortuitement diminue. La stratégie de dépistage des anomalies chromosomiques s'améliore au bénéfice des femmes enceintes qui ont de moins en moins à subir un prélèvement invasif en lien avec une augmentation du recours à l'ADNIcT21.

Le tableau DPN13 évalue la fréquence des anomalies déséquilibrées diagnostiquées rapportées au nombre de caryotypes réalisés par indication, à partir de la répartition des caryotypes selon l'indication (tableau DPN11) et de la répartition des diagnostics par caryotypes (tableau DPN12). Il apparaît ainsi clairement que les indications du diagnostic prénatal chromosomique, avec la stratégie actuelle de dépistage, permettent, en réduisant le nombre de prélèvements invasifs, d'améliorer le rendement diagnostique avec en 2020, 24,9% des caryotypes réalisés qui présentent une anomalie déséquilibrée (comparé à 16% en 2016).

Il est intéressant de noter qu'en 2020, 81,5%, soit 842 des 1 033 caryotypes réalisés pour un « dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNIc », ont montré la présence d'une anomalie chromosomique fœtale déséquilibrée. En comparaison, 48,3% des caryotypes réalisés dans le cas d'une clarté nucale >3,5mm avant 13SA, 19,4% des signes d'appel échographiques (hors CN>3,5MM) et 17,6% des marqueurs sériques seuls avec risque >1/50 aboutissent à l'identification d'une anomalie chromosomique déséquilibrée.

Concernant le diagnostic de la trisomie 21, 73,2% des caryotypes réalisés pour un « dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNIc » ont identifié la présence d'une trisomie 21 fœtale (tableau DPN14).

Les résultats du caryotype en fonction du dépistage d'aneuploïdies sur ADNIc indiquent qu'en 2020, 742 des 880 ADNIcT21 positifs ont été confirmés par l'analyse du caryotype fœtal, soit 84,3% (tableau DPN16). Dans 14,4% des cas, le résultat du caryotype fœtal ne confirme pas le diagnostic, soulignant l'importance de la réalisation d'un diagnostic prénatal invasif de confirmation du dépistage utilisant l'ADNIc. Les données présentées dans le tableau DPN16 montrent également l'existence de faux négatifs et en 2020, 6 examens de l'ADNIc sont rapportés négatifs, alors que le résultat du caryotype fœtal établit le diagnostic de trisomie 21. Ces données feront l'objet d'un suivi.

Tableau DPN10. Anomalies chromosomiques diagnostiquées par caryotype fœtal de 2016 à 2020⁽¹⁾⁽²⁾

Nombre d'anomalies diagnostiquées	2016	2017	2018	2019	2020
T21 ⁽³⁾	1910	1967	1979	1930	2045
T18	719	664	677	653	644
T13	277	251	271	291	254
Syndrome de Turner ⁽⁴⁾	291	255	280	274	247
Autres dysgonosomies	104	92	79	72	51
Tri et Tétraploïdies ⁽⁵⁾	152	115	119	132	138
Autres anomalies déséquilibrées ⁽⁶⁾	470	467	436	450	405
Total anomalies déséquilibrées	3923	3811	3841	3830	3799
Anomalies équilibrées	418	392	377	367	328
Total anomalies	4341	4203	4218	4169	4112
Total fœtus avec résultat rendu	24496	18824	18217	16596	15226

(1) Le recueil est modifié à partir de 2019 : les résultats portent sur le nombre de fœtus ayant eu un examen et non plus sur le nombre d'examens.

(2) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité et le résultat est manquant pour 4 fœtus. En 2020, l'indication est manquante pour un fœtus, le résultat est manquant pour 23 fœtus.

(3) Y compris associée à une autre pathologie à partir de 2019.

(4) Et syndromes associés.

(5) Triploïdies seules jusqu'en 2019.

(6) Comprend les anomalies multiples sans T21 à partir de 2019.

Figure DPN5. Fréquence des modes de prélèvements selon les anomalies diagnostiquées en 2020

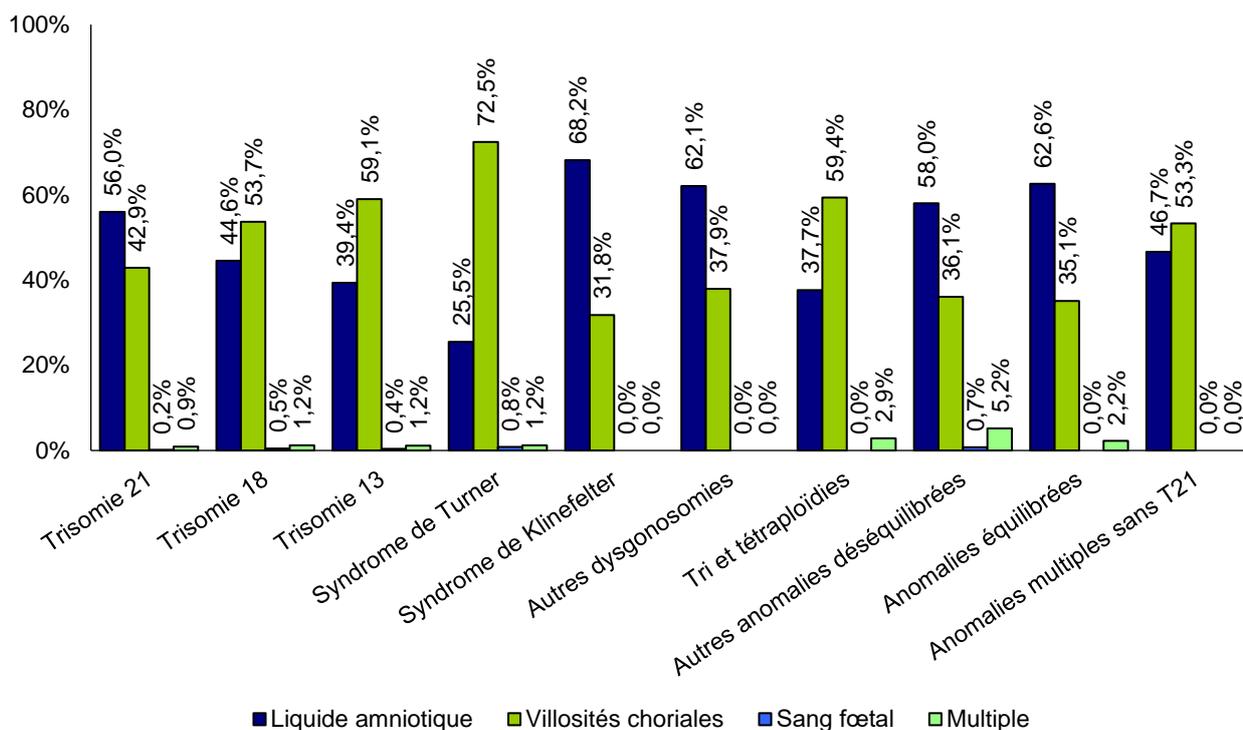


Tableau DPN11. Evolution de la répartition des caryotypes selon l'indication du prélèvement de 2016 à 2020⁽¹⁾⁽²⁾

Indication ⁽³⁾	Nombre de fœtus									
	2016		2017		2018		2019		2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc	414	1,7	606	3,2	799	4,4	1055	6,4	1033	6,8
Dépistage non exploitable d'aneuploïdie sur ADNlc	-	-	33	0,0	52	0,0	143	0,9	125	0,8
Anomalie chromosomique parentale	599	2,4	545	2,9	573	3,1	623	3,8	562	3,7
Signes d'appel échographique hors CN ≥3,5 mm	9084	37,1	7693	40,9	8048	44,2	7635	46,0	6977	45,8
Clarté nucale ≥3,5 mm avant 13SA (hygroma inclus)	2587	10,6	2301	12,2	2207	12,1	2173	13,1	2027	13,3
Marqueurs sériques seul avec risque ≥1/250	9190	37,5	5534	29,4	4486	24,6				
Marqueurs sériques seul avec risque ≥1/50							2340	14,1	2202	14,4
Marqueurs sériques seul avec risque entre 1/1000 et 1/50 ou inconnu							497	3,0	242	1,6
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	672	2,7	447	2,4	393	2,2	423	2,5	385	2,5
Convenance personnelle (y compris âge maternel ≥38 ans)	335	1,4	197	1,0	142	0,8	79	0,5	69	0,5
Autre indication	1615	6,6	1468	7,8	1517	8,3	1632	9,8	1626	10,7
Total	24496	100,0	18824	100,0	18217	100,0	16600	100,0	15248	100,0

(1) Le recueil est modifié à partir de 2019 : les résultats portent sur le nombre de fœtus ayant eu un examen et non plus sur le nombre d'examens.

(2) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité et le résultat est manquant pour 4 fœtus. En 2020, l'indication est manquante pour un fœtus, le résultat est manquant pour 23 fœtus.

(3) En cas d'indications multiples, il est demandé que ces indications soient priorisées dans l'ordre donné dans le tableau. L'ordre des priorités a été modifié en 2019. Par ailleurs, cette consigne n'est pas toujours respectée.

Tableau DPN12. Evolution de la répartition des diagnostics par caryotype d'anomalies déséquilibrées selon l'indication du prélèvement de 2016 à 2020⁽¹⁾⁽²⁾

Indication ⁽³⁾	Nombre de fœtus avec un résultat d'anomalie déséquilibrée									
	2016		2017		2018		2019		2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc	359	9,2	514	13,5	656	17,1	795	20,8	842	22,2
Dépistage non exploitable d'aneuploïdie sur ADNlc	-	-	4	0,1	4	0,1	8	0,2	17	0,4
Anomalie chromosomique parentale	58	1,5	55	1,4	51	1,3	64	1,7	46	1,2
Signes d'appel échographique hors CN ≥3,5 mm	1654	42,2	1458	38,3	1473	38,3	1373	35,8	1356	35,7
Clarté nucale ≥3,5 mm avant 13SA (hygroma inclus)	1007	25,7	1040	27,3	1056	27,5	947	24,7	980	25,8
Marqueurs sériques seul avec risque ≥1/250	738	18,8	649	17,0	536	14,0				
Marqueurs sériques seul avec risque ≥1/50							425	11,1	387	10,2
Marqueurs sériques risque seul risque entre 1/1000 et 1/50 ou inconnu							62	1,6	36	0,9
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	23	0,6	29	0,8	13	0,3	22	0,6	15	0,4
Convenance personnelle (y compris âge maternel ≥38 ans)	9	0,2	4	0,1	6	0,2	6	0,2	3	0,1
Autre indication	75	1,9	58	1,5	46	1,2	128	3,3	117	3,1
Total	3923	100,0	3811	100,0	3841	100,0	3830	100,0	3799	100,0

(1) Le recueil est modifié à partir de 2019 : les résultats portent sur le nombre de fœtus ayant eu un examen et non plus sur le nombre d'examens.

(2) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité et le résultat est manquant pour 4 fœtus. En 2020, l'indication est manquante pour un fœtus, le résultat est manquant pour 23 fœtus.

(3) En cas d'indications multiples, il est demandé que ces indications soient priorisées dans l'ordre donné dans le tableau. L'ordre des priorités a été modifié en 2019. Par ailleurs, cette consigne n'est pas toujours respectée.

Tableau DPN13. Evolution de la fréquence des anomalies déséquilibrées diagnostiquées rapportée au nombre de caryotypes réalisé par indication de 2016 à 2020⁽¹⁾⁽²⁾

Indication ⁽³⁾	% de fœtus avec anomalie déséquilibrée diagnostiquée				
	2016	2017	2018	2019	2020
Dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc	86,7	84,8	82,1	75,4	81,5
Dépistage non exploitable d'aneuploïdie sur ADNlc	-	12,1	7,7	5,6	13,6
Anomalie chromosomique parentale	9,7	10,1	8,9	10,3	8,2
Signes d'appel échographique hors CN $\geq 3,5$ mm	18,2	19,0	18,3	18,0	19,4
Clarté nucale $\geq 3,5$ mm avant 13SA (hygroma inclus)	38,9	45,2	47,8	43,6	48,3
Marqueurs sériques seul avec risque $\geq 1/250$	8,0	11,7	11,9		
Marqueurs sériques seul avec risque $\geq 1/50$				18,2	17,6
Marqueurs sériques risque seul risque entre 1/1000 et 1/50 ou inconnu				12,5	14,9
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	3,4	6,5	3,3	5,2	3,9
Convenance personnelle (y compris âge maternel ≥ 38 ans)	2,7	2,0	4,2	7,6	4,3
Autre indication	4,6	4,0	3,0	7,8	7,2
Total	16,0	20,2	21,1	23,1	24,9

(1) Le recueil est modifié à partir de 2019 : les résultats portent sur le nombre de fœtus ayant eu un examen et non plus sur le nombre d'examens.

(2) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité et le résultat est manquant pour 4 fœtus. En 2020, l'indication est manquante pour un fœtus, le résultat est manquant pour 23 fœtus.

(3) En cas d'indications multiples, il est demandé que ces indications soient priorisées dans l'ordre donné dans le tableau. L'ordre des priorités a été modifié en 2019. Par ailleurs, cette consigne n'est pas toujours respectée.

Tableau DPN14. Evolution de la fréquence des trisomies 21 diagnostiquées rapportées au nombre de caryotype selon l'indication de 2016 à 2020⁽¹⁾⁽²⁾

Indication ⁽³⁾	% de fœtus avec diagnostic de T21				
	2016	2017	2018	2019	2020
Dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc	79,5	74,9	66,1	64,7	73,2
Dépistage non exploitable d'aneuploïdie sur ADNlc	-	6,1	0,0	2,1	0,8
Anomalie chromosomique parentale	1,7	1,5	1,3	1,0	1,4
Signes d'appel échographique hors CN $\geq 3,5$ mm	5,0	5,0	5,2	4,0	5,1
Clarté nucale $\geq 3,5$ mm avant 13SA (hygroma inclus)	21,3	25,6	26,6	22,6	27,0
Marqueurs sériques seul avec risque $\geq 1/250$	5,8	9,0	9,5		
Marqueurs sériques seul avec risque $\geq 1/50$				15,5	14,8
Marqueurs sériques risque seul risque entre 1/1000 et 1/50 ou inconnu				8,2	10,7
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	1,2	3,8	1,8	2,8	1,0
Convenance personnelle (y compris âge maternel ≥ 38 ans)	1,8	1,0	0,0	2,5	2,9
Autre indication	1,4	0,8	0,7	1,4	1,2
Total	7,8	10,4	10,9	11,6	13,4

(1) Le recueil est modifié à partir de 2019 : les résultats portent sur le nombre de fœtus ayant eu un examen et non plus sur le nombre d'examens.

(2) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité et le résultat est manquant pour 4 fœtus. En 2020, l'indication est manquante pour un fœtus, le résultat est manquant pour 23 fœtus.

(3) En cas d'indications multiples, il est demandé que ces indications soient priorisées dans l'ordre donné dans le tableau. L'ordre des priorités a été modifié en 2019. Par ailleurs, cette consigne n'est pas toujours respectée.

Tableau DPN15. Evolution de la répartition des principales indications selon le type d'anomalies fœtales diagnostiquées par caryotype de 2016 à 2020

Anomalies chromosomiques détectées en 2016	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Dépistage positif sur ADNic		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	1910
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
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	1007	25,7	1654	42,2	9	0,2	359	9,2	156	4,0	3923
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	9190	37,5	2587	10,6	9084	37,1	335	1,4	414	1,7	2886	11,8	24496

Anomalies chromosomiques détectées en 2017	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Dépistage sur ADNlc				Autres indications		Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autres signes échographiques				positif		non exploitable				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Trisomie 21	496	25,2	589	29,9	387	19,7	2	0,1	454	23,1	2	0,1	37	1,9	1967
Trisomie 18	31	4,7	202	30,4	379	57,1	0	0,0	42	6,3	0	0,0	10	1,5	664
Trisomie 13	13	5,2	55	21,9	172	68,5	0	0,0	10	4,0	0	0,0	1	0,4	251
Syndrome de Turner et syndromes associés	20	7,8	118	46,3	105	41,2	1	0,4	0	0,0	0	0,0	11	4,3	255
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	16	41,0	4	10,3	14	35,9	0	0,0	1	2,6	0	0,0	4	10,3	39
Trisomie X	10	47,6	2	9,5	5	23,8	1	4,8	0	0,0	0	0,0	3	14,3	21
Autres dysgonosomies	6	18,8	11	34,4	14	43,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,1	32
Triploïdies	8	7,0	7	6,1	95	82,6	0	0,0	1	0,9	1	0,9	3	2,6	115
Autres anomalies déséquilibrées	49	10,5	52	11,1	287	61,5	0	0,0	6	1,3	1	0,2	72	15,4	467
Total anomalies déséquilibrées	649	17,0	1040	27,3	1458	38,3	4	0,1	514	13,5	4	0,1	142	3,7	3811
Anomalies a priori équilibrées	46	11,7	10	2,6	67	17,1	1	0,3	1	0,3	1	0,3	266	67,9	392
Total caryotypes effectués	5534	29,4	2301	12,2	7693	40,9	197	1,0	606	3,2	33	0,2	2460	13,1	18824

Anomalies chromosomiques détectées en 2018	Marqueurs sériques avec risque $\geq 1/250$		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Dépistage sur ADNic				Autres indications		Total
			Clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$		Autres signes échographiques				positif		non exploitable				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Trisomie 21	425	21,5	586	29,6	418	21,1	0	0,0	528	26,7	0	0,0	22	1,1	1979
Trisomie 18	21	3,1	195	28,8	370	54,7	1	0,1	83	12,3	0	0,0	7	1,0	677
Trisomie 13	9	3,3	57	21,0	165	60,9	0	0,0	34	12,5	0	0,0	6	2,2	271
Syndrome de Turner et syndromes associés	16	5,7	139	49,6	120	42,9	1	0,4	0	0,0	1	0,4	3	1,1	280
Syndrome de Klinefelter et syndromes associés	7	21,2	3	9,1	15	45,5	1	3,0	4	12,1	0	0,0	3	9,1	33
Trisomie X	6	27,3	3	13,6	9	40,9	0	0,0	1	4,5	0	0,0	3	13,6	22
Autres dysgonosomies	5	20,8	4	16,7	13	54,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	8,3	24
Triploïdies	8	6,7	12	10,1	97	81,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,7	119
Autres anomalies déséquilibrées	39	8,9	57	13,1	266	61,0	3	0,7	6	1,4	3	0,7	62	14,2	436
Total anomalies déséquilibrées	536	14,0	1056	27,5	1473	38,3	6	0,2	656	17,1	4	0,1	110	2,9	3841
Anomalies a priori équilibrées	43	11,4	9	2,4	52	13,8	0	0,0	2	0,5	0	0,0	271	71,9	377
Total caryotypes effectués	4486	24,6	2207	12,1	8048	44,2	142	0,8	799	4,4	52	0,3	2483	13,6	18217

Anomalies chromosomiques détectées en 2019 ⁽¹⁾⁽²⁾	Dépistage sur ADNc positif		Dépistage sur ADNc non exploitable		SAE hors CN $\geq 3,5$ mm		SAE clarté nucale $\geq 3,5$ mm		Marqueurs sériques $\geq 1/50$		Sans motif médical		Autres indications		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
T21 ⁽³⁾	683	35,4	3	0,2	306	15,9	492	25,5	362	18,8	2	0,1	82	4,2	1930	100,0
T18	80	12,3	1	0,2	341	52,2	186	28,5	11	1,7	2	0,3	32	4,9	653	100,0
T13	21	7,2	-	-	173	59,5	61	21,0	13	4,5	-	-	23	7,9	291	100,0
Syndrome de Turner ⁽⁴⁾	2	0,7	1	0,4	125	45,6	123	44,9	9	3,3	1	0,4	13	4,7	274	100,0
Autres dysgonosomies	1	1,4	-	-	37	51,4	16	22,2	8	11,1	1	1,4	9	12,5	72	100,0
Tri et Tétraploïdies ⁽⁵⁾	1	0,8	-	-	100	75,8	12	9,1	3	2,3	-	-	16	12,1	132	100,0
Autres anomalies déséquilibrées ⁽⁶⁾	4	0,9	3	0,7	281	62,4	53	11,8	19	4,2	-	-	90	20,0	450	100,0
Total anomalies déséquilibrées	795	20,8	8	0,2	1373	35,8	947	24,7	425	11,1	6	0,2	276	7,2	3830	100,0
Anomalies équilibrées	5	1,4	2	0,5	54	14,7	18	4,9	14	3,8	-	-	274	74,7	367	100,0
Total fœtus avec résultat rendu	1055	6,4	143	0,9	7634	46,0	2173	13,1	2340	14,1	79	0,5	3172	19,1	16596	100,0

(1) Le recueil est modifié à partir de 2019 : les résultats portent sur le nombre de fœtus ayant eu un examen et non plus sur le nombre d'examens.

(2) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité et le résultat est manquant pour 4 fœtus. En 2020, l'indication est manquante pour un fœtus, le résultat est manquant pour 23 fœtus.

(3) Y compris associée à une autre pathologie à partir de 2019.

(4) Et syndromes associés.

(5) Triploïdies seules jusqu'en 2019.

(6) Comprend les anomalies multiples sans T21 à partir de 2019.

Anomalies chromosomiques détectées en 2020 ⁽¹⁾⁽²⁾	Dépistage sur ADNc positif		Dépistage sur ADNc non exploitable		SAE hors CN $\geq 3,5$ mm		SAE clarté nucale $\geq 3,5$ mm		Marqueurs sériques $\geq 1/50$		Sans motif médical		Autres indications		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
T21 ⁽³⁾	756	37,0	1	0,0	355	17,4	547	26,7	326	15,9	2	0,1	58	2,8	2045	100,0
T18	53	8,2	1	0,2	359	55,7	163	25,3	11	1,7	-	-	57	8,9	644	100,0
T13	24	9,4	-	-	133	52,4	63	24,8	11	4,3	-	-	23	9,1	254	100,0
Syndrome de Turner ⁽⁴⁾	-	-	-	-	120	48,6	116	47,0	4	1,6	-	-	7	2,8	247	100,0
Autres dysgonosomies	3	5,9	-	-	25	49,0	13	25,5	7	13,7	-	-	3	5,9	51	100,0
Tri et Tétraploïdies ⁽⁵⁾	-	-	1	0,7	105	76,1	18	13,0	6	4,3	-	-	8	5,8	138	100,0
Autres anomalies déséquilibrées ⁽⁶⁾	6	1,5	14	3,5	251	62,0	58	14,3	21	5,2	1	0,2	54	13,3	405	100,0
Total anomalies déséquilibrées	842	22,2	17	0,4	1356	35,7	980	25,8	387	10,2	3	0,1	214	5,6	3799	100,0
Anomalies équilibrées	3	0,9	1	0,3	61	18,6	11	3,4	14	4,3	-	-	238	72,6	328	100,0
Total fœtus avec résultat rendu	1032	6,8	125	0,8	6969	45,8	2024	13,3	2199	14,4	69	0,5	2808	18,4	15226	100,0

(1) Le recueil est modifié à partir de 2019 : les résultats portent sur le nombre de fœtus ayant eu un examen et non plus sur le nombre d'examens.

(2) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité et le résultat est manquant pour 4 fœtus. En 2020, l'indication est manquante pour un fœtus, le résultat est manquant pour 23 fœtus.

(3) Y compris associée à une autre pathologie à partir de 2019.

(4) Et syndromes associés.

(5) Triploïdies seules jusqu'en 2019.

(6) Comprend les anomalies multiples sans T21 à partir de 2019.

Figure DPN6. Evolution du nombre de trisomies 21 diagnostiquées selon l'indication de 2010 à 2020

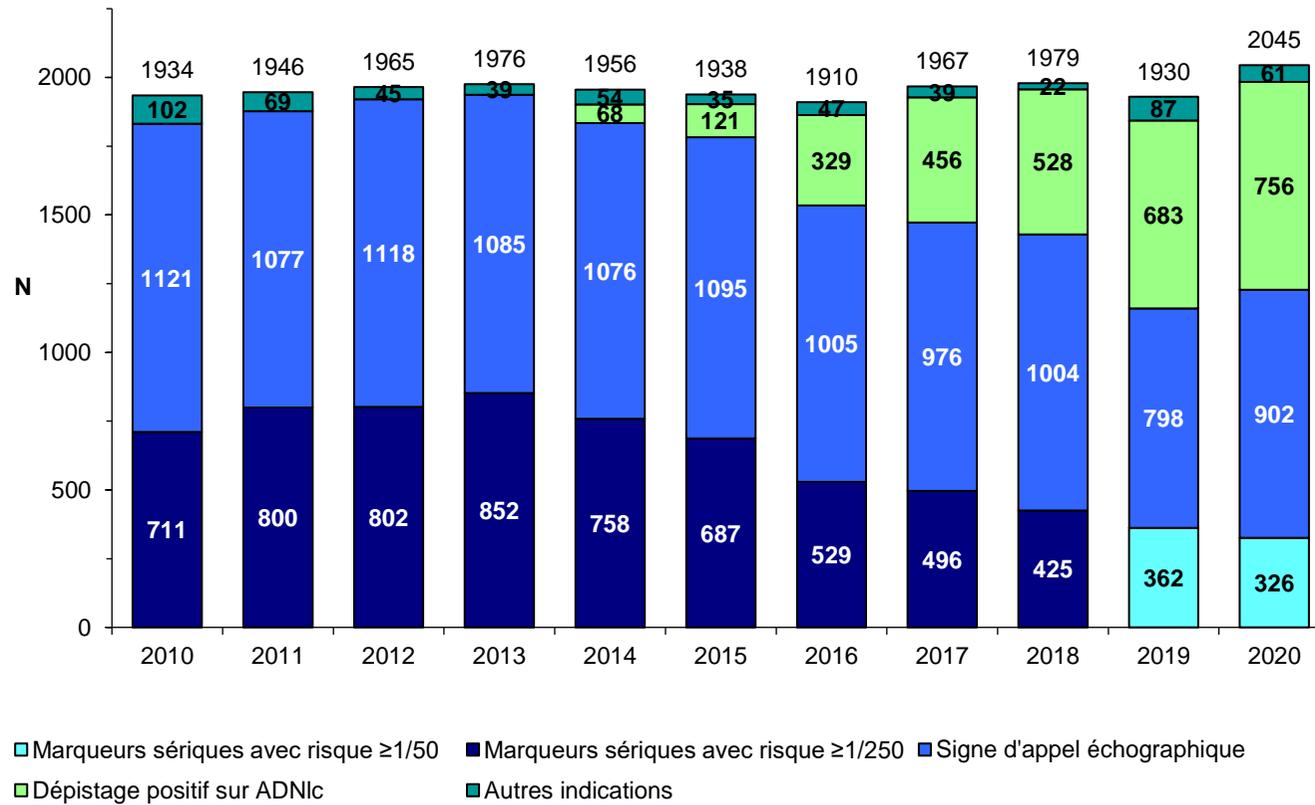


Tableau DPN16. Evolution du résultat du caryotype en fonction du résultat du dépistage d'aneuploïdies sur ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel de 2016 à 2020⁽¹⁾⁽²⁾

Résultat du dépistage sur ADNic ⁽³⁾		Absence d'anomalie	T21	T18	T13	Dysgonosomie	Autre anomalies déséquilibrées	Anomalie équilibrées	Total
2016	T21	14	329	-	-	1	1	1	346
	T18	9	-	22	-	-	-	-	31
	T13	6	-	-	6	-	-	-	12
	Autre anomalie	6	-	-	-	-	-	-	6
	Inconnu	19	-	-	-	-	-	-	19
2017	T21	47	442	1	-	-	3	-	493
	T18	17	5	40	-	-	2	-	64
	T13	19	-	-	10	-	-	-	29
	Autre anomalie	8	-	-	-	1	2	1	12
	Non exploitable	28	2	-	-	-	2	1	33
	Inconnu	-	7	1	-	-	-	-	8
2018 ⁽⁴⁾	T21	97	523	5	-	1	2	2	630
	T18	19	-	78	-	1	1	-	99
	T13	22	-	-	34	1	1	-	58
	Autre anomalie	14	-	-	-	2	2	-	18
	Non exploitable	42	-	-	-	1	3	-	46
2019	Négatif	524	4	1	-	8	19	10	567
	T21	169	673	1	3	1	-	1	850
	T18	32	-	102	1	1	7	-	147
	T13	43	2	1	31	-	3	-	83
	Dysgonosomie ou autre anomalie déséquilibrée	3	-	-	-	-	1	-	9
	Non exploitable	162	4	1	-	1	6	3	184
	Inconnu	66	32	5	2	1	2	1	117
2020	Négatif	552	6	5	1	9	30	8	612
	T21	128	742	5	-	-	2	1	880
	T18	42	-	100	-	1	3	-	150
	T13	53	1	3	42	1	3	2	108
	Dysgonosomie ou autre anomalie déséquilibrée	18	-	-	-	1	7	-	31
	Non exploitable	124	3	2	-	-	16	1	153
	Inconnu	41	36	2	2	1	2	1	93

(1) Le recueil est modifié à partir de 2019 : les résultats portent sur le nombre de fœtus ayant eu un examen et non plus sur le nombre d'examens.

(2) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité et le résultat est manquant pour 4 fœtus. En 2020, l'indication est manquante pour un fœtus, le résultat est manquant pour 23 fœtus.

(3) Quelle que soit l'indication.

(4) En 2018, des difficultés de recueil pour certains laboratoires ont provoqué un léger décalage pour les résultats du dépistage par ADNic entre les différents tableaux : dans le tableau DPN16, on dénombre 6 dépistages positifs supplémentaires (799+6=805) et 6 dépistages non exploitables en moins (52-6=46), 5 caryotypes T21 en moins pour un dépistage positif (528-5=523).

RECHERCHE D'ANOMALIES CHROMOSOMIQUES PAR ANALYSE MOLÉCULAIRE

Nous observons (figure DPN4) une augmentation continue de l'utilisation de l'ACPA avec 11 689 examens en 2020 contre 9 364 en 2018 (+24,8%). Depuis 2019, une ACPA est réalisée, seule ou associée à un caryotype, dans plus de la moitié des examens prescrits en cytogénétique prénatale.

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, en cours d'évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS), n'est pas à la nomenclature des actes de biologie médicale pour cette indication alors que son utilisation en situation prénatale s'est largement renforcée depuis plusieurs années. L'intérêt de cet examen est d'identifier des anomalies chromosomiques de petite taille non décelables par le caryotype.

Les résultats de 11 661 ACPA réalisés en 2020 sont présentés dans le tableau DPN17. Le taux d'anomalies pathogènes diagnostiquées en 2020 est de 6,9% (n=802) toutes indications confondues. De plus, 1,3% des examens effectués aboutissent à l'identification d'un variant de signification inconnue (VSI).

Dans le cas de signes d'appel échographiques hors clarté nucale >3,5mm, une anomalie pathogène est identifiée dans 6,6% et un VSI chez 1,3% des fœtus étudiés. L'observation d'une clarté nucale >3,5mm avant 13 SA est associée à la découverte d'une anomalie pathogène dans 7,8% des cas. Un nombre limité d'ACPA est réalisé à la suite d'un dépistage par ADNc positif (n=57) ou non exploitable (n=84), permettant le diagnostic d'une anomalie chromosomique dans respectivement 15,8% et 7,1% des cas.

Enfin, une anomalie du caryotype peut constituer l'indication de l'ACPA ; dans ce cas, plus de la moitié des examens confirment l'anomalie chromosomique.

Tableau DPN17. Résultat des ACPA selon l'indication en 2020⁽¹⁾⁽²⁾

Indication ⁽³⁾	Sans confirmation par caryotype			Avec confirmation par caryotype			Total		
	Absence d'anomalie pathogène	Anomalie pathogène	VSI ⁽⁴⁾	Absence d'anomalie pathogène	Anomalie pathogène	VSI ⁽⁴⁾	Absence d'anomalie pathogène	Anomalie pathogène	VSI ⁽⁴⁾
Dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc	31	1	0	17	8	0	48	9	0
Dépistage non exploitable d'aneuploïdie sur ADNlc	61	1	2	14	5	1	75	6	3
Anomalie chromosomique parentale	19	6	1	76	10	3	95	16	4
Signes d'appel échographique hors CN $\geq 3,5$ mm	3707	196	43	4247	377	68	7954	573	111
Clarté nucale $\geq 3,5$ mm avant 13SA (hygroma inclus)	507	33	7	807	88	9	1314	121	16
Marqueurs sériques seul avec risque $\geq 1/50$	311	3	2	270	14	5	581	17	7
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	110	1	0	58	2	2	168	3	2
Convenance personnelle (y compris âge maternel ≥ 38 ans)	45	1	0	3	0	0	48	1	0
Autre indication	253	5	5	134	11	0	387	16	5
Anomalie du caryotype	-	-	-	39	40	2	39	40	2

(1) Le recueil est modifié à partir de 2019 : les résultats portent sur le nombre de fœtus ayant eu un examen et non plus sur le nombre d'examens.

(2) En 2019, 2 laboratoires ont été dans l'impossibilité de transmettre leur activité et le résultat est manquant pour 40 fœtus. En 2020, l'indication est manquante pour 2 fœtus et le résultat est manquant pour 7 fœtus.

(3) En cas d'indications multiples, il est demandé que ces indications soient priorisées dans l'ordre donné dans le tableau. Cette consigne n'est pas toujours respectée.

(4) VSI = variant de signification inconnue.

ACTIVITÉ DES LABORATOIRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

PRÉLÈVEMENTS SUR TISSUS ANNEXIELS EMBRYONNAIRES OU FŒTAUX

On entend par prélèvement sur tissus annexiels embryonnaires ou fœtaux un prélèvement invasif, le plus souvent une amniocentèse ou une biopsie de villosités choriales.

Les différentes maladies pour lesquelles un diagnostic prénatal est fait par la génétique moléculaire sur prélèvement invasif (tableaux DPN18 à 20) 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 comparables d'une année à l'autre.

En 2020, l'activité de diagnostic prénatal en génétique moléculaire a concerné 2 712 fœtus pour 402 maladies génétiques différentes (selon la classification ORPHANET). Ces maladies sont pour la plupart extrêmement rares (tableau DPN19). Toutefois, les 21 maladies décrites dans le tableau DPN18 représentent encore près de 2/3 (64,3%) des examens réalisés. De manière attendue en raison de sa fréquence parmi les maladies rares, la mucoviscidose reste 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.

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.

Entre 2016 et 2020, 463 recherches d'amyotrophie spinale ont été réalisées sur signe d'appel échographique pour 1 seul diagnostic posé. Ces données permettent de s'interroger sur la pertinence de cette indication. Inversement, sur la même période 2016-2020, les signes d'appel échographiques ont conduit à la réalisation de 132 examens pour suspicion d'une sclérose tubéreuse de Bourneville avec 111 diagnostics confirmés soit 84% (tableau DPN18). Ces données sont certainement à mettre en relation avec l'augmentation régulière de la qualité des examens échographiques ainsi que la présence de signes d'appel quasi-pathognomoniques de cette maladie rare.

Le développement des nouvelles techniques d'étude de l'ADN (séquençage de nouvelle génération ou NGS) commence à trouver sa place dans le registre du diagnostic prénatal en lien avec l'observation de signes d'appel échographiques. En 2020, 11 laboratoires ont indiqué avoir réalisé des techniques d'analyse de panels de gènes et 4 des analyses de l'exome ; en 2019, 11 laboratoires analysaient déjà des panels mais un seul l'exome en prénatal. Plus de 300 examens (de panels ou d'exomes) ont été réalisés en 2020, avec un diagnostic confirmant l'atteinte fœtale dans près d'un quart des cas (tableau DPN20).

Lorsque le diagnostic de la maladie génétique est confirmé, la grossesse est le plus souvent interrompue, compte-tenu de la gravité des affections et de la connaissance familiale de la maladie. Les informations recueillies à partir des données fournies par les laboratoires indiquaient un taux important de données manquantes en raison des perdus de vue (25,8% en 2018). Ce taux important des issues de grossesse inconnues a conduit l'Agence de la biomédecine à mettre en place de nouvelles modalités de recueil de cette information. Depuis 2019, le recueil des issues de grossesses n'est plus demandé aux laboratoires mais fourni par les CPDPN (<https://rams.agence-biomedecine.fr/centres-pluridisciplinaires-de-diagnostic-prenatal>).

Tableau DPN18. Evolution de l'activité de génétique moléculaire par pathologie de 2016 à 2020

	Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus atteints				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Autosomique récessif										
Mucoviscidose	346	383	418	346	349	48	58	48	54	55
• Antécédent familial	113	150	139	119	127	36	46	40	39	40
• Signe d'appel échographique	233	233	279	227	222	12	12	8	15	15
Amyotrophie spinale	172	166	178	152	148	18	13	17	17	9
• Antécédent familial	96	77	62	59	59	18	12	17	17	9
• Signe d'appel échographique	76	89	116	93	89	0	1	0	0	0
Drépanocytose	166	181	179	151	168	38	49	41	32	46
Béta-Thalassémie	14	19	23	23	12	6	4	11	6	5
Polykystose rénale	18	25	15	26	16	5	8	2	8	6
• Antécédent familial	16	24	15	21	11	5	7	2	6	5
• Signe d'appel échographique	2	1	0	5	5	0	1	0	2	1
Lié à l'X										
Adrénoleucodystrophie	9	10	5	6	6	4	7	3	3	2
Myopathie de Duchenne et Becker	39	46	42	66	45	13	22	21	32	19
Hémophilie	25	28	28	19	21	11	11	14	15	10
Syndrome de l'X-fragile	100	142	118	108	94	34	50	34	27	31
Syndrome de Rett	12	14	6	11	8	0	0	0	0	1
Autosomique dominant										
Dystrophie myotonique de Steinert	194	178	225	206	225	24	29	25	32	29
• Antécédent familial	50	50	54	57	53	21	22	23	28	24
• Signe d'appel échographique	144	128	171	149	172	3	7	2	4	5
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	5	14	10	8	4	2	4	7	2	1
Maladie de Huntington	35	35	42	26	31	18	19	22	12	15
Neurofibromatose de type 1	42	27	38	33	33	19	13	15	14	16
Sclérose tubéreuse de Bourneville	64	57	54	53	59	30	18	23	23	33
• Antécédent familial	35	30	33	31	26	2	2	7	4	1
• Signe d'appel échographique	29	27	21	22	33	28	16	16	19	32
Achondroplasie	158	166	122	120	127	33	18	19	18	21
• Antécédent familial	11	12	7	5	4	2	3	3	0	0
• Signe d'appel échographique	147	154	115	115	123	31	15	16	18	21
Rétinoblastome	8	9	5	13	7	3	3	3	3	2
Hypochondroplasie	90	35	40	36	41	1	2	0	3	3
• Antécédent familial	46	0	0	3	0	1	0	0	2	0
• Signe d'appel échographique	44	35	40	33	41	0	2	0	1	3
Autres										
Disomies uniparentales	257	227	165	153	166	0	1	3	2	3
Syndrome de Prader-Willi	125	126	156	140	182	2	2	2	5	7
• Antécédent familial	5	6	6	20	9	0	0	0	0	0
• Signe d'appel échographique	120	120	150	120	173	2	2	2	5	7
Syndrome d'Angelman sur antécédent familial	10	4	5	3	3	0	1	0	1	0
Autres affections	669	761	768	737	967	198	204	214	207	253
Total	2558	2653	2642	2436	2712	507	536	524	516	567

Tableau DPN19. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie : liste des autres pathologies recherchées en 2020

Le tableau est téléchargeable au format Excel.

Tableau DPN20. Analyses de génétique moléculaire : panels et exomes de 2019 à 2020

	Panel de gènes		Exome	
	2019	2020	2019	2020
Nombre de fœtus étudiés	129	124	23	190
Nombre de fœtus atteints	41	32	7	41

PRÉLÈVEMENTS NON INVASIFS À VISÉE DIAGNOSTIQUE

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

Actuellement, les indications pour une analyse de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (ADNlc) ayant fait l'objet d'une recommandation de la Haute Autorité de Santé (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 ».

Nous présentons dans ce rapport pour la première fois cette année les données relatives au diagnostic prénatal non invasif de maladies monogéniques.

Détermination du rhésus fœtal et autres typages

Dans son rapport de 2011, la HAS précise que la détermination prénatale du génotype 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. Cet examen bénéficie d'une prise en charge par l'assurance maladie depuis juin 2017, c'est pourquoi une augmentation significative du nombre de femmes testées avait déjà été notée avec plus de 20 000 tests en 2017 et près de 70 000 en 2018 (Tableau DPN21). En 2020, 76 723 examens ont été réalisés (tableau DPN21). Le rhésus fœtal est négatif pour 26 221 (34,2%) prélèvements en 2020 (Tableau DPN22).

Selon les recommandations en vigueur, entre 10 et 15% des femmes enceintes devraient bénéficier de cet examen, soit environ 80 000 à 120 000 tests annuels. Le nombre d'exams réalisés continuera d'être surveillé.

Tableau DPN21. Evolution du nombre de grossesses avec typage fœtal réalisé sur ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel de 2016 à 2020

	Nombre de Fœtus				
	2016	2017	2018	2019	2020
Détermination du rhésus fœtal	5481	20226	69131	83800	76723
Détermination autre typage	206	341	434	394	493

Tableau DPN22. Détermination du rhésus fœtal : évolution de 2016 à 2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Détermination du rhésus fœtal par ADNlc					
• Nombre de grossesses étudiées	5481	20226	69131	83800	76723
• Nombre de grossesses avec fœtus Rh ⁻⁽¹⁾	-	6735	21637	27451	26221
• % de grossesses avec fœtus Rh-	-	33,3	31,3	32,8	34,2

(1) Non recueilli en 2016.

Détermination du sexe fœtal

La détermination du sexe fœtal dans le sang maternel reste exceptionnelle (545 examens en 2020) et ses indications sont très spécifiques. L'indication majoritaire est représentée par le cas des maladies récessives liées au chromosome X, pour éviter une biopsie de villosités chorales aux fœtus de sexe féminin. Les grossesses à risque d'hyperplasie congénitale des surrénales, dans le but de prévenir le risque de virilisation chez un fœtus féminin, ou des investigations dans le cadre d'une variation du développement sexuel (VDS) représentent les 2 autres indications de cet examen. Le nombre d'examens est plutôt stable ces dernières années (tableau DPN23) avec un peu plus de 500 déterminations du sexe fœtal par an. Les examens pour convenance personnelle sont interdits en France.

Tableau DPN23. Détermination du sexe fœtal sur ADNic : évolution des indications de 2016 à 2020

	Nombre de détermination du sexe fœtal				
	2016	2017	2018	2019	2020
Maladies liées à l'X	421	414	395	412	423
Hyperplasie congénitale des surrénales	69	93	64	67	57
Variation du développement sexuel	21	45	53	71	62
Autre	3	7	13	1	3
Total	514	559	525	551	545

Examen de l'ADNc et maladies monogéniques

L'examen de l'ADN libre circulant dans le sang maternel est en cours d'exploration pour une utilisation adaptée dans le parcours conduisant au diagnostic prénatal de certaines maladies monogéniques. Les situations de recours à ces examens sont principalement la recherche de la mutation d'origine paternelle, dans le cas de maladies transmises selon un mode autosomique récessif ou dominant, ou la recherche d'une mutation *de novo* dans l'ADN fœtal. Le résultat de cet examen, selon le contexte, conduit à adapter le suivi de la grossesse, parfois sans geste invasif.

Les données sont présentées dans le tableau DPN24, avec une augmentation notable au cours des 4 dernières années de cette activité.

En 2020, 5 laboratoires ont déclaré une activité et 111 examens ont été réalisés pour 15 maladies génétiques différentes. Les situations les plus fréquentes sont représentées par la recherche de la mutation paternelle dans le gène *CFTR*, responsable de la mucoviscidose (45 examens) et la recherche de la mutation du gène *FGFR3* dans le cas de suspicion d'achondroplasie (40 examens). Le nombre faible de confirmations diagnostiques en 2020 est dû à différents facteurs et devra faire l'objet d'investigations supplémentaires. En fonction de ces données, il sera important de clarifier dans le futur les parcours de soins associés à ces nouvelles indications.

Tableau DPN24. Evolution du diagnostic non invasif de maladies monogéniques de 2017 à 2020

	2017	2018	2019	2020
Nombre d'examens	55	53	77	111
Nombre d'examens positifs	14	19	19	37
Nombre de confirmation diagnostique	10	17	18	4

ACTIVITÉ DES LABORATOIRES DE BIOCHIMIE FŒTALE

MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

Le nombre d'examens réalisés à la recherche de maladies métaboliques par méthode biochimique est assez faible car, de plus en plus, les analyses consistent en la recherche de variants génétiques en génétique moléculaire.

Les maladies héréditaires du métabolisme constituent un groupe hétérogène de pathologies dont la plupart sont très rares. Les manifestations cliniques sont variées en raison des multiples voies métaboliques qui peuvent être touchées. 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.

Ces maladies peuvent être recherchées chez le fœtus en cas d'antécédent familial (tableaux DPN25 et DPN26).

Les examens de biochimie sont surtout motivés par des signes d'appel échographiques, avec fréquemment plus de 300 tests par an (tableaux DPN25, DPN27 et DPN28). Dans ce cas, les signes d'appel échographiques sont variés. 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'observation de signes d'appel échographiques, un panel d'examens permettant de rechercher plusieurs pathologies héréditaires métaboliques est généralement réalisé. La proportion de tests, réalisés dans le cadre de signes d'appel échographiques, aboutissant à un diagnostic d'affection fœtale varie entre 4,8% en 2016 et 2,4% en 2020 (tableau DPN25).

Tableau DPN25. Biochimie fœtale : maladies héréditaires du métabolisme, évolution de 2016 à 2020⁽¹⁾

Maladies héréditaires du métabolisme suspectée :	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus atteints				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
• sur antécédent familial	16	19	17	6	10	2	2	4	2	0
• sur signes d'appel échographique	332	295	295	382	329	16	9	8	15	8
Total	348	314	312	388	339	18	11	12	17	8

(1) Le recueil a été modifié à partir de 2017 pour éviter les doubles comptes pour les fœtus présentant plusieurs signes.

Tableau DPN26. Maladies héréditaires du métabolisme recherchées pour antécédent familial : évolution par groupe de pathologie de 2016 à 2020

	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus atteints				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Maladies de surcharges lysosomales	9	13	13	3	8	1	2	4	0	0
Aciduries organiques	3	7	0	2	0	0	0	0	1	0
Aminoacidopathies	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0
Anomalies du métabolisme du cholestérol	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
Autres diagnostics	4	2	2	1	0	1	0	0	1	0

Tableau DPN27. Maladies héréditaires du métabolisme recherchées sur signes d'appel échographiques : évolution par signe d'appel de 2016 à 2020

	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus atteints				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
RCIU / anomalie des membres / anomalie des organes génitaux externes	175	145	156	220	156	6	1	2	6	4
Hygroma anasarque œdème épanchement	146	128	129	139	144	9	4	5	8	4
Autres	8	17	17	22	29	0	2	0	0	0
Colon hyperéchogène	3	5	2	1	0	1	2	1	1	0

Tableau DPN28. Maladies héréditaires détectées sur signes d'appel échographiques : évolution par pathologie de 2016 à 2020

	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus atteints				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Smith Lemli Opitz	178	147	162	182	181	6	2	2	2	4
Maladies lysosomales / péroxyosomales	135	141	136	140	145	9	4	5	8	4
Cystinurie-lysinurie	6	7	6	60	3	2	3	1	4	0

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 suspicion d'une variation de la différenciation sexuelle (VDS) à l'examen échographique ou lors d'une discordance constatée entre le sexe chromosomique déterminé à partir du caryotype déjà réalisé pour une autre indication et le sexe observé à l'échographie ;
- Lors de la découverte à l'échographie fœtale d'un goitre, évocateur d'une dysthyroïdie fœtale.

Ces situations sont rares et peuvent être causées par différentes pathologies. Les dosages hormonaux permettent d'orienter le diagnostic étiologique. Le diagnostic prénatal permet une prise en charge aussi précoce que 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 CPDPN.

En 2020, des dosages hormonaux ont été effectués chez 117 fœtus (tableau DPN29). Une dysthyroïdie fœtale, soupçonnée chez 15 fœtus, a été confirmée chez 7 d'entre eux. Les dosages hormonaux en prénatal ont permis de confirmer une atteinte fœtale dans 22 des 102 cas de suspicions de VDS examinées en 2020. Enfin, aucune suspicion de trouble hormonal fœtal n'est rapportée dans la catégorie « autre » en 2020.

Tableau DPN29. Evolution de l'activité d'hormonologie fœtale de 2016 à 2020

	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus atteints				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Variation de la différenciation sexuelle	44	44	88	69	102	31	28	57	38	22
Dysthyroïdie fœtale	6	0	17	7	15	6	0	0	2	7
Autre	3	4	10	0	0	2	3	10	0	0
Total	53	48	115	76	117	39	31	67	40	29

DOSAGE DE L'ALPHA-FŒTOPROTÉINE ET ANALYSE DES CHOLINESTÉRASES DU LIQUIDE AMNIOTIQUE

La quantité de dosages de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) et d'électrophorèses des cholinestérases a diminué respectivement de 38,5% et 64,1% entre 2016 et 2020 (tableaux DPN30 et DPN31), la diminution étant surtout observée pour les dosages systématiques ou les indications non renseignées. Ceci est à mettre en parallèle avec la diminution du nombre d'amniocentèses.

La découverte de signes échographiques autres que ceux évoquant un défaut de fermeture du tube neural (DFTN) reste la principale indication du dosage de l'AFP amniotique en 2020, avec 8,1% des dosages anormaux dans cette situation. En présence de signes échographiques évoquant un défaut de fermeture du tube neural, l'AFP dans le liquide amniotique était anormale ($\geq 2,5$ MoM) dans 55% des cas en 2020. Les anomalies échographiques, évocatrices ou non d'un défaut de fermeture du tube neural, représentaient 67% (N=1 205) des indications de dosage de l'AFP amniotique et ont conduit à des résultats de dosage anormaux de l'AFP amniotique dans 12,4% des cas. Parmi les fœtus ayant un dosage anormal de l'AFP amniotique, 85% présentaient préalablement des anomalies échographiques.

Le nombre d'électrophorèses des cholinestérases réalisées en raison de la suspicion échographique d'un DFTN ou d'autres signes d'appel non évocateurs de spina bifida apparaît relativement stable avec environ 300 examens par an représentant 64% des indications. L'électrophorèse des cholinestérases du liquide

amniotique réalisée en présence de signes échographiques évoquant un défaut de fermeture du tube neural (DFTN) est anormale dans 60,2% des cas entre 2016 et 2020 (tableau DPN31). En présence d'anomalies échographiques non-évoquant un DFTN, seulement 3% des examens sont anormaux. Enfin, 78% des résultats anormaux d'électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique ont été observés après une indication liée à des signes échographiques.

Tableau DPN30. Evolution du dosage de l'AFP du liquide amniotique de 2016 à 2020

	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus atteints ⁽¹⁾				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
AFP maternelle sérique $\geq 2,5$ MoM	8	7	3	3	6	1	2	2	1	1
Signes échographiques évoquant un DFTN	86	146	105	90	111	53	74	65	54	61
Autres signes échographiques ⁽²⁾	1071	917	1038	1028	1094	93	76	72	52	89
Antécédent de DFTN	4	1	4	3	0	0	1	1	1	0
Antécédent de syndrome néphrotique	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Dosages systématiques	799	756	411	334	342	9	30	2	2	3
Indication inconnue	945	426	420	195	239	66	42	26	25	22
Total	2914	2253	1981	1653	1792	223	225	168	135	176

(1) AFP $2,5 \geq$ MoM.

(2) Signes échographiques n'évoquant pas un DFTN.

Tableau DPN31. Evolution de l'électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique de 2016 à 2020

	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus avec un résultat anormal ⁽¹⁾				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
AFP maternelle sérique $\geq 2,5$ MoM	5	2	5	8	3	1	1	2	0	1
Signes échographiques évoquant un DFTN	118	135	115	89	103	69	87	67	55	59
Autres signes échographiques ⁽²⁾	225	151	173	160	185	5	6	8	4	4
Antécédent de DFTN	2	2	5	4	0	0	1	2	1	0
Traitement maternel durant la grossesse	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Dosages systématiques	377	241	96	57	71	0	2	0	0	1
Indication inconnue	582	296	372	135	107	23	27	15	13	13
Total	1310	827	766	453	470	98	124	94	73	78

(1) Recherche ou dosage d'ACE considéré pathologique.

(2) Signes échographiques n'évoquant pas un DFTN.

AUTRES DOSAGES BIOCHIMIQUES

Les « autres dosages biochimiques » sont pratiqués dans des situations prénatales très hétérogènes. Les dosages des enzymes digestives dans le liquide amniotique et l'exploration biochimique d'hydramnios sont les indications les plus nombreuses (tableau DPN32) entre 2016 et 2020. Les données sont relativement fluctuantes. D'une manière générale, aucune évolution significative de la fréquence des examens pratiqués n'a été observée, hormis celle concernant la différenciation des grossesses gémellaires, qui diminue sans doute en lien avec une meilleure résolution des actes d'échographie.

Tableau DPN32. Evolution des autres dosages biochimiques de 2016 à 2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Dosage des enzymes digestives	498	828	882	897	901
Exploration de la fonction rénale fœtale	109	139	134	97	156
Différenciation de poches (grossesse gémellaire)	370	243	194	145	166
Pureté du sang fœtal	120	126	124	81	112
Liquides d'épanchement et œdème	72	58	56	73	69
Bilan hydramnios	364	704	488	494	601
Malformations	0	6	0	0	0
Autres	10	0	0	0	13
Total	1543	2104	1878	1787	2018

ACTIVITÉ DES LABORATOIRES D'INFECTIOLOGIE

ACTIVITÉ DE PARASITOLOGIE

La toxoplasmose congénitale survient communément chez les mères infectées par *Toxoplasma gondii* pour la première fois pendant la grossesse. L'âge gestationnel de la mère est corrélé au risque de la transmission materno-fœtale. Cependant, la probabilité d'observer une forme grave de toxoplasmose congénitale est maximale pour les séroconversions en début de grossesse.

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 une éventuelle infection.

En cas de risque avéré (sérologique ou échographique) de toxoplasmose congénitale, un diagnostic prénatal est proposé 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 (CPDPN).

En 2020, 26 laboratoires ont réalisé des diagnostics portant sur la toxoplasmose fœtale et 771 prélèvements de liquides amniotiques ont été analysés (tableaux DPN2 et DPN33). Entre 2016 et 2020, on observe une diminution progressive du nombre de prélèvements examinés (-28,6%), et également du nombre de prélèvements positifs (-43,2% ; tableau DPN34). La proportion des prélèvements positifs parmi les prélèvements testés entre 2016 et 2020 varie entre 5 et 9%.

Ces examens sont majoritairement (71,5% ; n=551) indiqués par la seule séroconversion maternelle et réalisés le plus souvent (73%) au 1er ou au 2ème trimestre de la grossesse dans cette indication. L'âge gestationnel auquel la séroconversion maternelle a eu lieu est inconnu pour 12% des prélèvements analysés. L'âge gestationnel n'est également pas renseigné pour 160 des 220 (72,7%) analyses réalisées chez le fœtus en raison de signes d'appel échographiques, associés ou non à une séroconversion maternelle (tableau DPN33).

Le toxoplasme a été retrouvé dans 41 prélèvements fœtaux effectués suite à une séroconversion maternelle seule (7,4%). Les taux de positivité des prélèvements fœtaux sont variables selon le terme de la grossesse au moment du diagnostic de l'infection : de 1,8% au 1er trimestre à 25,3% au 3ème trimestre de la grossesse. Dans le cas de signes d'appel échographiques motivant l'analyse, le taux de positivité des tests est plus faible (2,3% ; tableau DPN33).

Depuis 2019, le recueil des issues de grossesses n'est plus fourni par les laboratoires mais par les CPDPN ; pour le recueil d'activité 2019, 7 attestations de particulière gravité ont été délivrées en vue d'une interruption médicale de grossesse (IMG) en relation avec une toxoplasmose fœtale (<https://rams.agence-biomedecine.fr/centres-pluridisciplinaires-de-diagnostic-prenatal>).

Tableau DPN33. Recherche du toxoplasme sur un prélèvement fœtal en fonction du terme et de l'indication en 2020

Terme	Séroconversion maternelle seule			Signes d'appel échographiques avec ou sans séroconversion maternelle		
	Nombre de prélèvements analysés ⁽¹⁾	Prélèvements positifs		Nombre de prélèvements analysés ⁽¹⁾	Prélèvements positifs	
		Nombre	%		Nombre	%
1 ^{er} trimestre	217	4	1,8	10	2	20,0
2 ^e trimestre	185	15	8,1	41	3	7,3
3 ^e trimestre	83	21	25,3	9	0	0,0
Terme inconnu	66	1	1,5	160	0	0,0
Total	551	41	7,4	220	5	2,3

(1) Liquide amniotique ou sang fœtal.

Tableau DPN34. Evolution de l'activité de recherche du toxoplasme de 2016 à 2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de prélèvements analysés	1080	959	918	843	771
Nombre de prélèvements positifs	81	73	79	46	46

ACTIVITÉ DE VIROLOGIE

Le Cytomégalovirus (CMV), le Parvovirus B19 (PB19), le virus de la Rubéole (R), le virus Varicelle-Zona (VZV), le virus Herpès simplex (HSV), l'Entérovirus (EV) et le virus Zika sont les virus ayant fait l'objet de la quasi-totalité des recherches virologiques sur des prélèvements fœtaux en 2020 (tableau DPN35).

Ces virus peuvent être responsables d'infections congénitales résultant d'une transmission materno-fœtale. Les atteintes fœtales sont variables et potentiellement létales 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.

Concernant le CMV, en l'absence de traitement disponible en prénatal ou chez le nouveau-né asymptomatique, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP), dans son rapport de décembre 2018 intitulé « la prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né », recommande la diffusion des informations relatives aux mesures d'hygiène susceptibles de prévenir l'infection et le renforcement du repérage de ces infections chez la femme enceinte et le nouveau-né. En revanche, le dépistage de l'infection à CMV n'est pas recommandé dans ces populations.

En cas de suspicion d'infection fœtale, un diagnostic prénatal peut être proposé à partir d'un prélèvement fœtal (de liquide amniotique la plupart du temps). Selon la gravité des cas, l'interruption médicale de grossesse peut être acceptée après avis pluridisciplinaire rendu au sein d'un CPDPN.

En 2020, 5 487 examens virologiques ont été effectués chez 3 608 fœtus (tableau DPN36), la recherche de plusieurs virus pouvant être effectuée chez un même fœtus. On observe en 2020 une augmentation, à la fois du nombre total des analyses (+9,6% comparé à 2019) et du nombre de fœtus étudiés (+16,6% comparé à 2019 et +18,9 % depuis 2016 ; tableau DPN36). A noter en 2020 la réalisation de 18 examens recherchant le coronavirus SARS-CoV-2 à partir de prélèvements fœtaux.

Ces examens ont été réalisés dans 92% (n=5 047) des cas devant des signes d'appel échographiques associés ou non à une séroconversion maternelle.

Le CMV et le PB19 restent les virus les plus fréquemment recherchés puisqu'ils ont respectivement représenté 60,8% (n=3 338) et 22,8% (n=1 250) des examens (tableau DPN35).

Le taux de positivité pour le CMV après séroconversion maternelle (12,7%) apparaît faible comparé aux données de la littérature où il est évalué à plus de 30% par plusieurs études (tableau DPN35). Par ailleurs, il est vraisemblable que de nombreux examens sont effectués dans un but d'exhaustivité, et non pas devant des signes spécifiques, ce qui rend compte du faible taux de positivité dans le cas de l'observation de signes échographiques.

Depuis 2019, le recueil des issues de grossesses n'est plus fourni par les laboratoires mais par les CPDPN ; pour le recueil d'activité 2019, 66 attestations de particulière gravité ont été délivrées pour une cause virale, majoritairement représentée par les infections à CMV (61 sur 66) et les infections à PB19 (4 sur 66) <https://rams.agence-biomedecine.fr/centres-pluridisciplinaires-de-diagnostic-prenatal>.

Tableau DPN35. Description de l'activité de virologie en 2020

	Infection maternelle ou séroconversion seule			Signes d'appel échographiques avec ou sans séroconversion maternelle		
	Nombre de prélèvements analysés ⁽¹⁾	Prélèvements positifs		Nombre de prélèvements analysés ⁽¹⁾	Prélèvements positifs	
		Nombre	%		Nombre	%
Cytomégalovirus (CMV)	395	50	12,7	2943	101	3,4
Parvovirus B19 (PB19)	10	0	-	1240	13	1,0
Rubéole (R)	18	0	-	87	0	-
Virus Varicelle Zona (VZV)	6	0	-	179	0	-
Herpès simplex (HSV)	2	0	-	312	0	-
Entérovirus (EV)	7	0	-	215	0	-
Zika	0	-	-	18	1	5,6
Autre	2	0	-	53	0	-

(1) Liquide amniotique ou sang fœtal.

Tableau DPN36. Evolution de l'activité de virologie de 2016 à 2020

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de fœtus étudiés ⁽¹⁾	3034	2988	3194	3094	3608
Nombre total d'analyses	5006	5021	4768	4996	5487
Nombre de prélèvements positifs	191	182	190	149	165

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