

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'ADNIcT21

En 2020, 117 756¹ femmes ont eu un examen de l'ADNIc. 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 ADNIc. En 2020, 78,6% des examens ADNIcT21 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 ADNIc a été pratiqué alors que le risque calculé par les marqueurs sériques était $\geq 1/50$.

En 2020, parmi les 117 756 ADNIc 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'ADNIc positifs pour la trisomie 21. En considérant les 92 534 examens de l'ADNIc 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 ADNIc² » (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 ADNIcT21 (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 ADNIcT21 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 ADNIc ».

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'ADNIc 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 ADNIc² » 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 ADNIc 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.

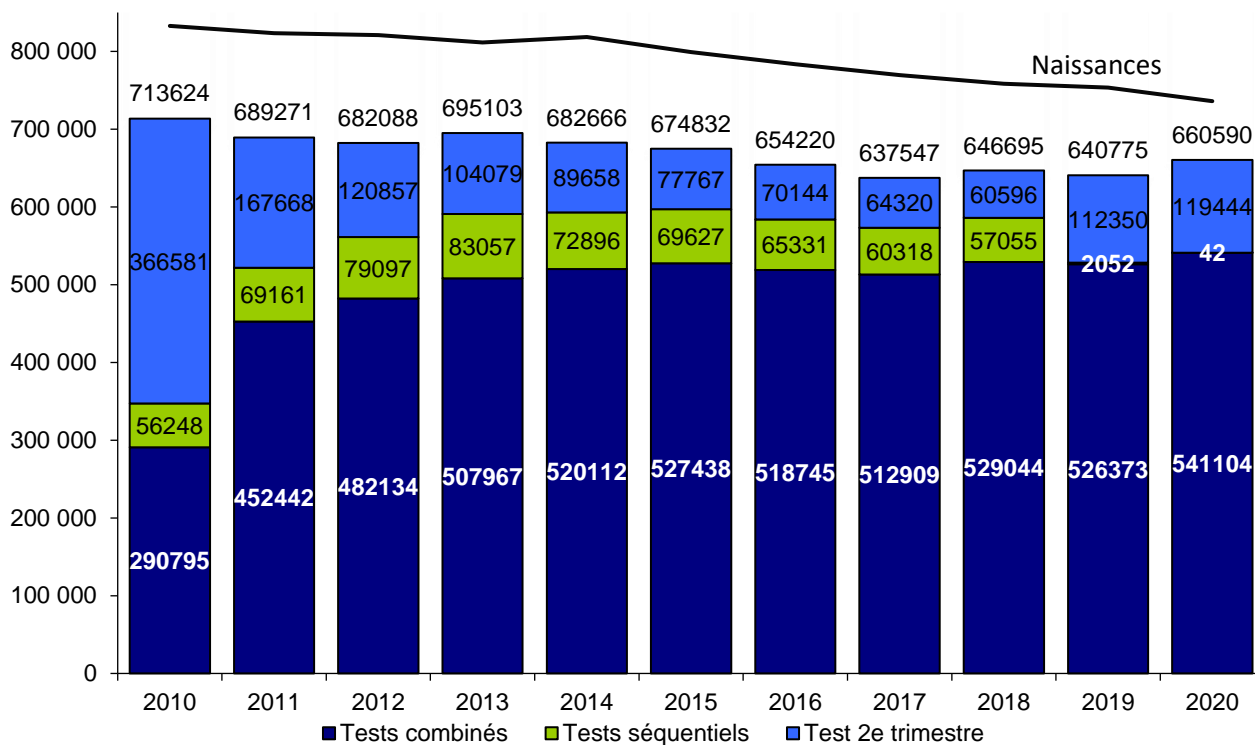
En 2020, 660 590 femmes ont bénéficié d'un dépistage par MSM. Rapporté au nombre de naissances (données Insee ; tableaux DPN1 et DPN2), le taux est en hausse par rapport à 2019 (89,8% contre 85%). Cette augmentation est possiblement en lien avec une clarification du parcours du dépistage intégrant l'analyse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

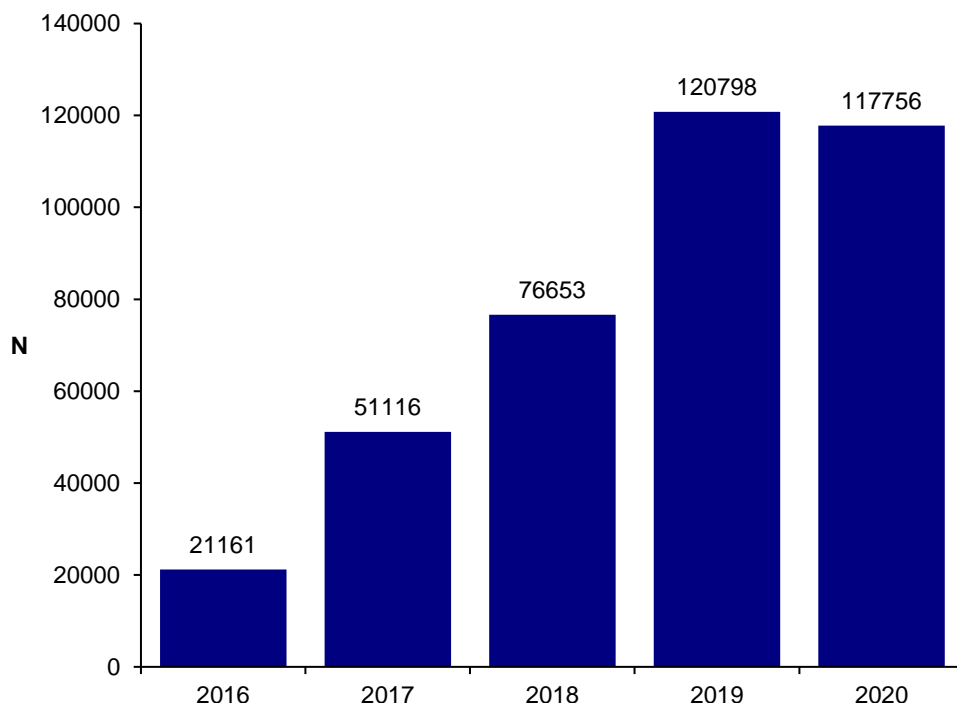
En 2020, parmi les 117 756 ADNlc examinés, 1 041 (0,9% ; 73% des 1421 examens positifs) ont indiqué une trisomie 21 fœtale. Dans la même population, 123 (0,1%) examens indiquaient une trisomie 13, 195 (0,2%) une trisomie 18 et 62 (0,05%) une autre anomalie chromosomique fœtale, correspondant dans 44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

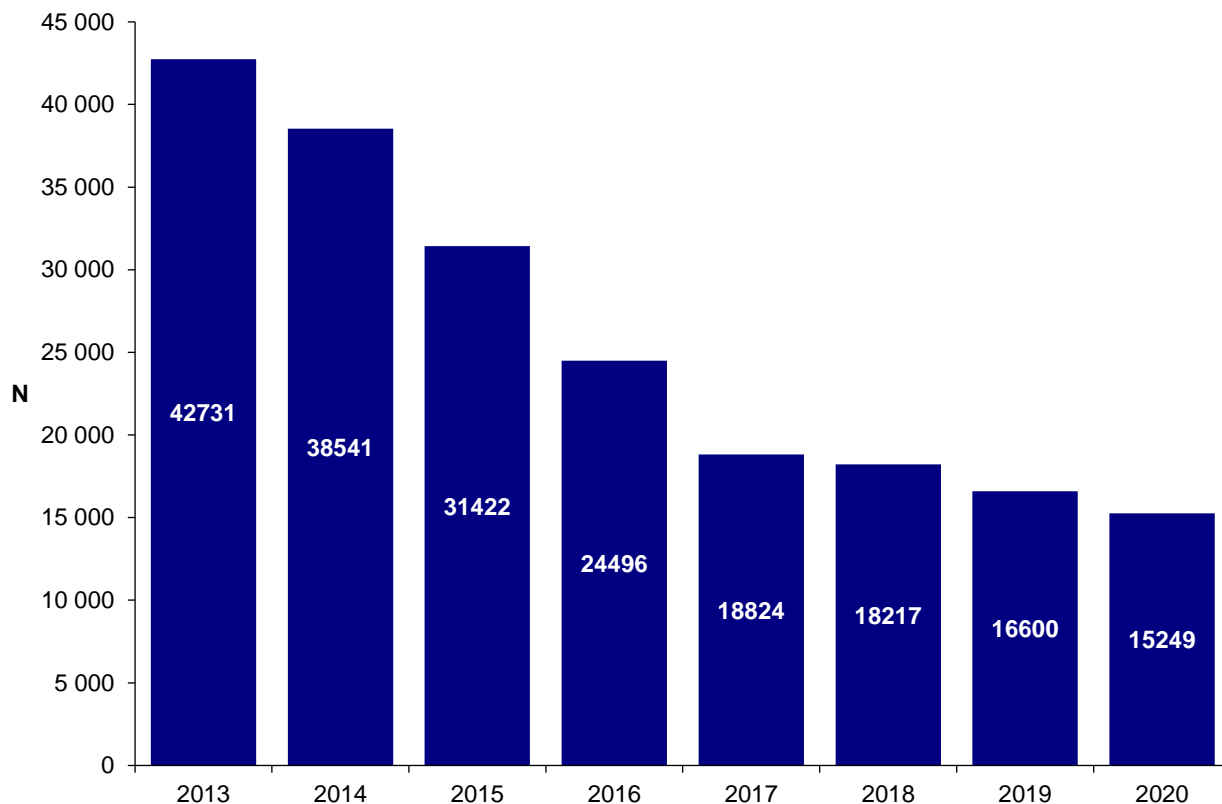
PRÉLÈVEMENTS

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.

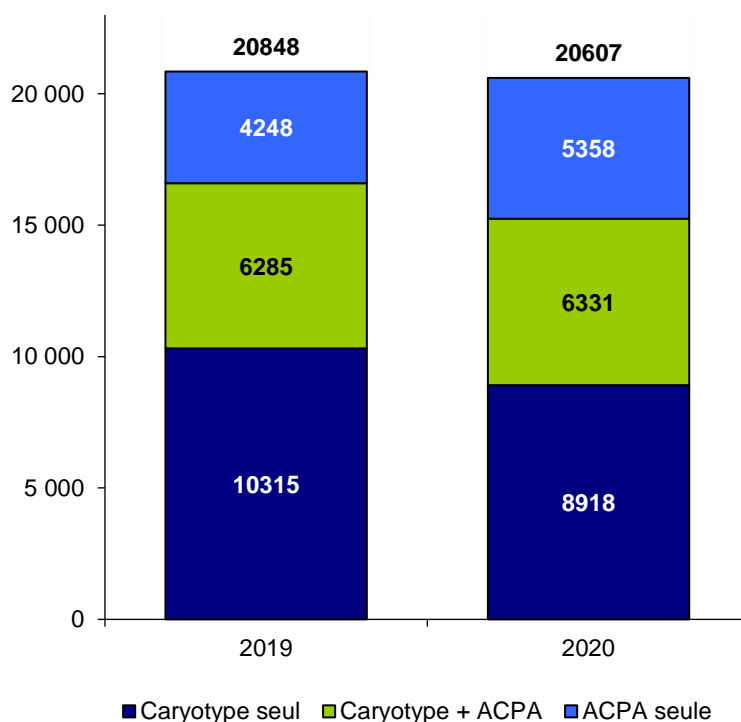
Figure DPN3. Evolution du nombre de fœtus ayant bénéficié d'un examen du caryotype de 2013 à 2020⁽¹⁾⁽²⁾



(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 chorales | 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 chorales) (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 chorales (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 chorales 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 chorales 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

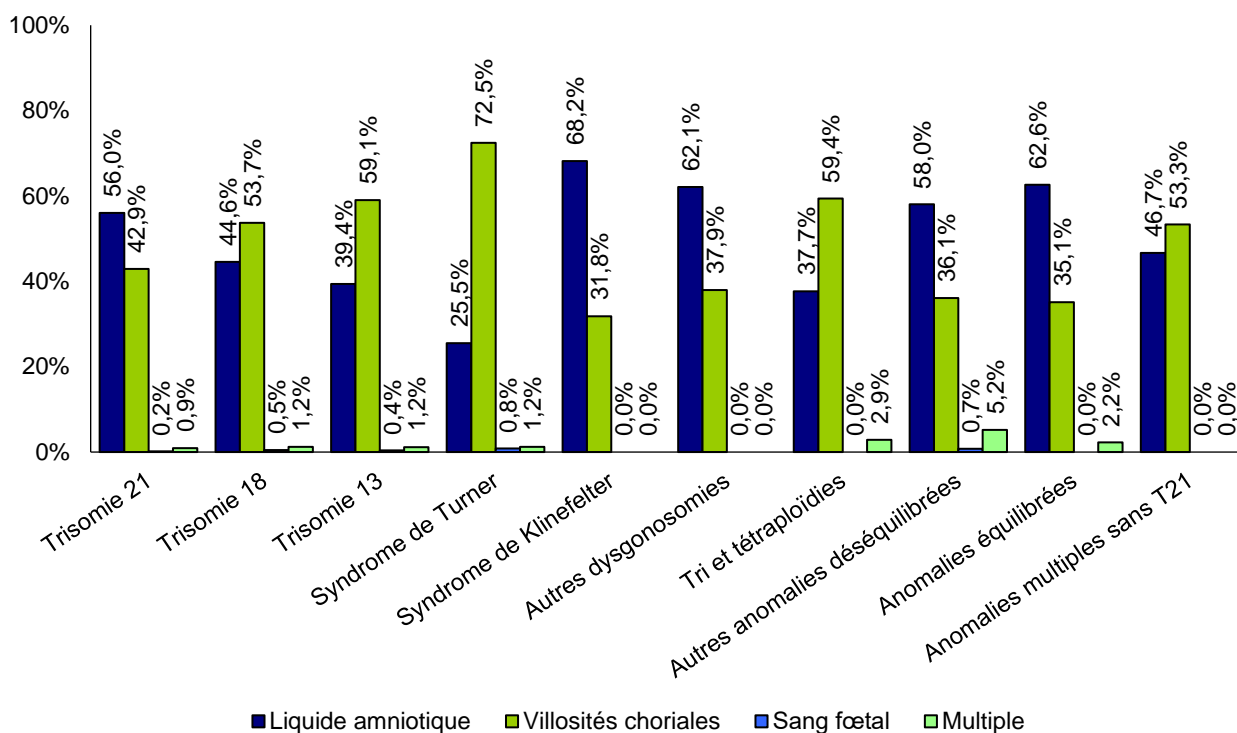


Tableau DPN11. Evolution de la répartition des caryotypes selon l'indication du prélèvement de 2016 à 2020⁽¹⁾⁽²⁾

| 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 ADNc | | | | 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

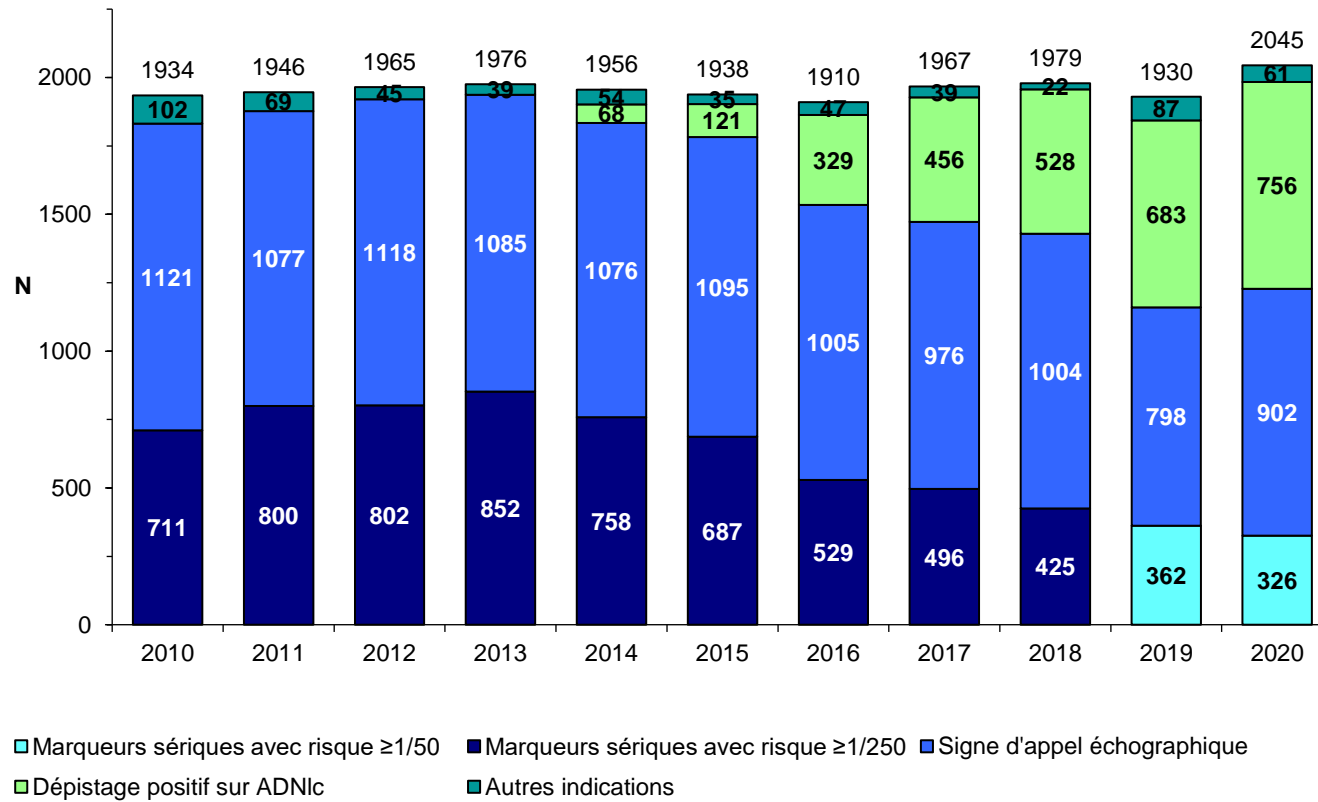


Tableau DPN16. Evolution du résultat du caryotype en fonction du résultat du dépistage d'aneuploïdies sur ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel de 2016 à 2020⁽¹⁾⁽²⁾

| 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 |
| 2020 | Inconnu | 66 | 32 | 5 | 2 | 1 | 2 | 1 | 117 |
| | 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 / péroxysomales | 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.