

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	4
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES RÉALISANT LE DOSAGE DES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS	8
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES RÉALISANT LES EXAMENS DE RECHERCHE D'ANEUPLOÏDIE PAR ANALYSE D'ADN LIBRE CIRCULANT DANS LE SANG MATERNEL.....	11
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES DE CYTOGÉNÉTIQUE	16
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE	32
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES DE BIOCHIMIE FŒTALE	36
ACTIVITÉ DES LABORATOIRES D'INFECTIOLOGIE	40

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 2021 ont tous transmis leur rapport d'activité, excepté un laboratoire réalisant le dépistage par marqueurs sériques maternels qui a cessé son activité à la fin du 1^{er} semestre 2021.

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 2021. 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 aux rapports de présenter 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, à consulter [ici](#).
- 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 pour les laboratoires.

Les laboratoires réalisant le dépistage d'aneuploïdies à partir d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel et les laboratoires de cytogénétique ont réalisé très rapidement la transition entre les deux modalités de recueil. La première année, seuls deux laboratoires de cytogénétique ont été dans l'impossibilité de transmettre leur rapport d'activité au format demandé.

L'impact collatéral 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 2021

Année	Nombre de naissances vivantes
2021 ^(p)	738 000
2020	735 196
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 juin 2022.

Tableau DPN2. Résumé de l'activité de DPN en 2021

	Nombre de laboratoires avec une activité	Nombre d'examens ⁽¹⁾	Nombre de résultats positifs ⁽²⁾
Génétique			
• ADNlc : dépistages d'aneuploïdies	28	128958	1711
• ADNlc : déterminations du rhésus fœtal	12	74414	19728
• Caryotypes avec ou sans ACPA	51	15422	4154
• ACPA seule	36	6511	263
• Maladies monogéniques	54	2889	530
Biologie infectieuse			
• Virologie	31	4002	129
• Toxoplasmose	26	890	44
Biochimie et marqueurs sériques			
• Marqueurs sériques maternels	75	629688	108688
• Défaut de fermeture du tube neural	5	210	148

(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'aneuploidie 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 atteints 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

RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ DES LABORATOIRES IMPLIQUÉS DANS LE DISPOSITIF DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

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 : « La médecine fœtale s'entend des pratiques médicales, notamment cliniques, biologiques et d'imagerie, ayant pour but le diagnostic et l'évaluation pronostique ainsi que, le cas échéant, le traitement, y compris chirurgical, d'une affection d'une particulière gravité ou susceptible d'avoir un impact sur le devenir du fœtus ou de l'enfant à naître. 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 629 688 femmes testées en 2021.

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 d'examen prénatal 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 ou les techniques de séquençage à haut débit.

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 2021, le nombre d'examens prénatals non invasifs à partir d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (ADNlc) augmente avec plus de 200 000 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 2021, 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 1er trimestre de la grossesse (procédure préconisée) ou à défaut un dépistage MSM du deuxième trimestre prenant en compte le dosage des marqueurs sériques du 2ème 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 $< 1/1\ 000$, 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 $1/1\ 000$: 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 (lien rapport postnatal).

- Examen de dépistage par les marqueurs sériques maternels

En 2021, 629 688 femmes ont bénéficié d'un dépistage par marqueurs sériques maternels (MSM). Rapporté au nombre de naissances (tableaux DPN1 et DPN2), ce taux est de 85,3%. A partir de 2010, la part des femmes enceintes ayant réalisé un dépistage combiné du 1er trimestre (contre 2e trimestre ou séquentiel intégré) a augmenté rapidement pour atteindre 84,3% des examens de dépistage par les marqueurs sériques maternels en 2021 (figure DPN1).

Parmi l'ensemble des dépistages par marqueurs sériques maternels réalisés, 17,3% 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 344 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'ADNlcT21

En 2021, 128 958 femmes ont eu un examen de l'ADNlc. Cette activité a considérablement augmenté au cours des dernières années (figure DPN2).

Les marqueurs sériques constituent l'indication de plus de 80% des examens par ADNlc. En 2021, 76,5% des examens ADNlcT21 ont été réalisés après marqueurs sériques du premier trimestre 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 9,2% et anomalie chromosomique parentale ou antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal 1,6%). Dans 2,6% des cas, un examen par ADNlc a été pratiqué alors que le risque calculé par les marqueurs sériques était $\geq 1/50$.

En 2021, parmi les 128 958 ADNlc examinés, 1 711 (1,3%) étaient positifs, dont 1140 (0,9% du total ; 2/3 des positifs) étaient positifs pour la trisomie 21. Le nombre d'examen non exploitables (impossibilité de rendre positif ou négatif après deux examens) a augmenté à 846 (0,7%) contre 0,4% en 2020 (tableaux DPN6 et DPN7).

L'indication « marqueurs sériques » rend compte de près de 90% (999 sur 1140) des examens de l'ADNlc positifs pour la trisomie 21. En considérant les 98 665 examens de l'ADNlc réalisés en raison d'un risque après marqueurs sériques compris entre 1/50 et 1/1 000, 688 examens (0,7%) ont dépisté une trisomie 21. Parmi les femmes ayant un risque calculé de trisomie 21 $\geq 1/50$ (N=3411), 311 examens (9,1%) étaient positifs.

Les données de cytogénétique montrent qu'en 2021, 802 trisomies 21 ont été diagnostiquées par des caryotypes fœtaux réalisés sur l'indication « dépistage positif sur ADNlc » (tableau DPN15 et figure DPN6).

- Examen de diagnostic par caryotype prénatal

Le nombre de prélèvements pour caryotypes fœtaux semble atteindre un plateau après une diminution marquée (-64,3%) entre 2013 et 2020 (figure DPN3). Cette évolution semble assez bien corrélée à la montée en charge de l'utilisation du dépistage par ADNlcT21 (tableau DPN11 ; figure DPN6).

Le nombre de trisomies 21 diagnostiquées est passé de 2 045 en 2020 à 2 199 en 2021 (tableau DPN10).

Le tableau DPN15 montre qu'en 2021 le diagnostic (caryotype fœtal) de la trisomie 21 a été posé dans 36,5% des cas après un dépistage utilisant l'examen de l'ADNlc positif et dans 15,6% 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 », 27,4%) rend compte du diagnostic prénatal de la trisomie 21 dans 45% des cas.

Les indications du diagnostic prénatal chromosomique, avec la stratégie actuelle de dépistage, permettent d'améliorer le rendement diagnostique avec en 2021, 26,9% des caryotypes réalisés qui présentent une anomalie déséquilibrée (comparé à 20,2% en 2017 ; tableau DPN13).

Concernant le diagnostic de la trisomie 21, 67,6% des caryotypes réalisés pour un « dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc¹ » ont identifié la présence d'une trisomie 21 fœtale (tableau DPN14).

Les résultats du caryotype en fonction du dépistage d'aneuploïdies sur ADNlc indiquent qu'en 2021, 666 des 807 ADNlc positifs indiquant une trisomie 21 ont été confirmés par l'analyse du caryotype fœtal, soit 82,5% (tableau DPN16). Dans 15,9% 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 2021, 18 examens sur ADNlc sont rapportés négatifs, alors que le résultat du caryotype, réalisé pour d'autres indications, établit le diagnostic de trisomie 21. Trois cas de trisomie 21 ont été diagnostiqués par le caryotype alors que l'examen de l'ADNlc indiquait une trisomie 13 et parmi les caryotypes réalisés à la suite d'examen ADNlc non exploitables, 1 a montré une trisomie 21. Ces données feront l'objet d'un suivi.

¹ A noter que cette indication inclut des dépistages positifs pour des anomalies chromosomiques autres que la trisomie 21

- 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 2017 à 2021, 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 500 en 2017 à 390 en 2021, à consulter [ici](#). 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 plus d'un tiers d'entre elles. Parmi celles dont le parcours est connu, 25,4% des femmes n'avaient pas réalisé de dépistage par marqueurs sériques maternels. Le parcours prénatal révèle que 56,7% des femmes avaient une grossesse à risque quel que soit l'examen biologique qui les classe dans ce groupe. Parmi les grossesses non à risque de trisomie 21 (56 grossesses) 91% avaient des marqueurs sériques (seuls) avec un risque inférieur à 1/1 000.

Les informations relatives aux résultats du dépistage d'aneuploïdies sur l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (ADNIcT21) recueillies montrent que 5 enfants sont nés avec une trisomie 21 alors que le dépistage génétique non invasif avait donné un résultat négatif soit 1,3%.

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 beta, 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 39 examens sont encore rapportés en 2021). 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 $\geq 3,5\text{mm}$ sont exclus puisqu'il existe alors une indication de diagnostic prénatal par un prélèvement invasif.

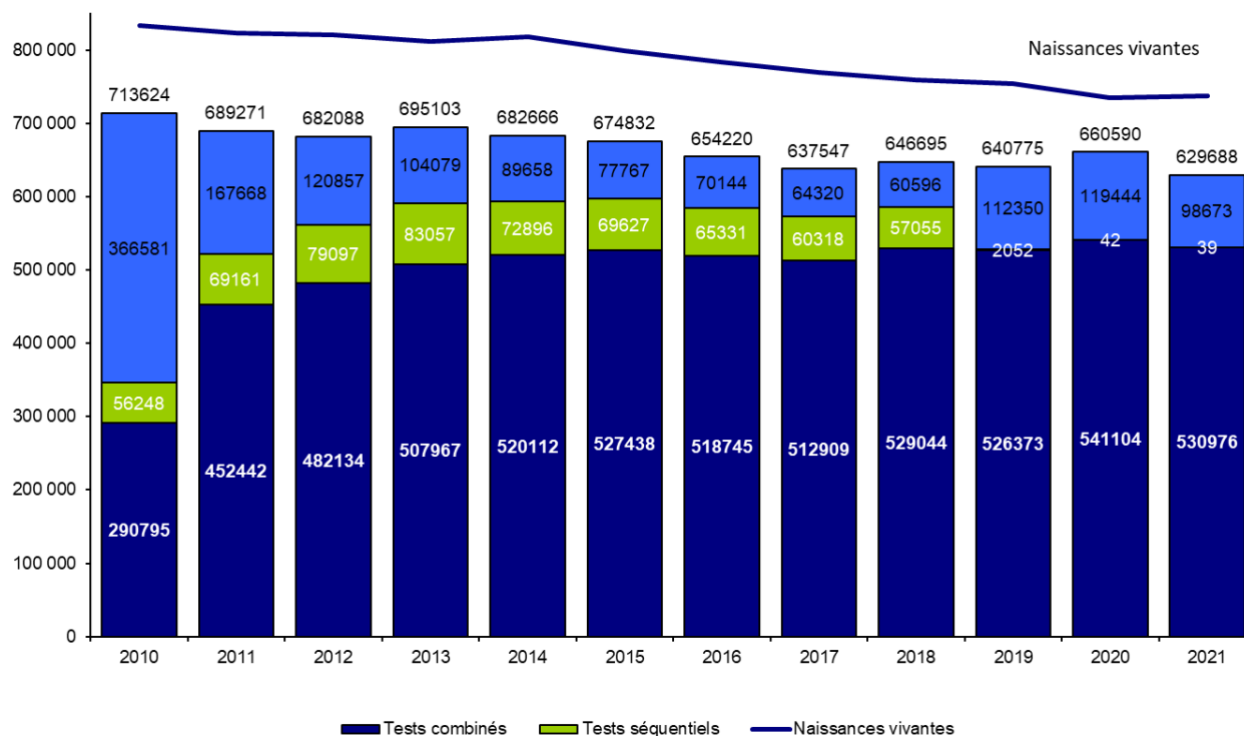
En 2021, 629 688 femmes ont bénéficié d'un dépistage par MSM. Rapporté au nombre de naissances (données Insee ; tableaux DPN1 et DPN2), le taux est en baisse par rapport à 2020 (85,3% contre 89,8%), proche du taux de 2019 (85%). Cette diminution peut selon toute vraisemblance être mise sur le compte de l'évolution du recueil de l'activité des centres, puisque seuls sont comptabilisés depuis cette année les dosages de MSM du 2ème trimestre réalisés entre 14 et 18SA. Les MSM tardifs, réalisés au-delà de ce terme, ne sont ainsi plus pris en compte.

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 84,3% des examens de dépistage par les MSM en 2021, contre 81,9% en 2020, traduisant un bon accès à l'échographie fœtale du premier trimestre (figure DPN1).

Le seuil de risque a évolué passant de 1/250 à 1/1 000 selon les recommandations de la 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 2ème trimestre place une proportion importante de grossesses (34,8%) dans la catégorie à risque $\geq 1/1\ 000$ comparé à l'utilisation du test combiné du 1er trimestre (14%) (Tableau DPN3).

En 2020, parmi les 629 688 femmes qui ont réalisé un dépistage par marqueurs sériques quel que soit le type d'examen, 17,3% ont été classées dans un groupe à risque $\geq 1/1\ 000$ (tableau DPN4). En considérant l'ancien seuil de 1/250, 4,9% auraient été dans un groupe à risque, soit une augmentation de 0,7 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 : 1,1% ont eu un risque $\geq 1/50$ et 16,2% un risque compris entre 1/50 et 1/1 000 (tableau DPN4). En comparaison des années précédentes, on note donc une confirmation de la tendance à l'augmentation de la proportion des MSM à risque.

Figure DPN1. Evolution du nombre de femmes dépistées par marqueurs sériques maternels de 2010 à 2021⁽¹⁾



(1) Les dépistages réalisés avec une clarté nucale $\geq 3,5\text{mm}$ ne sont pas comptabilisés.

Tableau DPN3. Nombre de dépistages par MSM répartis par type d'examen et par résultat de 2017 à 2021⁽¹⁾

		Nombre de femmes dépistées				
Risque	Type d'examen	2017	2018	2019	2020	2021
$\geq 1/50$	test combiné	3048	3226	3348	3342	3555
	test 2 ^e trimestre	1577	1442	3287	3545	3126
	test séquentiel	432	402	38	1	7
	total	5057	5070	6673	6888	6688
[1/1000 - 1/50[test combiné	60097	60235	64407	67209	70786
	test 2 ^e trimestre	19161	17870	35370	37784	31207
	test séquentiel	6898	6252	297	4	7
	total	86156	84357	100074	104997	102000
< 1/1000	test combiné	449764	464169	458618	470553	456635
	test 2 ^e trimestre	43582	41160	73693	78115	64340
	test séquentiel	52988	50315	1717	37	25
	total	546334	555644	534028	548705	521000
Nombre Total	test combiné	512909	527630	526373	541104	530976
	test 2 ^e trimestre	64320	60472	112350	119444	98673
	test séquentiel	60318	56969	2052	42	39
	total	637547	645071	640775	660590	629688

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

Tableau DPN4. Fréquence de dépistage par MSM répartis par résultat de 2017 à 2021⁽¹⁾

Risque	% de femmes dépistées				
	2017	2018	2019	2020	2021
< 1/1000	85,7	86,1	83,3	83,1	82,7
[1/1000 - 1/50[13,5	13,1	15,6	15,9	16,2
• dont [1/1000 - 1/250[10,1	9,8	11,9	12,1	12,4
• dont [1/250 - 1/50[3,4	3,3	3,7	3,8	3,8
≥ 1/50	0,8	0,8	1,0	1,0	1,1

(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 2021, 28 laboratoires réalisent cet examen en France. Parmi ces laboratoires, 2 laboratoires privés réalisent environ 2/3 des examens. Le tableau DPN5 montre une évolution des examens réalisés : en 2021, 96,4% des examens réalisés dépistent au-delà de la seule trisomie 21 et plus de la moitié (51,1%, contre 38,5% en 2020) des examens de l'ADNlc recherchent d'autres anomalies chromosomiques que les trisomies 21, 18 et 13. En 2021, 3,6% des examens ont recherché une trisomie 21 seule, contre 1 à 2% en 2019 et en 2020, respectivement (Tableau DPN5).

Le nombre de femmes ayant eu un examen de l'ADNlc a augmenté de 153,3% entre 2017 et 2021 (51 116 en 2017 contre 128 958 en 2021), 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.

En 2021, le nombre de résultats positifs est de 1 711 (1,3%) et le nombre d'examens non exploitables de 846 (0,7%) (Tableaux DPN6 et DPN7).

Le taux de résultats non exploitables s'était considérablement amélioré au cours des dernières années (il était de 2,2% en 2018 et de 0,4% en 2020). 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. Toutefois, au vu du taux plus élevé en 2021, cet indicateur continuera d'être surveillé.

Le tableau DPN8 montre l'évolution des situations conduisant à la réalisation d'un examen ADNlcT21 entre 2017 et 2021. 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 2021, 76,5% 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 9,2% et anomalie chromosomique parentale ou antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal 1,6%). Dans 2,6% des cas, un examen par ADNlc a été pratiqué alors que le risque calculé par les marqueurs sériques était $\geq 1/50$; les données disponibles indiquent donc que plus de la moitié des dépistages par marqueurs sériques $\geq 1/50$ aboutissent à la réalisation d'un examen de l'ADNlc et non d'un caryotype d'emblée.

Dans 2,9% des cas, l'examen a été réalisé en première intention pour convenance personnelle, y compris âge maternel isolé, et dans 4,2% des cas, l'examen est réalisé alors que le dépistage par les marqueurs sériques indique un risque inférieur à $1/1\ 000$.

En 2021, parmi les 128 958 ADNlc examinés, 1 140 (0,9% ; 66,6% des 1 711 examens positifs) ont indiqué une trisomie 21 fœtale. Dans la même population, 144 (0,1%) examens indiquaient une trisomie 13, 222 (0,2%) une trisomie 18 et 205 (0,2%) une autre anomalie chromosomique fœtale, correspondant dans 120 cas à une suspicion d'aneuploïdie rare.

En considérant les 98 665 examens de l'ADNlc réalisés en raison d'un risque après marqueurs sériques compris entre $1/50$ et $1/1\ 000$, 688 examens (0,7%) ont dépisté une trisomie 21. Lorsque le risque calculé des marqueurs sériques est $> 1/50$, 9,1% (311 sur 3411) des examens indiquent une trisomie 21. A noter que parmi

les 817 indications « autres », 15 (1,8%) anomalies chromosomiques ont été dépistées, dont 5 (0,6%) 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 2017 à 2021

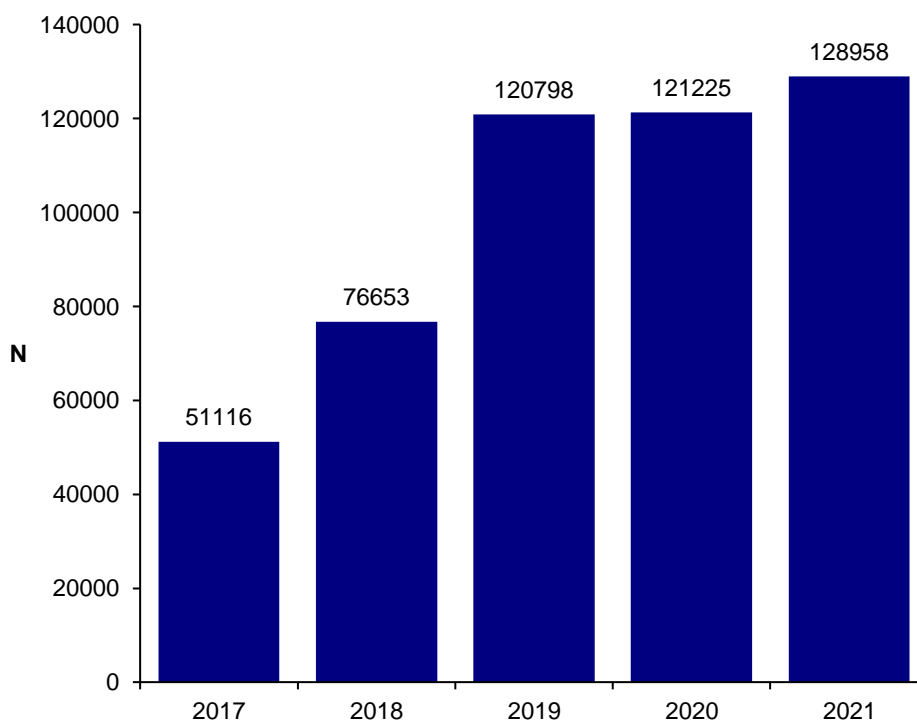


Tableau DPN5. Evolution du nombre de dépistages ADNlcT21 en fonction des anomalies chromosomiques recherchées de 2019 à 2021

	Nombre de fœtus		
	2019	2020	2021
T21 seule	2177	1449	4639
T21/T18/T13	118227	74357	58417
T21/T18/T13 et autres anomalies	394	45419	65902
Total	120798	121225	128958

Tableau DPN6. Evolution du nombre de dépistages ADNlcT21 positifs⁽¹⁾ en fonction des anomalies chromosomiques recherchées de 2019 à 2021

	Nombre de fœtus avec un résultat positif ⁽¹⁾			% de fœtus avec un résultat positif ⁽¹⁾		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
T21 seule	17	18	49	0,8	1,2	1,1
T21/T18/T13	1343	848	667	1,1	1,1	1,1
T21/T18/T13 et autres anomalies	10	579	995	2,5	1,3	1,5
Total	1370	1445	1711	1,1	1,2	1,3

(1) Quelle que soit la pathologie dépistée.

Tableau DPN7. Evolution du nombre de dépistages ADNlcT21 non exploitables en fonction des anomalies chromosomiques recherchées de 2019 à 2021

	Nombre de fœtus avec un résultat non exploitable			% de fœtus avec un résultat non exploitable		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
T21 seule	105	32	17	4,8	2,2	0,4
T21/T18/T13	1253	401	174	1,1	0,5	0,3
T21/T18/T13 et autres anomalies	1	118	655	0,3	0,3	1,0
Total	1359	551	846	1,1	0,5	0,7

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 2017 à 2021

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	2860	24	2899
Dépistage primaire y compris âge maternel isolé	27	5	13	1	5746	70	5862
Autre	8	3	8	1	539	16	575
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						
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	Total
Grossesse multiple	55	15	17	8	10580	58	10733
Anomalie chromosomique parentale	1	1	0	0	104	1	107
Marqueurs sériques maternels : risque $\geq 1/50$	281	12	8	2	3410	26	3739
Marqueurs sériques maternels : risque $[1/1000 - 1/50 [$	665	86	154	45	93480	421	94851
Marqueurs sériques maternels : risque inconnu	5	3	2	0	663	5	678
Antécédent pour le couple de grossesse avec aneuploïdie	19	1	2	0	1818	10	1850
Marqueurs sériques maternels : risque $< 1/1000$	4	4	5	3	3783	3	3802
Dépistage primaire y compris âge maternel isolé	20	4	3	3	4631	13	4674
Autre	8	0	8	1	760	14	791
Total	1058	126	199	62	119229	551	121225

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 2021						
	T21	T13	T18	Autre anomalie	Absence d'anomalie	Non exploitable	Total
Grossesse multiple	80	20	20	6	11688	65	11879
Anomalie chromosomique parentale	0	0	0	1	116	2	119
Marqueurs sériques maternels : risque $\geq 1/50$	311	6	9	15	3037	33	3411
Marqueurs sériques maternels : risque $[1/1000 - 1/50 [$	688	109	171	166	96864	667	98665
Marqueurs sériques maternels : risque inconnu	0	0	0	0	3015	2	3017
Antécédent pour le couple de grossesse avec aneuploïdie	20	2	3	3	1928	12	1968
Marqueurs sériques maternels : risque $< 1/1000$	3	3	12	5	5315	22	5360
Dépistage primaire y compris âge maternel isolé	33	3	3	4	3659	20	3722
Autre	5	1	4	5	779	23	817
Total	1140	144	222	205	126401	846	128958

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

(2) La catégorie « Autre » comprend en 2017 la catégorie « sans motif médical (hors âge maternel isolé) » et les dépistages avec un résultat compris entre 1/1000 et 1/50.

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 à la suite du 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 2021, 15 422 fœtus ont eu un examen du caryotype à partir d'un prélèvement invasif. Le nombre de prélèvements pour caryotypes fœtaux (figure DPN3) semble atteindre un plateau après une diminution marquée (-64,3%) entre 2013 et 2020. Cette diminution semble assez bien corrélée à la montée en charge de l'utilisation du dépistage par ADNlcT21 (tableau DPN11).

Une partie de la diminution du nombre de caryotypes peut 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, 29,7% des fœtus ont bénéficié d'un examen par ACPA non assorti d'un caryotype en 2021, contre 26% en 2020. En 2021, un examen par ACPA est pratiqué dans 59,4% des examens de cytogénétique prénatale. Au total, le nombre de prélèvements pour analyse chromosomique fœtale augmente en 2021 comparé à 2020 (+6,4% ; Figure DPN4)

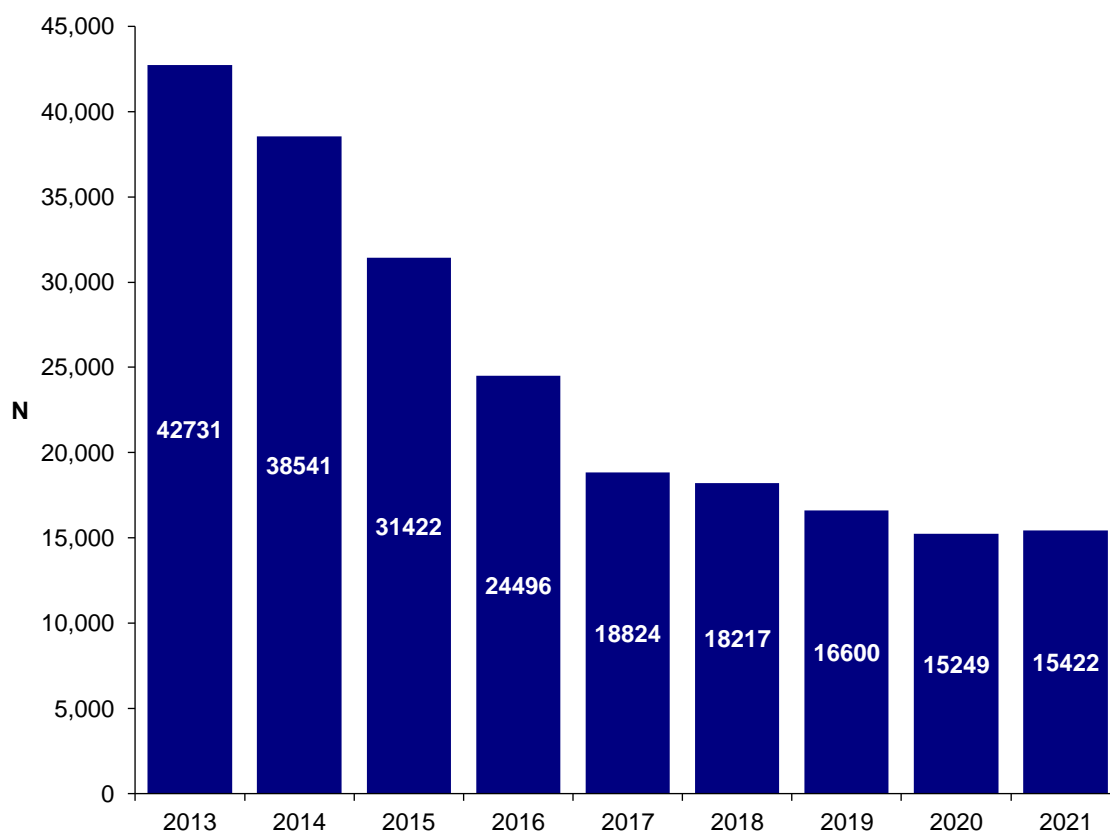
L'amniocentèse reste en 2021 la modalité de prélèvement la plus fréquente (tableau DPN9). Elle est réalisée pour 69,8% des analyses chromosomiques, alors que la biopsie de villosités chorales est réalisée dans 28,4% des cas, le prélèvement de sang fœtal représentant 0,6% des prélèvements.

Tableau DPN9. Evolution des différents modes de prélèvements pour la réalisation des examens de cytogénétique de 2019 à 2021⁽¹⁾

Type de prélèvement	Nombre de fœtus		
	2019	2020	2021
Liquide amniotique	14253	14027	15310
Villosité chorale	6181	6176	6231
Multiple	255	239	266
Sang fœtal	159	165	126

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

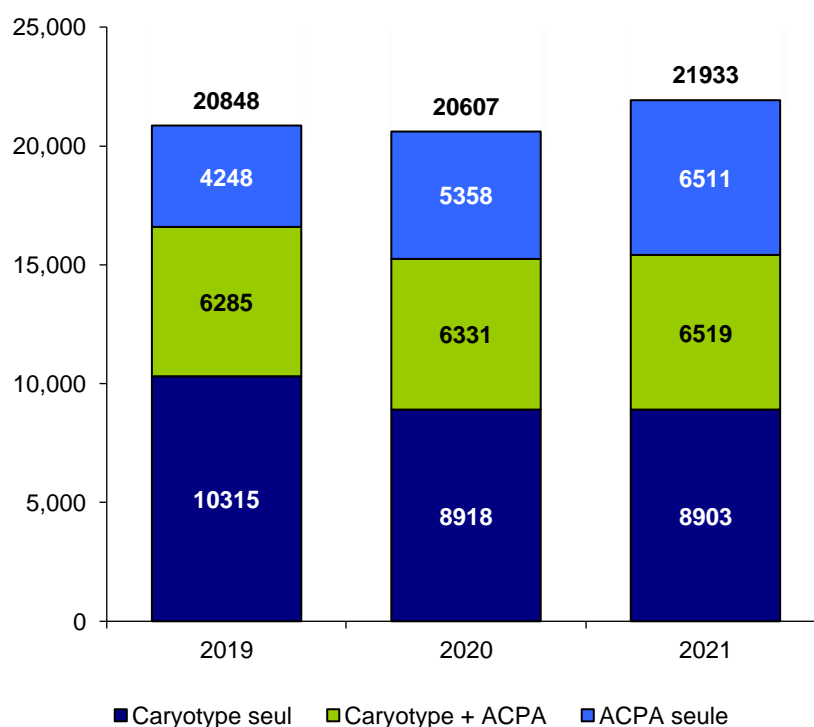
Figure DPN3. Evolution du nombre de fœtus ayant bénéficié d'un examen de caryotypes de 2013 à 2021⁽¹⁾⁽²⁾



(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 2021⁽¹⁾



(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 2017, nous observons une augmentation du nombre de diagnostics prénatals de trisomie 21 (1 967 en 2017, 2 199 en 2021), ceci dans un contexte de diminution du nombre de naissances et d'augmentation de l'âge des mères (données Insee) (tableau DPN1, tableau DPN10). Rappelons qu'en 2021, plus de 85% 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 2017, le pourcentage de trisomies 21 diagnostiquées après l'examen de l'ADNlc augmente de façon importante, passant de 23,1% en 2017 à 36,5% en 2021 (tableau DPN15).

En 2021, 40,9% des diagnostics de trisomie 21 ont été posés à la suite d'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 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. Plus de la moitié des diagnostics sont faits sur villosités chorales donc au 1er trimestre de la grossesse (figure DPN5).

Le nombre de cas de syndrome de Turner et syndromes associés diagnostiqués en prénatal est variable au fil des années (255 en 2017 ; 286 en 2021 ; tableau DPN10). Plus de 90% d'entre eux sont repérés sur signes d'appel échographiques dont près de la moitié avec une clarté nucale supérieure à 3,5 mm (tableau DPN15).

Le diagnostic prénatal des autres dysgonosomies (syndrome de Klinefelter et associés, trisomie X, 47,XXX et associés), en constante diminution entre 2017 (n=92) et 2020 (n=51), augmente en 2021 (n=84 ; tableau DPN10). La baisse était mise sur le compte de la diminution du nombre de prélèvements invasifs aboutissant au diagnostic fortuit de ces anomalies du nombre des chromosomes sexuels. Les variations continueront d'être suivies.

La diminution du nombre d'anomalies chromosomiques a priori équilibrées identifiées en prénatal (392 en 2017 et 316 en 2021 ; tableau DPN10) peut être en lien avec la diminution du nombre de prélèvements invasifs en vue de l'établissement du caryotype fœtal ainsi qu'au recours plus fréquent à l'ACPA sans caryotype associé lors de signes d'appel échographique.

Le diagnostic des « autres anomalies déséquilibrées », incluant les « tri et tétraploïdies », est important à considérer car il s'agit le plus souvent d'anomalies dont le pronostic est sévère. La diminution du nombre absolu observée depuis 2017 (n=582), poursuivie jusqu'en 2020 (n=543) n'est pas confirmée en 2021 (n=651). Cet indicateur fera l'objet d'un suivi.

Au total, en 2021, le nombre de diagnostic prénatal d'anomalies chromosomiques déséquilibrées, hors « autres dysgonosomies », augmente (+9,4% entre 2017 et 2021), tandis que le nombre de diagnostics des anomalies de bon pronostic découvertes fortuitement diminue.

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 d'améliorer le rendement diagnostique avec en 2021, 26,9% des caryotypes réalisés qui présentent une anomalie déséquilibrée (comparé à 20,2% en 2017).

Il est intéressant de noter qu'en 2021, 76,9%, soit 912 des 1 186 caryotypes réalisés pour un « dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc », ont montré la présence d'une anomalie chromosomique fœtale

déséquilibrée. En comparaison, 51,4% des caryotypes réalisés dans le cas d'une clarté nucale $\geq 3,5$ mm avant 13SA, 22,1% des signes d'appel échographiques (hors CN $\geq 3,5$ MM) et 17,5% des marqueurs sériques seuls avec risque $> 1/50$ aboutissent à l'identification d'une anomalie chromosomique déséquilibrée.

Concernant le diagnostic de la trisomie 21, 67,6% des caryotypes réalisés pour un « dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc » ont identifié la présence d'une trisomie 21 fœtale ; ce taux est bien supérieur pour les grossesses singletons (70,6%) que pour les grossesses multiples (47%) (tableau DPN14). L'évolution de cet indicateur fera l'objet d'un suivi.

Les résultats du caryotype en fonction du dépistage d'aneuploïdies sur ADNlc indiquent qu'en 2021, 666 des 807 ADNlcT21 positifs ont été confirmés par l'analyse du caryotype fœtal, soit 82,5% (tableau DPN16) ; pour rappel le taux de confirmation atteignait 84,3% en 2020. Dans 15,8% 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 2021, 18 examens de l'ADNlc sont rapportés négatifs, alors que le résultat du caryotype fœtal établit le diagnostic de trisomie 21. Ce chiffre est supérieur aux années antérieures (6 en 2020) et ces données feront l'objet d'un suivi.

Tableau DPN10. Anomalies chromosomiques diagnostiquées par caryotype fœtal de 2017 à 2021⁽¹⁾⁽²⁾

Nombre d'anomalies diagnostiquées	2017	2018	2019	2020	2021
T21 ⁽³⁾	1967	1979	1930	2045	2199
T18	664	677	653	644	649
T13	251	271	291	254	274
Syndrome de Turner ⁽⁴⁾	255	280	274	247	286
Autres dysgonosomies	92	79	72	51	84
Tri et Tétraploïdies ⁽⁵⁾	115	119	132	138	151
Autres anomalies déséquilibrées ⁽⁶⁾	467	436	450	405	500
Total anomalies déséquilibrées	3811	3841	3830	3799	4154
Anomalies équilibrées	392	377	367	328	316
Total anomalies	4203	4218	4169	4112	4459
Total fœtus avec résultat rendu	18824	18217	16596	15226	15406

(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 2021

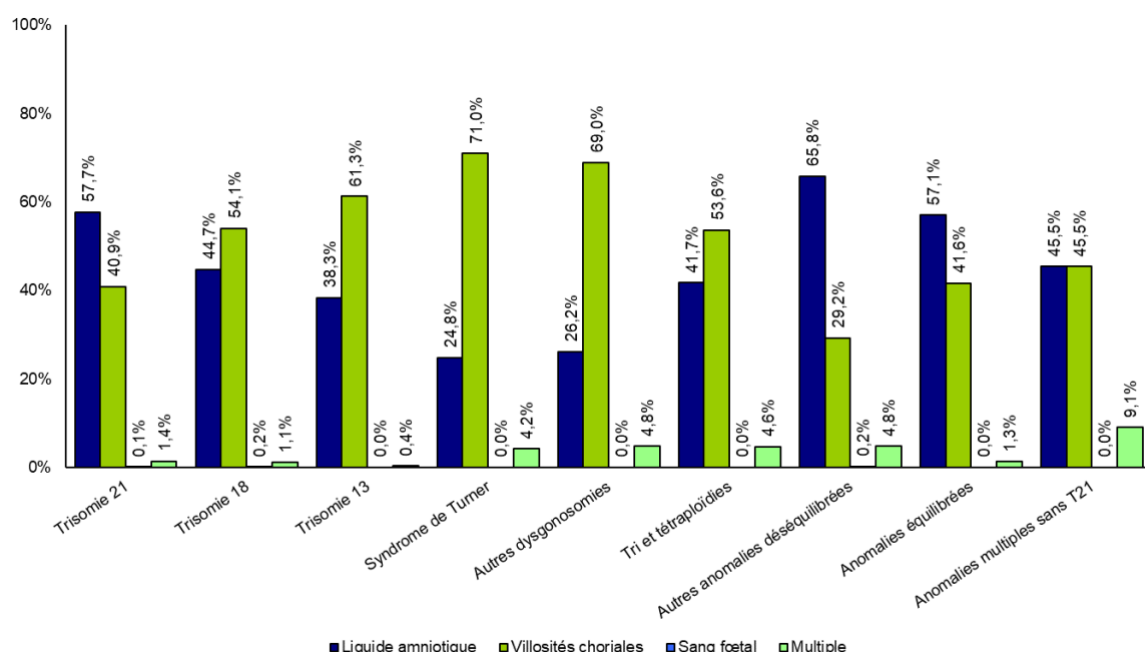


Tableau DPN11. Evolution de la répartition des caryotypes selon l'indication du prélèvement de 2017 à 2021⁽¹⁾⁽²⁾

Indication ⁽³⁾	Nombre de fœtus									
	2017		2018		2019		2020		2021	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc	606	3,2	799	4,4	1055	6,4	1033	6,8	1186	7,7
- dont grossesses simples	-	-	-	-	-	-	-	-	1037	6,7
- dont grossesses multiples	-	-	-	-	-	-	-	-	149	1,0
Dépistage non exploitable d'aneuploïdie sur ADNlc	33	0,0	52	0,0	143	0,9	125	0,8	54	0,4
- dont grossesses simples	-	-	-	-	-	-	-	-	52	0,3
- dont grossesses multiples	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,0
Anomalie chromosomique parentale	545	2,9	573	3,1	623	3,8	562	3,7	642	4,2
Signes d'appel échographique hors CN≥3,5mm	7693	40,9	8048	44,2	7635	46,0	6977	45,8	6778	44,0
Clarté nucale ≥3,5 mm avant 13SA (hygroma inclus)	2301	12,2	2207	12,1	2173	13,1	2027	13,3	2049	13,3
Marqueurs sériques seul avec risque ≥1/250	5534	29,4	4486	24,6	-	-	-	-	-	-
Marqueurs sériques seul avec risque ≥1/50	-	-	-	-	2340	14,1	2202	14,4	2444	15,8
Marqueurs sériques risque seul risque entre 1/1000 et 1/50 ou inconnu	-	-	-	-	497	3,0	242	1,6	220	1,4
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	447	2,4	393	2,2	423	2,5	385	2,5	418	2,7
Convenance personnelle (y compris âge maternel ≥38 ans)	197	1,0	142	0,8	79	0,5	69	0,5	54	0,4
Autre indication	1468	7,8	1517	8,3	1632	9,8	1626	10,7	1577	10,2
Total	18824	100,0	18217	100,0	16600	100,0	15249	100,0	15422	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 2017 à 2021⁽¹⁾⁽²⁾

Indication ⁽³⁾	Nombre de fœtus avec un résultat d'anomalie déséquilibrée									
	2017		2018		2019		2020		2021	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc	514	13,5	656	17,1	795	20,8	842	22,2	912	22,0
- dont grossesses simples	-	-	-	-	-	-	-	-	829	20,0
- dont grossesses multiples	-	-	-	-	-	-	-	-	83	2,0
Dépistage non exploitable d'aneuploïdie sur ADNlc	4	0,1	4	0,1	8	0,2	17	0,4	4	0,1
- dont grossesses simples	-	-	-	-	-	-	-	-	4	0,1
- dont grossesses multiples	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-
Anomalie chromosomique parentale	55	1,4	51	1,3	64	1,7	46	1,2	68	1,6
Signes d'appel échographique hors CN≥3,5mm	1458	38,3	1473	38,3	1373	35,8	1356	35,7	1497	36,0
Clarté nucale ≥3,5 mm avant 13SA (hygroma inclus)	1040	27,3	1056	27,5	947	24,7	980	25,8	1053	25,3
Marqueurs sériques seul avec risque ≥1/250	649	17,0	536	14,0	-	-	-	-	-	-
Marqueurs sériques seul avec risque ≥1/50	-	-	-	-	425	11,1	387	10,2	428	10,3
Marqueurs sériques risque seul risque entre 1/1000 et 1/50 ou inconnu	-	-	-	-	62	1,6	36	0,9	51	1,2
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	29	0,8	13	0,3	22	0,6	15	0,4	11	0,3
Convenance personnelle (y compris âge maternel ≥38 ans)	4	0,1	6	0,2	6	0,2	3	0,1	3	0,1
Autre indication	58	1,5	46	1,2	128	3,3	117	3,1	127	3,1
Total	3811	100,0	3841	100,0	3830	100,0	3799	100,0	4154	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 2017 à 2021⁽¹⁾⁽²⁾

Indication ⁽³⁾	% de fœtus avec anomalie déséquilibrée diagnostiquée				
	2017	2018	2019	2020	2021
Dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc	84,8	82,1	75,4	81,5	76,9
- dont grossesses simples	-	-	-	-	79,9
- dont grossesses multiples	-	-	-	-	55,7
Dépistage non exploitable d'aneuploïdie sur ADNlc	12,1	7,7	5,6	13,6	7,4
- dont grossesses simples	-	-	-	-	7,7
- dont grossesses multiples	-	-	-	-	0,0
Anomalie chromosomique parentale	10,1	8,9	10,3	8,2	10,6
Signes d'appel échographique hors CN $\geq 3,5$ mm	19,0	18,3	18,0	19,4	22,1
Clarté nucale $\geq 3,5$ mm avant 13SA (hygroma inclus)	45,2	47,8	43,6	48,3	51,4
Marqueurs sériques seul avec risque $\geq 1/250$	11,7	11,9			
Marqueurs sériques seul avec risque $\geq 1/50$	-	-	18,2	17,6	17,5
Marqueurs sériques risque seul risque entre 1/1000 et 1/50 ou inconnu	-	-	12,5	14,9	23,2
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	6,5	3,3	5,2	3,9	2,6
Convenance personnelle (y compris âge maternel ≥ 38 ans)	2,0	4,2	7,6	4,3	5,6
Autre indication	4,0	3,0	7,8	7,2	8,1
Total	20,2	21,1	23,1	24,9	26,9

(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 2017 à 2021⁽¹⁾⁽²⁾

Indication ⁽³⁾	% de fœtus avec diagnostic de T21				
	2017	2018	2019	2020	2021
Dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc	74,9	66,1	64,7	73,2	67,6
- dont grossesses simples	-	-	-	-	70,6
- dont grossesses multiples	-	-	-	-	47,0
Dépistage non exploitable d'aneuploïdie sur ADNlc	6,1	0,0	2,1	0,8	0,0-
- dont grossesses simples	-	-	-	-	-
- dont grossesses multiples	-	-	-	-	-
Anomalie chromosomique parentale	1,5	1,3	1,0	1,4	1,9
Signes d'appel échographique hors CN $\geq 3,5$ mm	5,0	5,2	4,0	5,1	5,7
Clarté nucale $\geq 3,5$ mm avant 13SA (hygroma inclus)	25,6	26,6	22,6	27,0	29,4
Marqueurs sériques seul avec risque $\geq 1/250$	9,0	9,5	-	-	-
Marqueurs sériques seul avec risque $\geq 1/50$	-	-	15,5	14,8	14,1
Marqueurs sériques risque seul risque entre 1/1000 et 1/50 ou inconnu	-	-	8,2	10,7	15,9
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	3,8	1,8	2,8	1,0	0,7
Convenance personnelle (y compris âge maternel ≥ 38 ans)	1,0	0,0	2,5	2,9	1,9
Autre indication	0,8	0,7	1,4	1,2	0,8
Total	10,4	10,9	11,6	13,4	14,3

(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 2017 à 2021⁽¹⁾⁽²⁾

Anomalies chromosomiques détectées en 2017	Marqueurs sériques avec risque≥1/250		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Dépistage sur ADNlc				Autres indications		Total
			Clarté nucale ≥3,5mm		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≥1/250		Signes d'appel échographiques				Age maternel isolé ou sans motif médical		Dépistage sur ADNlc				Autres indications		Total
			Clarté nucale ≥3,5mm		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 chromosomique détectées en 2019	Dépistage sur ADNlc positif		Dépistage sur ADNlc 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
T18	80	12,3	1	0,2	341	52,2	186	28,5	11	1,7	2	0,3	32	4,9	653
T13	21	7,2	-	-	173	59,5	61	21,0	13	4,5	-	-	23	7,9	291
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
Autres dysgonosomies	1	1,4	-	-	37	51,4	16	22,2	8	11,1	1	1,4	9	12,5	72
Tri et Tétraploïdies ⁽⁵⁾	1	0,8	-	-	100	75,8	12	9,1	3	2,3	-	-	16	12,1	132
Autres anomalies déséquilibrées ⁽⁶⁾	4	0,9	3	0,7	281	62,4	53	11,8	19	4,2	-	-	90	20,0	450
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
Anomalies équilibrées	5	1,4	2	0,5	54	14,7	18	4,9	14	3,8	-	-	274	74,7	367
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

Anomalies chromosomique détectées en 2020	Dépistage sur ADNlc positif		Dépistage sur ADNlc 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
T18	53	8,2	1	0,2	359	55,7	163	25,3	11	1,7	-	-	57	8,9	644
T13	24	9,4	-	-	133	52,4	63	24,8	11	4,3	-	-	23	9,1	254
Syndrome de Turner ⁽⁴⁾	-	-	-	-	120	48,6	116	47,0	4	1,6	-	-	7	2,8	247
Autres dysgonosomies	3	5,9	-	-	25	49,0	13	25,5	7	13,7	-	-	3	5,9	51
Tri et Tétraploïdies ⁽⁵⁾	-	-	1	0,7	105	76,1	18	13,0	6	4,3	-	-	8	5,8	138
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
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
Anomalies équilibrées	3	0,9	1	0,3	61	18,6	11	3,4	14	4,3	-	-	238	72,6	328
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

Anomalies chromosomique détectées en 2021	Dépistage sur ADNlc positif		Dépistage sur ADNlc 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⁾	802	36,5	-	-	388	17,6	602	27,4	344	15,6	1	0,0	62	2,8	2199
T18	61	9,4	2	0,3	364	56,1	156	24,0	18	2,8	-	-	48	7,4	649
T13	23	8,4	-	-	152	55,5	68	24,8	10	3,6	-	-	21	7,7	274
Syndrome de Turner ⁽⁴⁾	1	0,3	-	-	141	49,3	125	43,7	9	3,1	1	0,3	9	3,1	286
Autres dysgonosomies	3	3,6	-	-	40	47,6	21	25,0	9	10,7	-	-	11	13,1	84
Tri et Tétraploïdies ⁽⁵⁾	-	-	-	-	119	78,8	18	11,9	5	3,3	-	-	9	6,0	151
Autres anomalies déséquilibrées ⁽⁶⁾	22	4,4	2	0,4	288	57,6	62	12,4	33	6,6	1	0,2	92	18,4	500
Total anomalies déséquilibrées	912	22,0	4	0,1	1497	36,0	1053	25,3	428	10,3	3	0,1	257	6,2	4154
Anomalies équilibrées	2	0,6	1	0,3	33	10,4	6	1,9	19	6,0	-	-	255	80,7	316
Total fœtus avec résultat rendu	1186	7,7	54	0,4	6771	44,0	2048	13,3	2444	15,8	54	0,4	2849	18,5	15406

Figure DPN6. Evolution du nombre de trisomies 21 diagnostiquées selon l'indication de 2010 à 2021

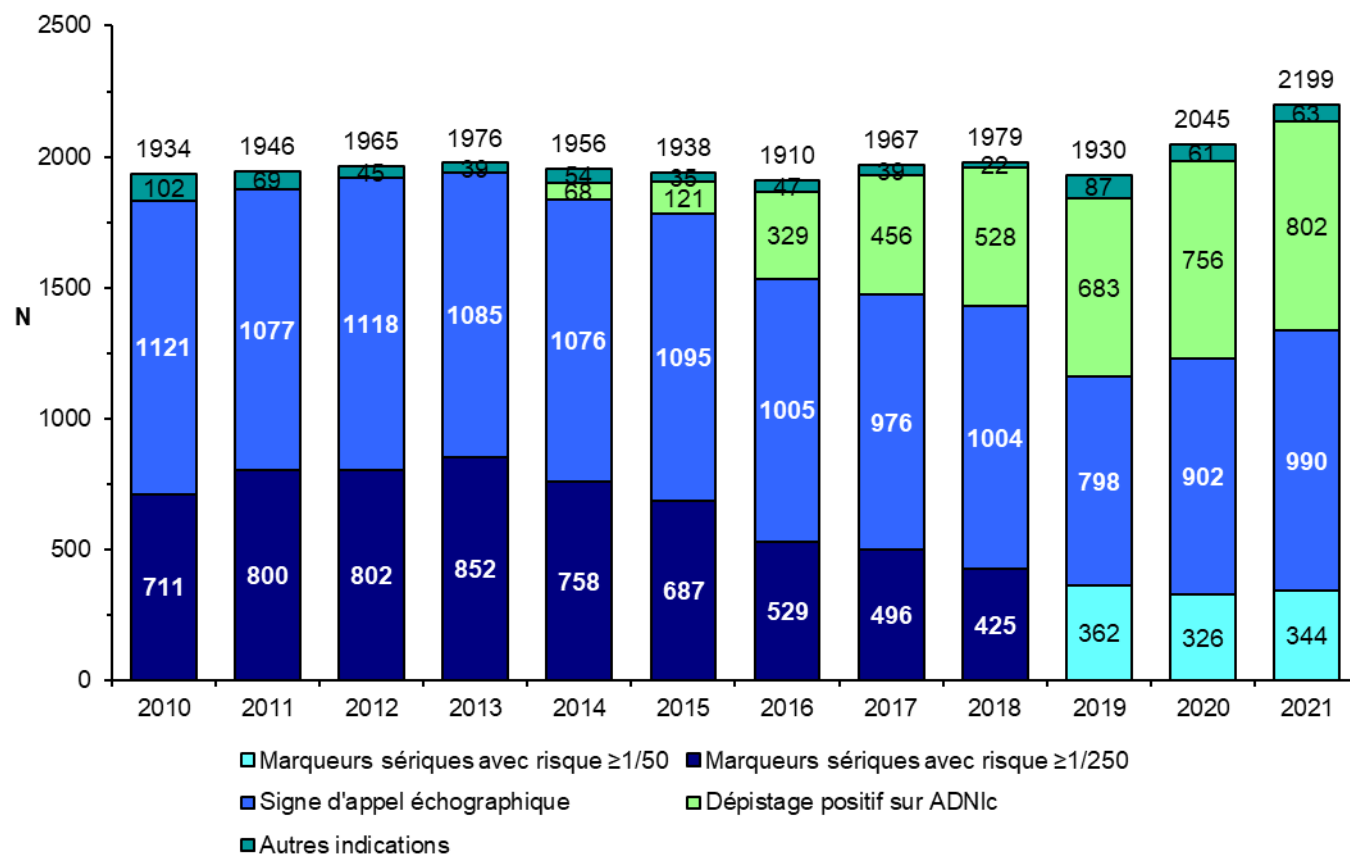


Tableau DPN16. Evolution du résultat du caryotype en fonction du résultat du dépistage d'aneuploïdies sur ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel de 2017 à 2021⁽¹⁾⁽²⁾

Résultat du dépistage sur ADNlc ⁽³⁾		T21	T18	T13	Dysgonosomie	Autre anomalies déséquilibrées	Anomalie équilibrées	Absence d'anomalie	Total
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
	Inconnu	-	-	-	-	-	-	-	-
2019	Négatif	4	1	0	8	19	10	524	567
	T21	673	1	3	1	0	1	169	850
	T13	2	1	31	0	3	0	43	83
	T18	0	102	1	1	7	0	32	147
	Autre anomalie déséquilibrée ⁽⁵⁾	0	0	0	0	1	0	3	9
	Non exploitable	4	1	0	1	6	3	162	184
	Inconnu	32	5	2	1	2	1	66	117
2020	Négatif	6	5	1	9	30	8	552	612
	T21	742	5	0	0	2	1	128	880
	T13	1	3	42	1	3	2	53	108
	T18	0	100	0	1	3	0	42	150
	Autre anomalie déséquilibrée ⁽⁵⁾	0	0	0	1	7	0	18	31
	Non exploitable	3	2	0	0	16	1	124	153
	Inconnu	36	2	2	1	2	1	41	93
2021	Négatif	18	2	2	9	29	9	524	594
	T21	666	2	0	1	6	2	128	807
	T13	3	3	34	2	2	0	76	123
	T18	0	81	1	2	1	0	97	186
	Autre anomalie déséquilibrée ⁽⁵⁾	0	0	1	2	20	0	76	104
	Non exploitable	1	2	0	0	6	1	59	76
	Inconnu	188	29	15	9	20	6	195	470

(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 ADNlc entre les tableaux.

(5) Y compris dysgonosomie.

RECHERCHE D'ANOMALIES CHROMOSOMIQUES PAR ANALYSE MOLÉCULAIRE

Nous observons (figure DPN4) une augmentation continue de l'utilisation de l'ACPA avec 13 030 examens en 2021 contre 10 533 en 2019 (+23,5%). 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 13 020 ACPA réalisés en 2021 sont présentés dans le tableau DPN17. Le taux d'anomalies pathogènes diagnostiquées en 2021 est de 7,4% (n=959) toutes indications confondues. De plus, 0,9% 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 $\geq 3,5$ mm, une anomalie pathogène est identifiée dans 6,7% et un VSI chez 0,9% des fœtus étudiés. L'observation d'une clarté nucale $\geq 3,5$ mm avant 13 SA est associée à la découverte d'une anomalie pathogène dans 9% des cas. Un nombre limité d'ACPA est réalisé à la suite d'un dépistage par ADNlc positif (n=122) ou non exploitable (n=17), permettant le diagnostic d'une anomalie chromosomique dans respectivement 20,5% et 0% 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 2021⁽¹⁾⁽²⁾

Indication	Sans confirmation par caryotype			Avec confirmation par caryotype			Total		
	Absence d'anomalie pathogène	Anomalie pathogène	VSI ⁽³⁾	Absence d'anomalie pathogène	Anomalie pathogène	VSI ⁽³⁾	Absence d'anomalie pathogène	Anomalie pathogène	VSI ⁽³⁾
Dépistage positif d'aneuploïdie sur ADNlc	44	4	0	52	21	1	96	25	1
Dépistage non exploitable d'aneuploïdie sur ADNlc	11	0	0	6	0	0	17	0	0
Anomalie chromosomique parentale	30	3	2	129	24	2	159	27	4
Signes d'appel échographique hors CN $\geq 3,5$ mm	4675	199	45	3994	435	45	8669	634	90
Clarté nucale $\geq 3,5$ mm avant 13SA (hygroma inclus)	557	40	6	856	101	6	1413	141	12
Marqueurs sériques seul avec risque $\geq 1/50$	344	9	2	367	23	1	711	32	3
Marqueurs sériques risque seul risque entre 1/1000 et 1/50 ou inconnu	82	1	0	41	9	0	123	10	0
Antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal	84	1	1	96	5	1	180	6	2
Convenance personnelle (y compris âge maternel ≥ 38 ans)	14	0	0	23	1	0	37	1	0
Anomalie du caryotype	0	0	0	48	56	1	48	56	1
Autre indication	346	6	1	146	22	1	492	28	2

(1) 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.

(2) 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.

(3) 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 2021, l'activité de diagnostic prénatal en génétique moléculaire a concerné 2 889 fœtus pour 399 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 à elles seules environ 2/3 (67,7%) 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.

L'examen peut être prescrit dans le cadre d'un antécédent familial ; cette activité reste relativement stable au cours des années.

Dans les autres cas, c'est un signe d'appel échographique spécifique d'une maladie qui motive le diagnostic moléculaire. Entre 2017 et 2021, 480 recherches d'amyotrophie spinale ont été réalisées sur signe d'appel échographique pour 2 diagnostics posés. Ces données permettent de s'interroger sur la pertinence de cette indication. Inversement, sur la même période 2017-2021, les signes d'appel échographiques ont conduit à la réalisation de 115 examens pour suspicion d'une sclérose tubéreuse de Bourneville avec 89 diagnostics confirmés soit 77,4% (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 2021, 14 laboratoires réalisent des examens en NGS : parmi ceux-ci, 7 laboratoires indiquent avoir réalisé des techniques d'analyse de panels de gènes et 10 des analyses de l'exome ; en 2020, 11 laboratoires analysaient des panels mais seulement 4 analysaient l'exome en prénatal. Près de 500 examens (de panels ou d'exomes) ont été réalisés en 2021, avec un diagnostic confirmant l'atteinte fœtale dans plus 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, à consulter [ici](#).

Tableau DPN18. Evolution de l'activité de génétique moléculaire par pathologie de 2017 à 2021

	Nombre de fœtus étudiés					Nombre de fœtus atteints				
	2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
Autosomique récessif										
Mucoviscidose	383	418	346	349	371	58	48	54	55	51
• Antécédent familial	150	139	119	127	118	46	40	39	40	33
• Signe d'appel échographique	233	279	227	222	253	12	8	15	15	18
Amyotrophie spinale	166	178	152	148	148	13	17	17	9	14
• Antécédent familial	77	62	59	59	55	12	17	17	9	13
• Signe d'appel échographique	89	116	93	89	93	1	0	0	0	1
Drépanocytose	181	179	151	168	197	49	41	32	46	46
Béta-Thalassémie	19	23	23	12	11	4	11	6	5	3
Polykystose rénale ⁽¹⁾	25	15	26	16	27	8	2	8	6	10
• Antécédent familial	24	15	21	11	27	7	2	6	5	10
• Signe d'appel échographique	1	0	5	5	0	1	0	2	1	0
Lié à l'X										
Adrénoleucodystrophie	10	5	6	6	4	7	3	3	2	2
Myopathie de Duchenne et Becker	46	42	66	45	45	22	21	32	19	20
Hémophilie	28	28	19	21	15	11	14	15	10	8
Syndrome de l'X-fragile	142	118	108	94	118	50	34	27	31	34
Syndrome de Rett	14	6	11	8	8	0	0	0	1	1
Autosomique dominant										
Dystrophie myotonique de Steinert	178	225	206	225	256	29	25	32	29	23
• Antécédent familial	50	54	57	53	33	22	23	28	24	19
• Signe d'appel échographique	128	171	149	172	223	7	2	4	5	4
Maladie de Charcot-Marie-Tooth	14	10	8	4	7	4	7	2	1	2
Maladie de Huntington	35	42	26	31	41	19	22	12	15	18
Neurofibromatose de type 1	27	38	33	33	33	13	15	14	16	14
Sclérose tubéreuse de Bourneville	57	54	53	59	47	18	23	23	33	14
• Antécédent familial	30	33	31	26	35	2	7	4	1	8
• Signe d'appel échographique	27	21	22	33	12	16	16	19	32	6
Achondroplasie	166	122	120	127	158	18	19	18	21	25
• Antécédent familial	12	7	5	4	2	3	3	0	0	0
• Signe d'appel échographique	154	115	115	123	156	15	16	18	21	25
Rétinoblastome	9	5	13	7	5	3	3	3	2	2
Hypochondroplasie	35	40	36	41	80	2	0	3	3	3
• Antécédent familial	0	0	3	0	2	0	0	2	0	1
• Signe d'appel échographique	35	40	33	41	78	2	0	1	3	2
Autres										
Disomies uniparentales	227	165	153	166	158	1	3	2	3	2
Syndrome de Prader-Willi	126	156	140	182	223	2	2	5	7	2
• Antécédent familial	6	6	20	9	19	0	0	0	0	0
• Signe d'appel échographique	120	150	120	173	204	2	2	5	7	2
Syndrome d'Angelman sur antécédent familial	4	5	3	3	3	1	0	1	0	0
Autres affections	761	768	737	967	934	204	214	207	253	236
Total	2653	2642	2436	2712	2889	536	524	516	567	530

Tableau DPN19. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie : liste des autres pathologies recherchées en 2021

Le tableau est téléchargeable au format Excel.

Tableau DPN20. Analyses de génétique moléculaire : panels et exomes de 2019 à 2021

	Panel de gènes			Exome		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Nombre de fœtus étudiés	129	124	146	23	190	341
Nombre de fœtus atteints	41	32	40	7	41	99

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 également dans ce rapport 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 2021, 74 414 examens ont été réalisés (tableau DPN21). Le rhésus fœtal est négatif pour 19 728 (26,5%) prélèvements en 2021, proportion en diminution comparée aux années précédentes (Tableau DPN22).

Selon les recommandations en vigueur, entre 10 et 15% des femmes enceintes devraient bénéficier de cet examen, soit environ 75 000 à 110 000 tests annuels. Le nombre d'examens réalisés et leurs résultats continueront d'être surveillés.

Tableau DPN21. Evolution du nombre de grossesses avec typage fœtal réalisé sur ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel de 2017 à 2021

	Nombre de Fœtus				
	2017	2018	2019	2020	2021
Détermination du rhésus fœtal	20226	69131	83800	76723	74414
Détermination autre typage	341	434	394	493	678

Tableau DPN22. Détermination du rhésus fœtal : évolution de 2017 à 2021

	2017	2018	2019	2020	2021
Détermination du rhésus fœtal par ADNlc					
• Nombre de grossesses étudiées	20226	69131	83800	76723	74414
• Nombre de grossesses avec fœtus Rh-	6735	21637	27451	26221	19728
• % de grossesses avec fœtus Rh-	33,3	31,3	32,8	34,2	26,5

Détermination du sexe fœtal

La détermination du sexe fœtal dans le sang maternel reste exceptionnelle (532 examens en 2021) 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 ADNlc : évolution des indications de 2017 à 2021

	Nombre de détermination du sexe fœtal				
	2017	2018	2019	2020	2021
Maladies liées à l'X	414	395	412	423	404
Hyperplasie congénitale des surrénales	93	64	67	57	77
Variation du développement sexuel	45	53	71	62	50
Autre	7	13	1	3	1
Total	559	525	551	545	532

Diagnostic prénatal non invasif des maladies monogéniques

L'examen de l'ADN libre circulant dans le sang maternel est en passe de devenir une véritable alternative dans le parcours conduisant au diagnostic prénatal de certaines maladies monogéniques. A l'heure actuelle, 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 2021, 216 examens ont été réalisés. Les situations les plus fréquentes sont représentées par la recherche de la mutation du gène *FGFR3* dans le cas de suspicion d'achondroplasie (77 examens), la recherche de la mutation paternelle dans le gène *CFTR*, responsable de la mucoviscidose (54 examens) et l'exclusion de la mutation paternelle dans d'autres gènes (78 examens, dont 12 pour le gène *NF1*).

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 2021

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre d'examens	55	53	77	111	216
Nombre d'examens positifs	14	19	19	37	47
Nombre de confirmation diagnostique	10	17	18	4	8

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 (tableau DPN25).

Les examens de biochimie sont surtout motivés par des signes d'appel échographiques, avec plus de 300 tests par an (tableaux DPN25, DPN26 et DPN27). 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 en raison de 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 3,9% en 2019 et 1,3% en 2021 (tableau DPN25).

Tableau DPN25. Biochimie fœtale : maladies héréditaires du métabolisme, évolution de 2017 à 2021

Maladies héréditaires du métabolisme suspectée	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus atteints				
	2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
• sur antécédent familial	19	17	6	10	14	2	4	2	0	4
• sur signes d'appel échographique	295	295	382	329	390	9	8	15	8	5
Total	314	312	388	339	404	11	12	17	8	9

Tableau DPN26. Maladies héréditaires du métabolisme recherchées sur signes d'appel échographiques : évolution par signe d'appel de 2017 à 2021

	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus atteints				
	2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
RCIU / anomalie des membres / anomalie des organes génitaux externes	145	156	220	156	215	1	2	6	4	2
Hygroma anasarque œdème épanchement	128	129	139	144	152	4	5	8	4	3
Autres	17	17	22	29	23	2	0	0	0	0
Colon hyperéchogène	5	2	1	0	0	2	1	1	0	0

Tableau DPN27. Maladies héréditaires détectées sur signes d'appel échographiques : évolution par indication de 2017 à 2021

	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus atteints				
	2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
Smith Lemli Opitz	147	162	182	181	234	2	2	2	4	2
Maladies lysosomales / péroxysomales	141	136	140	145	152	4	5	8	4	3
Cystinurie-lysineurie	7	6	60	3	4	3	1	4	0	0

HORMONOLOGIE FŒTALE

Les examens d'hormonologie effectués à partir d'un prélèvement fœtal sont essentiellement réalisés dans les deux situations suivantes (tableau DPN28) :

- Lors de la suspicion d'une anomalie de la différenciation sexuelle 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 2021, des dosages hormonaux ont été effectués chez 119 fœtus (tableau DPN28). Une dysthyroïdie fœtale, soupçonnée chez 10 fœtus, a été confirmée chez 5 d'entre eux. Les dosages hormonaux en prénatal ont permis de confirmer une atteinte fœtale dans 32 des 109 cas de suspicions d'anomalie de la différenciation sexuelle examinées en 2021. Enfin, aucune suspicion de trouble hormonal fœtal n'est rapportée dans la catégorie « autre » depuis 2019.

Tableau DPN28. Evolution de l'activité d'hormonologie fœtale de 2017 à 2021

	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus atteints				
	2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
Anomalies de la différenciation sexuelle	44	88	69	102	109	28	57	38	22	32
Dysthyroïdie fœtale	0	17	7	15	10	0	0	2	7	5
Autre	4	10	0	0	0	3	10	0	0	0
Total	48	115	76	117	119	31	67	40	29	37

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 19,1% et 53,1% entre 2017 et 2021 (tableaux DPN29 et DPN30), la diminution étant surtout observée pour les dosages systématiques ou les indications non renseignées.

L'observation 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 2021, avec 5,9% 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 68,8% des cas en 2021. Au total, les anomalies échographiques, évocatrices ou non d'un défaut de fermeture du tube neural, représentaient 74,3% (N=1 355) des indications de dosage de l'AFP amniotique et ont conduit à des résultats de dosage anormaux de l'AFP amniotique dans 10,9% des cas. Parmi les fœtus ayant un dosage anormal de l'AFP amniotique, 98,7% présentaient 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 environ deux tiers 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 62,8% des cas entre 2017 et 2021 (tableau DPN30). En présence d'anomalies échographiques non-évocatrices d'un DFTN, seulement 2,9% des examens sont anormaux. Enfin, 81,5% des résultats anormaux d'électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique ont été observés après une indication liée à des signes échographiques.

Tableau DPN29. Evolution du dosage de l'AFP du liquide amniotique de 2017 à 2021

	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus atteints				
	2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
AFP maternelle sérique $\geq 2,5$ MoM	7	3	3	6	9	2	2	1	1	0
Signes échographiques évoquant un DFTN	146	105	90	111	109	74	65	54	61	75
Autres signes échographiques ⁽²⁾	917	1038	1028	1094	1246	76	72	52	89	73
Antécédent de DFTN	1	4	3	0	0	1	1	1	0	0
Antécédent de syndrome néphrotique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dosages systématiques	756	411	334	342	388	30	2	2	3	2
Indication inconnue	426	420	195	239	71	42	26	25	22	0
Total	2253	1981	1653	1792	1823	225	168	135	176	150

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

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

Tableau DPN30. Evolution de l'électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique de 2017 à 2021

	Nombre de fœtus examinés					Nombre de fœtus avec un résultat anormal ⁽¹⁾				
	2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
AFP maternelle sérique $\geq 2,5$ MoM	2	5	8	3	6	1	2	0	1	0
Signes échographiques évoquant un DFTN	135	115	89	103	101	87	67	55	59	73
Autres signes échographiques ⁽²⁾	151	173	160	185	167	6	8	4	4	2
Antécédent de DFTN	2	5	4	0	2	1	2	1	0	1
Traitement maternel durant la grossesse	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Dosages systématiques	241	96	57	71	70	2	0	0	1	0
Indication inconnue	296	372	135	107	41	27	15	13	13	3
Total	827	766	453	470	388	124	94	73	78	79

(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 DPN31) entre 2017 et 2021. Les données sont relativement fluctuantes, on note en 2021 une augmentation importante du dosage des enzymes digestives (+76,7%) à mettre sur le compte d'une amélioration du recueil par un laboratoire réalisant cet examen.

Tableau DPN31. Evolution des autres dosages biochimiques de 2017 à 2021

	2017	2018	2019	2020	2021
Dosage des enzymes digestives	828	882	897	901	1592
Exploration de la fonction rénale fœtale	139	134	97	156	100
Différenciation de poches (grossesse gémellaire)	243	194	145	166	271
Pureté du sang fœtal	126	124	81	112	68
Liquides d'épanchement et œdème	58	56	73	69	75
Bilan hydramnios	704	488	494	601	690
Malformations	6	0	0	0	0
Autres	0	0	0	13	13
Total	2104	1878	1787	2018	2809

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 2021, 26 laboratoires ont réalisé des diagnostics portant sur la toxoplasmose fœtale et 890 prélèvements de liquides amniotiques ont été analysés (tableaux DPN2 et DPN32). En 2021, on observe une augmentation du nombre de prélèvements examinés par rapport à 2020 (+15,4%), le nombre de prélèvements positifs restant stable (-4,5% ; tableau DPN33). La proportion des prélèvements positifs parmi les prélèvements testés entre 2017 et 2021 varie entre 4,9 et 8,6%.

Ces examens sont majoritairement (66,7% ; n=594) indiqués par la seule séroconversion maternelle et réalisés le plus souvent (72,2%) 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 14% des prélèvements analysés. L'âge gestationnel n'est également pas renseigné pour 232 des 296 (78,4%) analyses réalisées chez le fœtus en raison de signes d'appel échographiques, associés ou non à une séroconversion maternelle (tableau DPN32).

Le toxoplasme a été retrouvé dans 40 prélèvements fœtaux effectués à la suite d'une séroconversion maternelle seule (6,7%). Les taux de positivité des prélèvements fœtaux sont variables selon le terme de la grossesse au moment du diagnostic de l'infection : de 1,7% au 1er trimestre à 19,5% 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 (1,4% ; tableau DPN32).

Depuis 2019, le recueil des issues de grossesses n'est plus fourni par les laboratoires mais par les CPDPN ; pour le recueil d'activité 2020, 10 attestations de particulière gravité ont été délivrées en vue d'une interruption médicale de grossesse (IMG) en relation avec une toxoplasmose fœtale, à consulter [ici](#).

Tableau DPN32. Recherche du toxoplasme sur un prélèvement fœtal en fonction du terme et de l'indication en 2021

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	231	4	1,7	2	0	0,0
2 ^e trimestre	198	20	10,1	38	4	10,5
3 ^e trimestre	82	16	19,5	24	0	0,0
Terme inconnu	83	0	0,0	232	0	0,0
Total	594	40	6,7	296	4	1,4

(1) Liquide amniotique ou sang fœtal.

Tableau DPN33. Evolution de l'activité de recherche du toxoplasme de 2017 à 2021

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de prélèvements analysés	959	918	843	771	890
Nombre de prélèvements positifs	73	79	46	46	44

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 2021 (tableau DPN34).

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 2021, 6 418 examens virologiques ont été effectués chez 4 002 fœtus (tableau DPN35), la recherche de plusieurs virus pouvant être effectuée chez un même fœtus. On observe en 2021 une augmentation, à la fois du nombre total des analyses (+17% comparé à 2020) et du nombre de fœtus étudiés (+10,9% comparé à 2020 et +33,9% depuis 2017 ; tableau DPN35). A noter en 2021 la réalisation de 124 examens recherchant le coronavirus SARS-CoV-2 à partir de prélèvements fœtaux.

Ces examens ont été réalisés dans 91,9% (n=5 899) 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 58,2% (n=3 736) et 23,6% (n=1 515) des examens (tableau DPN34).

Le taux de positivité pour le CMV après séroconversion maternelle (8%) apparaît faible comparé aux données de la littérature où il est évalué à plus de 30% par plusieurs études (tableau DPN34). 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 2020, 56 attestations de particulière gravité ont été délivrées pour une cause virale, majoritairement représentée par les infections à CMV (53 sur 56), à consulter [ici](#).

Tableau DPN34. Description de l'activité de virologie en 2021

	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	%
Cytomégalovirus (CMV)	477	38	8,0	3259	85	2,6
Parvovirus B19 (PB19)	20	0	0,0	1495	1	0,1
Rubéole (R)	10	0	0,0	87	0	0,0
Virus Varicelle Zona (VZV)	0	0	0	218	1	0,5
Herpès simplex (HSV)	2	0	0,0	275	1	0,4
Entérovirus (EV)	6	0	0,0	334	0	0,0
Zika	0	0	0	15	0	0,0
Autre	4	0	0,0	216	3	1,4

(1) Liquide amniotique ou sang fœtal.

Tableau DPN35. Evolution de l'activité de virologie de 2017 à 2021

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de fœtus étudiés ⁽¹⁾	2988	3194	3094	3608	4002
Nombre total d'analyses	5025	4768	4996	5487	6418
Nombre de prélèvements positifs	182	190	149	165	129

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