

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXXIII
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Nouvelles modalités de dépistage de la trisomie 21 en France : l'arrêté du 23 juin 2009, mode d'emploi

D. LEMERY ^{1, 2}, Y. VILLE ¹, B. BRANGER ², N. WINER ^{1 *}
(Clermont-Ferrand)

Résumé

Devant l'hétérogénéité des attitudes vis-à-vis du dépistage de la trisomie 21, génératrice d'un surcroît de prélèvements fœtaux (PF), la Haute autorité de santé a remis ses recommandations en juin 2007. La mise en application réglementaire de celles-ci repose sur l'arrêté du 23 juin 2009. Ainsi chaque femme, quel que soit son âge, se verra proposer une évaluation de son risque combiné à l'aide des marqueurs sériques (MS) du 1^{er} trimestre (fraction libre de la bêta-HCG et PAPP-A) associés à une mesure de la clarté nucale (CN) entre 11 + 0 et 13 semaines d'aménorrhée + 6 jours (soit pour une longueur crânio-caudale [LCC] de l'embryon de 45 à 84 mm). À défaut lui sera proposé un calcul de risque séquentiel intégré reposant sur la CN dans les mêmes conditions, associé au dosage des MS du 2^e trimestre. Si cette seconde méthode s'avère impossible, les MS du 2^e trimestre seuls lui seront alors proposés. Lorsque le risque de

- 1 - Fédération française des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal - 38 boulevard Jacques Monnet - 44093 Nantes
 - 2 - Fédération française des réseaux de santé en périnatalité - RSP Pays de la Loire-Nantes - 1, allée Baco - 44000 Nantes
- Correspondance : Didier Lemery - Maternité de l'Hôtel-Dieu - Boulevard L. Malfreyt - 63058 Clermont-Ferrand cedex 1 - dlemery@chu-clermontferrand.fr

trisomie 21 est estimé supérieur ou égal à 1/250, le PF est proposé. Les laboratoires sont soumis à agrément, à l'usage de techniques marquées CE et à un strict contrôle de qualité. Il en est de même pour le praticien mesurant la CN et la LCC qui devra par ailleurs avoir réalisé un programme d'EPP spécifique et est soumis à des conditions de formation initiale. Il incombe aux réseaux de périnatalité d'organiser le dépistage en région, avec l'aide de leur(s) centre(s) pluridisciplinaire(s) de diagnostic prénatal référent(s) et en particulier de délivrer aux échographistes un numéro spécifique, garantissant qu'ils remplissent les conditions exigées par l'arrêté, et sans lequel les laboratoires n'auront pas le droit d'effectuer de calcul de risque à partir des mesures de CN associées aux dosages. La révision de la nomenclature des actes biologiques étant parue au JO le 27 octobre, le dispositif devra donc être opérationnel un mois plus tard. Les modalités d'information et de consentement des patientes sont définies. Les conditions de prise en charge du caryotype fœtal incluent maintenant les dispositions de l'arrêté et certaines indications antérieures. L'âge maternel de plus de 38 ans au moment du prélèvement fœtal devient une indication de prise en charge d'exception, uniquement quand la femme n'a pu bénéficier d'aucune des dispositions prévues par l'arrêté.

Mots clés : trisomie 21, dépistage, clarté nucale, longueur cranio-caudale, marqueurs sériques, échographie, évaluation des pratiques professionnelles, démarche qualité, centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, réseau de périnatalité

Depuis quelques années, les professionnels de santé rencontraient quelques difficultés dans leur mission de conseil aux usagers quant au dépistage de la trisomie 21. La cause en était le décalage existant entre ce que nous apprend « l'evidence-based medicine », dont les principes sont résumés dans les recommandations de la Haute autorité de santé de juin 2007 [1], et les modalités réglementaires en vigueur.

Cette hétérogénéité des stratégies posait la question de l'égalité de chaque usager devant l'accès à l'offre de soin selon les modalités de dépistage proposées par une région ou par un professionnel de santé [2].

L'objectif de l'arrêté du 23 juin 2009 est de fixer les modalités du dépistage de la trisomie 21 en garantissant tout d'abord une information objective sur ce qu'est la trisomie 21 ainsi que la stratégie la plus efficiente, conforme aux recommandations de la Haute autorité de santé. La voie réglementaire permettant, par conséquent, de définir les modalités d'encadrement et de prise en charge par l'assurance maladie.

Nombreux sont les professionnels de santé concernés par cet arrêté : clinicien prescripteur, « imageur », biologiste, etc... Les réseaux de périnatalité, avec l'appui scientifique de centres(s) pluridisciplinaire(s)

de diagnostic prénatal, ont été placés au cœur du déploiement et de l'organisation de ce processus au sein des territoires.

Ce travail ne prétend pas reprendre les travaux scientifiques sur lesquels s'appuie l'arrêté, mais veut seulement exposer les grandes lignes de ce que sera l'organisation du dépistage de la trisomie 21 dans les prochaines années.

Un arrêté modificatif relatif à certains points de détail est d'ores et déjà prévu et aura peut-être été publié à la date des journées 2009 du CNGOF.

1. CONTEXTE

Données épidémiologiques

Il est connu que le risque naturel de survenue de trisomie 21 augmente avec l'âge maternel de façon d'autant plus importante que celui-ci est avancé. Ainsi, les données du réseau des registres membres d'Eurocat montrent que la probabilité de mettre au monde à terme un enfant trisomique 21 n'augmente que d'un facteur 2 entre 20 ans (7/10 000) et 34 ans (14,1/10 000), alors qu'elle est multipliée par 7 au-delà de 35 ans (59,2/10 000) [3]. Dans les mêmes proportions et à âge maternel égal, la probabilité pour une mère de porter un fœtus trisomique 21 est d'autant plus élevée que l'âge gestationnel est peu avancé (à 20 ans = 1/1 068 à 12 SA *versus* 1/1 520 à terme ; à 42 ans = 1/38 à 12 SA *versus* 1/42 à terme), ceci en raison de l'élimination spontanée précoce de nombreuses aneuploïdies.

On assiste depuis quelques années à une augmentation de la prévalence de la trisomie 21 (cas détectés en prénatal, nés vivants ou non, additionnés aux cas non détectés). Cette augmentation est à rattacher au caractère plus tardif des maternités et dans une certaine mesure au dépistage précoce de certaines trisomies avant qu'elles n'aient pu donner lieu à un avortement spontané. En parallèle, le nombre d'enfants trisomiques nés vivants n'a, lui, pas augmenté, témoignant du choix des parents d'opter pour une interruption médicale de grossesse après avoir bénéficié des moyens de dépistage mis à leur disposition. Cette tendance est nette depuis 1997, date de déploiement des marqueurs sériques du 2^e trimestre en France. Le taux d'IMG colligées par le registre des malformations congénitales « centre-est » a ainsi été multiplié par 2,7 entre la période antérieure à 1997 (26,5 %) et postérieure (70,5 %) [4].

État des lieux du diagnostic et du dépistage de la trisomie 21

Le seul moyen diagnostique reste, à ce jour, le caryotype fœtal sur prélèvement *in utero* (liquide amniotique, chorion, sang). L'amniocentèse est proposée depuis 1968 [5] et depuis 1973 en France.

Le dépistage, lui, consiste à identifier une population de femmes plus exposées que la population générale afin de leur proposer un prélèvement diagnostique. Les trois principaux facteurs de risque retenus sont : l'âge maternel (principal critère retenu avant 1997), les facteurs de risques échographiques validés, essentiellement la clarté nucale, et les anomalies morphologiques de découverte échographique (devenus accessibles avec l'avènement de l'échographie temps réel avec niveau de gris à partir des années 1980) et les marqueurs sériques (proposés en France depuis 1997).

Aucune stratégie du dépistage de la trisomie 21 en France n'a été proposée avant la publication du rapport de la Haute autorité de santé [1] et avant l'arrêté du 23 juin 2009 [6, 7].

Cependant, l'ensemble des explorations relatives au diagnostic prénatal (et pas uniquement de la trisomie 21) est encadré de façon très stricte.

Pour l'échographie :

- recommandations du Comité technique de l'échographie,
- planification des échographies et modalités de prise en charge par l'assurance maladie,
- formation spécifique (DIU pour les médecins, AEU pour les sages femmes).

Pour les examens de cytogénétique :

- ils sont réglementés par le Code de la santé publique (articles L. 2131-1 à L. 2131-5 et R. 2131-1 à R. 2131-34 du CSP),
- les laboratoires soumis à autorisation pour une durée de 5 ans par l'agence régionale de l'hospitalisation (articles L. 2131-1 et R. 2131-5-5 à R. 2131-9 du CSP),
- l'Agence de la biomédecine délivre un agrément, pour une durée de 5 ans, aux praticiens exerçant dans ces laboratoires (articles R. 2131-3 à R. 2131-5-4 du CSP),
- les analyses doivent être précédées d'une consultation médicale adaptée à l'affection recherchée, destinée à informer la femme sur les enjeux et modalités de la démarche proposée (article R. 2131-2 du CSP),
- signature d'un consentement en 3 exemplaires (prescripteur, patiente, laboratoire).

Pour les marqueurs sériques :

leur dosage est encadré par l'arrêté du 27 mai 1997 modifié en 1999, 2004, 2005 et 2006. Ces textes précisent les contraintes liées aux réactifs utilisés et les modalités de rendu des résultats, largement répandues et non développées ici.

Le remboursement du caryotype fœtal :

il est jusqu'à maintenant pris en charge, après demande d'entente préalable, dans les conditions suivantes (arrêté du 23 janvier 1997) :

- âge de la femme supérieur ou égal à 38 ans à la date du prélèvement ;
- anomalies chromosomiques parentales ;
- antécédent, pour le couple, de grossesse(s) avec caryotype anormal ;
- diagnostic de sexe pour les maladies liées au sexe ;
- signes d'appel échographiques suivants : anomalies morphologiques du fœtus démontrées, internes ou externes, retard de croissance intra-utérin avéré, anomalies de quantité de liquide amniotique. Le compte rendu de l'examen échographique est joint à la demande d'entente préalable ;
- grossesse à risque de trisomie 21 fœtale égal ou supérieur à 1/250, le risque ayant été estimé « selon les dispositions de l'arrêté du 27 mai 1997 modifié fixant des conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dosage des marqueurs sériques prédictifs de la trisomie 21 ».

Le cadre et les objectifs d'un dépistage prénatal

Le Comité consultatif national d'éthique a précisé en 1995 les exigences éthiques s'imposant à tout dépistage prénatal [8] :

- évaluation préalable des techniques (médicale et sociale),
- nécessité d'une information nécessaire à un consentement libre et éclairé.

Précisant, en 2001, que « la société doit rendre envisageable une décision parentale de poursuite de la grossesse malgré le risque qu'elle aboutisse à la naissance d'un enfant handicapé » [9]. Ce qui est sensé ouvrir le choix aux parents pour autant que la société réponde à cette exigence.

Les objectifs du diagnostic prénatal en général et la trisomie 21 en particulier sont rappelés dans le rapport de la HAS sur les stratégies de dépistage de la trisomie 21 [5] :

- informer les couples du risque qu'ils ont d'avoir un enfant atteint d'une anomalie grave et de la nature prévisible de cette anomalie,
- réduire le niveau d'anxiété des couples à risque en leur offrant la possibilité d'exclure la présence d'une anomalie sévère chez l'enfant à naître,
- donner la possibilité aux couples ne souhaitant pas mettre au monde un enfant atteint d'une anomalie sévère d'interrompre la grossesse en cas d'anomalie,
- assurer une prise en charge optimale de la grossesse, de l'enfant à naître et de la naissance, grâce à un diagnostic précoce.

Toute mise en place d'un dispositif de dépistage doit donc garantir une égalité d'accès et de connaissance garantissant un libre choix.

L'attitude la plus souvent observée reste toutefois l'IMG : parmi les 1 734 cas exploitables sur 1 982 trisomies 21 découvertes en 2007, 1 618 ont donné lieu à une IMG, 57 à une perte fœtale ou une mort périnatale et 59 sont nées vivantes [10].

Accès aux moyens de dépistage

Le degré d'inégalité devant l'accès aux moyens de dépistage reste très difficile à apprécier. Parmi les grossesses correspondant aux 867 308 naissances vivantes de 2007 en France métropolitaine et outre-mer [11], 665 054 ont bénéficié d'un dosage des marqueurs sériques [10]. Les femmes interrogées lors de l'enquête nationale périnatale de 2003 signalaient avoir eu accès à l'échographie du 1^{er} trimestre avec mesure de la CN dans 76 % des cas alors que 18,6 % étaient incapables de le dire [12].

Hétérogénéité des stratégies de dépistage et impact sur les prélèvements fœtaux

En 2007, 30 677 caryotypes ont été réalisés pour âge maternel supérieur à 38 ans dont 1,5 % de T21, 38 377 pour marqueurs sériques supérieurs à 1/250 dont 1,1 % de T21 et 17 128 pour signe d'appel échographique dont 6,2 % de T21. Parmi ces derniers, 5 253 étaient réalisés à moins de 14 SA aboutissant alors à un diagnostic d'aneuploïdies dans 16,7 % des cas [10].

Il est à noter que, parmi les 665 054 femmes ayant bénéficié d'un dosage des marqueurs sériques, 27 271 étaient âgées de 38 ans et plus. Parmi ces mères, les marqueurs sériques les avaient fait considérer

comme à risque dans 8,4 % des cas dont 0,9 % attendaient effectivement un enfant porteur de trisomie 21 [10].

La coexistence de stratégies différentes et le rendu du calcul de risque en 2 temps sont des facteurs d'inquiétude des couples conduisant à une demande excessive de prélèvements foetaux [1]. Le taux d'amniocentèses en France était, en 2005, de 10,4 % [13] alors que le chiffre attendu devrait être de 6 % avec la stratégie des marqueurs sériques du 2^e trimestre [1].

2. LES RECOMMANDATIONS HAS

Publiées en juin 2007, leurs conclusions peuvent être résumées comme suit [14].

1. Il est recommandé de proposer un dépistage combiné du 1^{er} trimestre de la grossesse, réalisé entre 11+0 et 13+6 SA, associant mesure de la clarté nucale (en fonction de la longueur cranio-caudale) et dosage des marqueurs sériques (PAPP-A et fraction libre de la bêta-HCG).

La mise en œuvre de ce dépistage doit être assortie d'un programme d'assurance qualité dans le domaine de la mesure de la clarté nucale (formation des professionnels et contrôle de qualité, au minimum qualitatif avec analyse de grilles, puis quantitatif avec suivi de la distribution des mesures de la clarté nucale). Ce contrôle quantitatif était envisagé comme de la responsabilité des CPDPN, suggérant même l'attribution de nouveaux moyens. Une revalorisation tarifaire de l'échographie du 1^{er} trimestre devrait être conditionnée à la participation des échographistes à un système d'assurance qualité.

La HAS considère également que les femmes doivent être en mesure de choisir, après conseil et information de la part du praticien, la technique de prélèvement foetal.

2. Cette stratégie n'entraîne pas la suppression du dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre pour les femmes qui n'auraient pu bénéficier du dépistage combiné du 1^{er} trimestre.
3. La stratégie de dépistage séquentiel en deux temps, reposant sur la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre et le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre, peut être proposée aux femmes, dès lors que le calcul du risque de trisomie 21 au 2^e trimestre intègre l'information issue de la mesure de la clarté

- nucleaire (sous réserve que soit évaluée la validité des logiciels de calcul du risque dans ce cas).
4. Les stratégies de dépistage intégré s'étalant sur deux trimestres sans révélation des résultats des marqueurs du 1^{er} trimestre (mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques au 1^{er} trimestre et dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre) ne sont pas recommandées.
 5. Le dépistage séquentiel indépendant, reposant sur une mesure interprétable de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques du 2^e trimestre et un calcul de risque au 2^e trimestre n'intégrant pas les résultats de l'ensemble des tests réalisés préalablement, n'est pas recommandé.
 6. La HAS considère que la proposition de réalisation d'un diagnostic prénatal d'emblée pour les femmes de 38 ans et plus, sans offre de recours préalable au dépistage, n'est plus justifiée.

3. L'ARRÊTÉ DU 23 JUIN 2009

Le texte a été écrit par la DGS dans le contexte de la nécessaire modification réglementaire pour permettre la mise en application des recommandations de la HAS. Dans l'une et l'autre instance, les professionnels de terrain ont été associés à la réflexion.

Il est structuré en trois parties [6, 7] : la première est constituée de l'arrêté proprement dit, en 14 articles, la seconde est une annexe fixant les règles de bonne pratique et rédigée sous la responsabilité de l'Agence de la biomédecine, la troisième concerne les documents relatifs à l'information de la mère et au recueil de son consentement.

Il décrit la déclinaison des stratégies ainsi que les modalités organisationnelles confiées aux réseaux de périnatalité en collaboration avec un (ou plusieurs) centre(s) pluridisciplinaire(s) de diagnostic prénatal.

Les conditions de mise en œuvre du dépistage

L'esprit qui a prévalu à la rédaction de ce texte a été animé par les impératifs suivants :

- proposer (et seulement proposer) une stratégie de dépistage efficient,

- dans le respect de la liberté de choix individuel, le dépistage n'étant pas obligatoire et l'objectif n'étant pas d'avoir un taux de participation de 100 %,
- avec des modalités organisationnelles précises, mais simples, reproductibles et rendant le dispositif accessible au plus grand nombre.

Les nouvelles stratégies

Suivant les recommandations de la HAS, l'arrêté décline les différentes stratégies applicables en mettant en première position le « Gold Standard » qu'est le dépistage combiné du 1^{er} trimestre s'appuyant sur le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre, la mesure de la clarté nucale en fonction de la longueur cranio-caudale de l'embryon entre 11+0 SA et 13+6 SA.

Les autres stratégies sont ensuite déclinées, article par article, en fonction décroissante de leur performance : dépistage séquentiel intégré du 2^e trimestre (s'appuyant sur la mesure de la clarté nucale et les marqueurs du 2^e trimestre, puis marqueurs sériques du 2^e trimestre seuls en l'absence de mesure (ou de mesure fiable) de la clarté de nuque.

Conformément aux recommandations de la HAS, cette stratégie est proposée à tout âge de la femme, ce qui rend caduque l'habitude de réalisation d'un caryotype foetal au seul motif de l'âge maternel. Toutefois, il n'échappe à personne que des femmes, pour des raisons de difficulté d'accès, pourront ne pas avoir été en situation de bénéficier de la stratégie recommandée. Dans ces conditions, et à la date de rédaction de ce document, l'UNCAM (union nationale des caisses d'assurance maladie) devrait alors prévoir que la prise en charge du caryotype foetal sera possible chez une femme âgée de plus de 38 ans à la date du prélèvement, « uniquement, à titre exceptionnel, si la patiente n'a pu bénéficier d'aucun des dépistages de la trisomie 21 prévus par l'arrêté fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 ».

Conséquences pour les professionnels

Tous les professionnels concourant au dépistage de la trisomie 21 doivent adhérer à un réseau de périnatalité, lequel doit être associé à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (au moins).

Pour le prescripteur

Qui prescrit ?

À plusieurs reprises, le terme « médecin prescripteur » est utilisé dans le texte, mettant ainsi les sages-femmes en position d'exclusion. En pratique, le référentiel métier de la sage-femme lui autorise la prescription dans le cadre d'examens de surveillance de la grossesse, ce qui correspond bien à ce type d'examen. Mais, à l'inverse, la loi de bioéthique prévoit qu'une consultation médicale de conseil précède la prescription des marqueurs sériques. C'est probablement à l'occasion de la révision de ces lois que cette ambiguïté sera levée.

Parmi les médecins, le généraliste, le gynécologue obstétricien, l'échographiste ou le généticien sont les prescripteurs potentiels.

Comment prescrire ?

La prescription comporte l'identification et la signature du prescripteur, le nom et le prénom de la femme, sa date de naissance et des informations annexes pouvant influencer sur les résultats des dosages (poids, tabac...).

Elle sera précédée d'une consultation médicale individuelle durant laquelle des explications sont fournies à la femme quant à :

- la notion de dépistage (par opposition au diagnostic),
- le risque que l'enfant à naître puisse être atteint d'une maladie d'une particulière gravité (notamment la trisomie 21),
- les principes du calcul de risque qui lui est proposé (détaillés dans l'annexe de l'arrêt),
- la possibilité, en cas de risque élevé (dépistage), de pratiquer un prélèvement foetal, seul examen de certitude (diagnostic), en précisant les éléments permettant à la femme de se déterminer quant à son acceptation et, si elle souhaite ce prélèvement, de choisir la méthode en fonction de ses risques et de ses modalités,
- la nécessité, parfois, de devoir recourir aux marqueurs du 2^e trimestre si le calcul de risque du 1^{er} trimestre s'avère, pour une quelconque raison, impossible.

À l'issue de cette consultation, la femme exprime son consentement par écrit, en 3 exemplaires (pour elle-même, le prescripteur, le laboratoire). Ce consentement est signé par elle-même ET par le prescripteur.

Pour la biologie

L'analyse

Les réactifs doivent être marqués CE.

Pour le 1^{er} trimestre, il s'agit de la protéine placentaire de type A (PAPP-A) et de la sous-unité bêta libre de l'HCG. Pour le 2^e trimestre, il s'agit de l'HCG totale ou de la sous-unité bêta libre de l'HCG et de l'alphafœtoprotéine ou de l'œstriol non conjugués.

Les résultats doivent être exprimés en multiples de la médiane (MoM) ou en degré d'extrême calculés à l'aide d'un logiciel marqué CE adapté aux réactifs utilisés.

Le prélèvement

Il ne peut être réalisé qu'entre 11+0 SA et 13+6 SA pour le 1^{er} trimestre et 14+0 SA et 17+6 SA pour le 2^e trimestre.

Trois documents doivent nécessairement être rassemblés pour que le laboratoire soit autorisé à réaliser l'analyse :

- la prescription,
- le formulaire d'information et de consentement,
- le compte rendu de l'échographie contenant les éléments ci-dessous décrits.

Pour l'imagerie

La hiérarchisation des stratégies, plaçant en première ligne l'échographie du premier trimestre, nécessite de la part du professionnel qui va réaliser l'échographie d'avoir les compétences nécessaires à la réalisation correcte de cet examen qui obéit à des critères très stricts ainsi que de disposer d'un échographe ayant des caractéristiques techniques précises.

Obligation de formation

Les gynécologues obstétriciens doivent être titulaires du DIU d'échographie en gynécologie-obstétrique et les sages-femmes de l'attestation d'études universitaires en échographie obstétricale. Cette exigence ne vaut que pour ceux ayant commencé leur exercice après la création de ce DIU (1994-95). Toutefois, les conditions temporelles strictes de la première version de l'arrêté pourraient se voir simplifiées prochainement sous réserve d'un début de pratique de l'échographie à partir de 1997. En l'état, les autres praticiens doivent être titulaires du DIU d'échographie générale et avoir validé son module de gynécologie-obstétrique.

Exigences matérielles

Elles s'inspirent des recommandations du CTE.

La machine doit faire l'objet d'un contrat de maintenance dont le registre est tenu à jour.

L'échographe doit par ailleurs disposer d'un cinéloop d'au moins 200 images, de 2 sondes (abdominale et endovaginale), d'un zoom non dégradant, et être capable de fournir des mesures précises au 1/10 de millimètre.

Réalisation de l'échographie

– Fenêtre d'âge gestationnel

Entre 11+0 SA soit une LCC à 45 mm et 13+6 SA soit une LCC à 84 mm. Sans préjuger de sa qualité, toute mesure réalisée en dehors de cette fenêtre ne peut être retenue pour le calcul de risque.

– La mesure doit être rendue en millimètres et 10^{es} de millimètre pour :

- la longueur crano-caudale (LCC),
- l'épaisseur de la clarté nucale (CN).

En cas d'impossibilité technique de réaliser une mesure de la clarté nucale conforme aux recommandations scientifiques et professionnelles : aucune mesure ne doit être rendue. Ceci justifie d'ailleurs le fait de conserver les marqueurs du 2^e trimestre dans la cascade hiérarchique des stratégies.

– Le compte rendu doit bien sûr être conforme aux recommandations du CTE et doit, en particulier, comporter :

- le nom de l'échographe,
- le réseau de périnatalité auquel il est affilié et son identification au sein de ce réseau (concrétisé par un numéro attribué par le réseau et devant obligatoirement figurer dans le compte rendu),
- la date de l'échographie (et la date du compte rendu si elle est différente),
- la signature de l'échographe.

Il doit être édité en nombre d'exemplaires nécessaires.

– Démarche qualité

Elle repose sur :

- l'adhésion à un programme d'assurance qualité spécifique, portant sur les mesures de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale dans le cadre de l'EPP. Cette démarche est indispensable : **le laboratoire n'est pas autorisé à réaliser un calcul de risque se basant sur les mesures réalisées par un échographe qui n'y aurait pas souscrit ;**

- la production de deux clichés explicites (CN et LCC) permettant de juger des 4 critères minimum retenus pour garantir la fiabilité de l'examen que sont : la qualité du plan sagittal, la position des curseurs, l'agrandissement d'une part et la LCC d'autre part ;
- un suivi des médianes et de la distribution de la mesure des CN.

Rôle des réseaux de périnatalité

Reposent sur eux les modalités organisationnelles de terrain, ce qui implique certaines obligations et en particulier celle de délivrer aux échographistes leur numéro d'identification, sans lequel les mesures qu'ils auront effectuées ne pourraient être prises en compte. La construction même de ce numéro nécessite de rassembler certains documents relatifs à l'échographiste et justifiant du fait qu'il réponde aux exigences du texte. D'une certaine façon, le réseau est un « notaire certificateur ». C'est lui qui garantit à l'utilisateur et au laboratoire les caractéristiques de ses échographistes adhérents.

D'autre part, en raison de la dispersion des laboratoires agréés, de la concentration de l'activité chez certains d'entre eux, les données numériques de suivi de médianes de chaque échographiste vont se trouver « balkanisées » dans un grand nombre de laboratoires. Une des missions des réseaux est ainsi de concentrer, en relation avec les laboratoires, les données de chacun de leurs échographistes affiliés afin de leur fournir leurs statistiques de médianes de CN dans la cadre de la démarche qualité.

De même, un laboratoire agréé pour les marqueurs peut adhérer à plusieurs réseaux (et la circulation de prélèvements sur le territoire l'explique). De même aussi, un échographiste peut adhérer à plusieurs réseaux (par exemple s'il exerce dans une zone territoriale frontière entre 2 réseaux). **En revanche, il ne peut obtenir son numéro d'identification qu'auprès d'un seul réseau**, faute de quoi il serait dans l'incapacité de rassembler ses données numériques de contrôle de qualité quantitatif.

Le soutien scientifique ou méthodologique du réseau par un CPDP est explicitement cité dans le texte. Ceci sous-entend, vu les missions des CPDP, que les réseaux concernés par cet arrêté sont plutôt de typologie territoriale (région ou département) que de typologie « réseau de proximité ».

La Fédération des réseaux de santé en périnatalité (FFRSP), en association avec la Société française médecine périnatale, le CNGOF, le Collège français d'échographie fœtale et l'Association des biologistes

agréés, a mis au point une charte type destinée à être un référentiel commun de mise en place du dispositif [15] dont émergent les missions suivantes.

1. Tenir à jour la **liste des échographistes** (du territoire du RSP) pratiquant la mesure de la CN et de la LCC, et ayant satisfait une EPP auprès d'un organisme agréé.
2. Établir et tenir à jour la **liste des laboratoires et des biologistes agréés** pratiquant le dosage des marqueurs sériques du T1 dans le territoire.
3. Établir, pour les échographistes, une **procédure d'adhésion** (si non encore adhérent) et de **rattachement en vue d'obtenir leur numéro d'identifiant**, et pour cela :
 - recevoir la demande de l'échographiste,
 - établir que l'échographiste a bien accompli son EPP, sur la présentation d'un certificat remis par l'organisme agréé et portant son numéro dans le programme d'EPP, ainsi que l'année d'obtention,
 - obtenir de chaque échographiste un engagement à :
 - la production d'images documentant la qualité des mesures avec deux clichés explicites figurant dans le dossier médical et permettant de juger de la qualité du plan sagittal, de la position des curseurs, de l'agrandissement pour le cliché de la clarté nucale et de la qualité du cliché de la longueur cranio-caudale,
 - la transmission de suivi des médianes et de la distribution des mesures de la clarté nucale,
 - avoir réalisé une formation initiale,
 - respecter des spécifications techniques concernant le matériel échographique.
4. **Établir un numéro d'identifiant des échographistes** (à 13 chiffres) :
 - 3 chiffres pour le département (deux en métropole et 3 dans les DOM-TOM),
 - 3 chiffres pour le RSP : codage établi par la FFRSP,
 - 1 chiffre pour l'organisme agréé (OA) d'EPP des échographistes. La FFRSP tiendra à jour la liste des OA,
 - 4 chiffres pour l'identification de l'échographiste (numéro attribué par le RSP),
 - 2 chiffres pour l'année d'obtention de l'EPP (figurant sur le certificat délivré par l'OA).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

5. **Communiquer leur numéro d'identifiant** aux échographistes ayant accompli l'EPP et s'étant engagés.
6. **Établir une procédure d'adhésion** pour tous les professionnels concourant au dépistage et au diagnostic de T21 en lien avec les CPDPN (article 11 de l'arrêté).
7. **Le principe général** est que seul l'échographiste est responsable de la qualité de chaque cliché et des mesures. L'EPP est formative et non sanctionnante.
8. **Vérifier les formations initiales.**
9. Les RSP mettent en place, en lien avec les professionnels, un **suivi des mesures échographiques et biologiques** selon des modalités à définir.

Rôles supplémentaires proposés par la FFRSP (dans le cadre de son rôle de coordination des RSP).

10. Mise en place d'un système de code-barre pour l'identification de l'échographiste agréé et pouvant servir aux laboratoires dans la gestion des dossiers avec deux possibilités de mises à disposition :
 - création d'une planche d'étiquettes autocollantes à adresser à chaque échographiste,
 - création d'une image en format à définir (*.bmp ou *.tiff ou *.jpeg) qui sera adressée à chaque échographiste pour lui permettre de l'insérer dans ses comptes rendus d'échographie.
11. Mise en place et suivi d'un **fichier des échographistes ayant obtenu un numéro d'identifiant** dans chaque RSP (demande CNIL si non fait dans le RSP), et adresser ce fichier tel que fixé par les RSP auprès de l'Association des biologistes agréés (de manière annuelle).
12. Contrôle-qualité des clichés (audits...) : à mettre en place selon les orientations de chaque réseau.

Calcul de risque et rendu du résultat

Modalités du calcul de risque pour le dépistage combiné du 1^{er} trimestre

Le calcul est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R 2131-1 (c'est-à-dire un biologiste agréé) à l'aide d'un logiciel marqué CE et tient compte de : l'âge maternel, des données échographiques, des dosages biologiques.

Cela sous-entend que les mesures échographiques doivent précéder les dosages biologiques.

Dérogation

Certains réseaux, ou certaines équipes, utilisent un dosage plus précoce des marqueurs sériques (avant 11 SA, le plus souvent vers 8 SA) au motif que l'efficacité du dépistage est alors un peu meilleure. Il s'agit de dispositifs parfaitement organisés et reposant sur des équipes très spécialisées. Par dérogation, le calcul de risque peut alors être fait par l'échographiste à l'aide d'un logiciel marqué CE. Cette dérogation nécessite la signature d'une convention entre les praticiens agréés pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R 2131-1 et les échographistes et/ou le réseau ou le CPDP.

Incapacité à rendre les résultats d'un dépistage combiné

La rédaction de cet arrêté privilégie la qualité, c'est-à-dire qu'il est préférable de ne pas rendre un résultat plutôt que de prendre le risque d'un résultat à la fiabilité douteuse. C'est le cas si :

- une ou plusieurs données sont manquantes,
- une donnée est douteuse,
- il a été impossible d'obtenir des mesures de LCC et de CN de qualité suffisante,
- l'échographiste n'est pas identifié dans un réseau de périnatalité.

Dans cette situation, le médecin prescripteur est prévenu et la femme bénéficiera de la stratégie de repli prévue aux articles 2 et 3 de l'arrêté, c'est-à-dire d'un dépistage séquentiel intégré (associant CN et marqueurs du 2^e trimestre) ou, à défaut, des marqueurs seuls si l'écho du 1^{er} trimestre est absente ou défaillante.

Stratégies de repli en cas d'impossibilité de dépistage combiné du 1^{er} trimestre

Dépistage séquentiel intégré

Dans ce cas, le calcul de risque peut être effectué par :

- le biologiste,
 - ce qui signifie, en pratique, que le dosage de marqueurs du 1^{er} trimestre n'a pas été réalisé mais que le dossier est complet par ailleurs, en particulier en ce qui concerne l'âge maternel et les données échographiques. Après avoir réalisé les dosages biologiques du 2^e trimestre, le biologiste réalise le calcul de risque à l'aide d'un logiciel marqué CE adapté aux réactifs utilisés.
- le praticien mesurant LCC et de CN ou un praticien membre d'un CPDP,

- ce qui signifie que les données d'âge et d'échographie du 1^{er} trimestre étaient disponibles mais non accessibles au biologiste. Ce praticien effectue alors le calcul à partir du risque déterminé par les seuls marqueurs sériques du 2^e trimestre qu'il multiplie par le rapport de vraisemblance déduit de la mesure de la CN et de la LCC. Ce rapport de vraisemblance doit être extrait d'une publication scientifique référencée.

Dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre seuls

Le recours à cette méthode s'impose lorsque les données échographiques du premier trimestre sont indisponibles ou si l'échographiste ne dispose pas d'un numéro d'identification délivré par un réseau de périnatalité.

Le calcul de risque est alors effectué par un biologiste agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R 2131-1. Celui-ci doit utiliser un logiciel marqué CE répondant, selon le type, à certaines contraintes de date de mise sur le marché.

Le rendu des résultats

Le résultat du calcul de risque doit être formalisé et séparé des éléments du calcul.

Le compte rendu est renvoyé au médecin prescripteur et à l'échographiste. Doivent y figurer :

- les données cliniques, et échographiques s'il y a lieu,
- les résultats de dosages de marqueurs exprimés en MoM ou degré d'extrêmes,
- le nom commercial des réactifs et des logiciels marqués CE,
- le calcul de risque ainsi que le nom commercial du logiciel marqué CE ou la référence de la publication scientifique utilisée.

Les commentaires du calcul de risque sont clairement explicités, notamment lorsque les valeurs des marqueurs sortent des bornages du logiciel utilisé.

Le résultat est remis et commenté à la femme par le prescripteur. Le texte prévoit qu'une démarche diagnostique (prélèvement fœtal) sera proposée à la femme dès lors que le risque calculé est supérieur ou égal à 1/250. La version initiale du texte fait seulement état de « supérieur » et non « supérieur ou égal », ceci fait partie des changements prévisibles de l'arrêté modificatif.

La démarche diagnostique

La femme reçoit alors toute l'information nécessaire sur le risque que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière

gravité, sur la nature de l'affection, ses moyens diagnostiques, les possibilités thérapeutiques. L'information doit aussi porter sur les modalités techniques du prélèvement fœtal, ses risques et ses contraintes, la notion de culture cellulaire et de délai de réponse et le fait que le résultat de l'examen lui sera rendu par le prescripteur.

Après avoir reçu cette information, la femme fait la demande de réalisation du prélèvement et du caryotype *in utero* et signe un consentement en trois exemplaires (patiente, prescripteur, laboratoire). Ce consentement est signé par elle-même ET par le prescripteur.

Le laboratoire de cytogénétique répond aux exigences d'organisation, de suivi et de contrôle de qualité déjà en vigueur et, de toute façon, nécessaires à son agrément et à l'agrément de ses biologistes.

Le suivi du dispositif

Il repose sur les laboratoires et les réseaux de façon à pouvoir construire les indicateurs suivants :

- le pourcentage de femmes considérées à risque (risque supérieur à 1/250) au sein de l'ensemble des femmes pour lesquelles le calcul a été réalisé ;
- la structure d'âge de la population testée ;
- la valeur prédictive positive du test pour la trisomie 21 (proportion de femmes porteuses d'un fœtus atteint de trisomie 21 parmi l'ensemble des femmes considérées comme à risque) ;
- les médianes et la distribution de chacun des marqueurs biochimiques ;
- les médianes et la distribution de la clarté nucale, par opérateur (désigné par son numéro identifiant) ;
- le suivi des issues de grossesse, y compris le taux de « perdues de vue ».

4. EN PRATIQUE ET EN RÉSUMÉ

Je suis prescripteur, que dois-je faire ?

Idéalement, et le texte le prévoit en rappelant le cadre général des réseaux de périnatalité, tout prescripteur devrait être membre d'un réseau (ou plusieurs selon les particularismes géographiques de son lieu

d'exercice et la cartographie locale des réseaux de périnatalité), eu égard au simple fait qu'il concourt à la surveillance médicale de la femme enceinte et que la mission des réseaux est précisément d'assurer la coordination.

Le prescripteur est, à ce jour, un médecin (généraliste ou spécialiste, y compris échographiste). Il est souhaitable que l'évolution de la loi permette aux sages-femmes de devenir prescriptrices en conformité avec leur référentiel métier. Il est probable que les délégations de responsabilité du chef de service au sein des établissements hospitaliers permettent de contourner cette difficulté.

Lors de la consultation de prescription

- Donner à la patiente toute l'information nécessaire (et réglementaire !).
- Ne pas oublier de noter dans ladite prescription :
 - l'identification et la signature du prescripteur,
 - le nom et le prénom de la femme,
 - sa date de naissance,
 - et des informations annexes pouvant influencer sur les résultats des dosages (poids, tabac ...).
- Recueillir le consentement écrit de la femme enceinte (en 3 exemplaires à ce jour) et signé par elle-même ET par le prescripteur.
- Bien préciser à la patiente que, pour que son calcul de risque puisse être fait, elle doit apporter au laboratoire : sa prescription, son consentement, son compte rendu d'échographie qui doit comporter le numéro d'identification de l'échographiste. **Sans ces trois pièces, le laboratoire sera dans l'incapacité de rendre le calcul de risque.**

Je suis échographiste, que dois-je faire ?

L'échographiste peut aussi être prescripteur.

Il doit être aussi membre d'un réseau de périnatalité (ou plusieurs selon les particularismes géographiques de son lieu d'exercice et la cartographie locale des réseaux de périnatalité).

Il doit se mettre en capacité d'obtenir son numéro d'identification. Ce numéro étant unique, il ne peut être délivré que par un seul réseau de périnatalité. S'il exerce au sein de plusieurs réseaux, charge à lui de choisir celui qui lui délivrera ce numéro. Pour cela il lui faut :

- avoir fait sa démarche d'EPP spécifique afin d'obtenir de l'OA concerné un certificat portant le numéro d'adhérent à cette EPP et sa date,
- remettre une copie de ce certificat au réseau,
- remettre au réseau tout élément prouvant sa formation initiale à l'échographie fœtale.

Une fois son numéro d'identification reçu du réseau sous forme de fichier graphique ou d'étiquettes, il doit apposer ce numéro sur chaque compte rendu d'échographie du 1^{er} trimestre.

La rédaction du compte rendu doit comporter :

- le nom de l'échographiste,
- son numéro d'identification (délivré par le réseau),
- sa date d'échographie (et la date du compte rendu si elle est différente),
- la signature de l'échographiste,
- les deux clichés pertinents de LCC et CN,
- ainsi que comme dans tout examen échographique, les caractéristiques et date de mise en service de l'appareillage utilisé,
- et, bien sûr, l'ensemble des autres éléments propres à une échographie du 1^{er} trimestre conformément aux recommandations du CTE.

En ce qui concerne le contrôle de qualité, le suivi des médianes peut être réalisé par l'échographiste lui-même pour autant qu'il dispose d'un outil de recueil adéquat, ce qu'idéalement offrent certains logiciels d'échographie. Le réseau qui lui a délivré son numéro est en charge, en relation avec les laboratoires ou via la Fédération des réseaux et l'Association des biologistes agréés, de recueillir les données permettant de construire ces médianes.

Différentes modalités de circulation des données et des médianes calculées sont en cours de mise en place. L'échographiste peut choisir cette modalité de suivi.

À côté de ce contrôle de qualité quantitatif, un contrôle de qualité qualitatif devrait se mettre en place selon des modalités propres à chaque réseau.

Dans quelles conditions sera remboursé le caryotype fœtal ?

Six indications sont retenues :

1. grossesses à risque de trisomie 21 fœtale égal ou supérieur à 1/250 calculé selon les bonnes pratiques fixées par l'arrêté du 23 juin 2009,

2. anomalies chromosomiques parentales,
3. antécédent de grossesse avec caryotype anormal,
4. diagnostic de sexe pour les maladies liées au sexe,
5. signes d'appel échographiques,
6. âge de la femme supérieur ou égal à 38 ans « uniquement, à titre exceptionnel, si la patiente n'a pu bénéficier d'aucun des dépistages de la T21 prévus par l'arrêté du 23 juin 2009 ». Cependant l'indication pour âge maternel seul a disparu.

Quand ce dispositif rentre-t-il effectivement en application ?

La décision de l'UNCAM (Union nationale des caisses d'assurance maladie) relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie a été signée le 6 juillet 2009.

La procédure d'inscription des actes et prestations doit suivre différentes étapes que sont : l'information, l'intention d'inscrire, les consultations sur la décision d'inscription, la définition du tarif, la demande d'accord des ministres du budget et de la santé (délai de 45 jours).

Après quoi, la décision est approuvée et l'avis portant décision d'inscription de l'acte est publié au Journal Officiel.

Cette décision est parue au JO du 27 octobre 2009 [16].

Ensuite la décision est assortie d'un délai d'un mois, à compter de la publication avant mise en œuvre effective (délai nécessaire à mise à jour des bases de données de la CNAMTS).

Elle sera donc effective le 27 novembre 2009.

Bibliographie

- [1] Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Recommandation en santé publique. Juin 2007 (texte complet). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540872/rapport-evaluation-des-strategies-de-depistage-de-la-trisomie-21.
- [2] Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Breart G, Goffinet F, Blondel B. Advances in medical technology and creation of disparities : the case of down syndrome. *Am J Public health* 2006;96:2139-44.
- [3] European surveillance of congenital anomalies. Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1999. Report 8. Ulster: University of Ulster; 2002. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/>.
- [4] European surveillance of congenital anomalies. EUROCAT prevalence data tables (1980-2004) 2007. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html> Consulté le 19-10-2009.
- [5] Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol Assess* 1998;2(1).
- [6] Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21. JO du 3 juillet 2009.
- [7] Arrêté du 23 juin 2009 relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'un diagnostic prénatal in utero prévues à l'article R. 2131-1 du code de la santé publique. JO du 3 juillet 2009.
- [8] Comité consultatif national d'éthique. Avis et recommandations n° 46 du 30 octobre 1995 « Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention ». Rapport 1995.
- [9] Comité consultatif national d'éthique. Avis n° 68 du 29 mai 2001 relatif aux handicaps congénitaux et préjudice. 2001.
- [10] Agence de la biomédecine : rapport d'activité 2008. http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2008/pdf/VL_1.pdf.
- [11] INSEE : naissances domiciliées 1999-2008. <http://www.insee.fr>.
- [12] Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Bréart G. Ministère des solidarités, de la santé et de la famille, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Enquête nationale périnatale 2003. Situation en 2003 et évolution depuis 1998. Paris: Inserm; 2005.
- [13] Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C et al. Réseau sentinelle Audipog 2004-2005. Partie 1 : résultats des principaux indicateurs périnatals. *Gynecol Obstet Fertil* 2008 Nov;36(11):1091-100.
- [14] Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Recommandation en santé publique. Juin 2007 (synthèse). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540872/rapport-evaluation-des-strategies-de-depistage-de-la-trisomie-21.
- [15] Fédération des réseaux de santé en périnatalité : charte de fonctionnement des réseaux de santé en périnatalité pour le dépistage de la trisomie 21. <http://www.ffrsp.fr>.
- [16] Décision du 6 juillet 2009 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. JO du 27 octobre 2009.