

UTILISATION DES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS AU COURS DE LA GROSSESSE POUR LE CALCUL DU RISQUE DE TRISOMIE 21

***Sous-titre* : Propositions de l'Agence de la biomédecine en vue de l'application en pratique courante du dépistage de la trisomie 21 fœtale par le dosage de marqueurs sériques soit au premier trimestre de la grossesse en les combinant avec la mesure de clarté nucale, soit au deuxième trimestre de la grossesse.**

| | |
|--|----------|
| Préambule | 3 |
| Action 1 : L'information de la femme enceinte | 4 |
| Action 2 : Les données échographiques | 4 |
| Action 3 : Le prélèvement sanguin et les dosages biochimiques | 5 |
| (au 1^{er} trimestre ou par défaut au 2^{ème} trimestre) | 5 |
| A. Prescription..... | 5 |
| B. Analyses | 5 |
| Action 4 : Le logiciel, le calcul de risque et le résultat | 6 |
| A. Le logiciel..... | 6 |
| B. Le calcul de risque..... | 6 |
| C. Rendu et suivi des résultats | 6 |
| D. Conservation des échantillons et documents..... | 7 |
| Action 5 : Le diagnostic cytogénétique | 7 |
| Action 6 : L'organisation, l'accès aux soins et le suivi de la qualité du protocole | 7 |
| A. Organisation | 7 |
| B. Fonctionnement..... | 8 |

Préambule

Le rapport sur l'évaluation des stratégies de dépistage prénatal de la trisomie 21 produit par la Haute autorité de santé (HAS) en juin 2007 recommande, pour les femmes qui souhaitent un dépistage de la trisomie 21, de réaliser un dépistage combiné au premier trimestre de la grossesse (entre la 12^{ème} et la 14^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), soit de 11 + 0 jour à 13 + 6 jours en SA) associant, pour le calcul de risque, la mesure de la clarté nucale (CN), rapportée à la longueur crânio-caudale (LCC), des marqueurs sériques maternels dont l'efficacité pour le dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre est démontrée (par exemple PAPP-A et β -hCG libre) et l'âge de la femme.

La participation ou non à ce dépistage est bien sûr conditionnée par le libre choix de la patiente de s'y soumettre.

Le rapport rappelle que la qualité du dépistage est conditionnée par la prise en compte de critères précis de mise en œuvre en biochimie comme en échographie.

Si le prélèvement des marqueurs du 1^{er} trimestre n'a pu être réalisé, une combinaison avec d'autres paramètres est proposée pour une autre forme de calcul de risque, comme par exemple un dépistage par les marqueurs sériques maternels au deuxième trimestre, combiné ou non à la mesure de CN si possible, ou un dépistage avec les seuls marqueurs du deuxième trimestre, ou sur les seuls critères échographiques.

Le dépistage doit reposer sur un calcul de risque combiné, préféré à des calculs de risque réalisés de manière séquentielle. Ces derniers paraissent ne devoir être utilisés qu'exceptionnellement et dans des situations bien argumentées.

La qualité du dépistage dépend également des critères de mise en œuvre de la mesure de la clarté nucale.

Si ces critères ne sont pas remplis, le risque combiné ne peut être calculé ni au premier ni au second trimestre.

En raison du nombre d'intervenants et de leur responsabilité dans le résultat final, il apparaît que ce dépistage ne pourra se concrétiser que dans le cadre d'une organisation de soins formalisée par les partenaires en lien avec un réseau périnatal et un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Une convergence des procédures d'assurance qualité est souhaitable à l'échelle du pays, en échographie comme en biochimie. La coordination des acteurs du dépistage, du CPDPN et du réseau de périnatalité est essentielle.

Ainsi, afin de conserver une prise en charge personnalisée de cette forme de dépistage et pour que ce travail en réseau réponde aux performances attendues, les différents acteurs doivent prendre en compte collectivement les six actions suivantes.

Action 1 : L'information de la femme enceinte

- Les conditions de l'information.
 - L'information est donnée par le prescripteur du dépistage.
 - Le dépistage individuel est mis en œuvre après information de la femme sur les motifs, les finalités du dépistage et les conséquences pour elle et le fœtus qu'elle porte.
- Le contenu de cette information.
 - Rappeler que le recours à ce dépistage est facultatif, volontaire et peut être récusé par la patiente à tout moment.
 - Expliquer la notion de dépistage par comparaison avec celle de diagnostic, notamment en rappelant que la logique d'un dépistage prénatal de cette nature peut conduire à un acte diagnostique nécessitant un geste invasif et comporte des faux négatifs.
 - Expliquer la notion de risque combiné.
 - Discuter du mode de rendu du résultat (forme, délai, etc...).
- L'entretien avec la femme se conclut par la remise de documents d'information portant sur l'ensemble de la réalisation de ce dépistage (art. R. 2131-2 du code de la santé publique (CSP)). Il peut être complété par la possibilité de recourir à des entretiens ultérieurs avec, le cas échéant, la désignation d'une personne « ressource ».
- Pour les femmes classées « à risque » à l'issue du dépistage, auxquelles il est proposé un prélèvement à visée diagnostique, l'information sera reprise lors de la consultation médicale « adaptée à l'affection recherchée » (art. L. 2131-1 du CSP), de manière complémentaire et en plus de l'information préalable au prélèvement sanguin.

Action 2 : Les données échographiques

- Les échographistes qui participent au réseau de dépistage doivent adhérer à un contrôle de qualité dont l'organisation est à la charge des réseaux de périnatalité et/ou des CPDPN. Pour éviter des disparités régionales, une convergence du cahier des charges de l'assurance qualité est souhaitable.
- Le contrôle de qualité des mesures échographiques impliquées dans le calcul de risque de la trisomie 21 fœtale repose sur :
 - a) la formation de l'échographiste.
 - b) le contrôle de qualité externe des images.
 - c) la qualité des images doit pouvoir faire l'objet d'un suivi. Ce suivi doit être documenté par au moins deux clichés explicites figurant dans le dossier médical (rapport du CNTE). Une cotation permettant d'établir la qualité des mesures et leur adéquation à leur utilisation pour le calcul de risque combiné est nécessaire.
 - d) un suivi des médianes des mesures de la clarté nucale (CN) doit aussi être effectué.
 - e) quels que soient la formation et l'environnement de travail du praticien, la participation à une procédure spécifique d'auto évaluation et d'évaluation externe est nécessaire.
 - f) la fenêtre dans laquelle ce dépistage doit être effectué se situe entre 11 SA + 0 jour et 13 SA + 6 jours (soit de 45 à 84 mm de longueur crânio-caudale (LCC)).
- De plus :
 - a) Les appareils doivent faire l'objet d'un contrat de maintenance.
 - b) Les mesures de la LCC et de la CN doivent être rendues respectivement en mm et en dixième de mm.

L'expression de la mesure de la clarté nucale en multiple de la médiane (MoM) est possible mais le nom du logiciel qui a conduit à cette mesure doit alors être précisé. Ce logiciel doit répondre à la réglementation en vigueur.

- c) Ces mesures doivent faire l'objet d'un compte rendu daté, signé et effectué en autant d'exemplaires que nécessaire dans le but d'éviter les erreurs ultérieures de recopiage. Le cas échéant, elles pourront être directement portées dans un système informatisé de recueil commun.

Action 3 : Le prélèvement sanguin et les dosages biochimiques **(au 1^{er} trimestre ou par défaut au 2^{ème} trimestre)**

A. Prescription

- Le prélèvement sanguin n'est réalisé que si une possibilité de datation précise de la grossesse est disponible (a priori ou a posteriori) et si sa réalisation intervient
 - entre 8 SA + 0 jour et 13 SA + 6 jours pour le premier trimestre
 - entre 14 SA + 0 jour et 17 SA + 6 jours pour le deuxième trimestre
- La datation de la grossesse doit être déterminée avec le maximum de précision et en indiquant la méthode d'obtention (DDR, échographie, autres).
- Les documents nécessaires à la réalisation du test sont :
 - ✓ une ordonnance de prescription qui doit comporter :
 - la signature et l'identification du prescripteur
 - le nom et le prénom de la patiente
 - la date de naissance
 - la date de début de grossesse
 - les autres éléments jugés indispensables au calcul de risque (poids, tabagisme, gémellité en particulier)
 - ✓ les éléments échographiques nécessaires au calcul combiné (date de l'échographie, LCC exprimée en mm, CN exprimée en dixièmes de mm), idéalement une copie du compte-rendu de l'échographie et le nom de l'échographiste (afin de s'assurer qu'il a participé à un programme de démarche qualité)
 - ✓ le consentement signé de la patiente
 - ✓ une attestation signée du prescripteur certifiant qu'il a bien informé la patiente et contresignée par la patiente

B. Analyses

Leur réalisation effective doit suivre :

- les conditions fixées par la réglementation en vigueur :
 - ✓ agrément / autorisation du biologiste et du laboratoire
 - ✓ respect du GBEA
 - ✓ respect des bonnes pratiques mises en place par les professionnels s'il en existe
- les conditions pour le dispositif et les marqueurs utilisés :
 - ✓ détermination des valeurs de deux marqueurs sériques (PAPP-A ; beta-hCG libre) pour le premier trimestre ; en fonction de l'évolution de la recherche clinique, d'autres marqueurs pourront se substituer à ceux suscités ;
 - ✓ détermination d'au moins deux marqueurs dont l'hCG ou de sa fraction β libre pour le deuxième trimestre ;
 - ✓ utilisation de dispositifs dédiés marqués CE et, notamment, celle d'un logiciel de calcul de transformation des mesures en MoM qui doit être marqué CE et spécifiquement adapté à l'utilisation des réactifs de dosages.
- La participation des professionnels à la formation continue spécifique est fortement encouragée.

- Doivent être organisés au minimum annuellement par chacun des laboratoires (en plus des contrôles qualité habituels) :
 - ✓ un contrôle des médianes observées pour chaque marqueur
 - ✓ le recueil des pourcentages observés des femmes à risque $\geq 1/250$, avec les éléments permettant de les interpréter

Action 4 : Le logiciel, le calcul de risque et le résultat

A. Le logiciel

- ✓ Tous les logiciels utilisés doivent être marqués CE.
- ✓ Le contrôle du marché des logiciels par l'AFSSAPS étudiera notamment les bases de données ayant abouti à la conception et fabrication du logiciel.
- ✓ Le logiciel, les réactifs et le système analytique sont obligatoirement couplés pour une utilisation conjointe.

B. Le calcul de risque

Le calcul de risque est réalisé selon une procédure définie collectivement par le réseau ou les CPDPN. Une convergence nationale des modes de calculs est cependant souhaitable.

- ✓ Le calcul de risque de trisomie 21 doit être réalisé en un seul temps et nécessite un dossier complet détaillant les paramètres pris en compte (âge maternel, données échographiques et données biochimiques au minimum).
- ✓ Le seuil retenu pour conseiller à la patiente une démarche diagnostique est de 1/250, le calcul de risque étant réalisé lors de la dernière mesure effectuée.
- ✓ Les conditions de saisie des données et leur traitement font l'objet d'un accord entre les acteurs principaux.

Le résultat du calcul de risque de trisomie 21 rendu à la patiente doit être clairement formalisé et séparé des éléments de calcul. Il doit spécifier les éléments pris en compte et comporter un commentaire des résultats.

Le professionnel responsable de la gestion informatique du calcul de risque doit être en mesure de fournir :

- le pourcentage de femmes à risques et les éléments permettant de l'interpréter
- les médianes des MoM de chacun des marqueurs biochimiques
- les médianes des MoM de la CN, si possible par opérateur

C. Rendu et suivi des résultats

Selon les situations

Lorsqu'il existe une donnée manquante ou s'il y a un doute sur la qualité d'une de ces données, le calcul de risque initial combiné n'est pas possible.

En accord avec la patiente, il peut alors être proposé selon la situation clinique :

- soit un dépistage par marqueurs sériques maternels du deuxième trimestre si possible combiné à la mesure de la clarté nucale
- soit un dépistage avec les seuls marqueurs du deuxième trimestre
- soit un dépistage sur la seule mesure de la nuque couplée ou non à l'âge maternel

De manière générale, le dépistage s'appuiera sur un calcul de risque combiné (prenant en compte les paramètres de risque dans un calcul unique). Les calculs de risque réalisés de manière séquentielle (utilisant les facteurs de risque les uns après les autres) ne devront être utilisés qu'exceptionnellement.

Le compte-rendu de résultat

Il est adressé au prescripteur et doit préciser :

- les renseignements cliniques et échographiques utilisés pour le calcul de risque
- les techniques, la marque des réactifs utilisés pour les dosages des marqueurs et le type de logiciel utilisés pour le calcul de risque

- les résultats des dosages des marqueurs sériques effectués (en concentration et en MoM)

Le suivi des résultats

Il doit être organisé de manière :

- à inclure les informations exigées par les obligations réglementaires (art. L. 2131-2 du CSP) et notamment les éléments demandés au chapitre 4.B dernier alinéa.
- à établir et à mettre en œuvre une procédure permettant le recueil des issues de grossesse comprenant au minimum un diagnostic de confirmation anatomique ou biologique du fœtus ou de l'enfant trisomique 21 ou, le cas échéant, de toutes autres pathologies.

Dans tous les cas, il revient au professionnel qui a réalisé le calcul de risque de recueillir les éléments permettant d'évaluer la procédure de dépistage ainsi que l'établissement du bilan annuel destiné à l'Agence de la biomédecine.

D. Conservation des échantillons et documents

- Le consentement de la patiente, l'attestation signée du prescripteur et les données ayant permis le calcul de risque doivent être conservés pendant cinq ans.
- Les sérums doivent être conservés congelés à -20°C pendant un an après la date du prélèvement.

Action 5 : Le diagnostic cytogénétique

- Il doit faire l'objet d'une information préalable et, dans la mesure du possible, avec un délai de réflexion avant la réalisation du prélèvement ovulaire ou fœtal.
Cette information est complémentaire de celle réalisée avant le prélèvement sanguin initial.
- Durant cette information, peuvent être discutés avec la femme les différents types de prélèvement fœtal (amniocentèse, prélèvement de villosités choriales (PVC), autres) avec leurs limites, avantages et inconvénients.
- Le laboratoire de cytogénétique est tenu de mettre en œuvre, selon le choix éclairé de la femme, une technique diagnostique dont il a la maîtrise et pour laquelle il peut afficher une démarche de qualité.
- Le résultat est rendu selon les critères de bonnes pratiques professionnelles de cytogénétique en vigueur, actuellement ceux du guide de bonnes pratiques en cytogénétique prénatale proposé par l'ACLF.
- Le laboratoire de cytogénétique est tenu notamment d'organiser un contrôle de qualité interne et de participer à un contrôle externe s'il existe.
- Le laboratoire tient à la disposition des différents acteurs du dépistage les résultats de l'analyse chromosomique.
- Le laboratoire qui a réalisé le caryotype assure le recueil des issues de grossesse ainsi que l'établissement du bilan annuel réglementaire destiné à l'Agence de la biomédecine.

Action 6 : L'organisation, l'accès aux soins et le suivi de la qualité du protocole

A. Organisation

La formalisation de cette organisation fait l'objet d'un document écrit fixant :

- l'identification de chacun des participants
- les rôles de chacun des participants
- les engagements contractuels des différents acteurs
- les conditions d'accès aux soins et le circuit des patients
- les démarches qualité mises en œuvre

Des procédures sont disponibles pour :

- les conditions de prélèvement
- le transport des prélèvements
- le calcul de risque
- les conditions de diagnostic (délais, forme, résultat, etc...)
- l'enregistrement et le suivi des événements indésirables
- les dispositions à prendre en cas d'indisponibilité d'un ou des acteurs

Cette organisation en réseau du dépistage de la trisomie 21 est mise en place en lien avec un ou plusieurs réseaux périnataux et/ou un CPDPN, en particulier en ce qui concerne le contrôle qualité des échographies.

B. Fonctionnement

Afin d'offrir aux femmes enceintes une qualité de prise en charge optimale à chaque étape, toute équipe assurant la mise en œuvre du dépistage doit pouvoir fournir aux différents acteurs techniques et médicaux les données communes essentielles permettant :

- a) d'évaluer la pertinence et la fiabilité du calcul de risque
- b) d'enregistrer les accidents éventuels et les mesures correctives mises en œuvre (qualité du prélèvement, taux d'échec, suivi des fausses couches)
- c) d'assurer le suivi des patientes, en particulier les résultats en terme de diagnostic cytogénétique, de grossesse et de naissance
- d) l'accès à une structure de soins

Le réseau de dépistage prévoit une ou plusieurs ressources en matière de conseil génétique ou de structures diagnostiques afin notamment de faciliter un accès aux soins adaptés aux choix des femmes.

Chaque équipe du réseau doit s'assurer de l'homogénéité de l'information dispensée par les différents membres des équipes chargées de la prise en charge de la femme enceinte.

Le réseau entretient des relations suivies avec un réseau périnatal et un CPDPN. Ceci peut prendre la forme d'un rapport d'activité présenté annuellement.