

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

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

NOR : SASP0907157A

La ministre de la santé et des sports,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles R. 2131-1-1 et R. 2131-2 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 20 février 2009,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Lors de la consultation médicale prévue à l'article R. 2131-2 du code de la santé publique, toute femme enceinte, quel que soit son âge, est informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale.

Art. 2. – Si le dépistage combiné du premier trimestre, mentionné à l'article 1^{er}, n'a pu être réalisé, la femme enceinte est informée de la possibilité de recourir à un dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale qui ont été effectuées au premier trimestre.

Art. 3. – Si le dépistage combiné du premier trimestre, mentionné à l'article 1^{er}, ou le dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre, mentionné à l'article 2, n'ont pu être réalisés, la femme enceinte est informée de la possibilité de recourir à un dépistage par les seuls marqueurs sériques du deuxième trimestre.

Art. 4. – Les analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques du premier trimestre sont effectuées avec des réactifs et produits réactifs marqués CE, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, spécifiquement destinés à l'évaluation du risque de trisomie 21.

Ces réactifs permettent au moins le dosage de la protéine plasmatique placentaire de type A (PAPP-A) et de la fraction libre de la chaîne bêta de l'hormone chorionique gonadotrope (sous-unité β libre de l'hCG).

Art. 5. – Les analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques du deuxième trimestre sont effectuées avec des réactifs et produits réactifs marqués CE, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, spécifiquement destinés à l'évaluation du risque de trisomie 21.

Ces réactifs permettent au moins le dosage de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG totale) ou de la sous-unité β libre de l'hCG et de l'alpha-fœto-protéine (AFP) ou de l'œstriol non conjugué.

Art. 6. – Dans le cadre du dépistage combiné du premier trimestre, les mesures de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale sont effectuées préalablement aux analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques.

Ce dépistage combiné du premier trimestre repose sur un calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE spécifiquement adapté aux réactifs utilisés.

Le calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6^o de l'article R. 2131-1.

Art. 7. – Dans le cadre du dépistage combiné du premier trimestre, par dérogation aux dispositions des premier et troisième alinéas de l'article 6 et sans préjudice de son deuxième alinéa :

- les mesures de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale peuvent être effectuées postérieurement aux analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques ;

– le calcul de risque peut être effectué par les praticiens mesurant la clarté nucale.

Ces dérogations sont subordonnées à la conclusion d'une convention, au sein du ou des réseaux de périnatalité concernés, entre les praticiens agréés pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1, ceux mesurant la clarté nucale et le ou les coordonateurs du ou des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal associés.

Art. 8. – Le dépistage par les seuls marqueurs sériques du deuxième trimestre, mentionné à l'article 3, repose sur un calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE spécifiquement adapté aux réactifs utilisés ou un logiciel d'évaluation du risque mis sur le marché avant le 8 décembre 2003 et mis en service avant le 8 décembre 2005, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés.

Le calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1.

Art. 9. – Le dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre repose sur un calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés. Ce calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1.

Le calcul de risque global peut également être réalisé en multipliant le rapport de vraisemblance de la clarté nucale, établi à partir d'une publication scientifique référencée, et le risque établi à partir des marqueurs sériques mentionnés à l'article 8. Dans ce cas, il peut être également réalisé par le praticien mesurant la clarté nucale ou un praticien membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Art. 10. – Lorsque le dépistage de la trisomie 21 conduit à la réalisation d'un prélèvement à visée diagnostique, la femme enceinte est associée au choix de la technique de ce prélèvement.

Art. 11. – Les professionnels concourant au dépistage et au diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 adhèrent à un réseau de périnatalité associé à un ou plusieurs centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

Art. 12. – Les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 sont fixées en annexe du présent arrêté. Les professionnels concourant à ce dépistage ou à ce diagnostic sont soumis à l'ensemble de ces règles.

Art. 13. – L'arrêté du 27 mai 1997 fixant des conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dosage des marqueurs sériques prédictifs de la trisomie 21 est abrogé.

Art. 14. – Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 23 juin 2009.

ROSELYNE BACHELOT-NARQUIN

A N N E X E

RÈGLES DE BONNES PRATIQUES EN MATIÈRE DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC PRÉNATALS AVEC UTILISATION DES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS DE LA TRISOMIE 21

Principes généraux :

La femme enceinte reçoit une information adaptée lui permettant de choisir librement de recourir ou non au dépistage et/ou au diagnostic prénatal. Elle peut révoquer à tout moment son consentement à la réalisation de ces examens.

On entend par :

- dépistage combiné du premier trimestre le dépistage prenant en compte les mesures de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale ainsi que le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre de la grossesse ;
- dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre le dépistage prenant en compte les mesures de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale effectuées au premier trimestre ainsi que le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre de la grossesse.

La qualité de ces dépistages est conditionnée par la prise en compte de critères précis de mise en œuvre notamment en matière de mesures échographiques. A défaut, un calcul de risque prenant en compte les seuls marqueurs sériques du deuxième trimestre est proposé.

1. Information, demande et consentement de la femme enceinte en vue d'un dépistage prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21

Au cours d'une consultation médicale individuelle, la notion de dépistage est expliquée à la femme enceinte par comparaison avec celle de diagnostic. Une information claire est donnée sur la mesure de la clarté nucale.

Des entretiens ultérieurs peuvent être proposés avec, le cas échéant, désignation d'une personne ressource (sages-femmes, traducteurs...).

Toute prescription d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels est précédée d'une information qui porte sur :

- le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, notamment la trisomie 21 ;
- l'analyse des marqueurs sériques maternels en précisant :
 - qu'un calcul de risque est effectué. Il prend notamment en compte les résultats de l'échographie prénatale du premier trimestre, lorsque ces résultats sont disponibles et que les critères de mise en œuvre en matière de mesures échographiques sont satisfaits ;
 - que le résultat est exprimé en risque pour l'enfant à naître d'être atteint de la maladie. Ce risque ne permet pas à lui seul d'établir le diagnostic de cette maladie ;
 - que le risque sera rendu et expliqué par le médecin prescripteur ou un autre praticien ayant l'expérience du dépistage prénatal, notamment de la trisomie 21 :
 - si le risque est faible, il n'écarte pas complètement la possibilité pour le fœtus d'être atteint de l'affection ;
 - si le risque est élevé, un prélèvement à visée diagnostique sera proposé à la femme enceinte. Seul le résultat du caryotype fœtal permettra de confirmer ou non l'existence de l'affection. Les risques, les contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement seront expliqués ;
 - que la réalisation d'un prélèvement sanguin au second trimestre peut s'avérer nécessaire (en cas d'impossibilité de réaliser le calcul de risque combiné du premier trimestre).

Après avoir demandé la réalisation de l'analyse portant sur les marqueurs sériques maternels, la femme enceinte exprime son consentement par écrit.

2. Examen échographique : mesures de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale

Les mesures de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale sont effectuées préalablement au dosage biochimique, sauf en cas de conclusion d'une convention mentionnée à l'article 7 du présent arrêté.

La fenêtre dans laquelle ces mesures doivent être effectuées se situe entre 11 semaines d'aménorrhée (SA) + 0 jour et 13 SA + 6 jours (soit de 45 mm à 84 mm de longueur crano-caudale).

Les mesures de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale doivent :

- être rendues en millimètre et en dixième de millimètre ;
- faire l'objet d'un compte rendu :
 - indiquant le nom de l'échographiste ;
 - précisant le réseau de périnatalité auquel l'échographiste adhère et son identification au sein de ce réseau ;
 - daté et mentionnant la date de réalisation de l'échographie ;
 - signé par l'échographiste ;
 - effectué en autant d'exemplaires que nécessaire (pour éviter toute erreur de recopiage).

Le cas échéant, ces mesures et la date de l'échographie pourront être directement portées dans un système informatisé de recueil commun.

S'il n'est pas possible d'obtenir une image satisfaisante, la mesure de la clarté nucale n'est pas rendue par l'échographiste.

Dans un but d'amélioration des pratiques, le contrôle de qualité des mesures de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale, prises en compte dans le calcul de risque, repose sur :

- l'adhésion des échographistes à un programme d'assurance qualité portant sur la mesure de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale, dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles ;
- la production d'images documentant la qualité des mesures ; deux clichés explicites figurent dans le dossier médical et permettent de juger :
 - de la qualité du plan sagittal, de la position des curseurs, de l'agrandissement pour le cliché de la clarté nucale ;
 - de la qualité du cliché de la longueur crano-caudale.

Le respect de ces critères relève de la responsabilité de l'échographiste ;

- un suivi des médianes et de la distribution des mesures de la clarté nucale ;
- l'adhésion des échographistes à un réseau de périnatalité associé à un ou plusieurs CPDPN.

Les appareils échographiques doivent satisfaire aux conditions suivantes :

- existence d'un registre de maintenance tenu à jour. Ce registre consigne toutes les opérations de maintenance réalisées sur l'appareil échographique ; maintenance que l'exploitant assure lui-même ou qu'il fait assurer ;
- présence d'un ciné-loop d'au moins 200 images ;
- deux sondes, dont une sonde endo-vaginale ;
- présence d'un zoom non dégradant ;
- possibilité de mesures au dixième de millimètre.

Les médecins spécialistes en gynécologie-obstétrique ou en imagerie médicale et les sages-femmes, ayant débuté l'exercice de l'échographie obstétricale à partir des années 1994-1995, doivent être titulaires du diplôme interuniversitaire d'échographie en gynécologie-obstétrique ou de l'attestation en échographie obstétricale pour les sages-femmes. Les médecins généralistes et les autres médecins spécialistes doivent avoir validé le DIU d'échographie générale ainsi que son module optionnel de gynécologie-obstétrique.

3. Prélèvement sanguin et dosages biochimiques (marqueurs sériques maternels au premier trimestre ou par défaut au second trimestre)

3.1. Phase préanalytique

Le prélèvement sanguin doit être fait :

- pour le premier trimestre, entre 11 SA + 0 jours et 13 SA + 6 jours ;
- pour le deuxième trimestre, entre 14 SA + 0 jours et 17 SA + 6 jours.

Les documents nécessaires à la réalisation du prélèvement sont :

- une prescription médicale qui doit comporter :
 - l'identification et la signature du prescripteur ;
 - le nom et le prénom de la femme ;
 - sa date de naissance ;
 - les autres éléments indispensables au calcul de risque (poids, tabagisme, gémellité en particulier) ;
- le formulaire type signé attestant de l'information délivrée à la femme enceinte et de son consentement ;
- la date de l'échographie et le compte rendu des mesures de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale, sauf en cas de conclusion d'une convention mentionnée à l'article 7 du présent arrêté. L'identification de l'échographiste au sein d'un réseau de périnatalité figure sur ce compte rendu.

3.2. Phase analytique

Sont déterminées par des réactifs marqués CE dédiés au dépistage de la trisomie 21 et suivant le trimestre de dépistage :

- les concentrations d'au moins deux marqueurs sériques dont la PAPP-A et la sous-unité β libre de l'hCG pour le premier trimestre ;
- les concentrations d'au moins deux marqueurs dont l'hCG totale ou sa sous-unité β libre et l'AFP ou l'œstriol non conjugué pour le deuxième trimestre.

L'expression du dosage de chacun des marqueurs est réalisée, en multiple de la médiane ou en degré d'extrême, par un logiciel marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés.

4. Calcul de risque et rendu du résultat

4.1. Calcul de risque

Dans le cadre du dépistage combiné du premier trimestre :

- le calcul de risque est 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) ;
- les mesures de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale sont effectuées préalablement aux analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques ;
- le calcul de risque est effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés ;
- le calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1.

Par dérogation à l'alinéa précédent et sous réserve de la conclusion d'une convention mentionnée à l'article 7 et de l'utilisation d'un logiciel d'évaluation du risque marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés :

- les mesures de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale peuvent être effectuées postérieurement aux analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques ;
- le calcul de risque peut être effectué par les praticiens mesurant la clarté nucale.

Le calcul de risque combiné du 1^{er} trimestre n'est pas réalisé dans les cas suivants :

- une, *a fortiori* plusieurs données sont manquantes ;
- doute sur la qualité d'au moins une des données ;
- impossibilité technique d'obtenir une mesure adéquate de la clarté nucale ou de la longueur cranio-caudale ;
- absence d'identification de l'échographiste au sein d'un réseau de périnatalité.

Le médecin prescripteur est alors informé de l'impossibilité d'effectuer le calcul de risque combiné du premier trimestre. Dans ce cas, il propose à la femme enceinte :

- un dépistage séquentiel intégré du deuxième trimestre lorsque les mesures de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale sont disponibles :
 - le calcul de risque est 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) ;
 - lorsque le calcul de risque est effectué par le biologiste, il utilise un logiciel d'évaluation du risque marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés ;
 - lorsque le calcul de risque global est effectué par le praticien mesurant la clarté nucale ou par le praticien membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, il résulte de la multiplication du rapport de vraisemblance de la clarté nucale, établi à partir d'une publication scientifique référencée, et du risque effectué à partir des seuls marqueurs sériques du deuxième trimestre ;
- un dépistage avec les seuls marqueurs du deuxième trimestre lorsque les mesures de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale ne sont pas disponibles ou qu'elles ne peuvent être prises en compte (notamment absence d'identification de l'échographiste au sein d'un réseau de périnatalité) :
 - ce dépistage repose sur un calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés ou un logiciel d'évaluation du risque mis sur le marché avant le 8 décembre 2003 et mis en service avant le 8 décembre 2005, spécifiquement adapté aux réactifs utilisés.
 - le calcul de risque est réalisé par un praticien agréé pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1.

Il est proposé à la femme enceinte de faire une démarche diagnostique dès lors que son risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21 s'avère, après calcul, supérieur à 1/250 au moment du prélèvement.

4.2. Rendu des résultats

Le résultat du calcul de risque, rendu à la femme enceinte, 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 compte rendu du résultat est adressé au médecin prescripteur et à celui ayant mesuré la clarté nucale ; il précise :

- les renseignements cliniques et, le cas échéant, échographiques utilisés pour le calcul de risque ;
- les résultats des dosages des marqueurs sériques effectués (en concentration et en multiple de la médiane ou en degré d'extrême) ainsi que le nom commercial des réactifs et logiciels utilisés ;
- le calcul de risque ainsi que le nom commercial du logiciel de calcul de risque ou la référence de la publication scientifique utilisés.

Le commentaire du calcul de risque et les limites à ce calcul sont clairement explicités notamment si les valeurs des marqueurs sont au-delà des bornages du logiciel utilisé.

4.3 Suivi

Les praticiens agréés pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1 doivent être en mesure de fournir :

- 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 identifiant) ;
- le suivi des issues de grossesse y compris le taux de « perdues de vue ».

A cet effet, une procédure de transmission des données entre l'ensemble des professionnels concernés est établie par le ou les réseaux de périnatalité.

4.4. Conservation des échantillons et documents

L'attestation d'information et le consentement de la femme enceinte, la prescription et les données ayant permis le calcul de risque sont conservés pendant cinq ans par le laboratoire.

Les sérums sont conservés congelés à -20 °C pendant un an après la date du prélèvement.

5. Information, demande, consentement de la femme enceinte et conditions de réalisation des analyses en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero*

Toute prescription d'une ou plusieurs analyses en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero* est précédée d'une information qui porte sur :

- le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une affection d'une particulière gravité ;

- les caractéristiques de cette affection ;
- les moyens d'en faire le diagnostic ;
- les possibilités thérapeutiques ;
- les analyses biologiques proposées en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero* :
 - le recours à un prélèvement *in utero* est nécessaire pour réaliser ces analyses ;
 - les risques, les contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement sont expliqués ;
 - en cas de mise en culture de cellules fœtales et d'échec de celle-ci, un deuxième prélèvement peut être effectué ;
 - l'analyse peut révéler d'autres affections que celle recherchée ;
 - le résultat de l'examen sera rendu et expliqué par le médecin prescripteur.

Après avoir demandé la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'établir un diagnostic prénatal *in utero*, la femme enceinte exprime son consentement par écrit.

Le laboratoire de cytogénétique est tenu :

- de mettre en œuvre une technique diagnostique dont il a la maîtrise et pour laquelle il peut rendre compte d'une démarche qualité ;
- d'organiser un contrôle de qualité interne et de participer à un contrôle externe le cas échéant ;
- de mettre à la disposition des différents acteurs du dépistage (biochimistes, échographistes, prescripteurs) les résultats du caryotype fœtal ;
- d'assurer le recueil des issues de grossesse.

Le résultat est rendu selon les critères de bonnes pratiques professionnelles de cytogénétique (guide de bonnes pratiques en cytogénétique prénatale proposé par l'Association des cytogénéticiens de langue française).

6. Organisation et accès aux soins

Les professionnels concourant au dépistage et au diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 adhèrent à un réseau de périnatalité associé à un ou plusieurs centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.

Conformément à la circulaire du 30 mars 2006 relative au cahier des charges national des réseaux de santé en périnatalité, ces derniers organisent la coordination et les relais nécessaires entre tous les acteurs à tous les stades de suivi et de prise en charge de la femme enceinte. Leur champ d'intervention couvre l'amont et l'aval de la prise en charge à la naissance incluant le suivi de toute grossesse normale ou pathologique.

Les réseaux de périnatalité ont naturellement vocation à coordonner l'ensemble des professionnels concourant au dépistage prénatal, et notamment les échographistes effectuant des mesures de clarté nucale et les biologistes agréés pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1.

Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal ont notamment pour mission de constituer un pôle de compétences cliniques et biologiques au service des patients et des praticiens (article R. 2131-10-1). A ce titre, ils s'associent à un ou plusieurs réseaux de périnatalité dont ils constituent la référence en matière d'expertise.

L'adhésion des échographistes mentionnés au troisième alinéa à un réseau de périnatalité est conditionnée à leur engagement à respecter les critères de qualité mentionnés au point 2 de la présente annexe. Le réseau de périnatalité délivre alors un identifiant unique à chaque échographiste adhérent au réseau. Cet identifiant permet notamment au biologiste de prendre en compte les mesures échographiques dans le calcul de risque.