



Réseau Sécurité Naissance – Naître ensemble Pays de la Loire

Le dépistage anténatal de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre de la grossesse.

Procédure pour les professionnels

Version courte du 13 mars 2010

Rédaction : B. BRANGER, N. WINER, F. BIQUARD, MT. CHEVE

- Contexte

- **Incidence de la trisomie 21**

La trisomie 21 représente environ 1 conception sur 500. En 2009, en Pays de la Loire, 90 % des trisomies 21 (soit environ 90) ont été repérées in utero par les marqueurs biologiques du 2^{ème} trimestre et par les échographies au cours de la grossesse ; la majorité a entraîné une demande d'interruption médicale de grossesse.

Parmi les 10 enfants atteints de trisomie 21 et nés en Pays de la Loire, certains ont été dépistés, mais les familles ont préféré garder l'enfant, d'autres n'ont pas eu de dépistage à la demande des parents, et un petit nombre ont eu un dépistage sans que le risque ait été élevé. La contrepartie de ce dépistage est la réalisation d'une amniocentèse à environ 10 % des femmes, pour lesquelles 1 prélèvement sur 50 montrera une trisomie 21.

- **Dépistage au 1^{er} trimestre (T1)**

Les réactifs sont basés sur 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). Le risque calculé est dit « combiné du premier trimestre » qui prend en compte les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale, et le dosage des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre de la grossesse. Les objectifs de ce dépistage au 1^{er} trimestre sont de réduire le nombre de femmes à risques et de pratiquer moins de prélèvements fœtaux (ponction de villosités avant 14 SA ou amniocentèse après) avec les mêmes résultats en terme de nombre de trisomies dépistées in utero. Un objectif de 4 à 5 % de prélèvements fœtaux est visé.

- **Dépistage au 2^{ème} trimestre (T2)**

Le dépistage au T2 reste possible si les dates au T1 ou les conditions de dépistage n'ont pas pu être respectées, ou selon les désirs des familles. Les marqueurs biologiques sont AFP, β -hCG libre et éventuellement l'oestriol. Le risque calculé au T2 est dit « séquentiel » si les marqueurs sont proposés indépendamment de l'échographie, ou « intégré » s'ils prennent en compte les mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale effectuées au premier trimestre.

- **L'information des parents et leur consentement au dépistage**

Ces deux éléments sont fondamentaux. Ces termes sont rappelés dans les arrêtés du 23 juin 2009.

- Déroulement de la procédure de dépistage

1. Préalables

- Seul un laboratoire agréé pour les marqueurs biologiques, avec un ou des biologistes agréés, peut effectuer les dosages biologiques. Une liste des laboratoires régionaux et des laboratoires à couverture nationale est en fin de document. Ces laboratoires sont habilités à calculer un risque de trisomie en fonction de leurs réactifs et de leur logiciel. L'ABA et l'ABM sont garants de la qualité des dosages et des calculs de risques.

- Seul un échographiste ayant un numéro d'identifiant à un Réseau de Santé en Périnatalité (RSP) peut effectuer la mesure de la LCC et de la CN ; la liste ne peut être publiée en février 2010 en raison de l'absence de position du Conseil national de l'Ordre des médecins sur ce sujet. Un échographiste avec un numéro a souscrit une lettre d'engagement de qualité et de suivi des mesures, a réalisé une EPP et possède un diplôme d'échographie (pour les personnes en exercice depuis 1994).

La structure du numéro d'un échographiste avec identifiant est la suivante :

- Nombre de chiffres = 13
 - ✓ 2 chiffres pour le département avec 20 pour la Corse (qui appartient à deux RSP), et 97 pour les DOM (avec chacun un RSP)
 - ✓ 2 chiffres pour le RSP : codage établi par la FFRSP (voir en annexe)
 - ✓ 3 chiffres pour l'identification de l'échographiste par le RSP
 - ✓ 4 chiffres correspondant au numéro de l'EPP attribué par l'OA
 - ✓ 2 chiffres pour le numéro attribué de l'OA par la FFRSP : A ce jour : « 01 » pour le CFEF, « 022 » pour le CEPPIM ; la FFRSP tiendra à jour la liste des OA.

_ _	_ _	_ _ _	_ _ _ _	_ _
1 2	3 4	5 6 7	8 9 10 11	12 13
N° département du lieu d'installation de l'échographiste	N° RSP attribué par la FFRSP	N° de l'échographiste attribué par le RSP	N° de l'échographiste attribué par l'OA de EPP	N° OA de l'EPP

2. La fenêtre de l'âge gestationnel au T1

La fenêtre dans laquelle les mesures et les dosages biologiques doivent être effectués 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).

3. La prescription d'un dosage biologique au 1^{er} trimestre

- Après consentement de la femme, les **éléments suivants** pour la prescription d'un dosage des marqueurs biologiques sont nécessaires :
 - Identification de l'échographiste ayant un numéro identifiant au RSN
 - Notification de la mesure de la CN et de la LCC (la date de début de grossesse n'est pas nécessaire)
 - Devront être précisés en outre :
 - ✓ Grossesse gémellaire (dosage biologique en cours d'évaluation et pour le moment non recommandé)
 - ✓ Origine géographique de la femme (caucasienne, asiatique, africaine....)
 - ✓ Tabagisme de la mère
 - ✓ Diabète insulino-dépendant
 - ✓ Poids de la mère
 - ✓ Antécédents de trisomie 21 chez la mère
 - ✓ Mesure de CN « anormalement élevée » > 3.5 mm (voir infra)
- **Le prescripteur d'un dosage biologique est un médecin ou une sage-femme non échographiste** : il faut au préalable que la mesure de la LCC et de la CN soit effectuée par un échographiste avec un numéro d'identifiant à un RSP. La liste n'est pas encore publique ; se renseigner auprès des échographistes habituels. Il devra remplir un bon de demande de dosage biologique avec les mentions de mesure de la LCC (qui correspond à l'AG) et de la CN, ainsi que le numéro d'identifiant de l'échographiste. Le prescripteur recevra les résultats du calcul du risque effectué par le biologiste : il devra en informer la patiente
- **Le prescripteur est un échographiste avec un numéro d'identifiant à un RSP** : il remplit un bon de demande de dosage biologique avec les mentions de mesure de la LCC (qui correspond à l'AG) et de la CN. Prendre contact avec le laboratoire pour pouvoir disposer du bon de prescription. Il joint son numéro d'identifiant sur la demande. Il transmet une photocopie de son CR d'échographie. Il recevra les résultats du calcul du risque : il devra en informer la mère. S'il ne suit pas cliniquement la grossesse, il devra préciser le nom de ce médecin afin que le laboratoire transmette ce résultat au médecin référent de la patiente.
- **Si le délai du T1 est dépassé**, soit pour l'échographie (la mesure de la clarté nucale ne pourra plus entraîner de calcul du risque combiné ou intégré), soit pour le dosage biologique, la prescription est faite comme auparavant pour le calcul de risque
 - 1^{er} cas ; le délai est bon pour l'échographie (l'échographiste possède un N° identifiant du réseau de périnatalité), mais dépassé pour les marqueurs sériques du 1^{er} trimestre, le laboratoire pourra rendre un risque intégré,
 - 2^{ème} cas, le délai est dépassé pour l'échographie (LCC > 84mm), ou l'échographiste ne possède pas de N° identifiant, le laboratoire rendra un risque indépendant de trisomie (ni combiné ni intégré).

4. Les valeurs du risque calculé

La limite est fixée à 1 risque sur 250. Il faut éviter de parler de test « positif » ou « négatif » : les patients n'ont pas la même notion que les professionnels de ces deux mots. Préférer « test plaçant la grossesse dans un groupe à risque élevé » en cas de risque au-dessus de 1/250, et « test plaçant la grossesse dans un groupe à bas risque » ou « risque faible » au-dessous de 1/250.

- ✓ **Si le risque est supérieur à 1/250** (1/200 ou 1/100 ou 1/50.....) : une information est faite à la femme pour proposer un prélèvement fœtal (ponction villositaire ou amniocentèse) dans la maternité du choix de la femme. Cette possibilité doit être discutée au préalable et est non obligatoire (balance bénéfices-risques)
- ✓ **Si le risque est inférieur à 1/250** (1/500 ou 1/1000 ou 1/5000.....) : une information est faite à la femme pour la rassurer sur les résultats du test. La mention d'une possibilité persistante et faible de trisomie est du ressort du professionnel en situation clinique.....
Si le risque est entre 1/250 et 1/500 il peut être envisagé, avant les échographies suivantes la détection d'anomalies morphologiques: vers 18SA (« genetic scan » ou « échographie génétique »). Voir avec l'échographe.

5. Le « rattrapage » d'un calcul de risque dans la suite de la grossesse

Lors des examens de grossesse ultérieurs, le risque peut être reconsidéré (signes échographiques à l'échographie de 22 SA par exemple), et une amniocentèse proposée. La balance bénéfices-risques doit toujours être discutée

6. Quelques cas particuliers

- Les indications de PF pour **âge maternel** : ces indications disparaissent au profit du calcul de risque combiné quel que soit l'âge de la mère.
- **Antécédents de trisomie 21** : le risque étant élevé dans certaines formes caryotypiques, une indication de prélèvement fœtal est possible sans les marqueurs biologiques.
- **Grossesses gémeillaires** : le calcul du risque combiné est en cours d'évaluation.
- **CN > 3.5 mm** : l'indication de prélèvement fœtal peut être proposée sur ce seul argument, mais proposer quand même le dosage pour des raisons d'évaluation du dispositif. Le biologiste rendra un résultat de calcul du risque en précisant que l'indication d'un prélèvement fœtal ne dépend pas seulement de ce résultat.
- **hCG > 5 MoM ou PAP-A < 0.2 MoM** : le biologiste doit en faire mention, et rendra un résultat de calcul du risque en précisant que l'indication d'un prélèvement fœtal ne dépend pas seulement de ce résultat (le risque d'autant plus sous estimé que l'on est loin de la borne).

7. Le risque des prélèvements fœtaux

Le risque d'événements indésirables après un PF est estimé en général à 1 % avec risque de RPM, de MFIU. Cependant, ce risque est sans doute inférieur, la causalité directe entre le prélèvement et les effets n'est pas toujours établie. L'incidence de 0.5 % (5 pour 1000) est généralement avancée.

8. Coût des examens et remboursements

- Echographie de T1 : remboursement à 70 % par la SS ; prix remboursé en 2010 = 48.35 €. Tarifs généralement pratiqués (référence CNAM) = 75 €
- Dosages biologiques : 185 B pour l'examen référencé 4006-DPN soit, avec un B à 0.27 €, 50 € environ.
- L'amniocentèse et le prélèvement villositaire sont remboursés à 100 % en fonction des nouvelles indications au T1 (risque calculé > 2./250), ou à défaut au T2.

9. Liste restreinte des laboratoires agréés de l'Ouest et à couverture nationale :

- Nantes : CHU : S. MIRAILLIE, D. MASSON - CBMS : E. LEROUX, S. HERBRETEAU
- La Roche-sur-Yon : LE FLEUTER, G. BONNAUDET (en cours d'agrément)
- Angers : CHU : H. PUISSANT, V. MOAL
- Le Mans : SELCA BIOMAINE : P. SIGOGNEAU, H. GROUSSIN, F. DUPREY, F. DENIS LESEVE
- Hors région :
 - * BRETAGNE : BIOLOR : F. CORNU, L. LE QUERLER (Lorient), C. LOUZIER, J/ GOUGNEAUD, K. BILAVARN-PLUQUAILLEC (St Grégoire), J. LUCAS, F. ROBERT-GANGNEUX (Rennes)
 - * BIOMNIS : L. DRUART, H. DESSUANT, C. HAMBERGER (Paris), C. SAULT, L. GUILLOUX, G. PERRAZA, A. GALLAND, S. GONZALO (Lyon)
 - * PASTEUR CERBA, CERGY : I. CUVELIER, I. LACROIX, JM. COSTA, M. MONGE, C. BARTHET

- Textes réglementaires

- Arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques
- Arrêté du 23 juin 2009 relatif à l'information de la femme enceinte
- Article R. 2131-1 et R. 2132-1 du Code de la Santé Publique
- 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

Acronymes

ABA	Association des biologistes agréés (marqueurs sériques de T21)
ABM	Agence de biomédecine
CEPPIM	Collège d'Evaluation des Pratiques Professionnelles en imagerie (OA)
CFEF	Collège Français d'Echographie fœtale (OA)
CN	Clarté nucale
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DAN	Diagnostic anténatal
EPP	Evaluation des pratiques professionnelles
FFRSP	Fédération des Réseaux de santé en périnatalité
HAS	Haute Autorité de Santé
LCC	Longueur craniale-caudale
OA	Organisme agréé (par l'HAS, dans le domaine de l'EPP sur la pratique de l'échographie)
PF	Prélèvements fœtaux (biopsie de trophoblaste, amniocentèse)
RSN	Réseau « Sécurité Naissance – Naître ensemble » des Pays de la Loire
RSP	Réseau de Santé en Périnatalité
SFAPE	Société Française pour l'Amélioration des Pratiques Echographiques
T1, T2	1 ^{er} trimestre et 2 ^{ème} trimestre de la grossesse
T21	Trisomie 21

- Personnes et structures concernées

- Personnes
 - ✓ Tout professionnel de santé impliqué dans le suivi de grossesse
- Structures
 - ✓ Coordination du Réseau « Sécurité Naissance – Naître ensemble » des Pays de la Loire
 - ✓ Maternités publiques et privées de type 1, 2 et 3
 - ✓ Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) : CHU Nantes, CHU Angers, CH Le Mans
 - ✓ Laboratoires de biologie agréés pour le dosage des marqueurs sériques
 - ✓ Laboratoires de cytogénétique
 - ✓ Cabinets de radiologie et d'échographie
 - ✓ Toute autre structure participant au suivi de la grossesse.

=====