



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Démarche d'assurance qualité des pratiques professionnelles en matière de dépistage combiné de la trisomie 21 (*mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale + dosage des marqueurs sériques*)

Guide méthodologique

Ces recommandations de pratiques professionnelles s'inscrivent dans le dispositif de dépistage en vigueur en avril 2016 et seront actualisées avec les évolutions en cours du dispositif de dépistage de la trisomie 21.

Ce document (rapport, guide), comme l'ensemble des publications,
est téléchargeable sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé – Service Communication - Information
5 avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis-La Plaine CEDEX
Tél. : +33(0)1 55 93 70 00 - Fax : +33(0)1 55 93 74 00

Sommaire

Acronymes et abréviations	4
Préambule	5
1. Cadrage méthodologique	6
1.1 Le contexte	6
1.2 Finalité et cible des recommandations	9
1.3 Méthode de travail	9
1.4 Processus d'élaboration des recommandations	10
1.5 Points retenus pour améliorer la qualité du dépistage :	11
1.6 Orientations	11
2. Recommandations	12
2.1 Principes initiaux	12
2.2 Champ concerné par les recommandations	12
2.3 Acteurs concernés par les recommandations	12
2.4 Recommandations	13
2.4.1 À l'ensemble des professionnels qui participent au dépistage, la HAS recommande de :	13
2.4.2 Aux laboratoires et aux praticiens visés à l'article L.2131-1 VII du code de la santé publique (86 laboratoires impliqués en 2014), la HAS recommande de :	14
2.4.3 Aux professionnels réalisant des échographies pour le dépistage de la trisomie 21 (4998 impliqués en 2014)	14
2.4.4 Aux organismes accompagnant les démarches d'analyse des pratiques des échographistes notamment dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 (OAP DT21), la HAS recommande de respecter des exigences de qualité suivantes :	16
2.4.5 Aux organismes de formation des échographistes intervenant notamment dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 (OF DT21), la HAS recommande de respecter des exigences de qualité suivantes :	17
2.4.6 Aux réseaux de santé en périnatalité, la HAS recommande de :	17
Annexe 1. Note technique sur l'échographie	18
Annexe 2. Critères pour l'analyse qualitative des pratiques échographiques retenus pour l'année 2016	23
Annexe 3. Critères pour l'analyse quantitative des pratiques échographiques retenus pour l'année 2016	24
Annexe 4. Suivi des mesures échographiques et biologiques	25
Annexe du guide : Démarche qualité des laboratoires autorisés pour pratiquer les examens de biochimie portant sur les marqueurs sériques maternels	26
Références ou Bibliographie	37
Remerciements	42
Le groupe de travail	43
Le groupe de lecture	43
Les parties prenantes sollicitées	44

Acronymes et abréviations

ABA	Association des Biologistes Agréés (marqueurs sériques de T21)
ABM	Agence de la Biomédecine
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
CEPPIM	Collège d'Évaluation des Pratiques Professionnelles en Imagerie Médicale
CFEF	Collège Français d'Échographie Fœtale
CH	Centre Hospitalier
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CIQ	Contrôle interne de qualité
CMG	Collège de la Médecine Générale
CNGOF	Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
CN	Clarté nucale
CNSF	Collège National des Sages-Femmes
COFRAC	Comité Français d'Accréditation
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DPC	Développement professionnel continu
DIU	Diplôme interuniversitaire
DPNI	Dépistage prénatal non invasif
DU	Diplôme universitaire
EEQ	Évaluation externe de la qualité
EPP	Évaluation des pratiques professionnelles
FFRSP	Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité
FNMR	Fédération Nationale des Médecins Radiologues
GO	Gynéco-obstétricien
HAS	Haute Autorité de Santé
INPES	Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
ISUOG	<i>International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>
LBM	Laboratoire de Biologie Médicale
LCC	Longueur cranio-caudale
MG	Médecin généraliste
MoM	Multiple de la médiane d'un dosage biologique
MSM	Marqueur sérique maternel
OA	Organisme Agréé
OAP DT21	Organisme d'Analyse des Pratiques notamment en matière de Dépistage échographique de la T21 au premier trimestre
OF DT21	Organisme de Formation notamment en matière de Dépistage de la Trisomie 21
PH	Praticien hospitalier
PUPH	Professeur des universités-praticien hospitalier
PS	Professionnel de santé
RSP	Réseau de Santé en Périnatalité
SF	Sage-femme
SFR	Société Française de Radiologie
T1, T2	1 ^e et 2 ^e trimestre de la grossesse
T21	Trisomie 21

Préambule

Ce guide méthodologique « **Démarche d'assurance qualité des pratiques professionnelles en matière de dépistage combiné de la trisomie 21 (mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale + dosage des marqueurs sériques)** » s'inscrit dans le cadre de l'arrêté publié le 12 juin 2013 qui confie à la Haute Autorité de Santé (HAS) la responsabilité de « définir avec les professionnels les conditions de l'assurance qualité des pratiques professionnelles en matière de dépistage de la trisomie 21 et de qualifier les données nécessaires à cet effet ».

- les recommandations, élaborées avec un groupe pluriprofessionnel et présentées dans ce guide, définissent **la mise en place de cette démarche d'assurance qualité, ses principes, sa finalité, son champ, son processus d'organisation, ses exigences, les acteurs concernés et le suivi de la mise en place de la démarche.**
- ces recommandations s'inscrivent dans le dispositif de dépistage en vigueur en avril 2016 et seront actualisées avec les évolutions en cours du dispositif de dépistage de la trisomie 21.

En effet, la mise à jour des modalités actuelles de dépistage pourrait faire évoluer ces recommandations ; de nouveaux tests de dépistage, fondés sur la recherche d'une surreprésentation de séquences d'ADN fœtal provenant du chromosome 21 au sein de l'ADN fœtal libre et circulant dans le sang maternel, pourraient modifier les modalités du dépistage ayant cours en 2015. Sur la base d'une [première évaluation des performances de ces tests publiées par la HAS](#), une évaluation de la place de ces tests dans la stratégie de dépistage, coût et modalités de mise en œuvre, aspects éthiques, sociaux et organisationnels se poursuit en 2016¹.

- ces recommandations n'abordent pas la qualité de l'information délivrée aux femmes enceintes et aux couples, l'accompagnement et le temps laissé pour leur décision, qui font partie des règles de bonne pratique. Celles-ci pourraient faire l'objet d'un travail complémentaire fondé sur l'évaluation de la place des nouveaux tests dans la stratégie de dépistage. Des recommandations ultérieures vers les professionnels seraient utiles, prenant en compte l'évolution du dispositif et portant tant sur le contenu de l'information que sur sa délivrance par les professionnels.
- le travail produit a permis d'initier une démarche qualité et un consensus de l'ensemble des professionnels concernés pour optimiser le dépistage de la trisomie 21, dans l'intérêt des femmes enceintes. La dynamique professionnelle engagée permettra que la démarche qualité proposée serve de modèle et évolue en fonction des dispositifs à venir.

¹ [Les performances des tests de dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant](#)

1. Cadrage méthodologique

1.1 Le contexte

À la suite des recommandations de la HAS de juin 2007 sur les stratégies de dépistage de la trisomie 21, l'arrêté du 23 juin 2009 définit le dépistage de la trisomie 21 comme associant « 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 crânio-caudale » (article 1). 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 (article 6). En fonction de ce risque, il est proposé à la femme un diagnostic prénatal par amniocentèse ou par prélèvement des villosités chorales. Si « le dépistage combiné du premier trimestre [...] 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 crânio-caudale qui ont été effectuées au premier trimestre » (article 2). Si le dépistage combiné du premier trimestre, mentionné à l'article 1, 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 (article 3).

Par ailleurs, en cohérence avec les recommandations de la HAS de juin 2007, l'arrêté du 23 juin 2009 a mis en place un dispositif de contrôle qualité reposant sur :

- l'adhésion des échographistes à un programme d'assurance-qualité portant sur la mesure de la clarté nucale et de la longueur crânio-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 cliché ;
- le suivi de la médiane et de la distribution des mesures de la clarté nucale ;
- l'adhésion des échographistes, via un numéro national d'identification, à un réseau de périnatalité associé à un ou plusieurs Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN).

Il est confié principalement aux Réseaux de santé en périnatalité (RSP), dans ce dispositif, la coordination de l'ensemble des professionnels concourant au dépistage prénatal de la trisomie 21 et l'attribution des numéros d'identifiant aux échographistes (arrêté du 23 juin 2009).

De plus, en France, depuis 2009, toutes les femmes enceintes, quel que soit leur âge, sont informées de la possibilité de recourir au dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse. Ce dépistage permet d'évaluer le risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître. La finalité de cette proposition est de donner aux futurs parents la possibilité d'un choix libre, et d'éclairer leur décision quant à la poursuite de la grossesse, décision réévaluée et modifiée si besoin à chaque étape du dépistage. Le décret n° 2014-32 du 14 janvier 2014 relatif aux diagnostics anténataux décrit plus précisément les modalités d'information et de consentement de la femme enceinte et précise la nature des règles de bonnes pratiques qui devront être établies.

► A partir de 2009, les professionnels se sont organisés pour mettre en place une démarche qualité.

- dès 1997, les **biologistes** avaient mis en place au sein de leur Association des Biologistes Agréés (ABA), créée en 1997 des règles de bonnes pratiques régulièrement mises à jour.

A partir de 2009, les laboratoires qui réalisent le dépistage sérique maternel de la trisomie 21 sont soumis à une réglementation additionnelle particulière (arrêté du 23 juin 2009). Ils ont dès lors renforcé et ajusté la démarche qualité, pilotée par ABA, évaluée régulièrement, en lien avec les inspections menées par les Agence Régionale de Santé (ARS) et le contrôle national de qualité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (voir annexe du guide).

- **les échographistes** ont participé à des **programmes d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)** organisés par trois organismes d'EPP, agréés par la HAS pour l'EPP [Collège Français d'Échographie Fœtale (CFEF), Collège d'Évaluation des Pratiques Professionnelles en Imagerie Médicale (CEPPIM), Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF)] (dispositif de l'EPP abrogé par la loi HPST du 21 juillet 2009).

Les activités d'EPP proposées s'inscrivaient dans une **démarche formative**, fournissant aux professionnels un outil d'évaluation collective de leurs pratiques et les incitant à chercher à s'améliorer.

Des **formations** leur étaient parallèlement proposées afin de les aider dans leur démarche d'amélioration de leur technique des mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale dans le cadre de cette activité de dépistage.

- **les Réseaux de Santé en Périnatalité** ont écrit une Charte déterminant les modalités de réalisation et d'attribution des identifiants ; cette Charte précise les modalités de suivi des médianes des échographistes à partir des résultats fournis deux fois par an par l'Agence de la Biomédecine (ABM) et le retour de ces résultats vers les professionnels ;
- **différents documents d'information** ont été produits, le document de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) de mai 2010, le carnet de maternité, le document produit consensuellement par le CNGOF, la Société Française de Radiologie (SFR), la Fédération Nationale des Médecins Radiologues (FNMR), le Collège National des Sages-Femmes (CNSF) et le CFEF en juin 2012 et plus récemment, en 2015, le Collège de Médecine Générale (CMG) s'est emparé du sujet et a produit un document ;
- **pour faciliter l'exploitation des données transmises par les professionnels** dans le cadre des programmes d'EPP, le CFEF a développé une base de données Biologie Nuque Qualité dénommée BioNuQual qui a pour objectifs :
 - d'organiser l'échange et le partage d'informations nécessaires au contrôle qualité entre les acteurs du dépistage prénatal des aneuploïdies au premier trimestre ;
 - d'évaluer la qualité des pratiques en matière de dépistage prénatal des aneuploïdies au premier trimestre ;
 - de permettre le retour d'informations aux différents acteurs et aux pouvoirs publics.

Cette base est désormais administrée par une association regroupant l'ensemble des représentants professionnels concernés : le Club des Utilisateurs de Bionuqual ou CUB.

Les données individuelles des tests combinés de dépistage au premier trimestre ont été collectées dès 2010 par l'Agence de la biomédecine, analysées et transmises dès 2011 aux réseaux de santé en périnatalité et aux organismes agréés (données individuelles sur demande, puis systématiquement à partir de juin 2013). Elles ont montré des écarts de pratiques, tant pour la qualité des clichés que pour la mesure de la clarté nucale.

Ces données confortées en 2014 par un programme de développement professionnel continu (DPC) centré sur l'évaluation des pratiques professionnelles de la mesure de la clarté nucale, ont permis notamment de mettre en évidence la valeur basse du multiple de la médiane de la clarté de la nuque en France et son impact sur la sensibilité de ce dépistage au premier trimestre.

Signalons tout particulièrement l'étude réalisée en France, à partir des données de janvier 2010 à décembre 2013, présentée au congrès de *l'International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG) à Montréal en octobre 2015. Cette étude a montré que :

- 12 % des échographistes avaient une médiane inférieure à 0,70 MoM ;
- 29 % se situaient entre 0,70 et 0,79 MoM ;
- 35 % entre 0,80 et 0,89 MoM ;
- 24 % entre 0,9 et 1,09 MoM ;
- 1 % avaient une médiane égale ou supérieure à 1,10 MoM.

Une analyse de sous-groupe a été faite sur près de 140 000 dépistages pour lesquels l'issue de grossesse était connue en termes de caryotype dans tous les cas avec risque combiné >1/250.

La sensibilité du dépistage combiné de trisomie 21 était significativement abaissée quand la médiane de mesure de clarté nucale de l'échographiste était inférieure à 0,85 : sensibilité de 60%, contre 81% quand la médiane de l'échographiste était supérieure à 0,85%.

Les données consolidées et analysées à l'échelle nationale par l'ABM retrouvent une évolution régulière mais encore insuffisante des médianes :

Médiane de MOM de CN	Pourcentage d'échographistes				
	2010	2011	2012	2013	2014
<0,50	0,6%	0,7%	0,6%	0,5%	0,5%
[0,50-0,60[4,1%	4,1%	3,3%	2,5%	1,7%
[0,60-0,70[14,0%	14,6%	11,5%	10,1%	8,5%
[0,70-0,80[29,3%	28,9%	25,4%	24,5%	22,7%
[0,80-0,90[28,6%	29,1%	31,1%	30,0%	29,0%
[0,90-1[15,7%	15,7%	18,9%	22,1%	24,6%
[1-1,10[5,8%	4,9%	7,1%	8,0%	10,5%
[1,10-1,20[1,4%	1,2%	1,6%	1,8%	1,9%
>= 1,20	0,4%	0,8%	0,6%	0,6%	0,7%

Toutefois, la sensibilité globale du dépistage, estimée par le nombre total de cas de trisomie 21 diagnostiqués en prénatal, reste stable et comparable aux données de la littérature, possiblement grâce aux diagnostics échographiques du deuxième et du troisième trimestre.

L'ensemble des acteurs constate également des disparités régionales dans la mise en œuvre de ce dépistage.

Pour améliorer les pratiques, un suivi régulier, accompagné de formations complémentaires si besoin, est ainsi apparu opportun et souhaitable ; de même une formalisation et une homogénéisation nationale des pratiques des différents acteurs concernés par ce dispositif doivent être mises en place.

► C'est dans ce contexte qu'un arrêté publié le 12 juin 2013 confie à la HAS la responsabilité de définir avec les professionnels les conditions de l'assurance qualité des pratiques professionnelles et de qualifier les données nécessaires à cet effet.

Dans ce cadre, il est prévu que l'ABM mette à la disposition de la Fédération française des réseaux de santé en périnatalité et des organismes agréés par la Haute autorité de santé (HAS) les données suivantes, recueillies tous les 6 mois, pour les échographistes adhérant au programme d'assurance qualité en matière de dépistage de la T21 :

- le numéro identifiant du laboratoire autorisé pour effectuer les analyses mentionnées au 6° de l'article R. 2131-1 du code de la santé publique ;
- le code attribué par le laboratoire aux résultats individuels des examens ;
- la date de naissance de la femme enceinte ;
- la date de réalisation de l'échographie du premier trimestre ;
- le numéro identifiant de l'échographiste ;
- la valeur de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale ;
- la valeur en multiple de la médiane de la clarté nucale ;
- la date du prélèvement sanguin (dosage des marqueurs sériques maternels) ;
- la valeur en multiple de la médiane de la *Pregnancy-Associated Plasma Protein A* (PAPP-A) et de la sous-unité bêta libre de l'hCG (marqueurs sériques du premier trimestre), le cas échéant de l'hCG totale ou de la sous-unité bêta libre de l'hCG et de l'Alfa Fœto Protéine (AFP) ou de l'œstriol non conjugué (marqueurs du deuxième trimestre) ;

- le résultat du calcul de risque en précisant le logiciel et les réactifs utilisés ;
- s'il a été réalisé, le résultat du caryotype prénatal.

De même, en vertu de l'arrêté du 12 juin 2013, dans le cadre de l'évaluation globale du dispositif de dépistage, dont elle a la charge, l'ABM doit communiquer les résultats suivants « au moins annuellement à la Direction Générale de la Santé (DGS), à l'ANSM, à chaque réseau de périnatalité, à chaque organisme agréé par la HAS et à l'ABA » :

- la structure d'âge de cette population ;
- les médianes et la distribution de chacun des marqueurs biochimiques ;
- les médianes et la distribution de la clarté nucale en fonction de la longueur crânio-caudale ;
- le pourcentage des femmes considérées à risque (risque supérieur ou égal à 1/250) ;
- la valeur prédictive positive du test ;
- l'estimation du taux de faux positifs ;
- l'estimation de la spécificité et de la sensibilité du test.

► Des progrès techniques récents rendent possible l'étude de l'ADN fœtal

Des progrès techniques récents rendent possible l'étude de l'ADN fœtal qui circule dans le sang maternel dès les premières semaines de grossesse et présente une spécificité et une sensibilité élevées pour la trisomie 21. Il devrait permettre de diminuer le recours au prélèvement invasif pour des femmes qui auraient été identifiées comme à risques. La HAS définit actuellement, sur saisine du Ministère, la place de ces tests dans le processus du dépistage de la trisomie 21.

Les recommandations sur la démarche qualité dans le cadre de la trisomie 21 présentées dans ce guide méthodologique portent sur l'organisation du dépistage tel qu'il est proposé au moment de leur élaboration. En cohérence avec le travail en cours sur l'évaluation des tests d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel, ces recommandations pourraient être amenées à être actualisées selon les modifications de la stratégie de dépistage envisagée à l'issue de ce travail.

Les présentes recommandations tiennent compte de l'abrogation par la loi HPST du 21 juillet 2009 du dispositif d'EPP et ainsi de la mission d'agrément des organismes d'EPP par la HAS.

1.2 Finalité et cible des recommandations

Dans le cadre de la mission qui lui a été confiée par l'arrêté du 27 mai 2013, la HAS s'est efforcée de déterminer et de préciser de manière opérationnelle, avec l'ensemble des professionnels concernés et des représentants d'usagers, les modalités d'une démarche d'assurance qualité.

Ces recommandations consensuelles et pragmatiques sont centrées sur une démarche formative. Elles visent à permettre aux professionnels d'améliorer progressivement leurs pratiques, pour satisfaire les critères et les bornes attendus pour l'analyse qualitative et quantitative de chacun des examens réalisés dans le cadre du dépistage.

Ces recommandations s'adressent aux médecins spécialistes en médecine générale, aux sages-femmes, aux gynécologues et obstétriciens, aux échographistes, aux radiologues, aux biologistes médicaux, aux généticiens et conseillers en génétique et d'une manière générale à tous les professionnels qui participent d'une manière ou d'une autre au dépistage de la trisomie 21 au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse, et d'autre part aux réseaux de périnatalité et aux organismes professionnels qui accompagnent et organisent l'analyse des pratiques et/ou la formation des professionnels concernés.

1.3 Méthode de travail

Les recommandations élaborées prennent en compte la littérature, l'avis des parties prenantes, du groupe d'experts et d'un groupe de lecture.

► Place de la littérature

L'ensemble des textes réglementaires qui définissent le dispositif de dépistage de la trisomie 21 a été pris en compte.

L'organisation opérationnelle de la démarche qualité qui prend en compte les organisations professionnelles actuelles s'appuie avant tout sur la littérature professionnelle non publiée (notamment des données concernant les suivis des démarches d'assurance qualité existantes).

La recherche et l'analyse de la littérature, nationale et internationale, ayant notamment conduit à la définition des critères de qualité, ont été réalisées par les experts du groupe de travail.

► Un groupe de travail pluriprofessionnel

Le groupe de travail pluriprofessionnel s'est réuni 7 fois, il est composé des participants suivants :

ANSM, Biologistes, CPDPN, CUB, Échographistes, Gynécologues-obstétriciens, Organismes d'évaluation, Médecin généraliste, Radiologues, RSP, Sage-femme, Usager.

► Un groupe de lecture a été sollicité pour la finalisation du document.

L'avis du Ministère et de l'ABM ont été sollicités.

► L'avis des différentes parties prenantes

A été sollicité, en amont pour cadrer le travail et en aval de la production par le groupe de travail pour obtenir leur accord sur les recommandations.

1.4 Processus d'élaboration des recommandations

► Plusieurs étapes ont abouti à l'élaboration des recommandations.

- **plusieurs questions initialement abordées** ont permis d'élaborer les recommandations :
 - quel est le champ concerné : de l'information des patientes au rendu des résultats et au suivi ? Quid des examens qui suivent, amniocentèse... ? Quels professionnels concernés (médecins généralistes (MG), sages-femmes, gynécologues, gynéco-obstétriciens, radiologues, échographistes, biologistes, généticiens, cytogénéticiens ?
 - quelles sont les démarches qualité mises en œuvre par chacun des professionnels concernés par le dépistage (objectifs, modalités, participation, résultats...) ?
 - quels sont les points critiques pour la qualité du dépistage et quels devraient être les objectifs des démarches d'assurance qualité ?
 - en quoi les démarches existantes répondent déjà à ces objectifs ?
 - quelles mesures devraient être envisagées pour les compléter / consolider ?
 - quelles sont les conditions à réunir pour les mettre en œuvre ?
 - comment suivre ces démarches d'assurance qualité ?
- **la HAS, avec le groupe de travail, ont ensuite défini précisément :**
 - les étapes du dépistage et le rôle des différents acteurs ;
 - la démarche qualité développée jusqu'en juin 2015 ;
 - les points à améliorer des pratiques professionnelles ;
 - les objectifs de qualité opérationnels qui en découlent.
- **la HAS, avec le groupe, ont finalement produit les recommandations**, selon une déclinaison des objectifs de qualité identifiés.

1.5 Points retenus pour améliorer la qualité du dépistage :

- **l'information de la femme notamment en début de grossesse**

L'information, initiale notamment, qui doit apporter aux femmes enceintes les éléments utiles pour faire leurs choix en matière de dépistage, a été identifiée comme un point sensible. L'information est parcellaire, pas toujours actualisée, pas toujours délivrée au bon moment. Elle doit être prise en compte dans la démarche qualité. Il doit en être de même pour l'information secondaire, au moment du rendu des résultats qui peuvent être très douloureux pour la femme et la mettent en face de décisions difficiles à prendre qui peuvent avoir des répercussions sur son avenir et celui de sa famille.

Les documents actuels nécessiteraient une actualisation. Par ailleurs, leur diffusion reste pour l'instant assez ponctuelle.

- **la qualité des clichés échographiques ;**
- **les mesures échographiques** (clarté nucale, longueur cranio-caudale) ;
- **le calcul de risque effectué à partir de systèmes logiciels/réactifs** différents selon les fabricants ;
- **les modalités de travail et les ressources des réseaux de périnatalité ;**
- **la coordination des différents acteurs** [Organisme d'Analyse des Pratiques notamment en matière de Dépistage échographique de la T21 au premier trimestre (OAP DT21), RSP, CPDPN], règles partagées à produire.

1.6. Orientations

La HAS, avec le groupe de travail, a priorisé les **objectifs de qualité** à poursuivre pour limiter le **champ du travail**, pour plus d'efficacité et de faisabilité. Des travaux complémentaires pourraient être envisagés en lien et en cohérence avec les missions de la HAS.

Il a été par ailleurs retenu des **principes initiaux** pour la réalisation du travail.

2. Recommandations

Concernant la démarche d'assurance qualité en matière de dépistage de la trisomie 21 au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse

En application de l'arrêté du 27 mai 2013 modifiant l'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, ces recommandations visent à « définir avec les professionnels les conditions de l'assurance qualité des pratiques professionnelles en matière de dépistage de la trisomie 21 et de qualifier les données nécessaires à cet effet ».

2.1 Principes initiaux

- ces recommandations ont pour finalité de placer les femmes enceintes au cœur de la démarche engagée par les professionnels et de renforcer la qualité et la sécurité des examens biologiques et des échographies au cours du dépistage de la trisomie 21 ;
- ces recommandations s'inscrivent dans le dispositif actuel de dépistage défini par l'arrêté du 23 juin 2009 modifié. Elles concernent les pratiques des professionnels, leur organisation et la coordination des acteurs entre eux et non le dispositif réglementaire lui-même ;
- le champ des recommandations est ciblé sur une partie limitée du parcours du dépistage, définie avec le groupe de travail, soit sur les points à améliorer du dépistage ;
- la démarche qualité proposée est avant tout une démarche formative permettant une amélioration progressive des pratiques des professionnels ; sont toutefois définis des critères et des bornes à respecter, exigences pour une bonne qualité des pratiques et un dépistage optimal pour les patientes qui souhaitent en bénéficier ;
- les démarches d'amélioration des pratiques professionnelles s'appuient d'une part sur des analyses des pratiques en continu et d'autre part sur des activités de formation ;
- la démarche qualité proposée vise à être exemplaire et « modélisante », intégrée à la pratique, construite avec l'ensemble des professionnels. Celle-ci pourrait être valorisée au titre de la formation professionnelle.

2.2 Champ concerné par les recommandations

Les recommandations s'appliquent à partir de la première rencontre de la femme enceinte (début de grossesse) avec un médecin (spécialiste en médecine générale, gynécologie / gynéco-obstétrique / radiologie / échographie) ou une sage-femme, jusqu'au rendu du calcul du risque inclus, au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse.

En effet, si « le dépistage combiné du premier trimestre [...] 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 craniocaudale qui ont été effectuées au premier trimestre » (Article 2 de l'arrêté du 23 juin 2009 modifié précité).

2.3 Acteurs concernés par les recommandations

Les acteurs concernés par les recommandations sont d'une part les médecins spécialistes en médecine générale, les sages-femmes, les gynécologues et obstétriciens, les échographistes, les radiologues, les biologistes médicaux, les généticiens et les conseillers en génétique qui participent au dépistage de la trisomie 21 au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse et d'autre part les réseaux de santé en périnatalité (RSP) et les organismes professionnels qui accompagnent et organisent l'analyse des pratiques (OAP DT 21) et/ou la formation (OF DT 21) des professionnels concernés.

Pour les professionnels réalisant les examens échographiques, « les médecins spécialistes en gynécologie-obstétrique et les sages-femmes, ayant débuté l'exercice de l'échographie obstétricale à partir de l'année 1997, doivent être titulaires du diplôme interuniversitaire d'échographie en gynécologie-obstétrique ou de l'attestation en échographie obstétricale pour les sages-femmes. Les médecins spécialistes en radiologie et imagerie médicale ayant débuté l'exercice de l'échographie obstétricale à partir de l'année 1997 doivent être titulaires du diplôme interuniversitaire (DIU) d'échographie [en gynécologie obstétrique] ou doivent avoir validé le module optionnel [en gynécologie obstétrique] du DIU d'échographie générale.

Les autres médecins spécialistes et les médecins généralistes doivent avoir validé le DIU d'échographie générale ainsi que son module optionnel de gynécologie-obstétrique. » (annexe de l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21).

2.4 Recommandations

2.4.1 À l'ensemble des professionnels qui participent au dépistage, la HAS recommande de :

a) Délivrer aux femmes une information sur le dépistage de la trisomie 21, loyale, claire et adaptée à leur situation

Cette information doit être **délivrée à toutes les femmes enceintes**, à chaque étape du dépistage, en tenant compte des circonstances particulières (don d'ovocytes par exemple), conformément aux articles L. 2131-1 et R. 2131-2 du code de la santé publique.

Cette information, **condition préalable du consentement au dépistage**, porte notamment sur les différents choix possibles en précisant leur utilité, leurs conséquences et les risques qu'ils comportent : « Préalablement au recueil du consentement mentionné au V et à la réalisation des examens mentionnés aux II et IV, la femme enceinte reçoit, sauf opposition de sa part dûment mentionnée par le médecin ou la sage-femme dans le dossier médical, une information portant notamment sur les objectifs, les modalités, les risques, les limites et le caractère non obligatoire de ces examens ».

Il sera souhaitable d'élaborer un **document commun d'information afin de délivrer une information homogène**.

Les professionnels peuvent être aidés dans la délivrance de l'information par des formations spécifiques. Le document de la HAS « Annoncer une mauvaise nouvelle » a notamment pour objectif d'aider les professionnels à améliorer leurs pratiques pour mieux répondre aux attentes des patients (février 2008).

Informers les femmes enceintes de la possibilité de recourir à un dépistage reposant sur le calcul du risque, réalisé par un praticien visé à l'article L.2131-1 VII du code de la santé publique (biologistes médicaux le plus souvent) à l'aide d'un logiciel d'évaluation du risque marqué CE adapté aux réactifs utilisés.

Pour mémoire, l'arrêté de 2009 prévoyait que le calcul du risque devait prendre en compte notamment :

- l'âge et autres facteurs maternels (poids, tabac...) ;
- la mesure échographique de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale – réalisée par un échographiste :
 - qui adhère à un réseau de périnatalité ;
 - qui adhère à un programme d'assurance qualité portant sur la mesure de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale ;
 - qui s'engage à respecter les critères de qualité définis dans le cadre du programme d'assurance qualité ;
- le dosage de marqueurs sériques maternels réalisé par un praticien « en mesure de prouver sa compétence » et dans un laboratoire visé à l'article L.2131-1 VII du code de la santé publique.

b) Renforcer la démarche qualité déjà engagée par les laboratoires et les professionnels qui réalisent des échographies, notamment en assurant une démarche continue dans le temps, fondée sur les critères de qualité définis infra.

c) Mettre en place un suivi de la démarche qualité mise en œuvre

- ce suivi concerne la démarche qualité telle que définie dans ces recommandations. Elle n'est en aucun cas une évaluation du dispositif du dépistage lui-même ;
- il doit garantir la confidentialité des données et l'anonymat tant pour les professionnels que pour les femmes ;
- il prend notamment en compte des données fournies par l'ABM et l'ANSM ;
- ce suivi est annuel. Pour la première année, il prend comme référence les données de l'année 2014. Un suivi d'étape sera réalisé fin 2016 ;
- ce suivi est réalisé par :
 - les réseaux de santé en périnatalité (RSP) ;
 - l'association des biologistes agréés (ABA) ;
 - les organismes ad hoc accompagnant les démarches d'analyse des pratiques des échographistes (OAP DT 21) ;
 - les organismes ad hoc proposant des formations pour les professionnels réalisant des échographies (OF DT 21).

Les résultats de ce suivi sont transmis aux autres acteurs concernés ainsi qu'au Ministère de la santé (DGS), à l'ABM, aux ARS (pour ce qui concerne le territoire de l'ARS) et à l'ANSM.

2.4.2 Aux laboratoires et aux praticiens visés à l'article L.2131-1 VII du code de la santé publique (86 laboratoires impliqués en 2014), la HAS recommande de :

a) Poursuivre la démarche qualité régulière déjà mise en place (renvoi à l'annexe du guide)

Cette démarche inclut la participation obligatoire à des opérations de contrôles externes de la qualité, notamment le contrôle national de qualité organisé par l'ANSM ;

b) Favoriser un calcul du risque le plus homogène possible

Notamment grâce à une surveillance des logiciels et réactifs de dépistage de la trisomie 21 foetale effectuée par l'ANSM en s'appuyant notamment sur les données fournies par l'ABM ;

c) Suivre au niveau national la démarche qualité engagée en analysant régulièrement les éléments suivants :

- la répartition du type de dépistage : indication sur la précocité de l'information et l'accès des femmes enceintes à l'échographie du 1er trimestre ;
- la médiane des MoM des paramètres biologiques : suivi analytique selon les bornes 0,90 à 1,10 MoM ;
- le nombre de laboratoires ayant des écarts en s'appuyant sur les résultats du contrôle de l'ANSM.

2.4.3 Aux professionnels réalisant des échographies pour le dépistage de la trisomie 21 (4998 impliqués en 2014)

Il est rappelé aux professionnels qu'ils doivent adhérer à un RSP qui leur **délivre un numéro identifiant pour réaliser des examens échographiques**. Ce numéro est délivré à titre **individuel**, à chaque professionnel diplômé conformément à l'arrêté du 23 juin 2009 modifié, qui s'engage à titre personnel :

- dans la démarche qualité ;

- à respecter les critères et bornes attendus pour l'évaluation des pratiques.

Dans la continuité et en renforçant la démarche qualité engagée depuis l'arrêté du 23 juin 2009 modifié, **la HAS recommande à chaque professionnel de :**

- Respecter les critères et les bornes attendus pour l'analyse et l'évaluation des pratiques définis dans le cadre des présentes recommandations ;**
- Respecter les obligations de maintenance des appareils échographiques et de contrôle qualité de l'ensemble des éléments requis pour le dépistage échographique**, notamment pour les mesures au dixième de millimètre, en application des arrêtés mentionnés aux articles R. 2131-1 IV et R. 2131-2-2 3° et de l'article R. 5212-25 du code de la santé publique ainsi que de l'arrêté du 23 juin 2009 modifié ;
- En cas de mesure de la clarté nucale ne répondant pas aux critères de qualité décrits dans la note technique en annexe 1 de ces recommandations :**
 - ne pas inscrire la mesure de la clarté nucale dans le compte-rendu (conformément à l'arrêté du 23 juin 2009 modifié) puis ;
 - renouveler l'examen (LCC + CN) si l'âge gestationnel le permet et si la femme, après information, le souhaite.
- Participer, pour l'échographie de dépistage du premier trimestre, à une démarche d'analyse des pratiques formalisée, continue dans le temps, organisée et accompagnée par des organismes ad hoc.**

Cette analyse des pratiques répond aux exigences suivantes :

- **Réaliser une démarche initiale d'analyse de sa pratique, basée sur l'évaluation de la qualité des clichés** (mesures de la clarté nucale et longueur cranio-caudale). A l'issue de cette démarche, les résultats de l'analyse, doivent être conformes aux critères de qualité formalisés, conformément à l'engagement pris par l'échographe.
 - **Ces critères d'analyse qualitative des pratiques** sont définis et/ou actualisés par les organismes qui s'appuient sur les données de la littérature en prenant en compte l'avis scientifique des sociétés savantes concernées. Les critères définis de façon consensuelle par les organismes sont précisés dans la **charte des organismes** et révisés et actualisés si besoin annuellement (voir annexe 2 pour 2016).
 - **Si les résultats qualitatifs initiaux du professionnel ne répondent pas à ces critères, celui-ci ne doit pas entrer dans le dispositif de dépistage recommandé, tel que défini par l'arrêté du 23 juin 2009 modifié.**
- **Participer à une démarche d'analyse quantitative, continue, des mesures de la clarté nucale**, qui permet le suivi de l'activité des échographistes (via les biologistes et l'ABM). Cette analyse repose sur la valeur médiane annuelle des mesures de la clarté nucale exprimée en multiple de la médiane (MoM). Les résultats du professionnel sont interprétés en fonction des critères formalisés, conformément à l'engagement pris par l'échographe.
 - Ces critères **d'analyse quantitative des pratiques** sont définis de façon consensuelle par les organismes en s'appuyant sur les données de la littérature et en prenant en compte l'avis scientifique des sociétés savantes concernées. Ils sont précisés dans la **charte des organismes et révisés annuellement** (voir annexe 3 pour 2016).
 - Si les résultats quantitatifs au moins annuels du professionnel ne répondent pas aux critères attendus, le professionnel sera :
 - d'une part **alerté et informé par le RSP** auquel il adhère, que ses résultats ne sont pas conformes aux résultats attendus ;
 - et d'autre part, **invité par le RSP à suivre une formation spécifique délivrée par des organismes ad hoc qui accompagnent le professionnel pour s'améliorer** ; il est attendu des **mesures correctives** dans la pratique du professionnel ; elles seront évaluées au cours de l'année suivant la formation, conformément à la charte des RSP (voir annexe 4).

Conformément à ses engagements auprès de son réseau, un professionnel ne peut être considéré comme assurant aux femmes enceintes un dépistage de la trisomie 21 de qualité **si ses résultats quantitatifs semestriels ou voire annuels ne répondent pas aux critères attendus et s'il :**

ne respecte pas les préconisations émises (deux rappels à six mois d'intervalle) par les réseaux

ou

n'atteint pas les objectifs de médianes dans l'année qui suivra la formation

Il devra alors se former et recommencer la démarche d'évaluation initiale avec analyse des pratiques.

2.4.4 Aux organismes accompagnant les démarches d'analyse des pratiques des échographistes notamment dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 (OAP DT21), la HAS recommande de respecter des exigences de qualité suivantes :

- a) **Avoir une expertise méthodologique** en analyse des pratiques dans le cadre de l'échographie du 1^{er} trimestre concernant le dépistage de la T21 (méthodologie de l'analyse des pratiques, expertise scientifique) ;
- b) **Avoir une expérience d'au moins 5 ans** dans l'organisation de programmes d'analyses de pratiques dans le cadre de l'échographie du 1^{er} trimestre concernant le dépistage de la T21 ;
- c) **Élaborer avec l'ensemble des organismes ad hoc, une charte révisable annuellement, définissant de manière consensuelle notamment les critères et les bornes attendus** pour l'analyse qualitative et quantitative des pratiques ;
- d) **Adhérer à cette charte des organismes** afin de garantir des pratiques homogènes entre les différents organismes **et respecter** les **critères et bornes** définis annuellement pour l'organisation, le contenu et la validation de l'analyse des pratiques par chaque organisme ;
- e) **Informers RSP** de chacune des évolutions de la charte ;
- f) **Informers régulièrement les échographistes** de l'organisation de l'analyse des pratiques dans laquelle ils sont engagés et des critères qualitatifs et quantitatifs attendus ;
- g) **Informers les échographistes des résultats de leur évaluation qualitative personnelle ;**
- h) **Suivre au niveau national avec l'ensemble des OAP DT 21 la démarche engagée** en analysant régulièrement les éléments suivants :
 - nombre de professionnels ayant réalisé une analyse des pratiques « conforme » (Nombre d'attestations délivrées) au regard de toutes les analyses réalisées ;
 - résultats des suivis des médianes.

2.4.5 Aux organismes de formation des échographistes intervenant notamment dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 (OF DT21), la HAS recommande de respecter des exigences de qualité suivantes :

- a) **Avoir une expertise méthodologique** en formation dans le cadre de l'échographie du 1^{er} trimestre concernant le dépistage de la T21 (méthodologie de la formation, expertise scientifique, analyse des pratiques) ;
- b) **Avoir une expérience d'au moins 5 ans** dans l'organisation de formations dans le cadre de l'échographie du 1^{er} trimestre concernant le dépistage de la T21 ;
- c) **Actualiser les formations** au regard des évolutions de la charte des OAP DT 21 ;
- d) **Suivre au niveau national la démarche engagée** en analysant régulièrement les éléments suivants :

Nombre de formations réalisées pour des professionnels ayant un numéro d'enregistrement et adhérant à un RSP, en précisant en moyenne les délais entre l'enregistrement et la formation délivrée :

- suivi des améliorations de pratiques (résultats quantitatifs) au regard des formations délivrées.

2.4.6 Aux réseaux de santé en périnatalité, la HAS recommande de :

Au préalable, il est rappelé que les RSP délivrent un numéro identifiant individuel pour réaliser des examens échographiques à tout professionnel, diplômé conformément à l'arrêté du 23 juin 2009 modifié, qui s'engage à titre personnel :

- dans la démarche qualité ;
 - à respecter les critères et bornes attendus pour l'évaluation des pratiques.
- a) **Informers les échographistes des résultats de leur analyse quantitative des pratiques, les alerter si les résultats ne sont pas conformes aux résultats attendus (deux rappels possibles à six mois d'intervalle), les inviter à suivre une formation si besoin, suivre l'amélioration des pratiques à l'issue des formations et les informer qu'ils sortent du dispositif en fonction des résultats et de leur suivi ;**
 - b) **S'assurer annuellement du suivi régulier de la démarche qualité par les échographistes ;**
 - c) **Faire appel de manière transparente aux expertises et compétences nécessaires pour remplir leur mission dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 ;**
 - d) **Tenir à jour la liste nationale des échographistes avec des identifiants actualisés ;**
 - e) **Assurer effectivement et de manière homogène sur le territoire leur rôle de coordination** de l'ensemble des professionnels, notamment, pour ce qui concerne la circulation des informations et le suivi des pratiques et de la formation des professionnels ;
 - f) **Adhérer à la charte de bonnes pratiques des RSP** et respecter - afin de garantir des pratiques homogènes entre les différents réseaux - les engagements, les missions, l'organisation, la démarche qualité et l'évaluation des réseaux décrits dans cette charte. Celle-ci devra être actualisée par un regroupement fédératif des réseaux, en cohérence avec les évolutions des critères et bornes attendus précisés dans la charte des organismes ;
 - g) **Suivre au niveau national la démarche engagée** en analysant régulièrement les éléments suivants :
- nombre de nouveaux identifiants délivrés par an ;
 - taux de professionnels alertés au regard du nombre d'échographistes du réseau ;
 - taux d'identifiants non renouvelés/ nombre d'échographistes du réseau ;
 - nombre d'accompagnements de RSP réalisés par la Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité (FFRSP) pour les aider à mettre en œuvre la charte ;
 - liste nationale actualisée et disponible sur le site des réseaux (accompagnée d'un argumentaire présentant les modalités d'actualisation).

Annexe 1. Note technique sur l'échographie



Fiche technique d'aide aux mesures de la longueur cranio-caudale (LCC) et de la clarté nucale (CN)

Cette fiche technique a été élaborée consensuellement par les trois organismes, CEPPIM, CFEF et CNGOF en octobre 2015.

Elle est accompagnée de deux grilles de lecture (clarté nucale et LCC) et résulte de l'analyse des recommandations, des pratiques et de leurs améliorations en France et à l'international.

1. Abord

L'abord est abdominal et/ou endovaginal. La voie abdominale suffit le plus souvent.

2. Limites

La LCC doit être comprise entre 45 et 84 mm correspondant à un examen réalisé entre 11 et 13 semaines et 6 jours d'aménorrhée.

Les mesures de *clarté nucale* effectuées en dehors de ces limites ne sont pas validées pour être intégrées dans un calcul de risque de la trisomie 21.

3. Position sagittale

Critères de qualité

Les critères qualité pour la coupe sagittale sont au niveau du :

Pôle céphalique : Pour la LCC et la CN

En avant : visibilité de la pointe du nez (échogène linéaire), du palais osseux échogène rectangulaire, du menton ponctiforme

Au milieu : diencéphale hypoéchogène

Pôle caudal : Pour la LCC

Visibilité du tubercule génital

Notes

Pour la CN : La visualisation du processus frontal du maxillaire comme une structure linéaire échogène perpendiculaire au palais osseux est acceptée. Elle est liée à une angulation jusqu'à 10 degrés du plan de coupe par rapport au plan de référence. La pointe du nez n'est alors plus visible mais les os propres du nez le restent.

Une angulation de plus de 10° se traduit d'abord par un maxillaire triangulaire puis par la visualisation d'une orbite. La mesure de la clarté nucale, minorée, ne peut pas être validée dans ces conditions.

Pour la LCC : La visualisation d'une orbite est acceptée. Idéalement Le tubercule génital doit être visualisé mais la présence de la partie proximale de la cuisse est acceptée.

4. Région d'intérêt

Critères de qualité

La région d'intérêt à mesurer doit occuper la plus grande partie de l'écran ($\geq 75\%$).

LCC : tête jusqu' au tubercule génital

CN : tête et thorax

Notes

L'agrandissement est indispensable pour optimiser le positionnement des curseurs.

5. Position des curseurs

Critères de qualité

Les curseurs doivent être positionnés pour la :

Longueur cranio-caudale :

- au niveau céphalique : sommet de la voute crânienne ;
- au niveau caudal : extrémité caudale sous le tubercule génital.

Clarté nucale

- « on to on » ;
- la branche horizontale de la croix du curseur se confond avec le bord de la clarté nucale ;
- la mesure se fait perpendiculairement à l'axe de la clarté nucale ;
- au niveau de la plus grande épaisseur.

Notes

Longueur cranio caudale

- elle nécessite une bonne délimitation des extrémités céphalique et caudale ;
- au niveau céphalique, le curseur doit être placé au point le plus distal du sommet du crâne ;
- au niveau caudal, le curseur est placé au point le plus distal sous le tubercule génital. Si le tubercule est masqué par la cuisse, la mesure est effectuée sur le bord cutané postérieur de la racine de la cuisse.

Clarté nucale

- la délimitation précise de la clarté nucale nécessite son abord le plus orthogonal possible par le faisceau ultrasonore ;
- la mesure est cervicale et non pas occipitale ou dorsale ;
- l'amnios doit être identifié et ne pas être confondu avec la peau ;
- plusieurs mesures sont réalisées et la plus grande (respectant les critères de qualité) est retenue ;
- la position du cordon peut gêner la mesure : dans environ 5% des cas, le cordon entoure le cou du fœtus modifiant l'épaisseur nucale. La moyenne des deux mesures correctement effectuées, juste au-dessus et juste en dessous du cordon peut être utilisée si un nouvel examen pratiqué ultérieurement n'est pas réalisable ;
- les mesures automatiques peuvent être utilisées. Il est alors indispensable d'utiliser la technique « on to on ».

6. Position neutre du pôle céphalique du fœtus

Critères de qualité

Les critères qualité pour la position neutre du pôle céphalique du fœtus sont :

- la présence de liquide amniotique entre le menton et le thorax ;
- l'absence de flexion ou de déflexion du pôle céphalique ;
- l'angle entre le palais osseux et la paroi antérieure du cou est proche de 90°.

Notes

Les mesures de la LCC et de la CN varient si la position du pôle céphalique n'est pas intermédiaire.

Flexion fœtale :

- Il n'y a pas de liquide amniotique entre le menton et le thorax ;
- Il en résulte une diminution de la LCC et une minoration de la CN.

Extension fœtale :

- La tête est en extension. L'angle entre le menton et la paroi antérieure du cou est supérieur à 90° ;
- Il en résulte une majoration de la LCC et de la CN.

7. Réglages de l'appareil












Les réglages de l'appareil doivent être optimisés :

- puissance d'émission : elle doit être la plus faible possible permettant de réaliser l'examen avec les critères de qualité requis [principe ALARA ('As Low As Reasonably Achievable)] ;
- focale de l'image : elle doit être centrée sur la zone d'intérêt afin d'éviter une dégradation importante de l'image et donc des repères ;
- gain : il doit être réduit au minimum permettant d'obtenir une image de bonne qualité ;
- fréquence de sonde : elle doit être la plus élevée possible permettant de réaliser l'examen avec les critères de qualité requis ;
- harmoniques : leur utilisation dépend de la technologie utilisée. Ils doivent être retirés s'ils entraînent un épaissement apparent de la peau et de l'aponévrose cervicale.













8. 3D, 4D et Coupes multiplanaires

La qualité des images reconstruites n'est pas actuellement suffisante pour valider les mesures effectuées sur ces coupes.

Grille de lecture Clarté Nucale

	Excellent	Acceptable	Insuffisant
Coupe sagittale	 <p style="font-size: small; text-align: center;">Pointe du nez, palais osseux, pointe du menton, diencéphale visibles</p>	 <p style="font-size: small; text-align: center;">Pointe du nez non visible ou mandibule visible sous la forme d'une ligne ou branche montante du maxillaire supérieur (Processus frontal) visible (linéaire et perpendiculaire au palais osseux)</p>	 <p style="font-size: small; text-align: center;">Le plan de coupe passe par une orbite ou le palais osseux et/ou le processus frontal du maxillaire supérieur sont mal définis, et la pointe du nez et les os propres du nez ne sont pas vus</p>
Position des Calipers	 <p style="font-size: small; text-align: center;">Calipers positionnés en rétrocervical, perpendiculairement aux 2 interfaces échogènes/anéchogènes</p>		 <p style="font-size: small; text-align: center;">Les 2 calipers ne sont pas parfaitement positionnés, OU 1 ou les 2 calipers sont clairement mal positionnés, OU situés en rétro-occipital ou en rétro-dorsal</p>
Zoom	 <p style="font-size: small; text-align: center;">L'image n'intéresse que le pôle céphalique et le thorax</p>	 <p style="font-size: small; text-align: center;">Le pôle céphalique et le thorax occupent plus de 75% de l'image</p>	 <p style="font-size: small; text-align: center;">Le pôle céphalique et le thorax occupent moins de 75% de l'image</p>
Position de la tête	 <p style="font-size: small; text-align: center;">Tête en position neutre</p>	 <p style="font-size: small; text-align: center;">Tête fléchie ou légèrement défléchie</p>	 <p style="font-size: small; text-align: center;">Tête trop fléchie (absence de liquide entre le menton et le thorax) ou en hyperextension</p>

Grille de lecture LCC

Excellent	Acceptable	Insuffisant
 <p>Plan sagittal strict passant par le tubercule génital et par le profil facial (pointe du nez, menton et palais)</p>	 <p>Plan parasagittal (cuisse ou orbite vues)</p>	 <p>Coupe non sagittale (\pm frontale ou oblique)</p>
 <p>Calipers bien positionnés au niveau du pôle céphalique et du pôle caudal</p>	 <p>Un des calipers n'est pas tout à fait bien positionné</p>	 <p>Calipers mal placés ou limites craniocaudales imprécises</p>
 <p>Tête en position intermédiaire</p>	 <p>Tête un peu fléchie ou défléchie</p>	 <p>Tête fléchie ou en hyperextension</p>
 <p>Les pôles céphalique et caudal occupent la totalité de l'image</p>	 <p>Les pôles céphalique et caudal occupent au moins 75% de l'image</p>	 <p>Les pôles céphalique et caudal occupent moins de 75% de l'image</p>

Annexe 2. Critères pour l'analyse qualitative des pratiques échographiques retenus pour l'année 2016

Extrait de la charte des organismes prenant en charge le programme qualité de l'échographie du 1^{er} trimestre de la grossesse

Les OAP DT21 -Organismes en charge du programme contrôle qualité de l'échographie du 1^{er} trimestre de la grossesse s'engagent à :

- mettre en place une expertise dans l'évaluation des pratiques professionnelles, en particulier de la mesure de la clarté nucale et de la longueur crano-caudale ;
- respecter les modalités d'évaluation qualitative des clichés :
 - évaluation via Internet ;
 - double anonymat de la cotation : anonymat des cotateurs et des échographistes ;
 - évaluation suivie des cotateurs ;
 - retour d'information aux professionnels avec des rapports d'évaluation détaillés visant à améliorer les pratiques ;
 - au moins dix examens évalués parmi ceux réalisés dans les 3 derniers mois ;
 - critères prédéfinis pour juger d'un cliché satisfaisant ;
 - plan sagittal, position des curseurs et agrandissement pour le cliché de la clarté nucale (3 critères) ;
 - validité du cliché de longueur crano-caudale (1 critère) ;
 - le pourcentage de clichés de CN respectant les 3 critères doit être au minimum de 90% des clichés et 90% des clichés de LCC doivent être acceptables.

Annexe 3. Critères pour l'analyse quantitative des pratiques échographiques retenus pour l'année 2016

Extrait de la charte des organismes prenant en charge le programme qualité de l'échographie du 1^{er} trimestre de la grossesse

Cette évaluation quantitative doit être effectuée annuellement :

- les bornes sont définies annuellement et consensuellement par les OAP DT21 ;
- l'objectif sera d'obtenir à terme pour l'ensemble des échographistes impliqués dans le dépistage, une valeur médiane annuelle du multiple de la médiane de la clarté nucale comprise entre 0.9 MoM et 1.1 MoM.

Pour 2016, les échographistes dont la médiane est inférieure à 0,8 MoM ou supérieure à 1,1 MoM seront alertés. Les échographistes dont la médiane est inférieure à 0,7 MoM ou supérieure ou égale à 1.2 MoM devront réaliser une formation.

Annexe 4. Suivi des mesures échographiques et biologiques

Extrait de la charte de la fédération des réseaux de santé en périnatalité :

Les RSP mettent en place (paragraphe 4.3 et 6 de l'annexe de l'arrêté) un **suivi des mesures échographiques et biologiques** en lien avec les professionnels et avec le soutien des CPDPN, en réunissant au moins une fois par an à l'issue de la réception des résultats adressés par l'ABM, une « **Commission d'évaluation du dépistage de la T21** » comprenant obligatoirement la coordination du RSP, un référent du CPDPN et des représentants des échographistes.

A l'issue de la commission annuelle, chaque professionnel recevra personnellement par écrit ses propres mesures résumées et les résultats de l'ensemble du RSP (données anonymisées vis-à-vis des noms des échographistes ou des biologistes).

C'est l'ABM qui est chargée, en lien avec l'ABA, de recueillir et transmettre les résultats des mesures des échographistes aux RSP en même temps qu'aux OAP DT21.

La confidentialité des données, de leur analyse et de leur publication est assurée par toutes les personnes concernées en ce qui concerne la conservation et l'exploitation des mesures.

Les résultats fournis par l'ABM sont analysés dans le cadre de la **commission susmentionnée** avec le soutien des CPDPN. Un suivi particulier des résultats ne correspondant pas aux **résultats attendus définis par la charte des OAP DT21** est mis en place tous les six mois. Un compte rendu écrit de la réunion est établi.

Les échographistes dont la qualité des mesures est jugée régulièrement peu satisfaisante au regard des résultats attendus fixés par les OAP DT21 sont incités à se former et à réévaluer leur pratique avec **les OAP DT21**.

Une aide peut être proposée pour améliorer la pratique et les méthodes de mesures (par ex. proposition de stage auprès d'un échographiste référent du CPDPN...).

Annexe du guide : Démarche qualité des laboratoires autorisés pour pratiquer les examens de biochimie portant sur les marqueurs sériques maternels

Cette annexe a été produite par ABA

L'arrêté du 23 juin 2009 encadre le dépistage sérique maternel de la trisomie 21 fœtale et a fixé les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 (MSM).

Dès 1997, les professionnels ont mis en place au sein de leur association ABA (Association des Biologistes Agréés, créée en 1997) des règles de bonnes pratiques régulièrement mises à jour.

Comme pour toute analyse réalisée dans un laboratoire de biologie médicale, les dosages biochimiques utilisés pour le dépistage de la trisomie 21 sont soumis à une réglementation très stricte. Le Code de la Santé Publique a rendu obligatoire, l'accréditation des Laboratoires de Biologie Médicale (LBM) selon la norme NF EN ISO 15189 et par l'instance nationale d'accréditation, le COFRAC (Comité Français d'Accréditation), section Santé Humaine. L'accréditation permet une reconnaissance de la compétence du LBM fondée sur une évaluation des pratiques par les pairs. Son objectif est de garantir la fiabilité des examens de biologie médicale et la qualité de la prestation médicale offerte par le laboratoire. Pour mener à bien cette mission, le soutien de professionnels de la qualité en laboratoire est devenu indispensable.

Les laboratoires qui réalisent le dépistage sérique maternel de la trisomie 21 sont soumis à une réglementation additionnelle particulière (arrêté du 23 juin 2009). En effet, le laboratoire doit être autorisé par l'ARS pour cette activité et renouvelé tous les 5 ans. L'ARS est en charge de vérifier la compétence des praticiens en charge de cette activité au sein du laboratoire.

L'ensemble des dispositifs mis en place par tous les laboratoires autorisés est résumé dans ce document.

I- Le système de management de la qualité

La mise en place d'un système de management de la qualité au sein des LBM est réglementaire et obligatoire pour toutes les analyses biologiques pratiquées, avec des particularités réglementaires supplémentaires pour les marqueurs sériques maternels. Pour la partie technique, trois phases sont identifiées et développées ci-dessous. Elles font l'objet de modes opératoires rédigés, validés et attestés par l'ensemble du personnel habilité en charge des analyses concernant le dépistage de la trisomie 21. La formation des personnes en vue de leur habilitation puis la gestion de la permanence de leur habilitation font partie des exigences de la qualité.

Des revues qualités et des audits internes périodiques ainsi que des audits COFRAC vérifient la bonne application de la norme.

1- La phase pré-analytique

La phase pré-analytique est décrite dans le manuel de prélèvements rédigé au sein du laboratoire. Elle comprend :

- l'accueil de la patiente, la réalisation du prélèvement sur le tube de prélèvement approprié ;
- l'identification des échantillons ainsi que leur centrifugation et leur décantation avec une particulière attention sur l'identito-vigilance et sur le respect des délais et des températures préconisés ;
- la vérification des deux documents réglementairement obligatoires, l'information à la patiente signée du prescripteur, et le consentement éclairé signé de la patiente ;
- si ces documents sont manquants, une demande complémentaire doit être effectuée ;
- la lecture des différents renseignements cliniques permettant de statuer sur le type de dépistage à réaliser, soit marqueurs du premier trimestre, soit marqueurs du 2^{ème} trimestre ;
- la vérification que toutes les données nécessaires au calcul de risque sont bien renseignées ;
- la gestion des non-conformités concernant l'impossibilité d'obtention d'une information indispensable à la réalisation du calcul de risque de trisomie 21 (identité de la patiente, date de naissance, date de début de grossesse, date de prélèvement nombre de fœtus), l'absence de données échographiques permettant de réaliser un dépistage sérique combiné aux mesures échographiques au premier de la grossesse (date de l'échographie, mesure de la longueur crânio-caudale, mesure de la clarté nucale, numéro identifiant de l'échographiste).

L'équipe doit être également en mesure de gérer la demande d'un nouvel échantillon si le premier est inexploitable, d'effectuer le choix du test le plus approprié au dossier médical par exemple, si l'âge gestationnel est dépassé pour le 1^{er} trimestre, réaliser un test « au 2^e trimestre » et non « au 1^{er} trimestre », contrairement à la prescription.

2- La phase analytique

Il est à noter qu'en France, le dosage des marqueurs sériques maternels doit être effectué 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 (Arrêté du 23 juin 2009) et le calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE spécifiquement adapté aux réactifs utilisés (Arrêté du 23 juin 2009) ; ces couples réactifs/logiciels font l'objet d'une surveillance renforcée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

La phase analytique fait l'objet de la réalisation d'un **dossier de validation** comprenant la vérification des critères analytiques apportant les preuves tangibles des performances de la méthode conformes aux besoins, en particulier : répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, calcul de l'incertitude sur les mesures, tests de contamination, comparaison entre les différents appareils si plusieurs sont opérationnels, maîtrise des conditions ambiantes de la réalisation des dosages, vérification des connexions entre l'informatique centrale du laboratoire, les automates de biologie et le logiciel de calcul du risque,... Ce dossier de validation est revu régulièrement et a minima, à chaque changement tangible (par exemple, un renouvellement d'automate).

La traçabilité de l'échantillon, des résultats des dosages, et des critères de validation analytique de la série ayant conduit à ces résultats doit être accessible (numéros de lots des calibrateurs et des réactifs...).

La phase analytique comprend :

- la gestion de l'échantillon biologique, son identification, sa conformité par rapport au manuel de prélèvement ;
- les dosages biologiques appropriés aux informations cliniques du dossier ;
- la validation analytique selon des critères définis au laboratoire, tels que par exemple la position des contrôles de qualité interne sur les diagrammes de Levey-Jennings et application des règles de Westgard ;
- la gestion des dossiers présentant des valeurs atypiques et critères de redosage ;

- la saisie dans le logiciel dédié au calcul du risque de trisomie 21 des informations cliniques et des valeurs brutes des dosages biologiques permettant l'expression en multiple de la médiane (MoM) ou en degré d'extrême (DoE) ;
- la gestion des non-conformités éventuellement détectées telles que : un prélèvement insuffisant, un prélèvement réalisé avec un anticoagulant inadapté ;
- la gestion des problèmes techniques, par exemple, une série présentant un contrôle de qualité sortant exceptionnellement des bornes définies, une panne d'appareil ;
- la gestion des contrôles de qualité interne et externe fait l'objet de la 2^e partie de ce document.

3- La phase post-analytique comprend :

- la validation biologique des dossiers par les biologistes autorisés par l'ARS à pratiquer les marqueurs sériques maternels ;
- les critères décisionnels des commentaires et interprétations à ajouter éventuellement (notamment résultats atypiques et bornages) ;
- la transmission des comptes rendus aux prescripteurs par courrier et pour les dossiers à risque, urgents, atypiques ou présentant une anomalie, une transmission par téléphone, ou par fax ;
- le suivi des contrôles de qualité interne et externe ;
- le suivi régulier des médianes des marqueurs biochimiques au sein de chaque laboratoire (dérive d'un automate ? dérive d'un lot de réactif ?) et du Club Utilisateur fournisseur réactif /logiciel ;
- le suivi des non-conformités ;
- l'organisation de la conservation des échantillons à -20°C pendant un an (Arrêté du 23 juin 2009) ;
- l'organisation de l'archivage des dossiers pendant 5 ans ;
- l'organisation et la **réalisation des bilans** demandés par l'Agence de la biomédecine, permettant d'étudier « *le pourcentage de femmes placées dans un groupe à risque accru, la structure d'âge de la population testée par le laboratoire, la valeur prédictive du test pour la trisomie 21 les médianes et la distribution des marqueurs biochimiques, les médianes et la distribution de la clarté nucale par opérateur, le suivi des issues de grossesse des dossiers* (Arrêté du 23 juin 2009), *les données individuelles des dossiers* » (Arrêté du 27 mai 2013).

Tout manquement de la part d'un LBM aux obligations réglementaires et au contrôle de qualité organisé par l'ANSM pourrait aboutir à la perte de l'agrément MSM, voire à la fermeture du laboratoire par l'ARS.

II- Les contrôles de qualité dédiés à l'activité « marqueurs sériques maternels »

La norme NF EN ISO 15189 impose dans le paragraphe 5.6 que pour assurer la qualité des procédures analytiques le LBM mette en place des contrôles interne et externe de qualité. Elle précise au paragraphe 5.6.1 que : « *Le laboratoire doit concevoir des systèmes de contrôle interne de qualité permettant de vérifier que la qualité prévue des résultats est bien obtenue. Il est important que ce système de maîtrise permette aux membres du personnel d'obtenir des informations claires et faciles à comprendre sur lesquelles baser leurs décisions techniques et médicales* ».

La norme aborde plus spécifiquement la notion de comparaison inter-laboratoires au paragraphe 5.6.4 : « *Le laboratoire doit participer à des comparaisons inter-laboratoires telles que celles organisées dans le cadre de programmes d'évaluation externe de la qualité. La direction du laboratoire doit surveiller les résultats de l'évaluation externe de la qualité et participer à la mise en œuvre des actions correctives lorsque les critères de maîtrise ne sont pas respectés.* » (SH GTA 06).

Nous présentons ici les contrôles de qualité réalisés pour les marqueurs sériques maternels de la trisomie 21.

1- Contrôles Internes de la Qualité (CIQ)

Ces contrôles internes de la qualité sont **obligatoires** quel que soit le paramètre biologique dosé au laboratoire et permettent de vérifier la maîtrise de l'ensemble du processus analytique (réactifs et automate) en temps réel et de juger de la fidélité de la technique (répétabilité et fidélité intermédiaire). Il s'agit d'un contrôle titré dont **la valeur est connue du laboratoire**. Le titrage est établi soit selon une technique de référence si elle existe, soit par un titrage préalablement réalisé par les pairs.

Pour chaque paramètre biologique et chaque jour de travail, des contrôles titrés sont dosés avec les réactifs appropriés et avec les lots qui seront utilisés au cours de la série des dosages et pour chaque automate. Ces valeurs sont connues par le laboratoire.

- plusieurs niveaux de concentration doivent être utilisés (2 au minimum) ;
- ces niveaux de concentration doivent être proches des seuils de décision ;
- ils doivent être inclus dans chaque série de dosage.

Ces CIQ permettent de vérifier la conformité analytique des résultats en temps réel et participent à la validation analytique de chaque paramètre biologique selon des critères définis dans le Mode Opératoire Standard (MOS) du paramètre.

Exemple d'un marqueur X ciblé à 574 UI/l avec un écart d'acceptabilité de 2 DS [469 – 679 UI/l] (Figure 1). Le coefficient de variation (CV) observé pour ce marqueur et pour 171 dosages est de 2,9%. Le résultat du CIQ observé ce jour est à 563 UI/l. Cette valeur située dans la fourchette d'acceptabilité permettra de valider la série de dosages de ce marqueur X.



Exemple 2 :

- un même échantillon de sérum maternel lyophilisé est distribué aux laboratoires inscrits au CIQ. La quantité d'échantillons distribués permet de travailler avec ce même lot pendant 1 an ;
- envoi régulier (mensuel le plus souvent) des valeurs observées à l'organisme de traitement statistique du contrôle de qualité ;
- établissement des moyennes mensuelles des valeurs brutes de chaque marqueur ;
- estimation de la justesse (biais) par fournisseurs (réactif, appareil..) ;
- analyse périodique (généralement mensuelle) des variations observées sur les coefficients de variation afin de vérifier que la technique est reproductible dans le temps (contrôle de la fidélité intermédiaire) ;
- à titre indicatif, le coût 2013 par laboratoire est de 4670 € /an pour ce seul CIQ.

Le LBM doit disposer d'une procédure standard d'organisation, de suivi des données des différents contrôles de qualité pour tous les paramètres biologiques testés : optimisation des valeurs-cibles, suivi des paramètres statistiques (moyenne, médiane, écart-type, coefficient de variation), traçabilité des écarts constatés et gestion de ces écarts à chaque série et à intervalle défini selon l'organisation propre au laboratoire.

Figure 2 : Résultats de l'analyse d'un CIQ pour les marqueurs hCG β et PAPP-A. 32 dosages ont été réalisés. Les coefficients de variation sont de 3,9% pour hCG β et 2,1% pour PAPP-A. La valeur cible avait été initialement établie par 20 laboratoires. Les valeurs observées n'ont pas dévié de la cible initiale.

Contrôle des Marqueurs du Risque Trisomique - Calculs Individuel						S03	Juillet 2013			1er					
Analyse	Votre codage			Vos résultats mensuels			Justesse			Fidélité intermédiaire					
	Tech	App	Til	N	Min - Max	Moyenne	CV	N	Cible	Ecart %	Appréciation	Appréciation	CV plans	iCV	
BETA LIBRE (IUL)	KC	XPR	XX	22	36,70 - 43,30	39,886	3,9 %	Initial	20	39,935	-0,1	Très Bon	Bon	5,6 %	0,7
								Cumulé	2	39,013	2,2	Très Bon		5,3 %	0,7
								Mensuel	2	39,013	2,2	Très Bon		5,3 %	0,7
PAPP-A (mIU/L)	KC	XPR	XX	22	2195 - 2429	2316,5	2,1 %	Initial	20	2275,9	1,8	Très Bon	Très Bon	4,2 %	0,5
								Cumulé	2	2238,2	3,5	Bon		3,8 %	0,6
								Mensuel	2	2238,2	3,5	Bon		3,5 %	0,6

2- Evaluation Externe de la Qualité (EEQ)

La mise en place d'un contrôle externe de la qualité est **obligatoire** et permet une évaluation globale de la qualité du dépistage de la trisomie 21 en analysant l'inexactitude des paramètres biologiques par rapport au groupe de toutes les techniques et au groupe de pairs (technique identique).

Il s'agit d'échantillons de sérum maternel pour lesquels les valeurs des marqueurs biologiques sont **inconnues des laboratoires**.

Ces contrôles ont pour objectif d'étudier 1) les valeurs brutes des marqueurs biologiques, 2) les résultats en Multiple de la Médiane (MoM) corrigés par le poids, le tabagisme, l'origine géographique et 3) tous les éléments impliqués dans calcul de risque (contrôle du logiciel de calcul de risque).

Deux contrôles sont obligatoires, l'un organisé par l'ANSM, l'autre par un organisme de gestion de la qualité des laboratoires (organisme -si possible accrédité- au choix du laboratoire).

2.1- Contrôle National de Qualité (CNQ) organisé par l'ANSM

La participation des laboratoires à ce contrôle est **obligatoire**.

Un même échantillon de sérum maternel est distribué aux 82 laboratoires avec un dossier clinique simulé (âge maternel, âge gestationnel, LCC, CN, poids, tabac, origine géographique).

Une analyse statistique basée sur la comparaison entre le résultat du laboratoire et la moyenne du groupe est effectuée et permet de vérifier la qualité des résultats de chaque laboratoire.

L'ANSM transmet à chaque laboratoire de biologie médicale, les résultats des contrôles du laboratoire et une synthèse de l'ensemble des laboratoires ayant participé aux contrôles.

Deux opérations de CNQ sont réalisées chaque année.

Le cout annuel total du CNQ est d'environ 540 euros par an pour l'ensemble des analyses pratiquées par laboratoire.

Figure 3. Exemple de résultat d'un contrôle national de qualité. Pour chaque marqueur, sont indiqués le nombre de participants, la valeur mesurée par le laboratoire, la valeur médiane mesurée par l'ensemble des laboratoires, toutes techniques confondues et la valeur médiane mesurée avec la technique identique à celle du laboratoire.

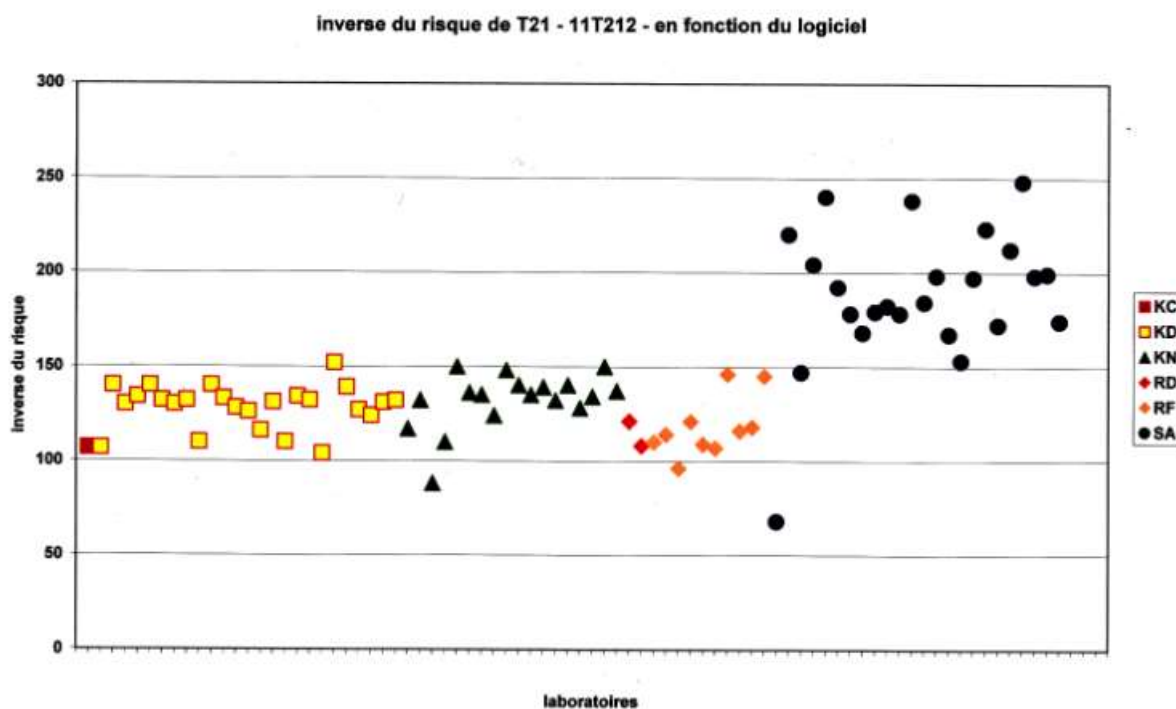
Une note est attribuée (A, B, C, D) au laboratoire en fonction de l'écart observé entre le laboratoire et la valeur médiane de la technique utilisée par le laboratoire.



DOSAGE DES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS DE LA TRISOMIE 21 - 2eme trimestre			
Technique : [KD] PERKIN ELMER			
Appareil : [U4D] PERKIN ELMER Auto DELFIA			
Logiciel : [RD] PERKIN ELMER Lifecycle version 3.2			
13TA - AFP		Toutes techniques	Groupe technique : KD
LA : 15 %			
Résultat du laboratoire :	Effectif	86	
25,5 kUI/l	Médiane (kUI)	24,30	24,70
A +	Interquartile 25-75% *	22,0 - 25,5	24,0 - 25,3
Bon résultat	CVrp % **	10,8	3,9
	Résultat/Médiane (%) - Conclusion	104,9	103,2
MobI	Effectif	85	
0,84	Médiane (MoM)	0,790	0,840
A	Interquartile 25-75% *	0,75 - 0,82	0,89 - 0,95
Bon résultat	CVrp % **	7,0	1,8
	Résultat/Médiane (%) - Conclusion	106,3	100,0
13TA - hCG		Toutes techniques	Groupe technique : KD
LA : 15 %			
Résultat du laboratoire :	Effectif	40	
paramètre non effectué	Médiane (UI)	38 604,0	
	Interquartile 25-75% *	35605 - 41702	
	CVrp % **	11,7	
	Résultat/Médiane (%) - Conclusion		

MoM	Effectif Médiane (MoM) Interquartile 25-75% * CVnp % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	39 1,460 1,38 - 1,57 9,7	
13TA - hCG bêta LA : 15 %			
Résultat du laboratoire 36,4 UI/l A + Bon résultat	Effectif Médiane (UI/l) Interquartile 25-75% * CVnp % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	40 35,50 34,3 - 36,6 4,8 102,5	4 35,05 34,5 - 36,0 3,2 103,9
MoM 2,44 A Bon résultat	Effectif Médiane (MoM) Interquartile 25-75% * CVnp % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	42 2,640 2,49 - 2,74 7,0 92,4	4 2,575 2,49 - 2,75 7,5 94,8
13TA - Oestriol libre LA : 15 %			
Résultat du laboratoire ; paramètre non effectué	Effectif Médiane (nmol/l) Interquartile 25-75% * CVnp % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	5 4,00 3,7 - 4,2 15,8	
MoM	Effectif Médiane (MoM) Interquartile 25-75% * CVnp % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	5 1,160 1,05 - 1,23 11,2	

Figure 4. Exemple de résultats du calcul de risque de trisomie 21 exprimé en inverse du risque. Ces risques calculés sont également analysés en fonction de la technique. Chaque point représente un risque rendu par laboratoire. Chaque couleur représente un type de logiciel de calcul de risque.

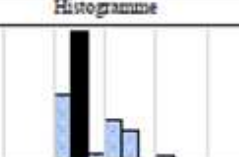









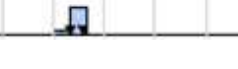


2.2- EEQ au choix du laboratoire

Par exemple ProBioQual.

Il s'agit ici de l'analyse d'un sérum accompagné d'un dossier clinique simulé.

Figure 5. Exemple de résultats envoyés au laboratoire : Pro.Bio.Qual


13BD06 / Papp-A Mom 1T (MoM)		Limites acceptables à ± 12,7 % (ProBioQual taux moyen) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)							
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme			n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	5				100	1,516	39,6		
- Ensemble des Français					83	1,411	33,4	-6,9	
- Ensemble des Italiens					17	1,787	38,2	17,9	
	<i>IT</i>								
BRAHMS KRYPTOR (Tous)	SN				23	0,920	7,3	-39,3	0,803-1,037
- Brahms (France)	SN				18	0,896	5,1	-40,9	0,782-1,010
PERKIN ELMER (Tous)	KC				30	1,347	6,1	-11,1	1,176-1,518
- Perkin Elmer (France)	KC				29	1,349	6,1	-11,0	1,178-1,520
- dont Autodelfia ou manuel (Tous)	KC U4D				8	1,349	5,5	-11,0	1,178-1,520
France	KC U4D				8	1,349	5,5	-11,0	1,178-1,520
- dont XPRESS (Tous)	KC XPR				22	1,347	6,4	-11,1	1,176-1,518
France	KC XPR				21	1,351	6,6	-10,9	1,179-1,523

2° Exemple : NEQAS

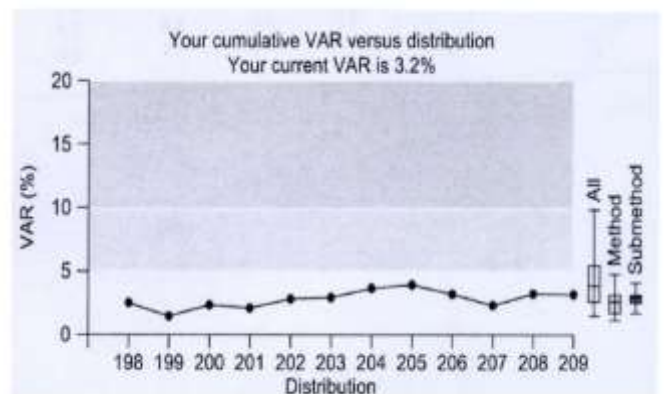
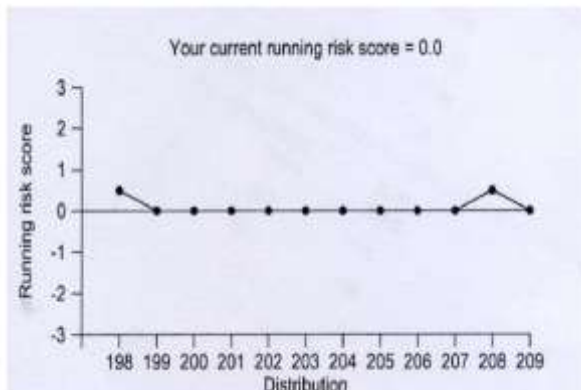
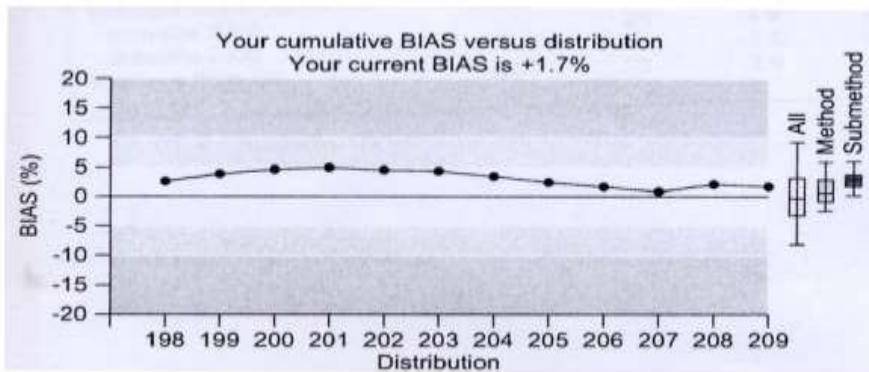
- il s'agit d'une EEQ réalisé à l'échelon international ;
- Il s'agit d'une EEQ mensuelle. Trois échantillons pour les marqueurs sériques maternels du 1^{er} trimestre, 3 pour ceux du 2^e trimestre, 3 spécifiques pour le marqueur AFP et pour le risque de non fermeture du tube neural.

Les résultats sont présentés Figure 6.

Coût annuel 2013 : 500 €/an.

 UK NEQAS [Edinburgh]	UK NEQAS for MSS First Trimester		Laboratory : 11751
	Distribution : 171	Date : 22-Oct-2013	Page 16 of 20
	Appendices		

Software	Version	Lab	Biochemistry only						Biochemistry + NT					
			Risk			Action			Risk			Action		
			F511	F512	F513	F511	F512	F513	F511	F512	F513	F511	F512	F513
Gamma	3.0	93782	2583	229	142	1	2	2	3079	273	169	1	1	2
Gamma	3.1	91235	1184	170	123	1	2	2	1166	173	125	1	2	2
In-House		11866	741	60	29	1	2	2	1430	114	54	1	2	2
In-House		92111	1066	48	33	1	2	2	3446	152	104	1	2	2
LifeCycle	1.0.12	91510	930	120	110	1	2	2	1700	220	200	1	1	2
LifeCycle	1.85	12044	1200	140	220	1	2	2	2800	340	530	1	2	1
LifeCycle	2.2	12331	1196	51	21	1	2	2	2531	108	44	1	2	2
LifeCycle	2.2	12331A	1238	57	22	1	2	2	2620	119	46	1	2	2
LifeCycle	2.2	12331B	1150	52	24	1	2	2	2434	108	49	1	2	2
LifeCycle	2.2	92150							2400	340	250	1	2	1
LifeCycle	2.2 ref 4	711	1600	190	160	1	2	2	2600	300	250	1	2	2
LifeCycle	3.2	11595	810	100	95	1	2	2	1500	190	180	1	2	2
LifeCycle	3.2	11751							2418	299	186	1	1	2
LifeCycle	3.2	11780							3000	280	170	1	1	2
LifeCycle	3.2	11865							2375	306	190	1	1	2
LifeCycle	3.2	14486							2070	234	161	1	2	2
LifeCycle	3.2	14555	1000	150	95	1	2	2	1700	240	160	1	1	2
LifeCycle	3.2	91676	1000	130	110	1	2	2	1800	240	210	1	1	1
LifeCycle	3.2	91798	810	100	110	1	2	2	1500	190	200	1	2	2
LifeCycle	3.2	91808							2400	280	190	1	1	2
LifeCycle	3.2	92497							2396	315	207	1	1	2
LifeCycle	3.2.7	91734	980	130	100	1	2	2	1800	240	180	1	1	2
LifeCycle	3.2.7	91734A	960	130	110	1	2	2	1800	240	190	1	1	2
LifeCycle	4.0	11875							1756	250	185	1	2	2
LifeCycle	4.0	91558							6880	388	295	1	1	2
LifeCycle	4.0 Rev. 2	92398	1840	82	88	1	2	2	1938	237	168	1	2	2
LifeCycle	4.0 rev 2	11808							630	40	25	1	2	2
LMS Alpha	V7.11	91459							810	55	30	1	2	2
LMS Alpha	W 7	12108							990	65	35	1	2	2
LMS Alpha	W7.1P	91414							15811	78	27	1	2	2
LMS Alpha	W7.1e	12124	1900	120	70	1	2	2	630	40	25	1	2	2
LMS Alpha	W7.1k	12170	650	35	19	1	2	2	1495	450	124	1	2	2



III- Contrôle annuel du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels :

1- Bilan annuel d'activité auprès de l'Agence de la biomédecine (ABM)

Ce bilan est **obligatoire**. Il permet d'étudier :

- l'activité du laboratoire (nombre de patientes incluses) par type de dépistage ;
- le nombre de patientes à risque de trisomie 21 (risque $\geq 1/250$) ;
- les cas de trisomie 21 connus observés (dépistés et non dépistés) ;
- les cas d'autres anomalies chromosomiques ;
- le nombre de dossiers présentant un taux d'AFP $\geq 2,5$ MoM.

2- Contrôle des données individuelles des patientes

Depuis l'Arrêté du 27 mai 2013, l'Agence de la biomédecine demande à périodes régulières aux laboratoires autorisés pour les marqueurs sériques maternels, les données individuelles des patientes, sous forme de fichiers détaillant numéro de dossier, date de naissance, date de prélèvement, mesures échographiques, résultats des paramètres biologiques en MoM, calcul du risque, techniques et logiciels utilisés, et résultat du caryotype si pratiqué.

IV- Contrôles mis en place par les professionnels

Ces contrôles volontaires ne sont pas obligatoires. Ils sont recommandés de façon consensuelle par les biologistes de l'association ABA (Association des Biologistes Agréés), créée en 1997. Ils permettent un contrôle global du dépistage par chaque laboratoire.

1- Suivi régulier des médianes de MoM de chaque marqueur biologique et suivi régulier du pourcentage de patientes placées dans un groupe à risque accru ;

Exemple ci-dessous Figure 7 d'un tableau de suivi mensuel réalisé par un laboratoire.

2013	<i>Juillet</i>	<i>Aout</i>	<i>Septembre</i>	<i>Octobre</i>
n	392	646	302	334
MoM PAPP-A	1.05	0.99	1	1.06
MoM BhCG	1.03	1.08	1.02	1
MoM CN	0.85	0.85	0.85	0.83

2- Bilan annuel d'activité ABA

Tous les biologistes sont incités à fournir des tableaux d'activité à ABA, ce qui a permis de disposer en France de données nationales depuis 1997.

ABA demande des bilans annuels plus détaillés permettant un suivi entre les laboratoires et entre les fournisseurs

Par ailleurs, ABA organise :

- une veille scientifique et réglementaire ;
- un forum de discussions ;
- une réunion annuelle permettant d'échanger et de définir des stratégies concernant la lecture des textes réglementaires, la structure des comptes rendus, la jurisprudence... ;
- une mise au point des actions menées entre les différentes instances : ABA, ABM, HAS, ACLF, CNGOF, Club de Médecine Fœtale... ;
- élabore des thèmes de recherches donnant lieu à des publications.

3- Réunion des utilisateurs : les Clubs Utilisateurs des fournisseurs

ABA a sollicité dès 1997 les fournisseurs pour organiser des clubs- utilisateurs :

- réunion annuelle à minima organisée par les industriels avec les biologistes utilisateurs ;
- objectifs définis pour chaque Club ;
- surveillance des médianes, des taux de faux-positifs et de détection, pouvant donner lieu à des réévaluations de médianes, d'équation de calcul... au vu des résultats analysés ;
- veille scientifique et réglementaire.

4- Relation avec les cliniciens

Les biologistes sont intégrés dans les CPDPN et dans les Réseaux de périnatalité et à ce titre participent aux discussions concernant des dossiers particuliers ou à des discussions plus générales.

V- Conclusions

Dès la création des marqueurs sériques maternels, les biologistes se sont organisés comme pour toutes les analyses de biologie médicale pour créer, organiser et surveiller la qualité de ces nouvelles analyses. Des besoins spécifiques liés au calcul de risque ont été réglés. Il existe à la fois des contrôles obligatoires réglementaires et des contrôles volontaires organisés par les professionnels : au minimum, 7 formes de contrôle différents sont réalisés pour chaque marqueur.

De plus, les LBM sont tous engagés dans le système de management de la qualité, impliquant désormais toutes les phases de réalisation des dosages et toute l'entreprise.

VI- Bibliographie

1. Loi n° 2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale Journal Officiel 31 mai(124).
2. 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 Journal Officiel 2009;3 juillet(152).
3. Arrêté du 27 mai 2013 modifiant l'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 Journal Officiel 2013;27 mai(134).
4. Cofrac. Guide technique d'accréditation contrôle de qualité en Biologie médicale. SH GTA 06. Paris: COFRAC; 2012. <http://www.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-06>

Références ou Bibliographie

1. Loi n° 2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale Journal Officiel 31 mai(124).
2. Décision n° 2007.10.035/EPP du 7 novembre 2007 relative aux modalités de mise en œuvre de l'évaluation des pratiques professionnelles Journal Officiel 2008;3 janvier(2).
3. 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 Journal Officiel 2009;3 juillet (152).
4. 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 Journal Officiel 2009;3 juillet(152).
5. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. Journal Officiel 2011;8 juillet(157).
6. Arrêté du 27 mai 2013 modifiant l'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 Journal Officiel 2013;27 mai(134).
7. Décret n° 2014-32 du 14 janvier 2014 relatif aux diagnostics anténataux. Journal Officiel 2014;14 janvier.
8. Arrêté du 14 janvier 2014 fixant le modèle des documents mentionnés au III de l'article R. 2131-2 du code de la santé publique Journal Officiel 2014;16 janvier(13).
9. Abele H, Hoopmann M, Wright D, Hoffmann-Poell B, Huettelmaier M, Pintoffl K, *et al.* Intra- and interoperator reliability of manual and semi-automated measurement of fetal nuchal translucency by sonographers with different levels of experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(4):417-22.
10. Abele H, Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Brucker S, Artunc-Ulkumen B, *et al.* First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. *Prenat Diagn* 2015.
11. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(3):247-61.
12. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur la maintenance des dispositifs médicaux. Saint-Denis: Afssaps; 2011.
13. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations. Rapport au parlement. Saint-Denis: ANSM; 2012.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d5d2464749628da1f919117e6cdc38c6.pdf
14. Axell R, Lynch C, Chudleigh T, Bradshaw L, Mangat J, White P, *et al.* Clinical implications of machine-probe combinations on obstetric ultrasound measurements used in pregnancy dating. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40(2):194-9.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/72f4425c13b6f0a4cac424992b451a79.pdf
15. Axell RG, Gillett A, Pasupathy D, Chudleigh T, Brockelsby J, White PA, *et al.* Accuracy of nuchal translucency measurement depends on equipment used and its calibration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44(1):31-7.
16. Bakker M, Mulder P, Birnie E, Bilardo CM. Intra-operator and inter-operator reliability of manual and semi automated measurement of fetal nuchal translucency: a cross sectional study. *Prenat Diagn* 2013;33(13):1264-71.
17. Barnes IM, Bestwick JP, Larsen SO. Setting truncation limits for marker values in medical screening. *J Med Screen* 2007;14(2):103-6.
18. Benachi A, Dreux S, Kaddioui-Maalej S, Czerkiewicz I, Fakhouri F, Thervet E, *et al.* Down syndrome maternal serum screening in patients with renal disease. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(1):60 e1-4.
19. Bestwick JP, Huttly WJ, Wald NJ. The estimation of median nuchal translucency values between 10 and 14 weeks of pregnancy. *J Med Screen* 2014;21(2):110-2.
20. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(3):219-25.
21. Braithwaite JM, Kadir RA, Pepera TA, Morris RW, Thompson PJ, Economides DL. Nuchal translucency measurement: training of potential examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8(3):192-5.
22. Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N, Blumenfeld Z. First-trimester and early second-trimester diagnosis of nuchal cystic hygroma by transvaginal sonography: diverse prognosis of the septated from the nonseptated lesion. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(1):78-82.
23. Chalouhi GE, Salomon LJ, Fontanges M, Althuser

- M, Haddad G, Scemama O, *et al.* Formative assessment based on an audit and feedback improves nuchal translucency ultrasound image quality. *J Ultrasound Med* 2013;32(9):1601-5.
24. Chudleigh T. Standardising fetal measurements: an overview. *BMUS 38th Annual Scientific Meeting* 2006. *Ultrasound* 2007;15:52-3.
25. Cofrac. Guide technique d'accréditation contrôle de qualité en Biologie médicale. SH GTA 06. Paris: COFRAC; 2012.
<http://www.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-06>
26. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Collège français d'échographie fœtal, Société française de radiologie, Fédération nationale des médecins radiologues, Collège national des sages-femmes. Information destinée aux femmes enceintes sur la possibilité de recourir, à leur demande au dépistage prénatal de la trisomie 21 [En ligne] 2012.
http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2012/20120626-081058-703/src/htm_fullText/fr/20062012_INFORMATION_T_RISOMIE_21.pdf
27. Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal, Sureau C, Henrion R. Rapport du comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal. Paris: Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal; 2005.
28. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109(6):667-76.
29. Cuckle H. Monitoring quality control of nuchal translucency. *Clin Lab Med* 2010;30(3):593-604.
30. Cuckle H, Maymon R. Role of second-trimester ultrasound in screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(3):241-4.
31. D'Alton ME, Cleary-Goldman J. Education and quality review for nuchal translucency ultrasound. *Semin Perinatol* 2005;29(6):380-5.
32. D'Alton ME, Cleary-Goldman J, Lambert-Messerlian G, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, *et al.* Maintaining quality assurance for sonographic nuchal translucency measurement: lessons from the FASTER Trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(2):142-6.
33. De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free β -hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy. The combined test. *Prenat Diagn* 1999;19(4):360-3.
34. Dhombres F, Friszer S, Bessis R, Jouannic JM. Une auto-évaluation simplifiée des images échographiques du premier trimestre. *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43(12):761-6.
35. Dingeon B, Doche C, Doche L, Eynard JC, Mercier S, Muller F. Pour une approche nouvelle du contrôle de la qualité globale en biologie clinique. Application aux marqueurs anténataux de risques trisomiques. *Ann Biol Clin (Paris)* 1997;55(6):637-8.
36. Dreux S, Nguyen C, Czerkiewicz I, Schmitz T, Azria E, Foure MA, *et al.* Down syndrome maternal serum marker screening after 18 weeks of gestation: a countrywide study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(5):397 e1-5.
37. Dreux S, Olivier C, Dupont JM, Leporrier N, Oury JF, Muller F. Maternal serum screening in cases of mosaic and translocation Down syndrome. *Prenat Diagn* 2008;28(8):699-703.
38. Edwards A, Elwyn G, Mulley A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ* 2002;324(7341):827-30.
39. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Sherwin JE. Undermeasurement of nuchal translucencies: implications for screening. *Obstet Gynecol* 2010;116(4):815-8.
40. Evans MI, Van Decruyes H, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the 'price' of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther* 2007;22(6):401-4.
41. Faraut T, Cans C, Althuser M, Jouk PS. Utilisation conjointe de la clarté nucale, de l'âge gestationnel et de l'âge maternel pour l'estimation du risque de trisomie 21 [En ligne] 1999.
<http://www.math-info.univ-paris5.fr/smel/articles/nucale/nucale.html>
42. Fetal Medicine Foundation. The 11-13 weeks scan. Online education. London: FMF; 2015.
43. Fetal Medicine Foundation. Nuchal translucency scan. Certificates of competence. London: FMF; 2015.
44. Fetal Medicine Foundation. Certificates of competence. Training and certification. London: FMF; 2015.
45. Frey Tirri B, Troeger C, Holzgreve W, Tercanli S. Quality management of nuchal translucency measurement in residents. *Ultraschall Med* 2007;28(5):484-8.
46. Fries I. Evaluation du dépistage prénatal de la trisomie 21 par le test combiné du premier trimestre dans le réseau de périnatalité Naître en Languedoc-Roussillon pour la période 2010-2011 Bordeaux: Université de Bordeaux 2; 2013.
47. Fries N, Althuser M, Fontanges M, Talmant C, Jouk PS, Tindel M, *et al.* Quality control of an image-scoring method for nuchal translucency ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(3):272 e1-5.
48. Fries N, Muller F, Houfflin-Debarge V, Salomon LJ, Coquel P, Dommergues M. Does underestimating nuchal translucency measurement impact sensitivity of Down's syndrome screening? *Ultrasound Obstet*

Gynecol 2015;46(S1):67.

49. Gabriel CC, Echevarria M, Rodriguez I, Serra B. Analysis of quality of nuchal translucency measurements: its role in prenatal diagnosis. *Scientific World J* 2012;2012:482832.

50. Garchet-Beaudron A, Dreux S, Leporrier N, Oury JF, Muller F. Second-trimester Down syndrome maternal serum marker screening: a prospective study of 11 040 twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2008;28(12):1105-9.

51. Ghi T, Pilu G, Savelli L, Segata M, Bovicelli L. Sonographic diagnosis of congenital anomalies during the first trimester. *Placenta* 2003;24 Suppl B:S84-7.

52. Haute Autorité de Santé. Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_evaluation_des_strategies_de_depistage_de_la_trisomie_21.pdf

53. Haute Autorité de Santé. Annoncer une mauvaise nouvelle. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/mauvaisenouvelle_vf.pdf.

54. Haute Autorité de Santé. Méthodes et modalités de DPC. Développement professionnel continu. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/liste_methodes_modalites_dpc_decembre_2012.pdf

55. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(5):304-11.

56. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(6):398-403.

57. Hermann M, Fries N, Mangione R, Boukobza P, Ville Y, Salomon LJ. Nuchal translucency measurement: are qualitative and quantitative quality control processes related? *Prenat Diagn* 2013;33(8):770-4.

58. Huang T, Dennis A, Meschino WS, Rashid S, Mak-Tam E, Cuckle H. First trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency, maternal serum pregnancy-associated plasma protein A, free-beta human chorionic gonadotrophin, placental growth factor, and alpha-fetoprotein. *Prenat Diagn* 2015;35(7):709-16.

59. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Le dépistage et le diagnostic de la trisomie 21. Fiche action n°2. Saint-Denis: INPES; 2010.

<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1310-3b.pdf>

60. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo C, Chalouhi GE, Ghi T, *et al.* ISUOG Practice Guide: performance of first trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41:102-13.

61. Kagan KO, Hoopmann M, Baker A, Huebner M, Abele H, Wright D. Impact of bias in crown-rump length measurement at first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40(2):135-9.

62. Kagan KO, Wright D, Etchegaray A, Zhou Y, Nicolaides KH. Effect of deviation of nuchal translucency measurements on the performance of screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(6):657-64.

63. Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, De Wolf BT, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16(9):797-805.

64. Koster MP, Wortelboer EJ, Engels MA, Stoutenbeek PH, Elvers LH, Visser GH, *et al.* Quality of nuchal translucency measurements in The Netherlands: a quantitative analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(2):136-41.

65. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol* 2000;96(2):207-13.

66. Letourneau A, Benachi A, Egoroff C. Mise en place du dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre dans un réseau périnatal de santé: exemple du réseau Périnat 92-Sud. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42(7):647-54.

67. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. First trimester anatomy scan: pushing the limits. What can we see now? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15(2):131-41.

68. Muller F, Aegerter P, Ngo S, Fort A, Beauchet A, Giraudet P, *et al.* Software for prenatal down syndrome risk calculation: a comparative study of six software packages. *Clin Chem* 1999;45(8 Pt 1):1278-80.

69. Muller F, Doche C, Ngo S, Faina S, Charvin MA, Rebiffe M, *et al.* Stability of free beta-subunit in routine practice for trisomy 21 maternal serum screening. *Prenat Diagn* 1999;19(1):85-6.

70. Muller F, Dreux S, Czerkiewicz I, Bernard M, Guibourdenche J, Lacroix I, *et al.* Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : justification des commentaires appliqués par les biologistes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014;43(9):671-9.

71. Muller F, Dreux S, Lemeur A, Sault C, Desgres J, Bernard MA, *et al.* Medically assisted reproduction

- and second-trimester maternal serum marker screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1073-6.
72. Muller F, Forestier F, Digeon B. Second trimester trisomy 21 maternal serum marker screening. Results of a countrywide study of 854,902 patients. *Prenat Diagn* 2002;22(10):925-9.
73. Muller F, Oury JF. Dépistage prénatal de la trisomie 21 : marqueurs sériques et échographie du 1er trimestre. Réalités en Gynécologie-Obstétriques 2005;100:35-44.
74. Muller F, Thalabard JC, Ngo S, Dommergues M. Detection and false-positive rates of maternal serum markers for Down syndrome screening according to maternal age in women over 35 years of age. A study of the agreement of eight dedicated software packages. *Prenat Diagn* 2002;22(5):350-3.
75. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304(6831):867-9.
76. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(9):782-6.
77. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(3):221-6.
78. Niemimaa M, Suonpää M, Perheentupa A, Seppälä M, Heinonen S, Laitinen P, *et al.* Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland. *Eur J Hum Genet* 2001;9(6):404-8.
79. Nuchal Translucency Quality Review Program of the Perinatal Quality Foundation, Cuckle H, Platt LD, Thornburg LL, Bromley B, Fuchs K, *et al.* Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) Program: first one and half million results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(2):199-204.
80. O'Leary P, Maxwell S, Murch A, Hendrie D. Prenatal screening for Down syndrome in Australia: costs and benefits of current and novel screening strategies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53(5):425-33.
81. Pajkrt E, Mol BW, Boer K, Drogtop AP, Bossuyt PM, Bilardo CM. Intra- and interoperator repeatability of the nuchal translucency measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(4):297-301.
82. Palomaki GE, Neveux LM, Donnenfeld A, Lee JE, McDowell G, Canick JA, *et al.* Quality assessment of routine nuchal translucency measurements: a North American laboratory perspective. *Genet Med* 2008;10(2):131-8.
83. Pandya PP, Altman DG, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5(5):334-7.
84. Pessione F, Simon-Bouy B, Zebina A, Levy P, Royère D. Évaluation du dépistage prénatal de la trisomie 21 en France, 2009-2012. *BEH* 2015;(15-16):272-7.
85. Prats P, Ferrer Q, Comas C, Rodriguez I. Is the addition of the ductus venosus useful when screening for aneuploidy and congenital heart disease in fetuses with normal nuchal translucency? *Fetal Diagn Ther* 2012;32(1-2):138-43.
86. Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 1. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(5):381-5.
87. Royere D. The impact of introducing combined first-trimester trisomy 21 screening in the French population. *Eur J Public Health* 2015.
88. Sahota DS, Leung WC, Chan WP, To WW, Lau ET, Leung TY. Prospective assessment of the Hong Kong Hospital Authority universal Down syndrome screening programme. *Hong Kong Med J* 2013;19(2):101-8.
89. Sahota DS, Leung WC, To WK, Chan WP, Lau TK, Leung TY. Quality assurance of nuchal translucency for prenatal fetal Down syndrome screening. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(7):1039-43.
90. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, *et al.* Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(1):116-26.
91. Salomon LJ, Bernard M, Amarsy R, Bernard JP, Ville Y. The impact of crown-rump length measurement error on combined Down syndrome screening: a simulation study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(5):506-11.
92. Salomon LJ, Porcher R, Socolov D, Lamrani H, Ville Y. Repeat measurements of nuchal translucency at 11-14 weeks of gestation: when do we need them? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(6):629-33.
93. Salomon LJ, Porcher R, Stirnemann JJ, Bernard JP, Ville Y. Likelihood ratio-based quality control for nuchal translucency measurements at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(5):576-81.
94. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Höfner D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002;22(3):211-5.
95. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):607-15.

96. Senat MV, Rozenberg P, Bernard JP, Ville Y. Dépistage de la trisomie 21 : valeur de l'échographie et des marqueurs sériques, approche combinée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30(1):11-27.
97. Seror V, Aymé S. Information délivrée lors du dépistage de la trisomie 21 : une aide à la décision des femmes enceintes ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30(1 Suppl.):80-4.
98. Seror V, Ville Y. Prenatal screening for down syndrome : women's involvement in decision-making and their attitudes to screening. *Prenat Diagn* 2009;29:120-8.
99. Seror V, Ville Y. Women's attitudes to the successive decisions possibly involved in prenatal screening for down syndrome: how consistent with their actual decisions? *Prenat Diagn* 2010;30(11):1086-93.
100. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352(9125):343-6.
101. Spaggiari E, Ruas M, Dreux S, Valat AS, Czerkiewicz I, Guimiot F, *et al.* Management strategy in pregnancies with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein based on a second assay. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(4):303 e1-7.
102. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13(4):231-7.
103. Suntharasaj T, Ratanasiri T, Chanprapaph P, Kengpol C, Kor-anantakul O, Leetanaporn R, *et al.* Variability of nuchal translucency measurement: a multicenter study in Thailand. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60(4):201-5.
104. Tuohy J, Gaerty K, Neuss L. An audit of first trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53(5):434-6.
105. Valentin M, Muller F, Beaujard MP, Dreux S, Czerkiewicz I, Meyer V, *et al.* First-trimester combined screening for trisomy 21 in women with renal disease. *Prenat Diagn* 2015;35(3):244-8.
106. Viossat P, Cans C, Marchal-Andre D, Althuser M, Tomasella T, Pons JC, *et al.* Quelle est la place des signes d'appels échographiques dits "mineurs" dans le dépistage prénatal de la trisomie 21 au 2e trimestre de la grossesse? Meta-analyse de la littérature et protocole du Centre pluridisciplinaire de Diagnostic Prenatal (CPDPN) du CHU de Grenoble. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005;34(3 Pt 1):215-31.
107. Viossat P, Dommergues M, Lansac J. Rapport de la conférence nationale de l'échographie obstétricale et fœtale (CNEOF)-Recommandations pour l'échographie focalisée. *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43(6):469-71.
108. Viossat P, Ville Y, Bessis R, Jeny R, Nisand I, Teurnier F, *et al.* Rapport du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal (CNTEDP): recommandations pour l'échographie de diagnostic. *Gynecol Obstet Fertil* 2014;42(1):51-60.
109. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, *et al.* First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349(15):1405-13.
110. Wiechec M, Knafel A, Nocun A, Matyszkiewicz A, Juszcak M, Wiercinska E, *et al.* How Effective Is First-Trimester Screening for Trisomy 21 Based on Ultrasound Only? *Fetal Diagn Ther* 2015.
111. Wojdemann KR, Christiansen M, Sundberg K, Larsen SO, Shalmi A, Tabor A. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(6):641-4.
112. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(4):376-83.

Remerciements

Que soient remerciés ici tous ceux, notamment les membres du groupe de travail, qui ont collaboré à ce projet qui a pu aboutir grâce aux contributions de tous et à la complémentarité des approches pluridisciplinaires, pluriprofessionnelles et institutionnelles, éclairées et renforcées par la contribution des usagers.

Le projet a été conduit pour la Haute Autorité de Santé (HAS), dans le service évaluation de la pertinence des soins et amélioration des pratiques et des parcours (SA3P), sous la responsabilité du Dr Marie-Hélène Rodde-Dunet, chef du service SA3P, par le Dr Marielle Lafont, conseiller technique au SA3P, avec la collaboration de Madame Caroline Abelmann, juriste de la HAS et l'aide précieuse de Madame Anne-Françoise Pauchet-Traversat, chef de projet au SA3P. Des vifs remerciements vont à Madame Pascale Pocholle, assistante au SA3P, pour son aide efficace et consciencieuse à la gestion du projet et à la mise en forme du document.

Des remerciements tout particuliers sont adressés au Dr Olivier Scemama, adjoint au chef du service évaluation économique et santé publique (SEESP), pour sa contribution et ses conseils ainsi qu'à Madame Catherine Rumeau-Pichon, adjointe au directeur évaluation médicale économique et en santé publique (DEMESP), pour leur relecture attentive afin d'assurer la cohérence des travaux de la HAS.

Des experts externes ont contribué dans le cadre d'un groupe de lecture, qu'ils en soient aussi remerciés.

Nous remercions l'Agence de la Biomédecine et des représentants du Ministère de la santé pour leur relecture attentive du document.

Nous sommes très reconnaissantes de la précieuse contribution de Madame Maud Lefevre, assistante documentaliste à la HAS, sous la direction de Madame Frédérique Pagès, chef du service documentation veille (SDV).

Merci pour leur confiance et leurs conseils au Dr Jean-François Thébaut et à Monsieur Alain Cordier, membres du Collège de la HAS ainsi qu'au Dr Rémy Bataillon, conseiller Direction.

Le groupe de travail

Dr Bernard BAILLEUX, gynécologie obstétrique, Chef de pôle, CH Séclin
Dr Roger BESSIS, échographiste, libéral, Paris
Dr Pascal BONNET, médecin généraliste, libéral, Cessieu
Dr Philippe COQUEL, radiologue, libéral, Marignane
Mme Gisèle CRIBALLET, cadre sage-femme, Réseau périnatal NGLR, Montpellier
Pr Véronique DEBARGE, gynécologie obstétrique, PU PH Hôpital Jeanne de Flandres, Lille
Dr Marianne DESCHENES, pharmacien, biologie médicale ANSM, Saint-Denis
Pr Marc DOMMARGUES, gynécologie obstétrique, PU PH La Pitié Salpêtrière, Paris
Dr Marianne FONTANGES, échographiste fœtal, libérale et PH temps partiel, Bruges
Dr Nicolas FRIES, échographiste Libéral et CHU, Montpellier
Pr Bernard HEDON, gynécologie obstétrique, PU PH Pôle mère enfant Maternité, Montpellier
Pr Jean-Marie JOUANNIC, gynécologie obstétrique, PU PH Hôpital Trousseau, Paris
Mme Isabelle LACROIX, biologiste Laboratoires Pasteur Cerba, Cergy-Pontoise
Dr Jacques LANSAC, gynécologie Obstétrique, Retraité, Tours
Dr Gaëlle LE BRUN, pharmacien, Biologie médicale ANSM, Saint-Denis
Dr Françoise MULLER, biologiste, MCU-PH Hôpital Robert Debré, Paris
Mme Frédérique TEURNIER, sage-femme, Libéral, Paris
Dr Olivier THIEBAUGEORGES, gynécologie obstétrique, Libéral, Toulouse
Pr Yves VILLE, gynécologie obstétrique, PU PH Hôpital Necker, Paris
Dr Norbert WINER, gynécologie obstétrique, PH hôpital mère-enfant maternité, Nantes
Mme Anne EVRARD, Association d'usagers, Lyon

Le groupe de lecture

Dr Roland BOUET, psychiatre, CH Poitiers
Dr Cécile CHAUX, gynécologue obstétricienne, PH, CHU Marseille
Dr Claire DUBOIS, gynéco obstétricienne, PH, CH Chambéry
Dr D GALLOT, gynéco obstétricien, PUPH, CHRU Clermont Ferrand
Dr Gilles GRANGE, gynéco obstétricien, PH, Maternité Port-Royal de Cochin
Dr Françoise LE GOUEFF, gynéco obstétricienne, PH, Maternité de Roubaix
Dr Emmanuel MUSEUX, radiologue libéral, Saint-Nazaire
Dr Norbert PANKERT, radiologue libéral, Montfavet
Dr Laurent SALOMON, gynéco obstétricien, PH, Poissy Saint Germain
Dr Pascal VAAST, gynéco obstétricien, PH, CHRU de Lille
M. Philippe VIOSSAT, sage-femme échographiste, libéral, Grenoble

Les parties prenantes sollicitées

ABA (Association des biologistes agréés)

ABM (Agence de la biomédecine)

CEPPIM (Collège d'évaluation des pratiques professionnelles en imagerie médicale)

CFEF (Collège français d'échographie fœtale)

CIAN (Collectif inter associatif autour de la naissance)

CMG (Collège de la médecine générale)

CNEOF (Conférence nationale de l'échographie obstétricale et fœtale)

CNGOF (Collège national des gynécologues obstétriciens)

CNSF (Collège national des sages-femmes)

CUB (Club utilisateur de BIONUQUAL)

Fédération des CPDPN (Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal)

FFRSP (Fédération française des réseaux de santé en périnatalité)

GYNERISQ



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr