

## Démarche qualité des laboratoires réalisant le dépistage de la trisomie 21 fœtale par l'utilisation des marqueurs sériques maternels

Le dépistage de la trisomie 21 fœtale par dosage des marqueurs sériques maternels est soumis à une **autorisation** du Laboratoire réalisateur par l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Cette autorisation obéit à un cadre réglementaire strict, dont :

- Articles L6122-10, L6122-2, L6122-5, R6122-23, R6122-32-1, R61211-32-2, L2131-1, R2131-5-6, R2131-1 à 2131-9 du Code de la santé publique
- Arrêté du 26 février 2007 fixant la composition du dossier prévu à l'article R. 2131-7 du code de la santé publique à produire à l'appui d'une demande d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation pour pratiquer des analyses de cytogénétique et de biologie pratiquées en vue d'établir un diagnostic prénatal in utero
- Arrêté du 20 juin 2007 relatif au contenu du document d'évaluation des activités de diagnostic prénatal
- Arrêté du 3 mars 2015 fixant les conditions de formation et d'expérience des praticiens biologistes exerçant les activités de diagnostic prénatal mentionnées à l'article L. 2131-1 du code de la santé publique
- Arrêté du 5 mars 2018 fixant les conditions de formation et d'expérience des biologistes médicaux exerçant les activités diagnostic prénatal mentionnées à l'article L. 2131-1 du code de la santé publique
- Arrêté du 6 mars 2018 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal
- Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant l'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
- Arrêté du 14 décembre 2018 modifiant 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 trisomie 21
- Arrêté du 14 décembre 2018 pris en application de l'article R. 2131-2-3 du code de la santé publique

La durée de validité de cette autorisation est de 7 ans.

La demande de son renouvellement doit être adressée au département de l'offre de soins de l'ARS, 14 mois avant son échéance.

Les biologistes exerçant cette activité ne sont plus agréés par l'agence de biomédecine. Leurs compétences sont vérifiées lors de l'instruction du dossier de renouvellement de l'autorisation du Laboratoire.

L'activité de dépistage de la T21 doit être **accréditée** selon

- la version en vigueur de la norme NF EN ISO15189
- les règles d'application en vigueur du Comité Français d'Accréditation (GEN REF 01, 02, 10 et 11, GEN PROC 03, 04, 05, 08, 09 et 20 et SH REF 00, 02, 03, 05, 06, 07 et 08 notamment).

Seules les spécificités liées à cette activité seront abordées.

## A l'étape préanalytique

|  |   |
|--|---|
| <p>Le prélèvement sanguin doit être fait entre 11SA+0 et 17 SA+6 jours (arrêté du 14/12/2018)</p>  | <p>Certains logiciels permettent un calcul jusqu'à 19+6 SA (prise en charge résolue par un Texte MEDIAM (hors nomenclature CNAM) par dérogation. ABA 2016)</p> <p>Il est recommandé aux Laboratoires pratiquant ces calculs de participer à l'EEQ hors-délai proposé par Probioqual.</p> <p>L'échantillon <math>\geq</math> 20SA doit être sous-traité à l'unité de Biochimie Hormonologie de l'hôpital Robert Debré (APHP).</p> <p>La proportion d'échantillons « hors-délais » peut être utilisée comme Indicateur Qualité (IQ)</p>   |
| <p>Le formulaire type signé attestant de l'information délivrée à la femme enceinte et de son consentement est nécessaire à la réalisation du prélèvement (arrêté du 14/12/2018)</p>   | <p>En son absence,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- entreprendre une démarche (tracée) pour l'obtenir dans un 2<sup>ème</sup> temps</li> <li>- tracer une non-conformité</li> </ul> <p>La proportion de formulaires manquants peut être utilisée comme IQ</p>   |
| <p>Une feuille de renseignements comportant</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Date de début de grossesse</li> <li>- Poids, origine géographique, tabagisme, don d'embryon ou d'ovocytes, insuffisance rénale, antécédent de trisomie 21</li> <li>- Identification de l'échographiste au sein d'un réseau de périnatalité</li> <li>- Date de l'échographie et les mesures de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale</li> </ul> <p>est nécessaire à la réalisation du prélèvement (arrêté du 14/12/2018)</p> | <p>La conduite à tenir en cas d'informations manquantes (poids, tabac, origine géographique) doit être décrite et argumentée.</p> <p>La proportion de données manquantes peut être utilisée comme IQ</p> <p>Le Laboratoire doit s'assurer de l'inscription de l'échographiste à un réseau de périnatalité (site de la Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité FFRSP/application T21), à minima lors de sa création dans le Système Informatique (SIL).</p> <p>En cas d'anomalie relevée par l'Agence de la Biomédecine (ABM) sur le fichier transmis semestriellement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tracer une non-conformité et évaluer son impact sur les résultats rendus.</li> </ul> |
| <p>Les conditions de conservation préanalytique doivent être définies et respectées</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiches techniques fournisseur</li> <li>- Stabilité préanalytique des marqueurs sériques maternels hCG et PAPP-A du dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse (Veyrat B et col, Ann Biol Clin 2017; 75 (2) : 158-66)</li> <li>- Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels au premier trimestre Aspect pré-analytique (GebeileR et col, Ann Biol Clin 2014; 72 (2) : 207-12)</li> </ul> <p>Le délai de réalisation de l'examen doit être compatible avec la prise en charge de la grossesse (arrêté du 14/12/2018)</p>   |
| <p>L'impact d'une erreur lors de la saisie des données démographiques est critique</p>   | <p>La stratégie de vérification des données saisies doit être décrite et argumentée.</p>  |

## A l'étape analytique

|  |  |
|--|--|
| Le biologiste travaille en relation avec au moins un CPDPN (arrêté du 14/12/2018) et au moins un réseau de périnatalité  | A minima, avoir une attestation d'inscription  |
| Les analyses de biochimie portant sur les marqueurs sériques maternels sont effectuées avec des réactifs marqués CE.<br>Le calcul de risque est effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE spécifiquement adapté aux réactifs utilisés (arrêté du 14/12/2018) |  |
| Certains résultats méritent d'être contrôlés (valeurs brutes des marqueurs, MoM, ou risque)  | La stratégie de repasse doit être décrite et argumentée.   |
| Le Laboratoire doit surveiller ses performances analytiques  | Un suivi régulier<br>- des médianes des marqueurs biochimiques<br>- de la proportion de patientes à risque accru<br>- de la proportion de marqueurs atypiques<br>doit être organisé par chaque Laboratoire, à un rythme adapté à son activité et analysé au sein de son club utilisateur/de l'ABA/ industriel  |
| Absence de connexion entre l'automate et le logiciel de calcul du risque   | La stratégie de vérification des données saisies doit être décrite et argumentée.  |
| Calcul de l'Incertitude de calcul sur le risque ?  | Le laboratoire peut, en plus des vérifications analytiques des résultats, et s'il le juge nécessaire, calculer une incertitude de mesure sur le risque (voir Incertitude de mesure et résultat issu d'un calcul complexe : le cas du risque de trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels. (Roland E, Voirin-Mathieu E, Dreux S, Renom G. Ann Biol Clin 2022; 80(1) : 85-90 doi:10.1684/abc.2021.1695)) |

## A l'étape postanalytique

|  |   |
|--|---|
| Le délai de réalisation de l'examen doit être compatible avec la prise en charge de la grossesse (arrêté du 14/12/2018)  | Le délai de réalisation de l'examen peut être utilisé comme Indicateur Qualité (IQ)   |
| Les laboratoires autorisés sont tenus de transmettre un rapport annuel d'activité à l'Agence de la biomédecine ainsi qu'à l'ARS territorialement compétent (arrêté du 14/12/2018)  | Un fichier semestriel est également transmis à l'ABM.<br>Le Laboratoire doit fournir son bilan annuel d'activité à l'ABA, permettant d'avoir une exploitation nationale des résultats et une comparaison. Un bilan par fournisseur est souvent réalisé également en parallèle.                    |
| Le commentaire du calcul de risque et les limites de ce calcul sont clairement explicités notamment si les valeurs des marqueurs sont au-delà des bornages du logiciel utilisé. Ils ne dispensent pas d'un complément d'interprétation en cas de profil atypique (arrêté du 14/12/2018). | A minima, un commentaire du type « profil atypique, un suivi orienté est indiqué » (arrêté du 14/12/2018).<br>La prestation de conseil doit être harmonisée : Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : justification des commentaires appliqués par les biologistes (1) |

|   |  |
|---|--|
|   | Gynecol Obstet Biol Reprod. 2014.<br><a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.05.012">http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.05.012</a>   |
| Attestation d'information, consentement, prescription et données ayant permis le calcul de risque sont conservés 5 ans par le Laboratoire (arrêté du 14/12/2018). |  |
| Les échantillons biologiques sont conservés pendant un an après la date du prélèvement (arrêté du 14/12/2018).  |  |
| Le Laboratoire doit évaluer les performances de son dépistage   | <p>Les issues de grossesse doivent être connues du Laboratoire à minima pour les grossesses à risques.</p> <p>La proportion d'issues connues peut être utilisée comme Indicateur Qualité (IQ)</p> <p>Le Laboratoire doit pouvoir présenter les actions qu'il met en œuvre pour obtenir le maximum d'issues possible.</p> |