

ALPHA FOETO PROTEINE

DEFINITION

L'alpha foetoprotéine (AFP) est une glycoprotéine de 70 kDa produite par la vésicule vitelline, puis le foie et le tractus intestinal chez le fœtus. Sa synthèse est réprimée à la naissance. Chez l'adulte, elle est retrouvée dans le sang à faible concentration. Sa demi-vie est de 4 jours.

BIOPATHOLOGIE

Dans le sang fœtal, l'AFP pourrait jouer un rôle de transporteur ubiquitaire (ex: acides gras), similaire à celui de l'albumine chez l'adulte. Chez l'adulte, la concentration sérique de l'AFP reste normalement basse ; son augmentation reflète un processus néoplasique impliquant des cellules différenciées ou indifférenciées recouvrant alors certaines propriétés des cellules fœtales.

INDICATIONS DU DOSAGE

En cancérologie, son dosage dans le sang est utilisé comme marqueur biologique des carcinomes hépatocellulaires et des tumeurs germinales non séminomateuses (tumeurs testiculaires, en association avec l'hCG).

En gynéco-obstétrique, l'AFP est essentiellement utilisée pour le dépistage d'anomalies chromosomiques ou d'anomalies de fermeture du tube neural au cours du deuxième trimestre de la grossesse.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

L'hémolyse ou l'hyperlipémie peuvent interférer avec certaines techniques de dosage.

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

En cancérologie : préciser la pathologie et le traitement en cours (modalités et date du traitement ?)

Chez la femme enceinte : dater précisément le terme de la grossesse.

METHODES DE DOSAGE

Méthode immunométrique «sandwich».

VALEURS DE REFERENCE

Les valeurs usuelles sériques sont < 10 ng/ml ; elles peuvent varier selon la technique utilisée.

– Étalon international : CRM 486 (100 g d'AFP purifiée/ampoule)

– Facteur de conversion : 1 UI = 1,126 ng

– BRAHMS Kryptor™ : 1 ng CIS = 1 UI 1^{er} IRP OMS 72/225

– PERKIN ELMER Autodelfia™ : KU x 0,826 = µg/l ou µg/l x 1,21 = KU IRP 72/22

Dans le cadre de la détermination du risque de trisomie 21 fœtale pendant le 2^{ème} trimestre de la grossesse (voir ce chapitre) : il est habituel d'exprimer les résultats du dosage en multiples de la médiane obtenus en divisant la valeur mesurée par la valeur de la médiane correspondant au terme considéré.

Valeurs cibles moyennes (Kryptor™) : tenir compte du poids de la mère, d'une éventuelle grossesse multiple ou d'un diabète de type 1 associé.

Semaines d'aménorrhée	Médiane (ng/ml)
14	26,3
15	29,4
16	34
17	37,1
18	41,2

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Chez la femme enceinte, la concentration sérique d'AFP augmente à partir de la 12^e semaine et jusqu'à la 30^e semaine de grossesse (l'AFP passe du fœtus dans le liquide amniotique) Elle varie selon différentes circonstances normales ou pathologiques : le poids de la mère, la présence d'un ou plusieurs fœtus, la présence associée d'un diabète de type 1, les troubles rénaux du fœtus et/ou la présence de malformations fœtales. Après l'accouchement, les valeurs reviennent rapidement à la normale.

Chez le nouveau-né : la concentration sérique est élevée pendant les premiers mois de vie, en particulier chez le prématuré, puis diminue progressivement pour atteindre les valeurs de l'adulte vers l'âge de 8 mois.

AFP (ng/ml)	
Prématuré	95 000 – 175 000
Nouveau-né	13 000 – 83 000
2 semaines	500 – 66 000
2 semaines – 1 mois	20 – 19 000
1 mois	20 – 5 600
2 mois	20 – 600
3 mois	10 – 180
4 mois	10 – 130
5 mois	10 – 70
6 mois	0 – 20
7 mois	0 – 17
8 mois	0 – 15

Concentrations sériques de l'AFP en fonction de l'âge (d'après S. Loric, Cahier de Formation Biochimie tome IV, Bioforma 1999).

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ Augmentations non spécifiques de la concentration sérique d'AFP

- Hépatopathies : hépatites aiguës ou chroniques, cirrhoses, et tout processus de régénération hépatique (après hépatectomie, transplantation de foie...);
- affections intestinales : maladie de Crohn, polypes, atrésie de l'œsophage et du duodénum ;
- insuffisance rénale.

■ Augmentations de la concentration sérique d'AFP en cancérologie

Hépatocarcinomes

La concentration sérique d'AFP s'élève (à des valeurs parfois très importantes) chez 70 à 90 % des malades. Ce dosage peut être utilisé pour la détection des carcinomes hépatocellulaires (CHC) dans les populations à risque : porteurs chroniques de l'antigène HBs ou patients atteints de cirrhose (dosages recommandés tous les 6 mois). Le seuil évocateur de CHC dans cette population est estimé à 200-400 ng/ml.

Au-delà de 5000 ng/ml, le diagnostic de cancer est quasiment certain.

Le dosage de l'AFP est également très utile au suivi de l'évolution de la maladie sous traitement : après exérèse chirurgicale, on considère le temps de demi-vie augmenté s'il est > 5 jours; après chimiothérapie, le temps de demi-vie est augmenté s'il est > 7 j. L'allongement de la demi-vie est en faveur de l'échec du traitement.

Tumeurs testiculaires non séminomateuses

La sensibilité du dosage de l'AFP pour le diagnostic de ces tumeurs est comprise entre 60 et 90 % selon les auteurs. Sa concentration sérique semble corrélée au stade de la maladie. Pour la surveillance des patients, un dosage d'AFP et d'hCG est recommandé tous les deux mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant les 6 mois suivants et tous les 4 mois pendant 1an. Après

exérèse chirurgicale totale, l'AFP se normalise en moins d'un mois. Au cours d'une chimiothérapie, l'AFP est corrélée à la réponse clinique: une décroissance de plus de 50 % de sa concentration sérique prédit une réponse favorable. L'augmentation de sa concentration sérique au cours du suivi évoque une récurrence ou une métastase.

Autres cancers

Cancers ovariens, tumeurs gastriques, pancréatiques (élévation variable des concentrations sériques).

■ Augmentations de la concentration sérique d'AFP en obstétrique

Entre 15 et 18 semaines d'aménorrhée, une diminution de la concentration d'AFP dans le sang maternel d'environ 30 % évoque une anomalie chromosomique. La valeur moyenne de l'AFP est diminuée à 0,70 multiple de la médiane dans les trisomies 21, et à 0,60 dans les trisomies 18.

L'élévation des concentrations d'AFP $\geq 2,5$ fois la médiane au cours du deuxième trimestre de la grossesse évoque une anomalie de fermeture du tube neural chez le fœtus (*spina bifida*, anencéphalie), une anomalie de la paroi abdominale (omphalocèle, laparoschisis), une malformation rénale, ou un passage de sang fœtal vers le sang maternel (hématome rétro-placentaire).

La concentration sérique d'AFP chez la mère au cours de la grossesse peut varier dans d'autres circonstances : angiomes placentaires, grossesses molaires, ou diverses anomalies fœtales. Devant une valeur différente de celle attendue en fonction du terme, une échographie orientée est conseillée si l'AFP est élevée (à la recherche de signes de non fermeture du tube neural ou de la paroi abdominale) ou une amniocentèse est proposée si le risque calculé de trisomie 21 fœtale est élevé.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Bellet D., Bidart J.-M., *Marqueurs biologiques des cancers. Vers une utilisation sélective pour la détection et la surveillance des tumeurs malignes*, Rev Prat 1989,26 : 2350-2354.
- Loric S., *Alpha-fœto-protéine*, Bioforma, Paris, Cahier de formation Biochimie, tome IV, juin 1999: 11-19.
- Choiset A., Girard-Orgelet S., Ingrand J., Lewin F., *Dépistage de la trisomie 21*, Cahier de formation Biologie médicale n° 15, juillet 1999, Bioforma, Paris.
- Szymanowicz A., *Les marqueurs tumoraux*, Feuillet de biologie 2011 ;302:45-55.