

TRISOMIE 21 (MARQUEURS SÉRIQUES)

DEFINITION

Les marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 sont des substances protéiques ou stéroïdes sécrétées dans le sang maternel par l'unité fœto-placentaire et dont les concentrations maternelles sont statistiquement différentes de la normale lorsque les cellules du fœtus sont porteuses d'un chromosome 21 surnuméraire.

BIOPATHOLOGIE

Peuvent être utilisés comme marqueurs sériques maternels du risque de trisomie 21 fœtale :

- Au 1^{er} trimestre de la grossesse :
 - la *Pregnancy-Associated Plasma Protein-A* (PAPP-A), sécrétée par le trophoblaste,
 - la fraction libre de la chaîne β de l'hormone chorionique gonadotrope (sous-unité β libre de l'hCG), sécrétée au cours de la grossesse par le syncytiotrophoblaste.
- Au 2^e trimestre de la grossesse :
 - l'alphafoetoprotéine (AFP), sécrétée essentiellement par le foie fœtal,
 - l'hCG totale ou la sous-unité β libre de l'hCG,
 - l'estriol non conjugué (uE3), stéroïde d'origine strictement fœto-placentaire, provenant de la DHEA sécrétée par les surrénales fœtales,
 - l'inhibine A, sécrétée au cours de la grossesse par le placenta (pays anglo-saxons).

INDICATIONS DU DOSAGE

L'arrêté du 23 juin 2009 (JO du 3 juillet 2009) fixe les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals de la trisomie 21, avec dosage des marqueurs sériques maternels au 1^{er} ou au 2^e trimestre de la grossesse. Cet arrêté prévoit 3 possibilités de dépistage :

- le « dépistage combiné du 1^{er} trimestre » associant les marqueurs sériques maternels du 1^{er} trimestre (PAPP-A et hCG β) aux mesures échographiques du 1^{er} trimestre,
- le « dépistage séquentiel intégré du 2^e trimestre » associant les marqueurs sériques maternels du 2^e trimestre (AFP, hCG ou hCG β , uE3) aux mesures échographiques du 1^{er} trimestre,
- le dépistage par les seuls marqueurs sériques maternels du 2^e trimestre.

Cet arrêté fait suite aux recommandations publiées par l'HAS en juin 2007 (rapport sur le site www.has-sante.fr). Lorsque le risque calculé de trisomie 21 est $\geq 1/250$, un prélèvement pour caryotype fœtal (ponction de villosités choriales ou de liquide amniotique) doit être proposé à la patiente. L'analyse est alors prise en charge par les Caisses d'Assurance Maladie.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Le prélèvement sanguin doit être fait :

- pour le premier trimestre, entre 11 semaines d'aménorrhée (SA) + 0 jour et 13 SA + 6 jours ;
- pour le deuxième trimestre, entre 14 SA + 0 jour et 17 SA + 6 jours (France).

Le prélèvement peut être fait à un moment quelconque de la journée (absence de cycle nycthéral) mais pas après un repas riche en graisses (éliminer les prélèvements lipémiques).

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

■ DOCUMENTS INDISPENSABLES A JOINDRE AU PRELEVEMENT

■ Feuille de renseignements :

- données échographiques (nom et N° d'identifiant de l'échographiste au sein du réseau de périnatalité, date de l'échographie, mesures de la clarté nucale et de la longueur crânio-caudale) ;
- date de naissance de la patiente ;
- nombre de fœtus ;
- poids de la patiente/tabac ;
- renseignements complémentaires : jumeau évanescent, don d'ovocyte, insuffisance rénale chronique... ;
- date de prélèvement.

■ Pour la France, attestation de consultation et consentement à la réalisation des analyses signés par le prescripteur et la patiente.

METHODES DE DOSAGE

Les dosages des protéines AFP, hCG ou hCG β , PAPP-A sont des dosages immunométriques (sandwich) tous disponibles sur automate. Le dosage de l'estriol non conjugué est un dosage par compétition, disponible également sur certains automates.

Les réactifs doivent être marqués CE.

VALEURS ATTENDUES

Les valeurs individuelles sont exprimées en multiple de la médiane (MoM) pour le terme considéré, puis corrigées en tenant compte principalement d'une éventuelle gémellité, du poids de la mère et des habitudes tabagiques.

L'algorithme de calcul prend en compte les multiples de la médiane après correction (*cf supra*), l'âge maternel et les éventuelles mesures échographiques. Le calcul est réalisé par un logiciel adapté aux réactifs utilisés, et marqué CE. En France, le risque est calculé au moment du prélèvement.

En complément du calcul de risque de trisomie 21, le risque de non fermeture du tube neural peut être évalué au 2^e trimestre de la grossesse à partir de la valeur de l'AFP exprimée en multiple de la médiane.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ TRISOMIE 21

Il existe une corrélation entre grossesse avec fœtus atteint de trisomie 21 et une variation statistiquement significative des marqueurs sériques maternels pour l'âge considéré de la grossesse : augmentation de l'hCG ou de l'hCGβ libre et/ou diminution de la PAPP-A, ou de l'AFP et de l'estriol non conjugué.

Il y a en moyenne 800 000 grossesses par an en France. Le taux de recouvrement du test sérique est de 80 % (environ 620 000 femmes dépistées). Avec les seuls marqueurs sériques au 2^e trimestre, 7 % des patientes sont dans la zone à risque, le taux de dépistage est de 75 % et la valeur prédictive positive (VPP) de 1/110 (110 amniocentèses pour dépister une trisomie 21 ; le test sérique reste néanmoins 2 fois meilleur que le seul critère âge maternel). Les marqueurs du 2^e trimestre, associés à l'échographie du 2^e trimestre, ont une sensibilité de 85 % pour le dépistage de trisomie 21. Ce dépistage « par paliers » appliqué en France jusqu'en 2009 avait pour inconvénient majeur le nombre élevé d'amniocentèses générées : 90 000 amniocentèses chaque année. (NB : dépistage par « paliers » : indication d'amniocentèse si âge maternel supérieur à 38 ans, puis si hyperclarté nucale et enfin si dépistage sérique positif).

Depuis la mise en place du dépistage combiné au premier trimestre de la grossesse, le taux de positivité est passé de 7 à environ 3 % : le nombre de prélèvements pour caryotypes fœtaux a donc été significativement réduit et le diagnostic de T21 est posé plus précocement.

■ NON FERMETURE DU TUBE NEURAL

Une AFP supérieure ou égale à 2,5 MoM oriente vers un risque d'effraction fœtale notamment un défaut de fermeture du tube neural (DFTN) ou de la paroi

abdominale, à rechercher par une échographie orientée.

Dans le cas d'une mort fœtale *in utero* (MFIU) l'organisme maternel est inondé d'AFP (1/2 vie AFP : 21 jours). Si l'AFP est anormalement élevée et associée à des valeurs d'hCG et estriol faibles, il faut vérifier la bonne vitalité fœtale. Par ailleurs, il est important d'avoir la notion de jumeau évanescent ou de réduction embryonnaire pour le calcul du risque, car l'AFP élevée liée à la lyse fœtale peut masquer un risque positif de trisomie 21.

AUTRES ANOMALIES

Il est important d'analyser les variations anormales des marqueurs sériques :

- hCG ou hCGβ effondrée : il peut s'agir d'une grossesse évoluant malgré tout normalement, mais aussi d'une grossesse en voie d'interruption ou d'une trisomie 18.

- PAPP-A effondrée : risque de trisomie 18 ou risque obstétrical (pré-éclampsie).

- Estriol effondré : étant donné la complexité de la voie de biosynthèse de l'estriol, plusieurs anomalies enzymatiques peuvent entraîner ce tableau (ou certains traitements antibiotiques), cependant sans conséquence pour l'évolution de la grossesse. Mais l'effondrement de la concentration sérique de l'estriol non-conjugué peut aussi être le signe d'alerte d'un syndrome de Smith-Lemli-Opitz associant de nombreuses malformations somatiques et neurologiques. L'anomalie biochimique est ici située juste en amont de la synthèse du cholestérol (dosage du 7-déhydrocholestérol dans le liquide amniotique). Une autre pathologie à évoquer est l'ichtyose liée à l'X (pas de signe échographique).

biomnis – biomnis

MSM 2T	Seuils	Que doit-on évoquer	CAT
AFP élevée hCG normale	AFP ≥ 2,50 MoM Consensus (Morzine 2005)	<ul style="list-style-type: none"> • Jumeau évanescent ? • DFTN, malformation paroi abdominale, ... • Hémorragies 	Echo orientée
hCG élevée	≥ 2,50 MoM ≥ 10 MoM	(IRC mat ?) Dysfonctionnement placentaire HTG, T16 confinée au placenta Choriocarcinome	Risque + : caryotype Echo fœtale Cinétique hCG et hCGβ/hCG totale
AFP et hCG élevées	AFP et hCG ≥ 2,50 MoM	(Gémellité ?) Tripléidie	Echo
AFP élevée, hCG basse, uE3 bas		MFIU, FCS	
hCG basse ± AFP basse	≤ 0,20 MoM ou AFP et hCG ≤ 0,50 MoM	T18, triploïdie	Echo

Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie 2007 (70, 69) et 2008 (75)

Légende :

MSM 2T : marqueurs sériques maternels au 2e trimestre

CAT : conduite à tenir

Les paramètres en gris entre parenthèses sont à vérifier avant interprétation

IRC : insuffisance rénale chronique

DFNT : défaut de fermeture du tube neural

MFIU : mort fœtale in utero

FCS : fausses couches spontanées

POUR EN SAVOIR PLUS

- Veyrat B, Dreux S, Piedimonte A, Muller F. Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : conduite à tenir devant une AFP élevée. Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie 2007 ; 70:10-15.
- Guibourdenche J, Lacroix I. Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 fœtale : conduite à tenir devant une hCG élevée. Médecine Fœtale et Echo-graphie en Gynécologie 2007 ; 69:33-36.
- Sault C, Galland A, Dreux S, Muller F. Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 fœtale : conduite à tenir devant une hCG basse. Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie 2008 ; 75:21-23.
- Muller F, Dreux S, Sault C, Galland A, Puissant H, Couplet G, Lemay C, Larcher ME, Renom G, ABA Group. Very low alpha-fetoprotein in Down syndrome maternal serum screening. Prenat Diagn 2003 ; 23:584-587.
- Hourrier S, Salomon LJ, Dreux S, Muller F. Screening for adverse pregnancy outcome at early gestational age. Clin Chim Acta 2010 ; 411:1547-1552.
- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. Prenat Diagn. 2008 ; 28:7-10.
- Gagnon A et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. J Obstet Gynaecol Can. 2008 ; 30 : 918-949.

biomnis – biomnis

biomnis – biomnis