

## HISTORIQUE

Depuis les années 70, en Angleterre où les spina bifida ont une incidence bien plus élevée que dans d'autres pays européens, les femmes enceintes bénéficient d'un dépistage sérique par dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP). Lorsque celle-ci est élevée une démarche diagnostique est enclenchée pour confirmer ou non l'existence de spina. En 1984, Merkatz a l'idée géniale de s'intéresser au devenir des grossesses de ces milliers de femmes dont les prélèvements ont été conservés en sérothèque et pour lesquelles le taux d'AFP est au contraire très bas. Il montre que le taux de trisomie 21 (T21) est nettement augmenté dans cette population. Ce premier marqueur sérique n'est cependant pas très sensible puisque une AFP inférieure au 5<sup>e</sup> percentile ne permet de dépister que 20 à 25% des T21.

On va dès lors chercher d'autres marqueurs possibles et tester tout naturellement la gonadotrophine chorionique humaine (HCG) pour constater qu'une HCG supérieure au 95<sup>e</sup> percentile dépiste 64% des T21. En 1989, sous l'impulsion de Françoise Müller, démarre en France une étude prospective sur 2 ans qui confirme la validité du dépistage de la T21 par l'association de plusieurs marqueurs sériques maternels. Il faudra attendre 1997 pour que ce dépistage soit généralisé et remboursé. Jusque là, les caryotypes foetaux étaient remboursés dans les indications suivantes : âge maternel de 38 ans ou plus le jour de la ponction, anomalies chromosomiques parentales, antécédent pour le couple de grossesse avec caryotype anormal, signe d'appel échographique (anomalies morphologiques démontrées, retard de croissance intra-utérin avéré, anomalie de quantité de liquide amniotique, diagnostic de sexe pour les maladies liées au sexe). Ils permettaient de dépister 1/3 des T21.

Il s'y rajoute désormais une nouvelle indication: grossesse à risque de T21 foetale égal ou supérieur à 1/250 estimé après dosage d'au moins 2 marqueurs sériques, dont l'HCG.

Pourquoi le seuil de 1/250 ? Pour des raisons non médicales mais économiques, le budget prévu permettant de prendre en charge un prélèvement chez 7% des patientes testées. Avec ce nouvel outil on peut dépister deux T21 sur 3 mais au prix d'un taux global d'amniocentèses qui dépasse 10%. Le coût est financier mais aussi humain : la perte d'un fœtus sain pour 2 T21 dépistées, un accroissement du taux d'abandons d'enfants nés T21 après un dépistage anténatal réalisé mais revenu faussement rassurant, une anxiété considérable pour les couples.

## ANALYSE CRITIQUE DES MARQUEURS SERIQUES DU 2<sup>e</sup> TRIMESTRE

**1 - Dans la très grande majorité des cas** il s'agit non pas d'un tri-test comme on l'entend trop souvent mais d'un bi-test (dosage de la bêta-HCG ou de ses chaînes libres et de l'AFP) le dosage de l'estriol n'étant le plus souvent pas effectué car techniquement plus complexe. Le dosage de l'inhibine A n'est pas utilisé en France.

**2 - Plusieurs kits de dosages sont agréés** (tous dépistent le même pourcentage de T21) mais ils ne dépistent pas les mêmes T21. Ainsi à partir du même sérum une patiente pourra être classée de la même façon (« à risque accru » ou « non à risque accru ») par deux laboratoires différents, mais il peut arriver qu'un

laboratoire la classe « à risque accru » (1/240 par exemple) alors qu'un autre la classera « à risque non accru » (1/260 par exemple).

**3 - Le calcul de risque est très dépendant du terme exact de la grossesse** : une erreur de terme de 5 jours modifie le risque d'un facteur 2 environ. Par exemple, un risque calculé de 1/250 passe à environ 1/125 si la grossesse est en fait plus âgée de 5 jours et à environ 1/500 si la grossesse est au contraire plus jeune de 5 jours. L'erreur est plus importante lorsque on est près de 14 SA que lorsqu'on s'approche de 18 SA. Il vaut donc mieux faire la prise de sang vers 17 SA et surtout bien dater la grossesse par échographie.

**4 - Les caractéristiques de la patiente influent sur les résultats sanguins :**

Certaines sont prises en compte par le laboratoire dans le calcul de risque et le résultat rendu au prescripteur :

- le poids de la patiente peut modifier le taux des marqueurs de +/- 40%.

- Les protocoles de PMA utilisés en France ne modifient pas les marqueurs. Par contre, en cas de don d'ovocyte, c'est l'âge de la donneuse et non de la receveuse qui doit être considéré.

- D'autres ne sont pas actuellement prises en compte dans le calcul du laboratoire :

- l'ethnie : l'HCG est physiologiquement augmentée chez les asiatiques et dans la population d'Afrique Noire avec pour conséquence une surestimation du risque de T21. Les laboratoires des Antilles et de Guyane devraient prochainement être autorisés à intégrer dans leur logiciel de calcul l'élévation physiologique de l'HCG (21%) et de l'AFP (10%).

- Le tabagisme diminue le taux d'HCG de 25% et sa non prise en compte conduit à sous-estimer le risque de T21. Il semble que cet effet apparaisse dès une consommation quotidienne de 1 cigarette et ne soit guère dépendant du nombre de cigarettes fumées par jour. Certains laboratoires (pas tous) intègrent ce paramètre dans leur calcul (à conditions naturellement que leur soit fournie l'information du tabagisme). On ne peut actuellement pas quantifier l'effet du tabagisme passif et des autres herbes fumigatoires (!!). Le délai de normalisation de l'HCG après arrêt du tabac n'est pas établi mais il est arbitrairement fixé à 15 jours. Les médicaments substitués de nicotine ne modifient pas l'HCG.

- L'insuffisance rénale augmente l'HCG sanguine et les marqueurs sont inutilisables en cas d'insuffisance rénale sévère sans qu'un seuil de créatininémie soit défini.

- Dans le lupus l'HCG peut être augmentée en cas d'HTA ou d'insuffisance rénale

- Le diabète insulino-dépendant diminue l'AFP de 5 à 10% et majore le risque calculé. Le diabète gestationnel n'est pas concerné puisque son dépistage intervient au-delà de la période de dosage des marqueurs T21.

- Les patientes ayant un antécédent de T21 libre ont un sur-risque de 0,54% qui n'est pas intégré dans les logiciels. En cas de translocation parentale le risque de T21 approche 50% et les marqueurs sériques sont inadaptés car c'est d'emblée une indication de caryotype foetal.

## 5 - Des marqueurs anormaux doivent interpeller sur d'autres pathologies que la T21 :

- L'AFP élevée (par convention supérieure à 2,50 MoM) est un marqueur de risque accru de malformation fœtale par défaut de fermeture du tube neural (spina bifida...) ou de la paroi abdominale (laparoschisis). Trop souvent ne figure dans les dossiers que le risque de T21, le résultat de L'AFP n'étant pas mentionné alors qu'il est peut être pathologique. Les anti-épileptiques comme le valproate ne modifient pas le taux des marqueurs mais multiplient par 10 ou 30 le risque de spina. La prise d'acide folique n'influence pas les marqueurs sériques.
- Une AFP supérieure à 10 MoM doit faire évoquer une épidermolyse bulleuse ou un syndrome néphrotique de type finlandais chez le foetus.
- Les saignements gynécologiques augmentent considérablement et pour une longue période l'AFP maternelle pouvant faire minorer le risque de T21.
- A l'inverse, une AFP inférieure à 0,2 MoM peut s'observer en cas de syndrome de Williams et Beuren.
- Il existe de rares déficits congénitaux en AFP (sans conséquence clinique) qui conduisent à recourir à d'autres marqueurs si on ne veut pas surestimer à tort le risque de T21.
- Une HCG supérieure à 10 MoM doit faire penser à une môle hydatiforme, une triploïdie, une trisomie 16 confinée au placenta si le foetus est hypotrophe plutôt qu'à une T21.
- L'HCG est également augmentée en cas d'HTA gravidique ou de pathologies vasculo-placentaires mais à un degré moindre et ne permettant donc pas une utilisation clinique des marqueurs sériques à cet effet.
- Une HCG très basse doit faire penser à une trisomie 18.
- Un estriol inférieur à 0,1 MoM peut se voir en cas de syndrome de Smith-Lemli-Opitz ou d'ichtyose liée à l'X.

## VALIDITE DES MARQUEURS SERIQUES DU 2° TRIMESTRE

### 1 - Terme du prélèvement :

La prise de sang doit être effectuée de 14 SA révolues à 17 SA + 6 jours pour être remboursée. Une datation précise de la grossesse par échographie est un préalable indispensable pour remplir la fiche de renseignement. Il ne faut pas la faire avant 14 SA car le dépistage n'est plus pertinent avec les marqueurs du 2° trimestre. Certains laboratoires acceptent de réaliser l'examen un peu au-delà de 18 SA, mais on sort alors du cadre strictement réglementaire. On a montré que le dépistage par les marqueurs du 2° trimestre reste pertinent jusqu'au terme de la grossesse mais ce type de démarche est réservé à certains laboratoires de recherche.

### 2 - Grossesses multiples :

On peut théoriquement utiliser les marqueurs sériques dans les grossesses gémellaires mais le seuil de 1/250 conduit alors à réaliser une amniocentèse dans 20% des cas (au lieu de 7% dans les grossesses de singleton, car le laboratoire ne peut distinguer la part de marqueur qui revient à chacun des placentas) avec un risque iatrogène encore accru par la gémellité. Le dépistage doit donc préférentiellement reposer sur la mesure de la clarté nucale dans les grossesses gémellaires\*. Les marqueurs sériques sont totalement inopérants dans les grossesses triples ou plus.

## 3 - Il faut absolument privilégier un calcul de risque intégrant tous les paramètres :

Plusieurs logiciels permettent cette démarche. Il s'agit d'éviter que chacun des items (âge maternel, clarté nucale, marqueurs sériques) s'écartant même de peu de la norme soit le prétexte d'un amniocentèse alors que les autres paramètres sont bons. L'intérêt est de dépister autant de trisomies en divisant par au moins 3 le nombre de prélèvements foetaux. Le résultat rendu par le laboratoire intègre les dosages sanguins et l'âge maternel mais il ne prend pas en compte la clarté nucale même si cet item figure dans la fiche de renseignement du prescripteur. En effet, il n'existe pas actuellement de contrôle de qualité des mesures de clarté nucale et le biologiste n'est pas apte à valider la qualité de cette mesure quand bien même il disposerait des clichés.

L'autre difficulté du calcul intégré avec les marqueurs du 2° trimestre est le délai (en moyenne 1 mois) qui sépare l'échographie de 12 SA et la prise de sang du 2° trimestre.

Pour cette raison on s'achemine dans les mois qui viennent vers la recommandation d'utiliser les marqueurs sériques du 1° trimestre pour le dépistage de la T21, les marqueurs du 2° trimestre étant réservés aux patientes n'ayant pas pu bénéficier des marqueurs du 1° trimestre. Cette proposition déjà formulée par la Haute Autorité de la Santé en juin 2007 n'a pas encore reçu l'aval de la Direction Générale de la Santé (la HAS propose également de ne plus rembourser l'amniocentèse pour le seul âge maternel de 38 ans).

## PERSPECTIVES D'AVENIR (PROCHE)

On dispose de marqueurs sériques de T21 utilisables au 1° trimestre. Il faut renoncer à l'HCG totale et à l'AFP qui perdent en pertinence avant 14 SA et recourir aux chaînes bêta libres de l'HCG et surtout à la PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) pertinente dès 9 SA et abaissée en cas de T21.

On pourrait dès lors imaginer que la patiente qui souhaite un dépistage de la T21 fait sa prise de sang avant d'entrer dans la pièce où la clarté nucale et l'embryon sont mesurés. Le résultat sanguin est connu quand l'échographie est terminée permettant de réaliser aussitôt le calcul de risque intégré et de proposer à la femme de rentrer chez elle rassurée ... ou de passer dans la salle de biopsie de villosités chorales dont un premier résultat sera rendu dans les 24 heures. Dans ces conditions, il n'est en effet plus nécessaire d'attendre 14-15 SA pour faire une amniocentèse dont le résultat sera connu vers 17 SA. En cas d'anomalie, on peut ainsi interrompre la grossesse par aspiration à 12 SA plutôt que par déclenchement à 17 SA (réduction du coût financier, traumatisme maternel moindre ?).

Les marqueurs sériques du 1° trimestre ne comportant plus l'AFP le dépistage des défauts de fermeture du tube neural ne repose plus que sur l'échographie. Par contre, le dosage de la PAPP-A peut aider au dépistage du syndrome de Cornelia de Lange dans lequel son taux est abaissé.

Le seul frein actuel à ce type de procédure est encore une fois la qualité de mesure de la clarté nucale. Gageons que le ministère de la santé préconisera officiellement l'utilisation des marqueurs sériques du 1° trimestre dès qu'il aura mis au point un système permettant de valider la qualité des échographies du 1° trimestre. Cela ne devrait guère tarder.

\* les dépistages sériques pour les grossesses gémellaires sont réalisés par le Dr F. Muller au Laboratoire de Biochimie Hormonologie du Pr Dominique PORQUET. Unité de Biologie Fœtale - R. Debré - Paris