

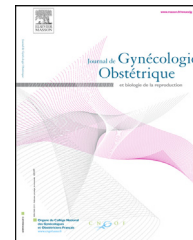


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PRATIQUE PROFESSIONNELLE

Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : justification des commentaires appliqués par les biologistes

Down syndrome maternal serum screening: Results' comments recommended by the accredited biologists

F. Muller^{a,*}, S. Dreux^a, I. Czerkiewicz^a, M. Bernard^b,
J. Guibourdenche^c, I. Lacroix^c, M.-P. Moineau^c, M.-H. Read^c,
C. Sault^c, D. Thibaud^c, B. Veyrat^c, L. Bidat^d, ABA¹

^a Service de biochimie-hormonologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^b Service de biochimie, CHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^c Bureau ABA, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France

^d Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal Léonard-de-Vinci (Pontoise-Argenteuil-Colombes), 95300 Pontoise, France

Reçu le 13 novembre 2013 ; avis du comité de lecture le 30 avril 2014 ; définitivement accepté le 14 mai 2014

MOTS CLÉS

Trisomie 21 ;

Résumé Le dépistage prénatal de la trisomie 21 repose en grande partie sur l'utilisation des marqueurs sériques maternels. Cet article a pour but de préciser et d'expliquer les commentaires apparaissant sur les comptes-rendus et retenus par le groupe de travail des biologistes

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francoise.muller@rdb.aphp.fr (F. Muller).

¹ Liste des laboratoires agréés pour le dépistage sérique maternel de la trisomie 21 : Albi (C. Gassier, M.-B. Bleunven); Amiens CHU (F. Boitte, M. Brazier); Amiens Vallée-des-Vignes (L. Maille, S. Jutard, A. Jean); Angers CHU (V. Moal, H. Puissant); Annecy (P. Lorenter, M. Jouval); Argenteuil CH (D. Sitruk-Khalfon); Arras CH (A. Gruson, S. Verchain); Avesnelles laboratoire Biofrance (S. Herbreteau); Avignon laboratoire Biotop (V. Gras, P. Orfanos); Bayonne (D. Savarit, P. Blouin); Belfort-Montbéliard CHG (M. Laplace, T. Bousser, J.-C. Siffert); Béziers Labosud Ocbiologie (J.-Y. Réal, J.-M. Réal, P. Dumas); Blanc-Mesnil (P. Clément, C. Frainais, M.-L. Maurin); Bordeaux-Pessac CHU (A. Georges, J. Brossaud); Bordeaux Bioffice (I. Fischer); Brest CHU (M.-P. Moineau, H. Kerspern); Caen CHU (M.-H. Read, A. Hamel, V. Aze, D. Guenet, M.-L. Kottler); Calais centre biologique (P. Andlauer, E. Gaeremynck, J.-L. Demaret, C. Leclair); Carcassonne Biod'Oc (C. Berchiche, S. Berchiche, F. Bolos); Cayenne (S. Plenet, P. Marroncle); Chalon sur Saône Biolab Unilabs (F. Barba, I. Bassenne); Chambéry CHG (C. Lebrun, C. Doche); Clermont-Ferrand Gen-Bio (P. Chatron, P. Lochu); Clermont-Ferrand CHU (G. Marceau, V. Sapin); Dax (I. Peraud, H. Chahine);

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.05.012>

0368-2315/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Muller F, 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), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.05.012>

Dépistage sérique ;
AFP ;
hCG ;
hCG β ;
PAPP-A ;
Suivi de grossesse

KEYWORDS

Trisomy 21;
Maternal serum
screening;
AFP;
hCG;
hCG β ;
PAPP-A;
Pregnancy
management

agréés pour le dépistage de la trisomie 21 (Association des biologistes agréés, ABA) afin de proposer une conduite à tenir pour optimiser le suivi des grossesses en France.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Down syndrome maternal serum screening is largely used in France. The aim of this article is to specify and to explain the different comments applied on the reports in order to optimize the management of the patient. These comments represent the consensus of the study group of the biologist accredited for Down syndrome maternal serum screening.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le dépistage de la trisomie 21 fœtale a pour but d'identifier les femmes enceintes qui présentent un risque accru (seuil de 1/250) d'avoir un enfant atteint de trisomie 21. Ce test de dépistage ne permet pas à lui seul d'établir le diagnostic de trisomie 21. Depuis 1997, ce dépistage doit être proposé en France à toutes les femmes enceintes qui sont libres de l'accepter ou de le refuser. Sa réalisation dès le premier trimestre de la grossesse a été effective fin 2009. Dans un avenir proche, le dépistage par les marqueurs sériques sera peut être l'étape préalable à un dépistage non invasif reposant sur l'étude de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel [1]. **Le diagnostic de certitude** repose sur l'établissement du **caryotype fœtal** réalisé sur des prélèvements invasifs (amniocentèse, choriocentèse ou prélèvement de sang fœtal).

Cet article a pour but de proposer aux médecins une relecture des comptes-rendus réalisés par les biologistes.

Ces résultats du dépistage de la trisomie 21 comportent les mentions légales, les facteurs cliniques influençant le calcul de risque, les commentaires éventuellement associés à certains profils biologiques particuliers influençant potentiellement la prise en charge obstétricale de la patiente.

Ce travail de synthèse a été réalisé au sein de l'Association des Biologistes Agréés (ABA) dans un but de communication et d'harmonisation des pratiques.

Trois méthodes de dépistage sont actuellement proposées :

- **Le dépistage combiné du premier trimestre.** Il repose sur un calcul de risque combinant le risque de trisomie 21 lié à l'âge maternel, le risque lié à la mesure de la clarté nucale réalisée entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ semaines d'aménorrhée (SA) et le risque lié aux marqueurs sériques du 1^{er} trimestre (human chorionic gonadotrophine, hCG β et Pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) ;

Dijon CHU (M.-F. Frigère, S. Lemaire-Ewing, D. Lakomy) ; Epinal Analysis (G. Lefauve, V. Petit) ; Grenoble CHU (A.-S. Gauchez-Quenin, B. Toussaint) ; Honfleur (F. Chevallier-Helas, I. Prado-Vinas) ; La Roche sur Yon-Biorylis (G. Bonnaudet, N. Le Fleuter) ; La Rochelle CYLAB (H. Lallaoui, V. Bellec) ; Le Havre CHG (E. Berreville, P. Caneiro) ; Le Havre Biocéane (F. Artur, D. Thibaud) ; Le Mans Labomaine (P. Sigogneau, H. Groussin) ; Lille CHU (A. Klein, J.-M. Perini, G. Renom) ; Lille Biolille (G. Couplet, S. Lepers, A. Mainardi, F. Sukno) ; Limoges CHU (T. Chianéa) ; Lons le Saunier (B. Veyrat, A. Piedimonte) ; Lorient Biolor (F. Cornu, L. Le Querler) ; Lyon Alpigene (T. Martin-Denavit) ; Lyon Biomnis (C. Sault, A. Galland, G. Perazza, S. Gonzalo, L. Guilloux) ; Lyon CHU (F. Poloce, C. Boisson, V. Chambon) ; Marseille Saint-Joseph (M.-P. Brechard, P. Yerokine) ; Marseille CHU (A. Levy-Mozziconacci, C. Toga) ; Marseille Alphabio (C. Giorgetti, O. Saunier) ; Martinique (M. Sainte-Rose) ; Martinique CHU (E. Pierrisnard) ; Metz (R. Wasel, D. Aubertin) ; Montpellier Oc-Biologie (H. Rahil, G. Regnier-Vigouroux, T. Roucaute) ; Montpellier CHU (N. Bouille, J. Solassol) ; Mulhouse CHG (O. Michotey, C. Marzullo, M. Minery) ; Nancy Atoubio (C. Baillet, M. Teboul, Y. Germain,) ; Nancy CHU (P. Franck) ; Nantes Bioliance (E. Roux, I. Chevillon) ; Nantes CHU (S. Mirallié, D. Masson, N. Graveline) ; Nice Lamsi (D. Delpech, J. Zerbib) ; Nîmes Unibio (M. Cabrol, F. Bebin) ; Nouméa CHT (Y. Barguil, E. Choblet, L. Lepot) ; Orléans CHR (L. Got) ; Papeete CH (H. Mulot) ; Paris CHU A. Béclère, AP-HP (J. Taieb, M. Lachgar) ; Paris Biomnis (L. Druart, S. Bourriquet) ; Paris hôpital Américain (E. Botton, A.-L. Rosey, S. Lefrançois, P. Amoyel) ; Paris Cerba (I. Lacroix) ; Paris CHU Cochin, AP-HP (J. Guibourdenche, M.-C. Leguy, E. Clauser) ; Paris Drouot (B. Brethome, G. Cassuto) ; Paris Eylau (M. Cohen-Bacrie, S. Belloc, M. Nouchy, F. Ternaux) ; Paris CHU Necker, AP-HP (V. Meyer, M.-P. Beaujard, S. Vicca) ; Paris CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP (M. Bernard, C. Brochet) ; Paris C.-H. Poissy-Saint Germain (L. Malagrida, V. Serazin) ; Paris CHU Robert Debré, AP-HP (I. Czerkiewicz, S. Dreux, C. Nguyen, F. Muller) ; Pau SudLabo (S. Cens, H. Chauveau) ; Pointe-à-Pitre (Y. Espiand-Girard) ; Poitiers CHU (C. Millet, M.-P. Bounaud) ; Reims (E. Nowak) ; Rouen CHU (M. Quillard, B. Cauliez) ; Saint-Denis La Réunion CHU (F. Tallet, M. Jean, A. Guerin-Dubourg) ; Saint-Étienne Synerbio (P. Antoine, G. Belot, S. Beretta-Tempelhoff, B. Tisseur) ; Saint-Étienne CHU (C. Bonneau, N. Raby, S. Salloum) ; Saint-Grégoire CHP (J. Gouneaud, C. Louzier) ; Saint-Martin d'Hères Oriade (F. Tosetti) ; Strasbourg CHU (C. Gensburger, J.-M. Lessinger) ; Toulouse (J.-F. Rousselle, P. De Mas) ; Tours Arnaud-Origet (M. Le Van, B. Estepa) ; Vitry-le-François (K. Tang, J. Lahitete) ; Wattignies Nord-Biologie (P. Duchateau, H. Odaert).

Pour citer cet article : Muller F, 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), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.05.012>

- **Le dépistage chaîne libre de l'hormone chorionique gonadotrope du 2^e trimestre par les marqueurs sériques.** Il repose sur un calcul de risque combinant le risque de trisomie 21 lié à l'âge maternel et le risque lié aux marqueurs sériques du 2^e trimestre de la grossesse : **double test** (hCG β ou hCG et AFP) ou **triple test** (hCG β ou hCG, AFP et uE3) ;
- **Le dépistage séquentiel intégré du 2^e trimestre.** Il correspond à l'intégration du risque lié à la mesure de la clarté nucale réalisée entre 11 et 13^{semaines} d'aménorrhée, au risque du double ou du triple test réalisé au 2^e trimestre.

Rappel : Plusieurs terminologies sont utilisées pour ces marqueurs : Selon la nomenclature internationale, l'hCG totale est indiquée « hCG ». Cette molécule est constituée de deux sous-unités, la sous-unité alpha (non utilisée pour ce dépistage) et la sous-unité bêta. Sous-unité alpha et sous-unité bêta sont liées et sont dosées ensemble sous le vocable « hCG totale ou hCG ». La fraction libre de cette sous-unité bêta (non liée à la chaîne alpha) est également utilisée dans ce dépistage sous la dénomination « hCG β » ou « hCGb » ou « β hCG » ou « bhCG » ou « hCG libre » ou « bêta hCG libre ». Pour le dépistage au 1^{er} trimestre, seule la fraction libre de l'hCG est utilisée « hCG β ».

L'arrêté du 23 juin 2009 (*Journal Officiel de la République Française* du 3 juillet 2009) spécifie les modalités de réalisation de ce dépistage. Il précise en particulier que « *Le résultat du calcul de risque, rendu à la femme enceinte, doit être clairement formalisé et séparé des éléments de calcul. Il doit spécifier les éléments pris en compte et comporter un commentaire des résultats. .../... Le commentaire du calcul de risque et les limites à ce calcul sont clairement explicités, notamment si les valeurs des marqueurs sont au-delà des bornes du logiciel utilisé.* ».

Le compte-rendu du résultat de ce dépistage comporte des informations importantes : le rappel des données cliniques ayant servi au calcul de risque de trisomie 21 et l'ensemble des résultats : calcul de risque et marqueurs sériques exprimés en valeur brute et en multiple de la médiane (MoM) et/ou en degré d'extrême (DoE).

Éléments pris en compte pour le calcul de risque

Plusieurs facteurs sont impliqués dans le calcul de risque de trisomie 21 :

- Données cliniques. Certaines sont prises en compte directement dans le calcul de risque (âge maternel, âge gestationnel), d'autres sous forme de facteurs de correction, (gémellité, poids maternel, tabagisme, origine géographique, antécédent de trisomie 21), d'autres encore peuvent parfois conduire à ne pas réaliser le calcul de risque (jumeau évanescent, réduction embryonnaire) et enfin certains éléments peuvent être documentés, mais en l'absence de consensus, ne participent pas

obligatoirement au calcul de risque, c'est par exemple, le mode de procréation médicalement assistée ou le diabète ;

- Données échographiques. Quatre données sont indispensables au calcul du risque de trisomie 21 : la date de réalisation de l'échographie, les mesures de la clarté nucale (CN) et de la longueur crânio-caudale (LCC) exprimées en mm et dixième de mm, le numéro identifiant de l'échographiste qui permet de s'assurer que celui-ci a validé une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) et est inscrit dans un Réseau de Périnatalité.

Le prescripteur doit s'assurer que les données reportées par le biologiste sont exactes.

Mentions devant obligatoirement figurer sur le compte-rendu du résultat

Le compte-rendu doit mentionner :

- les réactifs et le logiciel utilisés ;
- le seuil de risque de trisomie 21 retenu pour situer la patiente dans le groupe à risque accru de trisomie 21 : « *Le seuil de risque a été fixé à 1/250* » ou « *Seuil 1/250* » ;
- la méthode utilisée pour le calcul de risque (prise en compte ou non de la mesure de la clarté nucale, c'est-à-dire marqueurs sériques seuls, risque combiné ou risque séquentiel intégré) :
 - « *Dépistage combiné au 1^{er} trimestre (code NABM 4006) ou « Ce risque intègre la mesure de la clarté nucale »,*
 - « *Dépistage séquentiel intégré au 2^e trimestre (code NABM 4005) ou « Ce risque intègre la mesure de la clarté nucale »,*
 - « *Dépistage par les marqueurs sériques du 2^e trimestre seuls (code NABM 4004) » ou « Ce risque n'intègre pas la mesure de la clarté nucale ».*

L'objectif de cette dernière précision est que la mesure de clarté nucale ne soit pas éventuellement prise en compte une deuxième fois dans un nouveau calcul de risque de trisomie 21 que l'échographiste ou un praticien membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal pourrait réaliser conformément à l'article 9 de l'arrêté du 23 juin 2009.

Commentaires concernant le résultat du calcul de risque de trisomie 21

• Cas d'un risque supérieur ou égal à 1/250

Plusieurs commentaires sont possibles, par exemple :

« *La patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21* ».

« *La patiente appartient à un groupe à risque élevé de trisomie 21* ».

Remarque : Si le risque calculé par le logiciel est supérieur à 1/10, il est conservé sous sa forme initiale dans l'informatique du laboratoire, mais pour les comptes-rendus, il est borné à 1/10.

Tableau 1 Valeur des bornages bas et hauts (exprimés en MoM) de chacun des marqueurs et pour chaque industriel. *Truncation limits of markers (expressed in multiple of median).*

Industriel	PAPP-A	hCGβ (1 T)	AFP	hCGβ (2 T)	hCG	CN	Estriol non conjugué
PerkinElmer	0,20–3	0,30–5	0,40–3	0,30–5	0,30–5	0,80–2,50	0,40–2
Roche	0,16–5	0,20–5	0,30–5		0,20–5	0,78–5	
Siemens	0,10–10	0,10–10	0,10–10	0,10–10	0,10–10	0,78–5	
ThermoFischer	Aucun bornage (DoE)	Aucun bornage (DoE)	0,30–3,30	0,20–5	0,20–5	Aucun bornage (DoE)	

CN: clarté nucale; DoE: degrés d'extrême.

• Cas d'un risque inférieur à 1/250

Plusieurs commentaires sont possibles, par exemple :

«*La patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21*».

«*La patiente appartient à un groupe à risque faible de trisomie 21*».

Remarque : Si le risque calculé par le logiciel est inférieur à 1/10 000, il est conservé sous sa forme initiale dans l'informatique du laboratoire, mais pour les comptes-rendus, il est borné à 1/10 000.

• Cas particulier d'un calcul de risque proche du seuil

Pour ces dossiers, une attention particulière doit être portée par le prescripteur concernant les **facteurs influençant** le calcul de risque. Si un élément manque, le biologiste peut ajouter un commentaire le précisant, par exemple : «*Poids manquant : risque à recalculer avec le poids maternel*».

Commentaires concernant les valeurs atypiques (MoM/DoE) des marqueurs

Une valeur atypique d'un marqueur se définit comme étant une valeur rarement observée, le plus souvent située en-deçà du 1^{er} percentile et au-delà du 99^e percentile des distributions normales de ces marqueurs. Deux aspects différents doivent être pris en compte, l'effet sur le calcul de risque en raison du bornage des logiciels et l'effet sur la conduite à tenir pour le suivi de la grossesse en raison des anomalies associées décrites dans la littérature.

Bornage des logiciels de calcul de risque

Les logiciels de calcul de risque de trisomie 21 comportent tous des bornages. Le bornage correspond à la valeur limite d'un marqueur au-delà ou en-deçà de laquelle les équations des facteurs de vraisemblance (ou facteurs de risque) ne sont plus adaptées, ces valeurs extrêmes n'appartenant plus aux distributions des populations de référence utilisées dans le calcul de vraisemblance. Pour ces valeurs extrêmes, les

équations sont extrapolées. Actuellement, aucune publication ne permet de vérifier que ces extrapolations dans les zones extrêmes sont correctes. Aussi, tous les industriels appliquent la règle du bornage. L'application de la règle du bornage consiste à calculer le risque de trisomie 21 en prenant en compte la valeur bornée (en MoM) et non la valeur réelle du marqueur (en MoM) si cette dernière est située en-deçà ou au-delà du bornage. Par exemple, si la valeur de PAPP-A est à 0,15 MoM, la valeur prise en compte par le logiciel sera de 0,20 MoM; autre exemple, si la valeur d'hCGβ est à 10,50 MoM, la valeur prise en compte sera 5 MoM pour certains logiciels ou 10,0 MoM pour d'autres. Ce bornage s'applique aussi pour la mesure de CN pour laquelle la borne basse est située à 0,80 MoM et la borne haute à 2,50 MoM ou 5,0 MoM selon le logiciel.

Le **Tableau 1** présente les bornages des quatre logiciels validés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) utilisés en France en 2013 pour le calcul de risque de trisomie 21.

Sur le compte-rendu, un commentaire est ajouté pour préciser qu'un bornage a été appliqué, par exemple :

«*Le risque calculé de trisomie 21 est sous estimé en raison du bornage de la valeur du marqueur XXX à Y MoM*».

Cependant, l'effet du bornage sur le calcul de risque est variable. En effet, si le risque calculé est très loin du seuil de 1/250, le commentaire du bornage n'apporte pas d'élément utile à la conduite à tenir. Par contre, si le risque calculé est proche du seuil de décision (par exemple, 1/251 à 1/300), une prise en charge individuelle de ces patientes doit être envisagée.

Cas de l'expression des marqueurs en degré d'extrêmes (DoE)

Le risque peut aussi être calculé à partir d'un algorithme qui utilise des degrés d'extrême (DoE) au lieu des MoM (couple Kryptor/Fast Screen Pre I plus). Le DoE tient compte de l'évolution de la variabilité du marqueur en fonction de l'âge gestationnel. Il s'appuie sur l'exploitation des percentiles : DoE = -1 correspond au 5^e percentile et DoE = +1 au 95^e percentile. Dans ce système, on admet que toute valeur en dehors de l'intervalle [-1 ; +1] est suspecte. De plus, il n'y a pas de bornage des valeurs de DoE. Les biologistes utilisant ce logiciel ont la possibilité de transformer les DoE en MoM pour faciliter l'interprétation des résultats [2].

Profils atypiques : commentaires et conduite à tenir

Devant des valeurs atypiques d'un ou plusieurs marqueur(s) sérique(s) maternel(s), un commentaire doit être rédigé. Nous proposons ici de discuter les étiologies les plus probables publiées dans la littérature et de proposer des conduites à tenir en fonction des situations rencontrées.

SITUATION 1 : UN SEUL MARQUEUR EST ANORMAL

AFP élevée $\geq 2,50$ MoM. Cette situation concerne 1 % des dossiers (99^e percentile). Le biologiste doit connaître les étiologies et la conduite à tenir afin qu'il puisse en discuter avec le prescripteur. **Mais aucun nom précis de malformation, ou de maladie ne doit être inscrit sur le compte-rendu.**

Exemples de Commentaires :

- *Devant cette AFP élevée, une échographie orientée est souhaitable ;*
- *AFP $\geq 2,50$ MoM : l'avis d'un échographiste spécialisé est souhaitable ;*
- *AFP $\geq 2,50$ MoM : l'avis d'un échographiste spécialisé est souhaitable. En l'absence de signes échographiques, une 2^e prise de sang réalisée dans trois semaines permettra de préciser la conduite à tenir et de calculer un risque de trisomie 21 plus approprié.*

Étiologies à évoquer : Avant d'inscrire le commentaire sur le compte-rendu, le biologiste doit si possible contacter le prescripteur afin de s'assurer qu'un défaut de renseignement de la fiche de liaison n'est pas l'explication simple à la valeur d'AFP élevée, par exemple, grossesse gémellaire, présence d'un jumeau évanescent, erreur de saisie de l'âge gestationnel. Plusieurs étiologies peuvent être mises en évidence par une échographie orientée, mais d'autres non :

- Saignements fœto-maternels traduisant une rupture de la barrière fœto-placentaire ;
- Pathologies fœtales : défaut de fermeture du tube neural, défaut de fermeture de la paroi abdominale (omphalocèle, laparoschisis), kyste du cordon, épidermolyse bulleuse, syndrome néphrotique finlandais et aussi mort fœtale *in utero*.

Conduite à tenir : Le prescripteur doit s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une grossesse gémellaire [3,4] d'une réduction embryonnaire ou de la présence d'un jumeau évanescent [5].

L'échographie recherchera les anomalies morphologiques et appréciera la vitalité fœtale. Si l'échographie est rassurante, on peut alors proposer un suivi de la cinétique de la MoM d'AFP en réalisant un dosage trois à six semaines après le premier dosage (un délai plus court est sans intérêt en raison de la demi-vie très longue de l'AFP) [6,7]. Le médecin indiquera sur sa prescription « dosage d'AFP avec résultat interprété en MoM ». Ce type de dosage ne peut donc être effectué que dans un laboratoire agréé pour les marqueurs sériques maternels du dépistage de la trisomie 21.

Si on note une normalisation de la MoM d'AFP, des saignements fœto-maternels étaient vraisemblablement la cause de l'AFP élevée.

Si l'AFP reste élevée ou augmente, des investigations complémentaires doivent être réalisées, en particulier l'avis d'un des 49 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN). Une amniocentèse peut être nécessaire afin de réaliser un dosage de l'AFP du liquide amniotique (associé à la réalisation du caryotype fœtal). En effet, deux pathologies fœtales rares mais très graves, l'épidermolyse bulleuse et le syndrome néphrotique finlandais, ne sont pas associées à la présence de signes échographiques majeurs.

AFP basse $< 0,25$ MoM. Cette valeur correspond au 1^{er} percentile.

Exemple de Commentaire :

- *AFP très basse (voire indétectable). Un prélèvement de contrôle est souhaitable.*

Étiologies à évoquer : Le biologiste se sera assuré qu'il ne s'agit pas d'une erreur pré-analytique ou analytique, la plus fréquente étant la présence de certains anticoagulants qui interfèrent dans la réaction d'immunoanalyse.

- Trisomie 21 : le plus souvent cette valeur basse est associée à une valeur élevée d'hCG (β), situant la patiente dans le groupe à risque $\geq 1/250$. Cependant, il existe de très rares cas de trisomie 21 caractérisés par une AFP isolément très basse alors que l'hCG est quasi normale. Cette hypothèse ne peut donc être exclue ;
- Trisomie 18 : si l'AFP basse est associée à une hCG β (hCG totale) basse (voir ce paragraphe) ;
- Déficit congénital en AFP : cette situation très rare est à envisager devant une valeur pondérale d'AFP inférieure au seuil de détection de la technique utilisée. Il s'agit d'une curiosité et non d'une pathologie car ce déficit n'est associé à aucune anomalie chez l'enfant ou l'adulte [8].

Conduite à tenir : En cas de valeur effondrée, le biologiste doit demander un prélèvement de contrôle. Si le résultat est identique au précédent, il peut être utile de doser l'AFP par une autre méthode. En cas de valeur confirmée proche de zéro, il s'agit vraisemblablement d'un déficit génétique en AFP [9]. **Le calcul de risque de trisomie 21 est faussé, il ne doit pas être pris en compte.** Il faut remplacer le marqueur AFP par l'estriol pour effectuer un nouveau calcul de risque de trisomie 21.

hCG β ou hCG total $> 2,5$ MoM mais < 5 MoM. Cette situation concerne 10 % des patientes.

Une seule étiologie est à évoquer : la trisomie 21. Si la patiente n'est pas dans le groupe à risque, il faut vérifier tous les facteurs pris en compte dans le calcul de risque (âge maternel, âge gestationnel, tabac, poids maternel, antécédent de trisomie 21). S'il s'agit d'un dépistage intégrant la mesure de CN, vérifier la qualité de l'échographie. Il n'y a pas d'autre conduite à tenir particulière.

hCG β ou hCG totale élevées > 5 MoM mais < 10 MoM.

Cette situation concerne 1 % des patientes.

Deux étiologies sont à évoquer, la trisomie 21 (avec la conduite à tenir définie précédemment), le risque vasculaire

placentaire (RCIU vasculaire, pré-éclampsie dont le risque est corrélé à la valeur d'hCG β en MoM).

hCG β ou hCG totale très élevée (> 10 MoM). Cette situation concerne 0,1% des patientes.

Exemples de Commentaires :

- Si la patiente est dans le groupe à risque accru de T21 (risque $\geq 1/250$) :
 - Commentaire classique correspondant au risque $\geq 1/250$,
 - En cas de doute sur la conservation du prélèvement, notamment si les MoM hCG fraction libre et hCG totale ne sont pas proportionnelles (ratio de 2 à 3), un nouveau prélèvement sera demandé et le commentaire suivant sera indiqué sur le premier compte-rendu « *Il est conseillé de faire un prélèvement de contrôle avant de pratiquer une amniocentèse* »,
 - Si la valeur élevée est confirmée, le commentaire suivant sera indiqué : « *Devant la confirmation de cette valeur d'hCG/hCG β anormalement élevée, la patiente doit être considérée comme appartenant à un groupe à risque accru de trisomie 21* ».
- Si la patiente n'est pas dans le groupe à risque accru de T21 (risque < 1/250) :
 - Commentaire classique correspondant au risque < 1/250 auquel s'ajoute « devant cette valeur élevée d'hCG/hCG β , il est conseillé de faire un prélèvement de contrôle »,
 - Si la valeur élevée est confirmée : « *Devant la persistance de cette valeur d'hCG β /hCG anormalement élevée, une cinétique doit être réalisée. L'avis d'un CPDPN est souhaitable* ».

Étiologies à évoquer : Le biologiste se sera assuré de l'absence d'un problème pré-analytique (élévation de l'hCG β par dégradation de l'hCG totale), par exemple, en dosant l'hCG totale. La valeur en MoM de l'hCG β doit être proportionnelle (ratio des MoM de 2 à 3) à celle de l'hCG totale :

- **Insuffisance rénale maternelle** : au 2^e trimestre, les valeurs d'hCG/hCG β sont augmentées en raison du défaut d'élimination rénale. **Le calcul de risque de trisomie 21 ne doit pas être réalisé.** Le dépistage de la trisomie 21 repose uniquement sur un calcul de risque combinant le risque lié à l'âge maternel au risque lié à la mesure de clarté nucale [10]. À ce jour, aucune étude n'a été réalisée sur les marqueurs du 1^{er} trimestre. Le calcul de risque doit donc être interprété avec prudence en cas d'insuffisance rénale maternelle avec hCG β élevée ;
- Pathologie fœtale ou maternelle : trisomie 21, triploïdie, môle, trisomie 16 confinée au placenta, choriocarcinome, hypertension artérielle, pré-éclampsie, dysfonctionnement placentaire.

Conduites à tenir : Si une amniocentèse est indiquée, la réalisation conjointe d'un caryotype fœtal sur villosités choriales peut être proposée. En effet, l'hCG β a été décrite comme associée à une trisomie 16 confinée au placenta [11]. Cette anomalie strictement placentaire peut conduire

à un retard de croissance *in utero*. Ce caryotype placentaire peut aussi être réalisé à la naissance car il permettra d'expliquer a posteriori le RCIU. En absence d'indication de caryotype et en absence d'explication de cette valeur élevée, le biologiste demande un suivi de la valeur de l'hCG β . Il réalise parallèlement le dosage de l'hCG totale. En effet, l'étude du rapport hCG β /hCG totale permet d'orienter ou au contraire de ne pas être en faveur d'un choriocarcinome [13]. Si l'hCG β persiste > 10 MoM et/ou augmente, la patiente doit être orientée vers un CPDPN pour faire réaliser une échographie pelvienne maternelle à la recherche d'un choriocarcinome. L'augmentation de l'hCG totale orientera plutôt vers une môle. En l'absence de pathologie fœtale et en l'absence de normalisation de l'hCG β , ces patientes doivent être considérées comme à risque de complications obstétricales, de type hypertension artérielle avec ou sans protéinurie, RCIU, accouchement prématuré, mort fœtale [12]. Ces anomalies sont d'autant plus fréquentes que le taux d'hCG est élevé. Cependant, l'hCG β (hCG totale) très élevée est aussi observée dans des grossesses d'évolution normale.

hCG/hCG β basse < 0,25 MoM (quelle que soit la valeur du second marqueur sérique). Cette situation est observée chez 1% des patientes.

Exemple de commentaire :

« *Profil atypique, valeur basse de l'hCG, une échographie orientée (ou spécialisée) est souhaitable* ».

Étiologies à évoquer :

- Trisomie 18 dont le risque est multiplié par 100 avec ce profil biochimique, triploïdie, MFIU récente.

Conduite à tenir : Préconiser une échographie à réaliser avant celle de 22 SA. Trois pathologies sont à rechercher :

- la mort fœtale *in utero* ;
- la trisomie 18 (malformations mais aussi retard de croissance *in utero* isolé qui peut parfois être tardif) ;
- la triploïdie.

PAPP-A élevée $\geq 2,50$ MoM. Cette situation concerne 2% des dossiers.

Exemple de commentaire :

« *Devant cette valeur élevée de PAPP-A, il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une grossesse gémellaire, d'une grossesse avec jumeau évanescent ou d'une réduction embryonnaire. Dans ces différents cas, le calcul de risque au 1^{er} trimestre ne doit pas être utilisé* ».

Étiologies à évoquer :

- Réduction embryonnaire ou jumeau évanescent : le calcul de risque de trisomie 21 est faussement rassurant. Il ne doit pas être utilisé sauf s'il s'agit d'un œuf clair (sac vide) [5]. La PAPP-A se normalise après 4 à 6 semaines. Aussi, le dépistage de la trisomie 21 doit être reporté, le plus souvent au 2^e trimestre en raison de ce délai ;
- Aucune pathologie fœtale n'a été décrite comme associée à une valeur élevée de PAPP-A [14].

PAPP-A basse < 0,25 MoM. Cette situation concerne 1 % des patientes.

Exemple de commentaire :

« Profil atypique, valeur basse de PAPP-A, une échographie orientée (ou spécialisée) est souhaitable ».

Étiologies à évoquer :

- Trisomie 21, trisomie 18, triploïdie ;
- Syndrome de Cornelia de Lange (très rare) ;
- Fausse-couche spontanée, mort fœtale *in utero* ;
- Risque de pré-éclampsie justifiant d'un doppler des artères utérines [15].

Conduite à tenir : Préconiser une échographie à réaliser à 18 SA à la recherche des signes de trisomie 18 (malformations majeures mais aussi retard de croissance *in utero* isolé) ou de Cornelia de Lange [16,17], et un doppler des artères utérines.

Estriol non conjugué bas < 0,30 MoM. Cette situation concerne 0,25 % des patientes.

Exemple de commentaire :

« Profil atypique, valeur basse d'estriol non conjugué, une échographie orientée (ou spécialisée) est souhaitable ».

Étiologies à évoquer :

- Mort fœtale *in utero* ;
- Trisomie 21, trisomie 18, triploïdie ;

- Déficit en sulfatase ou aromatase placentaire (ictyose liée à l'X), syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO), dysplasie septo-optique.

Conduite à tenir : Préconiser un examen clinique de la femme enceinte (virilisation si déficit en aromatase). Échographie à 18 SA.

Estriol non conjugué élevé $\geq 2,50$ MoM. Aucune pathologie fœtale n'a été décrite comme associée à une valeur élevée d'estriol non conjugué.

SITUATION 2 : DEUX MARQUEURS BIOCHIMIQUES ANORMAUX

Les deux marqueurs (PAPP-A et hCG β) sont bas (< 0,50 MoM). Cette situation concerne moins de 2 % des patientes.

Exemple de commentaire :

« Profil atypique : valeur basse des marqueurs. Une échographie orientée (ou spécialisée) est souhaitable ».

Étiologies à évoquer : Le biologiste se sera assuré qu'il ne s'agit pas d'une erreur pré-analytique ou analytique :

- Trisomie 18 dont le risque est ici multiplié par 50 ; triploïdie ; fausse-couche spontanée ; mort fœtale *in utero* ; RCIU ; pré-éclampsie.

Tableau 2 Résumé des profils atypiques et de leurs étiologies les plus fréquentes et de la conduite à tenir.
Summary of abnormal profiles, of their most frequent etiologies and of pregnancy management.

	Étiologies à évoquer et Causes d'erreurs
AFP élevée ($\geq 2,50$ MoM)	Causes d'erreurs : Grossesse multiple non prise en compte, jumeau évanescent, réduction embryonnaire Saignements fœto-maternels Défaut de fermeture du tube neural ; omphalocèle, laparoschisis ; MFIU Syndrome néphrotique finlandais ; épidermolyse bulleuse
AFP basse (< 0,25 MoM)	Trisomie 21 avec AFP isolément basse Si AFP proche de zéro : déficit génétique en AFP
Estriol bas (< 0,30 MoM)	Trisomie 21 ; triploïdie ; trisomie 18 ; MFIU ; déficit en sulfatase ou aromatase placentaire ; syndrome de Smith-Lemli-Opitz
hCG β /hCG totale (> 10 MoM)	<i>Cause d'erreur : grossesse multiple non prise en compte ; insuffisance rénale maternelle</i> Trisomie 16 confinée au placenta ; triploïdie Choriocarcinome, môle Dysfonctionnement placentaire : HTA gravidique, pré-éclampsie
hCG/hCG β (< 0,25 MoM)	Trisomie 18 ; Triploïdie MFIU récente
PAPP-A élevée ($\geq 2,50$ MoM)	<i>Causes d'erreurs : Grossesse multiple non prise en compte, jumeau évanescent, réduction embryonnaire</i> Aucune pathologie fœtale
PAPP-A basse (< 0,25 MoM)	Trisomie 18 ; triploïdie ; trisomie 21 PAPP-A proche de zéro : Syndrome de Cornelia de Lange Risque de pré-éclampsie
2 marqueurs (< 0,50 MoM)	<i>Causes d'erreurs : Une erreur pré-analytique doit être exclue</i> Trisomie 18 ; triploïdie ; MFIU
2 marqueurs ($\geq 2,50$ MoM)	<i>Cause d'erreur : Grossesse multiple non prise en compte</i> Insuffisance placentaire : RCIU, pré-éclampsie ; triploïdie

MFIU : mort fœtale *in utero* ; MoM : multiple de la médiane ; RCIU : retard de croissance intra-utérin.
Les conduites à tenir sont à discuter au niveau des CPDPN. Elles sont évoquées dans le texte.

Pour citer cet article : Muller F, 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), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.05.012>

Conduite à tenir : Préconiser une échographie réalisée avant celle de 22 SA à la recherche des signes de trisomie 18 (malformations fœtales et/ou retard de croissance *in utero*). En raison du risque accru de RCIU ou de pré-éclampsie, en fonction des autres éléments du dossier clinique, une échographie associant la mesure des dopplers des artères utérines et un suivi de la croissance fœtale et/ou un dépistage de la pré-éclampsie peuvent être discutés. NE PAS écrire de nom de maladie dans le commentaire (trisomie 18). NE PAS rendre de calcul de risque de trisomie 18 (en raison du risque de confusion entre le risque de trisomie 21 et le risque de trisomie 18).

Les deux marqueurs sont élevés ($\geq 2,50$ MoM). Cette situation concerne 0,5 à 1 % des dossiers.

Exemple de commentaire :

- Si l'un des marqueurs est l'AFP, le commentaire est celui de l'AFP élevée ;
- Si l'AFP est élevée et le risque de trisomie 21 est $\geq 1/250$, ajouter «*Si une amniocentèse est réalisée, un dosage d'AFP amniotique permettra d'orienter le diagnostic*».

Étiologies à évoquer :

Grossesse multiple non prise en compte dans le calcul de risque. D'autres pathologies peuvent être discutées, mais elles sont rares. Le risque d'insuffisance placentaire (pré-éclampsie) est corrélé à la valeur élevée de l'hCG (hCG β). D'autres causes rares peuvent être observées : triploïdie, trisomie 16 confinée au placenta.

Conduite à tenir : En fonction des autres éléments du dossier clinique, la patiente sera considérée comme appartenant à un groupe de grossesses à risque obstétrical. Une échographie associant la mesure des dopplers des artères utérines et un suivi de la croissance fœtale et/ou un dépistage de la pré-éclampsie peuvent être discutés.

Autres cas. AFP > 2,50 MoM et hCG < 0,25 MoM.

Exemple de commentaire : le commentaire est identique à celui concernant l'AFP isolément élevée.

Étiologies à évoquer :

- Erreur d'âge gestationnel, vérifiez auprès du prescripteur ou de l'échographiste qu'il n'y pas d'erreur de date de début de grossesse. Vérifiez auprès du préleveur qu'il n'y pas d'erreur de date de prélèvement. Corriger le dossier en conséquence ;
- Mort fœtale *in utero*.

Conduite à tenir : Si les informations cliniques sont vérifiées et exactes, une échographie doit être réalisée pour s'assurer de la vitalité fœtale.

Conclusion

La conduite à tenir en cas de marqueurs sériques maternels atypiques peut se résumer de la façon suivante :

- Le clinicien doit systématiquement contrôler les données cliniques à la réception du compte-rendu et plus particulièrement en cas de valeurs atypiques. Toute discordance

doit être signalée au biologiste pour reprendre le calcul de risque ;

- Il faut éliminer une erreur d'âge gestationnel, une grossesse gémellaire non signalée, un jumeau évanescent, une réduction embryonnaire, une insuffisance rénale maternelle ;
- **Les différentes situations**, les commentaires des biologistes et la conduite à tenir sont résumés dans le **Tableau 2**. De nombreuses publications ont étudié l'efficacité, les limites et l'intérêt des marqueurs sériques pour dépister d'autres pathologies [18–20].

Toutes ces situations reflètent parfaitement l'importance du dialogue cliniciens–biologistes en vue d'assurer une prise en charge optimale des patientes.

Références

- [1] Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:15–33.
- [2] Morin JF, Botton E, Jacquemard F, Richard-Gireme A. Prenatal risk calculation: comparison between Fast Screen PreIPlus software and ViewPoint software. Evaluation of the risk calculation algorithms. *Ann Biol Clin* 2013;71:31–8.
- [3] Muller F, Dreux S, Dupoizat H, Uzan S, Dubin MF, Oury JF, et al. Second-trimester Down syndrome maternal serum screening in twin pregnancies: impact of chorionicity. *Prenat Diagn* 2003;23:331–5.
- [4] Garchet-Beaudron A, Dreux S, Leporrier N, Oury JF, Muller F, ABA Study Group, Clinical Study Group. Second-trimester Down syndrome maternal serum marker screening: a prospective study of 11040 twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2008;28:1105–9.
- [5] Spencer K, Stabolidou I, Nicolaides KH. First trimester aneuploidy screening in the presence of a vanishing twin: implications for maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2010;30:235–40.
- [6] Dreux S, Nguyen C, Czerkiewicz I, Schmitz T, Azria E, Fouré MA, et al. Down syndrome maternal serum marker screening after 18 weeks of gestation: a countrywide study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:397e1–5.
- [7] Spaggiari E, Ruas M, Dreux S, Valat As, Czerkiewicz I, Guimiot F, et al. Management strategy in pregnancies with elevated second trimester maternal serum AFP based on a second assay. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:303e1–7.
- [8] Sharony R, Zadik I, Parvari R. Congenital deficiency of alpha fetoprotein. *Eur J Human Genet* 2004;12:871–4.
- [9] Muller F, Dreux S, Sault C, Galland A, Puissant H, Couplet G, et al. Very low alpha-fetoprotein in Down syndrome maternal serum screening. *Prenat Diagn* 2003;23:584–7.
- [10] 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;203:60e1–4.
- [11] Zimmermann R, Lauper U, Streicher A, Huch R, Huch A. Elevated alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin as a marker for placental trisomy 16 in the second trimester? *Prenat Diagn* 1995;15:1121–4.
- [12] Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005;25:949–53.

- [13] Gauchez AS, Dreux S, Stefani L, Mousseau M, Jouk PS, Muller F. Could ovarian choriocarcinoma be detected by maternal serum screening for Down syndrome? *Prenat Diagn* 2007;27:682–4.
- [14] Cuckle H, Arbuzova S, Spencer K, Crossley J, Barkai G, Krantz D, et al. Frequency and clinical consequences of extremely high maternal serum PAPP-A levels. *Prenat Diagn* 2003;23:385–8.
- [15] Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kindom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2010;30:471–7.
- [16] Clark DM, Sherer I, Deardorff MA, Byrne JL, Loomes JM, Nowaczyk MJ, et al. Identification of a prenatal profile of Cornelia de Lange syndrome (CdLS): a review of 53 CdLS pregnancies. *Am J Med Genet* 2012;158A:1848–56.
- [17] Spaggiari E, Vuillard E, Khung-Savatovsky S, Muller F, Oury JF, Delezoide AL, et al. Ultrasound detection of eye lashes: a clue for prenatal diagnosis of Cornelia de Lange syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;241:341–2.
- [18] Hourier S, Salomon LJ, Dreux S, Muller F. Screening for adverse pregnancy outcome at early gestational age. *Clinica Chimica Acta* 2010;441:1547–52.
- [19] Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:918–49 [Revue].
- [20] Dreux S, Olivier C, Dupont JM, Leporrier N, Study Group, Oury JF, et al. Maternal serum screening in cases of mosaïque and translocation Down syndrome. *Prenat Diagn* 2008;28:699–703.