



Dépistage de la trisomie 21 Bilan et perspectives

Corinne SAULT - Laurence GUILLOUX - Sylvie GONZALO
Gérard PERAZZA - Armelle GALLAND

Christine HAMBERGER - Luc DRUART - Marc ROGER - Carole EMILE



La trisomie 21 (T21) est la plus fréquente des trisomies : elle concernait 1 naissance/839 en 1997 et 1/1430 en 2005, 8 ans après la mise en place du dépistage.

L'objectif du dosage des marqueurs sériques maternels (MSM) est de dépister les patientes présentant un risque accru d'attendre un enfant atteint de trisomie 21. Depuis 1997 et conformément à la législation, le risque est calculé au 2^{ème} trimestre de la grossesse (prélèvement entre 14,0 et 17,6 semaines d'aménorrhée (SA)) à partir de l'âge maternel et des MSM. Suite aux recommandations de la HAS « Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 » (juin 2007) [1], les textes de loi sont en cours d'évolution pour intégrer le risque combiné au 1^{er} trimestre de la grossesse et le risque séquentiel intégré au 2^{ème} trimestre ; ces calculs incluent la mesure de la clarté nucale. La réalisation d'un caryotype foetal, seul diagnostic de certitude, est proposé aux patientes « à risque ».

Le dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques concerne toutes les femmes enceintes quel que soit leur âge. Ce test doit être proposé mais n'est pas obligatoire, tout comme l'amniocentèse si la patiente est dans le groupe « à risque ».

Le rôle de l'information délivrée est majeur : l'expression des résultats sous forme de risque, les objectifs et les limites de ce dépistage. Selon les rapports Mattéi (1996) et de la HAS (2007) : l'objectif principal du dépistage de la T21 est « *d'organiser la possibilité d'un choix pour toutes les femmes* », de donner au couple l'opportunité de prendre une décision éclairée.

Calcul du risque

Le calcul de risque [2], effectué par un logiciel (marqué CE et couplé aux réactifs utilisés selon la législation française), exprime un rapport de probabilités pour que le résultat soit associé à une grossesse avec un fœtus porteur ou non de T21.

1. Paramètres de calcul du risque

Ce sont :

- ✓ le risque de trisomie 21 lié à l'âge maternel,
- ✓ les marqueurs sériques maternels (MSM) :
 - au 2^{ème} trimestre de la grossesse :
 - hormone Chorionique Gonadotrope (hCG totale ou β hCG libre),
 - α foetoprotéine (AFP),
 - estriol non conjugué (uE3).
 - au 1^{er} trimestre de la grossesse :
 - *Pregnancy Associated Plasma Protein A* (PAPP-A),
 - β hCG libre.
- ✓ la clarté nucale pour le risque combiné au 1^{er} trimestre de la grossesse et le risque séquentiel intégré au 2^{ème} trimestre (à venir mi-2009).

1.1 Risque lié à l'âge maternel

Age maternel à terme	Risque de T21 au 2ème trimestre
20	1/1538
25	1/1250
30	1/840
31	1/741
32	1/637
33	1/535
34	1/440
35	1/356
36	1/281
37	1/217
38	1/166
39	1/125
40	1/94

1.2 Marqueurs sériques maternels

✓ **AFP** : synthétisée par les cellules du foie fœtal, elle est éliminée dans le liquide amniotique par les urines, puis passe dans le sang maternel par le sang et les membranes. Dès 1972, Brock avait mis en évidence une corrélation entre l'AFP dans le sérum maternel et le risque de spina-bifida. Dans une étude rétrospective (1984), Merkatz montre que l'AFP est souvent diminuée en cas de T21.

✓ **hCG** : elle est sécrétée par le syncytiotrophoblaste. Bogart *et al* en 1987, puis Wald et Cuckle en 1988, montrent, dans une étude rétrospective, que la concentration sérique d'hCG chez les femmes attendant un enfant atteint de T21 est, en moyenne, multipliée par 2.

✓ **β hCG libre** : selon Macri (1990) le taux de détection des T21 est supérieur avec la β hCG libre. C'est également un marqueur du 1^{er} trimestre.

✓ **uE3** : c'est un stéroïde d'origine strictement fœto-placentaire, provenant de la SDHA sécrétée par la surrénale fœtale. En 1988, Canick puis Wald et Cuckle montrent qu'en cas de T21 fœtale, le taux moyen d'uE3 est de 0,72 MoM.

✓ **PAPP-A** : marqueur du 1^{er} trimestre, elle est anormalement diminuée en cas de T21 (médiane MoM : 0,45)

➤ **Expression des résultats des MSM** : après dosage, les MSM sont exprimés en MoM (Multiple de la Médiane pour chaque âge gestationnel), sachant que pour chaque paramètre, la médiane est la valeur telle que 50 % des observations lui soient supérieures et 50 % lui soient inférieures.

➤ **Cinétique des MSM** : entre la 15^{ème} et la 18^{ème} semaine d'aménorrhée, la cinétique des marqueurs dans le sang maternel est la suivante : l'hCG diminue, l'AFP et l'uE3 augmentent, d'où l'importance de la datation échographique de la grossesse et de la date du prélèvement.

➤ **Double ou Triple Test au 2^{ème} trimestre** : à ce jour, 8 laboratoires en France proposent le triple test au 2^{ème} trimestre (dosage des trois marqueurs : hCG ou β hCG + AFP + uE3). L'interprétation de l'uE3 est extrêmement dépendante d'une datation échographique précise de la

grossesse ; la prise de certains médicaments peut également influencer le taux d'estriol ; en conséquence, chez les femmes prenant des antibiotiques de la famille des pénicillines, des barbituriques ou des stéroïdes, le risque doit être calculé sans uE3.

Le taux de dépistage est identique par double ou triple test. Chez Biomnis (Lyon), sur 516 tests avec fœtus atteints de T21 entre 1998 et 2007, 72 % ont été dépistés par le double test et 74 % par le triple test.

2. Facteurs influençant le calcul de risque

Selon les renseignements apportés par le clinicien, des facteurs de corrections vont être appliqués aux marqueurs, ou au risque lié à l'âge, ou bien aux deux.

✓ Facteurs influençant la distribution des marqueurs :

- Le poids maternel [3]. De plus l'intégration du poids dans le calcul minimise l'impact des facteurs ethnique [4] et diabète insulinodépendant.

- Le tabac : influence importante sur l'hCG totale ou la β hCG libre (augmentées), indépendante du nombre de cigarettes fumées quotidiennement [5].

✓ Facteur influençant le risque lié à l'âge :

En cas d'antécédent de T21 (grossesse précédente chez cette patiente exclusivement), le caryotype fœtal est directement pris en charge par les caisses d'assurance maladie (alinéa 3 de l'acte 0041 de la NABM). Dans le seul cas d'un antécédent de trisomie 21 libre et homogène, un risque peut néanmoins être calculé (le logiciel inclut alors une correction sur l'âge maternel) [6].

✓ Facteur influençant la distribution des marqueurs et le risque lié à l'âge :

Gémellité (préciser si grossesse bichoriale ou monochoriale car les facteurs de correction ne sont pas les mêmes [7]).

Remarques

➤ Actuellement la clarté nucale n'est pas intégrée au calcul du risque au 2^{ème} trimestre. Cette mesure sera, sous un certain nombre de conditions liées à l'échographie du 1^{er} trimestre, prise en compte dans le calcul du risque combiné au 1^{er} trimestre de la grossesse ou du risque séquentiel intégré au 2^{ème} trimestre.

➤ Dans le cas d'une grossesse obtenue par FIV ou ICSI, il n'y a pas d'influence sur la distribution des marqueurs sériques, ni sur le calcul du risque. Le dépistage de la trisomie 21 peut être utilisé sans correction particulière chez les patientes ayant eu recours à l'AMP [8, 9].

➤ Réduction embryonnaire, jumeau évanescent : il est important de signaler ce contexte car, avec la lyse fœtale, le taux d'AFP augmente, pouvant occulter un risque positif de T21. Dans ce contexte, les recommandations sont d'éloigner le plus possible la prise de sang de la perte fœtale (3 semaines minimum, 5 semaines si possible) et de suivre la cinétique de l'AFP sur un nouveau prélèvement [10].

Phase pré-analytique : conditions à respecter

✓ Feuille de renseignements

Comme souligné précédemment, un certain nombre de renseignements cliniques sont indispensables au calcul du risque : date de naissance de la patiente, date de prélèvement, âge gestationnel déterminé par échographie, poids de la patiente, tabac, nombre de fœtus, don d'ovocyte (âge de la donneuse), diabète insulinodépendant. Certaines informations sont importantes pour l'interprétation du résultat : notions de jumeau évanescent, réduction embryonnaire ; en cas d'insuffisance rénale chronique, le test est ininterprétable : la diminution de la clairance rénale conduit à une accumulation très importante de l'hCG et de la β hCG libre dans le sang maternel [6].

La feuille de renseignements doit être accompagnée de l'attestation de consultation signée par le médecin et cosignée par la patiente et du consentement à la réalisation de l'analyse signé par la patiente.

✓ Prélèvement

- Les tubes doivent être parfaitement identifiés : des concentrations sériques d'AFP, hCG et uE3 effondrées évoquent une grossesse arrêtée ou une erreur de tube.

- Une interférence est possible avec l'EDTA lorsque sont utilisées des techniques fluorimétriques : dans ce cas, l'AFP et l'hCG sont effondrés, et l'uE3 élevé.

- Le prélèvement, impérativement sur tube sec, doit être centrifugé et décanté le plus rapidement possible après coagulation.

Le sérum, non hémolysé, est conservé à +4°C (si le transport au laboratoire agréé ne dépasse pas 48 h), sinon il est recommandé de le congeler dans les 4 heures.

L'absence d'hémolyse et une décantation/congélation rapide sont importantes pour préserver la molécule de β hCG libre. Les conséquences d'une éventuelle dégradation de l'hCG totale en β hCG libre (liée aux enzymes protéolytiques libérés par les hématies, à une température élevée ou à une contamination bactérienne par contact avec l'atmosphère) sont une augmentation artificielle du taux de β hCG libre et un risque de T21 faussement positif.

Lecture des résultats

La valeur seuil à 2,5 MoM pour l'AFP est l'unique critère ayant fait l'objet d'un consensus. Les autres seuils donnés ci-dessous ont été établis dans notre laboratoire, en déterminant les valeurs des MSM pour lesquelles nous avons constaté un taux de dépistage optimal, tout en inquiétant un minimum de patientes.

1. AFP élevée

➤ Quel seuil ?

L'arrêt de 1997 (dépistage T21) ne précisait aucun seuil réglementaire pour l'AFP. En 2005 (Congrès Médecine Fœtale Morzine), un consensus a établi un seuil à 2,5 MoM, précisant « qu'en cas d'AFP élevée, une échographie orientée était souhaitable » [11]. En effet, un seuil à 2,5 MoM correspond à 1% des patientes pour 80 % de dépistage des anomalies. Le choix d'un seuil à 2,0 MoM aurait généré 10 % d'échographies pour 90 % de dépistage, et n'était donc pas justifié.

➤ Que doit-on évoquer ? [10]

○ **Jumeau évanescant ou réduction embryonnaire** : la lyse fœtale entraîne une libération massive d'AFP. Or la $\frac{1}{2}$ vie de l'AFP est longue (21 jours *versus* $\frac{1}{2}$ vie hCG : 3 jours). Si le contexte n'est pas signalé ou non connu, le taux d'AFP temporairement élevé, peut masquer un risque positif de T21. Il est donc important d'informer le biologiste, si possible de donner la date approximative de la perte fœtale, de respecter un délai minimum de 3 à 5 semaines entre la perte fœtale et le test, et de suivre la cinétique de l'AFP.

- **Effraction fœtale** : malformations du tube neural, malformations de la paroi abdominale (omphalocèle, laparoschisis), effraction cutanée (épidermolyse bulleuse), syndrome néphrotique finlandais.
- **Effraction de la barrière fœto-placentaire** : saignements.

➤ Quelle conduite tenir ?

Une échographie orientée est indiquée, à la recherche d'un spina-bifida de type méningocèle ou myéloméningocèle, d'une anencéphalie, d'une exencéphalie, d'un omphalocèle ou d'un laparoschisis.

Les pathologies plus difficiles à mettre en évidence sont les saignements fœto-maternels, une épidermolyse bulleuse ou un syndrome néphrotique finlandais. Dans ce contexte, il est recommandé de suivre la cinétique de l'AFP sur un 2^{ème} prélèvement effectué 2 à 3 semaines plus tard.

- **Si la valeur revient à la normale**, il s'agissait d'un problème transitoire. Un test de Kleihauer positif signera l'existence de saignements ;
- **Si le taux d'AFP reste élevé après 3 semaines**, il convient de demander un conseil génétique et de discuter une amniocentèse pour dosages d'AFP, d'acétylcholinestérase et de protéines spécifiques dans le liquide amniotique.

2. AFP élevée ($\geq 3,50$ MoM), hCG faible ($\leq 0,20$ MoM) et uE3 faible ($\leq 0,10$ MoM)

Ces résultats évoquent une souffrance fœtale (fausse couche, mort fœtale *in utero*). Dans ce contexte, une échographie est recommandée pour s'assurer de la vitalité fœtale [10].

3. hCG élevée

➤ Quel seuil ?

Il n'y a pas de réglementation définissant un seuil d'alerte. Nous savons qu'une β hCG élevée ($\geq 2,5$ MoM) est observée dans 5 % des grossesses et une β hCG très anormalement élevée (≥ 10 MoM) dans 0,2 % des grossesses (0,05 % des grossesses au laboratoire Biomnis Lyon sur plus de 700 000 dossiers).

➤ **Que doit-on évoquer ? [12]**

- Une insuffisance rénale maternelle. Dans ce cas, le calcul du risque est ininterprétable, car l'hCG est faussement augmentée par défaut d'élimination ;
- Un dysfonctionnement placentaire : une hypertension gravidique avec insuffisance placentaire d'origine hémodynamique (pré-éclampsie,...), une anomalie chromosomique confinée au placenta (trisomie 16), un choriocarcinome ou une môle.

➤ **Quelle conduite tenir ?**

- Effectuer un caryotype : si le risque est positif, une amniocentèse est proposée ;
- Une échographie fœtale pour surveillance de la croissance fœtale ;
- Une échographie orientée sur la morphologie du placenta et un Doppler des artères utérines pour évaluer la structure et les résistances vasculaires.
- Si l'hCG est très élevée (≥ 10 MoM), il convient d'observer la cinétique d'évolution des valeurs et faire le rapport β hCG/hCG. Ce rapport est généralement différent de 1 dans les choriocarcinomes.
- Un caryotype sur villosités chorales peut être utile si le caryotype sur liquide amniotique est normal alors qu'il existe un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Une anomalie confinée au placenta (trisomie 16 en mosaïque) peut être envisagée.

4. AFP élevée ($\geq 2,50$ MoM) et β hCG élevée ($\geq 2,50$ MoM)

En première intention il faut penser à une gémellité non prise en compte dans le calcul de risque. Ce type de profil évoque un risque de triploïdie. Si le risque est positif (hCG élevée), la réalisation du caryotype peut permettre d'avancer dans le dépistage. Une échographie est également conseillée (cf AFP élevée §3.1 ou hCG élevée §3.3).

5. hCG faible ($\leq 0,20$ MoM) ou hCG et AFP $\leq 0,50$ MoM [13,14]

Ces résultats évoquent une trisomie 18 ou une triploïdie. Ce type de profil biologique ne constitue pas en soi une indication d'amniocentèse. La conduite à tenir est de réaliser une échographie, si possible avant celle de 22 SA, à la recherche de signes de trisomie 18, en particulier un RCIU.

6. AFP isolément effondrée ($\leq 3 \mu\text{g/l}$ ou kU/l) [15]

Ce résultat évoque un déficit congénital en AFP, très rare (1/100 000), sans conséquence péjorative pour le fœtus.

La conduite à tenir est tout d'abord de vérifier le résultat au plan analytique et de contrôler sur une deuxième prise de sang (prélèvement sur plasma EDTA et utilisation d'une technique fluorimétrique ?). Dans ce contexte d'AFP effondrée, le calcul du risque de T21 est faussé ; un calcul avec hCG et uE3 peut être envisagé, couplé à une échographie pour évaluer la vitalité fœtale.

7. Estriol isolément effondré ($\leq 0,10$ MoM)

Ce résultat évoque un syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) ou une ichtyose liée à l'X (déficit en sulfatase placentaire). Une consultation en génétique médicale est recommandée. Une échographie est indiquée (présence de signes échographiques en cas de SLO, absence en cas d'ichtyose liée à l'X) ainsi qu'une analyse biochimique du liquide amniotique.

A RETENIR

Ne pas se contenter de la seule lecture du risque de T21

- ✓ **Vérifier l'exactitude de tous les paramètres cliniques : ils interviennent autant dans le calcul de risque que les dosages biologiques**
- ✓ **En cas de risque de trisomie 21 $\geq 1/250$: se demander si ce résultat est lié au risque lié à l'âge de la patiente ou à un marqueur anormalement élevé (β hCG) ou bas (AFP et/ou estriol)**
- ✓ **Apporter une attention particulière au risque lié à l'AFP**
- ✓ **Analyser les valeurs anormalement élevées ou basses (en MoM) de chacun des marqueurs**

Bilan du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels au 2^{ème} trimestre de la grossesse – Année 2007

Biomnis Lyon (Corinne Sault, Laurence Guilloux, Sylvie Gonzalo, Gérard Perazza, Armelle Galland) et Paris (Christine Hamberger, Luc Druart, Marc Roger)

Ce bilan a pu être réalisé avec la participation des prescripteurs, lesquels nous ont retourné **72%** des issues de grossesse.

1. Patientes de moins de 38 ans

Le taux d'amniocentèses induites par les Marqueurs Sériques Maternels (MSM) au 2^{ème} trimestre de la grossesse (MSM 2T) est de **7,80 % (5,70%** chez les patientes de moins de **35 ans**).

147 cas de trisomie 21, sur un total de 187, ont été dépistés par les MSM 2T, soit un **taux de dépistage de 78,61 %**. Sur ces 147 dossiers, seuls 10 fœtus avaient une clarté nucale (CN) ≥ 3 mm à l'échographie de 11-13 SA.

Sur les 40 dossiers ne présentant pas de risque au niveau biochimique, 8 patientes ont été dépistées par l'échographie du 2^{ème} trimestre (ECHO 2T), soit **83 % de dépistage pour MSM 2T + ECHO 2T**. 6 patientes ont eu un caryotype, pour indication non précisée, soit au total **86 % de dépistage**.

La Valeur Prédictive Positive (VPP) est de **1/112**, c'est à dire que le test a généré 112 amniocentèses pour dépister une trisomie 21. Cette VPP diminue régulièrement depuis la mise en place de la mesure de la CN. En effet, actuellement, les patientes ayant une clarté nucale anormalement élevée se voient directement proposer l'amniocentèse (les marqueurs sériques ne sont généralement pas prescrits). Il faut tout de même préciser que la VPP des MSM 2T reste meilleure que la VPP liée au seul âge de la patiente (1/200 à 38 ans).

Les issues de grossesse pour les 187 patientes avec fœtus atteint de T21 sont les suivantes : 157 IMG (Interruption Médicale de Grossesse), 1 MFIU (Mort Fœtale *In Utero*) et 2 FCS (Fausse Couche Spontanée),

2 patientes « perdues de vue », 25 naissances dont 8 souhaitées en ayant connaissance de l'atteinte fœtale.

2. Patientes de 38 ans et plus

Sur 42 cas de trisomie 21, 41 ont été détectés par les marqueurs sériques (**97,62% de dépistage**).

La HAS, dans ses recommandations « Evaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21 » (juin 2007), considère que « la proposition de réalisation d'un diagnostic prénatal d'emblée pour les femmes de 38 ans et plus, sans offre de recours préalable au dépistage, n'est plus justifiée » [1]. Il faut néanmoins attendre la parution du nouveau décret, s'appuyant sur ces recommandations, avant d'appliquer cette mesure.

3. AFP $\geq 2,5$ MoM

Les causes d'une AFP $\geq 2,5$ MoM peuvent être une malformation fœtale (défaut de fermeture du tube neural, anomalie de la paroi abdominale, syndrome néphrotique, épidermolyse bulleuse) ou des saignements fœto-maternels [10].

Sur un total de 1665 patientes dont le résultat montrait une AFP $\geq 2,5$ MoM, 27 malformations du tube neural, 8 anomalies de la paroi abdominale et 3 anomalies placentaires ont été diagnostiquées (VPP : 1/44).

4. AFP ≤ 3 kU/l

En 2007, nous avons eu 2 dossiers de ce type ; il s'agissait d'un déficit congénital en AFP non péjoratif pour le fœtus [15].

5. Autres anomalies du caryotype

Des anomalies autres que la trisomie 21 ont été repérées par un risque positif ou par un marqueur anormalement faible ou élevé :

- ✓ **Trisomie 18** : 6 dossiers présentant, soit un risque positif, soit une β hCG libre faible avec ou sans AFP faible [13, 14].

- ✓ Triploïdie : 13 dossiers avec une β hCG libre très faible ou, au contraire, très élevée [12, 14].
- ✓ Autres trisomies :
 - Trisomie 22 en mosaïque : 1 cas
 - Trisomie partielle 22 et 11 : 1 cas
 - Trisomie 15 : 1 cas
 - Trisomie 20 en mosaïque : 2 cas
- ✓ Anomalies gonosomiques dépistées (indication de caryotype devant un risque positif) :
 - Syndrome de Turner : 12 cas dont 9 en mosaïque
 - Syndrome de Klinefelter : 7 cas dont 1 en mosaïque
 - 47,XYY : 1 cas
 - 47,XXX : 6 cas
- ✓ Anomalies déséquilibrées dépistées (indication de caryotype devant un risque positif) :
 - Délétion du bras long du chromosome 4
 - Délétion du chromosome 5
 - Délétion du chromosome 9 : 1 cas
 - Délétion du bras long du chromosome 13 : 1 cas
 - Syndrome Pallister-Killian : 2 cas
 - Dérivé 12 d'une translocation 11-12 : 1 cas

6. Surveillance obstétricale

Les marqueurs sériques peuvent inciter à une surveillance obstétricale accrue, notamment devant un profil de type AFP élevée, hCG faible et éventuellement estriol non conjugué faible. Les dossiers avec mort fœtale *in utero* ou fausse-couche spontanée présentent, pour la plupart, ce type de profil.

Perspectives

1. Perspective immédiate (mi-2009)

✓ Dépistage combiné de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre incluant dans le calcul l'âge maternel, la mesure de la clarté nucale (effectuée dans des conditions réglementées) et le dosage de marqueurs sériques du premier trimestre de la grossesse. Le prélèvement est effectué entre 11,0 SA et 13,6 SA ce qui correspond à une Longueur Cranio-Caudale (LCC) de 45 à 84 mm.

Les marqueurs biologiques à doser sont la PAPP-A (*Pregnancy Associated Plasma Protein A*), anormalement diminuée en cas de T21 (médiane MoM : 0,45) et la β hCG libre, anormalement augmentée en cas de T21. En outre, ces marqueurs permettent d'évoquer, devant des valeurs très faibles, un risque de trisomie 18, de triploïdie, de mort *in utero* ou de pré-éclampsie.

Il faut toutefois insister sur les variations importantes des concentrations sériques de ces marqueurs autour de la 12^{ème} SA, ce qui impose une datation extrêmement précise de l'âge gestationnel en fonction de la LCC.

Comme pour le 2^{ème} trimestre, il est fondamental de respecter le couple réactif/ logiciel pour le calcul des MoM et du risque. A ce jour, 3 fournisseurs sont agréés pour le 1^{er} trimestre (BRAHMS, PerkinElmer, Siemens).

Si le risque est positif ($\geq 1/250$), il doit être proposé un prélèvement de villosités choriales (pertes fœtales : 1 à 1,5 %) ou une amniocentèse différée (pertes fœtales : 0,5 à 1 %).

L'objectif de la stratégie combinée au premier trimestre est de diminuer le nombre d'amniocentèse.

✓ Dépistage séquentiel intégré au 2^{ème} trimestre, pour les patientes ayant eu une mesure de clarté nucale faite dans les conditions requises, mais n'ayant pas de prise de sang dans les temps. Il sera alors possible d'associer la clarté nucale avec les MSM du 2^{ème} trimestre, toujours avec les logiciels agréés et couplés aux réactifs utilisés.

2. Nouveaux marqueurs à l'étude

Ce sont des marqueurs du 1^{er} trimestre mais également de prééclampsie.

✓ La PP13 (*Placental Protein 13*) : d'origine placentaire. Dosée au 1^{er} trimestre, la PP 13 semble être un marqueur précoce de prééclampsie (*Median MoM* : 0,07) [16].

✓ L'ADAM 12 (*a disintegrin and metalloprotease*) : la concentration sérique de cette protéase placentaire, produite par les trophoblastes, diminue au 1^{er} trimestre en cas de T21. La combinaison des dosages de PAPP-A et ADAM 12 à 8-9 SA pourrait permettre d'identifier 91 % des fœtus atteints de T21, avec un taux de faux positif de 5 %. Des études complémentaires sont nécessaires pour valider ces résultats.

Références

1. <http://www.has-sante.fr>. Evaluation des Stratégies de dépistage de la trisomie 21.
2. Moineau MP, Guenet D, Codet JP, Morin JF. Estimation du risque de trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels. Principe du calcul de risque. *Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie* 2005;64:13-17.
3. Brochet C, Bernard M. Influence du poids maternel sur les marqueurs sériques maternels dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 fœtale au 2^{ème} trimestre de la grossesse. *Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie* 2008;75:1-3.
4. Brochet C, Bernard M. Influence de l'ethnie sur les marqueurs sériques maternels utilisés pour le dépistage de la trisomie 21 au 2^{ème} trimestre de la grossesse. *Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie* 2006;67:31-32.
5. Dancoine F. Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : influence du tabagisme actif. *Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie* 2006;66:22-24.
6. Poloce F, Chambon V. Conséquences des pathologies maternelles sur le dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels. *Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie* 2006;65:14-16.
7. Muller F, Dreux S, Dupoizat H, Uzan S, Dubin MF, Oury JF, Dineon B, Dommergues M. Second-trimester Down syndrome maternal serum screening in twin pregnancies: impact of chorionicity. *Prenat Diagn* 2003;23:331-335.
8. Muller F, Dreux S, Lemeur A, Sault C, Desgrès J, Bernard MA, Giorgetti C, Lemay C, Mirallié S, Beauchet A, French Collaborative Group. Medically assisted reproduction and second-trimester maternal serum marker screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23:1073-1076.
9. Le Meur A, Aidenbaum JC. Marqueurs sériques de la trisomie 21 fœtale et assistance médicale à la reproduction. *Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie* 2005;64:18-19.
10. 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.
11. Subtil D, Broussin B, Dommergues M, Bidat L, Sault C, Bernard M, Muller F. Valeurs normales des marqueurs sériques maternels : quel compte rendu ? *Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie* 2006;65:17-18.
12. Guibourdenche J, Lacroix I. Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 fœtale : conduite à tenir devant une hCG élevée. *Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie* 2007;69:33-36.
13. Muller F, Sault C, Lemay C, Roussel-Mizon N, Forestier F, Frenco JL, ABA Collaborative Group. Second trimester two-step screening using maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2002;22:605-608.
14. 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.
15. 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.
16. Nicolaidis KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meuri H, Tal J, Cuckle HS. A novel approach to first trimester screening for early eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:13-17.