

## Aspects du dépistage de la Trisomie 21(T21)

Le syndrome de Down ou mongolisme est une maladie congénitale, décrite **par Down en 1866** due à une anomalie chromosomique, liée à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. Cette anomalie chromosomique qui survient chez le père ou la mère au moment de la formation des gamètes a été identifiée en **1958 par Lejeune** (trisomie 21, T21).

La \*prévalence, tous âges confondus, est classiquement estimée à environ 1 pour 1000 naissances.

La réalisation du caryotype permet d'établir avec certitude la présence du chromosome surnuméraire et d'établir **un \*diagnostic de la T21**. Néanmoins du fait de son coût et des risques liés au prélèvement des cellules fœtales par amniocentèse ou à partir des villosités chorionales, le diagnostic n'est réalisé que sur des fœtus dont le risque d'être trisomique est élevé.

Par convention le risque est dit élevé lorsque la probabilité de T21 est supérieure à 1/250 (0,4%), risque calculé au cours d'un **\*dépistage prénatal**.

Depuis 1997, **le dépistage prénatal** de la T21 fait l'objet d'un encadrement réglementaire en France. Le dosage d'au moins 2 marqueurs sériques maternels doit être proposé systématiquement à toute femme enceinte au 2<sup>nd</sup> trimestre de la grossesse, précisément entre 14 semaines d'aménorrhée (SA) et 17 semaines d'aménorrhée (SA) + 6 jours

À partir de ces dosages, de l'âge gestationnel, de l'âge et du poids de la mère, on calcule un risque combiné qui autorise la pratique du diagnostic prénatal.

### 1. Les différents aspects du dépistage de la T21 en France

- **L'âge gestationnel** s'exprime en **\*Semaines d'Aménorrhée révolues (SA)** soit le nombre de jours à partir du premier jour des dernières règles normales. Le terme est fixé à **284 jours** soit 40 SA + 4 jours.

Si l'âge gestationnel est inconnu et/ou pour le confirmer, on utilise une détermination par échographie de différents paramètres de l'embryon et notamment entre 6 et 12 SA, la **\*Longueur Crânio-Caudale (LCC)**. L'échographie permet une appréciation plus précise de l'âge gestationnel que la date des dernières règles.

- **3 échographies** sont proposées à la femme enceinte

- **première échographie : 12-14SA (trimestre 1)**
- **seconde échographie 22-24SA (trimestre 2)**
- **troisième échographie 32-34SA (trimestre 3)**

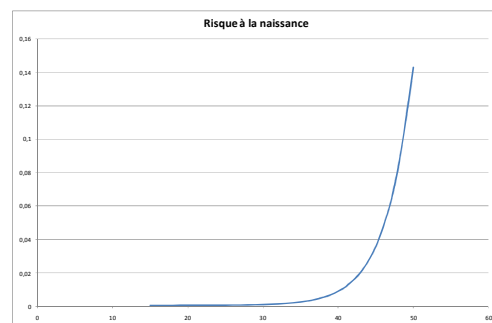
#### 1.1. Trois types d'indicateurs

Plusieurs types d'indicateurs peuvent être pris en compte dans le calcul du risque d'avoir un enfant trisomique :

- **âge de la mère** : le doc 1 montre des données statistiques sur les risques de T21 liés à l'âge de la mère au moment de la naissance du bébé (*livre TS Hatier p 246*).

**Doc 1 : relation entre la T21 et l'âge maternel.**


Age maternel (ans)	Risque à la naissance en 1/X	Age maternel (ans)	Risque à la naissance en 1/X	Age maternel (ans)	Risque à la naissance en 1/X
15	1587	27	1204	39	145
16	1562	28	1123	40	111
17	1562	29	1020	41	85
18	1562	30	909	42	64
19	1538	31	793	43	49
20	1538	32	680	44	37
21	1515	33	570	45	28
22	1492	34	471	46	21
23	1449	35	381	47	16
24	1408	36	304	48	12
25	1351	37	240	49	9
26	1282	38	187	50	7



**- clarté nucale (CN) mesurée au premier trimestre de la grossesse**

La **\*clarté nucale** est un petit décollement de la peau présent au niveau de la nuque de tous les embryons mesuré lors de la première échographie entre 10SA à 14SA. Une CN trop épaisse traduit un risque important de la T21 : la normalité étant de 1,5mm.

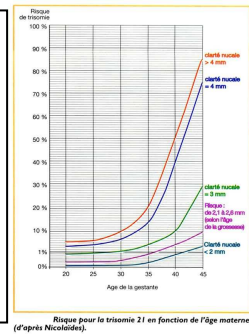
**Doc 2 : échographie et CN**



La CN est la distance mesurée entre les 2 lignes blanches (D1) au niveau de la nuque ; Ici D1 = 1,1mm

**Doc 3 : Risque de T21 en fonction de la CN et de l'âge de la mère.**

- « orange » CN > 4 mm
- « bleu » CN = 4 mm
- « vert » CN = 3 mm
- « rose » CN = 2,1 à 2,6 mm
- « turquoise » CN < 2 mm



**-\*marqueurs sériques maternels (MSM), hCG et AFP, mesurés au cours du second trimestre grossesse**

L’\***AFP**, protéine fœtale fabriquée par le foie passe du sang fœtal dans le liquide amniotique par les urines du fœtus, puis dans le sang maternel au travers du placenta. Les observations ont montré que **la concentration d’AFP est basse** dans une population de mères porteuses de bébés trisomiques

L’\***hCG**, Human Chorionic Gonadotrophin est une hormone sécrétée par le placenta.

Les observations ont montré que **la concentration de hCG est élevée** dans une population de mères porteuses de bébés trisomiques, tout comme la **fraction β libre de l’hCG**.

D’autres marqueurs sériques sont aussi dosés au cours **du premier trimestre** de la grossesse : **PAPP-A, fraction β–hCG** et font l’objet de nouveaux protocoles de dépistage combinant ces MSM avec la clarté nucale qui pourraient à terme remplacer le dépistage utilisé dans le cadre réglementaire de 1997, peut être dès 2009.

**1.2. Dépistage des marqueurs sériques au cours du deuxième trimestre de grossesse**


**1.2.1. Confirmer l’âge gestationnel**

La longueur crânio-caudale (LCC) est la longueur entre l’extrémité du crâne et l’extrémité postérieure. Cette mesure est faite lors de la première échographie et permet de confirmer l’âge gestationnel, établi à partir du premier jour des dernières règles qui précèdent la fécondation.

Âge (SA)	LCC (mm)
7	9
8	16
9	23
10	31
11	42
12	53

**Doc 4 : relation entre âge et LCC moyen**

**Doc 5 : échographie et mesure de la LCC**



- 1 : crâne
- 2 : partie caudale
- 3 : liquide amniotique
- 4 : utérus

**1.2.2. Dosages et calculs**

**Dosages**

Le dépistage de la T21 à partir des MSM est proposé à toutes les femmes enceintes. Il est pris en charge à 100% par l’assurance maladie mais n’est pas obligatoire.

**Date de prélèvement du sang :** comprise entre 14SA + 0j et 17SA + 6j (2<sup>nd</sup> trimestre)

Au cours d’une consultation médicale le prescripteur (médecin ou sage-femme) donne à la femme enceinte toutes les informations concernant ce dépistage.

La femme enceinte prend connaissance d’un document (voir document joint) qu’elle signe : elle atteste de son consentement au prélèvement sanguin et au dosage des MSM ainsi que de sa connaissance de l’interprétation du risque calculé et des limites du dépistage. 60% de T21 sont ainsi décelées. (Cf document en annexe)

**Les concentrations en MSM évoluent au cours de la grossesse.**

À une date de grossesse donnée, pour une femme de poids donné, les résultats des dosages des MSM sont transformés en **\*Multiple de la Médiane (MoM)**.

**Exemple :** on dispose des résultats d'un nombre  $2N$  de patientes, à 15 semaines de grossesse par exemple. On classe ces valeurs par ordre croissant ; la médiane est la  $N^{\text{ème}}$  valeur (environ 50% des valeurs sont situées au dessus de la médiane et 50 % au dessous). À cette valeur médiane (à titre d'exemple, 30 UI/ml) on attribue conventionnellement la valeur de **1 MoM**

Toutes les autres valeurs sont calculées par rapport à cette médiane :  $10\text{UI.mL}^{-1}$  devient  $10/30 = 0,33$  MoM,  $75\text{ mL}^{-1}$  devient  $75/30$  soit  $2,5$  MoM,  $60\text{UI.mL}^{-1}$  devient  $60/30 = 2$ MoM.

**Les concentrations des MSM évoluent en fonction du poids de la mère :** pour l'AFP par exemple, elle diminue quand la masse corporelle augmente ; en intégrant le poids maternel on corrige l'hémodilution ou l'hémoconcentration due aux poids extrêmes. Ces variations peuvent aller jusqu'à plus ou moins 40% de la médiane.

Par exemple:

- pour un âge gestationnel  $x$ , une concentration donnée d'AFP correspond à 1MoM chez une femme de 65 kg
- pour un même âge gestationnel, la même concentration d'AFP correspond à 1,3 MoM chez une femme de 40 kg
- pour un âge gestationnel  $x$ , une concentration donnée d'AFP correspond à 0,8 MoM chez une femme de 90 kg
- pour un âge gestationnel  $x$ , une concentration donnée d'AFP correspond à 0.65 MoM chez une femme de 130 kg

### Calculs

Ils sont basés sur la comparaison de 2 populations de femmes enceintes à une date donnée (l'une composée de femmes normales, l'autre composée de mères porteuses d'enfants trisomiques) dans lesquelles chacun des marqueurs a été mesuré.

Les marqueurs sériques ayant des propriétés d'indépendance, les facteurs peuvent être multipliés.

### 2. Résultats du dépistage

En France, le calcul du risque tient compte des facteurs MSM, de l'âge de la femme enceinte, de son poids et de l'âge de sa grossesse.

La combinaison des 3 facteurs de risque (âge maternel au moment du prélèvement, AFP et HCG) permet d'estimer un **\*risque** global.

**Si le risque est supérieur à 1/250 (0,4%), le test est dit positif et une amniocentèse est proposée à la femme.**

**Si le risque est inférieur à 1/250, le test est dit négatif et l'amniocentèse n'est pas proposée.**

Le caryotype du fœtus est réalisé sur des cellules fœtales prélevées lors de l'amniocentèse : il permet de **diagnostiquer avec certitude** si l'enfant est trisomique.

Les risques de fausses couches dues à l'amniocentèse **bien qu'étant compris entre 0,5 et 1%** sont à prendre en considération.

Par exemple en France, chaque année **11000 amniocentèses** sont pratiquées ce qui entraîne entre **55 et 110 fausses couches**.

### Bilan

Au cours des 10 dernières années le taux de couverture du dépistage prénatal de la T21 est passé en France de 70 à 80%.

95% des femmes dépistées (risque  $\geq 1/250$ ) acceptent de faire un diagnostic prénatal.

On s'achemine vers un dépistage de MSM au 1<sup>er</sup> trimestre, combiné à la mesure de la CN ce qui permettrait de passer plus précocement au diagnostic prénatal. Pour cela, il est encore nécessaire de bien préciser les conditions de mesure de la CN par les gynécologues et de valider les modèles de calcul du risque combiné.