

L'article de l'équipe de K Nicolaidis paru dans le Lancet est l'exemple type de la validation d'un test en recherche

La simulation de la deuxième partie de l'article correspond à l'utilisation d'un test en routine clinique (ici c'est une simulation qui demande validation+++)

Cet article est l'archétype de l'article bien fait et utilisant les bases statistiques simples mais efficaces

L illustre parfaitement la petite mise au point statistique que je vous ai envoyé et en avance la deuxième et troisième partie de celle-ci

Vous aurez noté l'utilisation des rapports de vraisemblance et des intervalles de confiance

Sur le plan médical, cet article semble être (sous réserves de confirmation d'autres équipes) un article clé, un tournant dans le dépistage de la trisomie 21 en regroupant la totalité du problème à T1

Ceci est souligné par les commentaires associés de Howard Cuckle himself

A lire et à relire

Accès gratuit sur le Lancet

<http://www.thelancet.com/journal/vol358/iss9294/artid/18359>

Ph Coquel 20 11 01

Test :

Absence de visualisation des OPN sur une coupe échographique sagittale du fœtus réalisée entre 11 et 14 SA immédiatement avant une biopsie de trophoblaste

L'axe du faisceau US doit être parallèle aux OPN. Il convient de différencier la ligne cutanée échogène des OPN. Il est recommandé d'incliner doucement la sonde de part et d'autre pour bien différencier la peau des OPN

La présence ou l'absence des OPN est notée. Aucune mesure n'est faite

Aucun échec dans le recueil des mesures

La technique (sus pubienne ou endo) n'est pas précisée

Population étudiée :

Fœtus considérés à haut risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel et de l'épaisseur nucale selon les données de Nicolaidis parue dans le Lancet en 1998 et devant subir une biopsie de trophoblaste

Cette population est homogène, les sujets sains ayant les mêmes caractéristiques que les trisomiques par ailleurs .

Elle est de 701 fœtus observés entre janvier et octobre 2001. (685 singletons et 8 gemellaires dichorioniques)

603 fœtus étaient normaux, 59 trisomiques 21 et 39 présentaient des anomalies chromosomiques diverses (20 trisomie 18, 8 Sd de Turner, 4 trisomie 13, 4 XXX, 2 Sd de Klinefelter, 1 triploidie)

Un test de Mann Whitney U montre l'absence de différences au sein des deux groupes pour l'âge médian maternel, l'épaisseur de la nuque et le CRL selon le fœtus a ou non des OPN visibles

Gold Standard :

Analyse caryotypique sur Biopsie du trophoblaste

Résultats

L'étude porte uniquement sur trisomie 21 et fœtus normaux à l'exclusion des autres anomalies

Age médian maternel : 38 (17-48)

CRL : 65 mm (45-84)

SA : 12 (11-14)

	Tri 21	Normaux
Absence OPN	43	3
Présence OPN	16	600
	59	603

Sensibilité	0.7288	
Spécificité	0.9950	
LR +	145.76	50-434 avec IC 95%
LR-	0.0272	0.18-0.40 avec IC 95%
Indice de Youden	72.38	

Discussion

Ce test effectué chez des fœtus à haut risques apparaît utile :

Sa spécificité est excellente

Sa sensibilité est moyenne

Le rapport de vraisemblance positif indique que l'absence de visualisation d'OPN multiplie par 145 fois le risque de trisomie 21

Le rapport de vraisemblance négatif montre que la visualisation des OPN divise par 2.7 le risque de trisomie 21

La visualisation des OPN chez 99.5% des fœtus normaux est compatible avec les données histologiques et radiographiques de fœtus avortés qui montrent l'apparition des OPN à 42 mm de CRL avec une croissance linéaire pendant la grossesse

Encouragés par les résultats du test, l'équipe effectue alors une **simulation** informatique en reprenant la base de données multicentrique de l'article de 1998 portant sur 326 fœtus trisomiques 21 et 94476 fœtus normaux (screening par age maternel et épaisseur nucale) et en utilisant les résultats du nouveau test portant sur les OPN.

Classiquement, ils utilisent alors pour chaque cas le risque calculé selon l'age et l'épaisseur nucale et le multiplient par le rapport de vraisemblance approprié pour la présence ou l'absence des OPN. Ceci est possible puisque la présence ou non des OPN est indépendante de l'épaisseur nucale.

Les calculs effectués indiquent le nouveau risque pour chaque fœtus des deux tests combinés et les taux de sensibilité et de faux positifs pour chaque niveau de risque choisi (1/20 à 1/1000)

Pour un risque accepté de 1/300 (en clair le fœtus a une chance sur 300 d'être trisomique 21)

Risque	Age et Nuque		Age, nuque et OPN	
	Se (%)	Fx positifs (%)	Se(%)	Fx positifs(%)
1/300	82.21	8.28	92.02	3.02

De même, si l'on fixe un taux de faux positifs acceptés de 1%, la sensibilité passe de 57 à 86 % et de 75 à 95 % si le taux est de 1%. (En annexe le tableau complet)

Ainsi, actuellement pour un taux accepté de 5% de faux négatifs, la sensibilité des différents test est de :

Age maternel	30%
Age maternel et dosages sériques de T2	60-70%
Age maternel et clarté nucale T1	75%
Age maternel, clarté nucale à T1, dosages sériques à T1	85%

Les résultats de la simulation effectuée avec les résultats du nouveau test OPN suggèrent que : La sensibilité du test « Age maternel, clarté nucale T1 et OPN à T1 » atteindrait 85 % AVEC un taux de faux positifs réduits à 1%. E donc une réduction de 5 fois du taux d'interruption de grossesse après BT et du coût total des procédures

Si l'on rajoute à ce test, le dosage sérique à T1, il est possible que la sensibilité dépasse 90% avec un taux de faux positifs de 1% . Il est indispensable de confirmer et de valider avant l'indépendance marqueurs sériques et OPN. Ceci est fortement probable mais demande confirmation (qui est en cours)

Les auteurs insistent sur la nécessité d'une formation des échographistes pour l'utilisation de ce signe et d'une confirmation de leurs résultats et de leur simulation par des études de dépistage multicentrique (ce qui est en cours) avant de les utiliser dans un dépistage de masse

Annexe

Risk cutoff	Nuchal translucency screening		Nuchal translucency and nasal bone screening	
	Sensitivity (%)	False-positive rate (%)	Sensitivity (%)	False-positive rate (%)
1 in 20	57.36	0.98	81.90	0.62
1 in 35	62.88	1.35	85.89	1.02
1 in 50	65.03	1.76	86.81	1.30
1 in 100	72.09	3.01	88.65	1.64
1 in 150	74.54	4.32	89.26	1.98
1 in 200	77.30	5.71	90.18	2.37
1 in 250	80.67	7.08	91.41	2.68
1 in 300	82.21	8.28	92.02	3.02
1 in 500	85.58	14.00	92.94	4.37
1 in 1000	92.33	27.40	94.79	8.15

Table 2: **Estimated sensitivity and false-positive rate for risk cutoffs in screening for trisomy 21 by maternal age, nuchal translucency thickness, and presence or absence of the nasal bone by comparison with the results obtained in a multicentre study of screening by maternal age and fetal nuchal translucency thickness**