

"PRIMUM NON NOCERE"

A ma Compagne, qui supporta le dépistage.

A ma Mère, qui échappa au dépistage.

Au Pr I. NISAND pour m'avoir initié à la rigueur scientifique et à la statistique médicale.

Au Pr J-M BOURGEOIS pour m'avoir ouvert très confraternellement les colonnes de sa revue EGEO.

Au Pr Y. VILLE pour son travail de formation et pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son service.



PLAN

REMERCIEMENTS

PRÉAMBULE

INTRODUCTION

MATÉRIEL ET MÉTHODE

- 1) ETUDE DE KADIR
- 2) ETUDE DE THILAGANATHAN

RÉSULTATS

- 1) ETUDE DE KADIR
- 2) ETUDE DE THILAGANATHAN

DISCUSSION

- a) SUR LES PUBLICATIONS
 - A) ETUDE DE KADIR
 - B) ETUDE DE THILAGANATHAN
- 2) SUR LES BASES STATISTIQUES

PROPOSITION : LE RISQUE INTÉGRÉ

LA TRAGÉDIE

- 1) UN RÉSULTAT QUE MAINTENANT IL SAIT FAUX
- 2) UN RISQUE AJUSTÉ SELON DES BASES SCIENTIFIQUES COHÉRENTES

RÉSERVES PRATIQUES

- 1) NÉCESSITÉ D'AVOIR LE FACTEUR DE CONCENTRATION DE LA CN
- 2) PRÉCAUTIONS MÉTHODOLOGIQUES
 - 3) FORMALISER LA PROCÉDURE
 - 4) SYNTHÈSE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES : rappels de quelques définitions statistiques
théorème de BAYES
calcul du risque de T21 par la clarté nucale
calcul du risque de T21 par les marqueurs sériques

RÉSUMÉ ET MOTS-CLEFS

ABSTRACT AND KEY-WORDS

PRÉAMBULE

L'objectif de ce mémoire est de fournir au Praticien toutes les informations, les sources et les données nécessaires à la compréhension et à la mise en place d'un programme cohérent et intégré de dépistage des T21.

Comme il ne s'agit pas de comparer les deux méthodes, nous ne parlerons pas des Praticiens qui ne proposent qu'un seul type de dépistage : marqueurs sériques ou clarté nucale.

Sont considérés comme connus :

- 1) les effets de l'âge maternel sur l'évolution des prévalences des T21
- 2) la technique de mesure de la clarté nucale selon NICOLAIDES
- 3) les critères d'utilisation des marqueurs sérologiques
- 4) la différence entre examens de dépistage et examens de diagnostic
- 5) les techniques de recueil des cellules foetales

A noter dès maintenant que le terme risque sera souvent confondu avec celui de côtes ou odds même s'ils n'ont pas tout à fait la même valeur.

Si des rappels sur les notions statistiques et épidémiologiques sont nécessaires au lecteur, il peut consulter avec profit les mises au point au chapitre "annexes" en fin de mémoire.

INTRODUCTION

Le dépistage des enfants porteurs de trisomie 21 (T21), est dans une situation incontrôlée en France.

En effet, on assiste actuellement à une utilisation non coordonnée des deux techniques de dépistage les plus efficaces, la clarté nucale et les marqueurs sériques, source d'une inflation préoccupante des actes invasifs.

Historiquement, la première d'entre elle, suite aux travaux de CUCKLE et WALD, est basée sur le dosage de marqueurs sériques (MS) maternels (BENATTAR³) : HCG, alpha-foeto-protéine, etc.

Outre le fait d'être basé sur des références statistiques solides (CUCKLE⁶, WALD²⁶), ce dépistage a bénéficié d'une importante campagne médiatique associée à un encadrement législatif (agrément des laboratoires, archivage-traitement des données, formalisme de la procédure d'information de la patiente, etc) (TAIEB²⁴). Et il est admis au remboursement par la Sécurité Sociale en cas de seuil supérieur à 1/250.

Ces facteurs, pas forcément tous très objectifs, en ont rapidement fait la méthode de référence aux yeux des médecins et de leur patientes.

La mesure de la clarté nucale (CN) embryonnaire vers 12 semaines d'aménorrhée (SA) est la deuxième grande méthode de dépistage.

Plus récente, elle nous vient également des pays anglo-saxons avec NICOLAIDES et ses collaborateurs de Londres.

Ils ont fourni un travail remarquable à plus d'un titre et d'une grande cohérence scientifique (SNIJDERS^{16, 17}, SPENCER¹⁹).

La qualité des publications de cette équipe, présentant initialement la technique comme manichéenne, binaire, avec un seuil fixe de positivité à 3 mm, associée à la forte culture échographique française avec des praticiens de bon niveau, tous médecins ou sage-femmes, ont favorisé sa diffusion rapide, sans formation spécifique, sans audit, sans formalisme, en parallèle au dépistage sérologique.

Ainsi, le paysage français du dépistage des T21 est-il actuellement caractérisé par deux niveaux de sélection successifs :

un premier par la CN à 12 SA

suivi par un deuxième avec les MS à 15/18 SA

Une étude du caryotype foetal est proposée aux femmes dont l'embryon a une CN à 3 mm, ou un seuil de risque par les MS supérieur à 1/250, ainsi qu'à toutes celles dont on a majoré l'anxiété. Soit pas loin de 10% des patientes enceintes pour 1998 (Dr AUDIBERT communication personnelle, NISAND¹³).

C'est l'application sereine du principe "bretelles et ceinture".

Or, si cette conduite semble présenter à première vue une sécurité et une efficacité maximales, elle a en fait des répercussions négatives inquiétantes quant à l'efficacité du dépistage des T21 qui n'est pas réductible à sa seule sensibilité.

Dans un premier temps, nous allons démontrer, au travers de l'analyse de 2 publications et d'un développement statistique, que ce dépistage en 2 temps tel qu'il se pratique actuellement en France entraîne d'importantes erreurs dans l'estimation réelle du risque de T21.

Cela est dû, pour une faible part, à l'utilisation inadéquate de la CN avec un seuil fixe à 3 mm. Cette méthode trop manichéenne a été abandonnée depuis quelques temps déjà par les équipes de référence au profit d'un calcul de risque modulé en fonction de l'épaisseur de la CN, de l'âge embryonnaire et surtout de l'âge de la patiente, en application du raisonnement bayésien (SNIJDERS¹⁶).

Mais, cette fausse estimation est surtout liée au calcul erroné du risque des MS par les laboratoires de sérologie à cause de l'effet de 1er dépistage de la CN entraînant une diminution importante de la valeur prédictive positive des MS source d'une augmentation des faux positifs (MALONE¹¹).

Outre l'énorme anxiété que cela génère, ces actes invasifs ont un coût :

1) humain : pertes foetales estimées, jusqu'à preuve du contraire, entre 0,5 à 1% des actes (TABOR²⁰) soit 375 à 750 foetus sains par an, donnant un rapport d'un foetus sain perdu pour 2 T21 dépistés. Certains évoquent le chiffre de 2% de pertes foetales (NISAND¹³) . Quelques soient les chiffres exacts il est difficile d'accepter la perte iatrogène de foetus sains.

2) financier : à raison de 3100 francs environ par caryotype.

3) médico-légal : obligation de fournir des informations qui sont fausses, bien involontairement.

Dans un 2ème temps, nous proposerons une méthode statistique simple à appliquer permettant de re-calculer le risque des MS en intégrant celui fourni par la CN, gommant ainsi l'effet négatif de premier filtre et ramenant le taux de faux positifs des MS à un niveau plus raisonnable.

MATERIEL ET METHODE

Nous allons présenter deux publications (KADIR¹⁰, THILAGANATHAN²²) faisant état d'un effet négatif sur la valeur informative d'une mesure de risque de T21 par les MS après un premier niveau de dépistage par la CN.

Les biais, de recrutement par exemple, sont réels et ne sont pas niés par les auteurs. Ces études n'ont d'autre but que de répondre à la question : "un dépistage préalable par la CN entraîne-t-il une modification des capacités informatives des MS ?"

Ces travaux se contentent de constater la baisse d'efficacité des MS mais ne proposent aucune mesure correctrice utilisable en pratique.

1) ETUDE DE KADIR

Hôpital universitaire, durée de 24 mois en 2 périodes (dépistage par MS sur 1 an puis par CN et MS sur 1 an également), moyenne d'âge des patientes non indiquée avec amniocentèses si :

- CN 99^{ème} centile pour la LCC, indépendamment de l'âge maternel
- MS avec seuil 1/250

2) ETUDE DE THILAGANATHAN

Hôpital universitaire, durée de 16 mois, moyenne d'âge des patientes de 28,8 ans avec amniocentèses si :

- CN à toutes les patientes (méthode de Nicolaides) seuil à 1/200
- MS avec seuil fixé à 1/300
- Proposée systématiquement aux femmes de 37 ans et plus

RESULTATS

1) ETUDE DE KADIR (tableau 1)

a) Première période

2540 patientes subissent le dépistage par les MS
244 sont positives (9,6%) dont 237 faux positifs (9,3%)
7 T21 sur 8 sont dépistés (87,5%)
Rapport de vraisemblance : 9,378 (87,5/9,3)
Valeur prédictive positive : $7/244 = 1/35$

b) Deuxième période

1302 patientes acceptent le dépistage par la CN
17 sont positives (1,3%) dont 12 faux positifs (0,9%)
5 T21 sur 6 sont dépistés (83%)
Rapport de vraisemblance : 92,222 (83/0,9)
Valeur prédictive positive : $5/17 = 1/4$

Tableau 1 : résultats de l'étude de KADIR

| | DÉPISTAGE PAR LA CN | | | | | DÉPISTAGE PAR LES MS | | | | |
|-----------|---------------------|-----|------|------|-----|----------------------|-------|------|-----|--------------|
| | Nbre | Ss | F + | LR | VPP | Nbre | Ss | F + | LR | VPP |
| Période 1 | - | - | - | - | - | 2540 | 87,5% | 9,3% | 9,4 | 1/35 |
| Période 2 | 1302 | 83% | 0,9% | 92,2 | 1/4 | 2236 | 50% | 9,9% | 5 | 1/223 |

CN : clarté nucale

Nbre : nombre de patientes

MS : marqueurs sériques

Ss : sensibilité

F + : faux positifs

LR : likelihood ratio ou rapport de vraisemblance

VPP : valeur prédictive positive

2236 subissent le dépistage par les MS (dont un certain nombre, non précisé, ont déjà eu une sélection par la CN)
223 sont positives (10%) dont 222 faux positifs (9,9%)
1 T21 sur 2 est détecté (50%)
Rapport de vraisemblance : 5,05 (50/9,9)
Valeur prédictive positive post-MS : 1/223

2) ETUDE DE THILAGANATHAN (tableau 2)

2920 patientes ont une étude effective de la CN
147 ont un risque CN > 1/200 (5%) dont 142 faux positifs (4,86%)
5 T21 sur 7 sont dépistés (71%)
Rapport de vraisemblance : 14,61 (71/4,86)
Valeur prédictive positive post-CN : 5/147 soit 1/29

Puis,

1904 de ces 2920 patientes (65%) ont ensuite un dépistage par MS
143 ont un risque > 1/200 (7,5%) dont 142 faux positifs (7,45%)
1 T21 supplémentaire sur les 2 restants est dépisté (50%)
Rapport de vraisemblance : 6,71 (50/7,45)
Valeur prédictive positive post-MS : 1/144

Tableau 2 : résultats de l'étude de THILAGANATHAN

| DÉPISTAGE PAR LA CN | | | | | DÉPISTAGE PAR LES MS | | | | |
|---------------------|-----|------|------|-------------|----------------------|-----|-------|-----|--------------|
| Nbre | Ss | F + | LR | VPP | Nbre | Ss | F + | LR | VPP |
| 2920 | 71% | 4,9% | 14,6 | 1/29 | 1904 | 50% | 7,45% | 6,7 | 1/144 |

CN : clarté nucale

Nbre : nombre de patientes

MS : marqueurs sériques

Ss : sensibilité

F + : faux positifs

LR : likelihood ratio ou rapport de vraisemblance

VPP : valeur prédictive positive

DISCUSSION

1) SUR LES PUBLICATIONS

a) Kadir

Cet auteur montre bien que le dépistage préalable des T21 par la CN entraîne des répercussions sur le rapport de vraisemblance, la VPP et le rapport coût/efficacité du dépistage par les MS au second trimestre.

Il explique, sans développer, que le dépistage par les MS étant appliqué à une population à taux diminué de T21, un test sérique considéré comme positif aura une valeur indicative de T21 beaucoup plus faible qu'avant que la CN ne soit utilisée.

Il précise que ses résultats ne lui apparaissent pas surprenant quand on connaît la dépendance de la valeur prédictive envers la prévalence.

Kadir et coll. remarquent que les variables CN et MS étant indépendantes les unes des autres (elles ne dépistent pas les mêmes T21), il serait possible de les combiner en un risque individuel ramenant le taux de faux positifs des MS au minimum souhaité.

Dans cette étude pilote, il est noté une augmentation des procédures diagnostiques invasives source potentielle de pertes foetales, sans gain diagnostique proportionnel parce que les résultats biochimiques n'étaient pas ajustés par la mesure de la CN.

Sans que l'on sache clairement si l'auteur évoque les MS du 1er ou du 2ème trimestre, il conclut que le moyen optimal pour informer les patientes du risque de T21 serait de leur fournir un risque individuel unique en combinant le risque CN à celui des MS.

En conclusion, démonstration est faite d'une large baisse des capacités informatives des MS après un 1er filtre par la CN.

Les MS gardent leur indication sous réserve d'un ajustement.

Cette publication britannique, est la seule qui évoque les problèmes de rapport coût/efficacité (223 amniocentèses pour dépister un seul T21).

La perte induite de foetus sains est également suggérée.

b) Thillaganathan

Dans cette étude, la CN avec seuil à 1/200 dépiste 5 des 7 T21 pour un taux de caryotypes de 147 donnant une VPP de 1/29.

Les auteurs estiment que la VPP des MS seuls est également de 1/50.

Par contre, au vu des résultats du 2ème temps du dépistage par les MS après CN, la VPP des MS n'est plus que de 1/143 soit 3 fois moins.

En conclusion, les positifs de la CN ajoutés aux positifs des MS donnent un total de 17,5% de faux positifs.

Cette étude démontre clairement la chute de la valeur informative des MS si on ne tient pas compte de la baisse de prévalence des T21 entraînée par le dépistage préalable par la CN.

Néanmoins l'utilisation successive des deux dépistages a permis de dépister la moitié des T21 non découverte par la mesure de la CN.

2) SUR LES BASES STATISTIQUES

La réalité épidémiologique d'un effet qualitativement négatif de la mesure de la CN sur l'efficacité des MS est acquise.

Nous allons maintenant en préciser les raisons à l'aide d'un bref développement statistique illustré d'un exemple.

Cela nous permettra, dans un deuxième temps, de proposer un modèle d'ajustement du risque sérologique pour obtenir un risque intégré de T21.

Il faut se rapporter au théorème de BAYES (cf annexe) et à ce que l'on nomme plus généralement le "raisonnement bayésien" (GRENIER⁹) qui permet de calculer une valeur prédictive individualisée après passage d'un test de dépistage.

Ce théorème est à la base de la méthode de calcul du risque individuel par les MS et la CN.

Il démontre que, pour un patient donné, la prévalence pré-test d'une maladie est modifiée par le test de dépistage en prévalence post-test encore appelée valeur prédictive :

Prévalence à priori ---> test de dépistage ---> prévalence à postériori

Le test de dépistage entraîne un effet de concentration (ou de dilution) et d'individualisation du risque.

Le rapport de la valeur prédictive post-test sur la prévalence initiale pré-test est appelé "facteur de concentration (ou de dilution) du test".

Le raisonnement bayésien permet alors d'établir la formule suivante :

| |
|---|
| $\text{prévalence post-test} = \text{prévalence pré-test} \times \text{facteur de concentration}$ |
|---|

En partant de la prévalence initiale de la maladie dans la population à laquelle appartient le patient, il est possible, connaissant le facteur de concentration du test, de calculer le risque individuel post-test.

Comme démontré en annexe, en situation de faible prévalence initiale, le facteur de concentration peut-être assimilé au rapport de vraisemblance ou likelihood ratio et être remplacé par celui-ci :

| |
|--|
| $\text{Risque individuel post-test} = \text{prévalence pré-test} \times \text{likelihood ratio}$ |
|--|

Cependant, un calcul précis des risques ou lorsque les prévalences initiales sont fortes, nécessite :

- soit de transformer les risques en odds (cf annexe)
- soit d'utiliser la formule de BAYES (cf annexe)

La connaissance de ces LR, encore appelés "modificateurs de risque" (REYNOLDS¹¹) est donc fondamentale pour le calcul du risque post-test.

C'est, in fine, l'information essentielle que fournissent les dosages des MS (BENATTAR³, TAIEB²¹).

Ce LR est ensuite appliqué au risque (ou à son odds) de base de T21 fonction de l'âge de la patiente selon la formule que nous venons d'établir :

| |
|---|
| Risque post-test = risque dû à l'âge x likelihood ratio du marqueur |
|---|

Ou,

| |
|---|
| Odds post-test = Odds dû à l'âge x likelihood ratio du marqueur |
|---|

C'est la base du calcul pour l'obtention du risque par les MS avec comme prévalence d'entrée, le risque de T21 en fonction de l'âge de la patiente au terme de la grossesse où est réalisé le dépistage (CUCKLE⁷).

La méthode de dépistage par la CN mise au point par l'équipe de NICOLAIDES utilise également ces LR. Ce qui en fait la méthode incontournable d'utilisation de la CN (SNIJDERS^{16, 17}).

Sous réserve de l'indépendance des tests entre eux, l'utilisation des LR permet une application séquentielle (GRENIER⁹) des marqueurs avec en prévalence initiale la valeur prédictive du test précédent ou son odds :

| |
|---|
| Risque dû à l'âge maternel x LR marqueur 1 = risque posttest 1 Risque posttest 1 x LR marqueur 2 = risque posttest 2 = Risque final |
|---|

L'analyse séquentielle avec les LR permet donc de combiner âge maternel, MS et marqueurs échographiques pour peu que ces derniers fournissent un likelihood ratio (BAHADO-SINGH^{1,2}, NYBERG¹⁴, VINTZILEOS²³).

De plus, cette modélisation issue du théorème de BAYES permet de comprendre les raisons de variations de la valeur prédictive avec la prévalence.

A facteur de concentration ou de vraisemblance identique, il est maintenant aisé de constater que si le risque pré-test diminue, le risque post-test ou valeur prédictive positive fera de même.

En appliquant cela au dépistage séquentiel des T21 tel qu'il est actuellement pratiqué, on comprend maintenant pourquoi KADIR et THILAGANATHAN trouvent un effondrement des VPP des MS après passage par le 1er filtre de la CN.

Les MS utilisent comme prévalence pré-test des T21 celle liée à l'âge de la patiente et non pas celle obtenue après passage au travers du filtre de la CN à savoir le risque post-clarté nucale.

Il devient maintenant évident que ces MS fournissent un résultat innocemment mais malheureusement faux.

Le tableau 3 avec un exemple numérique illustre bien la situation.

On y voit qu'il y a ainsi 5 fois moins de T21 (1000/200) que prévu au moment du dépistage par les MS.

A likelihood moyen et constant, ajusté à 10 par exemple pour simplifier, le laboratoire prendra le risque pré-test de 1/700.

Il calculera un risque sérologique de : $(1/700) \times 10$ soit 1/70.

Alors qu'épidémiologiquement, le risque pré-test sérologique réel est beaucoup plus faible, à 1/3500.

Ce qui devrait donner en appliquant les bonnes prévalences un risque sérologique de : $(1/3500) \times 10 = 1/350$.

Si on applique le recalcul conseillé dans le chapitre suivant au risque des MS, on obtiendra : $1/70 \times 0,2 = 1/350$.

Ce risque sérologique recalculé correspond bien à celui que nous aurions obtenu si nous avions pris directement les bonnes prévalences pré-tests.

Tableau 3 : dépistage séquentiel intégré et non intégré*

| 700 000 patientes | MS seuls | CN+MS intégrés | CN+MS non intégrés |
|------------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Prévalence moyenne de T21 | 1/700 | 1/700 | 1/700 |
| Nombre T21 | 1000 | 1000 | 1000 |
| Dépistés par CN (Ss 80%) | - | 800 | 800 |
| Restent après CN | - | 200 | 200 |
| Prévalence pré-MS | 1/700 | 1/3500 | 1/3500 |
| Facteur de concentration CN | | | 0,2 |
| Likelihood des MS | 10 | 10 | 10 |
| Risque sérologique moyen | $(1/700) \times 10 = 1/70$ | $(1/3500) \times 10 = 1/350$ | $(1/700) \times 10 = 1/70$ |
| Re-calcul du risque sérologique | | | $(1/70) \times 0,2 = 1/350$ |

MS : marqueurs sériques

CN : clarté nucale

Ss : sensibilité

Likelihood ratio : facteur ou rapport de vraisemblance

* l'utilisation des odds ne change rien au résultat en pratique

PROPOSITION : LE RISQUE INTÉGRÉ

Ainsi, il suffirait d'utiliser le risque de T21 post-CN en lieu et place de celui lié à l'âge pour rectifier l'erreur dans le calcul du risque des MS.

Nous renvoyons le lecteur au mode de calcul du risque de T21 par la mesure de l'épaisseur de la clarté nucale tel que développé en annexe (BRIDERON^{4, 5}).

Brièvement, plus l'écart à la médiane est important plus le taux de vrais positifs augmente permettant de calculer des LR de plus en plus grands au fur et à mesure que la CN s'épaissit (SNIJDERS^{16, 17}).

Ce LR est appliqué au risque donné par l'âge de la patiente :

$$\text{Risque post-clarté nucale} = \text{risque dû à l'âge} \times \text{LR de la CN}$$

Ou en utilisant les odds :

$$\text{Odds post-clarté nucale} = \text{Odds dû à l'âge} \times \text{LR de la CN}$$

Dans le but de calculer un risque intégré, nous proposons de considérer tout simplement la CN comme un 4ème marqueur (ou un 3ème si la sérologie ne comporte que 2 marqueurs).

Et de l'intégrer comme pour un MS, par l'intermédiaire de son LR (CUCKLE⁷, SNIJDERS¹⁶, DOWN'S SYNDROME NEWS⁸) :

$$\text{Risque intégré} = (\text{risque dû à l'âge} \times \text{LRMS}) \times \text{LRCN}$$

Comme le risque des MS correspond à (risque du à l'âge x LRMS), il suffira de le multiplier par le LR de la CN (CUCKLE⁷, SNIJDERS¹⁷) :

$$\text{Risque intégré} = (\text{risque des MS}) \times \text{LR de la CN}$$

Ce qui donnera plus précisément si on utilise les odds :

$$\text{Odds intégré} = (\text{Odds des MS}) \times \text{LR de la CN}$$

Ce qui revient, en pratique, à diviser le dénominateur du risque sérologique ou de son odds par le likelihood ratio de la CN (il faut donc que la CN fournisse un likelihood ratio) :

$$\text{Risque intégré} = 1/X/\text{LR de la CN pour } 1/X = \text{risque des MS}$$

Figure 1 : Formule d'intégration

$$\text{RISQUE INTÉGRÉ} = \text{RISQUE des MS} \times \text{LR de la CN}$$

Pour un risque des MS sous la forme $1/X$ cela donnera : $\text{LR} \times (1/X)$ soit

$$\text{RISQUE INTÉGRÉ} = 1/(X/\text{LR de la CN})$$

En cas d'utilisation de l'Odds des MS sous la forme $1/(X-1)$ on aura :

$$\text{ODDS INTÉGRÉ} = 1/[(X-1)/\text{LR de la CN}]$$

Voici un exemple illustrant cette méthode d'ajustement :

1er temps :

- données : 34 ans, LCC : 56 mm, CN : 1,5 mm, LR : 0,28
- calcul rapide : risque dû à l'âge à 12 SA = 1/430
likelihood ratio : 0,1931
risque post-CN = 1/430/0,1931 soit **1/2227**
- calcul précis : odds dû à l'âge à 12 SA = 1/430-1 = 1/429
likelihood ratio : 0,1931
odds post-CN = 1/(430-1)/0,1931 soit 1/2222
risque post-CN = 1/(2222+1) = **1/2223**
- conclusion : patiente non éligible pour un caryotype foetal

2ème temps

- les données : risque sérologique à 15 SA : 1/100

(obtenu d'après un risque initial dû à l'âge de 1/430 alors que le vrai risque pré-test est le post-CN de 1/2227)

- conclusion provisoire : patiente à risque
- re-estimation du risque : risque intégré = 1/(100/0,1931) = **1/518**
- calcul précis : risque post-MS : 1/100
odds post-MS : 1/(100-1) = 1/99
LR : 0,1931
odds intégré = 1/(100-1)/0,1931 = 1/513
risque intégré = 1/(513+1) = **1/514**

(c'est le résultat que le laboratoire aurait fourni directement s'il avait utilisé comme risque ou odds pré-test le risque post-CN en lieu et place du risque dû à l'âge)

- conclusion : la patiente sort de la zone éligible pour un caryotype

LA TRAGÉDIE

Le praticien doit donc maintenant faire un choix entre deux situations.

a) un résultat qu'il sait faux

Cette erreur de calcul bien qu'involontaire pose un problème face à nos obligations informatives : comment conseiller valablement une patiente avec des chiffres qui ne sont pas exacts ?

C'est un risque médico-légal tout à fait d'actualité.

Au regard de la législation, cela ne nécessite peut-être même pas qu'une anomalie de la gestation suite à un geste invasif se produise pour qu'il devienne effectif. Une Association de défenses de patients pourraient très bien engager une procédure judiciaire uniquement sur la base d'une prise de risque injustifiée.

De plus, ces risques erronés ont des conséquences médicales qu'un médecin qui se réfère au rationalisme scientifique en proposant ces dépistages ne peut négliger intellectuellement.

En effet, il va proposer des indications abusives d'amniocentèses ou de biopsies de trophoblaste (le risque corrigé est souvent bien plus faible que le risque sérologique initial) en s'appuyant sur des chiffres qu'il sait faux avec un phénomène d'addition des faux positifs de la CN à ceux des MS.

Ces gestes invasifs sont dangereux et les complications nombreuses : fausse-couches tardives (0,5 à 1% des actes voire jusqu'à 2% pour certains auteurs (NISAND¹³) donnant 2 foetus sains perdus pour 1 seul T21 dépisté), rupture prématurée des membranes, accouchements prématurés avec ses séquelles, infections materno-foetales, augmentation du risque d'incompatibilité sanguine foeto-maternelle, etc (TABOR²⁰).

Ils sont difficiles à gérer : indication tardive à 17 SA, réponse lente, échecs de prélèvements, échecs de culture, faux négatifs incompréhensibles pour la patiente (mosaïque, erreur de laboratoire, confusion avec les cellules maternelles, etc (SOURNIES¹⁸).

Ils sont chers : 3100 F par amniocentèse rendant ridicule le procès qui est fait sur l'utilisation abusive des échographies obstétricales autrement plus informatives et nécessaires.

Ils sont anxiogènes : 55 à 75 000 amniocentèses en 1998.

Une femme enceinte sur 10 ne dort plus jusqu'au résultat de son amniocentèse voire jusqu'à l'accouchement. Quel prix humain quand on sait l'absence d'indication habituelle, en terme de risque objectif, de ces actes.

Et cette association non ajustée des deux méthodes de dépistage, comme il n'y a que peu d'augmentation de la sensibilité, n'empêchera pas la naissance de l'enfant trisomique (30% de faux négatifs) source de beaucoup de désillusions y compris, de nouveau, médico-légales.

Enfin et pour en terminer avec cette liste des inconvénients, il ne faut pas oublier que cette technique de dépistage des T21 par les MS n'est pas validée puisqu'appliquée à des populations différentes de celles retenues dans les grandes études initiales de CUCKLE, WALD, etc, (pas de dépistage préalable par la CN).

Bref, respecter à la lettre le chiffre et la conclusion imprimés du laboratoire agréé ne met ni à l'abri du médico-légal, ni de l'échec, ni de l'incohérence scientifique.

b) un risque ajusté selon des bases scientifiques cohérentes

Il est évident qu'il faut de toute urgence trouver une solution pour intégrer dépistage CN et MS sous peine d'en discréditer injustement la valeur (MALONE¹⁰).

Bien qu'également non validé par une solide et large étude épidémiologique de haut niveau de preuve, l'ajustement proposé dans ce mémoire est une solution qui paraît acceptable provisoirement.

En effet, sa justification s'appuie sur des bases statistiques largement et quotidiennement utilisées en médecine scientifique : qualités intrinsèques (sensibilité, spécificité), variation de la valeur informative d'un test en fonction de la prévalence de la maladie recherchée dans la population étudiée, théorème de BAYES, Odds, etc.

On retrouve plusieurs publications qui proposent de re-calculer le risque sérologique avec la CN dont celle du père du dépistage par les MS et de l'utilisation des likelihood ratios (CUCKLE⁷) mais également avec d'autres marqueurs échographiques, telles la longueur humérale (VINTZILEOS²³), l'épaisseur de la nuque foetale, selon le principe retenu dans ce mémoire (BAHADO-SING^{1, 2}).

Par ailleurs, il existe également des études portant sur des recrutements régionaux avec des échantillons modérés compte-tenu des faibles prévalences de T21 dans la population générale mais qui montrent malgré tout qu'il est possible de globaliser les deux dépistages (CN au 1er et MS au 2ème trimestre) avec des résultats conservés en terme de sensibilité (TAIEB²¹).

Il n'y a d'ailleurs aucune raison d'une diminution d'efficacité quand on sait que la sensibilité du dépistage initial par la CN selon la technique de NICOLAIDES est déjà de 77% pour 5% de faux positifs au seuil de 1/200 (SNIJDERS¹⁷).

La cohérence scientifique est meilleure entraînant un taux de faux positifs plus acceptable et limitant au strict minimum les pertes foetales.

On rappelle que dans le cas d'une utilisation séquentielle non intégrée des deux dépistages les faux positifs de la CN (5%) et ceux des MS (6 à 7%) s'additionnent pour donner un taux de 11 à 12% injustifiable.

La qualité de l'information fournie à la patiente paraît beaucoup plus facile à démontrer en cas de difficultés médico-légales.

Bien entendu, le risque de naissance d'un enfant atteint de trisomie (30% des cas) persiste. Il faut toujours prendre soin d'en informer précisément la patiente et les correspondants.

In fine, comme toujours dans le cadre du diagnostic prénatal et de l'établissement d'une relation de préférence (SOURNIES¹⁹), c'est à la femme enceinte de décider et nous ne devons que lui proposer cette méthode d'ajustement qui en l'état n'est qu'une solution provisoire.

Il me semble cependant qu'il est de notre responsabilité de lui soumettre cette alternative en mettant en exergue la relative faiblesse de la valeur informative du dépistage sérologique à cause de l'effet de 1er dépistage par la CN.

Cela apparaît comme plus juste sur le plan scientifique et médical.

Et permet, à mon sens, de mieux respecter nos obligations informatives.

Deux grandes études prospectives et multicentriques, en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis, sont actuellement en cours avec association des deux méthodes de dépistage, en aveugle, c'est à dire sans tenir compte de la CN jusqu'à l'obtention du résultat des MS.

RÉSERVES PRATIQUES

1) Nécessité d'avoir le facteur de concentration de la CN

L'utilisation de cette méthode de recalcul de risque n'est possible qu'à la condition que la mesure de la CN fournisse un likelihood ratio.

Cela rend obsolète le dépistage de T21 basé sur un seuil d'épaisseur fixe type 3 mm, qui ne fournit pas de likelihood ratio mais une réponse en tout ou rien.

Seule la technique mise au point par NICOLAIDES permet d'obtenir ces LR qui varient en fonction de l'épaisseur de la CN et de l'âge de la grossesse.

Pour le cas le plus fréquent où l'échographe se contente d'écrire la valeur de la CN mesurée sur son compte-rendu sans autre précision (à vous de lui faire lire ce mémoire pour tenter de lui faire faire ce type de calculs), pour obtenir les LR vous pouvez utiliser :

- le tableau n°4, inclus dans ce mémoire, donne le LR en fonction de la valeur de la CN (1 à 5 mm) et de la LCC (43 à 70 mm soit de 11 à 13 SA). Cet intervalle de terme assez étroit pour mesurer la clarté nucale semble optimale pour obtenir la meilleure sensibilité et le taux de faux positif le plus bas.

- une feuille de tableur EXCEL 98 (nécessite l'application EXCEL de Microsoft version Mac ou PC) qui contient les différentes formules permettant de calculer précisément les LR à partir d'une épaisseur de clarté nucale donnée pour une longueur crano-caudale allant de 38 à 84 mm et que vous pouvez télécharger sur le site internet GYNET à l'adresse suivante :

<http://perso.wanadoo.fr/doc-gyneco/gynet/index.html>.

- un formulaire programmé en Javascript qui s'affiche comme une page web et qui fournit les mêmes informations que le tableur mais en ne nécessitant que de posséder un navigateur internet gratuit type Netscape ou Internet Explorer pour être utilisable aussi bien sur Macintosh que sur PC et qui est consultable en ligne et/ou téléchargeable également sur le site internet GYNET à l'adresse :

<http://perso.wanadoo.fr/doc-gyneco/gynet/index.html>

- la publication de CUCKLE⁷ qui contient trois tables permettant d'estimer la valeur médiane de la CN, le MoM et le LR de la CN mesurée.

| CRIICC | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1,0 | 0,17 | 0,17 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,18 |
| 1,1 | 0,19 | 0,18 | 0,18 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,17 |
| 1,2 | 0,22 | 0,21 | 0,21 | 0,20 | 0,19 | 0,19 | 0,18 | 0,18 | 0,18 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,16 |
| 1,3 | 0,27 | 0,26 | 0,25 | 0,24 | 0,23 | 0,21 | 0,21 | 0,20 | 0,20 | 0,19 | 0,19 | 0,18 | 0,18 | 0,18 |
| 1,4 | 0,36 | 0,34 | 0,32 | 0,30 | 0,28 | 0,26 | 0,25 | 0,24 | 0,23 | 0,23 | 0,21 | 0,21 | 0,20 | 0,20 |
| 1,5 | 0,48 | 0,44 | 0,41 | 0,39 | 0,36 | 0,34 | 0,32 | 0,30 | 0,28 | 0,27 | 0,26 | 0,25 | 0,24 | 0,23 |
| 1,6 | 0,65 | 0,60 | 0,55 | 0,51 | 0,48 | 0,43 | 0,40 | 0,39 | 0,36 | 0,34 | 0,32 | 0,31 | 0,29 | 0,27 |
| 1,7 | 0,92 | 0,82 | 0,76 | 0,70 | 0,65 | 0,58 | 0,53 | 0,50 | 0,46 | 0,43 | 0,41 | 0,39 | 0,35 | 0,34 |
| 1,8 | 1,29 | 1,19 | 1,05 | 0,96 | 0,89 | 0,76 | 0,70 | 0,65 | 0,60 | 0,55 | 0,53 | 0,50 | 0,44 | 0,43 |
| 1,9 | 1,81 | 1,66 | 1,46 | 1,34 | 1,19 | 1,05 | 0,96 | 0,89 | 0,82 | 0,76 | 0,70 | 0,65 | 0,58 | 0,53 |
| 2,0 | 2,69 | 2,36 | 2,07 | 1,89 | 1,66 | 1,46 | 1,29 | 1,19 | 1,09 | 1,00 | 0,92 | 0,85 | 0,76 | 0,70 |
| 2,1 | 3,83 | 3,35 | 2,94 | 2,69 | 2,36 | 1,98 | 1,81 | 1,66 | 1,46 | 1,34 | 1,24 | 1,14 | 1,00 | 0,92 |
| 2,2 | 5,49 | 4,80 | 4,19 | 3,83 | 3,35 | 2,81 | 2,46 | 2,26 | 2,07 | 1,81 | 1,66 | 1,53 | 1,34 | 1,24 |
| 2,3 | 8,25 | 7,20 | 6,01 | 5,49 | 4,80 | 4,01 | 3,51 | 3,07 | 2,81 | 2,46 | 2,26 | 2,07 | 1,81 | 1,59 |
| 2,4 | 11,87 | 10,36 | 9,04 | 7,54 | 6,88 | 5,49 | 4,80 | 4,39 | 3,83 | 3,51 | 3,07 | 2,81 | 2,36 | 2,16 |
| 2,5 | 17,10 | 14,91 | 13,01 | 10,84 | 9,46 | 7,89 | 6,88 | 6,01 | 5,25 | 4,80 | 4,19 | 3,83 | 3,21 | 2,94 |
| 2,6 | 25,78 | 21,48 | 18,73 | 15,61 | 13,61 | 10,84 | 9,46 | 8,64 | 7,54 | 6,58 | 5,74 | 5,25 | 4,39 | 4,01 |
| 2,7 | 37,13 | 30,94 | 26,99 | 22,48 | 19,61 | 15,61 | 13,61 | 11,87 | 10,36 | 9,04 | 7,89 | 7,20 | 6,01 | 5,25 |
| 2,8 | 53,44 | 46,62 | 38,86 | 32,39 | 28,24 | 22,48 | 19,61 | 16,34 | 14,25 | 12,43 | 11,34 | 9,90 | 8,25 | 7,20 |
| 2,9 | 80,38 | 67,05 | 55,92 | 46,62 | 40,67 | 30,94 | 26,99 | 23,53 | 20,52 | 17,90 | 15,61 | 13,61 | 11,34 | 9,90 |
| 3,0 | 115,37 | 96,32 | 80,38 | 67,05 | 55,92 | 44,55 | 38,86 | 32,39 | 28,24 | 24,63 | 21,48 | 18,73 | 14,91 | 13,61 |
| 3,1 | 165,34 | 138,15 | 115,37 | 96,32 | 80,38 | 64,08 | 53,44 | 46,62 | 38,86 | 33,90 | 29,56 | 25,78 | 20,52 | 17,90 |
| 3,2 | 247,30 | 197,80 | 165,34 | 138,15 | 115,37 | 87,99 | 76,82 | 64,08 | 55,92 | 46,62 | 40,67 | 35,48 | 28,24 | 24,63 |
| 3,3 | 352,97 | 282,67 | 236,51 | 197,80 | 165,34 | 126,25 | 105,42 | 87,99 | 76,82 | 64,08 | 55,92 | 48,79 | 38,86 | 33,90 |
| 3,4 | 502,71 | 421,35 | 337,65 | 282,67 | 236,51 | 180,85 | 151,14 | 126,25 | 105,42 | 92,06 | 76,82 | 67,05 | 53,44 | 46,62 |
| 3,5 | 746,35 | 599,45 | 481,03 | 403,12 | 322,99 | 247,30 | 206,85 | 172,92 | 144,50 | 126,25 | 105,42 | 92,06 | 73,42 | 61,24 |
| 3,6 | 1057,87 | 850,88 | 683,78 | 573,67 | 460,27 | 352,97 | 295,52 | 247,30 | 206,85 | 172,92 | 144,50 | 126,25 | 100,77 | 84,10 |
| 3,7 | 1495,83 | 1204,96 | 969,74 | 814,54 | 654,45 | 481,03 | 403,12 | 337,65 | 282,67 | 236,51 | 197,80 | 172,92 | 132,07 | 115,37 |
| 3,8 | 2202,30 | 1702,28 | 1372,04 | 1153,83 | 928,42 | 683,78 | 573,67 | 460,27 | 385,67 | 322,99 | 282,67 | 236,51 | 180,85 | 158,08 |
| 3,9 | 3097,87 | 2503,65 | 2021,44 | 1630,54 | 1313,97 | 969,74 | 779,71 | 654,45 | 548,99 | 460,27 | 385,67 | 322,99 | 247,30 | 216,30 |
| 4,0 | 4346,74 | 3518,47 | 2845,23 | 2202,30 | 1855,15 | 1313,97 | 1104,83 | 888,82 | 746,35 | 626,35 | 525,35 | 440,39 | 337,65 | 282,67 |
| 4,1 | - | - | - | - | - | - | 1495,83 | 1258,31 | 1012,86 | 850,88 | 714,39 | 599,45 | 460,27 | 385,67 |
| 4,2 | - | - | - | - | - | - | 2109,97 | 1702,28 | 1432,63 | 1153,83 | 969,74 | 814,54 | 626,35 | 525,35 |
| 4,3 | - | - | - | - | - | - | 2845,23 | 2398,97 | 1936,55 | 1561,76 | 1313,97 | 1104,83 | 850,88 | 714,39 |
| 4,4 | - | - | - | - | - | - | 3994,76 | 3232,29 | 2612,79 | 2202,30 | 1777,10 | 1495,83 | 1104,83 | 928,42 |
| 4,5 | - | - | - | - | - | - | 5364,72 | 4346,74 | 3518,47 | 2968,92 | 2398,97 | 2021,44 | 1495,83 | 1258,31 |
| 4,6 | - | - | - | - | - | - | - | - | 4932,25 | 3994,76 | 3232,29 | 2726,59 | 2021,44 | 1702,28 |
| 4,7 | - | - | - | - | - | - | - | - | 6614,56 | 5364,72 | 4346,74 | 3670,71 | 2726,59 | 2298,57 |
| 4,8 | - | - | - | - | - | - | - | - | 8853,53 | 7190,56 | 5834,18 | 4932,25 | 3670,71 | 2968,92 |
| 4,9 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 8147,54 | 6614,56 | 4932,25 | 3994,76 |
| 5,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 8853,53 | 6343,73 | 5364,72 |

| NILC | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1,0 | 0,18 | 0,19 | 0,19 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,21 | 0,22 | 0,23 | 0,23 | 0,24 | 0,25 | 0,26 | 0,26 |
| 1,1 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,18 | 0,18 | 0,18 | 0,19 | 0,19 | 0,19 | 0,20 | 0,20 | 0,20 |
| 1,2 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,18 | 0,18 |
| 1,3 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,17 |
| 1,4 | 0,19 | 0,19 | 0,18 | 0,18 | 0,18 | 0,18 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,16 | 0,16 | 0,16 |
| 1,5 | 0,22 | 0,21 | 0,21 | 0,20 | 0,20 | 0,19 | 0,19 | 0,18 | 0,18 | 0,18 | 0,18 | 0,17 | 0,17 | 0,17 |
| 1,6 | 0,26 | 0,25 | 0,24 | 0,24 | 0,23 | 0,22 | 0,21 | 0,21 | 0,20 | 0,20 | 0,19 | 0,19 | 0,19 | 0,18 |
| 1,7 | 0,32 | 0,31 | 0,29 | 0,28 | 0,27 | 0,26 | 0,25 | 0,24 | 0,23 | 0,23 | 0,22 | 0,21 | 0,21 | 0,21 |
| 1,8 | 0,40 | 0,37 | 0,36 | 0,34 | 0,33 | 0,32 | 0,30 | 0,29 | 0,27 | 0,26 | 0,26 | 0,25 | 0,24 | 0,23 |
| 1,9 | 0,51 | 0,48 | 0,44 | 0,43 | 0,40 | 0,39 | 0,36 | 0,35 | 0,33 | 0,32 | 0,31 | 0,29 | 0,28 | 0,27 |
| 2,0 | 0,65 | 0,62 | 0,58 | 0,53 | 0,51 | 0,48 | 0,44 | 0,43 | 0,40 | 0,39 | 0,37 | 0,35 | 0,34 | 0,33 |
| 2,1 | 0,85 | 0,79 | 0,73 | 0,70 | 0,65 | 0,60 | 0,58 | 0,53 | 0,51 | 0,48 | 0,46 | 0,43 | 0,41 | 0,39 |
| 2,2 | 1,14 | 1,05 | 0,96 | 0,89 | 0,82 | 0,79 | 0,73 | 0,67 | 0,65 | 0,60 | 0,55 | 0,53 | 0,50 | 0,48 |
| 2,3 | 1,46 | 1,34 | 1,24 | 1,14 | 1,09 | 1,00 | 0,92 | 0,85 | 0,82 | 0,76 | 0,70 | 0,67 | 0,62 | 0,60 |
| 2,4 | 1,98 | 1,81 | 1,66 | 1,53 | 1,40 | 1,29 | 1,19 | 1,09 | 1,05 | 0,96 | 0,89 | 0,85 | 0,79 | 0,73 |
| 2,5 | 2,69 | 2,36 | 2,16 | 1,98 | 1,81 | 1,66 | 1,53 | 1,40 | 1,34 | 1,24 | 1,14 | 1,05 | 1,00 | 0,92 |
| 2,6 | 3,51 | 3,21 | 2,94 | 2,69 | 2,46 | 2,26 | 1,98 | 1,89 | 1,74 | 1,59 | 1,46 | 1,34 | 1,24 | 1,19 |
| 2,7 | 4,80 | 4,39 | 3,83 | 3,51 | 3,21 | 2,94 | 2,69 | 2,46 | 2,26 | 2,07 | 1,89 | 1,74 | 1,59 | 1,46 |
| 2,8 | 6,58 | 5,74 | 5,25 | 4,59 | 4,19 | 3,83 | 3,51 | 3,21 | 2,94 | 2,69 | 2,46 | 2,26 | 2,07 | 1,89 |
| 2,9 | 8,64 | 7,89 | 6,88 | 6,29 | 5,74 | 5,02 | 4,59 | 4,19 | 3,83 | 3,51 | 3,21 | 2,94 | 2,69 | 2,46 |
| 3,0 | 11,87 | 10,36 | 9,46 | 8,25 | 7,54 | 6,88 | 6,01 | 5,49 | 5,02 | 4,59 | 4,01 | 3,67 | 3,35 | 3,07 |
| 3,1 | 16,34 | 14,25 | 12,43 | 11,34 | 9,90 | 9,04 | 7,89 | 7,20 | 6,58 | 6,01 | 5,25 | 4,80 | 4,39 | 4,01 |
| 3,2 | 21,48 | 19,61 | 17,10 | 14,91 | 13,61 | 11,87 | 10,84 | 9,46 | 8,64 | 7,54 | 6,88 | 6,29 | 5,74 | 5,25 |
| 3,3 | 29,56 | 25,78 | 22,48 | 20,52 | 17,90 | 15,61 | 14,25 | 12,43 | 11,34 | 9,90 | 9,04 | 8,25 | 7,54 | 6,88 |
| 3,4 | 40,67 | 35,48 | 30,94 | 26,99 | 23,53 | 21,48 | 18,73 | 16,34 | 14,91 | 13,01 | 11,87 | 10,84 | 9,46 | 8,64 |
| 3,5 | 53,44 | 46,62 | 40,67 | 35,48 | 32,39 | 28,24 | 24,63 | 21,48 | 19,61 | 17,10 | 15,61 | 13,61 | 12,43 | 11,34 |
| 3,6 | 73,42 | 64,08 | 55,92 | 48,79 | 42,57 | 37,13 | 32,39 | 29,56 | 25,78 | 22,48 | 20,52 | 17,90 | 16,34 | 14,91 |
| 3,7 | 100,77 | 84,10 | 73,42 | 64,08 | 55,92 | 48,79 | 42,57 | 38,86 | 33,90 | 29,56 | 26,99 | 23,53 | 21,48 | 18,73 |
| 3,8 | 132,07 | 115,37 | 100,77 | 87,99 | 76,82 | 67,05 | 58,52 | 51,06 | 44,55 | 38,86 | 35,48 | 30,94 | 26,99 | 24,63 |
| 3,9 | 180,85 | 158,08 | 132,07 | 115,37 | 100,77 | 87,99 | 76,82 | 67,05 | 58,52 | 51,06 | 44,55 | 40,67 | 35,48 | 32,39 |
| 4,0 | 247,30 | 206,85 | 180,85 | 151,14 | 132,07 | 115,37 | 100,77 | 87,99 | 76,82 | 67,05 | 58,52 | 53,44 | 46,62 | 40,67 |
| 4,1 | 322,99 | 282,67 | 236,51 | 206,85 | 172,92 | 151,14 | 132,07 | 115,37 | 100,77 | 87,99 | 76,82 | 67,05 | 61,24 | 53,44 |
| 4,2 | 440,39 | 368,96 | 322,99 | 270,36 | 236,51 | 206,85 | 172,92 | 151,14 | 132,07 | 115,37 | 100,77 | 87,99 | 76,82 | 70,16 |
| 4,3 | 599,45 | 502,71 | 421,35 | 368,96 | 308,96 | 270,36 | 226,18 | 197,80 | 172,92 | 151,14 | 132,07 | 115,37 | 100,77 | 87,99 |
| 4,4 | 779,71 | 654,45 | 573,67 | 481,03 | 403,12 | 352,97 | 308,96 | 258,58 | 226,18 | 197,80 | 172,92 | 151,14 | 132,07 | 115,37 |
| 4,5 | 1057,87 | 888,82 | 746,35 | 626,35 | 548,99 | 460,27 | 403,12 | 337,65 | 295,52 | 258,58 | 226,18 | 197,80 | 172,92 | 151,14 |
| 4,6 | 1432,63 | 1204,96 | 1012,86 | 850,88 | 714,39 | 626,35 | 525,35 | 440,39 | 385,67 | 337,65 | 295,52 | 247,30 | 216,30 | 189,14 |
| 4,7 | 1855,15 | 1561,76 | 1313,97 | 1104,83 | 928,42 | 814,54 | 683,78 | 599,45 | 502,71 | 440,39 | 368,96 | 322,99 | 282,67 | 247,30 |
| 4,8 | 2503,65 | 2109,97 | 1777,10 | 1495,83 | 1258,31 | 1057,87 | 888,82 | 779,71 | 654,45 | 573,67 | 481,03 | 421,35 | 368,96 | 322,99 |
| 4,9 | 3372,41 | 2726,59 | 2298,57 | 1936,55 | 1630,54 | 1372,04 | 1153,83 | 1012,86 | 850,88 | 746,35 | 626,35 | 548,99 | 481,03 | 403,12 |
| 5,0 | 4346,74 | 3670,71 | 3097,87 | 2612,79 | 2109,97 | 1855,15 | 1561,76 | 1313,97 | 1104,83 | 969,74 | 814,54 | 714,39 | 599,45 | 525,35 |

2) Précautions méthodologiques

Il pourrait être judicieux pour limiter les critiques méthodologiques (variation naturelle des prévalences de T21 avec le terme, indépendance des marqueurs entre eux, validité du modèle de l'analyse multivariée par les LR) de rapprocher au maximum les dates de dépistages et de n'utiliser que deux MS (HCG et AFP).

Si l'on veut des calculs précis il faut transformer les risques en odds ou utiliser la formule de BAYES. Cela peut-être judicieux pour des risques sérologiques proches du seuil décisionnel habituel de 1/250 ou très élevés initialement.

3) Formaliser la procédure

La patiente doit être informée au préalable, de cette possibilité d'intégration et de modification du risque sérologique qui ne sera donc pas à prendre au pied de la lettre tel qu'écrit sur le compte-rendu d'analyse.

La mesure de la CN doit être irréprochable : formation, respect des règles techniques, audition régulière de ses données, clichés illustrant la qualité de l'examen, etc

La valeur de l'épaisseur de la clarté nucale sera transformée en son likelihood ratio correspondant qui sera clairement noté sur le compte-rendu d'échographie avec le risque calculé comme pour un résultat de MS (figure 2).

Il faudra prévenir préalablement ses correspondants de cette adaptation possible du risque sérologique.

On doit rectifier le compte-rendu du laboratoire en y notant manuellement la formule d'intégration avec la valeur du risque modifié.

L'idéal serait de convaincre les laboratoires agréés pour le dépistage de la T21 de nous fournir non seulement le risque absolu mais également les données ayant servies à son calcul (likelihood ratio des marqueurs sériques, risque initial) et qu'ils concluent leurs compte-rendus avec une phrase de réserve de type :

- "le risque sérologique indiqué sur ce compte-rendu ne tient pas compte d'un éventuel dépistage préalable par la clarté nucale qui pourrait le modifier".

Malheureusement, la lourdeur des procédures d'agrément, l'absence de transparence dans la conception des algorithmes et des logiciels de dépistages sérologiques, ne rendent pas très optimistes quant aux possibilités réelles de modification des compte-rendus d'analyse des MS malgré une reconnaissance du problème par les Biologistes (MULLER¹²).

ECHOGRAPHIE OBSTÉTRICALE EMBRYONNAIRE LE 7/06/00

Madame DEPISTAGE Inquiète
35 ans

Heure de début de l'acte: 10h Antécédents : aucun de remarquable
Indication : dépistage des dyskaryotypes et des malformations embryonnaires
(prescripteur : Doc Gynéco le 5/6/00)

DR : 29/3/00 soit 12 SA

1°) Généralités

- Nombre : 1
- Activité cardiaque/Mouvements actifs : normaux

2°) Biométrie

- LCC : 56 mm
- BIP : 20 mm

3°) Annexes foetales

- Volume de liquide amniotique : normal (subjectif)
- Cordon : 3 vaisseaux (à contrôler à 22 SA)
- Placenta : ubiquitaire, échostructure habituelle

4°) Morphologie, marqueurs des dyskaryotypes

- pôle céphalique de contour et de contenus conformes
- 4 membres présents avec 3 segments
- estomac vu dans l'hypochondre gauche
- fosses lombaires sans anomalie d'échostructure
- paroi abdominale antérieure intègre
- pas d'hyperéchogénicité intestinale excessive (< à celle de l'os iliaque)
- vessie en place

épaisseur de la clarté nucale : 1,8 mm

CONCLUSION

Bonne évolutivité de la grossesse.
Morphologie embryonnaire satisfaisante à contrôler à 22 SA.
Facteur de vraisemblance ⁽¹⁾ de trisomie 21 à 12/14 SA = 0,43.
Cela donne un risque post-clarté nucale de 1/544.
(Pour un risque initial dû à l'âge de 1/235⁽²⁾)

(En cas de double dépistage, clarté nucale + test sérique, on conseille de diviser le dénominateur du risque donné lors du test sérologique par le facteur de vraisemblance fourni par cette écho, pour estimer le véritable risque de trisomie 21 post-sérologique).

Critères de qualité :

Conditions générales d'examen : bonne

Heure de fin d'acte: 10h20

Périodes recommandées pour les échos de dépistage: 12-22-32 SA

Bibliographie :

(1)SNIJDERS British J Obstet Gynecol 1995;102:957-62, (2) Ultrasound Obstet gynecol 1999;13:167-70

Une confirmation officielle du besoin d'ajustement du risque des MS par un organisme comme le Comité National d'Ethique serait également le bienvenue.

Si le Ministère de la Santé pouvait publier, comme il s'y était engagé, les taux réels d'amniocentèses et des complications, outre un pas vers la transparence, ce serait certainement un argument pour convaincre les Confrères cliniciens de l'urgence qu'il y a à diminuer le taux des procédures diagnostiques.

C'est l'occasion de faire remarquer que l'excès d'encadrements législatifs et administratifs peut bloquer tout ajustement secondaire des attitudes médicales (Nomenclature, RMO, accréditation, agrément, etc).

Voilà les performances d'un dépistage efficace, les marqueurs sériques, très encadré, très contrôlé, mis à mal par l'apparition inopinée d'un facteur perturbateur, efficace, la clarté nucale, qu'il est difficile d'intégrer dans la procédure.

3) Synthèse

Nous pensons que notre proposition d'ajustement est moins imparfaite que le risque sérologique tel qu'il est fourni actuellement par les laboratoires agréés.

Cette intégration des deux marqueurs n'apparaît pas, à priori, comme une hérésie statistique même si on peut juger fort justement qu'elle s'appuie sur un modèle mathématique sans confirmation clinique de haut-niveau de preuve.

Pourtant, la justification de son utilisation repose sur :

- l'impossibilité d'utiliser tel quel les résultats des MS
- une volonté de diminuer les trop nombreux faux positifs et leurs complications (NISAND¹²)
- la démonstration, par la littérature, de la réelle et incontournable diminution de la valeur informative des MS
- un développement statistique montrant l'origine de l'erreur
- une possibilité d'ajustement du risque sérologique selon les principes mêmes qui ont servi à l'établir (likelihood ratio)

Il est probable que cette intégration se fera sous peu d'une manière inapparente pour le clinicien et sa patiente lors du dosage des MS au 1^{er} trimestre en même temps que la mesure de la CN.

Elle utilisera la technique que nous avons détaillée et n'en remettra nullement les principes en question.

Cela nécessite d'utiliser des MS discriminants au 1^{er} trimestre, faciles et rapides à doser et de mesurer la CN dans le même temps.

C'est la base de fonctionnement des centres OSCAR mis au point par l'équipe de NICOLAIDES : One Stop Clinic for Assessment of Risk (SPENCER¹⁹).

Elle vient de publier une étude utilisant la CN avec la fraction libre de la bêta-HCG et la PAPP-A intégrées selon la méthode des likelihood ratios.

Les résultats semblent extrêmement prometteurs (sensibilité à 90%, faux positifs à 5%) mais ont cependant besoin d'être confirmés.

Cette globalisation à la source permettra une gestion clinique plus aisée.

En effet, bien que le principe statistique reste strictement identique à celui que nous avons développé, son invisibilité permet de retrouver une cohérence informative temporelle rassurante pour la patiente et également pour son médecin, source d'une adhésion sans réserve.

Ce n'est pas encore le cas.

CONCLUSION

Il nous semble important de proposer dès maintenant une solution pour l'ajustement du risque sérologique de T21 qui obéisse à certaines règles de cohérences scientifiques tout en préservant la sensibilité des deux méthodes de dépistage que sont la CN et les MS.

Notre axiome est qu'il faut préférer un raisonnement s'appuyant sur les mêmes bases statistiques que celles ayant permis l'élaboration de ce risque, source potentielle d'économies en terme de pertes foetales indues, d'actes invasifs, d'angoisse maternelle, à une attitude anarchique se fondant sur des données de toute manière fausses donc, entre autre, à risque médico-légal, bien que sans grande répercussion sur la sensibilité.

A notre charge d'essayer de convaincre les Confrères de proposer cette option à leurs patientes jusqu'à ce qu'un dépistage unifié associant CN et MS au 1er trimestre selon les principes détaillés dans ce mémoire, en un temps et à la source, soit enfin validé et disponible.

En attendant, il semble possible d'utiliser temporairement l'outil statistique que nous venons de décrire, au grand avantage du rationalisme scientifique, du psychisme des patientes, de la survie des foetus sains, de l'équilibre des finances publiques et de l'efficacité au sens large du dépistage.

Pour la 1ère fois en 1998, le nombre d'enfants porteurs de T21 nés vivants est inférieur au nombre attendu (ROBERT et LABORIER¹⁵).

Cette baisse de prévalence à la naissance semble s'expliquer par une amélioration essentiellement quantitative du dépistage anténatal et une augmentation des IMG pour T21 compensant enfin l'augmentation de conception de T21 dûe au vieillissement de l'âge moyen à la maternité.

Bien que le but du diagnostic anténatal soit l'information de la femme sur l'état de santé de l'enfant qu'elle porte, cette diminution du taux de nouveaux nés porteurs de trisomie 21, voulue par les patientes, peut-être considérée comme un des critères d'efficacité de la procédure diagnostique.

Mais, ce serait une erreur que de juger de la valeur d'une technique de dépistage à grande échelle en se basant uniquement sur sa sensibilité qui reste bonne dans tous les cas de figures.

BIBLIOGRAPHIE

- 1/ BAHADO-SINGH RO et coll
Normal nuchal thickness in the mid-trimester indicates reduced risk of Down syndrome in pregnancies with abnormal triple-screen results
Am J Obstet Gynecol 1995;173:1106-10
- 2/ BAHADO-SINGH RO et coll
Combined ultrasound biometry, serum markers and age for Down syndrome risk estimation
Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:199-204
- 3/ BENATTAR C
Marqueurs sériques de risque de trisomie 21
Cours de médecine foetale 1999 Université Paris X (Pr FRYDMAN)
- 4/ BRIDERON J-M
La clarté nucale
EGEO 1999;5:292-301
- 5/ BRIDERON J-M
Dépistage de la trisomie 21 par la clarté nucale et les tests sérologiques
Génésis 1999;48:33-35
- 6/ CUCKLE HS
Calculating correct Down's syndrome risks.
Br J Obstet Gynaecol 1999;106:371-372
- 7/ CUCKLE HS, WALD NJ, THOMPSON SG
Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level
Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402
- 8/ DOWN'S SYNDROME NEWS
Intégration du risque de la clarté nucale à celui du test sérologique.
July 1998 page 23
- 9/ GRENIER B
Evaluation de la décision médicale
Edition Masson - 2ème édition -1996
- 10/ KADIR R A, ECONOMIDES DL
The effect of nuchal translucency measurement on second-trimester biochemical screening for Down's syndrome
Ultrasound Obstet gynecol 1997;9:244-47
- 11/ MALONE FD, BERKOWITZ RL
First-trimester screening for aneuploidy : research or standard of care
Am J Obstet Gynaecol 2000;182:490-6
- 12/ MULLER F.
Les marqueurs sériques en 97/98
5èmes Journées Parisiennes d'Echographie Gynéco-Obstétricales

-
- 13/ NISAND I.
Interview recueilli par Marie VERDIER du journal "La Croix" Jeudi 27 avril 2000
 - 14/ NYBERG DA, LUTHY DA, RESTA RG
Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester : description of the method and analysis of 142 cases.
Ultrasound Obstet gynecol 1998;12:8-14
 - 15/ ROBERT E, LABORIER J-C
INSTITUT EUROPEEN DES GENOMUTATIONS
Revue DYSPLASIE 1999 n°23 données 1998 p10
 - 16/ SNIJDERS RJM, NICOLAIDES KH
Ultrasound markers for fetal chromosomal defects
Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996.
 - 17/ SNIJDERS RJM, NOBLE P, NICOLAIDES KH
UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation.
Lancet 1998;351:343-46
 - 18/ SOURNIES G, TERRENOIRE M, THOULON JM
Analyse de la préférence individuelle des professionnels du diagnostic antenatal vis à vis de 3 techniques de prélèvement foetal.
JOBGYN 1994;2:256-64
 - 19/ SPENCER K et al
A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -HCG and PAPP-A
Ultrasound Obstet gynecol 1999;13:231-237
 - 20/ TABOR A, PHILIP J and col
Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women.
Lancet 1986;i:1287-93
 - 21/ TAIEB J, BENATTAR C, AUDIBERT F, FRYDMAN R, LINDENBAUM A
Intérêts et contraintes de l'évaluation du risque de trisomie 21 foetale
Contracept Fertil Sex 1997;25-4:269-76
 - 22/ THILAGANATHAN B, SLACK A, WATHEN NC
Effect of first-trimester nuchal translucency on second-trimester maternal serum biochemical screening for Down's syndrome
Ultrasound Obstet gynecol 1997;10:261-64
 - 23/ VINTZILEOS AM, EGAN JFX
Adjusting the risk for trisomy 21 by a simple ultrasound method using fetal long-bone biometry
Obstet Gynecol 1996;87:953-8
 - 24/ WALD NJ, WATT HC, HACKSHAW AK
Integrated screening for down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters.
N Engl J Med 1999;341:461-7

ANNEXE 1 : rappel de quelques définitions statistiques

1) Prévalence, risque, probabilité primaire, fréquence, valeur prédictive

Termes que l'on peut considérer comme synonymes à quelques nuances près et qui expriment la quantité de malades dans la population étudiée.

Si nous avons 20 malades dans un échantillon de 100 patients, cette proportion peut s'exprimer par rapport :

- À l'unité : 0,20
- A 100 : 20 %
- En terme de risque : 1/5

Toutes ces grandeurs sont équivalentes mais certaines sont plus parlantes ("Madame, vous avez un risque sur 5 de porter un enfant présentant").

D'autres sont de manipulation mathématique plus facile (il est plus aisé mentalement de multiplier 0,20 par 3 que 1/4).

Elles sont utilisées relativement indifféremment dans le corps du mémoire tout en insistant sur la nuance que représente la fréquence pré-test qui est une donnée d'observation (par exemple la fréquence moyenne de T21 chez les femmes de 35 ans est de 1/356) et une probabilité post-test individualisant un risque personnel (par exemple la probabilité de donner naissance à un T21 pour votre patiente de 35 ans avec une CN à 1 mm sera de 1/1271).

2) Cotes, pari, odds

Le terme anglais "odds" vient du monde des courses de chevaux et signifie "pari". Pour des raisons évidentes, il vaut mieux le traduire par "cotes" ou l'utiliser tel quel sans le traduire.

L'odds est simplement une autre manière de présenter la probabilité de survenue d'un événement.

Si, en jouant avec un dé, la chance que le "1" sorte est de 1 sur 6 (risque de 1/6), on peut également dire que le "1" à 1 chance de sortir contre 5 de ne pas sortir (1 contre 5).

Pour P, risque de l'événement, l'odds de cet événement est égal à :

$$\text{Odds} = P/(1-P)$$

Et inversement le risque P est égal à :

$$P = \text{Odds}/(\text{Odds}+1)$$

Si P est égale à $n1/(n1+n2)$ alors l'odds de P est égal à $n1/n2$.

Si la VPP est égale à $a/(a+b)$ alors l'odds de VPP est égal à a/b .

Le rapport de l'odds de P sur l'odds de VPP devient égal à $(a/n1)/(b/n2)$.

Ce qui est tout simplement équivalent au rapport de vraisemblance permettant d'écrire la formule suivante :

| |
|--|
| Odds de la VPP = odds de P x LR |
|--|

Dans le cadre de notre sujet, il suffit de retrancher 1 au dénominateur des risques exprimés sous la forme $1/X$ pour les convertir en odds.

Par exemple, un risque de 1 sur 100 donne un odds de 1 contre 99.

Ainsi, la conversion en odds permet une application directe et précise des likelihood ratios mais n'a d'intérêt pratique que pour les risques élevés ou limites.

3) Matrice décisionnelle ou tableau de contingence

En soumettant un groupe de patients à un test de dépistage d'une maladie donnée de prévalence P on peut établir le tableau suivant sous forme d'effectif :

| | Malades | Sains | |
|--------|---------|-------|---|
| Test + | a | b | |
| Test - | c | d | |
| | n1 | n2 | N |

Dans lequel :

a : nombre de malades avec test + (vrais +)

b : nombre de sujets sains avec test + (faux +)

c : nombre de malades avec test - (faux -)

d : nombre de sujets sains avec test - (vrais -)

n1 : nombre de malades

n2 : nombre de sujet sains

N : nombre total de patients soumis au test

Cette matrice permettra d'effectuer les calculs ci-dessous.

4) Sensibilité (Ss)

C'est la fréquence des malades dont le test est positif (vrais positifs) :

$$Ss = a / n1 = a / (a + c)$$

5) Spécificité (Sp)

C'est la fréquence des sujets sains dont le test est négatif (vrais négatifs) :

$$Sp = d / n_2 = d / (b + d)$$

On déduit de cette formule la fréquence des faux positifs :

$$\text{Faux positifs} = 1 - Sp$$

6) Valeur prédictive positive (VPP) ou prévalence à postériori

La valeur prédictive positive d'un test est égale au rapport du nombre des vrais malades dont le test est positif sur le nombre total des patients qui ont également un test positif :

$$VPP = a / (a + b)$$

7) Rapport de vraisemblance (RV) ou likelihood ratio (LR)

C'est le rapport du taux de malades dont le test est positif (vrais positifs ou sensibilité) sur le taux de sujets sains ayant également le test positif (faux positifs) :

$$RV \text{ ou } LR = Ss / 1 - Sp$$

Ce rapport de vraisemblance est différent du rapport de concentration ci-dessous. Mais, sous certaines conditions (faible prévalence) , il peut lui être assimilé.

8) Rapport de concentration (RC)

C'est le rapport entre la prévalence à posteriori ou VPP et la prévalence de départ ou à priori :

$$RC = VPP / P$$

ANNEXE 2 : le théorème de BAYES

Il permet de calculer la probabilité individuelle qu'a un patient d'avoir une pathologie donnée après passage d'un test de dépistage et en partant d'un risque initial déterminé dans la population à laquelle appartient ce patient.

En partant de la classique matrice décisionnelle (GRENIER⁹):

| | Malades | Sains | |
|--------|---------|-------|---|
| Test + | a | b | |
| Test - | c | d | |
| | n1 | n2 | N |

On remplace les effectifs de chaque case par leur probabilité :

Probabilité de a = a / N qui est égal à $(a / n1) \times (n1 / N)$

Probabilité de b = b / N qui est égal à $(b / n2) \times (n2 / N)$

Probabilité de c = c / N = etc

Probabilité de d = d / N = etc

| | Malades | Sains | |
|--------|---------|-------|---|
| Test + | a/N | b/N | |
| Test - | c/N | d/N | |
| | n1/N | n2/N | N |

En remplaçant les différents facteurs des égalités par leur équivalents statistiques on peut écrire :

Probabilité de a = $(a / n1) \times (n1 / N) = \text{Sensibilité} \times \text{prévalence} = Ss \times P$

Probabilité de b = $(b/n2) \times (n2/N) = (1 - \text{Spécificité}) \times (1 - \text{prévalence})$

Probabilité de c = $(1 - Ss) \times P$

La valeur prédictive positive étant égale à :

$VPP = a/(a+b)$ ou Probabilité de a/(probabilité de a+probabilité de b)

En remplaçant chaque terme de cette équation par son équivalent on obtient la formule du théorème des probabilités conditionnelles de BAYES :

$$\text{Valeur prédictive positive} = \frac{Ss \times P}{Ss \times P + [(1 - Sp) \times (1 - P)]}$$

Cette formule un peu difficile à manipuler peut s'alléger en divisant les deux membres de la fraction par $(1 - Sp)$:

$$VPP = \frac{Ss \times P}{(1 - Sp) \times [Ss \times P + [(1 - Sp) \times (1 - P)]]}$$

Si on se rappelle que le rapport de vraisemblance ou likelihood ratio (LR) est égal à $(Ss / 1 - Sp)$ on peut remplacer cette fraction par LR.

Ce qui va donner après simplification :

$$\text{Prévalence post-test ou VPP} = \frac{LR \times P}{P \times (LR - 1) + 1}$$

Appliquée à la prévalence initiale ou pré-test de la maladie dans la population étudiée, cette formule permet d'obtenir une prévalence post-test.

Cette valeur prédictive (VPP) est fonction de la prévalence initiale et de la valeur du likelihood ratio ou rapport des vraisemblances.

Prévalence pré-test ---> test avec son LR ----> prévalence post-test

L'application du test de dépistage entraîne ainsi un effet de concentration (ou de dilution) sur la prévalence ou risque.

Cet effet de concentration peut être caractérisé par le rapport entre la prévalence post-test et la prévalence pré-test qui nous donnera le facteur de concentration (FC) du test :

Facteur de concentration = prévalence post-test / prévalence pré-test

Avec la formule de BAYES simplifiée, ce facteur de concentration est égal :

$$FC = \frac{[(LR \times P) / P \times (LR - 1) + 1]}{P} = \frac{LR}{P (LR - 1) + 1}$$

Ainsi on peut écrire l'égalité suivante : $FC = VPP / P = LR / P (LR - 1) + 1$

Pour une prévalence initiale faible comme c'est souvent le cas pour la T21, il est possible de simplifier cette formule dont le dénominateur devient presque égal à l'unité avec un rapport de vraisemblance du test ou likelihood ratio (LR) quasiment équivalent à son facteur de concentration : $FC = LR = VPP / P$

Le théorème de BAYES permet de démontrer que dans le cas d'une fréquence initiale basse on peut utiliser le LR comme facteur de concentration et l'appliquer pour modifier la prévalence initiale.

On peut ainsi calculer la valeur prédictive positive d'un test en multipliant la prévalence initiale par le likelihood ratio du test :

$$VPP = P \times LR$$

Mais, si des calculs précis avec les risques sont nécessaires il faudra alors utiliser la formule de BAYES non simplifiée (ou utiliser les odds).

ANNEXE 3 : calcul du risque de T21 par la clarté nucale

La méthode de calcul de risque de T21 est définie par les promoteurs du dépistage des T21 par la mesure de l'épaisseur de la CN : l'équipe de NICOLAIDES du King's College Hospital Medical School de Londres (SNIJDERS¹⁷).

Sur une large étude prospective (plus de 90 000 patientes) les auteurs déterminent la courbe de l'épaisseur médiane de la CN en fonction de la LCC.

Pour estimer l'importance de l'augmentation d'épaisseur de la CN ils utilisent la différence entre l'épaisseur de la CN mesurée et celle attendue au 50ème centile (médiane) pour une LCC donnée :

$$\text{DELTA} = \text{CN mesurée} - \text{CN attendue}$$

Pour un Delta de 0,5 mm en 0,5 mm, le rapport incidence des T21 (sensibilité) sur incidence des embryons sains (faux positifs) permet de calculer les rapports de vraisemblance ou likelihood ratio :

| DELTA | RV |
|--------------|--------|
| 0-0,4 mm | 0,28 |
| 0,5-0,9 mm | 0,91 |
| 1-1,4 mm | 4,51 |
| 1,5-1,9 mm | 15,06 |
| 2-2,4 mm | 45,65 |
| 2,5-2,9 mm | 71,54 |
| 3 mm et plus | 143,81 |

En suivant les règles du théorème de BAYES, ces rapports de vraisemblance seront appliqués au risque dû à l'âge de la patiente pour obtenir un risque CN post-test :

$$\text{risque dû à l'âge} \times \text{rapport de vraisemblance} = \text{risque CN post-test}$$

A noter 2 choses qui incitent à promouvoir le dépistage par la clarté nucale (BRIDERON^{4, 5}) :

- L'échographie de mesure de la CN permet une étude morphologique
- Les likelihood ratios sont efficaces pour les autres dyskaryotypes

De plus, l'utilisation de la méthode de calcul par les likelihood ratios est incontournable puisqu'elle permet :

- de fournir un risque quantitatif sous la forme $1/X$
- une amélioration de la sensibilité par rapport au seuil fixe
- une intégration avec les MS ou autres comme nous venons de le voir
- de se comparer aux MS qui fournissent un risque sous la forme $1/X$
- de diminuer le risque pré-test de la patiente, ce qui n'est pas rien
- un remboursement par assimilation puisque fonction d'un seuil de $1/250$
- d'effectuer plus facilement des simulations en fonction du seuil de positivité ou de faux positif souhaité.

Plus récemment, l'équipe de NICOLAIDES a modifié sa technique de calcul de risque en se rapprochant de celle des MS avec utilisation des MoM, en lieu et place du delta, qui sont transformés en LR puis appliqués aux odds pré-test dû à l'âge.

Cela permet une plus grande cohérence dans les méthodes statistiques de dépistage des T21 mais ne change pas fondamentalement les principes de calculs et la pertinence du système.

Ceux qui sont intéressés peuvent consulter le site web GYNET qui propose, entre autre, des explications plus détaillées ainsi qu'un logiciel permettant de calculer le LR de la clarté nucale et de l'intégrer automatiquement au risque sérologique pour obtenir un risque intégré :

<http://perso.wanadoo.fr/doc-gyneco/gynet/index.html>

ANNEXE 4 : le calcul de risque de T21 par les marqueurs sériques

Il est établi, pour chaque âge gestationnel, une courbe de la concentration du marqueur en fonction de la fréquence des vrais positifs et des faux positifs entre 14 et 17,6 SA (TAIEB²¹, BENATTAR³).

L'unité utilisée pour mesurer la concentration du marqueur (multiple de la médiane ou MoM qui est égale à la valeur mesurée du marqueur sur la valeur attendue pour le terme) et sa transformation en logarithme décimal permettent d'obtenir une courbe de distribution dite de GAUSS à la fois chez les sujets sains et chez les malades.

Une fois ces courbes déterminées, cela permettra d'obtenir le rapport de vraisemblance pour n'importe quelle valeur de marqueur (figure 3).

En pratique, lors du dosage d'un marqueur il est simple (avec une bonne calculette hewlett-packard ou un logiciel ad hoc) d'en rapporter sa valeur sur la courbe et de calculer le likelihood ratio correspondant.

Ce LR est ensuite appliqué au risque de base de T21 fonction de l'âge de la patiente selon la formule classique de BAYES :

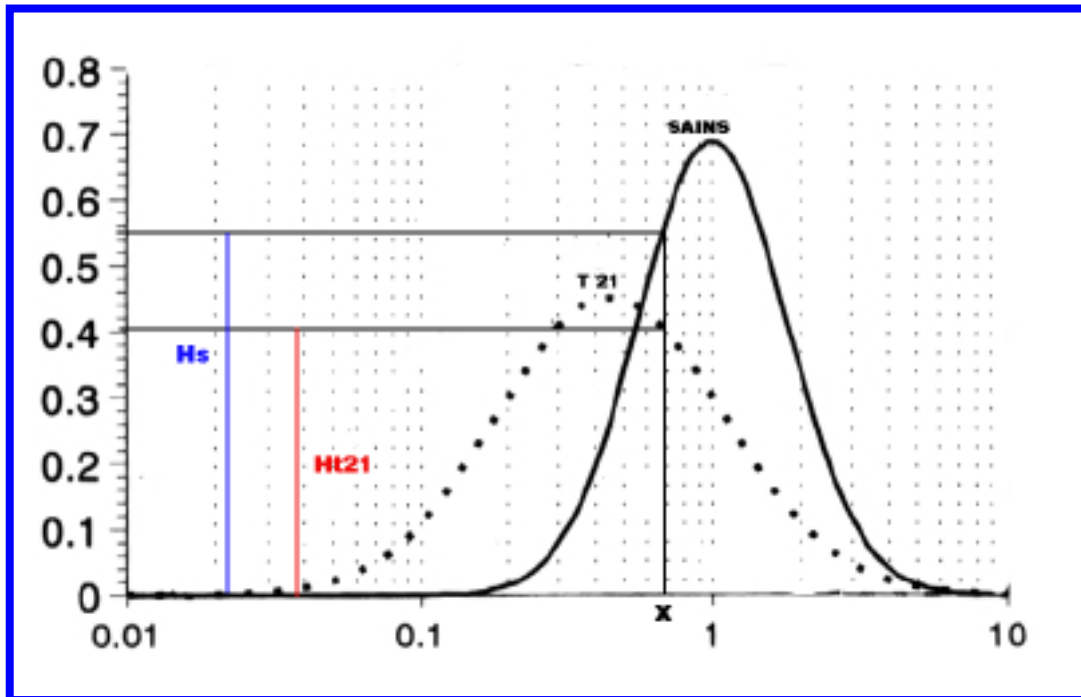
| |
|--|
| $\text{Risque post-test} = \text{risque pré-test du à l'âge} \times \text{likelihood ratio du marqueur}$ <p style="text-align: center;"><u>Ou</u></p> $\text{Odds post-test} = \text{Odds pré-test dû à l'âge} \times \text{likelihood ratio du marqueur}$ |
|--|

La formule de BAYES permet également de calculer le risque post-test en cas d'utilisation de plusieurs marqueurs :

| |
|--|
| $\text{Risque post-test} = \text{risque pré-test du à l'âge} \times \text{LR marqueur1} \times \text{LR marqueur2}$ <p style="text-align: center;"><u>Ou</u></p> $\text{Odds post-test} = \text{Odds pré-test du à l'âge} \times \text{LR marqueur1} \times \text{LR marqueur2}$ |
|--|

Des ajustements mathématiques secondaires seront nécessaires pour tenir compte de certaines variables comme le poids, l'indépendance imparfaite de certains marqueurs entre eux, le tabagisme, l'ethnie, le diabète, grossesse obtenue par FIV, etc.

Figure 3 : distribution gaussienne de la fréquence des vrais positifs et des faux positifs en fonction de la concentration d'un marqueur sanguin (ici la pregnancy associated plasma protein A ou PAPP-A)



En abscisse : valeurs du marqueur en log10 du multiple de la médiane (MoM)

(on rappelle que MoM = valeur du test/valeur médiane)

En ordonnée : fréquence des vrais positifs et des faux positifs

Hs : fréquence des faux positifs

Ht21 : fréquence des vrais positifs

Le likelihood ratio pour un résultat de X est égal au rapport **Ht21/Hs**

Soit $0,4/0,55 = 0,73$

Chez une femme de 32 ans à 15 SA cela donnera un risque post-test de :

$1/441 \times 0,73 = 1/604$

RÉSUMÉ

Nous proposons une méthode d'ajustement du risque sérologique de T21 lorsque la patiente a déjà passé un premier dépistage par la CN. En effet, à l'aide de deux publications et d'un développement statistique nous démontrons et expliquons les raisons de la baisse de pertinence du dépistage des T21 par les marqueurs sériques dans le cas où celui-ci a été précédé d'une première sélection par la CN. Cet effet de 1er passage entraîne une forte diminution de prévalence des T21 dans la population secondairement soumise au test sérologique et qui n'est pas prise en compte dans le calcul du risque sérologique. Cela aboutit, selon le théorème de BAYES, à une baisse de la valeur prédictive positive de la sérologie source d'une augmentation importante des faux positifs avec peu de modification de sensibilité. Nous proposons de re-calculer le risque sérologique, selon le raisonnement bayésien, en utilisant le facteur de vraisemblance de la clarté nucale obtenu par la méthode de NICOLAIDES, permettant d'obtenir un risque intégré. Proposition temporaire qui permet selon nous de répondre plus correctement, ou moins mal, à notre obligation d'information et de diminuer le taux de faux positifs donc d'actes invasifs et leurs complications. A moyen terme, cette intégration se fera à la source par le laboratoire de sérologie selon les mêmes principes développés dans ce mémoire.

MOTS-CLEFS : Médecine foetale - Dépistage de la trisomie 21 - Clarté nucale - Dépistage sérologique - Risque intégré - Bayes - Rapport de vraisemblance

ABSTRACT

We suggest an adjustment to the biochemical Down's syndrome odds when the patient has undergone a first screening for T21 by nuchal translucency thickness. With the help of two publications and a statistical development, we demonstrate and explain why the efficiency of the Down's syndrome biochemical screening decreases in the population that has already been subjected to a previous nuchal translucency screening test. This first filtering leads to a fall in the prevalence of T21 in the population which will undergo the biochemical test and this decrease will not taken into account for the calculation of the individual biochemical risk. According to BAYE'S theorem, this leads to a decrease of the biochemical positive predictive value and results in a major increase in the false positive rate without not necessarily achieve a much higher sensitivity. We offer a recalculation of the biochemical risk, based on Baye's rules, using the likelihood ratio of the nuchal translucency as describe by NICOLAIDES, to obtain an combined risk. A temporary piece of advice, allowing us in our opinion to fulfill more exactly, at least less badly, our obligation to inform the patient and to decrease the false positive rate and thus the resulting invasive tests and their procedure-related complications. In the short term, we claime this global calculation will be done directly by the biochemical laboratory according to the rules used in this report.

KEY-WORDS : Fetal medecine - Down's syndrome screening - Nuchal translucency - Serum screening - Combined risk - Bayes - Likelihood ratio.