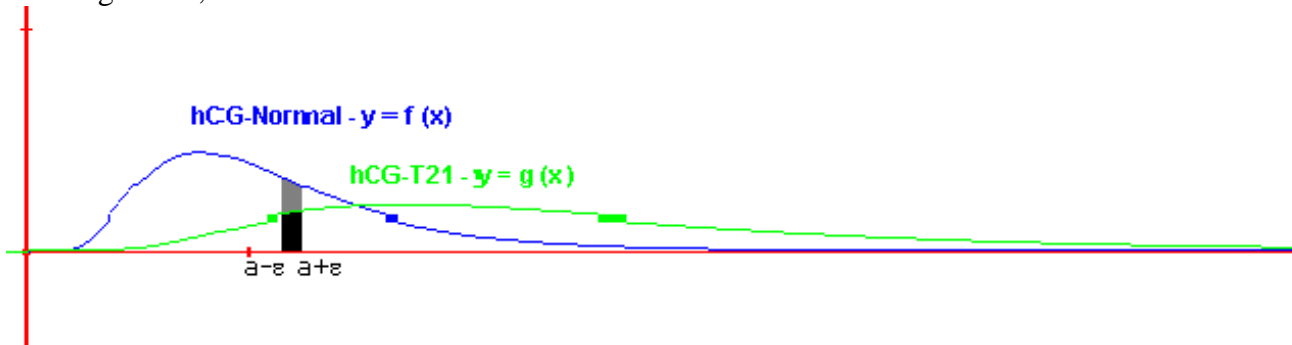


Utilisation des marqueurs sériques dans le calcul du risque de naissance d'un enfant trisomique

L'arrêté du 26 janvier 1997 permet à un médecin de proposer gratuitement, une amniocentèse, amniocentèse qui permet d'établir le caryotype du bébé, à toute femme courant un risque supérieur à 1/250 d'avoir un enfant atteint de trisomie 21. L'amniocentèse est fiable pratiquement à 100% mais a un coût et n'est pas sans risque (probabilité de mort du fœtus de 0,5%), aussi ne la propose-t-on qu'aux femmes ayant un risque élevé, typiquement le risque d'une femme de 38 ans. Le but des tests sériques (hCG et AFP) est d'affiner la connaissance de ce risque. Ces tests vont, «combinés» avec l'âge de la mère, permettre de mesurer plus finement le risque d'avoir un enfant trisomique.

Le graphique ci-dessous donne les distributions de la concentration d'hCG chez les mères porteuses d'un enfant normal (fonction f) et chez les mères porteuses d'un enfant trisomique (fonction g). On peut remarquer que la concentration d'hCG lorsque l'enfant est trisomique est globalement supérieure. Cette concentration est exprimée en MoM (Multiple of Median). La concentration égale à 1 MoM est la médiane, c'est à dire la valeur séparant l'aire sous la courbe de f en deux surfaces d'aire égale à 0,5.



Nous allons indiquer ici le mode de calcul de la probabilité $P_{\text{hCG}=a}(M)$, c'est à dire la probabilité d'avoir un enfant trisomique pour une valeur observée a du marqueur hCG.

On admettra que
$$P_{\text{hCG}=a}(M) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{P(\text{hCG} \in [a-\epsilon, a+\epsilon] \cap M)}{P(\text{hCG} \in [a-\epsilon, a+\epsilon])} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} K(a, \epsilon).$$

Comme les lois de probabilité sont à densité continue, on ne peut pas raisonner directement sur la probabilité en cas de trisomie puisqu'on a $P(\text{hCG} = a) = 0$.

Soit p la prévalence de M .

On a :
$$P(\text{hCG} \in [a-\epsilon, a+\epsilon] \cap M) = p \int_{a-\epsilon}^{a+\epsilon} g(x) dx.$$

D'après la formule des probabilités totales on a :

$$P(\text{hCG} \in [a-\epsilon, a+\epsilon]) = p \int_{a-\epsilon}^{a+\epsilon} g(x) dx + (1-p) \int_{a-\epsilon}^{a+\epsilon} f(x) dx.$$

Or $\int_{a-\epsilon}^{a+\epsilon} g(x) dx \approx 2\epsilon g(a)$ d'où :

$$K(a, \epsilon) \approx \frac{p 2\epsilon g(a)}{p 2\epsilon g(a) + (1-p) 2\epsilon f(a)}.$$

D'où :

$$P_{\text{hCG}=a}(M) = \frac{p g(a)}{p g(a) + (1-p) f(a)}.$$

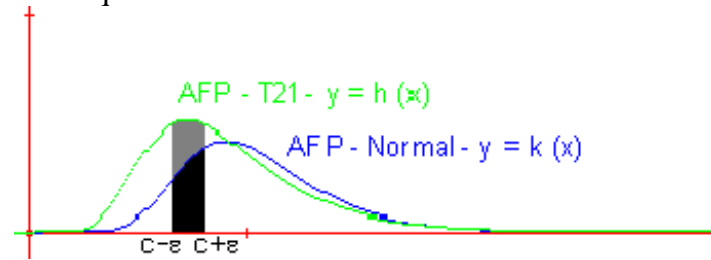
Et enfin si p est petit :

$$P_{\text{hCG}=a}(M) \approx p \frac{g(a)}{f(a)}.$$

Le rapport $\frac{g(a)}{f(a)}$ est appelé rapport de vraisemblance positive en a . Nous le noterons

$LR(\text{hCG}=a)$, LR pour *Likelihood Ratio* suivant la terminologie anglaise.

La situation est inverse pour l'AFP. La quantité cette hormone est plus basse chez les femmes porteuses d'un enfant trisomique :



On obtient comme précédemment :

$$P_{\text{AFP}}(M) \approx p \frac{h(c)}{k(c)}.$$

Si on «associe» les deux tests et si on suppose que les résultats des deux tests sont indépendants (conditionnellement au fait d'avoir ou non la maladie) alors la probabilité pour que la concentration d'hCG soit dans l'intervalle $[a, b]$ et la concentration d'AFP dans $[c, d]$ est :

$$P_M([a, b] \times [c, d]) = \int_a^b g(x) dx \int_c^d h(x) dx.$$

On a de même :

$$P_{\bar{M}}([a, b] \times [c, d]) = \int_a^b f(x) dx \int_c^d k(x) dx.$$

Comme précédemment on montre alors que :

$$P_{\text{hCG}=a, \text{AFP}=c}(M) \approx p \frac{g(a) h(c)}{f(a) k(c)}$$

ou encore que :

$$P_{\text{hCG}=a, \text{AFP}=c}(M) \approx p LR(\text{hCG}=a) LR(\text{AFP}=c).$$

Exemples :

La concentration de hCG est de 1,05 MoM et de 1,56 pour l'AFP chez une femme de 26 ans. On a : $f(1,05) \approx 0,3781$, $g(1,05) \approx 0,1314$, $h(1,56) \approx 0,0717$ et $k(1,56) \approx 0,0883$.

Le risque lié à l'âge étant de $1/1282$, la probabilité pour laquelle est un enfant trisomique est donc :

$$P_a(M) \approx \frac{1}{1282} \times \frac{0,1314}{0,3781} \times \frac{0,0717}{0,0883} \approx 0,00022 \approx \frac{1}{4543}.$$

La concentration de hCG est de 5,17 MoM et de 1,28 pour l'AFP chez une femme de 28 ans. Le risque lié à l'âge étant de $1/1123$, la probabilité pour laquelle est un enfant trisomique est donc :

$$P_a(M) \approx \frac{1}{1123} \times \frac{0,0272}{0,00030} \times \frac{0,1737}{0,2246} \approx 0,00624 \approx \frac{1}{16}.$$

Cette personne se verra donc proposer une amniocentèse car le risque dépasse $1/250$.

Remarque : les valeurs ont été établies à partir des modèles dits « lognormaux » de la page : <http://www.statistix.fr/IMG/t21/>.

Dans cette page, f , g , h et k ont pour densité $\frac{1}{2x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}}$ avec $\mu=0$ et $\sigma=0,5$ pour f , avec $\mu=0,85$ et $\sigma=0,55$ pour g , avec $\mu=-0,17$ et $\sigma=0,38555$ pour h , avec $\mu=0$ et $\sigma=0,305$ pour k . Voir aussi « L'évaluation du risque de trisomie 21 explorée par simulation numérique aléatoire » de V et JF Morin, MP Moineau et JP Codet (Revue générale et analyses prospectives nov. 1998).