

# Etude de la variation interlaboratoire du test de dépistage prénatal des défauts de fermeture du tube neural

G. Braoudakis, Ph. Marguerat, A. Marazzi, F. Gutzwiller

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE MEDECINE SOCIALE ET PREVENTIVE  
Rue du Bugnon 17, 1011 LAUSANNE

## 1. INTRODUCTION

Les défauts de fermeture du tube neural (anencéphalie, spina bifida) constituent un ensemble de malformations congénitales graves. Leur détection précoce peut s'effectuer par le dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) dans le sang maternel.

Le test de dépistage repose sur la notion de valeur de référence (limite), au-dessus de laquelle on admet que les sujets sont probablement atteints de la maladie étudiée. Une fois cette valeur de référence fixée, l'interprétation d'un examen de dépistage dépend uniquement de ce critère de comparaison : le résultat du test est donc objectif et définitif.

## 2. POPULATION ETUDIEE ET METHODES

Malgré l'incidence faible des malformations étudiées (1,25 ‰ en Suisse), un tel test de masse pourrait se justifier pour autant que l'on puisse en garantir l'efficacité. Nous avons analysé les données concernant 16'685 grossesses, réparties entre 5 centres d'analyse (Bâle, Berne, Genève, Lausanne et Zürich) et collectées dans le cadre de l'étude collaborative sur le dépistage (screening) AFP en Suisse (1).

Nous avons utilisé des valeurs de référence variant en fonction de la semaine de gestation (déterminée d'après la date des dernières règles) et le laboratoire d'analyse.

Ces valeurs de référence ont été obtenues selon les recommandations du groupe de travail anglais pour l'AFP (2) (TEST 1). Pour chaque échantillon de femmes, défini par un laboratoire et une semaine de gestation, on calcule la médiane Md de l'échantillon et la valeur de référence sera 2,5 x Md.

Le test a été conçu dans le but de réduire la variabilité interlaboratoire des pourcentages des femmes ayant des valeurs AFP dépassant la limite. Dans l'étude suisse, ce test empirique conduit à des variabilités importantes, de 1 à 3 :

Tableau 1 N : nombre de femmes par échantillon  
P : pourcentage avec AFP supérieure à la limite

LAB		SEMAINE DE GESTATION				
		≤ 15	16	17	18	≥ 19
BE	N	185	748	814	508	201
	P	7,57	1,87	1,47	2,36	2,71
BS	N	330	1481	1175	644	299
	P	2,42	1,08	0,94	0,93	2,01
GV	N	272	380	404	204	181
	P	4,41	3,16	2,27	2,94	2,76
LS	N	599	1265	1874	1123	714
	P	1,34	1,58	1,01	1,51	1,68
ZH	N	275	1098	1171	532	714
	P	3,27	2,55	2,99	2,63	4,89

Nous avons cherché à utiliser un modèle paramétrique (loi Log-normale) pour décrire la distribution des mesures, afin de réduire la dispersion du test et permettre le calcul du risque individuel en fonction du niveau de la mesure.

Pour notre étude, les semaines de gestation varient de 14 à 20. Sur la base d'une étude rétrospective récente (3), l'évolution de l'AFP en fonction de la semaine de gestation et en l'absence d'autres facteurs peut raisonnablement être décrite par un modèle linéaire :

$$\log(\text{AFP}) = a + bt$$

AFP : concentration dans le sérum maternel, mesurée par le même laboratoire

t : semaine de gestation ( $14 \leq t \leq 20$ ),

a, b : constantes du modèle.

Pour une semaine de gestation fixe et un laboratoire donné, nous avons alors admis pour nos données le modèle suivant :

$$\log(\text{AFP}_i) = \mu + r_i$$

$\mu$  : valeur moyenne, dépend de la semaine et du laboratoire,

$r_i$  : erreur aléatoire ( $i = 1, \dots, N$  avec  $N =$  taille de l'échantillon).

Les erreurs  $r_i$  sont supposées indépendantes et distribuées selon une loi de Gauss, avec moyenne 0 et écart-type  $\sigma$ .

La valeur de référence peut être obtenue par :

$$Z = \mu + c\sigma$$

avec c une constante ajustable. Ainsi pour les erreurs  $r_i$  distribuées selon la loi de Gauss et si  $c = 2$ , les valeurs d'AFP supérieures à Z seraient 2,28 % du total des mesures.

Le problème de la détermination de la valeur de référence du test conduit à l'estimation des deux paramètres  $\mu$  et  $\sigma$ .

Chaque échantillon de mesures AFP contient des observations de l'AFP très élevées, qu'on peut considérer comme valeurs aberrantes ("outliers"). Par ailleurs, à cause des appareils de mesure utilisés, certaines valeurs inférieures à 5 sont enregistrées égales à 5; le pourcentage de ces mesures "tassées" à la valeur 5 est parfois loin d'être négligeable, atteignant presque 20%. Nous avons dû utiliser (4) pour  $\mu$  des estimateurs robustes de location (médiane et estimateur de Hampel) tandis que pour  $\sigma$ , nous avons calculé MAD (la médiane des valeurs absolues des écarts à la médiane) et l'intervalle semi-interquartile.

### Tests proposés

Nous avons appliqué une transformation logarithmique aux données initiales de chaque échantillon et nous avons testé graphiquement la normalité des valeurs transformées.

Pour le premier test alternatif (TEST 2), la limite a été calculée par :

$$z = \text{médiane} + 2 \cdot \sigma_{\text{MAD}}$$

Pour le deuxième test (TEST 3), nous avons utilisé MAD pour estimer  $\sigma$ , sauf pour les échantillons ayant un pourcentage élevé de valeurs AFP "tassées" à 5, où nous avons utilisé l'intervalle semi-interquartile :

$$z = \mu_{\text{Hampel}} + 2 \cdot \begin{cases} \sigma_{\text{MAD}} \\ \sigma_{\text{isi}} \end{cases}$$

**RESULTATS**

Pour les 3 tests et pour les 25 échantillons, nous avons calculé les pourcentages des mesures AFP supérieurs à la valeur de référence de chaque test; nous donnons dans le tableau suivant la description de ces pourcentages.

Tableau 2

	Moyenne ( $\bar{x}$ )	Deviation Standard (s)	Coefficient de Variation (s/ $\bar{x}$ )
TEST 1	2,512	1,464	0,583
TEST 2	2,696	1,127	0,418
TEST 3	2,656	0,9156	0,345

**DISCUSSION**

En utilisant un modèle paramétrique pour les mesures de l'AFP, les procédures d'estimation robustes conduisent à des tests de dépistage qui semblent améliorés par rapport au test empirique initial : en effet, les pourcentages de femmes dépassant le seuil de la valeur de référence varient moins en fonction du laboratoire. Néanmoins, pour une évaluation plus approfondie, il faudra répéter l'étude en pondérant les pourcentages en fonction de leur précision relative.

Le modèle paramétrique obtenu pourrait servir ultérieurement à la détermination d'un risque individuel dépendant du niveau de l'AFP (5), mais aussi de la semaine de gestation.

**RESUME**

La détection précoce des défauts de fermeture du tube neural peut s'effectuer par le dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) dans le sang maternel. 16'685 grossesses ont été examinées en Suisse. Trois méthodes de détermination du domaine d'anormalité sont étudiées. La première, proposée dans d'autres études semblables, utilise un multiple de la médiane. Les deux autres emploient des estimateurs robustes de location et d'échelle. Leur comparaison montre l'intérêt d'utiliser les méthodes robustes pour la réduction de la variabilité interlaboratoire.

**SUMMARY**

Prenatal Alpha-fetoprotein screening for open neural-tube defects : Study of the interlaboratory variability

Early detection of neural-tube defects is possible by determining Alpha-fetoprotein (AFP) in maternal serum. 16'685 pregnant women were observed. Three methods for the determination of the "normal" range are compared. The first one, already used in similar studies, makes use of a constant multiple of the median. The other two ones make use of robust estimates of location and scale. Their comparison shows the interest of the robust methods to reduce the interlaboratory variability.

**ZUSAMMENFASSUNG**

Studie der Variabilität zwischen den einzelnen Labors bei der Prenatalen Vorsorgeuntersuchung auf Neuralleistendefekte

Die Früherkennung von Neuralleistendefekten kann mit Hilfe der Bestimmung des Alphafoetoproteins (AFP) im mütterlichen Blut erfolgen. Diese Trennschärfe hängt von den Variabilitätsgrenzen der Normalweite ab. 16'685 Schwangerschaften wurden untersucht. Zur Bestimmung des Normalbereiches wurden drei Methoden verglichen. Die erste, angewandt in ähnlichen ausländischen Studien, beruht auf einem Konstanten Vielfachen des Medians. Die beiden anderen beruhen auf robusten Schätzungen von Lokation und Skala. Der Vergleich der Methoden zeigt, dass die robusten Verfahren besser geeignet sind, um die Variabilität zwischen den einzelnen Labors zu reduzieren.

**BIBLIOGRAPHIE**

- (1) Fonds National Suisse de la recherche scientifique no 3.847.0.81.
- (2) UK Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-tube Defects. Lancet 1977; i : 1323-32.
- (3) Kimball, Lau, Maguire, Opper, Linkins : Statistical Methods for Fetal Monitoring with Alpha-Fetoprotein in Maternal Serum. Biometrics 38 (June 1982), 499-509.
- (4) BMDP, Statistical Software : Program P2D, University of California Press, 1983.
- (5) Fourth Report of the UK Collaborative Study on AFP in Relation to Neural-tube Defects : Estimating an Individual's Risk of Having a Fetus with open Spina Bifida and the Value of Repeat Alpha-fetoprotein Testing. Journal of Epidemiology and Community Health, 1982, 36, 87-95.