

Évaluation du risque en conseil génétiq

Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Nicole Philip

Département de génétique médicale, Marseille

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I	Le risque a priori dans les maladies monogéniques.....	3
I.1	Maladies autosomiques dominantes.....	3
I.2	Maladies autosomiques récessives.....	3
I.3	Maladies liées au chromosome X.....	5
II	Ajustement du calcul de risque : probabilités bayésiennes	6
II.1	On construit 4 niveaux de probabilités.....	6
II.2	Premier exemple : estimation du risque d'hétérozygotie pour une maladie lié à l'X.....	7
II.3	Deuxième exemple : Analyse bayésienne utilisant les résultats des analyses moléculaires	8

INTRODUCTION

Le terme de risque génétique définit la probabilité pour un individu d'être porteur d'une mutation spécifique à l'origine d'une maladie génétique ou celle d'être atteint par cette maladie. L'évaluation de ce risque est un élément essentiel du conseil génétique. Le risque a priori, déduit de l'application de la génétique mendélienne à une famille particulière, des données de la génétique des populations ou de certaines données empiriques, peut être modulé par l'existence d'informations supplémentaires tirées de l'observation de la famille ou des données des tests génétiques.

I LE RISQUE A PRIORI DANS LES MALADIES MONOGÉNIQUES

I.1 MALADIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES

L'enfant d'un individu atteint d'une maladie dominante autosomique a 50% de risque d'être lui-même porteur de la mutation.

En présence d'un cas sporadique lié à une mutation *de novo*, il faut tenir compte de la possibilité d'une mosaïque germinale. Comme il n'est pas possible de prédire l'existence de cette mosaïque ni d'en apprécier la gravité, on donne une estimation empirique de 2 à 5 % de risque de récurrence pour un futur enfant.

I.2 MALADIES AUTOSOMIQUES RÉCESSIVES

1) Le risque pour un couple d'avoir un enfant atteint d'une maladie récessive autosomique est égal à :

Risque que la mère soit hétérozygote X Risque que le père soit hétérozygote X 1/4

Explication de 1/4 : Un risque sur deux que l'allèle issu de la mère hétérozygote soit muté ET un risque sur deux que l'allèle hérité du père hétérozygote soit muté : $1/2 \times 1/2 = 1/4$

2) La probabilité qu'un individu soit hétérozygote pour une mutation dans un gène donné dépend de l'existence ou non d'un antécédent familial :

a) Lorsque l'individu est apparenté à un individu atteint (homozygote) d'une maladie récessive ou hétérozygote, son risque d'être porteur d'une mutation à l'état hétérozygote dépend du lien de parenté avec l'individu atteint.

Figure 1 : Maladies autosomiques récessives

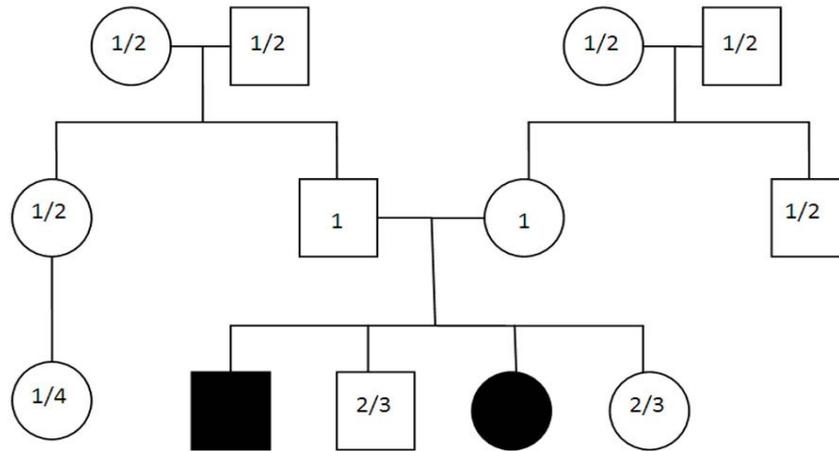


Figure 2 : Maladies autosomiques récessives

<p>Pourquoi 2/3 pour les frères et soeurs ?</p> <p>2/3 des enfants sains sont hétérozygotes</p>	<p>Pourquoi 1/2 pour les oncles et tantes ?</p> <p>Chacun des deux grands-parents a 1/2 risque d'être hétérozygote.</p> <p>Les oncles et tantes qui sont phénotypiquement sains donc non homozygotes ont donc un risque de:</p> <p>1/2 X 1/2 de recevoir la mutation de leur mère : 1/4</p> <p>1/2 X 1/2 de recevoir la mutation de leur père : 1/4</p> <p>On suppose qu'ils sont sains. Leur risque d'être hétérozygote est donc de</p> <p>1/4 + 1/4 = 1/2</p> <p>(En effet, ils ont pu recevoir la mutation de leur père OU de leur mère, donc on additionne (+). Si on multiplie, on calcule leur risque de recevoir la mutation de leur père Et de leur mère, donc leur risque d'être homozygote....)</p>
---	---

b) En l'absence d'histoire familiale, on considère qu'un individu est représentatif de la population générale. La probabilité d'être hétérozygote pour une mutation dans un gène particulier peut être calculé à partir de la fréquence de la maladie en utilisant la loi de Hardy-Weinberg ($2pq \sim 2\sqrt{q^2}$).

Figure 3 : Loi de Hardy-Weinberg

Exemple :
Quel risque a le couple de madame A et de monsieur B d'avoir un enfant atteint mucoviscidose, maladie récessive qui atteint un individu sur 25000 dans la population générale et dont est atteint l'individu C, frère de monsieur B ?

Risque que monsieur B soit hétérozygote : $\frac{2}{3}$ puisque c'est le frère d'un individu malade homozygote.

Risque que monsieur B transmette l'allèle muté s'il est hétérozygote : $\frac{1}{2}$

Risque que madame A soit hétérozygote :

$$2pq \sim 2\sqrt{q} = 2\sqrt{1/2500} = 2 \times 1/50 = 1/25$$

Risque que madame A transmette l'allèle muté s'il est hétérozygote : $\frac{1}{2}$

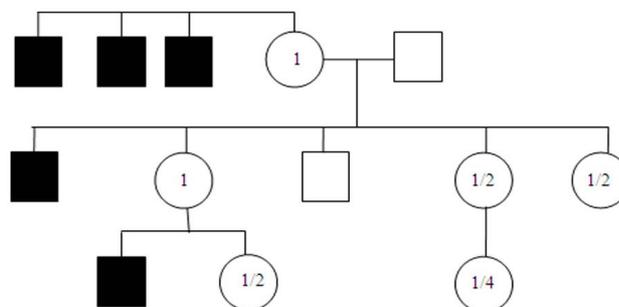
Risque que l'enfant soit atteint = $\frac{2}{3} \times \frac{1}{25} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{2}{3} \times \frac{1}{25} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{150}$

I.3 MALADIES LIÉES AU CHROMOSOME X

Le risque d'être hétérozygote pour un individu de sexe féminin dépend de son lien de parenté avec le ou les individus atteints et de l'histoire familiale.

En cas d'affection familiale prouvée (atteinte de plusieurs générations), les filles d'une femme conductrice obligatoire ont $\frac{1}{2}$ risque d'être elles-mêmes hétérozygotes. Le risque d'une fille est égal à la moitié du risque de sa mère.

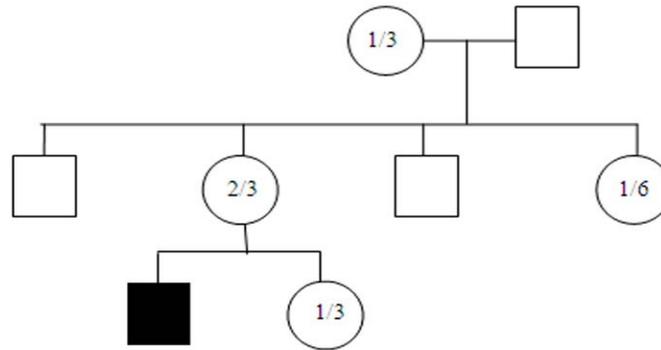
Figure 4 : Maladies liées au chromosome X



En l'absence d'histoire familiale, il n'est pas possible d'exclure une mutation *de novo*. Pour une maladie génétiquement létale au sens que les individus atteints n'ont pas de descendance (comme par exemple la dystrophie musculaire de Duchenne), la probabilité

pour la mère d'un cas sporadique d'être hétérozygote est de $2/3$ (puisque un tiers des cas sont liés à des mutations *de novo*). (cf cours sur la génétique des populations).

Figure 5 : Maladies liées au chromosome x



II AJUSTEMENT DU CALCUL DE RISQUE : PROBABILITÉS BAYESIENNES

Décrit au 18^e siècle par le révérend Thomas Bayes sous le nom de théorie des probabilités (doctrine of chances), le théorème qui porte son nom est utilisé pour affiner l'estimation d'une probabilité à partir d'observations et des probabilités de ces observations. Ces « observations » peuvent être des données tirées de l'arbre généalogique, des connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie (pénétrance liée à l'âge) ou des résultats d'exams biologiques, notamment de génétique moléculaire.

Il est largement utilisé pour calculer le risque génétique

II.1 ON CONSTRUIT 4 NIVEAUX DE PROBABILITÉS

- **Probabilités a priori**

Soit deux hypothèses mutuellement exclusives A et \tilde{A} (non A). Un individu est soit A, soit \tilde{A} .

Les probabilités de chacune de ces hypothèses, sont les probabilités a priori.

- **Probabilité conditionnelle**

Soit un événement B dont la probabilité est dépendante de chacune des hypothèses :

Probabilité de B si A ou probabilité de B si \tilde{A} .

- **Probabilité conjointe de chaque hypothèse**

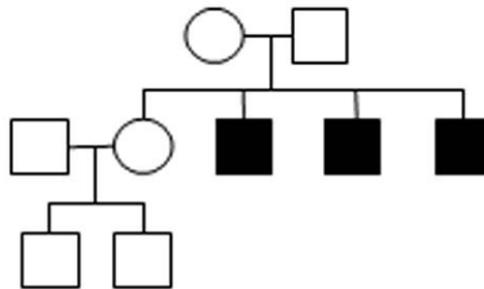
Probabilité de A et B ($P_A \times B$ si A) ou probabilité de \tilde{A} et B ($P_{\tilde{A}} \times B$ si \tilde{A})

- **Probabilité a posteriori de chacune des hypothèses de départ en tenant compte de l'évènement**

Probabilité de A si B ou de \bar{A} si B. La probabilité a posteriori de chacune des hypothèses est égale à la probabilité conjointe de cette hypothèse divisée la somme des probabilités conjointes des deux hypothèses : $P(A \text{ si } B) = \frac{P(B \text{ si } A)}{P(B \text{ si } A) + P(B \text{ si } \bar{A})}$

II.2 PREMIER EXEMPLE : ESTIMATION DU RISQUE D'HÉTÉROZYGOTIE POUR UNE MALADIE LIÉ À L'X

Figure 6 : Risque d'hétérozygotie

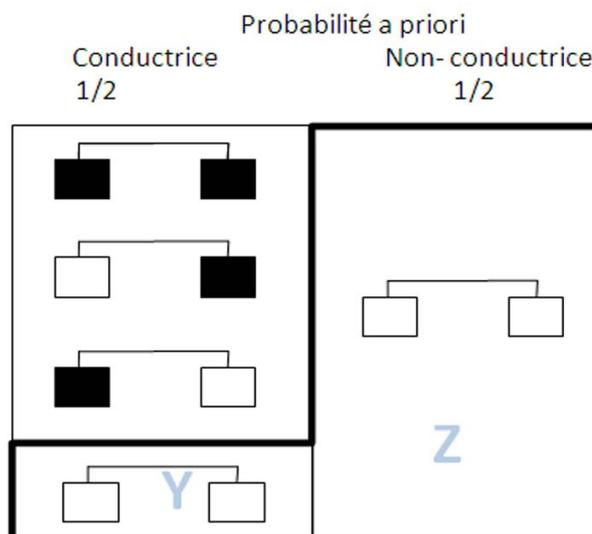


Madame X a trois frères atteints d'une dystrophie musculaire de Duchenne, maladie récessive liée au chromosome X. Les antécédents familiaux démontrent que sa mère est obligatoirement hétérozygote (conductrice). Madame A a donc une probabilité a priori de 50% (1/2) de porter elle-même la mutation à l'état hétérozygote.

Madame X a deux garçons sains. Ceci modifie-t-il son risque ?

On peut considérer que le fait d'avoir deux garçons sains est une « observation » ou un « évènement » qui peut modifier la détermination du risque.

Figure 7 : Risque d'hétérozygotie



Tableau

Hypothèse	Conductrice	Non conductrice
Probabilité à priori	1/2	1/2
Probabilité conditionnelle (avoir 2 garçons sains)	$1/2 \times 1/2 = 1/4$	1
Probabilité jointe	1/8	1/2
Probabilité à postérieur	$(1/8) / (1/8 + 1/2) = 1/5$	$(1/2) / (1/2 + 1/8) = 4/5$

Probabilités a priori :

D'être conductrice : 1/2 (PA)

De ne pas être conductrice : 1/2 (P \bar{A})

Probabilités conditionnelles :

Probabilité d'avoir deux enfants sains si elle est conductrice : $1/2 \times 1/2 = 1/4$ (P B si A)

Probabilité d'avoir deux enfants sains si elle n'est pas conductrice : 1 (P B si \bar{A})

Probabilité conjointe :

Probabilité d'être conductrice ET d'avoir deux enfants sains : (probabilité d'appartenir à l'espace Y) = $P_A \times P_{B \text{ si } A} = 1/2 \times 1/4 = 1/8$

Probabilité a posteriori :

Probabilité d'être conductrice si elle a deux enfants sains :
$$\frac{Y}{Y + Z} = \frac{1/8}{1/8 + 1/2} = 1/5$$

II.3 DEUXIÈME EXEMPLE : ANALYSE BAYESIENNE UTILISANT LES RÉSULTATS DES ANALYSES MOLÉCULAIRES

Soit une maladie récessive qui atteint un enfant sur 10 000. La probabilité d'être hétérozygote dans la population générale est donc de 1/50. Il existe une hétérogénéité génétique allélique. On utilise une méthode qui permet d'identifier 90% des mutations. Quelle est la probabilité pour un homme issu de la population générale d'être hétérozygote alors que la recherche de mutations est négative chez lui ?

Figure 8 : Analyse bayésienne

Probabilité a priori	
Hétérozygote 1/50	Non- hétérozygote 49/50
Probabilité que la mutation soit identifiée s'il est hétérozygote : 9/10	Probabilité qu'aucune mutation ne soit identifiée s'il n'est pas hétérozygote : 1 Z
Probabilité qu'aucune mutation ne soit identifiée s'il est hétérozygote : 1/10	

Probabilités a priori :

D'être hétérozygote : 1/2; (PA) : 1/50 De ne pas être hétérozygote : 1/2; (P \tilde{A}) : 49/50

Probabilités conditionnelles :

Probabilité qu'aucune mutation ne soit identifiée s'il est hétérozygote : (P B si A) ; 1/10

Probabilité qu'aucune mutation ne soit identifiée s'il n'est pas hétérozygote : 1 (P B si \tilde{A}) : 1

Probabilité conjointe :

Probabilité d'être hétérozygote ET de n'avoir aucune mutation identifiée : (probabilité d'appartenir à l'espace Y) = PA X P B si A = 1/50 X 1/10 = 1/500

Probabilité de ne pas être hétérozygote ET de n'avoir aucune mutation identifiée : (probabilité d'appartenir à l'espace Z) = P \tilde{A} X P B si \tilde{A} = 49/50 X 1 =

Probabilité a posteriori :

$$\text{Probabilité d'être conductrice si elle a deux enfants sains : } \frac{Y}{Y + Z} = \frac{1/500}{1/500 + 49/50} = 1/491$$

BIBLIOGRAPHIE

- Ogino S et Wilson RB : Bayesian analysis and risk assessment in genetic counseling and testing. J Mol Diagn. 2004; 6:1-9.