

VARIATION GÉNÉTIQUE ET SANTÉ RISQUE DE TRANSMISSION DE LA MUCOVISCIDOSE CHEZ UN COUPLE DONT L'HOMME EST HÉTÉROZYGOTE COMPOSITE

Thème

Thème 3 - Corps humain et santé

Note d'intention

Séquence permettant d'aborder la notion de risque génétique à partir de l'étude d'un cas médical.

Mots-clés

Risque génétique – Gène - Allèle - Mutation – Hétérozygote composite - Probabilités conditionnelles – Loi de Hardy-Weinberg - Loi de Bayes

Références au programme

Le corps humain et la santé

Variation génétique et santé

- « Recenser, extraire et organiser des informations pour prédire les risques génétiques des nouvelles générations en calculant leur probabilité (conseil génétique)».
- « Recenser, extraire et organiser des informations relatives à une maladie génétique monogénique suffisamment fréquente pour que l'on puisse disposer d'un catalogue d'allèles permettant de relier un génotype au phénotype. La mucoviscidose est suggérée en raison de la diversité des allèles mutés dans la population, mais le professeur pourra préférer d'autres exemples (drépanocytose, thalassémies, myopathie de Duchenne, etc...).

Connaissances

Quand une maladie génétique est connue ou soupçonnée dans une famille, il est important de consulter un conseiller en génétique qui peut faire un bilan et calculer le risque de transmission de cette maladie aux enfants. Des tests permettent d'identifier des mutations avec un risque d'erreur très réduit aujourd'hui mais non nul. Ces erreurs peuvent venir de la sensibilité et de la spécificité des tests. Des outils mathématiques dans le domaine des probabilités conditionnelles sont couramment utilisés par les biologistes et en particulier les généticiens.

Compétences

Pratiquer une démarche scientifique.

Manipuler des concepts mathématiques pour calculer un risque génétique.

Travailler en groupe.

S'exprimer à l'oral.

Prendre des notes.

SOMMAIRE

Objectif et scénario	3
Documents possibles pour amorcer la séquence	3
Problématique	3
Hypothèse envisageable	4
Stratégie pour répondre à cette problématique	4
Déroulement de l'activité : calcul d'un risque génétique avant un protocole de PMA	4
Contextualisation	4
Consigne	4
Déroulé de la première séance (1h)	5
Déroulé de la deuxième séance (1h)	5
Commentaires et transférabilité	6
Documents d'activité et ressources	8
Sitographie scientifique	8
Sitographie pédagogique	8
Documents ressources pour l'activité	8

Objectif et scénario

Les élèves doivent comprendre les causes et le mode de transmission d'une maladie génétique monogénique. La mucoviscidose est une maladie autosomale récessive relativement fréquente en France : 1 cas pour 4500 en moyenne mais avec de grandes disparités régionales (1 cas sur 3000 en Bretagne et 1 cas sur 8000 en Languedoc-Roussillon par exemple). L'étude de sa transmission est classique en SVT mais la présentation d'un cas d'hétérozygotie composite l'est beaucoup moins¹.

Le cas présenté est celui d'un couple dont l'homme est touché par une forme légère de mucoviscidose qui n'affecte pas les poumons mais qui s'accompagne souvent d'une stérilité. En amont d'un protocole de PMA (procréation médicalement assistée), il consulte un conseiller en génétique pour évaluer le risque d'avoir un enfant atteint par cette maladie. Le premier entretien permet au professionnel de santé de prendre connaissance des dossiers médicaux de chaque partenaire et confirme le statut d'hétérozygote composite pour l'homme avec une forme légère de mucoviscidose. Pour la femme, aucun antécédent familial ne permet de soupçonner la présence d'un allèle muté du gène CFTR mais compte tenu du génotype de son mari, un test génétique est fortement recommandé. Le conseiller en génétique transmet les résultats de ce test au couple lors d'un deuxième rendez-vous. Les élèves sont invités dans une première séance à travailler sur la réponse que le conseiller peut apporter aux inquiétudes du couple lors d'un travail collaboratif par petits groupes et avec l'appui de quatre documents (cf annexes). A l'issue de ce premier travail, ils doivent produire des scénarios qu'ils pourront jouer à tour de rôle à la séance suivante mais sans leur texte et uniquement avec les documents bruts pour éviter une simple lecture de leur feuille.

Ces séances sont prévues d'une durée de 1h chacune et les durées des différentes phases sont données à titre indicatif.

Documents possibles pour amorcer la séquence

- Un extrait de l'entretien d'un couple avec un conseiller en génétique.
- Une carte montrant la diversité, la distribution et la fréquence des principaux allèles responsables d'une forme ou une autre de mucoviscidose.
- Le résultat du test génétique de Madame X.

Problématique

Comment peut-on évaluer un risque génétique ? En quoi les tests génétiques sont-ils utiles aux couples qui ont un projet d'enfant(s) ?

1. La double mutation F508del / R117H du gène CFTR sur le chromosome 7 n'est pourtant pas rarissime. En France, en 2013, sur 6300 patients atteints de la mucoviscidose, 3650 présentaient l'allèle R117H. Sa détection chez les nouveaux nés est d'ailleurs un sujet de controverse. Certains médecins s'y opposent avançant que la pénétrance de la mutation (probabilité de provoquer des symptômes) est faible. Elle dépend en effet d'autres facteurs et en particulier de la longueur d'une chaîne de thymidine (T) dans l'intron n°8 qui influence l'inclusion de l'exon n°9 du gène et modifie ainsi la protéine CFTR, le canal ionique impliqué dans la mucoviscidose. Trois variants sont connus : 5T, 7T et 9T. La pénétrance de la maladie est plus faible chez les individus possédant 7T et 9T que chez ceux qui n'en possèdent que 5 (ces derniers sont plus nombreux au Royaume Uni qu'en France). Cette subtilité n'est bien sûr pas à porter à la connaissance des élèves mais il est intéressant de leur montrer que dans le cas d'allèles récessifs, l'état hétérozygote n'est pas toujours associé à un phénotype asymptomatique.

Hypothèse envisageable

La femme est saine mais dans le cas d'une maladie récessive comme la mucoviscidose, elle pourrait être porteuse d'une seule mutation du gène CFTR. Si c'est le cas, le risque sera plus élevé de transmettre la maladie. Un test permettrait peut-être de savoir si elle est porteuse (hétérozygote) ou non et de calculer ce risque.

Stratégie pour répondre à cette problématique

- Comparer le risque d'avoir un enfant atteint par la mucoviscidose sans faire de test puis en faisant un test.
- Utiliser la loi de Hardy-Weinberg pour calculer les chances d'être hétérozygote si un test n'est pas effectué pour le vérifier.
- Envisager des croisements de gamètes qui n'auront de toute façon que l'un ou l'autre des allèles parentaux pour calculer les chances d'avoir un enfant malade.
- Utiliser les résultats du laboratoire d'analyse pour identifier le génotype de la femme.
- Prendre en compte la sensibilité et la spécificité du test dans le calcul du risque (un faux négatif est peu probable mais envisageable...).

Ces étapes ne sont pas numérotées car elles peuvent être réalisées dans un ordre logique différent selon ce que l'on cherche à calculer le risque avant ou après le test.

Déroulement de l'activité : calcul d'un risque génétique avant un protocole de PMA

Contextualisation

Suite à un diagnostic d'infertilité, un couple désirant avoir un enfant envisage de rentrer dans un protocole de FIV (fécondation in vitro). Monsieur a été diagnostiqué quelques années auparavant « hétérozygote composite » pour la mucoviscidose. Il porte deux mutations différentes sur le gène du canal CFTR : la mutation la plus fréquente F508del et la mutation R117H en trans (= sur le chromosome homologue). Cette maladie touche en moyenne 1 enfant sur 4900 en France. Dans son cas, seuls quelques symptômes de la mucoviscidose apparaissent comme la sueur salée et une absence de canal déférent en lien avec l'infertilité.

Inquiet sur la possibilité de transmettre cette maladie à leur enfant, le couple consulte un conseiller en génétique à l'hôpital. Le compte rendu du premier entretien leur est adressé par courrier. Il confirme l'état hétérozygote composite de monsieur. Une analyse génétique est alors programmée pour savoir si madame est porteuse d'un allèle de la mucoviscidose. Lors d'un deuxième entretien, le résultat du test de madame est présenté au couple qui demande alors au conseiller quelles sont les chances d'avoir un enfant atteint de la mucoviscidose.

Consigne

Poursuivez l'entretien en vous mettant dans la blouse du conseiller en génétique qui va présenter les résultats du test et expliquer le calcul du risque génétique avant ou après le test.

Déroulé de la première séance (1h)

Temps 1 (10 minutes)

Problématisation à partir des documents proposés (le début de l'entretien et les résultats du test).

Attendus

Un questionnement sur les raisons qui poussent le couple à consulter, leur inquiétude et les enjeux du test génétique : en quoi le test va-t-il changer le risque génétique ? La connaissance du génotype de la femme va permettre de savoir si le risque est grand ou faible d'avoir un enfant malade. Il serait logiquement plus faible si le test de recherche d'une mutation connue est négatif mais le risque d'un faux négatif n'est pas à exclure.

Temps 2 (35 minutes)

Travail collaboratif au sein de petits groupes de trois élèves afin de définir une stratégie de résolution du problème en utilisant quatre documents. Il convient de leur préciser qu'ils peuvent les utiliser dans l'ordre qu'ils souhaitent.

Attendus

Les élèves doivent définir les étapes de leur stratégie et expliquer ce qu'ils cherchent à calculer en utilisant tel ou tel document. À l'issue de ce travail, ils devront écrire un petit scénario qu'ils joueront à la séance suivante.

Temps 3 (10 minutes)

Projection de quelques scénarios.

Attendus

Une critique constructive et des conseils pour la deuxième séance (retravailler les stratégies pour bien identifier les étapes du raisonnement).

Déroulé de la deuxième séance (1h)

- **Rappel de la problématique** avant la mise en activité.
- **Temps 1** (10 minutes de *Jigsaw*) : les conseillers en génétique de chaque groupe se rassemblent pour discuter ensemble de leurs stratégies et éventuellement les corriger ou les affiner. Pendant ce temps les couples réfléchissent aux questions qu'ils vont poser et préparent leur feuille blanche en indiquant leur nom et celui de leur conseiller. Les questions doivent être écrites en haut de la feuille.
- **Temps 2** (10 minutes) : formation des groupes de trois (un couple et un conseiller en génétique) et début du jeu de rôle. Le conseiller dispose des documents mais pas de la démarche qu'il a construite avec ses camarades à la séance précédente pour l'obliger à reprendre son raisonnement et éviter une simple lecture de la feuille.

Attendus

Les deux élèves qui jouent le couple doivent poser des questions à leur conseiller comme s'ils n'avaient aucune connaissance sur le sujet et noter son explication soigneusement sur la feuille blanche. Ils peuvent demander des précisions lorsque l'explication ne leur semble pas claire ou trop rapide.

- **Temps 3** (10 minutes) : les feuilles restent sur les tables mais les élèves changent de table et de rôle. Le conseiller peut s'appuyer sur les traces écrites de la feuille qui est restée sur la table mais pas obligatoirement s'il propose une autre démarche ou s'il n'est pas d'accord avec ce qui est écrit sur la feuille.
- **Temps 4** (10 minutes) : dernier tour de rôle de sorte que chaque élève puisse jouer le rôle du conseiller et exposer ainsi sa démarche. Le dernier conseiller a deux feuilles blanches à sa disposition. Il peut les utiliser à son tour ou s'en passer.
- **Temps 5** (10 minutes) : correction de l'activité et bilan.

Attendus

Une réponse claire à la problématique par une comparaison des probabilités d'avoir un enfant malade sans et avec test. Les traces écrites (une par élève normalement) doivent être conservées dans les cahiers et non remplacées.

Remarque : la démarche attendue par le professeur (l'exemple d'explication en annexe) n'a pas vocation à être distribuée au risque de remplacer et dévaloriser le travail de l'élève. Elle peut par contre être donnée à un élève absent ou à un élève en difficulté dont la trace écrite est trop brouillon après un accompagnement plus individualisé.

Commentaires et transférabilité

La première séance est centrée sur la démarche d'investigation face à un problème concret complexe. Après la mise en situation, le professeur veillera à instaurer dans chaque groupe un travail collaboratif qui doit mener à une production commune après des échanges croisés sur les documents choisis et analysés ensemble. Sa posture est celle du professeur accompagnateur qui doit motiver les élèves, les encourager mais en aucun cas faire les calculs à leur place. La deuxième séance permet d'ancrer les savoirs par un exercice de mémorisation des démarches construites à la séance précédente. Elle doit développer des compétences langagières (exprimer un raisonnement scientifique à l'oral) mais aussi des compétences dans la prise de notes à l'écrit. Le professeur devra réguler les échanges de manière à ce que les temps de parole soient respectés et que les groupes ne se gênent pas mutuellement. Mais son rôle ne s'arrête pas là : il doit veiller à mettre les élèves en confiance à l'oral et leur donner des conseils pour être le plus clair possible (ne pas parler trop vite, demander au couple s'il suit son raisonnement...). Il est plus judicieux de choisir les élèves qui pensent avoir bien compris la démarche, de jouer le rôle du conseiller au premier tour. Ils n'auront certes pas de feuille comme leurs camarades au deuxième puis au troisième tour mais ils disposeront de 10 minutes pour se concerter entre conseillers avant de revenir dans leur groupe (mode *Jigsaw*).

Retrouvez éducol sur



Les modalités pédagogiques de ces deux séances sont bien sûr transférables à d'autres exemples et d'autres situations engageantes pour l'élève.

D'un point de vue plus didactique, la notion d'hétérozygote composite touché par une forme atténuée de la maladie est totalement nouvelle pour un élève et peut le déstabiliser. En fonction des classes, il peut être nécessaire de faire un schéma au tableau pour montrer la double mutation possible en cis (sur le même chromosome) ou en trans (sur les chromosomes homologues). Le document sur la loi de Hardy-Weinberg présente un échiquier de croisement et rappelle à l'élève que la fécondation réunit les allèles paternels et maternels. L'élève doit s'en inspirer pour construire son propre échiquier.

Le calcul d'un risque génétique nécessite une certaine maîtrise d'outils mathématiques et en particulier, des notions de probabilité. L'objectif n'est pas de redémontrer la loi de Bayes mais bien de l'utiliser pour répondre à une question simple et légitime dans la situation du couple voulant s'engager dans un protocole de PMA. La notion de probabilité conditionnelle est au programme de mathématiques de spécialité en première :

■ Probabilités conditionnelles et indépendance

Connaissances

- Probabilité conditionnelle d'un événement B sachant un événement A de probabilité non nulle. Notation $P_A(B)$. Indépendance de deux événements.
- Arbres pondérés et calcul de probabilités : règle du produit, de la somme.
- Partition de l'univers (systèmes complets d'événements). Formule des probabilités totales.
- Succession de deux épreuves indépendantes. Représentation par un arbre ou un tableau.

Capacités associées

- Construire un arbre pondéré ou un tableau en lien avec une situation donnée. Passer du registre de la langue naturelle au registre symbolique et inversement.
- Utiliser un arbre pondéré ou un tableau pour calculer une probabilité.
- Calculer des probabilités conditionnelles lorsque les événements sont présentés sous forme de tableau croisé d'effectifs (tirage au sort avec équiprobabilité d'un individu dans une population).
- Dans des cas simples, calculer une probabilité à l'aide de la formule des probabilités totales.
- Distinguer en situation $P_A(B)$ et $P_B(A)$, par exemple dans des situations de type « faux positifs ».
- Représenter une répétition de deux épreuves indépendantes par un arbre ou un tableau.

Exemple d'algorithme

- Méthode de Monte Carlo : estimation de l'aire sous la parabole, estimation du nombre π .

Introduire cette notion de probabilité conditionnelle en respectant les codes mathématiques (règles d'écriture notamment) dans une démarche d'investigation en SVT permet de créer du lien entre les disciplines et de renforcer la cohérence des apprentissages de l'élève. Il serait d'ailleurs intéressant de se rapprocher des collègues de mathématiques pour programmer ensemble cette activité et peut être la retravailler en interdisciplinarité.

Documents d'activité et ressources

Sitographie scientifique

- « [Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology](#) » : des données sur la mucoviscidose du service de biochimie-génétique de l'hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil
- [Article du Professeur Patrick Lebecque](#) (de l'unité de pneumologie pédiatrique & mucoviscidose des cliniques universitaires St Luc de Louvain) sur la particularité de la mutation R117H (page 6)
- Article de « [La presse médicale, vol 46, juin 2017](#) » sur le pour et contre de la détection de la mutation R117H
- [Site de Madame Schutz](#), médecin en génétique moléculaire, sur les probabilités conditionnelles et les notions de spécificité et de sensibilité d'un test
- Cours de l'Université médicale virtuelle francophone sur [le risque génétique](#)
- [Cours de génétique médicale](#) (loi de Hardy-Weinberg...) de l'Université médicale virtuelle francophone
- Document de l'association nationale des praticiens de génétique moléculaire sur [les tests disponibles aujourd'hui](#)

Sitographie pédagogique

- Document sur le « [Jigsaw teaching](#) » de l'IREM (Institut de recherche sur l'enseignement des mathématiques) de Rennes

Documents ressources pour l'activité

Document 1 : la loi de Hardy-Weinberg

Proposée en 1908 indépendamment par le mathématicien anglais Hardy et le médecin allemand Weinberg, la loi de Hardy-Weinberg se définit ainsi :

Dans une population de grand effectif, où les unions se font au hasard (= panmixie), où il n'existe ni migration, ni sélection naturelle, et où le taux de mutations est constant, les proportions des différents génotypes restent constantes d'une génération à l'autre.

Soient p la fréquence de l'allèle A et q la fréquence de l'allèle a : $p+q=1$
(q est en général utilisé pour désigner l'allèle récessif).

	Gamète femelle A (p)	Gamète femelle a (q)	
Gamète mâle A (p)	AA (p^2)	Aa (pq)	Fréquence de AA = p^2 (Homozygote) 1/4
Gamète mâle a (q)	Aa (pq)	aa (q^2)	Fréquence de Aa = $2pq$ (Hétérozygotes) 1/2
			Fréquence de aa = q^2 (Homozygote) 1/4

Retrouvez éducol sur



Document 2 : application de la loi de Hardy-Weinberg à l'estimation des fréquences des hétérozygotes

Il est souvent nécessaire de calculer la fréquence des hétérozygotes à partir de celle des homozygotes ou l'inverse. Lorsqu'un allèle est rare, ce qui est le cas de presque tous les caractères pathogènes, la fréquence des hétérozygotes Aa n'est pas très différente de $2q$ car p est proche de 1.

Exemple 1

La fréquence des hétérozygotes Aa est $1/100$. Quelle est la fréquence des homozygotes aa ?

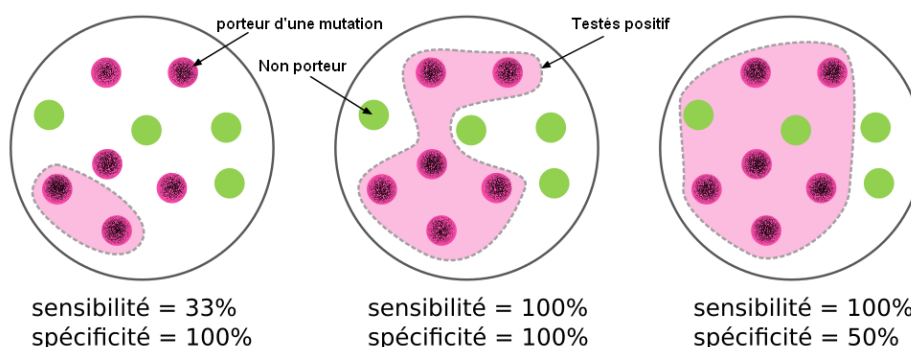
$$2pq \sim 2q = 1/100 \text{ donc } q = 1/200 \text{ et } q^2 = (1/200)^2 = 1/40000$$

Exemple 2

La fréquence des homozygotes aa est de $1/10000$. Quelle est la fréquence des hétérozygotes Aa ?

$$q^2 = 1/10000, q = 1/100 \text{ donc } 2pq \sim 2q \sim 1/50$$

Document 3 : notion de sensibilité et de spécificité d'un test



Source : Sacha Schutz (<http://dridk.me/le-theoreme-de-bayes.html>) document modifié par E.Lacouture

Un test sensible détecte tous les porteurs. Un test spécifique ne se positive jamais chez des patients non porteurs.

85% de sensibilité pour un test signifie que lorsque ce test est réalisé sur 100 porteurs, 85% d'entre eux seront identifiés comme tel (testés positifs) et 15% ne le seront pas (testés négatifs).

Les meilleurs tests ont une sensibilité de 99%.

Document 4 : notion de probabilité conditionnelle et loi totale de Bayes**Loi totale de Thomas Bayes (1702-1761), mathématicien britannique et pasteur de l'Église presbytérienne**

Définition : on appelle probabilité conditionnelle de B sachant A, la probabilité que l'événement B se réalise sachant que l'événement A est réalisé. On la note : $P_A(B)$

$$P_A(B) = \frac{P(B) \times P_B(A)}{P(B) \times P_B(A) + P(\bar{B}) \times P_{\bar{B}}(A)}$$



(Illustration du domaine public)

Application de la loi totale de Bayes au cas étudié (E.Lacouture)

On utilise la loi totale de Bayes en génétique pour estimer le risque qu'un individu soit porteur sachant que son test est négatif. Les éléments que nous avons à notre disposition sont :

- La probabilité d'être porteur (hétérozygote) dans la population $\rightarrow P$ (porteur)
- La sensibilité du test qui va se traduire mathématiquement par la probabilité d'être testé positif sachant que l'on est porteur $\rightarrow P_{\text{porteur}}(\text{Testé positif})$

$$P_{\text{testé négatif}}(\text{Porteur}) = \frac{P(\text{Porteur}) \times P_{\text{porteur}}(\text{testé négatif})}{P(\text{Porteur}) \times P_{\text{porteur}}(\text{testé négatif}) + P(\text{non porteur}) \times P_{\text{non porteur}}(\text{testé négatif})}$$



B R E S T
CENTRE HOSPITALIER
REGIONAL UNIVERSITAIRE
Finess : 29000017 - Siret 200023059

POLE BIOLOGIE-PATHOLOGIE

Laboratoire de Génétique Moléculaire et Histocompatibilité

2, avenue Foch - BP 824 - 29609 BREST CEDEX
Tél : 02 29 02 01 50 Fax : 02 29 02 01 51

Pr

Madame X
Née le 06/08/81 (38 ans)
Sexe : F
Adresse

CE MIG GENETIQUE MEDICAL 2015

HOPITAL MORVAN

DR

2 Avenue FOCH

Demande n° _____ Séjour n° _____

Prescrit par _____

Prélevé le 28/10/2016 10:55 Echantillon n° _____

Enregistré le 28/10/2016 11:21

29609 BREST CEDEX

Sang (EDTA) Edition complète le 19/12/2016 à 12:11

GENETIQUE MOLECULAIRE

ANALYSE MOLECULAIRE DU GENE CFTR

Renseignements

Indication de l'étude : Conjoint hétérozygote composite F508del / R117H

Laboratoire génétique
moléculaire &
histocompatibilité
Hopital Morvan

Méthodes

Extraction d'ADN sur billes magnetiques (Kit ReliaPrep Large Volume HT gDNA Isolation System, Promega)

Recherche des 30 mutations les plus fréquentes du gène CFTR par le kit Elucigen CF30

Les mutations recherchées sont : p.Phe508del,c.1585-1G>A, p.Gly542*, p.Trp1282*, p.Asn1303Lys, c.3718-2477C>T, c.489+1G>T, p.Arg553*, p.Gly551Asp, p.Arg117His, p.Arg1162*, p.Arg334Trp, p.Ala455Glu, c.2051_2052delinsG, c.3528delC, c.948del, p.Ile507del, p.Arg347Pro, p.Ser1251Asn, p.Glu60*, c.2657+5G>A, c.262_263delTT, p.Gly85Glu, c.1680-886A>G, p.Tyr122*, c.579+1G>T, p.Trp846*, p.Tyr1092*, c.3140-26A>G, c.2988+1G>A (séquence de référence NM_000492.3).

Le kit Elucigène CF30 offre un taux de couverture voisin de 85% des mutations impliquées dans la mucoviscidose dans la population caucasienne.

Sensibilité du test = 85 %
Spécificité du test = 100 %

Résultats

Kit Elucigen CF30

Négatif

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Praticien Hospitalier

Maître de Conférences des
Universités
Praticien Hospitalier

Ingénieur de Recherche

Remarques importantes :

Ce document est factice et ne correspond à aucune analyse médicale de cet hôpital.
Le kit Elucigen 30 existe désormais sous une deuxième version qui exclut la recherche de l'allèle R117H.
Il est par ailleurs complété par une analyse de la totalité de la séquence codante du gène CFTR par séquençage nouvelle génération (NGS) par le kit Ampliseq CFTR v3 (Life Technologies) sur PGM (Ion Torrent).
Par souci de simplification, ce deuxième test qui permet de couvrir 98 % des mutations n'est pas évoqué.
Enfin, le résultat d'une analyse génétique moléculaire est systématiquement accompagné d'une interprétation des chefs de service. Cette interprétation ne figure pas sur le document pour le besoin de l'exercice.

- ATTENTION: 1- L'analyse de l'ADN est strictement confidentielle. Les résultats doivent être communiqués au cours d'une consultation individuelle (Décret 2008-321, ART.R1131.19 du code de la Santé Publique)
2- Une copie de ce résultat doit être donnée au Patient (Arrêté du 27 Mai 2013)
3- Notez que la précision des résultats dépend de l'état des connaissances et des techniques utilisées.

Validé par :

Page 1/1

Exemple d'explication possible du conseiller en génétique

« Monsieur, vous êtes déclaré hétérozygote composite parce que vous êtes porteur de deux mutations différentes du gène CFTR : la mutation la plus fréquente (F508del) et une autre moins fréquente (R117H) sur le chromosome 7 homologue. La sévérité de cette dernière mutation est variable d'un individu à un autre. Vous n'avez pas, heureusement pour vous, de symptômes pulmonaires mais ces mutations expliquent votre sueur salée et l'absence de canaux déférents à l'origine de votre infertilité. Quels sont les risques pour vous et votre partenaire d'avoir un enfant atteint de la mucoviscidose ? Eh bien votre question mérite d'être posée car le risque ne peut jamais être exclu mais seulement réduit. Il dépend à la fois de la sensibilité et de la spécificité du test génétique utilisé pour rechercher les allèles de la maladie.

Démonstration :

1- Si le test n'avait pas été réalisé chez vous Madame

La mucoviscidose touche 1 enfant sur 4900. Par conséquent nous pouvons en déduire $q^2 = 1/4900$ et $q = 1/70$. La fréquence des hétérozygotes est $2pq$, soit environ $2q$ car p est proche de 1 : soit $1/35$.

L'homme qui est hétérozygote a une chance sur deux de transmettre chacun de ses allèles (F508del et R117H). La femme aurait également une chance sur deux de transmettre un allèle muté si elle était hétérozygote elle aussi.

Comme elle a une chance sur 35 de l'être, le risque d'avoir un enfant touché par une forme de mucoviscidose serait :

$$P(\text{malade}) = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{35} = \frac{1}{140}$$

2- Si le test réalisé chez vous Madame, s'avère négatif

Il faut tenir compte de la sensibilité et de la spécificité du test. 85% de sensibilité pour un test signifie que lorsque ce test est réalisé sur 100 porteurs, 85% d'entre eux seront identifiés comme tel (test positif) et 15% ne le seront pas (test négatif). Un test Spécifique à 100% signifie que 100% des non porteurs d'une mutation auront un test négatif.

Cela nous permet de calculer le risque d'avoir un porteur testé négatif en utilisant la loi de Bayes :

→ La prévalence de l'état hétérozygote dans la population → $P(\text{porteur}) = 1/35$

→ La sensibilité du test → $P_{\text{porteur}}(\text{testé positif}) = 85/100$ d'où $P_{\text{porteur}}(\text{testé négatif}) = 15/100$

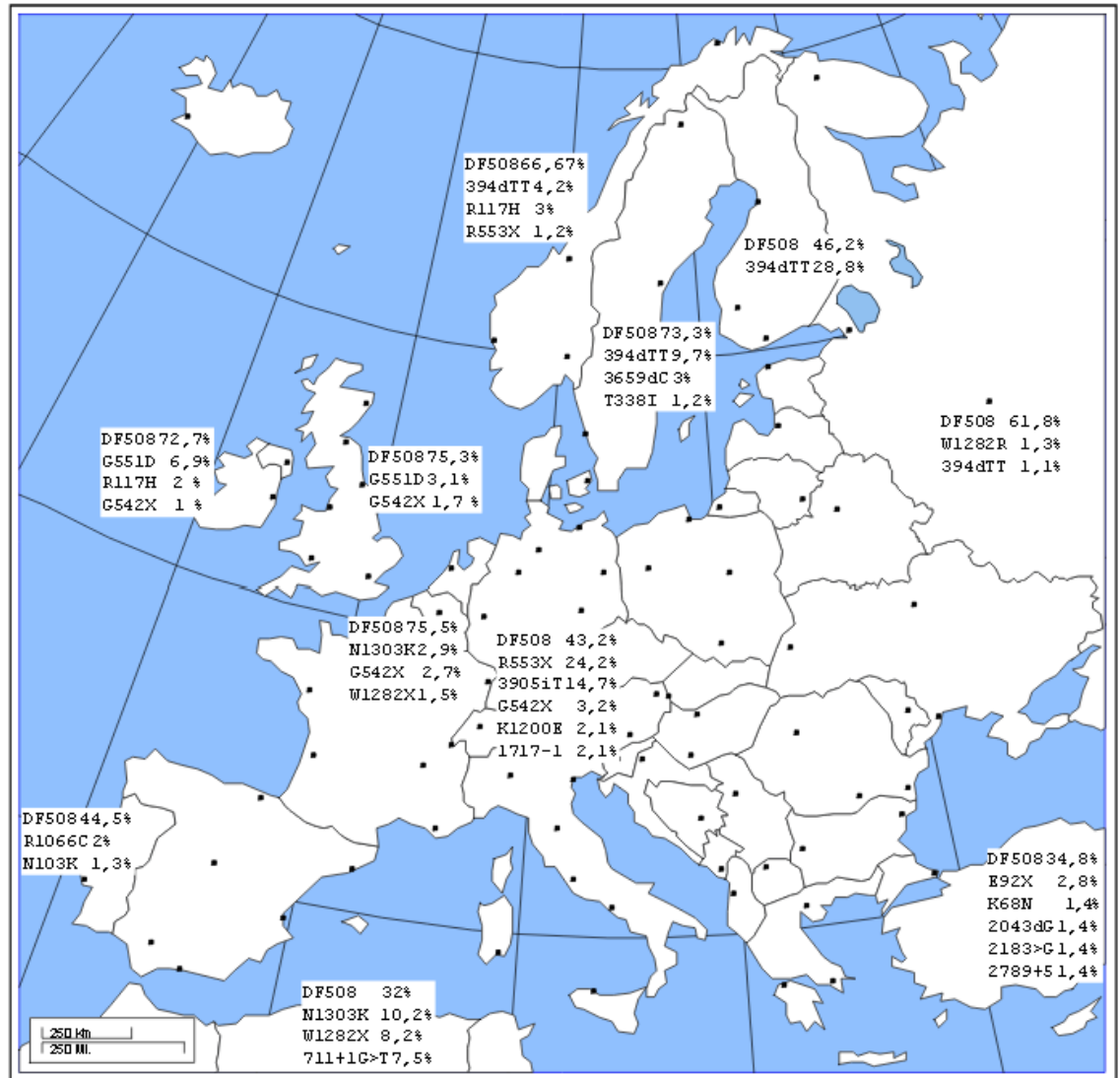
→ La spécificité du test → $P_{\text{non porteur}}(\text{Testé négatif}) = 100/100 = 1$

$$P_{\text{testé négatif}}(\text{Porteur}) = \frac{1/35 \times 15/100}{1/35 \times 15/100 + 34/35 \times 1} \sim \frac{1}{228}$$

Conclusion : même en prenant en compte cette possibilité d'avoir un faux négatif, le test permet de diminuer grandement le risque d'avoir un enfant atteint de la mucoviscidose.

$P(\text{malade}) = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{228} = \frac{1}{912}$ à mettre en balance avec le résultat précédent ($\frac{1}{140}$) ».

Carte de l'Europe montrant la diversité, la distribution et la fréquence des principaux allèles responsables d'une forme ou une autre de la mucoviscidose.



Source : <http://umvf.omsk-osma.ru/genetique-medicale/Enseignement/genformclin/methodes.pdf>

Retrouvez éducol sur

