

MÉTHODO

Calcul du risque génétique

Méthodes et
cas cliniques corrigés

Franck Sturtz
Benoît Funalot
Bérénice Hébrard
Anne-Sophie Lia

Toutes les étapes
détaillées

•
25 exercices
et leurs solutions

doin

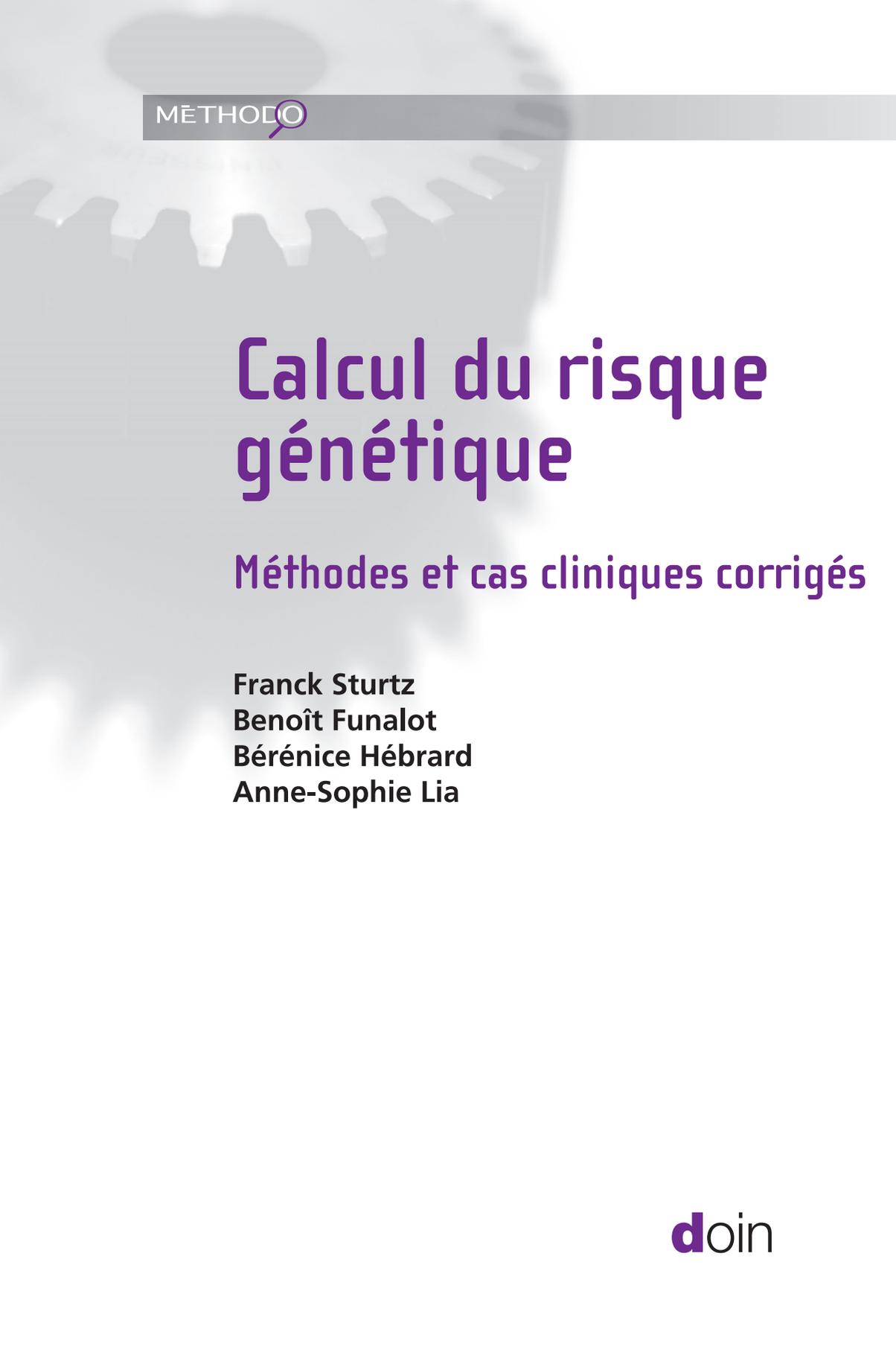
Calcul du risque génétique

Méthodes et cas cliniques corrigés

Franck Sturtz
Benoît Funalot
Bérénice Hébrard
Anne-Sophie Lia

L'évaluation du risque génétique est une part essentielle de la génétique médicale. Les techniques biologiques étant nombreuses et en constante évolution, la phase d'estimation du risque doit intégrer les éléments venant de l'enquête familiale mais aussi les résultats des tests biochimiques ou génétiques. Les auteurs de l'ouvrage se sont concentrés sur cette étape de traduction d'éléments clinicobiologiques en termes mathématiques, insistant particulièrement sur la maîtrise des probabilités conditionnelles dites « bayésiennes ».

Pédagogique et précis, cet ouvrage s'adresse aux médecins, aux sages-femmes, aux étudiants en médecine et aux conseillers en génétique. À travers une partie théorique, expliquant chaque étape du processus, et une partie pratique, composée de 25 cas cliniques à questions ouvertes, il présente aux personnels participant au diagnostic génétique les méthodes indispensables de calcul, principalement pour les maladies monogéniques mais aussi plurigéniques.



MÉTHODO

Calcul du risque génétique

Méthodes et cas cliniques corrigés

Franck Sturtz
Benoît Funalot
Bérénice Hébrard
Anne-Sophie Lia

doin

ISBN : 978-2-7040-1418-7

Doin éditeurs

Éditions John Libbey Eurotext

127, avenue de la République

92120 Montrouge, France

Tél. : 01 46 73 06 60

e-mail : contact@jle.com

<http://www.jle.com>

John Libbey Eurotext Limited

34 Anyard Road, Cobham

Surrey KT11 2LA

Grande-Bretagne

Éditrice : Alix Thimiakis-Garcia

© John Libbey Eurotext, 2016. Tous droits réservés.

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.



SOMMAIRE

Auteurs	5
In memoriam	7
Introduction	9
Partie 1. Éléments de génétique formelle et de probabilités	11
Chapitre 1. Tracer l'arbre généalogique	13
Chapitre 2. Déterminer le mode de transmission	17
Chapitre 3. Calculer le risque a priori selon le mode de transmission	23
Chapitre 4. Tenir compte d'informations pour calculer le risque a posteriori	41
Partie 2. Cas cliniques. Exercices	53
Partie 3. Correction argumentée des exercices	91
Probabilités bayésiennes généralisées à plusieurs événements et/ou hypothèses indépendants	195
Lexique	201



AUTEURS

Franck Sturtz

PU-PH, Biochimie-biologie moléculaire
CHU Dupuytren/Université de Limoges

Benoît Funalot

PU-PH, Génétique médicale
CHU Henri-Mondor/Université Paris-Est Créteil

Bérénice Hébrard

Conseillère en génétique, département de génétique
CHU Henri-Mondor/Université Paris-Est Créteil

Anne-Sophie Lia

MCU-PH, Biochimie-biologie moléculaire
CHU Dupuytren/Université de Limoges



IN MEMORIAM

Nous avons demandé au Pr Josué Feingold s'il voulait bien préfacier ce livre qui faisait suite, très longtemps après, au livre qu'il avait publié sur le même sujet en 1977 avec P. Jalbert et B. Sele, aux Éditions Masson¹. Le Pr Feingold, qui avait consacré sa vie à la génétique formelle et à son enseignement, en avait accepté le principe mais la maladie ne lui a pas permis de lire ce livre ni d'en rédiger la préface. Cet ouvrage lui est donc dédié.

1. Jalbert J., Sele B., Feingold J. *Exercices programmés de génétique médicale*. Éditions Masson, Paris, 1977.



INTRODUCTION

Les médecins, les sages-femmes, les étudiants en médecine, les conseillers en génétique sont très souvent confrontés à des situations impliquant des patients et leurs familles qui demandent un conseil ou une évaluation du risque de survenue ou de récurrence d'une maladie génétique. L'évaluation du risque génétique est donc une part essentielle du conseil génétique. Les techniques évoluant rapidement, il faut tenir compte dans l'évaluation du risque, non seulement des éléments venant de l'enquête familiale mais aussi des tests biochimiques ou des tests génétiques, en sachant que ces tests n'ont pas toujours une sensibilité de 100 %. De plus, les calculs sur les probabilités ne sont pas toujours le fort des personnels médicaux car il faut souvent traduire en termes mathématiques, parfois complexes, des informations médicales d'origines diverses. C'est sur cette étape de traduction d'éléments clinicobiologiques en termes mathématiques que nous voudrions insister.

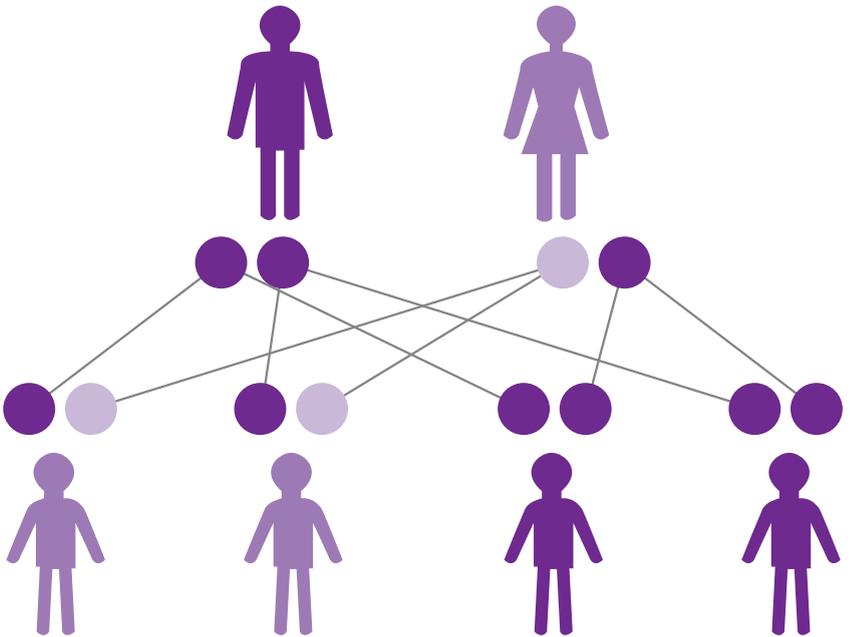
Le but de ce livre est donc de proposer aux personnes participant au diagnostic génétique des méthodes de calcul des risques principalement pour les maladies monogéniques mais aussi pour les maladies plurigéniques car, grâce aux techniques de génotypage à haut débit, cette partie de la génétique devrait se développer fortement dans les années à venir. Nous avons adopté une présentation volontairement schématique et pédagogique. Ce livre d'exercices ne saurait donc se substituer aux livres décrivant les maladies génétiques elles-mêmes, leurs modes de transmission et leurs mécanismes moléculaires.

Le calcul du risque génétique repose sur plusieurs étapes qu'il convient de réaliser dans un certain ordre :

1. tracer l'arbre généalogique de la famille ;
2. déterminer le mode de transmission de la maladie génétique ;
3. calculer le risque génétique a priori pour la personne considérée au sein de cette famille ;
4. tenir compte des résultats de toutes les techniques pour affiner l'évaluation de ce risque et établir le risque a posteriori.

Ces différentes étapes sont détaillées afin de permettre au lecteur une compréhension progressive. Les questions ne sont pas présentées sous forme de QCM car ce mode d'interrogation nous semble encadrer trop étroitement le raisonnement clinique. Les critiques, remarques et suggestions pour améliorer cet ouvrage sont les bienvenues.

PARTIE 1.
ÉLÉMENTS DE GÉNÉTIQUE
FORMELLE
ET DE PROBABILITÉS



TRACER L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE

L'établissement d'un arbre généalogique précis et complet est une étape importante et souvent indispensable à un bon conseil génétique. Il doit répondre à certains standards qui permettent de visualiser très vite les différentes personnes de la famille et leur lien de parenté. Cette parenté peut être la parenté biologique mais elle peut aussi n'être que la parenté officielle. Les problèmes de paternité (officielle et biologique) sont suffisamment fréquents pour que cette notion soit toujours gardée en mémoire dès lors qu'on trace l'arbre généalogique d'une famille ou que l'on fait une recherche de génétique moléculaire.

Les signes et symboles utilisés pour la réalisation des arbres généalogiques sont relativement simples, peu nombreux et faciles à comprendre. En revanche, ils doivent être utilisés à bon escient et de façon rigoureuse. Il est très important de réaliser que le statut malade/non-malade affecte de façon considérable les calculs de risque qui seront faits par la suite. Ceci est particulièrement important pour les maladies dont le début est tardif dans le cours de la vie, comme dans la maladie de Huntington par exemple.

Les sigles conventionnels et les habitudes pour l'établissement des généalogies varient quelque peu entre les pays. Bennett *et al.* ont proposé une mise à jour de la signalétique qui doit être utilisée aux États-Unis [1] mais celle-ci n'est pas toujours utilisée en Europe. Nous proposons dans la *figure 1* une signalétique habituellement utilisée en France.

Figure 1 / Signalétique des arbres généalogiques

Les personnes

- Homme 
- Femme 
- Individu de sexe inconnu 
- Fratrie (nombre de frères et sœurs) 
- Propositus 
- Patients 
- Personnes décédées 
- Personnes porteuses 
- Personnes hétérozygotes 

Les liens conjugaux

- Union 
- Unions multiples 
- Union consanguine 
- Séparation 
- Croisement sans interaction 

Les événements liés aux grossesses

- Enfant 
- Enfant à naître (foetus) 
- Fausse-couche précoce 
- IVG 
- Fausse-couche tardive 
- IMG 
- Jumeaux dizygotes 
- Jumeaux monozygotes 
- Triplets monozygotes 
- Enfant adopté () ()
- Pas de descendants 
- Stérilité 

Propositus, personnes et patients

Le patient principal ou celui qui est l'objet de la consultation, en général appelé Propositus, est noté par une petite flèche en diagonale bien visible (↗). Les femmes sont notées par des cercles et les hommes par des carrés de taille égale. Les personnes affectées par la maladie sont, en général, notées avec un carré ou un cercle foncé. Pour les maladies autosomiques récessives, les personnes dont on sait avec certitude qu'elles sont hétérozygotes sont notées avec un cercle ou un carré à moitié foncé soit de façon verticale, soit en diagonale. Les personnes porteuses non-affectées d'une maladie liée au chromosome X sont, en général, notées avec un point sombre au milieu.

Événements liés aux grossesses

Ces événements doivent être soigneusement répertoriés car ils peuvent donner des indications utiles quant au statut génétique des parents. Les fausses-couches précoces et les interruptions volontaires de grossesse sont notés par des points noirs. Les fausses-couches plus tardives sont notées par des losanges en pointillés et barrés. Dans les annotations, il est utile de préciser à quel terme a eu lieu la

fausse-couche et si les produits de cette fausse-couche ont pu bénéficier d'une analyse génétique ou cytogénétique. Les grossesses en cours avec un sexe de fœtus non encore déterminé seront marquées par des losanges en pointillés et il peut être utile, pour la compréhension et les calculs, de faire figurer les simples projets de grossesse par des losanges en pointillés. En cas de connaissance du sexe fœtal, on peut faire apparaître un carré ou un cercle dans le losange en pointillé.

Liens de parentés

Les unions entre personnes sont symbolisées par des lignes horizontales entre les pictogrammes de celles-là. Les descendants sont représentés en dessous de leurs parents reliés à eux par une ligne verticale. S'il y a plusieurs enfants, une ligne horizontale permettra de représenter toute la fratrie. Pour les arbres généalogiques complexes avec des liens de consanguinité, il faudra veiller, autant que possible, à ce que les lignes ne se croisent pas. Si cela ne peut pas être évité, il faudra alors représenter les lignes avec de petits arcs de cercle pour bien montrer l'absence de lien. Parfois, lorsque l'arbre est très complexe, on peut omettre de représenter les personnes ne faisant pas partie de la descendance en cours d'étude mais étant des conjoints de personnes qui, elles, font partie de la chaîne de transmission de la maladie. Dans ce cas, il faut bien sûr, ne pas omettre les personnes importantes pour cette chaîne. Les fausses-couches peuvent être comptées comme étant des individus décédés.

Génération

Les générations les plus anciennes sont notées en haut et les plus récentes vers le bas. Chacune d'elle est affectée d'un chiffre romain (I, II, III, IV, V, etc.) allant des générations les plus anciennes vers les plus récentes. Chaque individu de chaque génération est noté du chiffre de sa génération suivi d'un chiffre arabe (II.1, ou III.4, par exemple) en comptant de gauche à droite dans l'arbre généalogique.

Annotations pour chaque personne

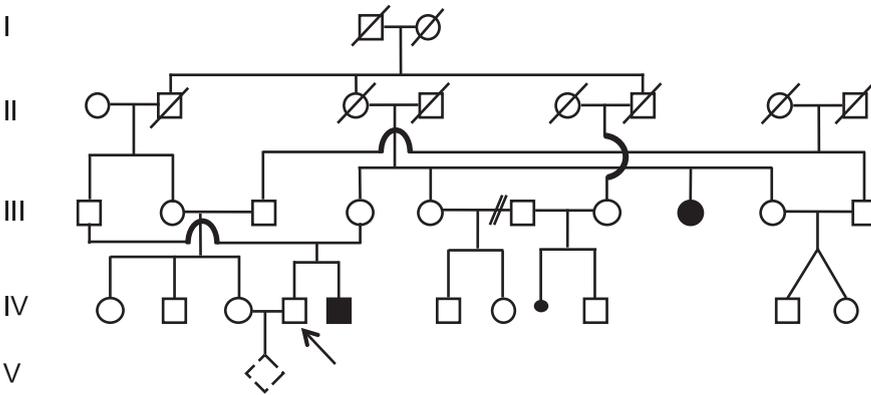
Pour être complet, performant et utile, un arbre généalogique doit aussi comporter au-dessous de l'arbre lui-même, des annotations cliniques pertinentes pour chaque individu dont on peut penser que les signes cliniques ou symptômes qu'il présente, sont en rapport avec la maladie génétique étudiée ou suspectée. Dans un premier temps, lors de la phase diagnostique, ce recueil doit être aussi

large et exhaustif que possible, y compris pour des signes cliniques ou symptômes qui peuvent paraître, de prime abord, très éloignés de la maladie. Par exemple, la taille physique d'un individu peut être indicatrice de la maladie de Marfan, des mollets volumineux d'une dystrophie myotonique de Steinert et des antécédents d'états dépressifs un signe avant-coureur de la maladie de Huntington.

Exemple d'arbre généalogique complexe

Les arbres généalogiques peuvent être assez complexes (fig. 2) mais leur réalisation doit être très soignée car ces arbres apportent souvent des indications précieuses quant au mode de transmission ou au statut des différents individus.

Figure 2 / Arbre complexe



DÉTERMINER LE MODE DE TRANSMISSION

Pour une maladie génétique monogénique, la deuxième étape importante dans le calcul du risque génétique est la détermination du mode de transmission de la maladie. Cette étape est importante car les différents modes de transmission vont conduire à des calculs et à des risques génétiques eux-mêmes très différents pour la descendance. Il existe 7 modes de transmission génétique pour les maladies monogéniques :

- mode autosomique dominant,
- mode autosomique récessif,
- mode lié au chromosome X de façon récessive,
- mode mitochondrial,

3 modes extrêmement rares :

- mode lié au chromosome X de façon dominante,
- mode lié de façon inversée au chromosome X (seules les femmes sont atteintes),
- mode lié au chromosome Y.

Ces différents modes de transmission sont souvent reconnus à la simple observation de l'arbre généalogique.

Transmission autosomique dominante

Sur un arbre généalogique, la transmission autosomique dominante est reconnue par la présence de trois événements :

- des individus atteints sur plusieurs générations ;

- des femmes et des hommes atteints ;
- des transmissions père-enfant.

Cette transmission autosomique dominante est liée à un allèle muté s'exprimant de façon dominante par rapport à l'allèle non-muté du gène correspondant. Ce gène est situé sur un autosome et il suffit donc d'avoir l'un des deux allèles muté pour développer la maladie. Lorsqu'un individu est atteint par la maladie, il a une chance sur deux de transmettre l'allèle muté à son enfant. Cependant, trois situations peuvent venir compliquer le diagnostic de transmission autosomique dominante : la pénétrance, l'expressivité et l'âge de début de la maladie.

La pénétrance est la probabilité de développer la maladie alors qu'on est porteur de l'allèle muté. La pénétrance des porphyries, maladies de la chaîne de synthèse de l'hème par exemple, n'est que de 10 % environ. Les porteurs de l'allèle muté pourront à tout moment de leur vie déclencher la maladie mais, s'ils ne déclenchent pas leur maladie pourtant dominante, ils pourront passer inaperçus sur l'arbre généalogique, faussant gravement les pronostics de transmission.

De même, l'expressivité d'une maladie dominante peut-être assez variable et altérer la classification atteint/non-atteint des membres d'un arbre généalogique. Ainsi, la cause moléculaire de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A a-t-elle été identifiée dans une famille où l'enfant était sérieusement handicapé par cette maladie alors que le père, porteur de la même mutation effectuait une tournée de 20 km tous les jours sans grande difficulté et avait été considéré comme non-atteint dans un premier temps.

L'âge de début d'une maladie peut également compliquer la détermination du statut atteint/non-atteint. Ainsi, pour la maladie de Huntington, l'âge de début se situe très souvent après 40 ans. Il existe donc une période où il est difficile de dire, sans examen complémentaire, si la personne risque de développer la maladie.

Transmission autosomique récessive

La transmission autosomique récessive peut se reconnaître sur un arbre généalogique à quatre éléments :

- la faible fréquence de patients ;
- l'absence de personnes atteintes sur plusieurs générations ;
- le plus souvent, la non-affection des parents du propositus ;
- la présence possible de plusieurs frères et sœurs atteints dans la même fratrie.

Elle survient avec une plus grande fréquence chez des personnes ayant des liens de consanguinité ou venant d'une même communauté (ethnie, groupe social, etc.), ce qui altère, comme nous le verrons, la loi de Hardy-Weinberg. Elle est due à la présence de 2 allèles mutés et défectifs d'un même gène. Ces 2 allèles mutés peuvent être les mêmes mais peuvent aussi être différents (hétérozygotes composites), ce qui conduit néanmoins au déficit fonctionnel du gène.