

Travaux pratiques II : questions

1 Test HTLV-III. Dans les années 1980-1990, plusieurs articles concernant les tests pour *dépister* les porteurs du virus HTLV-III, ou pour aboutir à un *diagnostic* de séropositivité, ont été publiés.

Dans JAMA (11 Janvier 1985, Vol 253; Weiss et al. 1985) on trouve que la *sensibilité* d'un certain test de type ELISA (Enzyme-Linked-Immunoabsorbent Assay) était d'environ 97.3%, tandis que sa *spécificité* était de 98.6%. Un autre article publié dans NEJM (23 Juillet 1987, Vol 317; Meyer et Pauker 1987) observait que les *programmes de dépistage* utilisaient des combinaisons de tests ELISA (dans la phase de dépistage) et Western blot (dans la phase de confirmation et d'établissement du diagnostic). La *spécificité* d'une *combinaison indépendante* des deux tests était d'environ 99.995%, ce qui était signe d'une très bonne performance. Cependant, l'article mettait en garde contre les conséquences d'une utilisation généralisée du test de dépistage, car le *risque de faux positifs* pouvait être important.

NB: le *risque de faux positifs* dont parle l'article est défini par le nombre de personnes faussement classées dans les malades (test positif en l'absence de maladie) pour chaque malade correctement identifié. Il s'agit donc de la quantité $\frac{P(\overline{M} \cap T)}{P(M \cap T)} = \frac{P(\overline{M} | T)}{P(M | T)}$, qui dépend de la prévalence de la maladie. Attention à ne pas confondre cette quantité avec le *taux de faux positifs* qui est ici défini comme $P(T | \overline{M})$, i.e. 1 – spécificité, et qui ne dépend que des caractéristiques du test.

Pour simplifier les calculs, assumons que la sensibilité de la combinaison soit de 100%. Définissons les événements $M = \ll \text{individu malade} \gg$ et $T = \ll \text{test positif} \gg$.

1.1 Si le taux de faux positifs $P(T | \overline{M})$ est de 0.005% et la prévalence $P(M)$ de 0.16%, calculer la valeur prédictive positive $P(M/T)$.

1.2 Si le taux de faux positifs $P(T | \overline{M})$ est de 0.1% et la prévalence $P(M)$ de 0.16%, calculer la valeur prédictive positive $P(M/T)$.

1.3 Si le taux de faux positifs $P(T | \overline{M})$ est de 0.005% et la prévalence $P(M)$ de 0.01%, calculer la valeur prédictive positive $P(M/T)$.

1.4 Si le taux de faux positifs $P(T | \overline{M})$ est de 0.1% et la prévalence $P(M)$ de 0.01%, calculer la valeur prédictive positive $P(M/T)$.

1.5 Dans le cas de la question précédente, peut-on affirmer que « 10 sujets non-porteurs de HTLV-III sont mal identifiés comme positifs pour chaque sujet vraiment porteur identifié » ?

1.6 La Figure 1 provient de l'article du NEJM. Interprétez la Figure 1 et comprenez pourquoi l'article met en garde sur les conséquences d'une utilisation généralisée du test.

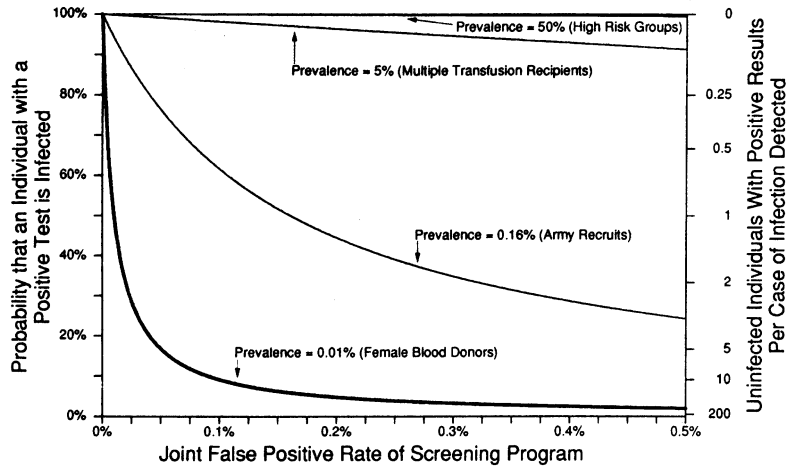


Figure 1. Meaning of Positive Screening Tests for HIV.

Figure 1. Meaning of Positive Screening Tests for HIV. The horizontal axis shows the joint false positive rate of the tests. The left vertical scale shows the probability that HIV infection is present in a person with positive tests. The right vertical scale shows the number of uninfected persons falsely classified as infected for every infected person correctly identified. Sensitivity is assumed to be 100 percent. The four lines correspond to four populations that might be screened, each of which has a different prevalence of HIV infection. The boldface line represents low-prevalence population such as those in which screening has recently been proposed. Source: NEJM (23 Juillet 1987, Vol. 317)

2 Valeur diagnostique de la créatine-kinase sérique dans une unité coronarienne

Référence. Smith AF. Diagnostic value of serum creatine-kinase in a coronary care unit. Lancet 1967;2:178-182)

C'est un article qui date du début de la mise en place d'unités de soins intensifs coronariens et de l'examen de l'utilité d'un nouvel (à l'époque) examen de laboratoire (CK créatine-kinase) comme élément d'aide au diagnostic d'infarctus aigu du myocarde. L'intérêt de la CK par rapport aux autres dosages disponibles à l'époque (transaminases) était son augmentation plus précoce dans le sérum et sa probable plus grande spécificité ce qui permettait de faciliter le diagnostic.

Dans l'étude de Smith la CK a été mesurée chez 360 patients admis à l'Infirmierie Royale d'Edinburgh chez lesquels un infarctus du myocarde était suspecté. (La mesure des CK n'a pas pu être faite chez 40 patients en raison essentiellement d'un décès rapide du patient au cours de l'hospitalisation).

Les patients ont été classés en 4 groupes en fonction de l'évaluation clinique et de l'ECG (Table I). Par la suite, les données ont fréquemment été analysées selon deux groupes dichotomiques : 1. Infarctus (certain ou possible; n1=230) et 2. Absence d'infarctus ('insuffisance coronaire' et autres; n2=130) (Figure I).

TABLE I—CLASSIFICATION OF PATIENTS ADMITTED TO THE CORONARY-CARE UNIT

Category	No. of patients
Myocardial infarction	190
Possible myocardial infarction	40
Coronary insufficiency	57
Miscellaneous (non-infarction)	73
Not classified *	40
Total	400

* The majority of this group were cases of myocardial infarction who died before serum was obtained for analysis.

Table 1. Classification des patients en quatre groupes.

Source : Lancet (1967;2:178-182)

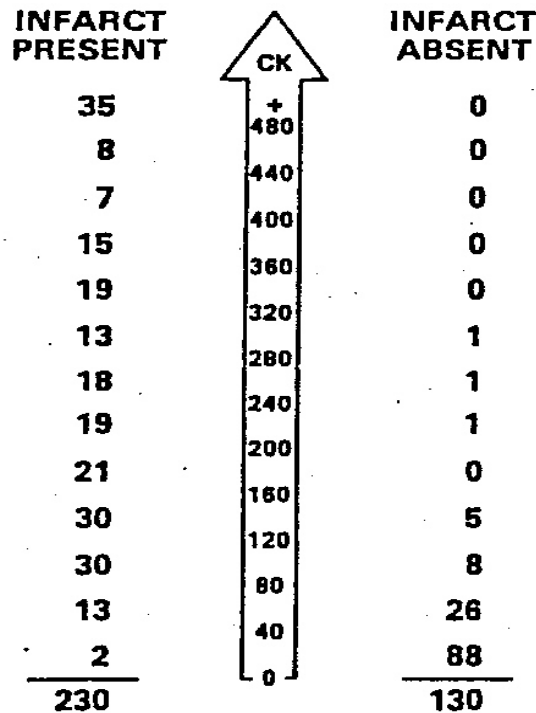


Figure I. Maximum CK levels (in I.U./l) when myocardial infarction is present and absent :
raw data.

Source : Lancet (1967;2:178-182)

2.1 Quelles sont les caractéristiques du test (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) si la limite normal / pathologique est fixée à :

- A. 40 U.I./l (Unités Internationales par litre)
- B. 80 U.I./l
- C. 120 U.I./l ?

2.2 Quelles seraient les valeurs prédictives du test CK s'il avait été appliqué non seulement aux 360 patients hospitalisés à l'unité coronarienne, mais à l'ensemble des 2300 patients admis aux urgences de l'hôpital au cours de la même période ? Utiliser une limite normal / pathologique de 80 U.I./l.

Pour simplifier: les 360 patients examinés sont compris dans les 2300 et il n'y a eu aucun autre cas d'infarctus diagnostiqué hormis les 230 identifiés et traités à l'unité coronaire. On suppose de plus que la spécificité estimée reste la même qu'avec l'échantillon de 360 patients.

3 Problèmes de génétique

Résoudre les deux premiers problèmes que vous trouverez dans le fichier « Problèmes de génétique classique » ci-joint. Les problèmes suivants sont facultatifs et sont destinés aux passionnés.

Problèmes de génétique classique

Supposons que les individus d'une population aient les caractères R et r (allèles d'un même locus). Les individus adultes peuvent être de trois types: RR et Rr , rr . Nous considérerons certains types de mariage et de fils, et utiliserons les notations suivantes:

	père	mère	
Mariages:	$A_1 : RR \sim RR$		Fils: $B_1 : RR$ $B_2 : Rr$ $B_3 : rr$
	$A_2 : RR \sim Rr$		
	$A_3 : Rr \sim RR$		
	$A_4 : Rr \sim Rr$		
	$A_5 : Rr \sim rr$		

Hypothèse A. La transmission des caractères suit le modèle de Mendel:

Mariage	fil(s)	Probabilité
A_1	$\left\{ \begin{array}{l} RR \\ RR \end{array} \right\} \longrightarrow RR : B_1$	1
A_2	$\left\{ \begin{array}{l} RR \\ Rr \end{array} \right\} \begin{array}{l} \nearrow RR : B_1 \\ \searrow Rr : B_2 \end{array}$	$1/2$ $1/2$
A_3	$\left\{ \begin{array}{l} Rr \\ RR \end{array} \right\} \begin{array}{l} \nearrow RR : B_1 \\ \searrow Rr : B_2 \end{array}$	$1/2$ $1/2$
A_4	$\left\{ \begin{array}{l} Rr \\ Rr \end{array} \right\} \begin{array}{l} \nearrow RR : B_1 \\ \rightarrow Rr : B_2 \\ \searrow rr : B_3 \end{array}$	$1/4$ $1/2$ $1/4$
A_5	$\left\{ \begin{array}{l} Rr \\ rr \end{array} \right\} \begin{array}{l} \nearrow rr : B_3 \\ \searrow Rr : B_2 \end{array}$	$1/2$ $1/2$

Hypothèse B. Les couples se forment au hasard et donc les génotypes du père et de la mère sont indépendants. En utilisant les abréviations p =père, m =mère, on a, par exemple,

$$\begin{aligned} P(A_1) &= P(p = RR \cap m = RR) = P(p = RR) \cdot P(m = RR|p = RR) = \\ &= P(p = RR) \cdot P(m = RR) \end{aligned}$$

Problème 1. Pierre est sain, son frère souffre de mucoviscidose, leurs parents sont sains. Quel est le risque pour Pierre d'avoir un enfant atteint alors que son épouse a une soeur atteinte de mucoviscidose et des parents sains.

Pour faire le lien avec la théorie ci-dessus, considérer que r est le gène de la mucoviscidose, et que seuls les individus rr sont malades. Un individu sain peut donc être RR ou Rr .

Note. Des informations sur la mucoviscidose sont données dans le cours de Génétique (Prof. M. Jotterand).

Hypothèse C. Les fréquences alléliques dans la première génération se distribuent selon le modèle de Hardy-Weinberg. Supposons que les fréquences de R et r soient p et $q = 1 - p$ respectivement. Alors la fréquence du génotype homozygote RR dans la première génération est p^2 ; la fréquence du génotype homozygote rr est q^2 et la fréquence du génotype hétérozygote Rr est $2pq$.

Problème 2. Quelle est la probabilité pour un individu sain d'avoir un enfant avec une maladie autosomique récessive dont la fréquence allélique est de 20% sachant qu'un de ses parents est malade. (Comme pour le problème 1, considérer que r est le gène de la maladie et que seuls les individus rr sont malades.)

Hypothèse D. Les individus rr meurent à la naissance. Les adultes se distribuent donc de la façon suivante:

$$\begin{aligned}P(rr) &= 0 \\P(rR) &= \lambda, \\P(RR) &= 1 - \lambda.\end{aligned}$$

Problème 3. Sous les hypothèses A, B, D, quelle est la fréquence de porteurs du gène r dans la génération suivante parvenue à l'âge adulte ?

Problème 4. Sous les hypothèses A, B et D, supposons que

- “mon frère est mort portant rr ”.

Quelle est la probabilité que je sois porteur du gène r ?

Problème 5. Sous les hypothèses A, B, D supposons que

- “mon frère est mort portant rr ”.

Quelle est la probabilité que mon premier-né meure parce qu'il porte le gène rr ?

Problème 6. Sous les hypothèses A, B, D, supposons que

- “mon frère est mort portant rr ” et que
- “mon petit-fils meurt de rr ”.

Quelle est la probabilité que je sois porteur du gène r ?