

JEAN DUFRÉNOY

Stratégies : « conservatrice » ou « libérale ». Compte profits et pertes du dépistage des « tares héréditaires »

Journal de la société statistique de Paris, tome 112, n° 2 (1971), p. 140-152

http://www.numdam.org/item?id=JSFS_1971__112_2_140_0

© Société de statistique de Paris, 1971, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Journal de la société statistique de Paris » (<http://publications-sfds.math.cnrs.fr/index.php/J-SFdS>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques
<http://www.numdam.org/>

STRATÉGIES : « CONSERVATRICE » OU « LIBÉRALE » COMPTE PROFITS ET PERTES DU DÉPISTAGE DES « TARES HÉRÉDITAIRES »

1. STRATÉGIES : « CONSERVATRICE » OU « LIBÉRALE »

Dans l'alternative « continuer comme avant » (*statu quo*) ou « introduire une innovation », la stratégie conservatrice (S. C.) ne « changera » que s'il a été prouvé que le changement est profitable; l'état actuel (μ_0) considéré comme satisfaisant ne sera modifié qu'après évaluation de l'information disponible relativement à l'état espéré (μ) du fait de l'innovation.

Pour « S. C. », l'« hypothèse nulle » est $H_0 : \mu < \mu_0$ est l'hypothèse antagoniste est $H_1 : \mu \geq \mu_0$.

La stratégie libérale (S. L.) accepte l'innovation dont on peut espérer l'effet (μ) tant qu'il n'est pas prouvé que l'effet sera défavorable; l'hypothèse nulle est alors $H_0 : \mu \geq \mu_0$ contre $H_1 : \mu < \mu_0$.

L'erreur (I) (rejeter H_0 quand c'est l'hypothèse vraie) consiste : pour la S. C. à ne pas s'opposer à une innovation défavorable ($\mu < \mu_0$); pour la S. L., à ne pas adopter l'innovation qui apporterait un progrès ($\mu > \mu_0$).

L'erreur II (rejeter H_1 quand c'est l'hypothèse vraie) consiste, en S. C. à rejeter H_1 quand l'innovation constituerait un progrès, en S. L. à adopter l'innovation quand elle est désavantageuse.

L'erreur I contre laquelle l'une ou l'autre stratégie tend à se protéger coûte, en S. C. le prix d'un mauvais investissement, en S. L., un « manque à gagner » (opportunity loss).

Relativement à H_0 , Si R désigne le rejet, A , l'acceptation, les probabilités conditionnelles sont : Pr (rejeter H_0 quand H_0 est vraie) = Pr ($R H_0 | H_0$) = Pr (erreur I) = α ; Pr (rejeter H_1 quand H_1 est vraie) = Pr ($A H_0 | H$) = Pr (erreur II) = β .

Quels sont les coûts respectifs des risques de 1^{re} espèce α et de 2^e espèce (β)?

Ex. numérique : A un matériau caractérisé quant à une certaine caractéristique (X) par $\bar{x} = \mu = 1\ 000$, avec $S_x = 40$, on compare un nouveau produit, dont 16 échantillons ont permis d'obtenir au sujet de la caractéristique X' , seize valeurs observées $x_1 \dots x'_{16}$ qu'on suppose normalement distribuées relativement à une moyenne \bar{x}' avec $S_x = 40$ d'où $S_{\bar{x}'} = 40/\sqrt{16} = 10$; deux cas :

1. $\bar{x}' = 990$; la probabilité pour \bar{x} d'atteindre au plus 990, si la moyenne « vraie » $\mu' = 1\ 000$, est 16 sur 100, soit 0,16, d'où $Pr(\bar{x}' \leq 990 | \mu = 1\ 000) = 0,16$, pour $1\ 000 - 990 = 10 = S_{\bar{x}'}$, de même

$$Pr(\bar{x} \leq 980 | \mu = 1\ 000) = 0,025 \text{ pour } 1\ 000 - 980 = 20 = 2 S_{\bar{x}}$$

$$Pr(\bar{x}' \leq 970 | \mu = 1\ 000) = 0,005 \text{ pour } 1\ 000 - 970 = 30 = 3 S_{\bar{x}'}$$

2. $\bar{x}' = 1\ 053$; dans l'intervalle $1\ 053 - 1\ 000$ on choisit une valeur critique VC telle que si $\bar{x}' < VC$ on rejette $H_0 = \mu' \geq 1\ 000$
si $\bar{x}' > VC$ on accepte $H_0 = \mu' \geq 1\ 000$
avec risque de 1^{re} espèce

$$\alpha = Pr(\text{Erreur I} | H_0 \text{ vraie}) = Pr(x' < VC | H_0 \text{ vraie}).$$

a) On peut estimer α relativement au coût de l'erreur I (risque de ne pas prendre sa chance) relativement au coût (C_1) de l'erreur II (mauvais placement) et au coût (C_{II}) de l'échantillonnage pour n observations dont chacune coûte C_e ; le coût total $C_t = \alpha C_I + \beta C_{II} + n C_e$; lorsque C_e est relativement élevé on minimise C_t en fonction de α , β et n .

b) On peut arbitrairement attribuer à α une valeur telle que $\alpha = 0,05$; Si les 16 valeurs de x' sont distribuées normalement, $VC = 1\ 000 - 16,45 = 983,55$, tel que si on a estimé d'après les 16 valeurs $x'_1 \dots x'_{16}$ une valeur $\bar{x}' > 983,55$ on conserve l'hypothèse nulle $H_0 : \mu' \geq 1\ 000$; selon la stratégie libérale on adoptera le nouveau matériau puisqu'on n'a pas prouvé qu'il était inférieur au matériau de référence; la stratégie conservatrice comparera $H_0 : \mu' < 1\ 000$ à $H_1 : \mu' \geq 1\ 000$, et considérera le nouveau matériau comme inférieur jusqu'à preuve du contraire; c'est sur la foi de la valeur élevée de \bar{x}' que sera accepté ce nouveau matériau : pour $\alpha = 0,05$, la valeur critique devient $VC = 1\ 000 + 16,45 = 1\ 016,45$; ayant estimé $\bar{x}' = 987,4$ on n'adoptera pas le nouveau matériau.

(J. R. RUTHERFORD : A logic structure for experimental development programs, *Chem tech*, march 1971, pp. 159-64).

Aux « stratégies » : conservatrice ou libérale, on peut comparer les attitudes : explicative ou pragmatique, imaginées par D. Schwartz et al. au sujet de l'essai thérapeutique chez l'homme (voir analyse bibliographique de A. VESSEREAU, *J. Soc. Statist.*, 4^e trimestre 1970, pp. 257-258).

L'attitude explicative (classique) poursuit essentiellement un but de connaissance fondamentale, et correspond aux tests classiques d'hypothèse; le risque de 1^{re} espèce doit être faible pour éviter de considérer comme existante une différence $(\mu - \mu_0)$ qui n'existerait pas; on diminue le risque β (de ne pas reconnaître une différence $(\mu - \mu_0)$ qui existe) en augmentant l'effectif des échantillons.

L'attitude pragmatique se propose d'utiliser, au bénéfice du malade, les possibilités offertes; le risque de 1^{re} espèce est sans importance, si $\mu = \mu_0$ on peut indifféremment conserver le statu quo (μ_0) ou introduire l'innovation (μ); on peut donc prendre $\alpha = 100\%$ d'où $\beta = 0$, puisqu'on conclut toujours; cependant subsiste le risque de 3^e espèce σ de choisir le traitement le moins bon.

2. PUISSANCE D'UN TEST

La « puissance d'un test » correspond à la probabilité $(1 - \beta)$ de rejeter l'hypothèse alternative H_1 , ou au risque β de ne pas déceler une différence $(\mu - \mu_0)$ d'après n observations, étant donné α , risque de refuser l'hypothèse vraie H_0 .

L'hypothèse H_0 se réfère à une distribution centrée sur le paramètre de position μ_0 (qu'on peut estimer par m_0) à laquelle on compare une distribution observée, matérialisée par une valeur du paramètre de position

$$m = \bar{x} = \sum_{i=1}^n (x_i)/n \text{ avec } S^2 = [1/(n-1)] \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

L'hypothèse nulle $H_0 : m = m_0$ sera acceptée si $\frac{\bar{x} - m_0}{S} \sqrt{n} < t_{\frac{\alpha}{2}, n-1}$ pour $(n-1)$

D. L. est la valeur adoptée pour α .

Le risque d'erreur de la deuxième espèce est la probabilité β de conserver H_0 quand cette hypothèse est fausse.

$$\beta = P(\mu_0 - t(\alpha/2) \sqrt{\nu/n} \leq \bar{X} \leq \mu_0 + t(\alpha/2) \sqrt{\nu/n})$$

Le risque de deuxième espèce augmente quand le risque de première espèce diminue.

La puissance du test $t(\delta, \nu)$ est la probabilité de faire un choix correct entre H_0 et H_1 ; cette puissance du test, égale à $1 - \beta(\mu)$ est fonction de la valeur exacte μ et fonction aussi de la probabilité $\beta(\mu)$ d'erreur de deuxième espèce; elle dépend bien entendu du niveau α choisi pour le risque de première espèce : pour $\alpha = 5\%$ les valeurs $\bar{\beta}$ de risque de deuxième espèce sont, en fonction de la différence $d = \mu - \mu_0$.

d	0	0,25	0,50	0,75	1	1,25	1,50
$\bar{\beta}$	0,95	0,88	0,68	0,39	0,15	0,04	0,006

La puissance du test ou probabilité $(1 - \beta)$ de rejeter l'hypothèse $m = m_0$ si en réalité la moyenne de la population est une valeur particulière m , dépend de m et de σ .

Le Pr MORICE a construit les courbes qui donnent β (ou $1 - \beta$) en fonction de

$$\delta = \frac{m - m_0}{\sigma} \sqrt{n} \text{ et de } \nu = (n - 1) \quad \text{D. L.}$$

Sur les abaques indiquant ces courbes les valeurs de δ sont portées en abscisses sur échelle arithmétique, de 0 à 9; les valeurs de $100(1 - \beta)$ sont portées en ordonnées à gauche sur échelle de probabilité normale, de 99,99 en bas vers 0,01 en haut. A droite sur l'échelle de probabilité normale lue de 99,99 en haut à 0,01 en bas sont portées les valeurs correspondantes de 100β (*Revue de Statist. Appl.*, 1968, 16, n° 1).

3. TECHNIQUE VISANT A ATTEINDRE UN OBJECTIF μ_0

On forme $H_0: \mu = \mu_0$ et $H_1: \mu \neq \mu_0$; on estime le paramètre μ par la moyenne \bar{x} des mesures effectuées : on considère comme acceptable des variations dans les limites $\mu_0 - \delta$ à $\mu_0 + \delta$; la stratégie conservatrice utilisera $H_0: \mu \notin (\mu_0 - \delta, \mu_0 + \delta)$ et $H_1: \mu \in (\mu_0 - \delta, \mu_0 + \delta)$.

Le nouveau procédé ne sera adopté que si \bar{x} est compris dans une « région critique » comprise entre une valeur critique VC_1 (coupant $\alpha/2$ de la partie supérieure de la distribution centrée sur $\mu_0 - \delta$) et la valeur critique VC_2 (coupant $\alpha/2$ de la partie inférieure de la distribution centrée sur $\mu_0 + \delta$).

Par contre pour la stratégie libérale $H_0: \mu \in (\mu_0 - \delta, \mu_0 + \delta)$ et $H_1: \mu \notin (\mu_0 - \delta, \mu_0 + \delta)$, la région critique se situe *au-dessous* de la valeur critique VC'_1 coupant $\alpha/2$ de la région inférieure de la distribution $\mu_0 - \delta$ et *au-dessus* de la valeur critique VC'_2 coupant $\alpha/2$ de la région supérieure de $\mu_0 + \delta$.

Application : Fabrication à partir d'un mélange à $p_m \mu g$ de substance active (S. A.) par mg, de comprimés devant chacun peser y_i mg et contenir $p_i \mu g$ de S. A.

L'objectif a été $p_1 = 84 \mu g$ pour chaque comprimé de 103 lots et $p_2 = 86 \mu g$ pour chaque comprimé de 97 lots. On a effectué pour les 103 lots (p_1) 927 et pour les 97 lots (p_2) 927 et 873 paires A et B de déterminations.

A : pour chaque lot; on a pesé 9 comprimés (déterminé 9 valeurs $y_1 \dots y_9$ de la variable aléatoire Y) et dosé dans chacun des 9 comprimés la teneur (p_1 à p_9) de S. A.

B : pour chaque lot, on a, en outre, déterminé le poids y_1 à y_{100} de chacun de 100 comprimés; l'utilisation de l'information correspondante introduit des degrés de liberté supplémentaires, d'où diminution des moyennes des limites de tolérance 95/99 (tableau I).

Déterminations	Lots 103		97	
	927		873	
	A	B	A	B
p_1	85,1	85,2	86,2	86,3
S	1,5	1,6	1,4	1,5
Tolérance 95/99.	$\pm 7,5$	$\pm 5,7$	$\pm 7,5$	$\pm 5,5$

Les comprimés sont fabriqués à partir d'un mélange dont chaque milligramme contient P microgrammes de substance active : ce qui importe, c'est le poids $p_i \mu g$ de substance active dans un comprimé de poids y_i ; la variable aléatoire à considérer est donc (YP), au sujet de quoi on peut estimer la moyenne \overline{YP} et la variance

$$S_{YP}^2 = \overline{Y}^2 S_P^2 + \overline{P}^2 S_Y^2 + \left(1 - \frac{1}{NY} - \frac{1}{NP}\right) S_Y^2 S_P^2$$

Les Y et les P étant normalement distribués, la distribution de YP peut être considérée comme approximativement normale, si les coefficients de variations estimés par $S_{Y/\bar{Y}}$ et $S_{P/\bar{P}}$ ont des valeurs faibles (Dagnélie, I, p. 187).

Pour apprécier l'approximation avec laquelle le produit YP de deux variables aléatoires, normalement distribuées, Y et P , se conforme à la distribution normale :

1° Une distribution Y_e de 2 000 résultats de pesées imaginaires (y_{ei}) a été engendrée en tant que représentant un échantillon tiré d'une population de moyenne $\bar{y} = 122,58$ avec variance $S^2 = 4,0466$; la simulation programmée sur IBM 360 — 30 indique $\bar{y} = 122,55$ et $S^2 = 4,1299$, d'où $CV = 1,64$ %.

2° Une distribution de 2 000 résultats de dosages imaginaires a été engendrée à partir d'une distribution normale $\bar{p} = (0,7106) (10^{-3})$ et $S^2 = (0,2760) (10^{-10})$; la simulation indique $\bar{p} = 0,7104$ et $S^2 = (0,2730) (10^{-10})$, d'où $CV = 0,757$ %; la distribution du produit des deux variables aléatoires Y et P est caractérisée par $\overline{YP} = (87\ 105) (10^{-3})$ avec $S^2 = (2\ 490) (10^{-6})$ d'où $CV = 1,81$ %;

La simulation indique $\overline{YP} = (87\ 110) (10^{-6})$ avec $S^2 = (2,49) (10^{-3})$; les coefficients de dissymétrie, estimés pour les distributions des Y à 0,025, des P , à 0,026 et des YP à $-0,095$, sont considérés comme ne différant pas significativement de zéro, et les trois distributions sont considérées comme approximativement normales : cependant la moyenne calculée d'après les produits (Y) (P) soit $\overline{YP} = 87\ 065 \mu g$ ou calculée par simulation $\overline{YP} = 87\ 110 \mu g$ diffère du $Q_{50} = 86,35$ estimé par méthode graphique d'après le tableau :

TABLEAU II

Colonnes : (1) Limites inférieures (en μg).
(2) fréquences par classe (f_i); (3) fréquences cumulées (F_i); (4) pourcentages cumulés (n_i)

μg	f_i	F_i	n_i
< 82,44	4	4	0,2
82,44	10	14	0,7
83,16	36	50	2,5
83,88	69	119	5,95
84,6	148	267	13,35
85,31	252	519	25,95
86,03	316	835	41,7
86,75	350	1 185	59,25
87,47	320	1 505	75,2
88,2	260	1 765	88,25
88,9	145	1 910	95,5
89,62	58	1 968	98,4
90,34	25	1 993	99,65
91,06	5	1 998	99,9
> 91,78	2	2 000	100,0

Les n_i portés en ordonnées sur échelle de probabilité normale, chacun à son rang p_i sur échelle arithmétique, en abscisses, définissent 14 points par lesquels on peut tracer une droite de régression, coupant le niveau 50 % à l'aplomb de l'abscisse $p = 86,35$, les niveaux 16 % et 84 % à l'aplomb des abscisses 84,8 et 87,9; on peut donc estimer $Q_{50} = 86,35$, avec $Q_{50} - Q_{16} = 86,35 - 84,80 = 1,55$ et $Q_{84} - Q_{50} = 87,90 - 86,35 = 1,55$; la déviation standard de la moyenne peut donc s'estimer à $\frac{1,55}{\sqrt{2\ 000}} = 0,0344 = S$ d'où $S^2 = 0,001$.

La distribution de YP étant considérée comme normale, les limites de tolérance de la distribution des $(y_i p_i)$ peuvent être indexées par un facteur d'échelle $K(\gamma_1, \gamma_2, F)$ relativement :

1° au niveau de confiance γ , tel que 0,95.

2° à γ_2 proportion de la distribution (telle que 0,99).

$$3^\circ \text{ à } F = \frac{(\bar{p}^2 S_y^2 + \bar{y}^2 S_p^2)^2}{\left[\frac{(\bar{p}^2 S_y^2)^2}{(N_y - 1)} \right] + \left[\frac{(\bar{y}^2 S_p^2)^2}{(N_p - 1)} \right]}$$

Pour F degrés de liberté les limites de tolérance $\frac{\gamma_1}{\gamma_2}$ peuvent s'estimer en fonction de $\bar{y} \bar{p} \pm KS_{yp}$;

$\frac{\gamma_1}{\gamma_2} = \frac{95}{99}$ on peut, au niveau de confiance 0,95, espérer que 99 % des valeurs $y_i p_i$ se

situeront dans l'intervalle $\bar{y} \bar{p} \pm KS_{yp}$; ces limites de tolérance $\frac{95}{99}$, exprimées en pour cent de la moyenne ont été indiquées tableau I pour les 200 lots dont 103 ayant fait l'objet de 927 déterminations et 97 de 873 déterminations.

TABLEAU III

Nombre minimal (d) de déterminations à effectuer relativement à n comprimés pesés pour arriver au niveau de confiance 95 % que 99 % des comprimés se situeront dans l'intervalle $\bar{y} \bar{p} \pm 15$ %, lorsque \bar{p} est la teneur indiquée sur l'étiquettes : \bar{p} est l'objectif que la fabrication cherche à atteindre, la population des y_i étant affectée du coefficient de variation CV_{y_i} et celle des p_i du CV_{p_i} .

CV_{y_i}	CV_{p_i}	K	F	n			
				10	20	30	100
1	1	10,65	2	2	2	2	2
1	2,5	5,57	6	6	6	6	6
3	3,5	3,25	30	25	15	14	12
3,5	3,5	3,08	67	143	41	22	18

J.-P. COMBE et al. — *Jour. Pharm. Sci.*, 59, n° 2, pp. 210-214, feb. 970.

Diagnostic de « maladie » corrélative de « déficience » enzymatique :

1. Caractériser spécifiquement l'enzyme, quant à la substance (substrat) accessible à l'activité enzymatique, et utilisable pour le dosage.

2. Mesurer cette activité par heure (ou minute) en fonction d'une variable mesurable (y_i) telle que « poids » du produit de la réaction enzymatique.

3. Définir la distribution des (y_i) pour un échantillon de n_1 individus présumés normaux et pour un échantillon de n_2 individus présumés déficients.

La distribution des (y_i) peut être log. normale; par exemple, pour certaines transaminases dont l'activité dépend, même pour des sujets « normaux » du sexe, de l'âge, du poids corporel et de la taille : pour les « valeurs normales » d'une variable aléatoire mesurée dans

un laboratoire de clinique E. HARTMANN et G. LAUDAHN (Biomet, march. 1971, p. 252) suggèrent de définir la « limite de la normale » en tant que limite supérieure de tolérance, au-dessous de laquelle se situent 95 % des individus, avec un niveau de confiance statistique de 95 %.

On peut définir :

a) Le seuil au-dessus duquel les sujets sont présumés normaux, au-dessous duquel ils sont diagnostiqués « déficients »; ce seuil peut être évalué en tant que différence ($\mu_0 - \delta$) entre « moyenne » μ_0 des sujets normaux et une valeur critique δ .

Exemples : Diagnostic prénatal de déficiences enzymatiques :

a) *Maladie de Fabry*, « liée au sexe » puisque due à un gène porté sur le chromosome X et responsable de la déficience en une trihexosidase, dont l'activité peut être évaluée en fonction des résultats du dosage de la p-nitrophenyl- α -D-galactopyranosidase.

Les cultures de fibroblastes isolés par biopsie de 7 sujets présumés exempts du risque de transmission de maladie de Fabry, manifestent des activités enzymatiques s'échelonnant de 17,3 à 31,5 relativement à une moyenne $m = 21,8$ avec une déviation standard $S = 4,4$.

Comparativement d'une femme enceinte on a obtenu des fibroblastes dont l'activité n'est que 12,5; la différence $21,8 - 12,5 = 9,3$ correspond à $2,1 S$ et à moins de 1 chance sur vingt de se manifester, du seul fait d'échantillonnage au hasard à partir d'une population normalement distribuée, relativement à $m = 21,8$ et $S = 4,4$ (la probabilité de la différence 9,3 est 0,044).

Prenant le risque d'attribuer à tort une fois sur vingt, au gène responsable de maladie de Fabry, ce qui serait imputable à l'échantillonnage au hasard, on considère la femme enceinte comme hétérozygote pour le gène « maladie de Fabry »; le diagnostic prénatal peut être confirmé par prélèvement de cellules du fœtus, qui s'est révélé être un mâle de génotype hemizygoté, l'activité enzymatique des cellules n'étant que 2,3.

Analyse statistique de la décision

On établit un seuil critique d'activité enzymatique tel que $m - 2S = 21,8 - (2)(4,4) = 13 = \mu_0$. On formule l'hypothèse nulle $H_0: \mu < \mu_0$ et l'hypothèse alternative $H_1: \mu \geq \mu_0$; dans le cas de la femme enceinte, $\mu = 12,5$, donc $\mu < \mu_0$, on considère H_0 comme l'hypothèse vraie : hétérozygote avec risque de transmission de la maladie de Fabry au fœtus; en dosant l'activité enzymatique des cellules du fœtus exposé au risque, on vérifie que l'hypothèse zéro était « vraie » (R. O. BRADY et al., *Science*, 172, pp.174-175, 9 avril 1971).

b) Maladie de Tay-Sachs

Pour les cellules amniotiques de 21 sujets « normaux », les pourcentages d'activité « Hexosaminidase A » relativement à l'activité « Hexosaminidase totale » se situent entre 30 et 47; parmi 15 cas de grossesses « impliquant » un risque de transmission de la maladie de Tay-Sachs, 8 correspondent à des pourcentages (x) se distribuant entre 28 et 46 autour d'une moyenne $\bar{x} = 40$, avec une déviation standard $S_x = 8$ d'où $S_x = 2$, soit $\bar{x} = 40 \pm 2$; les grossesses terminées normalement n'ont donné que des enfants sains, par contre 7 cas correspondent à des pourcentages x distribués entre 5 et 10, autour d'une moyenne $\bar{x} = 8 \pm 1$.

Aux sept femmes enceintes ayant fourni des cellules amniotiques à pourcentages atteignant au plus 10 on attribue un risque élevé de transmission de la maladie de Tay-Sachs; on confirme le diagnostic prénatal par prélèvement de cellules (fibroblastes de la peau) des fœtus pour l'estimation des pourcentages d'activité; le diagnostic est confirmé

pour une grossesse parvenue à terme, par les symptômes neurologiques chez le nouveau-né, homozygote pour le gène de la maladie de Tay-Sachs; le nouveau-né hétérozygote, ne manifeste pas de symptômes neurologiques et son sérum peut temporairement posséder une activité hexosaminidase A qui décroît ensuite.

Le diagnostic prénatal de la maladie de Tay-Sachs doit être effectué lorsqu'un cas a été diagnostiqué parmi les membres de la famille; parmi 88 cas étudiés par D. SLONIE (J. GENET, 27 : 363, 1933) 82 concernent des premiers nés pour qui le diagnostic prénatal eût pu être effectué par dépistage de la condition hétérozygote de leurs parents; au cours des 30 dernières années sont nés aux États-Unis 4 050 frères ou sœurs et 54 445 cousins germains de sujets affectés de la maladie de Tay-Sachs.

Le risque « hétérozygote » est 0,66 pour chaque « frère ou sœur », 0,25 pour chaque « cousin »; ces hétérozygotes se mariant dans leur groupe ethnique risqueraient de procréer 44 enfants affectés de la maladie de Tay-Sachs.

La proportion d'hétérozygotes parmi les juifs Ashkenazi a été estimée à 0,027, dix fois plus grande que parmi les juifs d'origine orientale ou parmi les non juifs (J. S. O'BRIEN et al., *Science*, 172, 161-4, 2 avril 1971).

c) *Leucodystrophie* due à déficience de Galactocerebroside β galactosidase. La déficience paraît être transmise à la manière d'un caractère récessif autosomal; les parents d'un enfant manifestant la leucodystrophie des cellules globoides peuvent être considérés comme hétérozygotes, et leur sérum ne possède qu'une activité galactosidase inférieure à la normale (Y. SUZUKI et K. SUZUKI, *Science*, 171, pp. 73-75).

d) *Lipidoses* : Avant d'avoir pu être diagnostiquées spécifiquement relativement à l'enzyme déficiente, les sphingomyélioses et diverses leucémies myéloïdes avaient été classées d'après les teneurs des cellules sanguines en « lipides » libres (maladie de Nieman-Pick) ou en tel ou tel complexe de lipide (glycolipide, phospholipide, sphingolipide ...) ou d'après les pourcentages de tel ou tel type de cellule sanguine, contenant des inclusions lipidiques : une réaction lipidique positive pour 70 % des cellules sanguines basophiles entraînant le diagnostic « leucémie basophile » (C. MAURI, *Acta histochem* X, 33-38).

e) *Dystrophie musculaire* (Maladie de Duchenne) : D'après J. R. MENDELL et al. (*Science*, 172, pp.1144-1145, 11 janvier 1971).

Les symptômes de la dystrophie musculaire pseudohypertrophique affectant les enfants ayant hérité du gène récessif de myopathie progressive, lié au chromosome X, peuvent être expérimentalement induits chez le rat par injection intrapéritonéale d'amine vaso-active (Sérotonine (5-H.T.) ou norépinéphrine) après ligature de l'aorte.

Interprétation d'un signal

Les résultats de dosages d'enzymes peuvent s'interpréter relativement à un seuil $\mu_0 - 2 S$ tel que tout résultat $\mu_1 < \mu_0 - 2 S$ permette le diagnostic « déficience » avec risque correspondant d'adopter à tort l'hypothèse nulle $H_0 : \mu_1 < \mu_0 - 2 S$ (erreur de 1^{er} ordre).

Au seuil, défini d'après des résultats de dosages c'est-à-dire de « mesures » peut être comparé le seuil, apprécié subjectivement par l'observateur quant à l'intensité d'un « signal »; pour un radiogramme de la région thoracique révélant une région de forte densité, le diagnostic « tuberculose » à la 1^{re} lecture, sera négatif 1 fois sur 5, à la 2^e lecture par le même radiologiste, une fois sur trois, un observateur ayant diagnostiqué « tuberculose », un autre d'avis contraire.

Soient six radiologistes possédant chacun la même aptitude sensorielle à percevoir le « signal » correspondant aux différences de densités des diverses régions du film, mais ayant chacun son propre critérium quant à un « seuil » au-dessus duquel il faut diagnostiquer « tuberculose ».

Sur un papier dont chaque axe de coordonnées (X , Y) porte une échelle de probabilité normale (ou une échelle de probits), on repère chacun des six diagnostics à son niveau Y (positif correct) et à son rang X (positif erroné) : on définit six points qui s'alignent sur une droite dont la pente correspond au rapport entre les déviations standard S_c et S_e des deux distributions mises en œuvre par le processus d'évaluation du signal. Les points situés en haut à droite caractérisent le diagnostic « libéral »; (en cas de doute : « positif ») ce qui augmente le pourcentage de dépistage de lésions (diminue le risque d'erreur I de rejeter à tort l'hypothèse nulle quand elle est vraie) mais augmente corrélativement le risque d'erreur II, de « faux diagnostic » (L. B. LUSTED, *Science*, 171, pp. 1217-1219, 26 mars 1971).

Correction de déficience enzymatique (M. T. PORTER et al., *Science*, 172, pp. 1263-1264, 18 janvier 1971).

La leucodystrophie métachromatique héréditaire ou dégénérescence progressive du système nerveux, par démyélination, s'accompagne d'accumulation de sulfates de cérébroside, par déficience de l'enzyme arylsulfatase A. Les fibroblastes prélevés sur la peau d'un « porteur de tare » (hétérozygote pour le gène de la dystrophie) mis en culture de tissus étant déficients en arylsulfatase A, accumulent sous forme d'inclusions métachromatiques, les sulfatides qu'ils sont incapables de métaboliser; en ajoutant au milieu de culture de l'arylsulfatase A, c'est-à-dire en fournissant une source exogène d'enzyme, on restitue aux fibroblastes l'aptitude à dégrader les sulfatides ingérés, avec rejet dans le milieu de sulfate inorganique.

La culture de fibroblastes fournit donc un « Modèle » permettant d'étudier expérimentalement la technique de restitution d'activité enzymatique pour le traitement de lipidoses.

Dystrophie musculaire héréditaire

Cette affection de l'homme et des animaux peut s'étudier expérimentalement chez des poulets affectés de la mutation dystrophique (D) et qui placés sur le dos, ne peuvent se remettre sur leurs pattes, du fait de modifications pathologiques au contact d'un nerf moteur et de la membrane de la fibre musculaire innervée : les constantes électriques de la membrane musculaire chez poulets normaux (N) et dystrophiques (D) ont été mesurées en insérant à une distance (d) l'une de l'autre deux microélectrodes dans la membrane; pour chacune de trois émissions de courant engendrant une différence de potentiel de 5 à 30 mV on estime le rapport (V/I) megohms; en portant en ordonnées $\log_{10} (V/I)$ et en abscisses (d mm) on définit des points par lesquels on trace une droite de régression dont la pente est P , telle que $-(1/P) = \lambda$ mm représente la « constante d'espace »; R_m en ohms/cm² correspond à la résistance par unité de surface.

Sem		V/I	λ	R_m	T_m	C_m
6	N	1,68 ± 0,16	0,26 ± 0,04	335 ± 17	3,2 ± 1,57	9,8
	D	1,77 ± 0,78	0,59 ± 0,25	1 028 ± 382	4,9 ± 0,86	4,7
13	N	0,49 ± 0,01	0,68 ± 0,18	187 ± 196	2,9 ± 0,74	3,8
	D	0,73 ± 0,08	1,00 ± 0,17	1 687 ± 116	12,1 ± 0,14	7,2
24	N	0,31 ± 0,08	0,68 ± 0,99	606 ± 154	3,6 ± 0,24	6
	D	0,27 ± 0,06	1,07 ± 0,30	1 048 ± 195	3,6 ± 1,50	8

Relativement au muscle normal (*N*) le muscle dystrophique (*D*) manifeste une augmentation de « résistance à l'imput », « résistance de la membrane par unité de surface », de la constante du temps de réaction (T_m en m sec) et de la « capacitance de la membrane » (C_m en $\mu F/cm^2$).

La dystrophie ne modifiant pas le diamètre de la fibre musculaire, l'augmentation des constantes électrophysiologiques de la membrane paraît corrélative d'une diminution de la perméabilité ionique, notamment de perméabilité pour le sodium. (E. X. ALBURQUERQUE et al., *Science*, 172, pp. 1260-1263, 18 janvier 1971).

COMPTE PROFITS ET PERTES DU DÉPISTAGE DES « TARES HÉRÉDITAIRES »

Dès le milieu du XVIII^e siècle, MAUPERTUIS, appliquant le calcul des probabilités à l'étude des ascendants d'individus possédant un doigt supplémentaire (polydactylie) avait révélé que « certaines monstruosité, soit par excès, soit par défaut, se perpétuent ordinairement d'une génération à l'autre, et pendant plusieurs générations »; la transmission de ces caractères héréditaires mettant en jeu des « particules élémentaires » provenant les unes des « petits animaux » qui nagent dans la liqueur séminale » les autres de l'ovule; avec une remarquable prescience, MAUPERTUIS affirmait que le progrès scientifique permettrait de diminuer les risques de transmission de caractères défavorables (M. L. DUFRENOY, Maupertuis et le Progrès scientifique, in *Studies on Voltaire*, p. 571, 1963).

Plus de deux siècles se sont écoulés avant que ne se réalise cette vue de Maupertuis, par la mise au point de technique de dépistage des parents « porteurs de tares héréditaires ».

Dans l'État de l'Orégon, au cours de neuf années, au département de la Santé à Portland, l'examen de nouveau-nés a permis de déceler 24 « erreurs de métabolisme » chacune responsable de déficience mentale ou autre cause d'invalidité.

Chaque individu hospitalisé, notamment pour déficience mentale, coûte, à l'État, 500 dollars par an; pour une survie moyenne de 50 ans, l'incidence d'erreur de métabolisme ne serait-elle que 1 sur 10 000, et les frais de dépistage de 100 000 dollars par an, l'économie pour 24 cas dépistés serait de 5,6 millions de dollars. En fait l'économie est beaucoup plus considérable : « dépister » un porteur de tare permet de déceler un groupe familial à risque grave de transmission de tare.

1^{er} exemple : 4 050 frères ou sœurs de malades manifestant le syndrome de la maladie incurable dite de Tay-Sachs, nés aux États-Unis dans les trente dernières années ont, chacun un risque de 0,66 (soit 2/3) d'être « hétérozygote » donc porteur de tare; ce risque n'est que 0,25 pour les cousins germains, mais il y en a 54 455 !

Ces individus, se mariant dans leur groupe ethnique, produiront 44 enfants affectés de la maladie de Tay-Sachs, dont l'hospitalisation coûtera plus d'un million de dollars. Il est rentable, dans un tel groupe, d'effectuer le dépistage des hétérozygotes en dosant, dans les tissus de la mère, l'activité de l'enzyme hexosaminidase A relativement à l'activité totale en hexosaminidases.

Chez l'homozygote, la maladie de Tay-Sachs résulte de l'absence de l'enzyme β -D-N-acétylhexosamidase A, qui participe au clivage du résidu terminal, N-acétylgalactosamine, du ganglioside GM₂; l'hétérozygote ne souffre que d'insuffisance d'activité de l'enzyme dans le sérum sanguin.

L'activité enzymatique peut être mesurée dans les cellules de fibroblastes après 21 jours de culture en dehors de l'organisme du donneur, ainsi que dans les cellules amniotiques.

J. S. O'BRIEN et al. ont, chez 15 femmes qui chacune avait déjà donné naissance à un ou plusieurs enfants affectés de la maladie de Tay-Sachs, et présentant 25 % de risque pour que le produit de la gestation soit affecté, dosé l'activité hexosamidase totale, et celle de l'hexosamidase A, dans le fluide amniotique, et dans les cellules amniotiques, dès séparation du fluide, par centrifugation, ou après culture.

Chez les femmes exemptes du risque de transmission de la maladie, l'activité de l'enzyme A représente en pourcentages de l'activité enzymatique totale; 21 pour le liquide amniotique, 38 pour les cellules amniotiques, dès prélèvement, et 73 % après 21 jours de culture.

Les pourcentages correspondants ont été, pour chaque femme suspectée d'être porteur de tare : liquide amniotique : 0; 4; 4; 8; 8; 3; 5; cellules amniotiques : 8; 10; 10; 8; 7; 5; cellules en culture 6, 6, 9, 4; ces résultats ont permis de faire le diagnostic prénatal de la maladie de Tay-Sachs; ce diagnostic a pu être confirmé, à la suite de 5 avortements provoqués de la 18^e à la 21^e semaine de grossesse : chacun des 5 fœtus révélait :

- a) les caractéristiques cytologiques de la maladie dans les neurones de la moelle épinière, de 10 à 25;
- b) 10 à 23 % de GM₂ dans les tissus du cerveau, au lieu du pourcentage normal de 0,8;
- c) l'absence d'activité hexosamidase A, par contraste avec activité de l'hexosamidase B et des autres enzymes des lysosomes, telles que B galactosidase et B glucosidase (*Science*, 172, pp. 61-65).

2^e exemple : Porteurs du caractère génétique : Déficience du système enzymatique. Phosphoribosyltransférase agissant sur hypoxanthine et guanine. Le syndrome Lesch-Nyhan, caractérisé par déficience mentale, et tendance à s'infliger des mutilations, se manifeste seulement chez le mâle et est corrélatif d'anomalies d'activité des enzymes du groupe phosphoribosyltransférase; plus spécifiquement : l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT).

Le gène relatif à HGPRT est lié au chromosome sexuel X dont la femme possède deux exemplaires, l'homme un seul.

L'allèle normal étant HGPRT +, l'allèle mutant est HGPRT —, la femme peut être de constitution génotypique normale : HGPRT +; HGPRT +, ou hétérozygote HGPRT +; HGPRT — ou enfin homozygote récessif HGPRT —; HGPRT —, affectée de symptômes cliniques.

Les mères ayant des fils manifestant le syndrome Lesch-Nyhan sont obligatoirement des hétérozygotes quant aux gènes gouvernant l'activité phosphoribosyltransférase; les fibroblastes obtenus à partir de culture de tissu cutané comprennent deux populations de cellules, l'une, à activité enzymatique normale, l'autre dépourvue de phosphoribosyltransférase active sur hypoxanthine ou guanine. Ces mères ne manifestent pas de symptôme clinique; leur métabolisme basal peut être anormal quant à la production et l'excrétion d'urate.

En effet la déficience génétique en HGPRT peut se manifester par l'un des deux syndromes.

Une déficience partielle (17 % de la normale) a pour conséquences une production excessive d'acide urique ou d'urates, avec risques de calculs dans la vessie, mais les symptômes neurologiques, d'ailleurs bénins, n'affectent que 20 % des cas.

Par contre, la déficience quasi totale de HGPRT (valeurs inférieures à 0,5 % de la normale) cause le syndrome de Lesch-Nyham.

L'aptitude à catalyser le transfert de la moitié « 5-phosphorybosyl » du 5-phosphorybosyl-1-pyrophosphate de magnésie à la guanine et à l'hypoxanthine, pour former les dérivés nucléotides correspondant est non seulement diminuée chez le mutant HGPRT, mais la cinétique de la réaction est modifiée; Pour le type normal de l'enzyme la constante de Michaelis, $K_m = (2,5) (10^{-4} \text{ M})$ alors que pour obtenir avec l'enzyme « mutant » la moitié de la vitesse maximale, il faut porter la concentration du substrat vers (3,2) (10^{-3} M) ce qui correspond à une valeur de K_m 13 fois plus grande que celle du type normal de l'enzyme (J. A. McDONALD et al., *Science*, 171, pp. 689-690, 19 février 1971).

Le tableau indique l'activité phosphoribosyltransférase du produit d'hémolyse d'érythrocytes, en nanomoles par mg de protéine par heure, pour chacun des 3 substrats : hypoxanthine (*h*) guanine (*g*), adénine (*a*).

La colonne (1) indique pour 28 sujets « normaux » la moyenne et sa déviation standard; les colonnes suivantes indiquent pour 3 familles à fils atteints du syndrome Lesch-Nyhan, les activités pour la mère (*m*) et pour le père (*p*).

	Normal	Familles : W		J		L	
		<i>m</i>	<i>p</i>	<i>m</i>	<i>p</i>	<i>m</i>	<i>p</i>
<i>h</i>	70,4 ± 14,5	81	85	81	80	12	77
<i>g</i>	82,1 ± 24,2	54	64	14	50	11	50
<i>a</i>	14,6 ± 5,6	24	24	40	16	29	22

Dans une anomalie telle, liée au chromosome X, la mère hétérozygote doit le plus souvent avoir une activité enzymatique intermédiaire entre la normale et celle de l'homozygote récessif : dans la famille J, deux fils, manifestant le syndrome de Lesch-Nyhan n'ont, vis-à-vis de l'hypoxanthine, qu'une activité de 0,37 ou 0,22 : l'activité maternelle correspond à peu près à la moyenne arithmétique de l'ordre de 35 : l'activité chez l'hétérozygote peut être réduite de façon plus considérable (famille L) ou rester au niveau normal (famille W).

Ces trois cas s'observent aussi chez les hétérozygotes porteurs d'autres anomalies liées au chromosome X, telle que déficience en déhydrogénase glucose-6-phosphate (B. I. EMMERSON et J. B. WYNGAARDEN, *Science*, 166, 19 décembre, 1969, pp. 1533-1535).

Le dépistage des mères hétérozygotes (transmettant la déficience à leur fils) s'effectuait à partir de cellules (fibroblastes) prélevées par biopsie dans la peau, cultivées, avec « clonage » (ce qui demandait 6 semaines), ou sur milieu « sélectif » (ce qui demandait 3 semaines); ce dépistage peut s'effectuer en quelques heures à partir d'un follicule prélevé sur le cuir chevelu, avec le bulbe et la gaine du poil; on mesure les activités « HGPRT » et ARRT (adénine phosphoribosyl transférase) de la gaine du poil incubé à 37° en présence des substrats : phosphoribosyl pyrophosphate (^{14}C) hypoxanthine et (^3H) adénine; on sépare par chromatographie les dérivés radioactifs phosphorylés des acides inosique (IMP) et adénylique (ANP); l'activité HGPRT s'évalue en nanomoles IMP formées par heure à 37° l'activité APRT en nanomoles AMP, formées par heure à 37°; le rapport entre ces deux activités est « normalement » supérieur à 0,2 et peut dépasser 0,5; il se situe fréquemment entre 0 et 0,2 pour les hétérozygotes, étant nul ou voisin de zéro pour les « mutants » : le cuir chevelu d'une femme hétérozygote comporte trois classes phénotypiques de follicules, suivant que les cellules sont : toutes du génotype normal, ou toutes du génotype mutant, ou un mélange (S. M. GARTLER et al., *Science*, 172, pp. 572-573, 7 mai 1971).

3^e exemple : Les porteurs de gène responsable de dystrophie musculaire peuvent être identifiés par l'étude : des enzymes du sérum, des tissus musculaires prélevés par biopsie, et des électromyographies.

4^e exemple : La lutte contre le cancer implique l'utilisation de l'information génétique pour le diagnostic précoce de cancer de la peau, de l'endometrium, des seins ou du côlon, chez les « génotypes » particulièrement exposés au risque.

5^e exemple : Le risque de trisomie de l'embryon lorsque la mère subit un examen radioscopique mérite d'être évalué statistiquement, ainsi que les autres risques d'embryopathie, résultant de l'usage de drogues par la femme enceinte.

Une maladie héréditaire résulte : dans 0,5 % des cas de déséquilibre chromosomique (perte d'un ou plusieurs chromosomes ou acquisition de chromosome supplémentaire); dans 1 % des cas, pour l'une de 1 500 maladies rares, d'une « mutation » affectant un gène dominant ou récessif porté soit par un autosome soit par le chromosome X; enfin, dans 10 % des cas diabète mellitus, schizophrénie ...) de facteurs « polygéniques » impliquant de multiples variations, chacune relativement peu importante : diverses maladies, considérées comme dépendant d'un seul gène, se sont révélées, à la lumière d'études bio-chimiques, être de nature hétérogénétique (fibromatose gingivale, amylogénèse déficiente) (*Science*, 173, 17 septembre 1971, pp. 1167-1169).

Jean DUFRÉNOY