

Génétique reproductive: l'importance du matching génétique entre patients, donneuses et donneurs

Federica Moffa, MD, PhD

Directrice Médicale

Fertilab, Barcelone



Introduction



Les tests de porteur visent à identifier et à informer s'il existe un risque pour la reproduction en fonction du statut de porteur.

En fin de compte, l'objectif est d'utiliser cette information pour guider la planification de la grossesse

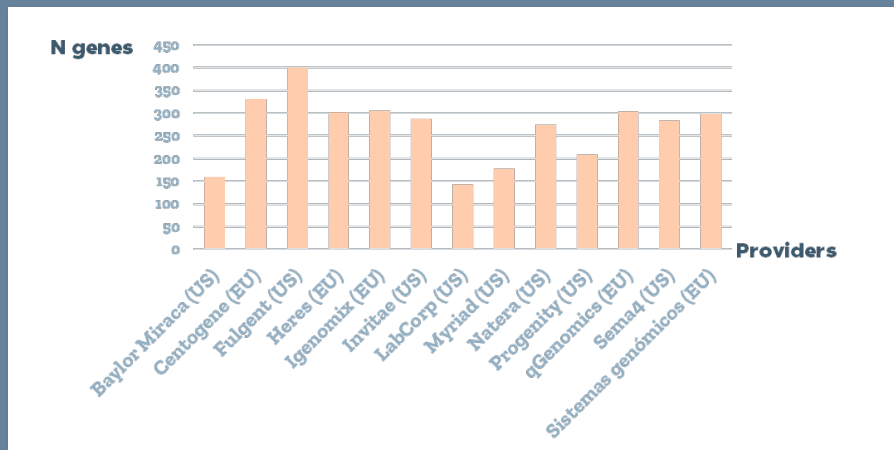
L'appariement basé sur les tests d'ADN compare les résultats chez les deux partenaires (ou donneurs) pour déterminer la probabilité d'avoir une progéniture affectée.

- L'interprétation génétique est personnalisée en fonction des résultats.
- Pour les résultats à haut risque, les patients peuvent choisir des interventions préventives (p. ex. changement de donneur, tests d'embryons, tests prénatals).

Test de dépistage des porteurs

Expanded Carrier Screening (ECS): Peut tester des centaines de conditions mendéliennes différentes simultanément.

Les tests de dépistage sont disponibles auprès de fournisseurs commerciaux utilisant différentes combinaisons de panels de gènes et de méthodes/technologies.



Les Lignes Guides Professionnelles ne fournissent pas une liste définitive des conditions à inclure dans un test de porteurs.

Consensus limité à des conditions communes spécifiques (CF, SMA, F-X, ...), et à certaines ethnies (c'est-à-dire juive ashkénaze).

- Pour d'autres affections, les lignes directrices indiquent qu'il faut tenir compte de la prévalence, des taux de porteurs (variables selon les groupes ethniques) ou de concepts comme la gravité, le stade d'apparition et le choix des gènes pour le dépistage.

Évolution rapide des tests génétiques et absence de consensus clinique favorise une fragmentation accrue, car d'autres gènes/mutations peuvent être inclus dans les nouvelles versions des panels de dépistage.

Tests de dépistage des porteurs : fournisseurs principaux

Carrier screening test	Provider	N genes	Optional
Myriad Foresight Carrier Screen	Myriad	177	-
Inheritest Carrier Screen	LabCorp	144	-
Pan-Ethnic Carrier Screen	EGL Genetics-Eurofins	146	-
Gene Aware	Baylor Miraca	159	-
Preparental Global Panel	Progenity	208	12
Beacon Expanded Female	Fulgent	400	9
Comprehensive Carrier Screen	Invitae	288	13
Horizon	Natera	275	-
Expanded Carrier Screen	Sema4	283	-

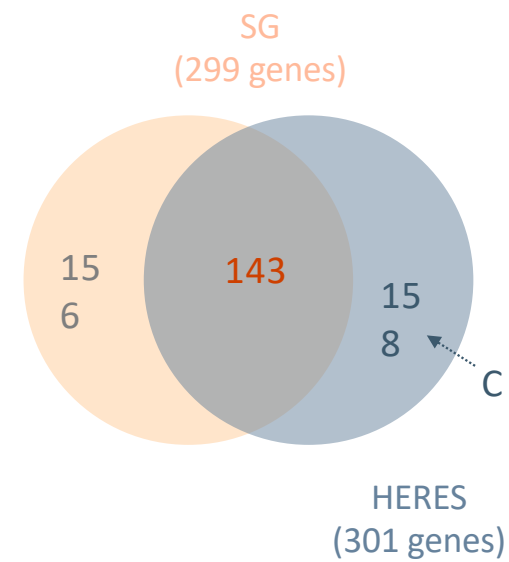
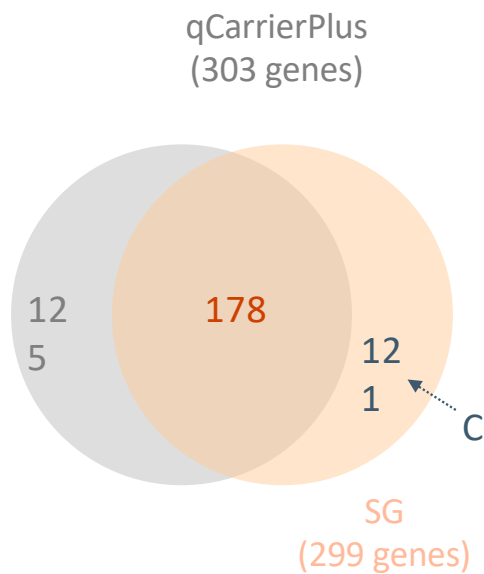
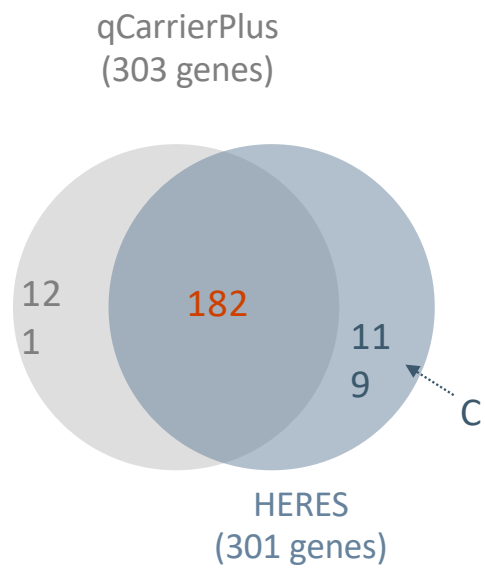
Carrier screening test	Provider	N genes
Precongen	Synlab	177
Heres-GEN	Fullgenomics	301
Preconception focus Gene Profile	Sistemas genómicos	299
qCarrierPlus	qGenomics	303
Centoscreen	Centogene	331
Panel de Portadores	Bioarray	298
GeneScreen	Genoma	542

Il existe un niveau important de **fragmentation** sur le marché mondial du cribage des porteurs (CS).

Pratiquement tous les fournisseurs proposent des panneaux multigènes fermés qui ne permettent pas de mises à niveau ou de correspondance garantie avec des échantillons testés par d'autres fournisseurs.



EU (Sp) market



C group: exclusive genes for one of the two compared CS tests

fertilab
25 años de ilusión
por la vida.

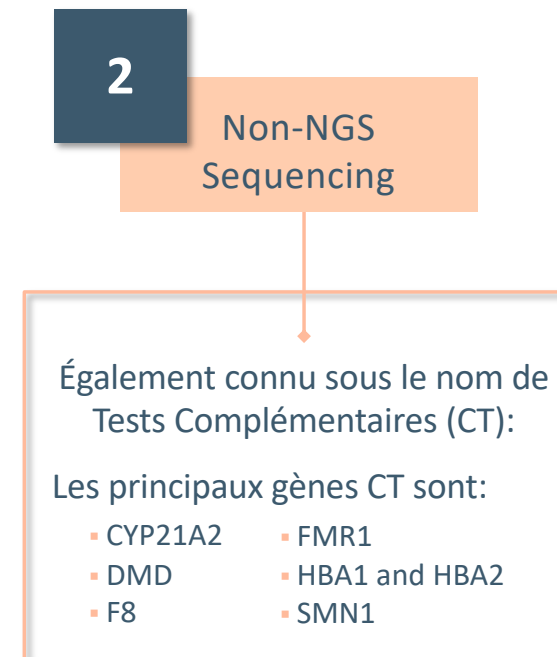
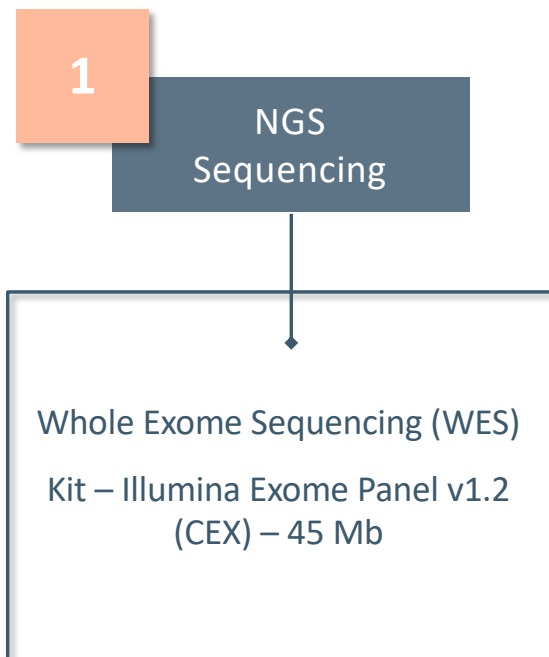


fertibank
garantía de futuro



Tests de Porteurs par Igenomix: Méthode CGT

Igenomix fournit 2 méthodologies analytiques différentes :



Whole Exome Sequencing (WES)

Description du test :

- Le WES examine simultanément toutes les régions codantes des protéines dans le génome (exons).
- WES peut être employé pour fournir un diagnostic moléculaire, en identifiant une mutation(s) qui explique le phénotype ou les symptômes d'une maladie génétique présente dans un individu cliniquement affecté.
- WES offre une couverture très uniforme de l'exome complet et détecte des variantes de nucléotide simple (SNVs) et de petites insertions et suppressions avec une sensibilité élevée.
- Régions des gènes : > 24 000 : Toutes les régions codant pour les protéines et les régions limites de l'intron-exon.
-



Principaux avantages de Exome Sequencing



AVANTAGE CLINIQUE

- Permet de tester toutes les conditions récessives connues.
- L'augmentation du taux de détection global obtenue avec le séquençage exome aide à minimiser le risque résiduel global.



MATCHING

- Maximise les applications en FIV, appariement possible à TOUS les tests concurrents sur le marché.
- Simplifie l'appariement avec le panneau CS concurrent car aucun reséquençage n'est requis pour fournir des informations correspondentes



UPGRADES

- Toute mise à jour possible à une date ultérieure si nécessaire.
- Gestion de la banque de donneurs: Les rapports permettent de se conformer aux exigences minimales en matière d'informations définies par les directives professionnelles ou les besoins spécifiques des clients.



ENFANCE/ÂGE ADULTE

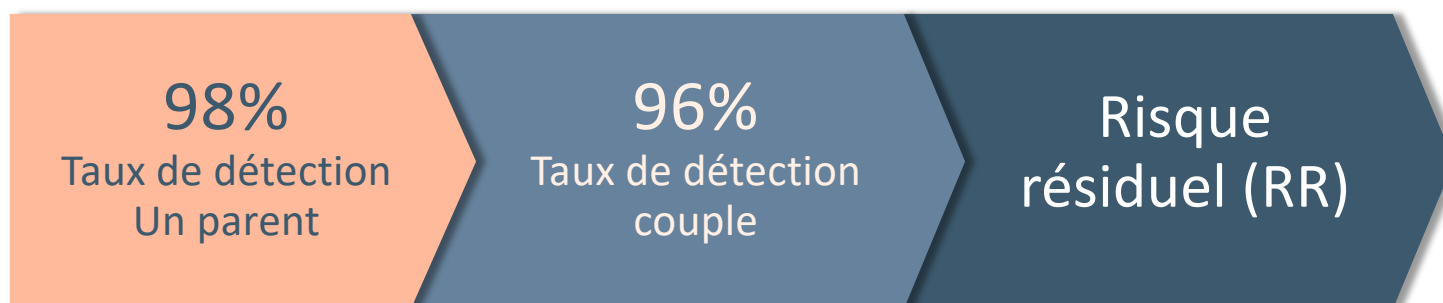
- Valeur ajoutée pour l'analyse future d'un patient donné.
- Offre des possibilités d'analyse en cas d'événement indésirable d'un nouveau-né atteint d'une maladie génétique

fertilab
25 años de ilusión
por la vida.

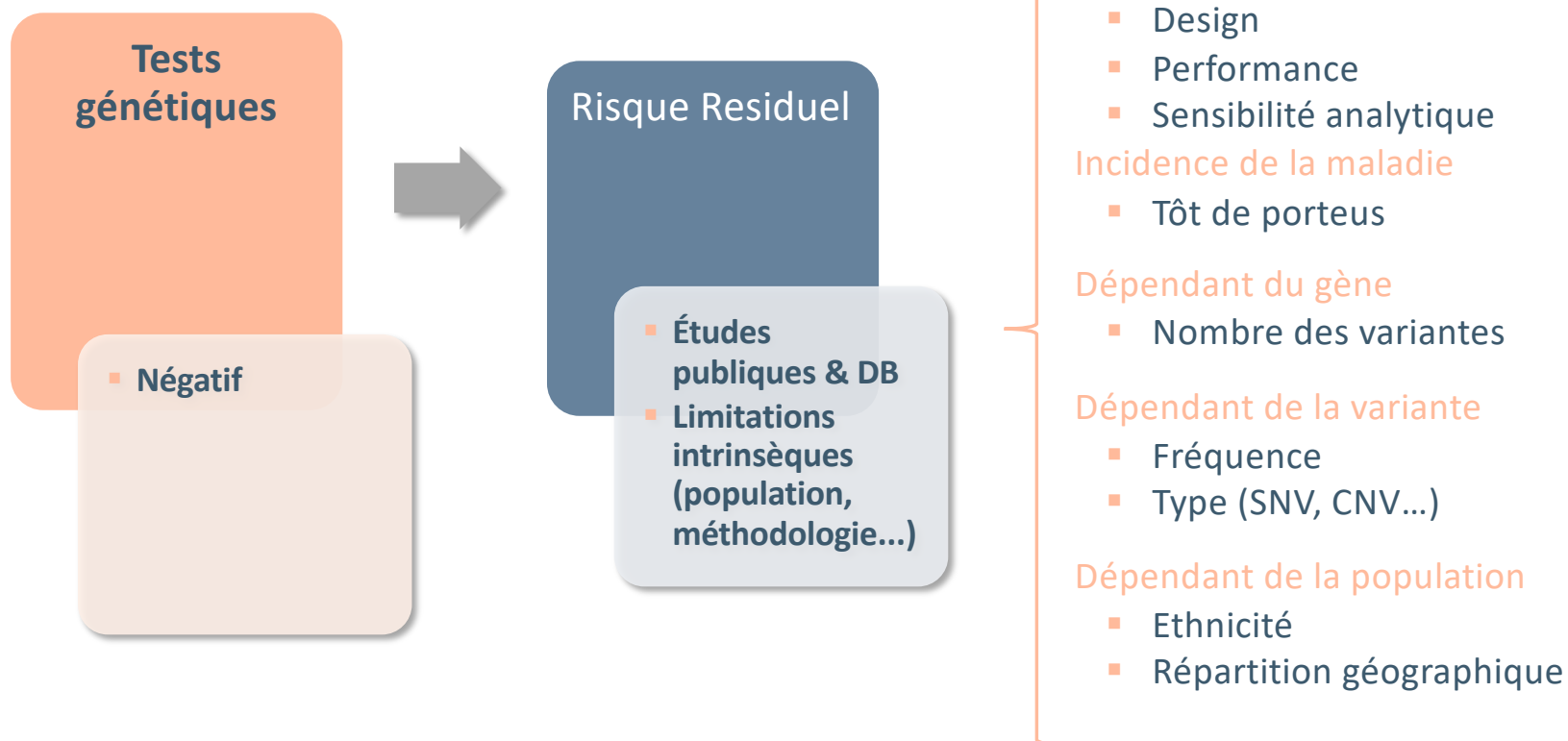


Explication du risque résiduel

- Un résultat négatif au test du porteur réduit, mais n'élimine pas complètement, le risque qu'une personne puisse être un porteur.
- Le risque qu'une personne puisse encore être porteuse après un résultat de test négatif est appelé le **risque résiduel (RR)**.
- Pour réduire le RR, un **taux de détection élevé** est particulièrement important pour les conditions récessives.

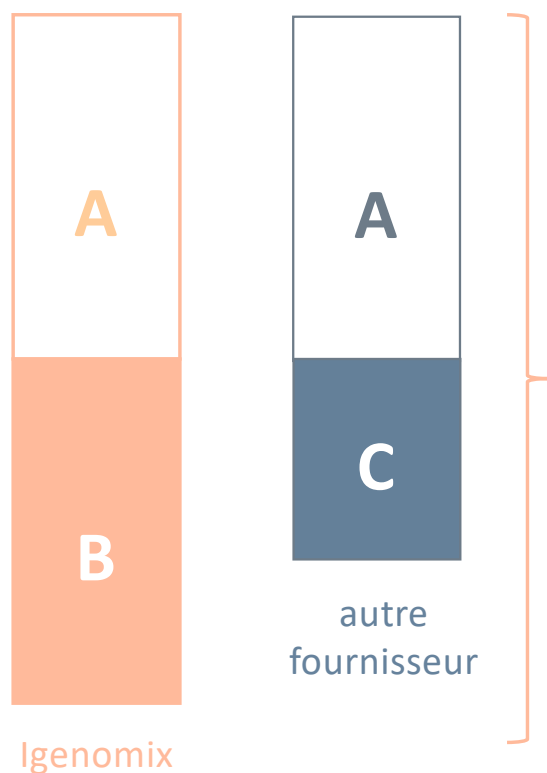


Le calcul du risque résiduel dépend de plusieurs variables



Groupes de gènes dans différents tests CS

Étant donné que tous les fournisseurs de CS ont leur propre liste de gènes capturés, nous pouvons distinguer 3 groupes de gènes lors de l'analyse de scénarios d'appariement:



Comparaison de tests un-à-un:

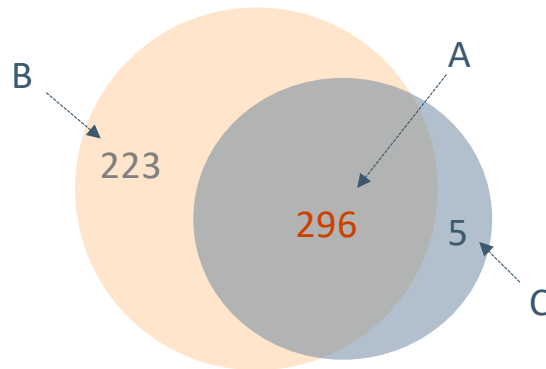
- “Gènes A”: Gènes en commun (inclus dans les deux tests)
- “Gènes B”: Gènes exclusifs au test Igenomix CS.
- “Gènes C”: Gènes exclusifs au test CS de l’autre fournisseur.



EU (Sp) market

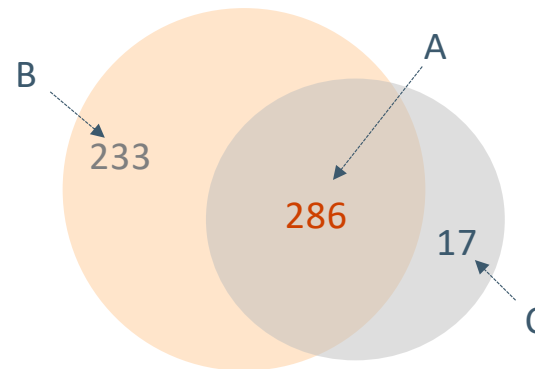
Genes Groups

CGTplus
(519 genes)



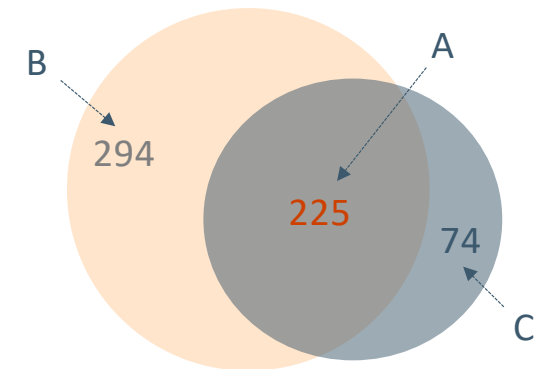
Heres
(301 genes)

CGTplus
(519 genes)



qCarrierPlus
(303 genes)

CGTplus
(519 genes)



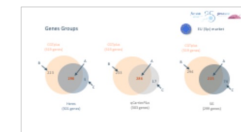
SG
(299 genes)

Compatibilité CGT par WES

Igenomix teste la comparación avec les autres tests de porteurs



EU market



CGT Plus

- Il y a une **compatibilité directe élevée (75-98%)** avec tous les principaux tests de porteurs.
- Les gènes non inclus dans CGT plus (gènes C) ont un faible impact clinique (incidence).
- L'appariement est possible pour les gènes C (via up-grade).

Carrier Test	Genes (N)	Common Genes (N)	Compatibility (%)	Exclusive "B genes" (N)	Exclusive "C genes" (N)
CGT Plus 3.0	519	-	-	-	-
Heres-GEN (Fullgenomics)	301	296	98%	223	5
qCarrierPlus (qGenomics)	303	286	94%	233	17
Preconception focus Gene Profile (S.G.)	299	225	75%	294	74

CGT Exome

- Il y a une **compatibilité directe très élevée (100%)** avec Tous les principaux tests de porteurs.
- Correspondance virtuellement directe à 100% possible avec n'importe quel concurrent.
-

Carrier Test	Genes (N)	Common Genes (N)	Compatibility (%)	Exclusive "B genes" (N)	Exclusive "C genes" (N)
CGT Exome (v.3.0)	2276	-	-	-	-
Heres-GEN (Fullgenomics)	301	301	100%	1975	0
qCarrierPlus (qGenomics)	303	301	100%*	1975	2
Preconception focus Gene Profile (S.G.)	299	297	100%*	1979	2

*Genes not included in CGT Exome (C genes) have no clinical impact.

Donneurs et patients : tests et appariement avec différents tests de porteurs

- La complexité du Matching augmente dans les cas où le donneur ou le patient ont été testés par des tests de porteurs différents.
- Igenomix a développé un **Algorithme de Matching** qui permet d'émettre des rapports de matching dans pratiquement tous les cas potentiels qu'un client pourrait rencontrer.

Scénarios d'appariement : PATIENT testé avec un test de porteur différent

Bank 1 - tested with Igenomix

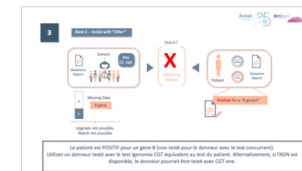
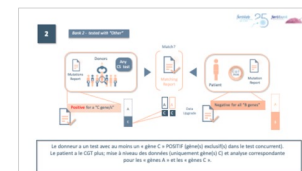
Bank 2 - tested with "Other"

1

1

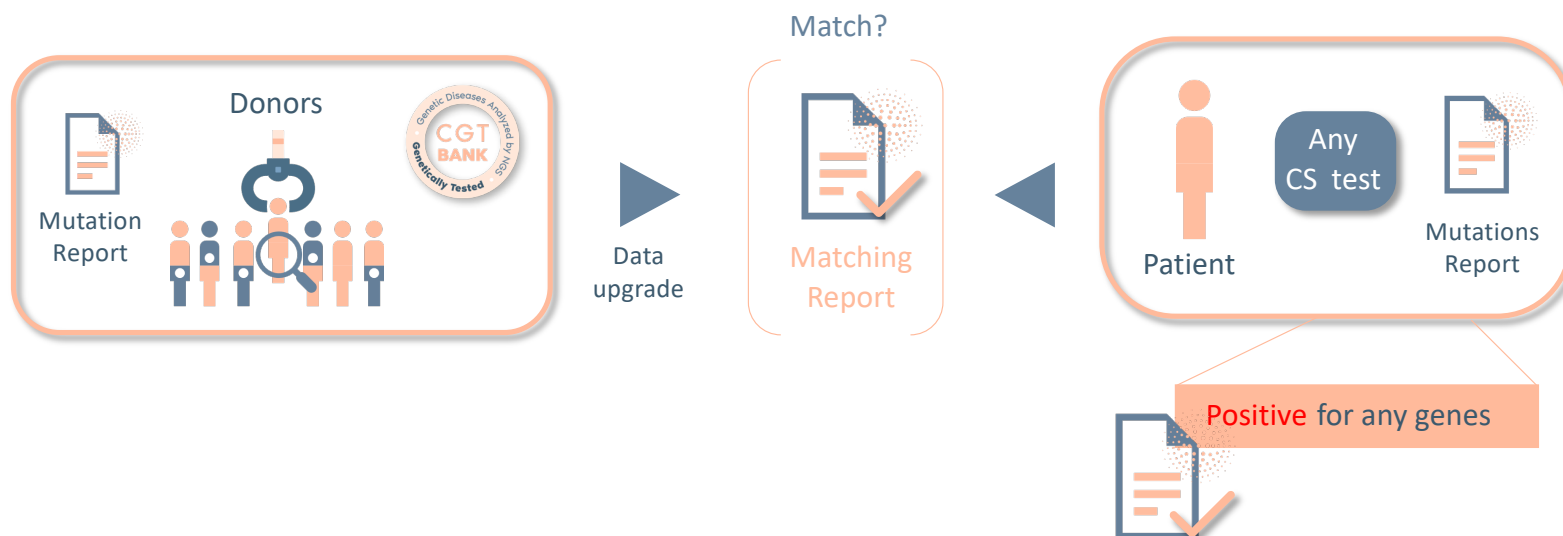
2

3



1

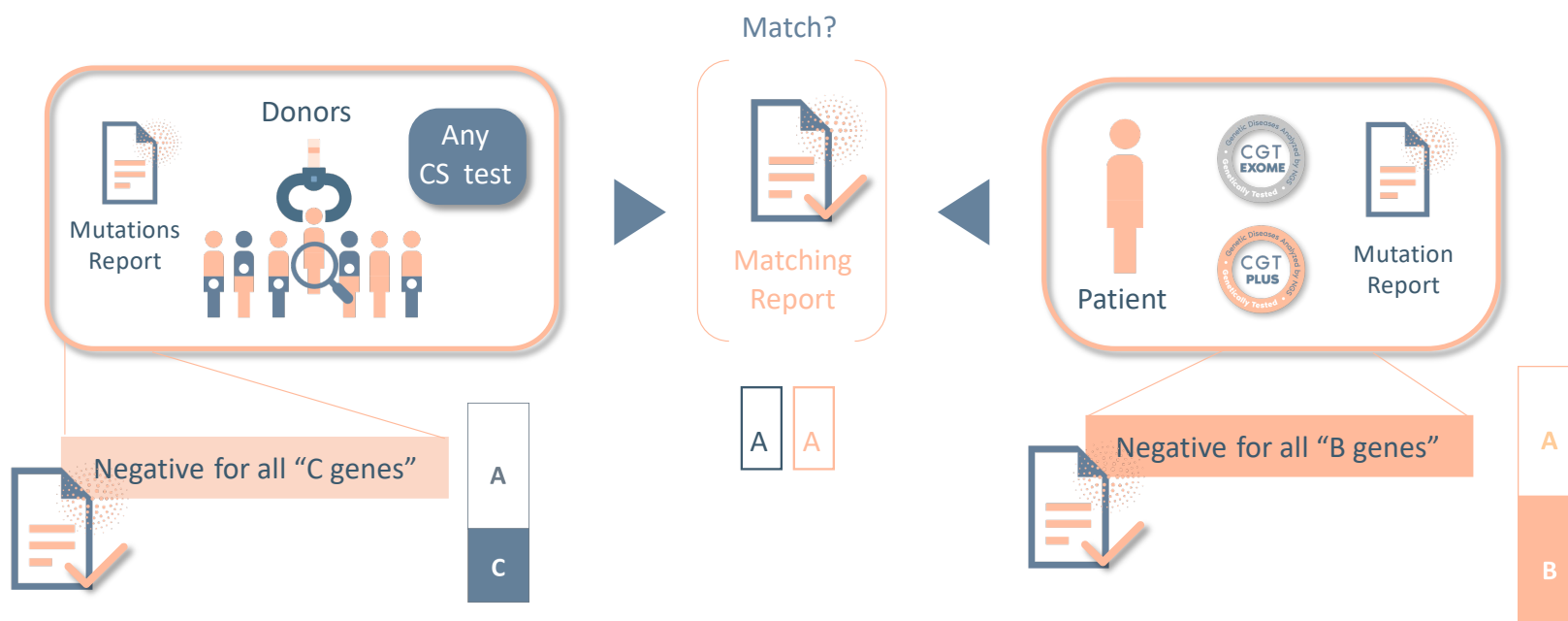
Bank 1 - tested with Igenomix



Le patient est POSITIF pour n'importe quel gène (test concurrent).
Mise à niveau des données DONNEUR (si nécessaire) et matching.

1

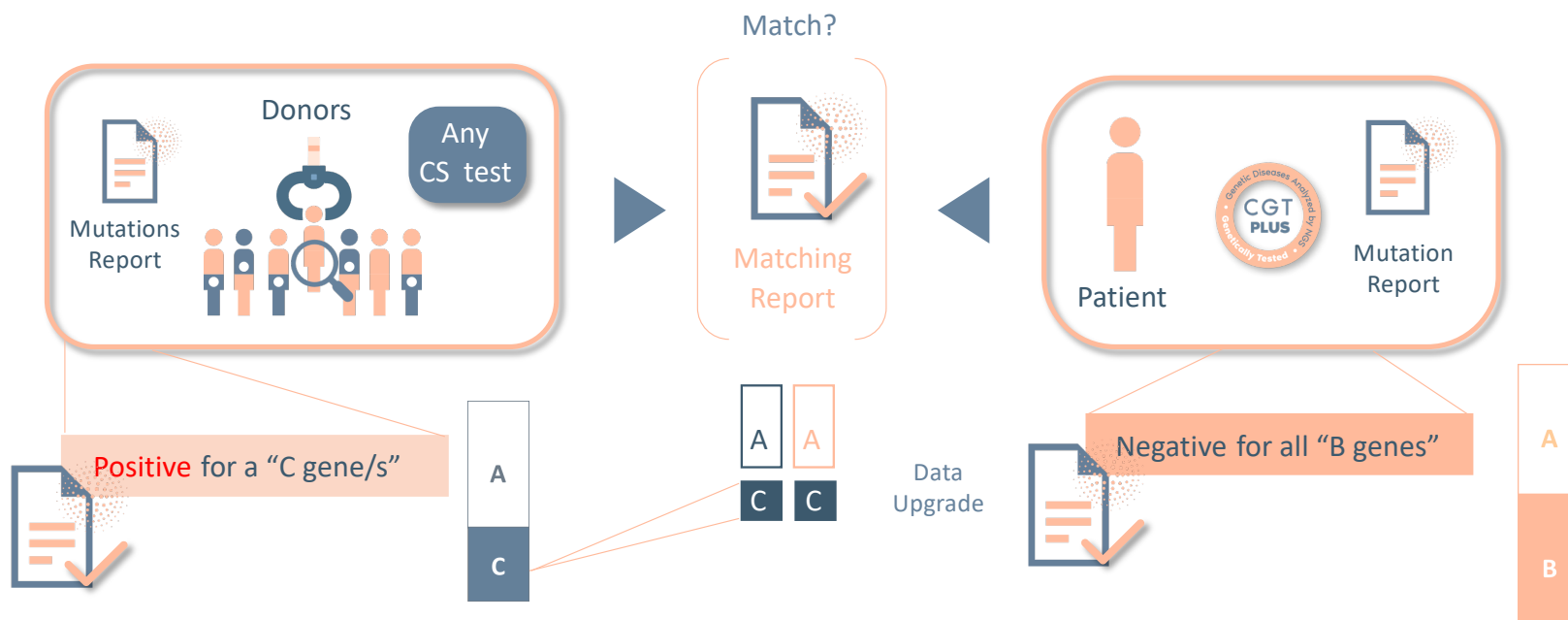
Bank 2 - tested with "Other"



Les gènes exclusifs de chaque test étaient NÉGATIFS. Analyse d'appariement uniquement pour les « gènes A ». Aucune up-grade des données n'est requise.

2

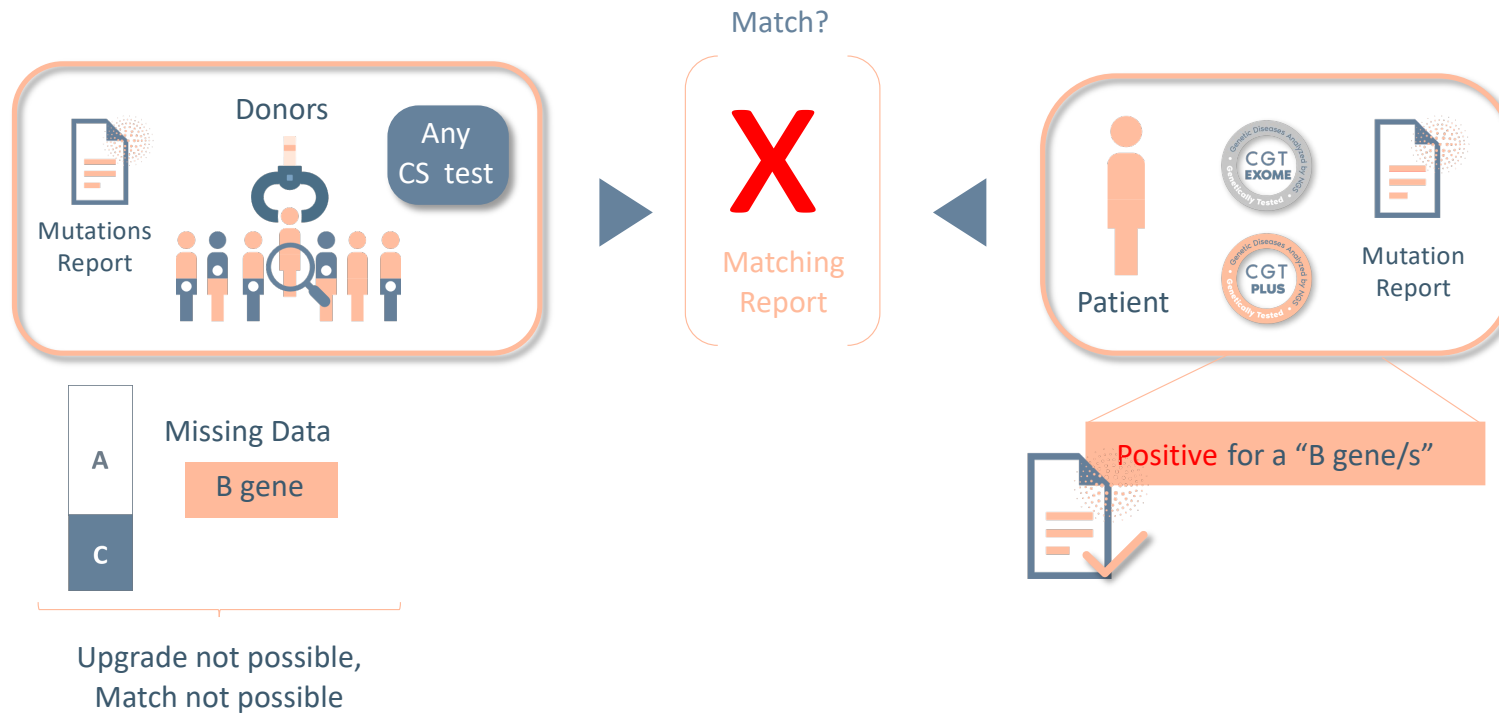
Bank 2 - tested with "Other"



Le donneur a un test avec au moins un « gène C » POSITIF (gène(s) exclusif(s) dans le test concurrent).
Le patient a le CGT plus; mise à niveau des données (uniquement gène(s) C) et analyse correspondante pour les « gènes A » et les « gènes C ».

3

Bank 2 - tested with "Other"



Le patient est POSITIF pour un gène B (non testé pour le donneur avec le test concurrent). Utilisez un donneur testé avec le test Igenomix CGT équivalent au test du patient. Alternativement, si l'ADN est disponible, le donneur pourrait être testé avec CGT one.

fertilab.com/fr

Federica Moffa, MD, PhD
Directrice Médicale
Fertilab, Barcelone

