



MEDISYN

DÉPISTAGE ÉLARGI DES PORTEURS

Pour les maladies héréditaires graves

MEDISYN Carrier Core
MEDISYN ECS
MEDISYN ECS400Plus



DÉPISTAGE DES PORTEURS POUR LES MALADIES HÉRÉDITAIRES RÉCESSIVES SÉVÈRES

Les maladies héréditaires récessives

- Plus de 1300 maladies monogéniques à transmission récessive ont été décrites.
 - La plupart suivent une transmission autosomique récessive (AR), les deux parents étant des porteurs sains
 - Certaines ont une transmission liée au chromosome X (XLR), avec des hommes étant affectés et les femmes porteuses saines ou plus légèrement atteintes
- Les symptômes sont classés comme suit
 - Profond (par exemple, la maladie de Tay-Sachs)
 - Sévère (dystrophie musculaire de Duchenne)
 - Modéré (syndrome d'Usher)
 - Léger (hémochromatose HFE)
- La fréquence des maladies individuelles peut varier en fonction l'origine ethnique, mais cumulativement, elles affectent plus d'un enfant sur 300
- 1 à 2 % des couples dans le monde risquent d'avoir un enfant présentant une maladie génétique récessive
- La plupart des porteurs ne présentent aucun symptôme et les mutations peuvent passer inaperçues pendant des générations.

Le dépistage des porteurs

- permet l'identification de nombreux porteurs de maladies récessives, **avant** la naissance d'un individu atteint dans une famille
- a pour but de faciliter **un choix reproductif éclairé**
- est plus efficace dans la période **préconceptionnelle**, pour permettre le plus d'options et pour laisser suffisamment de temps pour une prise de décision réfléchie
- a été proposé à l'origine sur la base de l'origine ethnique, de la famille ou de l'anamnèse personnelle
- aujourd'hui, le dépistage élargi des porteurs permet d'offrir des tests **panethniques** à tous les individus, quelle que soit leur ascendance, ce qui augmente à la fois l'**inclusivité** et la **précision** dans les populations mixtes.

Tests de dépistage des porteurs MEDISYN

- Gènes sélectionnés selon les propositions de l'ACMG et en tenant compte de la gravité et de la prévalence de la maladie, ainsi que de la fréquence des porteurs
- Les gènes sont analysés par séquençage de nouvelle génération (NGS) de toutes les régions codantes et des jonctions intron/exon, pour détecter les variants mononucléotidiques (SNV), les insertions et les délétions (indel) et les variants importants du nombre de copies (CNV)
- Les mutations spécifiques qui ne peuvent être détectées par NGS sont analysées par des tests ciblés, selon les besoins.

Rapports

- Les mutations de classe 5 (pathogéniques) et de classe 4 (probablement pathogéniques) sont rapportées
- Les variants de classe 3 (variants de signification inconnue, VUS) peuvent être signalés dans certaines circonstances (par exemple, lors de *matching* de donneurs de gamètes).

Tests de porteur MEDISYN

Option	Cibles génétiques
ECS	97 gènes AR, 10 XLR^{xx} (inclut les niveaux 1 à 3 de l'ACMG)
Core	<i>CFTR, SMN, FMR1^{xx}</i> (inclut l'ACMG Tier 1)
ECS400Plus	420 gènes AR et XLR ^{xx} (comparable à ACMG Tier 4)

^{xx} testé uniquement chez les femmes

Pourquoi le dépistage des porteurs ?

- Près d'**une personne sur 2** (46%) est porteuse d'une des maladies du **panel MEDISYN ECS**
 - Le risque qu'un bébé soit atteint de l'une de ces maladies est d'environ environ 1/250 (0,4 %)
 - Si une mère a un résultat négatif au test MEDISYN ECS et que le père n'est pas testé, le risque qu'un bébé soit affecté par l'une de ces maladies est réduit à <1/5000 (0,02%)
 - Si les deux partenaires sont testés, le risque résiduel peut être considérablement réduit.
- Environ **1 personne sur 17** (5,7 %) est porteuse de l'une des maladies du panel **Core**
- Plus de 50 % des personnes seront porteuses d'au moins une des maladies du panel **ECS400Plus**
 - Ce panel étendu est recommandé pour les couples consanguins désirant un dépistage
- Lorsqu'un couple à risque est identifié, il doit être orienté vers un service de conseil génétique pour discuter de leurs options en matière de reproduction (y compris le diagnostic préimplantatoire et prénatal).

Limitations

- Les tests de porteurs étendus sont des tests de **dépistage** qui peuvent ne pas détecter toutes les mutations dans les gènes analysés
- Il peut y avoir des mutations dans d'autres gènes non inclus dans le test
- En cas d'antécédents familiaux positifs de maladie génétique, des tests ciblés peuvent être plus appropriés
- Pour la majorité des gènes du panel MEDISYN ECS, les symptômes ne sont pas attendus chez les porteurs. Toutefois, pour certaines maladies XLR les porteuses peuvent présenter des formes plus légères de la maladie.