

Holotype HLA CE and Omixon HLA Twin CE

Limitations connues du produit

Version 30

Published on 05/04/2024

© Omixon Biocomputing Ltd.

All rights reserved. Do not distribute.

Website: <https://www.omixon.com>

Technical contact: support@omixon.com

Sales contact: sales@omixon.com



Omixon Biocomputing Ltd.
H-1117 Budapest,
Kaposvár u. 14-18.,
Hungary, EU



Holotype HLA



Omixon HLA Twin





1 Portée du présent document

L'objectif du présent document est de fournir une liste exhaustive des limitations connues relatives aux produits Holotype HLA et Omixon HLA Twin. La version actuelle de ce document a été générée en assemblant les documents suivants :

- Protocole Holotype HLA versions 3.0 (RUO), 3.0.1 (RUO) et
- Omixon HLA Twin version 4.7.0 (RUO), 4.8.0 (RUO) et 4.8.1 (RUO) avec
- la base de données IMGT/HLA versions 3.50.0_9, 3.51.0_9, 3.52.0_9 et 3.53.0_10

Sauf mention contraire, les limitations listées affectent l'ensemble des versions de test, de logiciel et de base de données entrant dans le cadre de ce document.

Pour afficher un historique des versions précédentes et connaître les modifications apportées au présent document, consultez la section « Historique des révisions et modifications ».

L'objectif du présent document est de fournir une liste exhaustive des limitations connues relatives aux produits Holotype HLA CE et Omixon HLA Twin CE. La version actuelle de ce document a été générée en assemblant les documents suivants :

- Protocole Holotype HLA versions 3.0.1 (CE), 3.0.2 (CE) et
- Omixon HLA Twin version 4.8.0 (CE), 4.8.1 (CE) et 4.9.0 (CE) avec
- la base de données IMGT/HLA versions 3.52.0_9 et 3.53.0_10.

Sauf mention contraire, les limitations listées affectent l'ensemble des versions de test, de logiciel et de base de données entrant dans le cadre de ce document.

Pour afficher un historique des versions précédentes et connaître les modifications apportées au présent document, consultez la section « Historique des révisions et modifications ».

L'objectif du présent document est de fournir une liste exhaustive des limitations connues relatives aux produits OmniType et Omixon HLA Twin. La version actuelle de ce document a été générée en assemblant les documents suivants :

- OmniType version 1 (RUO), et
- Omixon HLA Twin version 4.7.0 (RUO), 4.8.0 (RUO) et 4.8.1 (RUO) avec
- la base de données IMGT/HLA versions 3.50.0_9, 3.51.0_9, 3.52.0_9 et 3.53.0_10

Sauf mention contraire, les limitations listées affectent l'ensemble des versions de logiciel et de base de données entrant dans le cadre de ce document.

Pour afficher un historique des versions précédentes et connaître les modifications apportées au présent document, consultez la section « Historique des révisions et modifications ».

2 Présentation des limitations du produit générique



2.1 Limitations spécifiques de Holotype HLA

2.1.1 Résultats faux positifs affectant DRB3/DRB4 ou DRB5

Dans de très rares occasions, des résultats faux positifs peuvent être observés pour HLA-DRB3, HLA-DRB4 ou HLA-DRB5 avec Omixon Holotype HLA.

2.1.1.1 Aucun résultat rapporté malgré la génération réussie d'un consensus (corrigé dans Omixon HLA Twin 4.8.0).

Fréquemment, aucun résultat de génotypage n'est rapporté avec la base de données IMGT/HLA versions 3.49.0_9 et ultérieures combinée avec les versions Omixon HLA Twin inférieures à la version 4.8.0. L'usage des versions de la base de données affectée combinées avec une version du logiciel antérieure à la version 4.8.0 est fortement déconseillé et, officiellement, n'est pas prise en charge.

2.1.2 Limitation spécifique de la version 3.0 du protocole de test Holotype HLA

Lors de l'utilisation du protocole Holotype HLA version 3.0, certains utilisateurs peuvent observer la présence d'un précipité blanc après l'étape de ligation des adaptateurs. Nous avons déterminé que ce précipité résulte d'une réaction croisée d'un composant du mélange Promega LR-PCR et d'un composant du tampon de réparation des extrémités. Dans certains cas, ce précipité peut avoir des effets minimes sur la banque finale, mais il n'affecte pas les résultats du génotypage. Pour savoir comment gérer ce phénomène, veuillez contacter support@omixon.com¹ ou bien directement votre scientifique spécialiste du domaine.

2.1.3 Ambiguïtés spécifiques de Holotype HLA

Cette section présente les ambiguïtés dont la cause est la conception du test Omixon Holotype HLA et les limitations technologiques de NGS (c.-à-d., l'emplacement et la séquence des sites d'amorce et la répartition des tailles des fragments produits par la méthode de sélection de taille utilisée dans le protocole).

Un alignement de séquences multiples a été généré pour chaque loci contenant toutes les séquences allèles et les séquences d'amorce Holotype. Cet alignement a ensuite été réduit à la région ciblée (c.-à-d., les sites d'amorce et toute position en dehors des sites d'amorce ont été rognés). Les séquences résultantes ont ensuite été contrôlées pour l'exactitude de leur reproduction, et les relations conséquentes et toutes les ambiguïtés sur la résolution en trois champs ou inférieure ou toute résolution affectant les allèles par des niveaux d'expression atypiques ont été répertoriées.

2.1.4 Ambiguïtés spécifiques d'OmniType

Cette section présente les ambiguïtés dont la cause est la conception du test OmniType et les limitations technologiques de NGS (c.-à-d., l'emplacement et la séquence des sites d'amorce et la répartition des tailles des fragments produits par la méthode de sélection de taille utilisée dans le protocole).

Un alignement de séquences multiples a été généré pour chaque loci contenant toutes les séquences allèles et les séquences d'amorce OmniType. Cet alignement a ensuite été réduit à la région ciblée (c.-à-d., les sites d'amorce et toute position en dehors des sites d'amorce ont été rognés). Les séquences résultantes ont ensuite été contrôlées

¹ <mailto:support@omixon.com>



pour l'exactitude de leur reproduction, et les relations conséquentes et toutes les ambiguïtés sur la résolution en trois champs ou inférieure ou toute résolution affectant les allèles par des niveaux d'expression atypiques ont été répertoriées.

2.1.5 Ambiguïtés de premier, deuxième, et troisième champ

Directives de rapport : Rappporter comme ambigu

Ambiguous alleles		Affected IMGT/HLA version(s)	Level of ambiguity
<i>DPB1*01:01:01</i>	<i>DPB1*1484:01</i>	All*	1st field
<i>DPB1*02:01:02</i>	<i>DPB1*1315:01/</i> <i>DPB1*02:01:64</i>	All*	1st field/ 3rd field
<i>DPB1*04:01:01</i>	<i>DPB1*1300:01/</i> <i>DPB1*1321:01/</i> <i>DPB1*1322:01/</i> <i>DPB1*04:01:63/</i> <i>DPB1*1436:01/</i> <i>DPB1*1444:01Q</i>	All*/ All*/ All*/ All*/ All*/ All*	1st field/ 1st field/ 1st field/ 3rd field/ 1st field/ 1st field
<i>DPB1*04:02:01</i>	<i>DPB1*1346:01</i>	All*	1st field
<i>DPB1*05:01:01</i>	<i>DPB1*1273:01/</i> <i>DPB1*05:01:16</i>	All*	1st field/ 3rd field
<i>DPB1*13:01:01</i>	<i>DPB1*107:01</i>	All*	1st field
<i>DPB1*15:01:01</i>	<i>DPB1*1499:01</i>	v3.53.0_10	1st field
<i>DPB1*39:01:01</i>	<i>DPB1*39:01:02</i>	All*	3rd field
<i>DPB1*105:01:01</i>	<i>DPB1*665:01:01/</i> <i>DPB1*1072:01</i>	All*	1st field
<i>DPB1*296:01</i>	<i>DPB1*1286:01</i>	All*	1st field
<i>DPB1*584:01:01</i>	<i>DPB1*584:01:02</i>	All*	3rd field
<i>DRB1*01:01:01</i>	<i>DRB1*01:100/</i> <i>DRB1*01:01:35/</i> <i>DRB1*01:01:41/</i> <i>DRV1*01:144</i>	All*/ All*/ All*/ v3.53.0_10	2nd field/ 3rd field/ 3rd field



Ambiguous alleles		Affected IMGT/HLA version(s)	Level of ambiguity
<i>DRB1*03:01:01</i>	<i>DRB1*03:147/ DRB1*03:01:31</i>	All*	2nd field/ 3rd field
<i>DRB1*04:04:01</i>	<i>DRB1*04:365</i>	All*	2nd field
<i>DRB1*04:06:02</i>	<i>DRB1*04:354</i>	All*	2nd field
<i>DRB1*07:01:01</i>	<i>DRB1*07:139/ DRB1*07:151</i>	All*/ v3.53.0_10	2nd field
<i>DRB1*08:01:01</i>	<i>DRB1*08:105</i>	All*	2nd field
<i>DRB1*09:01:02</i>	<i>DRB1*09:31:02</i>	All*	2nd field
<i>DRB1*10:01:01</i>	<i>DRB1*10:38</i>	All*	2nd field
<i>DRB1*12:01:01</i>	<i>DRB1*12:10</i>	All*	2nd field
<i>DRB1*12:02:01</i>	<i>DRB1*12:101</i>	All*	2nd field
<i>DRB1*13:01:01</i>	<i>DRB1*13:01:34</i>	All*	3rd field
<i>DRB1*14:25:01</i>	<i>DRB1*14:25:02</i>	All*	3rd field
<i>DRB1*14:54:01</i>	<i>DRB1*14:216/ DRB1*14:243/ DRB1*14:253</i>	All*/ All*/ All*	2nd field
<i>DRB1*15:01:01</i>	<i>DRB1*15:204</i>	All*	2nd field
<i>DRB1*15:02:01</i>	<i>DRB1*15:140/ DRB1*15:149</i>	All*	2nd field
<i>DRB1*15:03:01</i>	<i>DRB1*15:185</i>	All*	2nd field
<i>DRB1*15:07:01</i>	<i>DRB1*15:198</i>	All*	2nd field
<i>DRB1*16:02:01</i>	<i>DRB1*16:64</i>	All*	2nd field
<i>DRB3*01:01:02</i>	<i>DRB3*01:62:01/ DRB3*01:01:16</i>	All*/ All*	2nd field/ 3rd field



Ambiguous alleles		Affected IMGT/HLA version(s)	Level of ambiguity
DRB3*02:02:01	DRB3*02:144/ DRB3*02:167/ DRB3*02:168/ DRB3*02:188/ DRB3*02:189/ DRB3*02:193/ DRB3*02:02:34/ DRB3*02:02:35	All*/ All*/ All*/ All*/ All*/ v3.53.0_10/ All*/ All*	2nd field/ 2nd field/ 2nd field/ 2nd field/ 2nd field/ 2nd field/ 3rd field/ 3rd field
DRB4*01:01:01	DRB4*01:01:11/ DRB4*01:156/ DRB4*01:168	v3.53.0_10 All*/ All*	3rd field/ 2nd field/ 2nd field
DRB4*01:03:01	DRB4*01:134	All*	2nd field
DRB5*01:01:01	DRB5*01:126	All*	2nd field

*All: toutes les versions de la base de données qui entrent dans le champ d'application du présent document sont concernées.

Les ambiguïtés en italique doivent être systématiquement signalées comme ambiguës à partir de Omixon HLA Twin 4.9.0 (indépendamment de la présence de mésappariements introniques), alors qu'avec les versions antérieures du logiciel, ces allèles sont exclus au cas où des mésappariements introniques sont détectés.

2.1.6 Ambiguïtés affectant l'expression

Directives de rapport : Les allèles de faible expression sont indiqués comme résultat du 2e champ.

2.1.6.1 Groupes d'allèles ambigus

Couramment signalés avec tous :

- HLA-A*02:01:01:01/**02:01:01:02L**/
02:01:01:16/02:01:01:50/02:01:01:150/02:01:01:159/02:01:01:206/02:01:01:245
- HLA-B*39:01:01:03/**39:01:01:02L**/39:01:01:05/39:01:01:09/39:01:01:15/39:01:01:16/39:01:01:17/
39:01:01:23/39:01:01:26/39:01:01:27/39:01:01:28/39:01:01:29
- HLA-DPA1***03:05:01:01Q**/**03:05:01:02Q**
- HLA-DPB1*04:01:01:04/04:01:63/1321:01/1322:01/1436:01/**1444:01Q**⁴
- HLA-DPB1*1373:01/**1442:01N**⁴

Uniquement signalé avec Omixon HLA Twin 4.9.0 et supérieur dans de rares cas :

- HLA-DPB1*01:01:01:01/01:01:07/417:01:01/1050:01:01/1151:01/**1332:01N**/**1325:01N**³/1443:01/1484:01
- HLA-DQB1*03:01/**03:01:01:21N**²/03:19/03:29/03:191/**03:276N**/
03:297/03:309:02/03:312/03:377/03:419/03:431/**03:358N**¹/03:454/03:45/03:483/03:497/03:508



¹ Une ambiguïté est présente avec la base de données IMGT/HLA v. 3.36.0_8 et ses versions supérieures. HLA-DQB1*03:358N contient une suppression dans l'exon 3 qui entraîne un décalage du cadre de lecture et un arrêt prématuré du codon 191 (source : <http://hla.alleles.org/alleles/nulls.html>, date d'accès : 16 juil. 2019). Au 16 juillet 2019, cet allèle avait été observé dans deux échantillons biologiques d'origine ethnique inconnue par un seul laboratoire. Au moment de la création du présent document, aucune information n'était publiquement disponible concernant les séquences sources de cet allèle. Sur la base des informations disponibles dans la base de données IMGT/HLA 3.36.0, cet allèle ne peut pas être différencié des autres allèles listés dans les groupes d'allèles ambigus par le logiciel, mais il peut être exclu par comparaison manuelle des séquences d'allèles de l'explorateur des gènes. Veuillez noter que tous les allèles de la liste ne sont pas indiqués comme ambigus dans tous les cas.

² DQB1*03:01:01:21N a été ajouté à la base de données IMGT/HLA 3.47.0. Veuillez noter que cet allèle peut être différencié des allèles DRB1*03 dont l'expression est normale, mais ne peut pas être différencié des allèles DQB1*03:358N.

³ L'allèle a été ajouté à la base de données IMGT/HLA 3.49.0.

⁴ L'allèle a été ajouté à la base de données IMGT/HLA 3.51.0.

2.1.7 Ambiguïtés cis/trans

Les ambiguïtés cis/trans (p. ex. les appels des allèles ambigus où les paires d'allèles différentes diffèrent uniquement dans le phasage cis/trans) peuvent avoir plusieurs causes initiales. La majorité de ces ambiguïtés sont rapportées en raison des limitations de la technologie et de la base de données IMGT/HLA.

Directives de rapport : Il appartient à chaque laboratoire de rapporter l'ambiguïté en utilisant des groupes G ou d'indiquer les paires d'allèles spécifiques qui sont ambiguës.

2.2 Liste des limitations connues pour Omixon HLA Twin

2.2.1 Limitations connues de l'algorithme de génotypage consensus

2.2.1.1 Introduction

Toutes les limitations listées ci-dessous sont fondées sur des observations rapportées par des clients Omixon ou effectuées pendant les tests de régression et de validation internes.

2.2.1.2 Fausses nouveautés appelées

Dans de rares cas, HLA Twin est susceptible de rapporter de fausses nouveautés à l'utilisateur final. À noter que la grande majorité de ces fausses nouveautés peut être éliminée par une inspection manuelle des résultats dans Omixon HLA Twin par un utilisateur expérimenté.

Dans de très rares cas, un allèle nouveau est rapporté, même si un allèle dépourvu d'exons discordants est disponible.

2.2.1.3 Exon discordant rapporté à la place d'un nouvel allèle

Dans de très rares cas, une meilleure concordance avec un exon discordant est rapporté à la place d'un nouvel allèle.



2.2.1.4 L'ambiguïté n'est pas rapportée pour les nouveaux allèles.

Par conception, seul un allèle nouveau unique est rapporté par l'algorithme de génotypage consensus. Dans de très rares cas, plusieurs nouveaux allèles également probables peuvent être identifiés, mais une seule de ces options est appelée par l'algorithme.

2.2.1.5 Indels de nouveauté longue manqués

Dans quelques cas, les insertions ou délétions de nouveautés longues ne sont pas rapportées par Omixon HLA Twin.

2.2.1.6 Allèle nul appelé à la place d'un nouvel allèle

Dans certains cas, un allèle nul sans ambiguïté est signalé au lieu d'un nouvel allèle. Les cas connus concernent les allèles suivants (liste non exhaustive) :

- HLA-DQB1*03:276N/*03:358N/*03:338N appelé au lieu de HLA-DQB1*03:01:01:XX novel.

2.2.1.7 Allèle nul signalé comme ambigu à côté de l'allèle normalement exprimé

Dans certains cas, les allèles nuls qui diffèrent des allèles normalement exprimés dans les délétions sont signalés comme ambigus à côté de l'allèle normalement exprimé. Ces ambiguïtés peuvent être résolues en inspectant manuellement le résultat dans le navigateur de gènes.

2.2.1.8 Phasage incorrect

Dans de rares cas, les séquences consensus ont un phasage incorrect.

2.2.1.8.1 Identification de séquences consensus dont le phasage est incorrect

Un phasage cis/trans incorrect peut être suspecté si au moins l'une des caractéristiques suivantes est observée :

- Deux allèles nouveaux sont rapportés au sein d'une seule paire de concordances.
- Un allèle nouveau et un allèle partiellement défini sont rapportés.
- Un ou deux allèles rares sont rapportés.
- Il existe plusieurs positions de nouveauté.

Si un phasage incorrect est suspecté, il est conseillé d'inspecter les résultats de l'algorithme de génotypage statistique.

2.2.1.9 Ambiguïté cis/trans due à un phasage inefficace

Dans quelques rares cas, des ambiguïtés de deuxième ou troisième niveau de champ sont rapportées en raison d'un phasage inefficace. Le cas échéant, il est suggéré de réanalyser les loci affectés avec des reads plus nombreuses.

2.2.1.10 Ambiguïté non signalée (corrigée dans Omixon HLA Twin 4.9.0)

Par conception, l'algorithme rapporte des allèles ayant le plus faible nombre de discordances exoniques et introniques par rapport à la séquences consensus. Pour les gènes avec couverture partielle, il peut rarement se produire que l'allèle correct soit rapporté uniquement comme un allèle restant, car il présente un nombre plus élevé de discordances introniques que le meilleur allèle concordant dans la région couverte par l'amplicon.

Dans quelques rares cas :

- Des ambiguïtés cis/trans au niveau du groupe G ne sont pas toujours rapportées pour HLA-DPB1.



- Les ambiguïtés courantes suivantes ne sont pas toujours rapportées (allèles rapportés/**allèles non rapportés**) :

- HLA-DPB1*1072:01/**DPB1*105:01**
- HLA-DRB1 - DRB1*12:10/**DRB1*12:01:01**, DRB1*15:140/DRB1*15:149/, **DRB1*15:02**, DRB1*03:147/**DRB1*03:01:01**, 14:216/DRB1*14:243/**DRB1*14:54**
- HLA-DQB1 - DQB1*03:276N/**DQB1*03:01**.

2.2.1.11 Aucun résultat rapporté malgré la génération réussie d'un consensus (corrigé dans Omixon HLA Twin 4.8.0).

Fréquemment, aucun résultat de génotypage n'est rapporté avec la base de données IMGT/HLA versions 3.49.0_9 et ultérieures combinée avec les versions Omixon HLA Twin inférieures à la version 4.8.0. L'usage des versions de la base de données affectée combinées avec une version du logiciel antérieure à la version 4.8.0 est fortement déconseillé et, officiellement, n'est pas prise en charge.

2.2.2 Limitations connues de l'algorithme de génotypage statistique

En raison de la similarité des séquences d'exons de certains allèles, l'algorithme de génotypage statistique rapporte dans certains cas des allèles erronés.

2.2.3 Autres limitations

Une limitation a été identifiée dans la version 4.8.0 de la solution Twin Server - Client. Lorsque l'on tente d'ouvrir 48 résultats ou plus à l'aide de la fonction "View Result", l'application client peut afficher un message d'erreur réseau irrécupérable. (Ce problème est corrigé dans Omixon HLA Twin 4.8.1).

Dans quelques rares cas où les allèles rapportés ont des différences de longueur significatives dans certaines régions de gènes, l'alignement des pistes de séquence dans l'explorateur de gènes peut être incorrect, et des écarts non nécessaires sont indiqués. Le problème est sans effet sur l'appel d'allèle ou les valeurs calculées pour les indicateurs de qualité (QC metrics). Un affichage des allèles de manière séparée peut éliminer ce défaut de visualisation.

Le rapport des ambiguïtés affiché à l'écran des résultats d'analyse peut ne pas être optimal dans les cas où les allèles sont dupliqués sur les deux chromosomes, en raison de l'appariement des allèles.

Notez que, lors de l'utilisation de l'assistant d'assignation groupée dans la barre d'outils Assignation des allèles (Allele Assignment) et de la sélection de l'option « Assigner uniquement les résultats ambigus » (Assign only unambiguous results), une limitation s'applique aux cas de génotypes DRB3/4/5. Les résultats ambigus peuvent encore être assignés en raison du statut homozygote ou hémizyote de ces génotypes basé sur l'haplotype DRB1, qui n'est pas considéré dans cette fonctionnalité.

Pour les nouveaux allèles, la piste des acides aminés ne fonctionne pas correctement dans les versions 4.8.0 et 4.8.1 d'Omixon HLA Twin.



3 Limitations connues du produit pour HLA-B

3.1 Limitations spécifiques de Holotype HLA

3.2 Limitations spécifiques d'OmniType

3.2.1 Allèles susceptibles d'afficher une faible amplification

Une faible amplification signifie que le compte read généré pour un allèle n'est pas suffisant pour un génotypage. Dans des cas extrêmes, il est possible que l'allèle ne soit pas du tout pris en compte (abandon).

Allèles de faible amplification	Compensation en HLA Twin	Résolution de détection
B*51:01:02	OUI	OUI

3.3 Limitations spécifiques de Omixon HLA Twin

3.3.1 Limitations connues de l'algorithme de génotypage consensus

3.3.1.1 Séquence consensus incorrecte due à la détection inefficace d'un mappage croisé

- Dans quelques cas extrêmement rares, des résultats ambigus sont rapportés, dus à la perte partielle de consensus au début du consensus.
- Très rarement, de fausses nouveautés sont rapportées dues à une séquence consensus incorrecte vers le début du consensus.

3.3.1.2 HLA-B*15:01 non appelé

Dans quelques très rares cas, des allèles appartenant au groupe d'allèles suivant ne sont pas appelés et les informations relatives aux acides aminés peuvent être erronées en raison de discordances dans la base de données :

- HLA-B*15:01:01:01,
- HLA-B*15:01:01:02N,
- HLA-B*15:NEW

3.3.2 Limitations connues de l'algorithme de génotypage statistique

3.3.2.1 Certains allèles HLA-B ne sont pas appelés en raison de la présence d'une séquence identique d'exons dans HLA-C.

Un groupe d'allèles HLA-B (plusieurs allèles HLA-B*44 et HLA-B*47:04) possède une séquence d'exons 2 identique à HLA-C*16:85. En raison de cette similarité, ces allèles peuvent ne pas être appelés par l'algorithme de génotypage statistique.



4 Limitations connues du produit pour HLA-DQB1

4.1 Limitations spécifiques d'OmniType

4.1.1 Allèles susceptibles d'afficher une faible amplification

Dans le groupes d'allèles HLA-DQB1*02, un déséquilibre allélique modéré des allèles peut être observé. Dans quelques rares cas, un déséquilibre allélique élevé peut être observé. Très rarement, un abandon de l'allèle peut se produire.

4.2 Limitations spécifiques de Holotype HLA

4.2.1 Allèles susceptibles d'afficher une faible amplification

Allèles de faible amplification	Compensation en HLA Twin	Résolution de détection
DQB1*03	OUI	OUI ¹

¹ Suggestion basée sur un déséquilibre de liaison (LD) avec DQA1

4.2.2 Allèles non amplifiés

DQB1*03:276N – en raison d'une suppression longue couvrant le site d'amorce de l'amplification 5', cet allèle n'est pas amplifié.

5 Limitations connues du produit pour HLA-DRB1

5.1 Limitations technologiques

Un déséquilibre allélique modéré peut être observé pour les allèles dont les séquences sont notablement plus longues que la moyenne (tels que certains allèles HLA-DRB1*04). Dans quelques rares cas, un déséquilibre allélique élevé peut être observé. Très rarement, Rarement, un abandon de l'allèle peut se produire.

5.2 Limitations spécifiques d'OmniType

5.3 Limitations spécifiques de Holotype HLA

5.3.1 Faible amplification

Dans certains cas, un déséquilibre allélique modéré à élevé des allèles HLA-DRB1*07 peut être observé. Très rarement, des abandons d'allèles sont prévisibles.

6 Limitations connues du produit pour HLA-DRB4

6.1 Limitations spécifiques de Holotype HLA

6.2 Limitations spécifiques d'OmniType



6.2.1 Allèles non amplifiés

DRB4*03:01N – en raison d'une suppression longue couvrant le site d'amorce de l'amplification 5', cet allèle n'est pas amplifié.

6.2.2 Allèles susceptibles d'afficher une faible amplification

Une faible amplification signifie que le compte read généré pour un allèle n'est pas suffisant pour un génotypage. Dans des cas extrêmes, il est possible que l'allèle ne soit pas du tout pris en compte (abandon). Des abandons d'allèles ou une faible amplification ont fréquemment été observés pour HLA-DRB4*01:01. Dans de rares cas, des abandons d'allèles ont été rapportés pour des allèles HLA-DRB4*01:03. Dans les deux cas, la présence des allèles est suggérée sur la base d'un déséquilibre de liaison par Omixon HLA Twin.

6.2.3 Autres limitations relatives aux tests

6.2.3.1 Mesures de concentration fausses positives pour HLA-DRB4

De hautes concentrations en amplicon peuvent être observées dans certains échantillons, même dans le cas où :

- le sujet ne possède pas une copie du gène HLA-DRB4 ; ou,
- le sujet possède une ou deux copies du gène HLA-DRB4, mais l'amplification a échoué.

6.3 Limitations spécifiques de Omixon HLA Twin



6.3.1 Limitations connues de l'algorithme de génotypage consensus

6.3.1.1 Ambiguïté non rapportée

Résultat appelé par Twin	Résultat correct
DRB4*01:01:01:01	DRB4*01:01:01:01/DRB4*03:01N




7 Historique des révisions et modifications

Version	Date de validation	Résumé des modifications
v. 1	 05 Oct 2020	Version initiale du document
v. 2	 12 Jan 2022	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à celles actuellement prises en charge. Une nouvelle limitation de l'algorithme de génotypage consensus a été ajoutée. Elle affecte les nouveaux allèles lorsque la nouvelle position est présente au sein d'une délétion dans un allèle nul similaire au nouvel allèle. Deux limitations affectant Omixon HLA Twin 4.4.0 ont été ajoutées (le génotypage automatisé n'est pas fonctionnel, l'explorateur des gènes affiche une</p>




Version	Date de validation	Résumé des modifications
		erreur pour certaines nouveautés). Des problèmes d'amplification pour certains groupes d'allèles HLA-DQA1 et HLA-DQB1 ont été ajoutés.



Version	Date de validation	Résumé des modifications
v. 3	 20 Mar 2023	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées.</p> <p>Les limitations ont été mises à jour pour correspondre aux versions suivantes de la base de données IMGT/HLA : 3.48.0_9, 3.49.0_9, 3.50.0_9 et 3.51.0_9.</p> <p>Les sections consacrées aux limitations du logiciel ont été étendues pour correspondre aux versions suivantes du logiciel : Omixon HLA Twin versions 4.6.0 (RUO), 4.7.0 (RUO) et 4.8.0 (RUO)</p>



Version	Date de validation	Résumé des modifications
v.4	 25 May 2023	<p>Les informations sur les versions du logiciel et de l'IMGT/HLA datant de plus de 12+1 mois ont été supprimées.</p> <p>Versions concernées : IMGT/HLA 3.48.0_9, Omixon HLA Twin 4.6.0 RUO . Le champ d'application du document a été étendu à Omixon HLA Twin 4.8.1.</p>



Version	Date de validation	Résumé des modifications
v5	03 Aug 2023	<p>Les limitations liées à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à IMGT/HLA 3.52.0_9. Certaines corrections ont été apportées au tableau des ambiguïtés (DRB1*12:101 a été corrigé, les ambiguïtés de DRB1*04 ont été ajoutées et d'autres corrections mineures ont été apportées). Des changements mineurs ont été apportés à la formulation pour les limitations suivantes :</p> <p>Phases incorrectes, Ambiguïté non signalée.</p>

Version	Date de validation	Résumé des modifications
v. 1	05 Jul 2017	Limitations algorithmiques recueillies. Document fusionné avec le document des limitations spécifiques de Holotype HLA.





Version	Date de validation	Résumé des modifications
v. 2	31 Jan 2018	<p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre aux bases de données IMGT/HLA v. 3.28.0 et v. 3.29.0.1.</p> <p>La section consacrée aux limitations du logiciel a été élargie pour correspondre aux versions suivantes du logiciel : Twin 2.1.3, Twin 2.1.4 et Twin 2.5.0.</p>
v. 3	04 Jul 2018	<p>Des cas supplémentaires relatifs au phasage ont été ajoutés. Un court guide facilitant l'identification d'un phasage incorrect a été ajouté.</p> <p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à la base de données IMGT/HLA v. 3.30.0.</p> <p>La section consacrée aux limitations du logiciel a été élargie pour correspondre aux versions suivantes du logiciel : Twin 2.5.1 et Twin 3.0.0.</p>
v. 4	19 Oct 2018	<p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre aux bases de données IMGT/HLA v. 3.31.0.</p> <p>La section consacrée aux limitations du logiciel a été élargie pour correspondre aux versions suivantes du logiciel : Twin 3.1.0 et Twin 3.1.1.</p> <p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées.</p> <p>Versions affectées : Omixon HLA Twin 2.1.3 et 2.1.4, IMGT/HLA 3.28.0_4.</p> <p>Des exemples particuliers ont été supprimés pour les problèmes où la spécificité des allèles n'était pas démontrée.</p> <p>Des limitations supplémentaires de l'algorithme de génotypage statistique ont été ajoutées.</p>
v. 5	14 Jan 2019	<p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à la base de données IMGT/HLA v. 3.32.0.</p> <p>Les informations relatives aux versions de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Version affectée : IMGT/HLA 3.29.0.1_5.</p> <p>Les paragraphes relatifs aux limitations des essais ont été développés avec la version suivante des essais : Holotype HLA v. 3.0.</p> <p>Le formatage a été modifié dans le paragraphe « Ambiguïtés affectant l'expression » et un nouveau cas a été ajouté.</p> <p>Un cas supplémentaire a été ajouté au paragraphe « Ambiguïtés cis/trans » sous HLA-DPB1.</p> <p>Ajout de modifications et mises à jour mineures supplémentaires.</p>



Version	Date de validation	Résumé des modifications
v. 6	26 Mar 2019	<p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre aux bases de données IMGT/HLA v. 3.32.0_7, 3.33.0_7 et 3.34.0_8.</p> <p>La section consacrée aux limitations du logiciel a été élargie pour correspondre à la version suivante du logiciel : Twin 3.1.3.</p> <p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Versions affectées : Omixon HLA Twin 2.5.0, IMGT/HLA 3.30.0_5 et 3.31.0_5.</p> <p>Les versions du produit affectées par l'ambiguïté DQB1*03:276N ont été corrigées et mises à jour.</p> <p>Des exemples spécifiques ont été supprimés de la section Ambiguïtés cis/trans HLA-DPB1.</p> <p>Ajout de modifications et mises à jour mineures supplémentaires.</p>
v. 7	26 Apr 2019	<p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à la base de données IMGT/HLA v. 3.35.0_8.</p> <p>Une limitation de l'algorithme de génotypage statistique due à des séquences identiques de région dans différents loci a été mise à jour.</p> <p>Une limitation de l'algorithme de génotypage consensus relative aux indels de nouveauté a été mise à jour.</p> <p>La section « Ambiguïtés de premier, deuxième et troisième champ » a été restructurée.</p>
v. 8	19 Jul 2019	<p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à la base de données IMGT/HLA v. 3.36.0_8.</p> <p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Versions affectées : Omixon HLA Twin 2.5.1, IMGT/HLA 3.32.0_5, 3.32.0_7.</p> <p>Une limitation de l'algorithme de génotypage consensus affectant le HLA-DRB3 a été ajoutée.</p>
v. 9	08 Aug 2019	<p>La section consacrée aux limitations du logiciel a été étendue pour correspondre à la version suivante du logiciel : Omixon HLA Twin 4.0.0.</p> <p>Les informations relatives aux versions du logiciel antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Version affectée : Omixon HLA Twin 3.0.0.</p> <p>Une limitation de l'algorithme de génotypage consensus affectant le HLA-DRB1 a été ajoutée.</p>



Version	Date de validation	Résumé des modifications
v. 10	 16 Oct 2019	La section consacrée aux limitations du logiciel a été étendue pour correspondre à la version suivante du logiciel : Omixon HLA Twin 4.0.1.
v. 11	 19 Nov 2019	<p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à la base de données IMGT/HLA v. 3.37.0_8.</p> <p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées.</p> <p>Versions affectées : Omixon HLA Twin 3.1.0, IMGT/HLA 3.33.0_7.</p> <p>Les limitations de l'algorithme de génotypage statistique et les limitations relatives aux ambiguïtés de l'algorithme de génotypage consensus ont été restructurées.</p>
v. 12	 07 Jan 2020	<p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre aux bases de données IMGT/HLA v. 3.38.0_8.</p> <p>La section consacrée aux limitations du logiciel a été élargie pour correspondre aux version suivante du logiciel : Twin 4.1.0.</p> <p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées.</p> <p>Versions affectées : IMGT/HLA 3.34.0_8.</p>
v. 13	 26 Mar 2020	<p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre aux bases de données IMGT/HLA v. 3.38.0_9.</p> <p>La section consacrée aux limitations du logiciel a été élargie pour correspondre aux version suivante du logiciel : Twin 4.2.0.</p> <p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées.</p> <p>Versions affectées : IMGT/HLA 3.35.0_8.</p> <p>Une limitation de l'algorithme de génotypage consensus affectant les versions récentes de la base de données IMGT/HLA a été ajoutée. Le paragraphe relatif aux limitations des tests a été étendu pour inclure le problème des faux positifs spécifiques de DRB3/4/5 se produisant de manière sporadique, ainsi que le phénomène de « précipité blanc » spécifiquement observé lors du flux de travail de test version 3.0 et la gestion qui en est conseillée.</p>



Version	Date de validation	Résumé des modifications
v. 14	01 Jul 2020	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Versions affectées : IMGT/HLA v. 3.36.0_8, Omixon HLA Twin v. 3.1.1 et 3.1.3.</p> <p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à la base de données IMGT/HLA v. 3.39.0_9. La section consacrée aux limitations du logiciel a été élargie pour correspondre à la version suivante du logiciel : Twin 4.2.2.</p> <p>Les informations relatives à l'Holotype HLA v. 1 ont été supprimées car cette version du test n'est plus prise en charge.</p>
v. 15	07 Aug 2020	<p>Les sections consacrées aux limitations du logiciel ont été étendues pour correspondre à la version suivante du logiciel : Twin 4.3.0. Certaines limitations affectant les versions Twin 4.1.0, 4.2.0, et 4.2.2 ont été ajoutées.</p>
v. 16	05 Oct 2020	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Version affectée : Omixon HLA Twin 4.0.0.</p>
v. 17	14 Jan 2021	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Version affectée : Omixon HLA Twin 4.0.1, IMGT/HLA 3.37.0_8, 3.38.0_8 et 3.38.0_9.</p> <p>Les sections consacrées aux limitations du logiciel ont été étendues pour correspondre à la version suivante du logiciel : Omixon HLA Twin 4.4.0 (CE et RUO).</p> <p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre aux versions de base de données IMGT/HLA 3.40.0_9, 3.41.2_9 et 3.42.0_9, y compris la compatibilité de la version limitée avec le logiciel Omixon HLA Twin.</p> <p>Une nouvelle limitation de l'algorithme de génotypage consensus a été ajoutée. Elle affecte les nouveaux allèles lorsque la nouvelle position est présente au sein d'une délétion dans un allèle nul similaire au nouvel allèle.</p>






Version	Date de validation	Résumé des modifications
v. 18	02 Mar 2021	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Version affectée : Omixon HLA Twin 4.1.0.</p> <p>Les sections consacrées aux limitations du logiciel ont été étendues pour correspondre à la version suivante du logiciel : Omixon HLA Twin 4.4.1 (CE et RUO).</p> <p>Deux limitations affectant Omixon HLA Twin 4.4.0 ont été ajoutées (le génotypage automatisé n'est pas fonctionnel, l'explorateur des gènes affiche une erreur pour certaines nouveautés).</p>
v. 19	07 Jun 2021	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Versions affectées : Omixon HLA Twin 4.1.0, Omixon HLA Twin 4.2.0, IMGT/HLA 3.39.0_9 et IMGT/HLA 3.40.0_9.</p> <p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à la version IMGT/HLA 3.43.0_9.</p>
v. 20	16 Nov 2021	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Versions affectées : Omixon HLA Twin 4.2.2, Omixon HLA Twin 4.3.0, IMGT/HLA 3.41.2_9.</p> <p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à la version IMGT/HLA 3.44.1_9.</p> <p>Les informations relatives au protocole Holotype versions 2.1 (RUO et CE) et 2.2 (RUO) ont été supprimées du document car ces versions du produit ont été interrompues.</p>
v. 21	12 Jan 2022	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Versions affectées : IMGT/HLA 3.42.0_9.</p> <p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre aux bases de données IMGT/HLA v. 3.45.1_9.</p>
v. 22	07 Mar 2022	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Versions affectées : IMGT/HLA 3.43.0_9 et Omixon HLA Twin 4.4.0. (CE&RUO).</p> <p>Les sections consacrées aux limitations du logiciel ont été étendues pour correspondre à la version suivante du logiciel : Omixon HLA Twin 4.6.0 (CE&RUO).</p>



Version	Date de validation	Résumé des modifications
v. 23	 30 Jun 2022	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Versions affectées : Base de données IMGT/HLA 3.44.1_9 et Omixon HLA Twin 4.4.1 (CE et RUO).</p> <p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mise à jour pour correspondre aux bases de données IMGT/HLA 3.46.0_9 et 3.47.0_9.</p> <p>La portée du présent document a été étendue au protocole Holotype HLA version 3.0.2 (CE et RUO).</p>
v. 24	 14 Oct 2022	<p>Le cadre du document a été étendu avec l'ajout de Omixon HLA Twin 4.7.0 (RUO).</p>
v. 25	 06 Dec 2022	<p>Mises à jour mineures du cadre du document (distinction plus nette entre les produits CE et RUO).</p> <p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Versions affectées : Bases de données IMGT/HLA 3.45.1_9, IMGT/HLA 3.46.0_9.</p> <p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à la base de données IMGT/HLA 3.48.0_9.</p>
v. 26	 17 Mar 2023	<p>Les informations relatives aux versions du logiciel et de la base de données IMGT/HLA antérieures de 12+1 mois ont été supprimées. Versions affectées : Base de données IMGT/HLA 3.47.0_9.</p> <p>Les limitations relatives à la base de données IMGT/HLA ont été mise à jour pour correspondre aux bases de données IMGT/HLA 3.49.0_9, IMGT/HLA 3.50.0_9 et IMGT/HLA 3.51.0_9.</p> <p>Le cadre du document a été étendu avec l'ajout de Omixon HLA Twin 4.8.0.</p> <p>Des limitations mineures de l'algorithme de génotypage consensus et de l'interface utilisateur ont été ajoutées.</p>
v. 27	 25 May 2023	<p>Les informations sur les versions du logiciel et de l'IMGT/HLA datant de plus de 12+1 mois ont été supprimées. Versions concernées : IMGT/HLA 3.48.0_9, Omixon HLA Twin 4.6.0 CE . Les informations concernant les logiciels et les versions IMGT/HLA datant de plus de 12+1 mois ont été supprimées. Versions concernées : IMGT/HLA 3.48.0_9, Omixon HLA Twin 4.6.0 RUO . Le champ d'application du document a été étendu à Omixon HLA Twin 4.8.1.</p>



Version	Date de validation	Résumé des modifications
v28	 03 Aug 2023	<p>Les limitations liées à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à IMGT/HLA 3.52.0_9.</p> <p>Certaines corrections ont été apportées au tableau des ambiguïtés (DRB1*12:101 a été corrigé, les ambiguïtés de DRB1*04 ont été ajoutées et d'autres corrections mineures ont été apportées).</p> <p>Des changements mineurs ont été apportés à la formulation pour les limitations suivantes : Phases incorrectes, Ambiguïté non signalée.</p>
v29	 22 Nov 2023	<p>Les limitations liées à la base de données IMGT/HLA ont été mises à jour pour correspondre à IMGT/HLA 3.53.0_10.</p> <p>Les informations relatives aux versions du logiciel et d'IMGT/HLA datant de plus de 12+1 mois ont été supprimées. Versions concernées : IMGT/HLA 3.49.0_9</p> <p>Une limitation de l'algorithme de génotypage par consensus (rapport sur les ambiguïtés d'allèles nuls non inhérents) a été ajoutée.</p> <p>Une limitation de la piste des acides aminés affectant les nouveaux allèles a été ajoutée.</p>
v30	 28 Mar 2024	<p>Les informations sur les versions du logiciel et de l'IMGT/HLA datant de plus de 12+1 mois ont été supprimées. Versions concernées : IMGT/HLA 3.50.0_9, IMGT/HLA 3.51.0_9 et Omixon HLA Twin 4.7.0 RUO</p> <p>Les informations sur les versions de logiciels et d'IMGT/HLA datant de plus de 12+1 mois ont été supprimées. Versions concernées : IMGT/HLA 3.50.0_9, IMGT/HLA 3.51.0_9</p> <p>Le champ d'application du document a été étendu à Omixon HLA Twin 4.9.0.</p>