

TEST NON INVASIF DE LA TRISOMIE 21 FOËTALE: 18 MOIS D'EXPERIENCE

Jean-Marc Costa jmcosta@lab-cerba.com

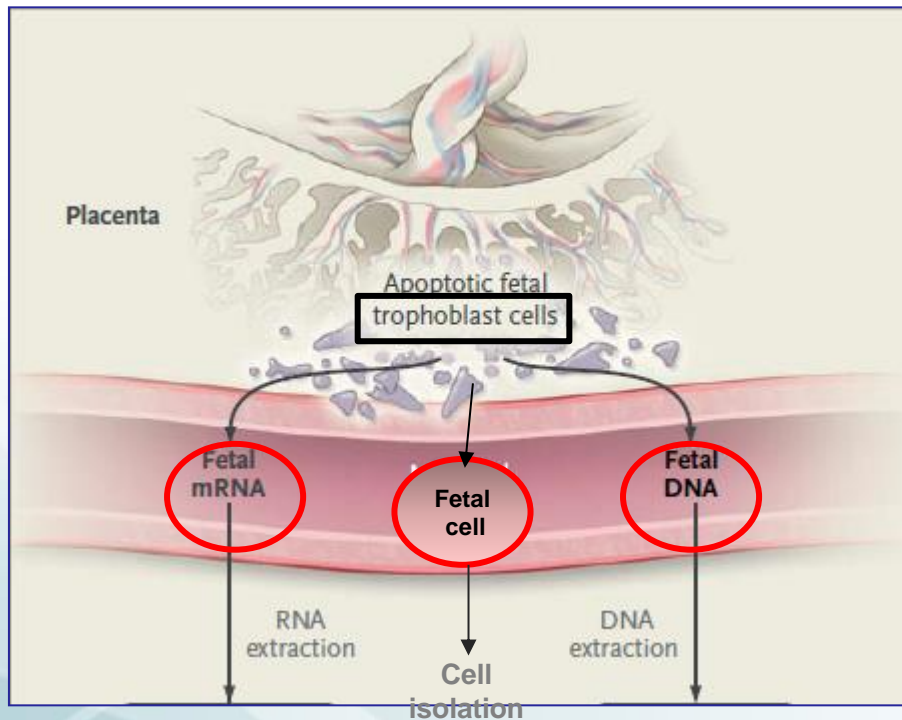
Pascale Kleinfinger pkleinfinger@lab-cerba.com

Laurence Lohmann llohmann@lab-cerba.com

Génétique Moléculaire et cytogénétique, Laboratoire Cerba, Saint-Ouen l'Aumône, France

Journée de l'Association des Biologistes Agréés
pour le Dépistage de la trisomie 21,
AHP le 17 juin 2015

DIAGNOSTIC PRÉNATAL NON INVASIF: LE SANG MATERNEL



FRACTION FOÉTALE

- Origine **cytotrophoblastique**
- Apparition (détection) **précoce** dans la circulation maternelle \approx 5-6SA
- Quantité augmente avec le terme de la grossesse
- Disparition rapide ($<$ 48 h) après accouchement (1/2 vie 16 min)
- Diminution avec augmentation de IMC

TEST GÉNÉTIQUE NON INVASIF: CONCEPT

- Quantification par « massively parallel sequencing (MPS) »

Genetic Analyzer
Solexa (Illumina)



[Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood.](#)

Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Oct 21;105(42):16266-71. Epub 2008 Oct 6.

18 patientes

(terme médian: 18 semaines)

Tous les cas (9) correctement identifiés

SOLID sequencing
(Applied Biosystems)



[Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Dec 23;105\(51\):20458-63. Epub 2008 Dec 10.](#)

Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma.

[Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY, Foo CH, Xie B, Tsui NB, Lun FM, Zee BC, Lau TK, Cantor CR, Lo YM.](#)

14 patientes

(terme médian: 14 semaines)

Tous les cas (9) correctement identifiés

ANALYSE CHROMOSOMIQUE FOËTALE PAR MPS



Calcul de la fraction du chromosome 21

= % seq of 21 par rapport au total des seq de tout le génome

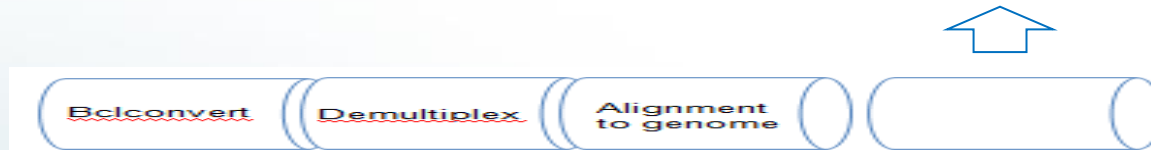
Calcul d'un Z-score

= $\frac{\%21 \text{ sample} - \text{mean} \%21 \text{ reference}}{\text{SD median} \%21 \text{ reference}}$

Interprétation

TCCGCCAGGCCATGAGGACCTGGAAATGGCTGAT

x9 10+6/échantillon



MISE EN PLACE DU TEST

► Deux études de validation

- SHREK (193 patientes) + SEDHA (907 patientes)
- Taux de non interprétables : 0,8%

▪

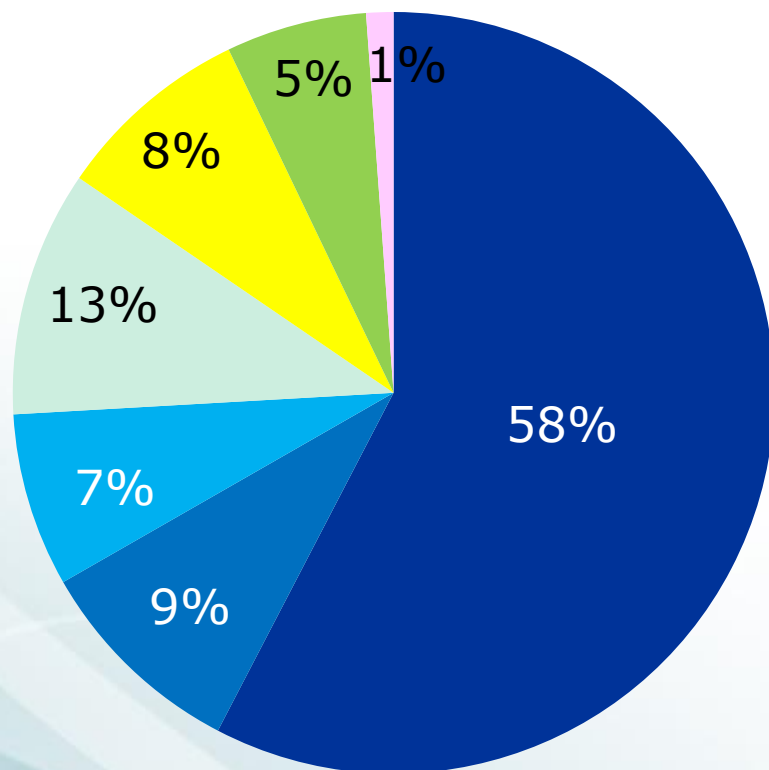
	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13
Sensibilité	100%	88,46%	100%
Spécificité	99,87%	97,34%	100%

- Faisable sur grossesses gémellaires
- Si SETG : 8% d'anomalies de mauvais pronostic non détectées *(A. Benachi et al, 2015)*

PERFORMANCES CLINIQUES SUR LES 1994 PREMIERES PATIENTES

INDICATIONS

Absence d'anomalie échographique



- MSM 1er T
- MSM 2ème T
- MSM 2ème T séquentiel
- Age maternel augmenté
- Grossesse gémellaire et VT
- ATCD d'aneuploidie
- Autres

Terme moyen : 16,4 SA

PERFORMANCES EN PRATIQUE CLINIQUE

Patientes : 1994

Résultat non exploitable :

9

Soit 0,45%

IMC	FF%	Terme (SA)
43,8	3,9	17,4
39,7	3,7	16,2
27,1	3,6	14,6
25,4	3,7	20,2
25,5	2,4	15,2
28	2,7	13,0
29	3,6	15,3
27,3	3,0	17,2
43	3,9	14,2

	IMC	FF%	Terme (SA)
Moyenne	30,7	3,4	16,5
Médiane	27,7	3,6	15,8
Min	25,4	2,4	13,0
Max	43,8	3,9	20,2

PERFORMANCES EN PRATIQUE CLINIQUE

Patientes : 1994

Résultat non exploitable sur prélèvement n°1 :

9

Soit 0,45%

Amniocentèse:


1

(IMC: 29)

Prélèvement de contrôle :

8

caryotype
fœtal
normal

	IMC	FF%	Terme (SA)		FF%	Terme (SA)
Moyenne	30,7	3,4	16,5		6,1	19,7
Médiane	27,7	3,6	15,8		6,0	19,1
Min	25,4	2,4	13,0		5,3	15,5
Max	43,8	3,9	20,2		7,0	23,5

PERFORMANCES EN PRATIQUE CLINIQUE

Patientes : 1994

Résultat non exploitable sur prélèvement n°1 :

9

Soit 0,45%

Amniocentèse:

1

(IMC: 29)

caryotype
foetal
normal

Prélèvement de contrôle :

8

Résultat
exploitable:

7

Résultat non
exploitable:

1 (IMC: 27,3)

**Au total
résultats non
exploitables:**

**0,1%
(2 cas)**

NOMBRE DE POSITIFS EN PRATIQUE CLINIQUE

Résultat exploitable: 1992

Résultat
négatif
1923

Anomalie
68 soit 3,41%

Trisomie
21
N=54

Trisomie
18
N=10

Trisomie
13
N=4

AU TOTAL : réduction de 96,6% des gestes invasifs

TRISOMIES 21

Trisomie 21
N=54

Trisomie
18
N=10

Trisomie
13
N=4

En cours:
1
(1 refus
amniocentèse)

Trisomie
21
confirmée:
52

Faux-
positif:
1

FAUX POSITIF TRISOMIE 21

Grossesse gémellaire
Terme: 12,6SA
Prélèvement sanguin
Résultat: POSITIF
Fraction fœtale: 7,5%
Z-score chr21: 4,24

**Echographie de
contrôle:
1 seul embryon
évolutif
(Vanishing twin)**

Terme: 20,4SA
Prélèvement sanguin
Résultat: NEGATIF
Fraction fœtale: 8,1%
Z-score chr21: 2,15

**Enfant né bien
portant**

TRISOMIES 18

Trisomie
21
N=54

Trisomie 18
N=10

Trisomie
13
N=4

Perdue de
vue:
1

Trisomie 18
confirmée:
6

Faux-
positif:
3

TRISOMIE 13

Trisomie
21
N=54

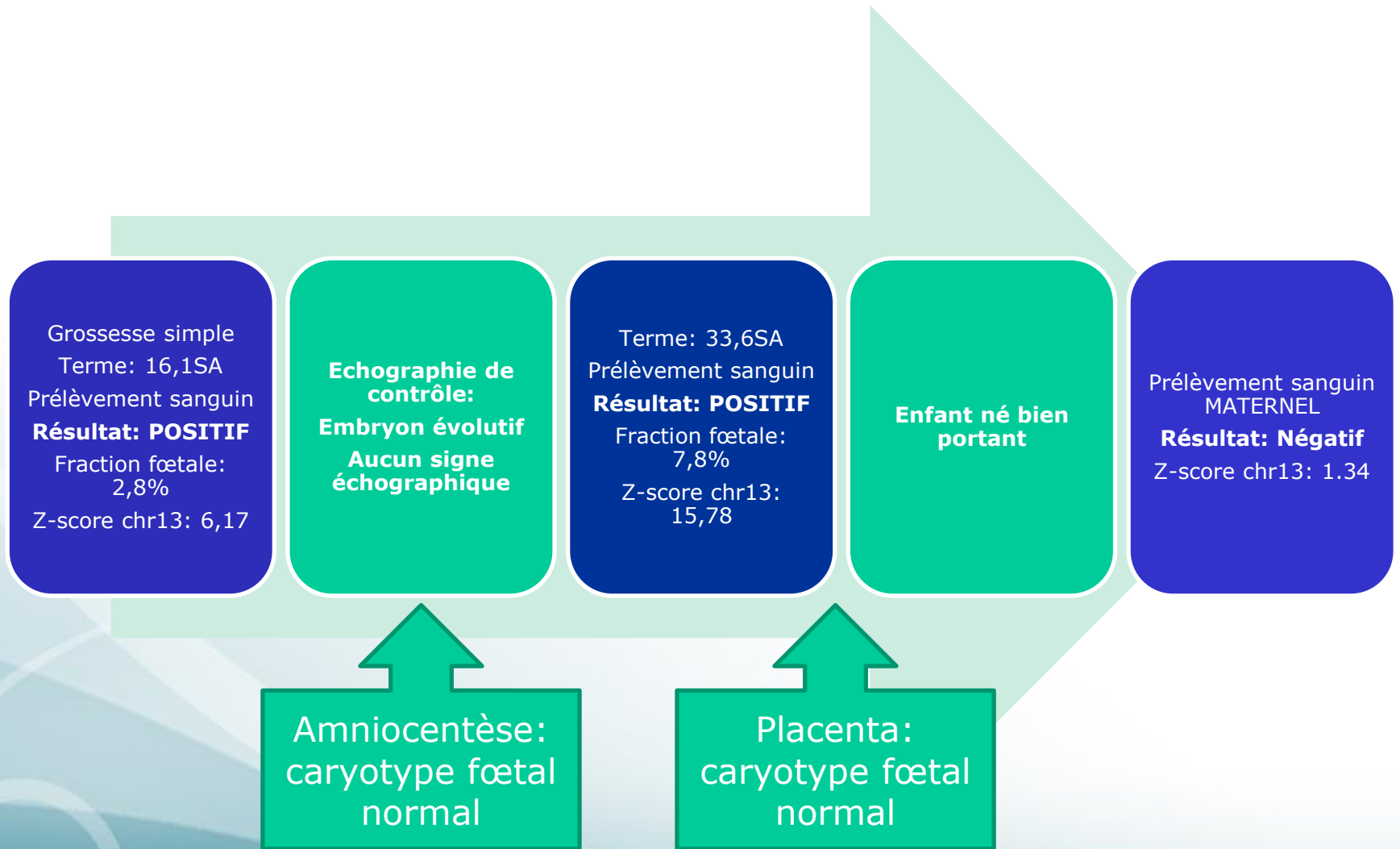
Trisomie
18
N=10

Trisomie 13
N=4

1 Fausse-
couche
spontanée

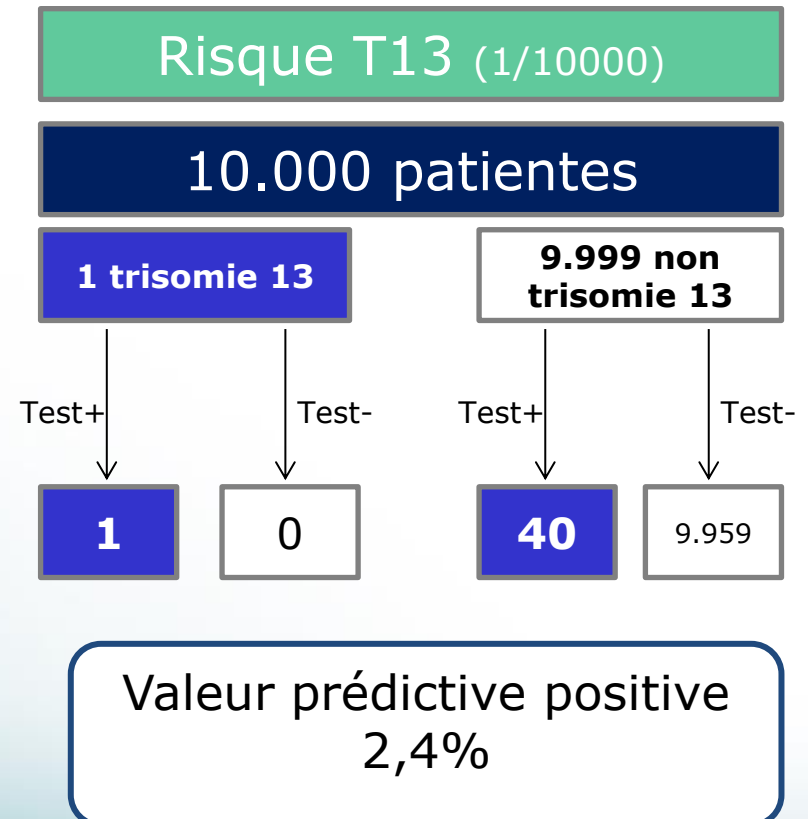
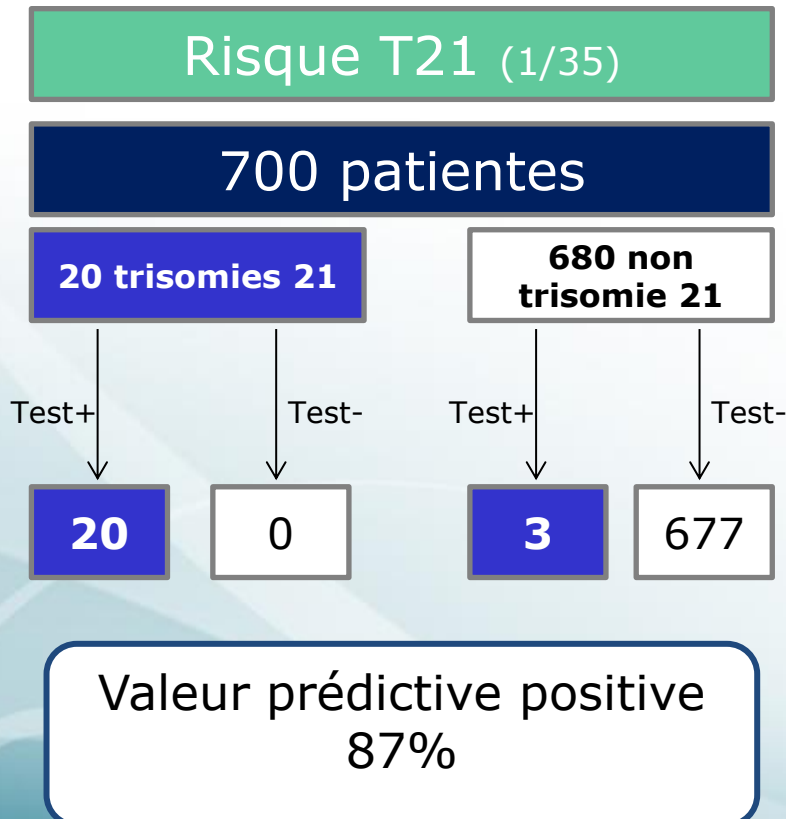
Faux-
positif:
3

FAUX POSITIF TRISOMIE 13



IMPORTANCE DE LA PRÉVALENCE DANS LA POPULATION ÉTUDIÉE

Sensibilité	99,02%	Taux de faux négatifs	0,98%
Spécificité	99,60%	Taux de faux positifs	0,40%



ISSUE DE GROSSESSE

- ▶ 21% des DPNI négatifs
- ▶ Toutes concordantes

CONCLUSION

- ▶ Indications :
 - Risques accrus de trisomie 21, 13 et 18, hors SETG
 - Grossesses gémellaires et vanishing twin
 - Marqueurs sériques hors normes

- ▶ 0,1% de non interprétables
- ▶ VPP trisomie 21 = 52/53 (98%)
- ▶ Spécificité, sensibilité et VPN à déterminer

- ▶ Perspectives
 - DEPOSA
 - NIMAP

Test non invasif des trisomies 13, 18 et 21: une innovation



Merci...

APPROCHES MÉTHODOLOGIQUES

Massive Parallel Sequencing

Micro-
array
based

Whole genome
(quantitative)

Targeted
(SNP-based)

Targeted
(quantitative
and SNP-based)

Positive
Negative

Positive
Suspected
Negative

Risk
score

Risk
score

Risk
score

