

40 ans de Dépistage Prénatal d'Aneuploïdies

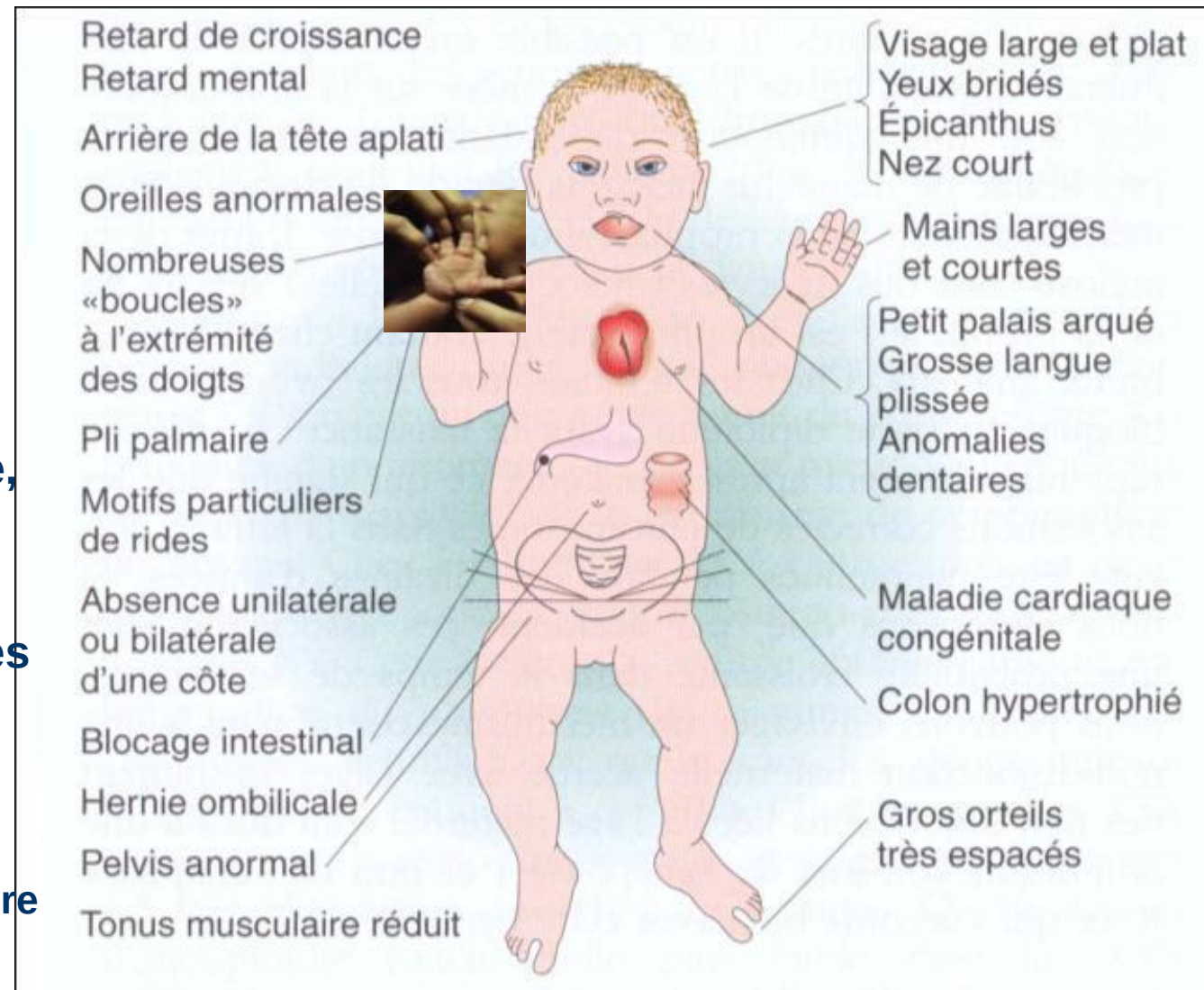
François BOEMER

CORATA Belgique - 2019
Troyes



Trisomie 21

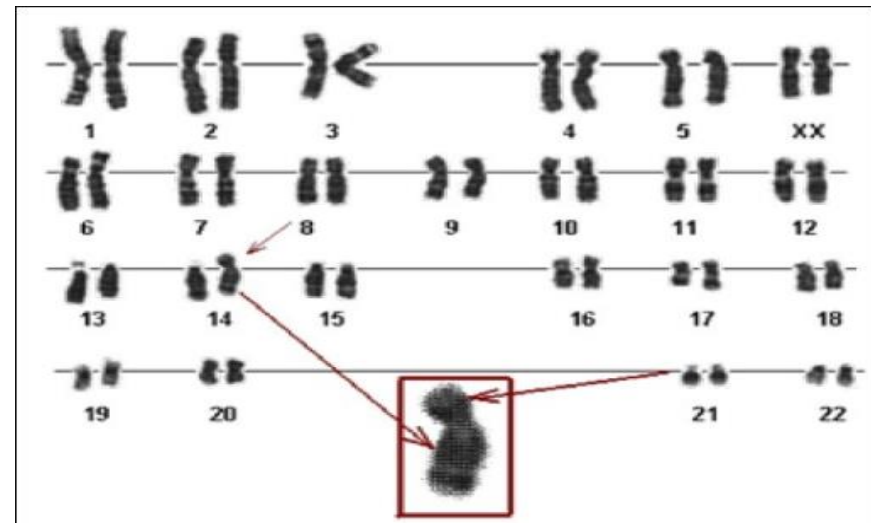
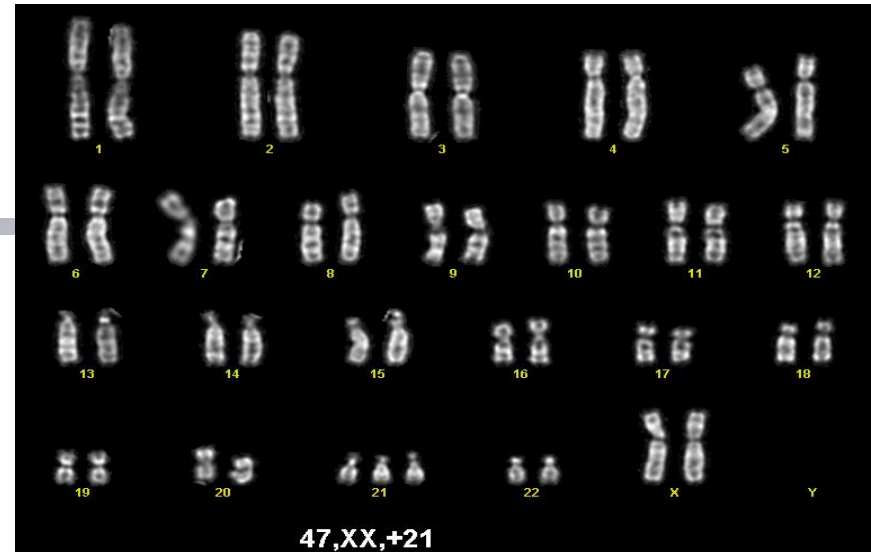
- 1/730 naissances
 - Dysmorphie faciale
 - Retard mental
 - Anomalie des mains
 - Cardiopathie
 - Troubles endocriniens (diabète, hypothyroïdisme, etc.)
 - Troubles GI
 - Troubles musculo-squelettiques
 - Leucémies
- !!! Mosaïques (non disjonction lors du développement embryonnaire précoce)



Trisomie 21

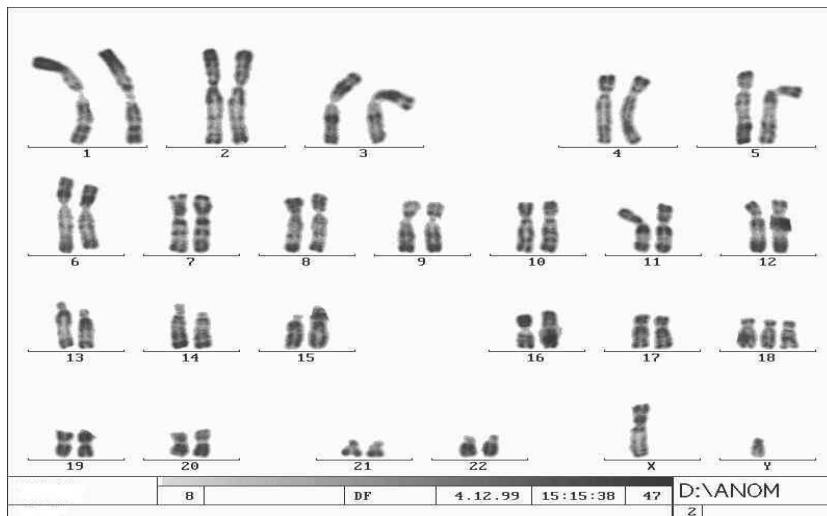
➤ Causes :

- Trisomy 21 (47,+21) ñ ~ 95 percent.
- Robertsonian translocation involving chromosome 21 ñ 3 to 4 percent.
- Trisomy 21 mosaicism (47,+21/46) ñ 1 to 2 percent.
Two populations of cell types, one with the normal 46 chromosomes and the other with 47,+21, are present.



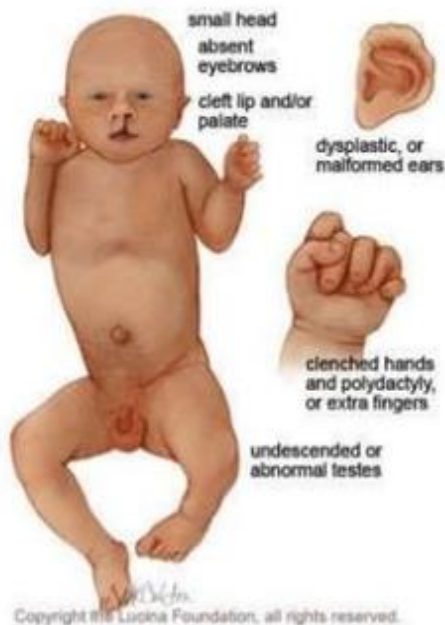
Trisomie 18 (Edwards Syndrom)

- 1/5500 naissances
- Ratio Femme / Homme ñ 3/1
- Dysmorphie faciale
- Fente palatine
- Spina bifida
- Anomalies cardiaques
- Retard mental et psychomoteur



Trisomie 13 (Patau Syndrom)

- 1/5000, la majorité décède in utero
- Dysmorphie faciale
- Anomalies cardiaques, rénales, SNC
- Omphalocele
- Retard mental



40 ans de Dépistage Prénatal d'Aneuploïdies

PROBABILITÉ DE DONNER NAISSANCE À UN ENFANT AYANT LA TRISOMIE 21, SELON L'ÂGE DE LA FEMME



1970

1980

1990

2000

2010

2020 ?

40 ans de Dépistage Prénatal d'Aneuploïdies

PROBABILITÉ DE DONNER N
ENFANT AYANT LA TRISOMI
DE LA FEMME



1970

1980

1990

2000

2010

2020 ?

40 ans de Dépistage Prénatal d'Aneuploïdies

PROBABILITÉ DE DONNER N
ENFANT AYANT LA TRISOMI
DE LA FEMME



1970

1980

1990

2000

2010

2020 ?

40 ans de Dépistage Prénatal d'Aneuploïdies

PROBABILITÉ DE DONNER N
ENFANT AYANT LA TRISOMI
DE LA FEMME



SEQUENTIEL

INTEGRE

COMBINE

1970

1980

1990

2000

2010

2020 ?

40 ans de Dépistage Prénatal d'Aneuploïdies

PROBABILITÉ DE DONNER N
ENFANT AYANT LA TRISOMIE
DE LA FEMME



SEQUENT

INTEGRE

COMBINE



1970

1980

1990

2000

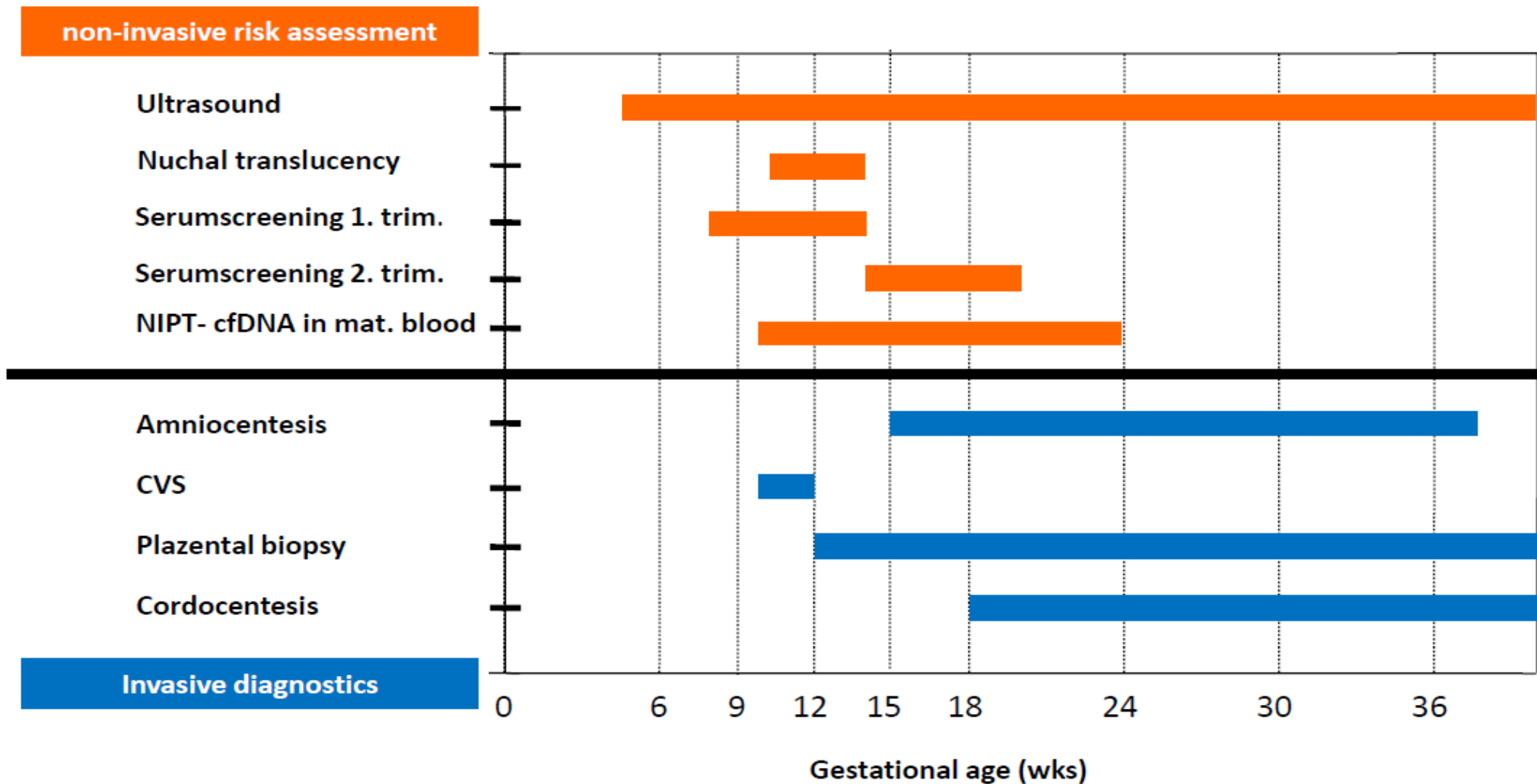
2010

2020 ?

Dépistage >< Diagnostic

	<u>Avantages</u>	<u>Inconvénients</u>
Amniocentèse (caryotype et/ou analyse moléculaire)	Diagnostic de certitude	Invasif → risque de fausse couche (0.5 - 1 %)
Triple Test	Dépistage Non Invasif	Calcul de Risque
NIPT	Dépistage Non Invasif Meilleure sensibilité/spécificité	Fraction fœtale

Dépistage > < Diagnostic

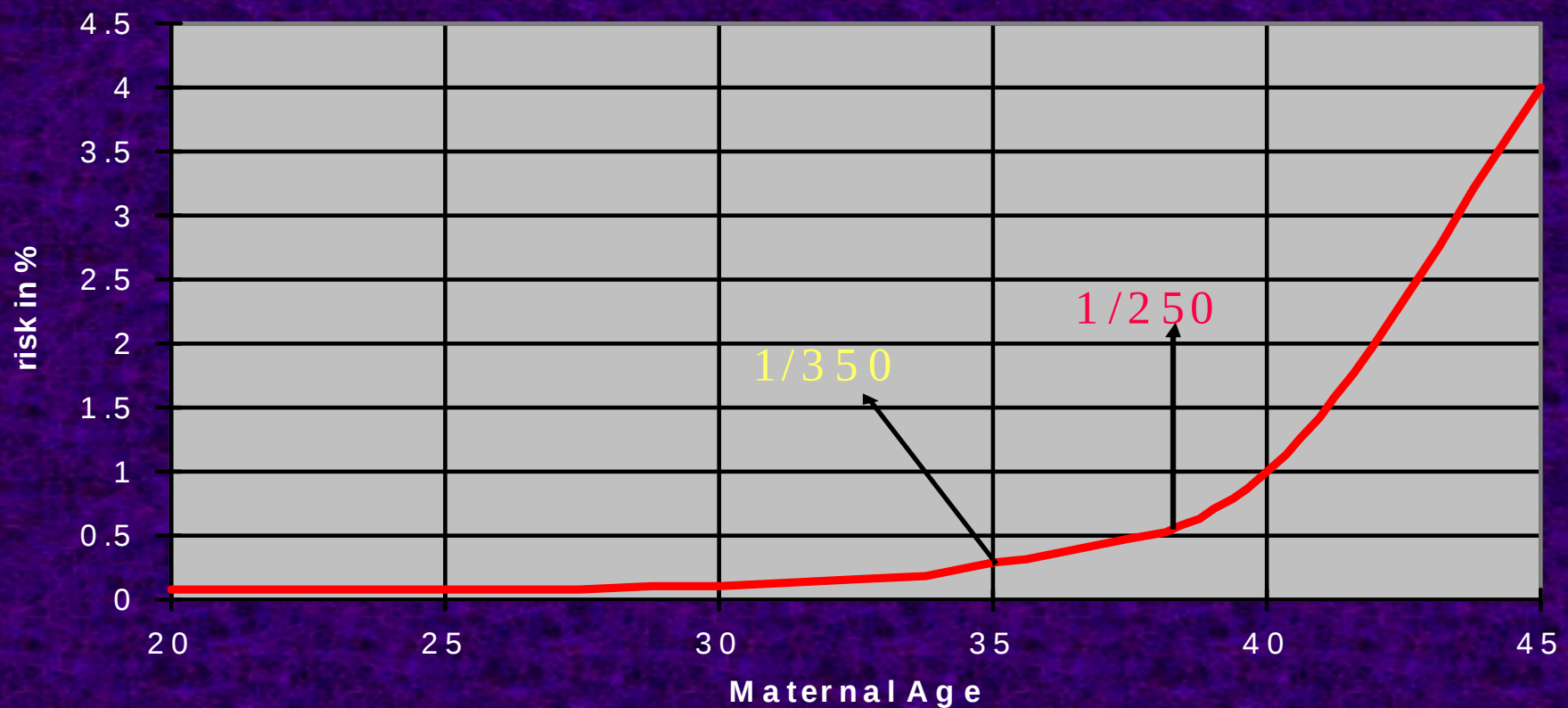


Comparison of Options

	CVS	Amnio	Sequential MSS	NIPT
Timing	11-13 weeks	≥ 16 weeks	10-22 weeks	≥ 10 weeks
Risk of miscarriage	<1%	~ 0.2%	None	None
Sensitivity	>99% all aneuploidies	>99% all aneuploidies	90% tri 21	>98% tri 21
False positive Rate	<2% all	<1% all	5% tri 21	<0.5% tri 21
Failure Rates	<1%	<1%	<1%	1-5%

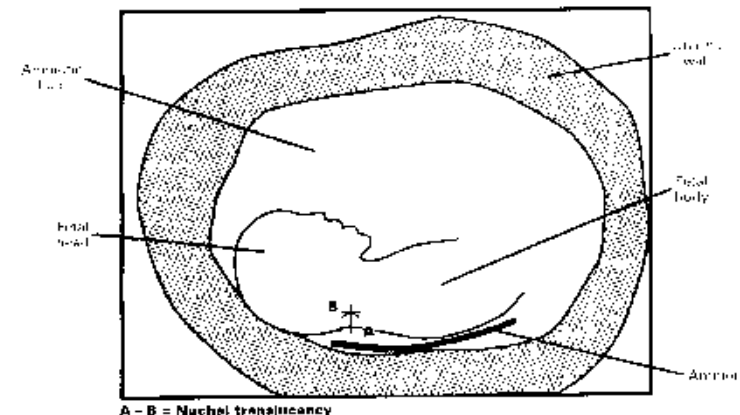
Absence de Screening

Trisomy 21 frequency = $f(\text{age})$



Triple Test

- Dépistage précoce chez la femme enceinte
 - Risque d'anéuploïdie (Trisomie 21, 18 et 13)
 - Risque d'anomalie de fermeture du tube neural (ie Spina Bifida)
- 1^{er} Trimestre de grossesse (Age Gest. : 8 ñ 13 semaines)
 - Free-• -HCG
 - PAPP-a
- 2^{ème} Trimestre de grossesse (Age Gest. : 14 ñ 22 semaines)
 - AFP
 - HCG
 - Oestriol
- Marqueur échographique



- Age gestationnel (US ou LMP)
- Age maternel

- Clarté nucale (mm)
- Poids maternel
- Origine ethnique
- Jumeaux ?
- Diabète ?
- Fumeuse ?



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LIEGE
Laboratoire de Biochimie Génétique
Domaine Universitaire du Sart Tilman, B35 - 4000 Liège 1
Tél: 04/366 76 95 - 366 77 01

EVALUATION du RISQUE de TRISOMIE

☐ dosage d'AFP * ☐ dosage de hCG (unité bêta libre)*
☐ dosage d'oestriol libre * ☐ dosage de PAPP-A *

TEST du PREMIER (*) ou du SECOND (*) TRIMESTRE de GROSSESSE

IDENTIFICATION: (ou coller une vignette au verso)
NOM: Prénom:
Epouse: Date de naissance: 18/8/72
MUTUELLE:
Nom et adresse de l'assuré:

DONNEES CLINIQUES (indispensables)

Date de prélèvement: Poids: 46,5 kg
Taille: cm
Date des dernières règles: 9/1/02 Terme théorique: 05/04/02
Age gestationnel lors de l'échographie I Trimestre (USI):
L19 semaines 15 jours mesuré le: 14/1/02
Termes corrigé: 05/04/02

NT (clarté nucale): 0,6 mm
Fréquence cardiaque foetale: bpm

Appartenance ethnique:
☐ Grossesse gémellaire ☒ Europe
☐ Diabète insulino indépendant ☐ Asie
☐ Tabagisme ☐ Afrique centrale
☐ Autres:

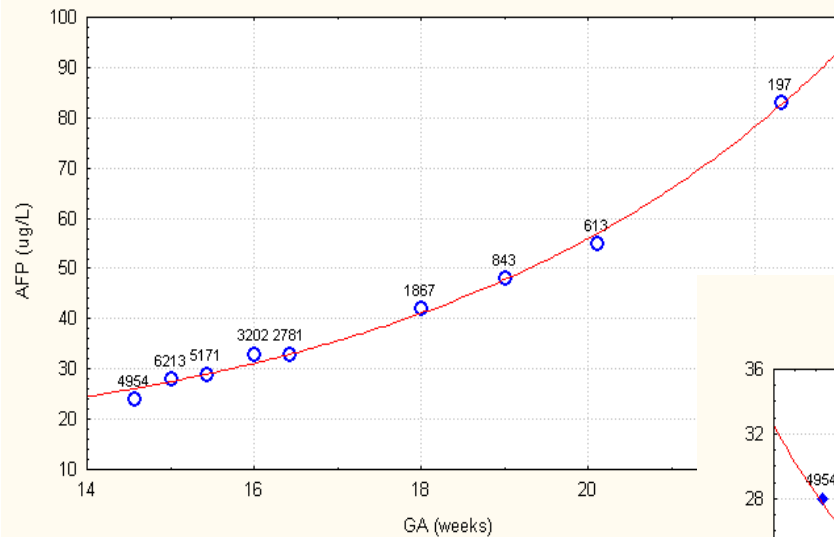
Signature et adresse du médecin demandeur:
BECO Jacques SCPRL
11844247 RRE 1340
Gynécologie-Obstétrique-Urodynamiques
Avenue Henriette - 4802 HELSUY
tel 067 / 23 01 80

Triple Test - AG

➤ Age Gestationnel

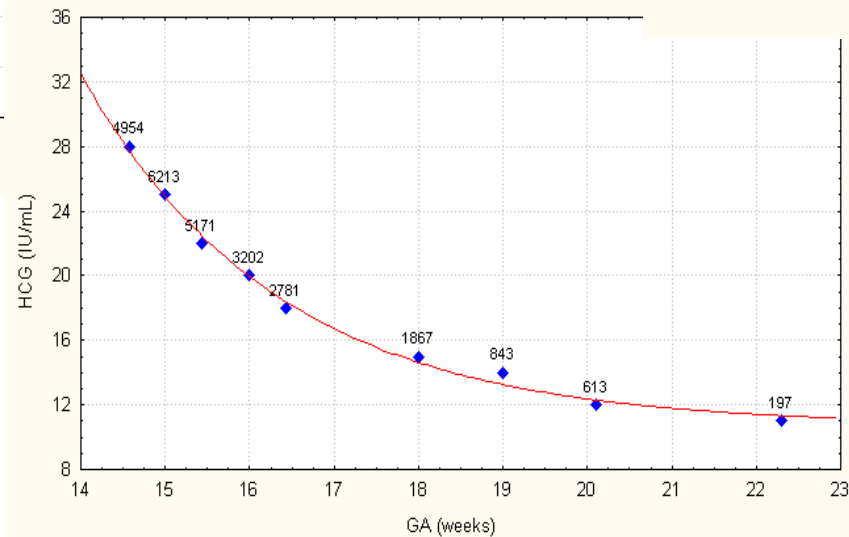
AFP vs GA (LIEGE n=28844 r=0.995)

$$y=11.13217+\exp(-0.2296383+(0.201655)*x)$$



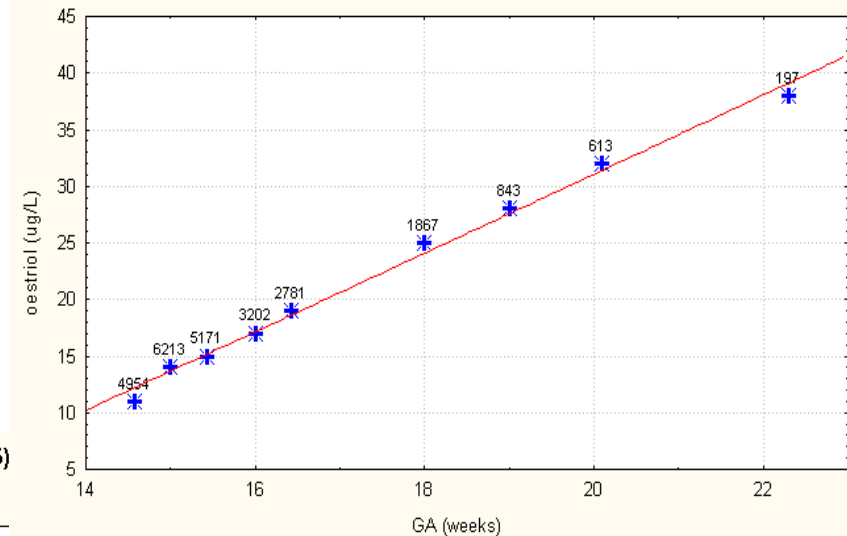
hCG vs GA (LIEGE n=28844 r=0.9975)

$$y=10.71805+\exp(9.09319+(-0.42947)*x)$$



Oestriol VS GA (LIEGE n=28844 r=0.9967)

$$y=-1862.54+\exp(7.509355+(0.0018442)*x)$$



Triple Test – Distribution des différents marqueurs

Risk Evaluation

specificity = 100 %
sensitivity = 100 %

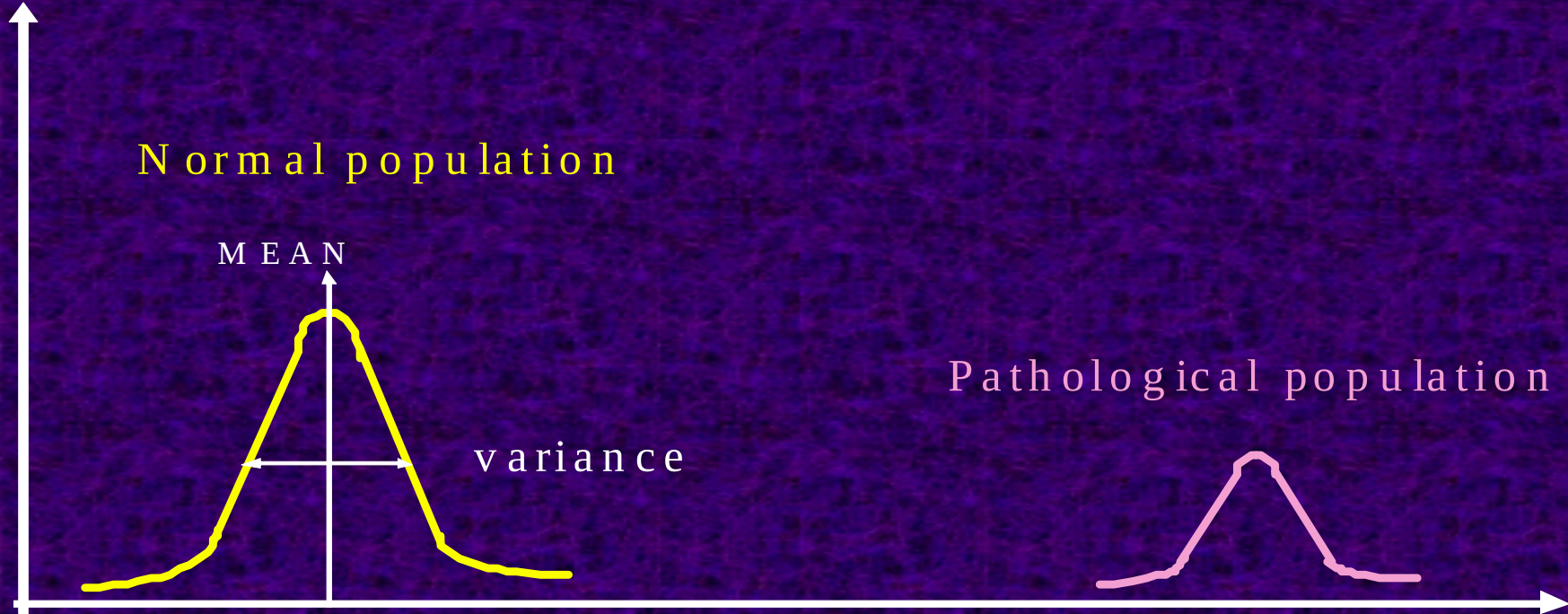
frequency

Normal population

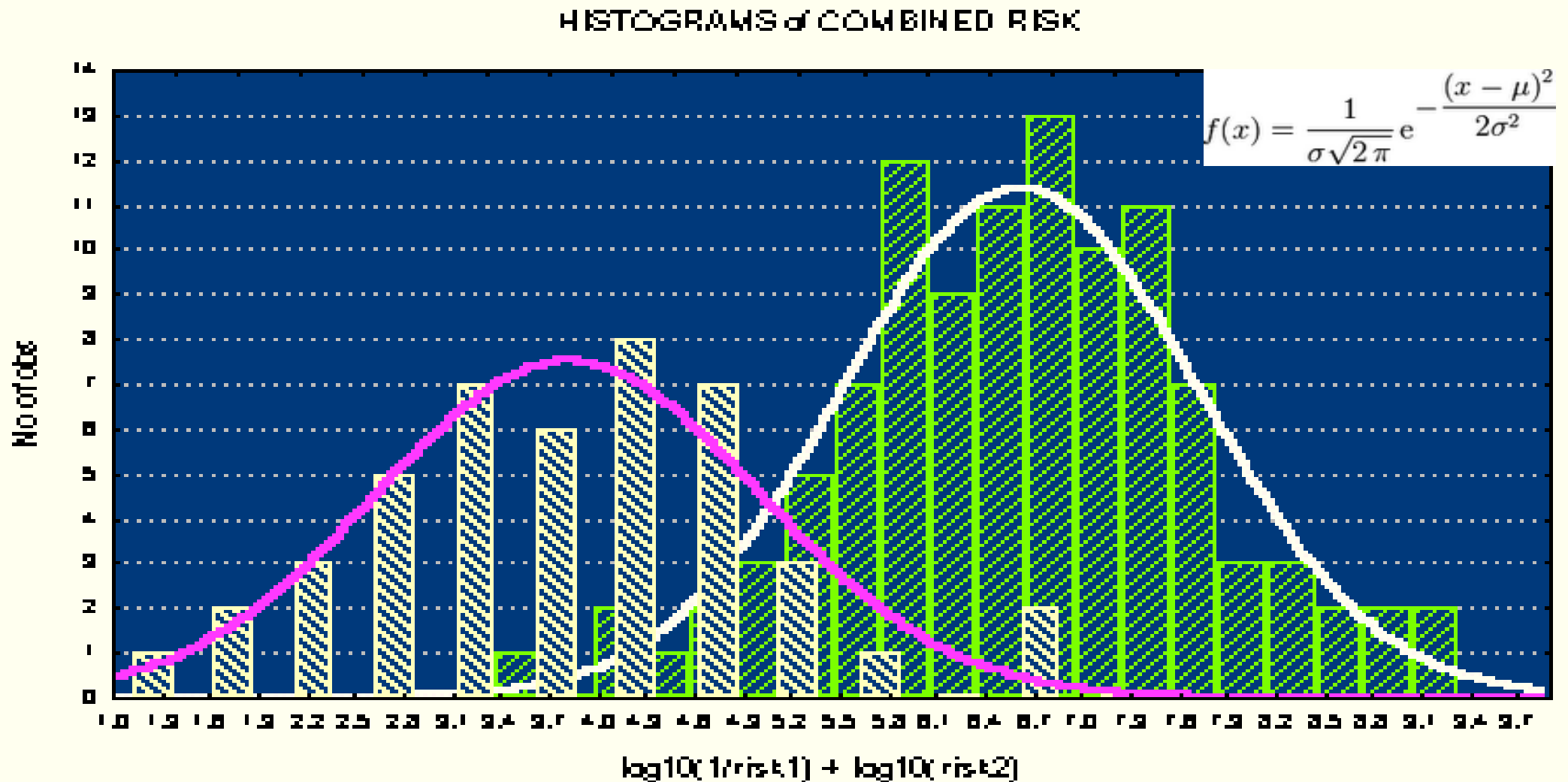
M E A N

variance

Pathological population

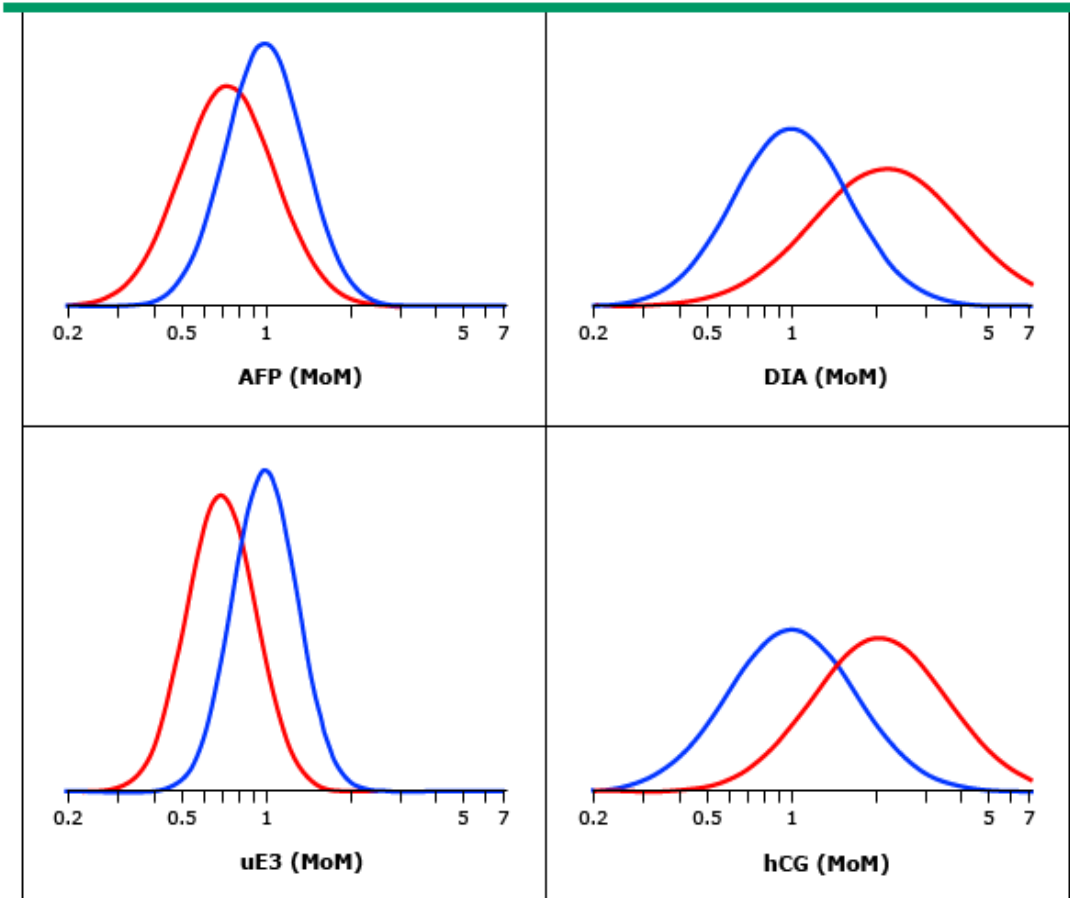


Triple Test – Distribution des différents marqueurs



Triple Test – Distribution des différents marqueurs

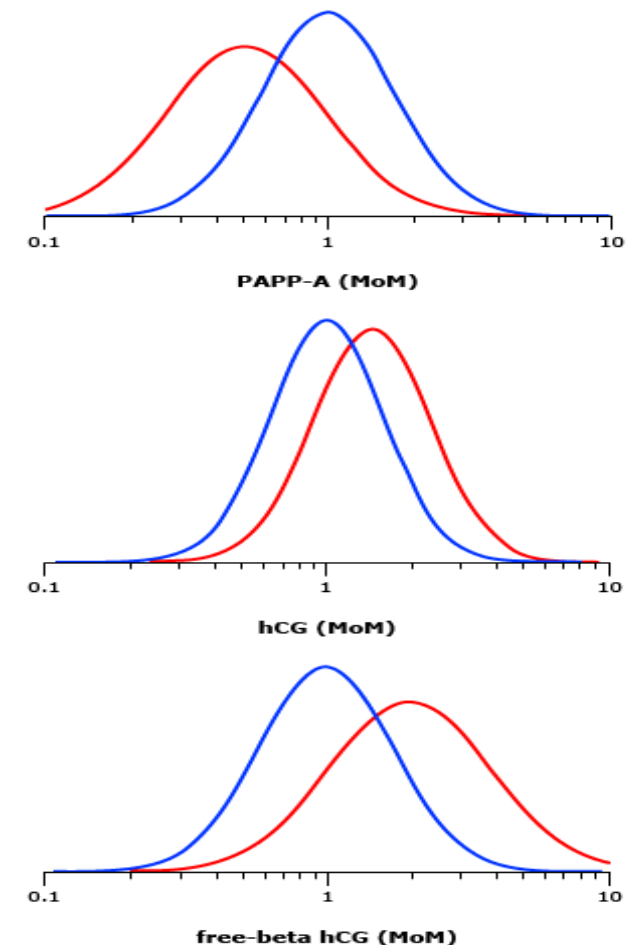
Analyte Multiples of the Median (MoMs): Second trimester



Each blue line refers to unaffected pregnancies and each red line refers to Down syndrome pregnancies.

AFP: alpha-fetoprotein; DIA: dimetric inhibin A; uE3: unconjugated estriol; HCG: human chorionic gonadotropin.

Analyte Multiples of the Median (MoMs): First trimester

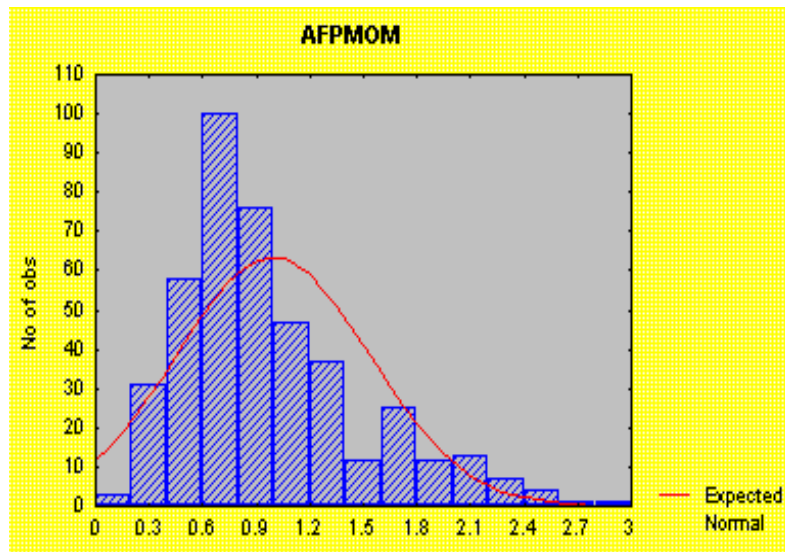


Each blue line refers to unaffected pregnancies and each red line refers to Down syndrome pregnancies.

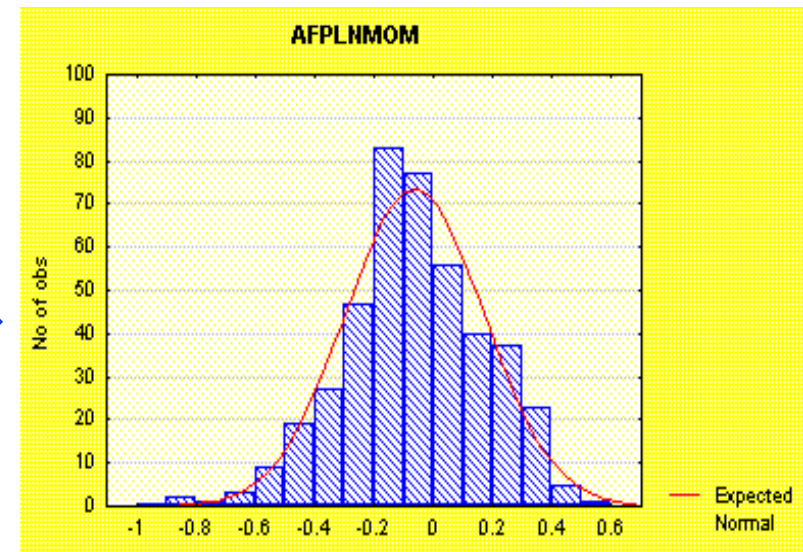
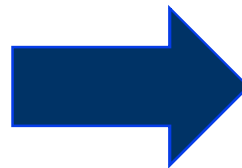
Triple Test - Calcul de Risque

- Calcul des MoM (Multiple de la Médiane)
- Transformation logarithmique : $\text{Log}(\text{MoM})$
- Objectif de cette transformation

Normalisation des populations pour pouvoir comparer les histogrammes de distribution



MoM



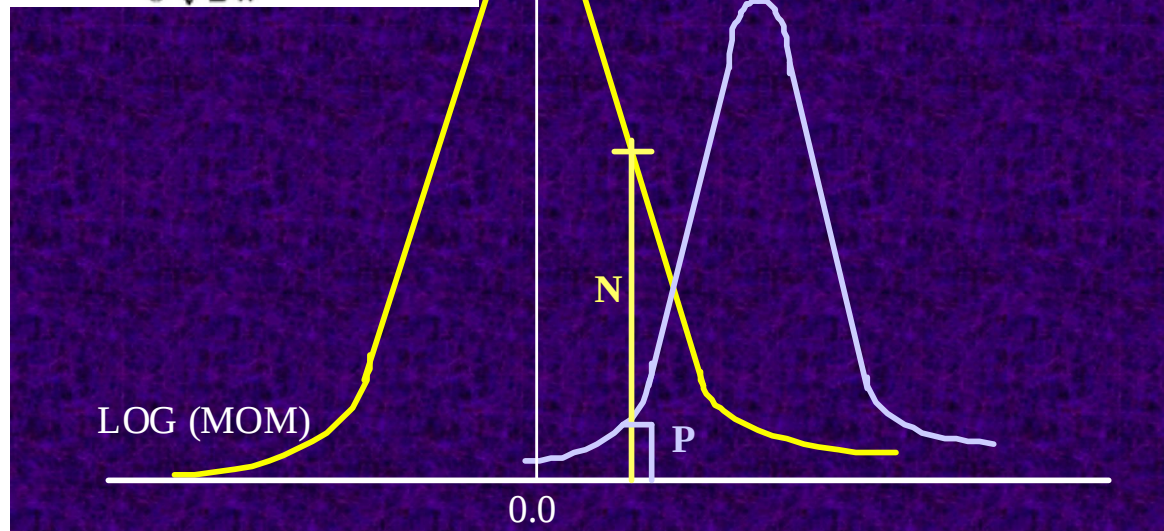
$\text{Log}(\text{MoM})$

Triple Test - Calcul de Risque

$$\text{Down syndrome risk} = \text{Age Risk} \times \frac{f_{\text{Normal}}}{f_{\text{Down}}}$$

Likelihood ratio = **N** / **P**

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$



Likelihood Ratio =

$$f(x_N) = \frac{e^{-0.5 ((x-\mu_N) / \sigma)^2}}{\sigma_N (2\pi)^{1/2}}$$

$$f(x_{T21}) = \frac{e^{-0.5 ((x-\mu_{T21}) / \sigma)^2}}{\sigma_{T21} (2\pi)^{1/2}}$$

Triple Test - Calcul de Risque

- Calcul de Risque Trivarié (3 marqueurs)
Modèle Matriciel >< Modèle logistique

$$f(x_1, x_2, \dots, x_n) = (2\pi)^{-n/2} \cdot |\underline{V}^{-1}| \cdot e^{-0.5\{(\underline{x} - \underline{\mu}) \cdot \underline{V}^{-1} \cdot (\underline{x} - \underline{\mu})'\}}$$

$\underline{V}$ = covariance matrix

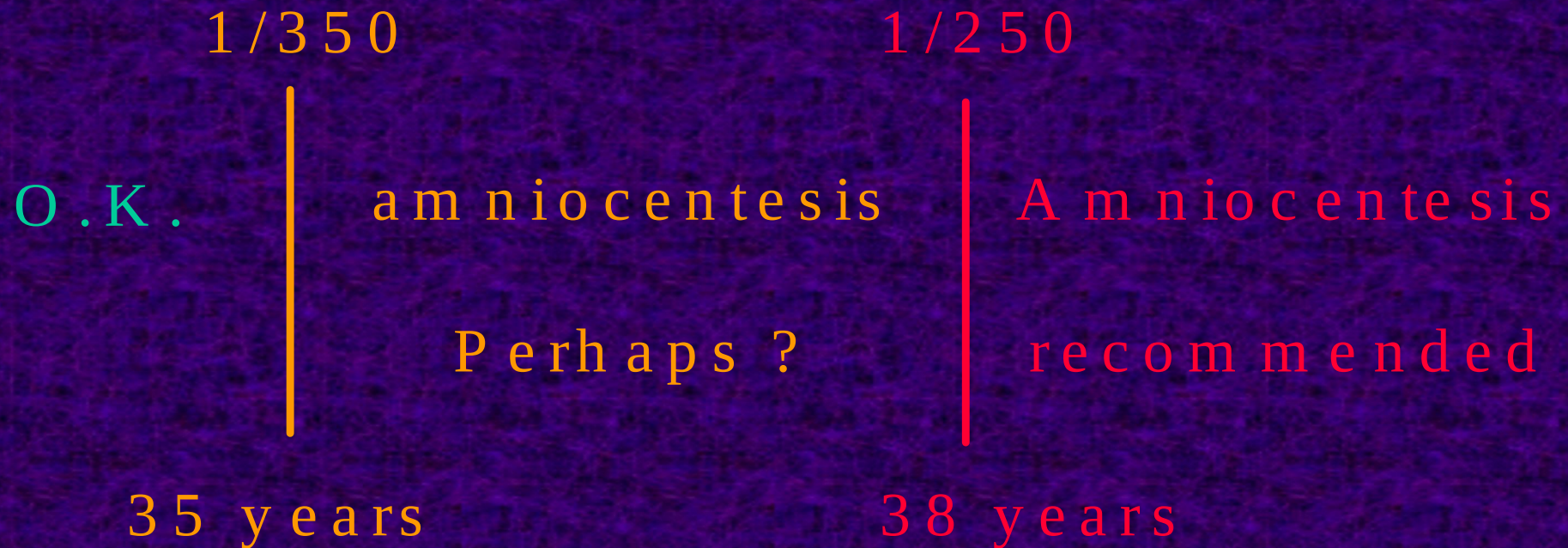
$\underline{x}$ = values matrix (AFP, hCG, Oe3)

$\underline{\mu}$ = mean matrix in Log(MOM)

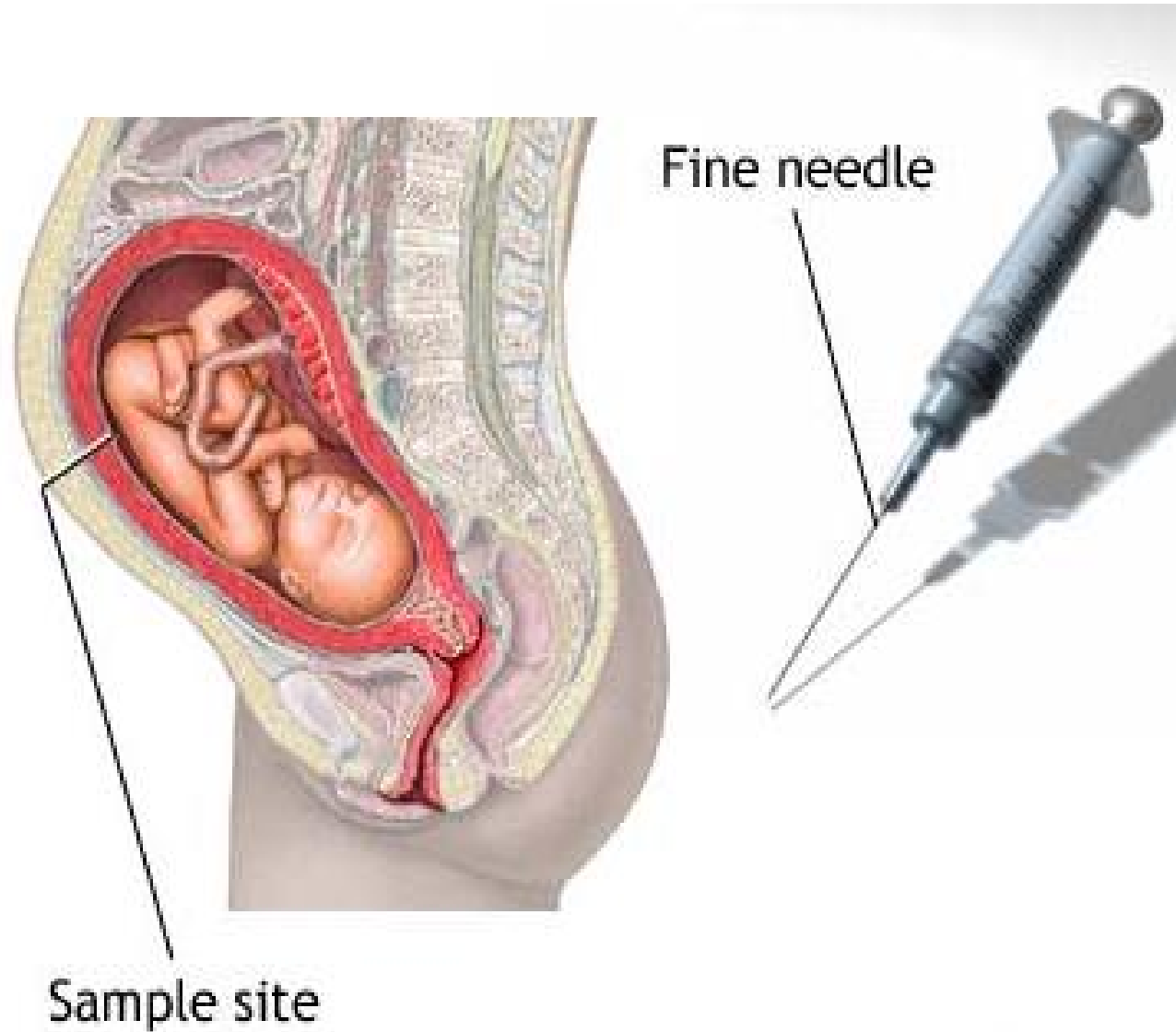
	<u>Normal</u>	<u>Trisomy 21</u>
correlation AFP - hCG =	0.0727	0.158
correlation AFP - uE3 =	0.1065	-0.234
correlation hCG - uE3 =	-0.1361	0.021

Triple Test - Calcul de Risque

CUT-OFF RISK



Amniocentèse : Prélèvement



Amniocentèse : Caryotype

➤ Délai : > 2 semaines



!!! Translocation robertsonienne

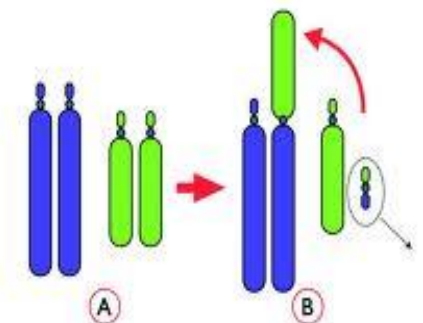
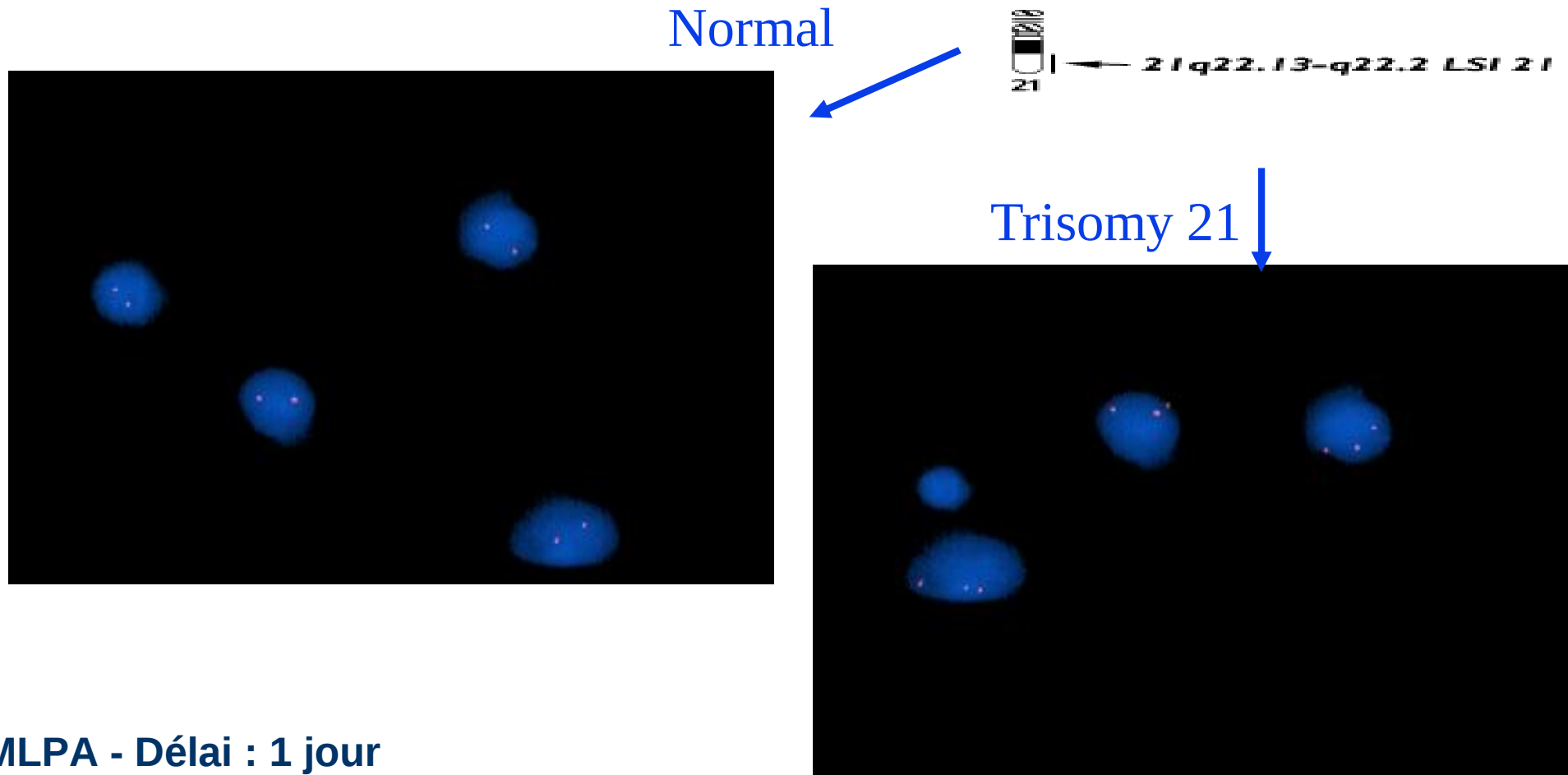


Fig 4 - Translocation robertsonienne.
Le risque d'avortements spontanés est estimé à 20-33% chez les couples présentant une translocation robertsonienne.

Amniocentèse : FISH - MLPA

- FISH - Délai : 3 jours - fastidieux



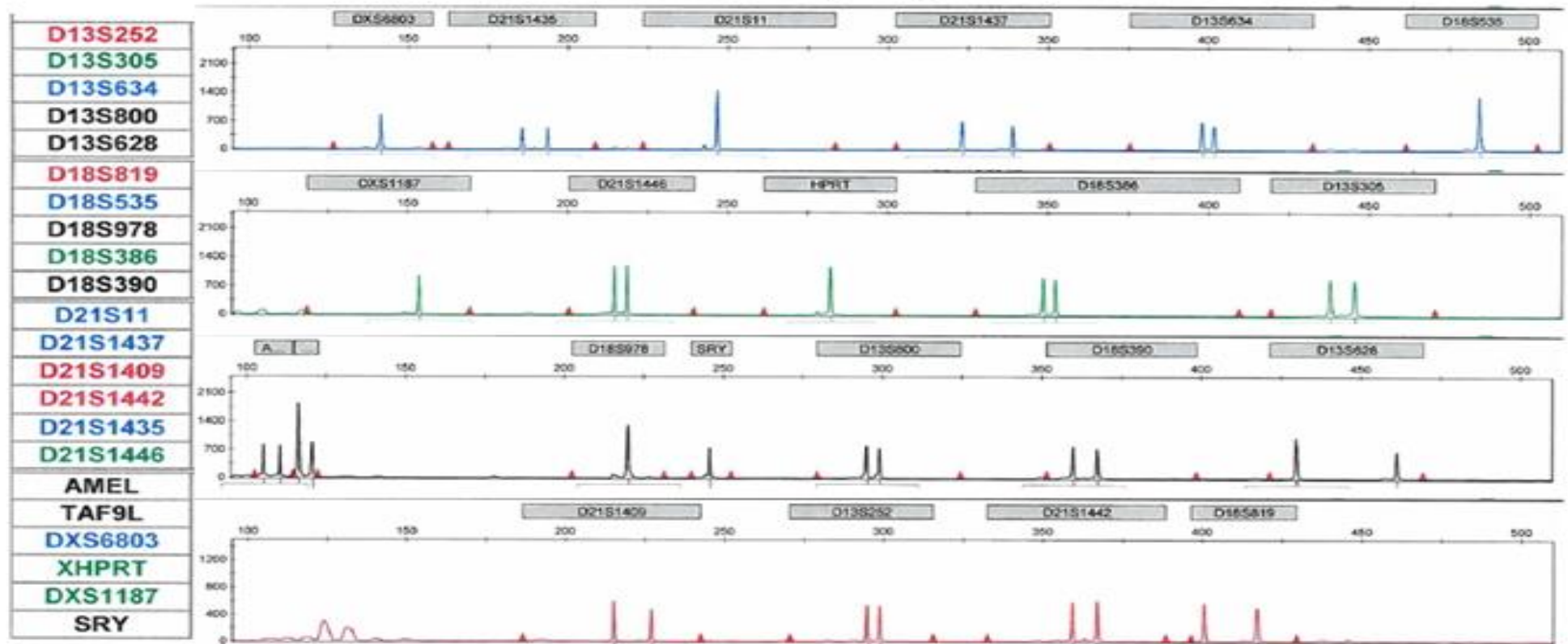
- MLPA - Délai : 1 jour

Amniocentèse : QF-PCR

➤ Quantitative Fluorescent PCR



Le kit Elucigene utilise des STR dans les chromosomes 13, 18, 21 et sexuels



NIPT - NIPD

Non Invasive Prenatal Testing / Diagnosis

DPNI
Dépistage Prénatal Non Invasif

De l'ADN fœtal circule de manière libre dans le sang de la femme enceinte

THE LANCET

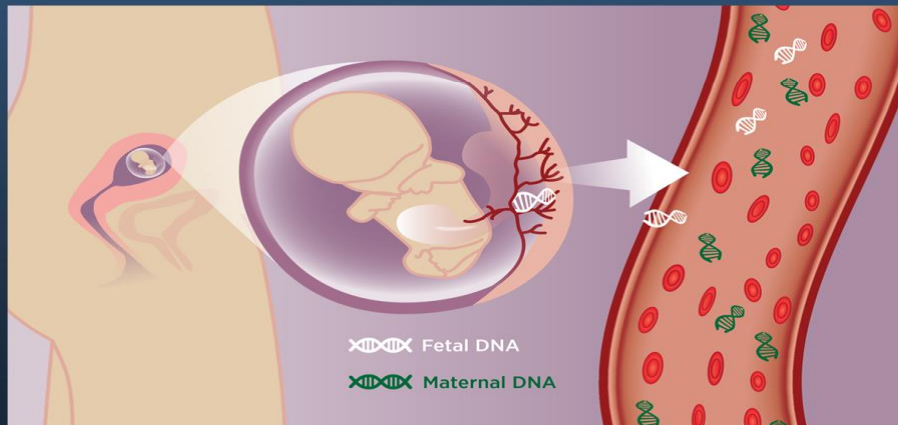
Early report

1997

Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum

Y M Dennis Lo, Noemi Corbetta, Paul F Chamberlain, Vik Rai, Ian L Sargent, Christopher W G Redman, James S Wainscoat

Cell Free Fetal DNA (cff DNA) in Maternal Blood

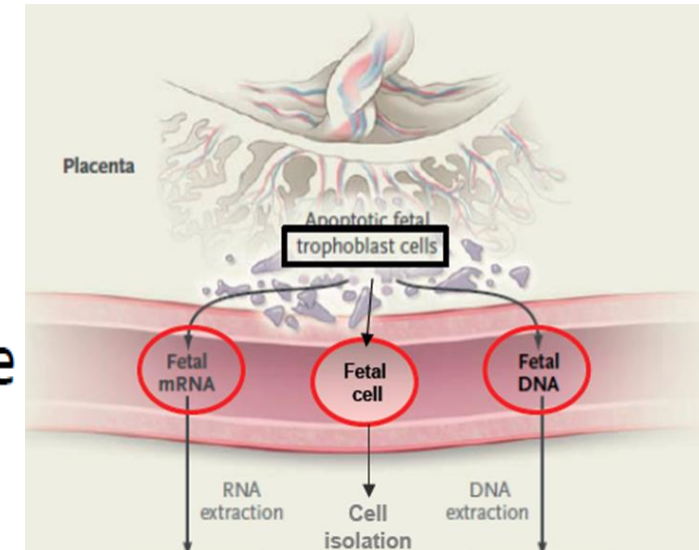


< 1 % of total DNA in maternal circulation is fetal

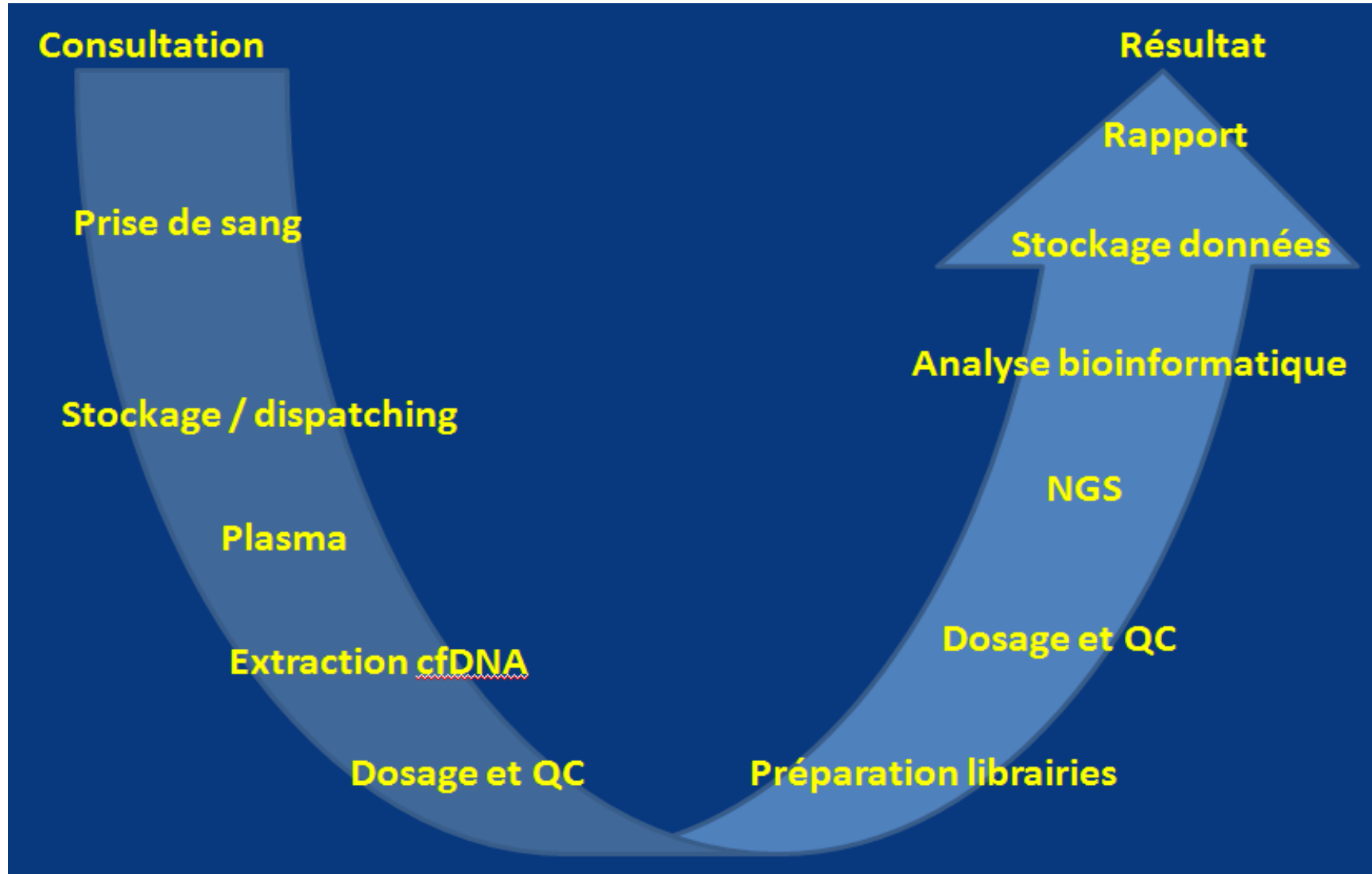
5-30 % of cell-free DNA in maternal circulation is fetal

NIPT – ADN Fœtal circulant

- ▶ La plupart de l'ADN libre dans le sang maternel est celui de la mère
- ▶ Le cffDNA provient du trophoblaste (même provenance qu'un CVS direct)
- ▶ Le pourcentage du cffDNA varie entre 0%-40% et augmente avec la grossesse.
 - ▶ Moyenne à 10 sdg: 10%
- ▶ Le cffDNA reste dans le sang de la mère seulement quelques heures après l'accouchement
- ▶ **Aucune possibilité de confondre différentes grossesses**

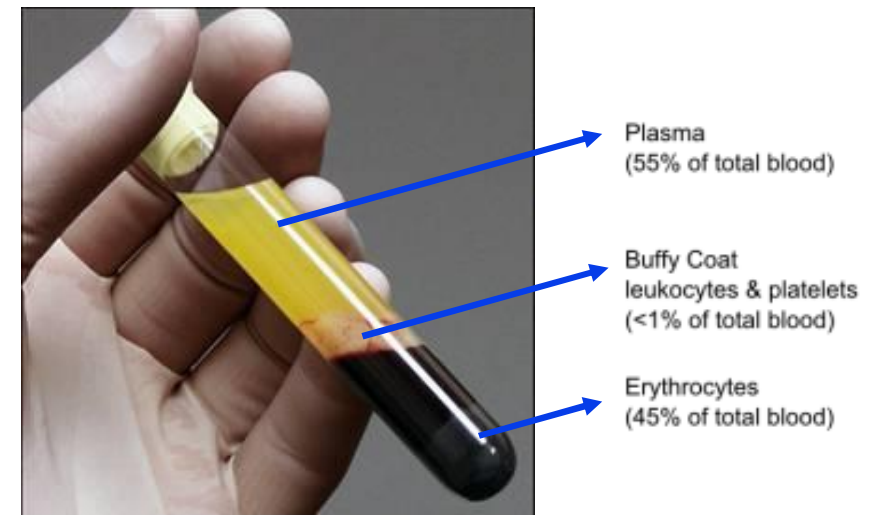


Flux NIPT

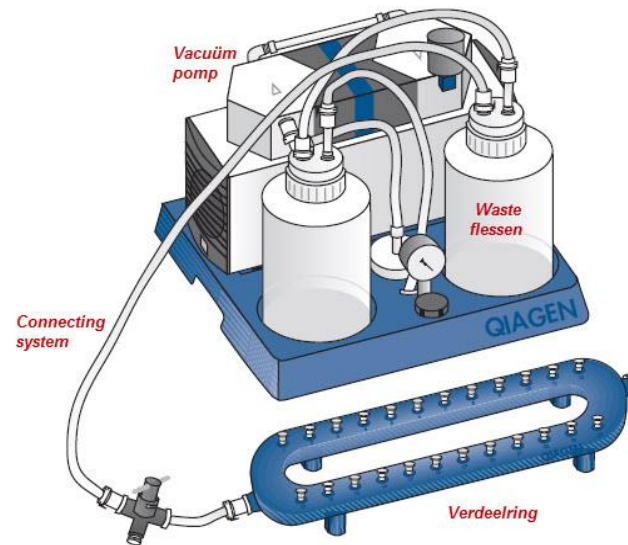
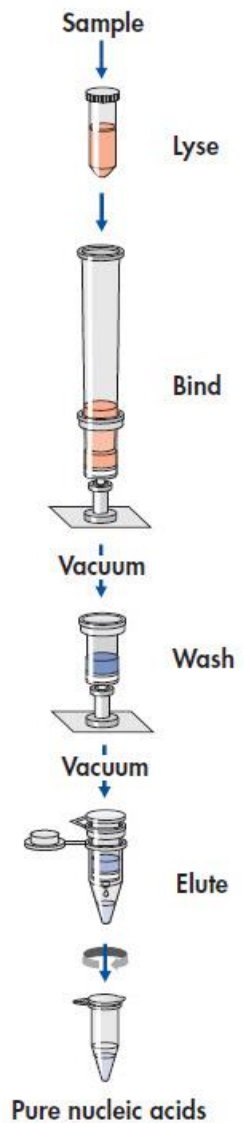


NIPT – Prélèvement

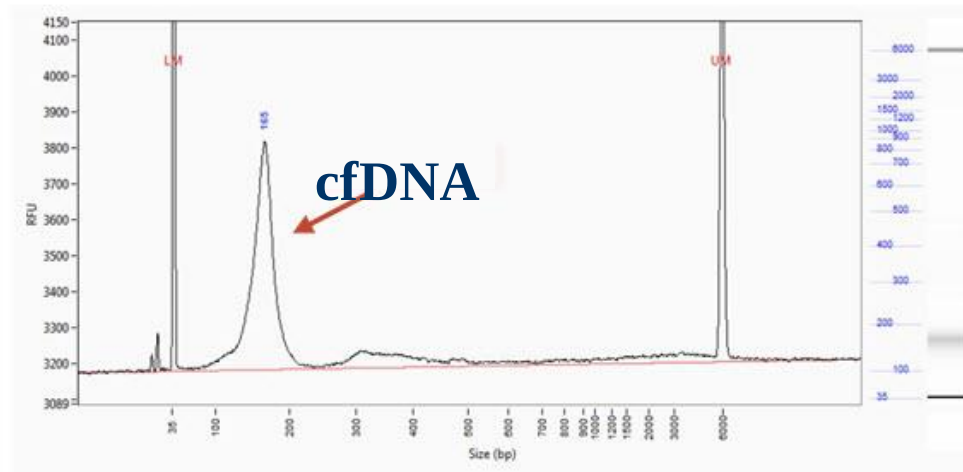
- 10 ml sang maternel
- **STRECK TUBE**
 - Stabilise les membranes des globules blancs : prévient la contamination maternelle
 - Refroidir (4°C) et transférer le plus vite possible au labo
- **Décanner le Plasma**



NIPT – Extraction ADN

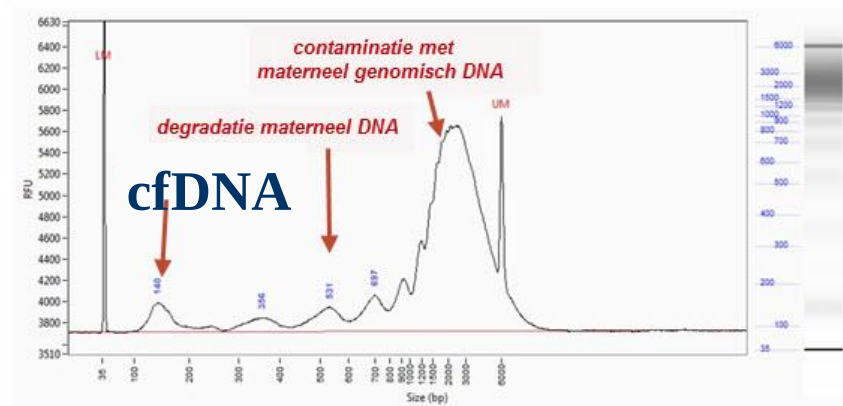
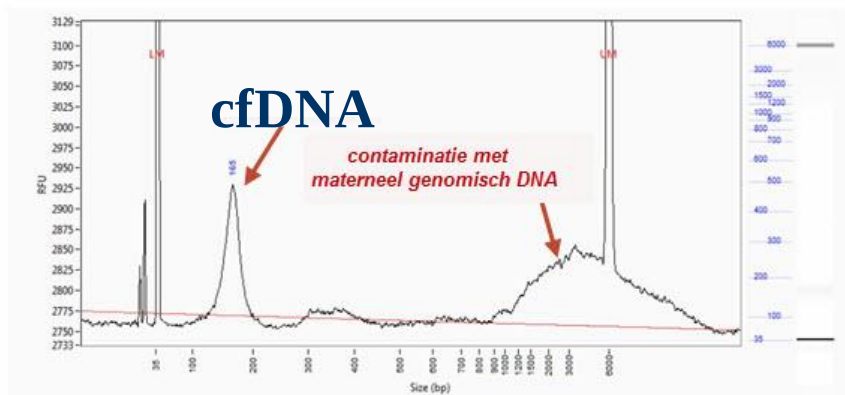


NIPT – Taille de fragments



OK

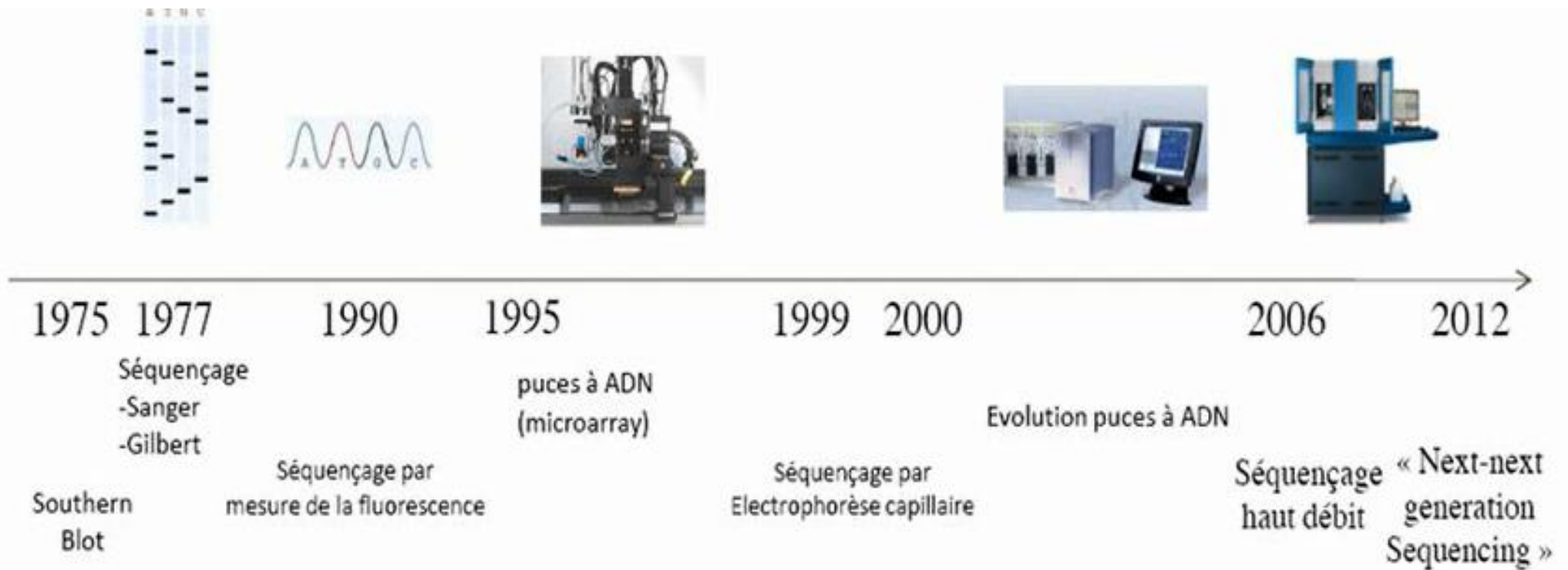
Contamination maternelle



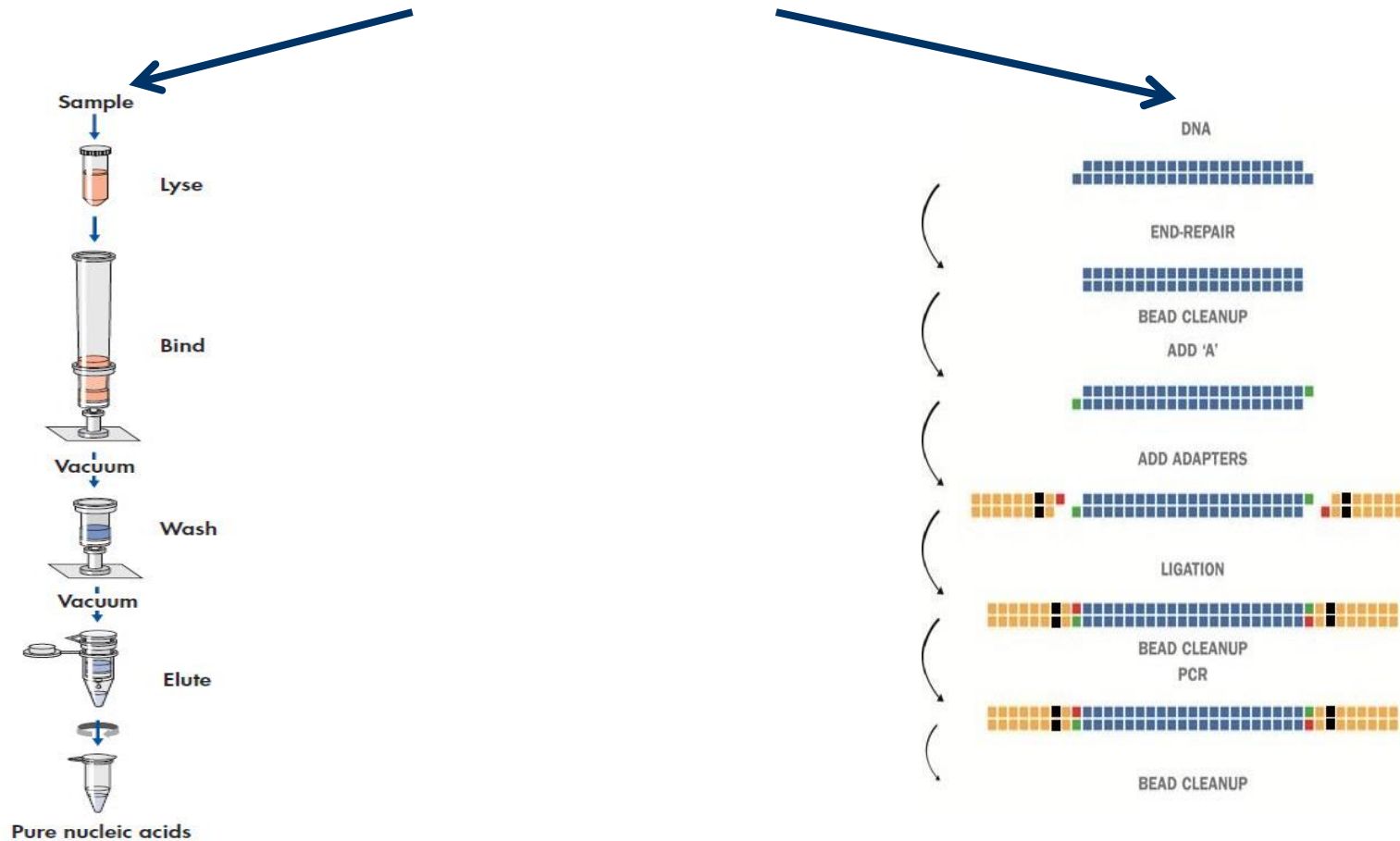
NOK

NIPT – NGS

➤ Historique des technologies de séquençage



6-Step Laboratory Workflow for NIPT



NIPT – Illumina Sequencing

➤ Illumina technology

Illumina Diagram

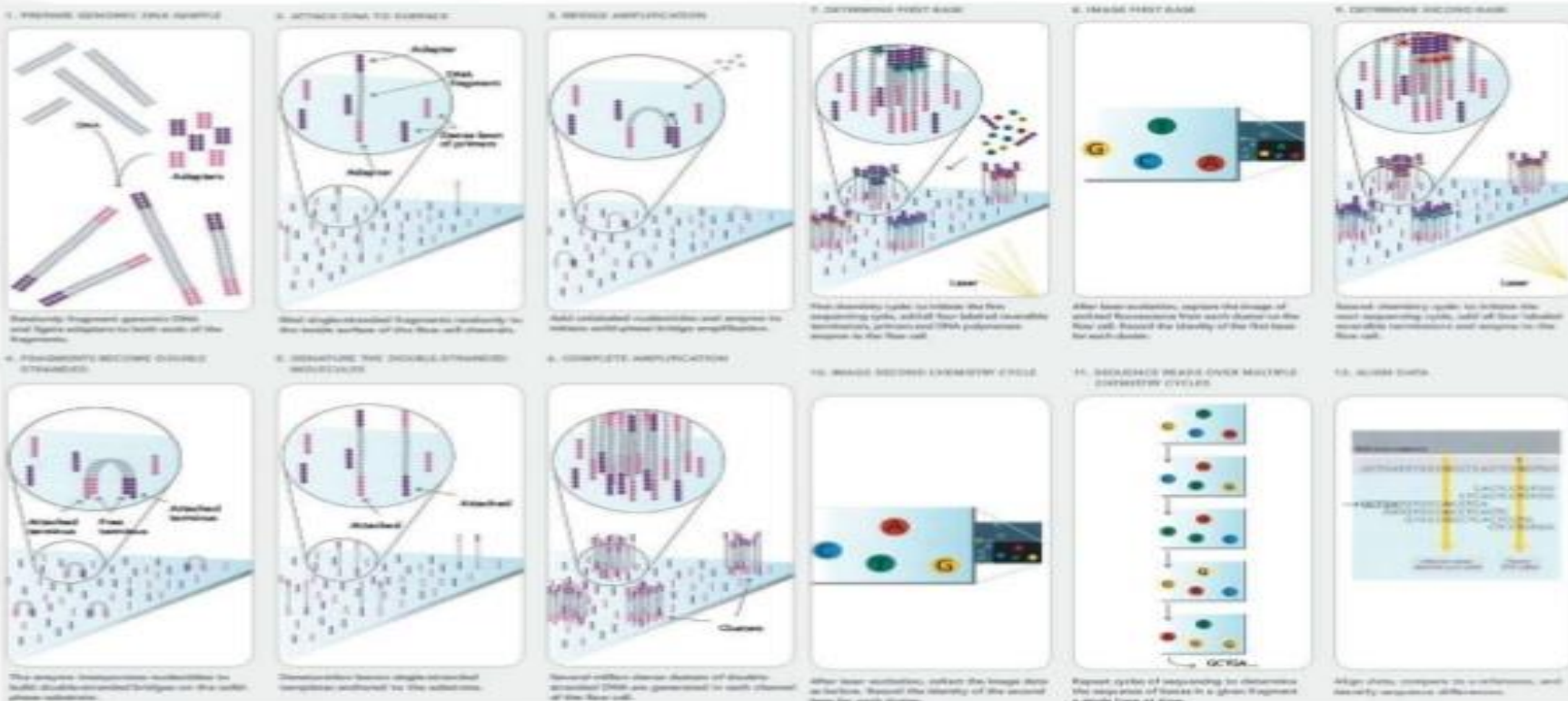
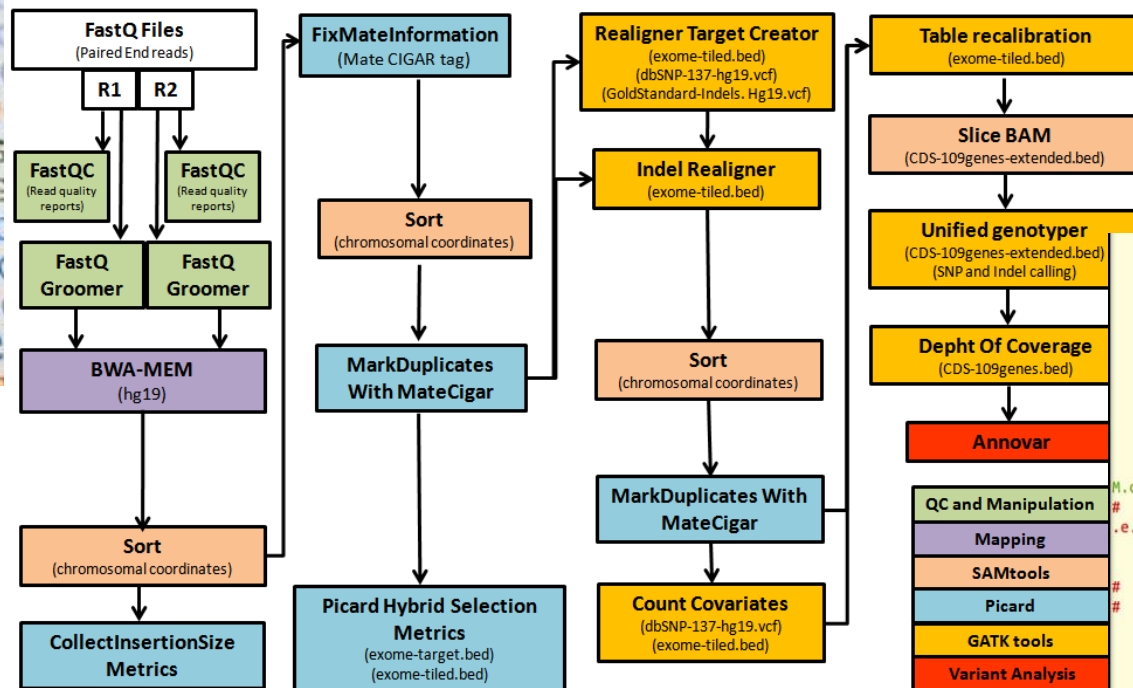


Image retrieved from http://res.illumina.com/documents/products/techspotlights/techspotlight_sequencing.pdf

NIPT – Analyse bioinformatique



```

## 1c. Generate Primary Full Sample BAM
my $PrimaryMergeID = '';
open OUT, ">$datadir/tmp_binaries/$sample/$sample.Make.Primary.BAM.sh";
print OUT "#!/usr/bin/env bash\n";
print OUT "#SBATCH --mail-type=ALL\n";
print OUT "#SBATCH --mail-user=$admin\n";
print OUT "#SBATCH --workdir=$datadir\n";
print OUT "#SBATCH --ntasks=1\n";
print OUT "#SBATCH --cpus-per-task=2\n";
print OUT "#SBATCH --mem-per-cpu=4000\n";
print OUT "#SBATCH --job-name=NIPT.$sample.mkpBAM\n";
print OUT "#SBATCH --output=$datadir/Job_Output/$sample/NIPT.$sample.Make.Primary.BA\
M.o.txt.%j\n";
print OUT "#SBATCH --error=$datadir/Job_Output/$sample/NIPT.$sample.Make.Primary.BAM\
.e.txt.%j\n";
print OUT "#SBATCH --export=ALL\n";

print OUT "#SBATCH -p NIPT\n";
print OUT "#SBATCH --account=NIPT\n";
print OUT "#SBATCH --dependency=afterok:$.substr($samseids,0,-1).\".n\";
print OUT "echo 'Running on : ' `hostname`\n";
print OUT "echo 'Start Time : ' `date`\n";
print OUT "\n";
# the merge commands
if (scalar(@fq) > 1) {
    print OUT "## merge using picard.\n";
    print OUT "echo 'Command:\n";
    print OUT "echo '=====\n";
    print OUT "echo \"$basedir/Binaries/sun-jre-7/bin/java -Xmx4g -XX:-UsePerfDa\
ta -XX:-UseParallelGC -Djava.io.tmpdir=$tmpdir/ -jar $basedir/Binaries/picard-tools-1.78/Mer\
geSamFiles.jar VALIDATION_STRINGENCY=SILENT TMP_DIR=$tmpdir/ USE_THREADING=true SORT_ORDER=c\
oordinate ASSUME_SORTED=false $mergein OUTPUT=$datadir/tmp_files/$sample/$Primarybam CREATE_\
INDEX=true\".n\";
  
```

NIPT – Rapports



CHU de Liège
Sart Tilman - Bât B 35
B-4000 Liège
tel: 04 366 40 06
fax: 04 366 29 74
Agrém. #: 8.62990.19.996

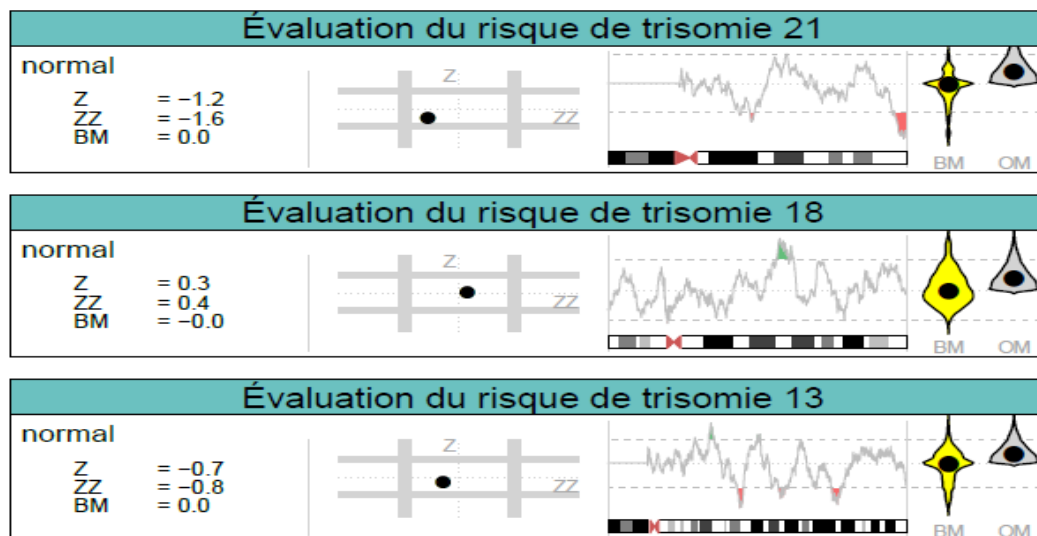
Identification Patiente:

Nom, Prénom V
Date de naissan

Date de réception 24/01/2017
Date Run 28/01/2017
Code barre S12

Résultats Test Prénatal Non-Invasif (NIPT)^{1,2}

Qualité du test	Déviati	#Reads	#ReadsChrY	FF(ChrX)	FF(ChrY)	SeqFF	Sexe Foetal
Réussi	0.68	13,906,427	3,669	7.9%	8.4%	7.7%	mâle



NIPT – Indications

- **À partir de la 10^{ème} semaine de grossesse.**
- **Dans l'une des situations suivantes :**
 - Mère âgée de 36 ans ou plus.
 - Confirmation du résultat d'un test combiné suggérant un risque accru de trisomie 21, 18 ou 13 pour le bébé (risque $>1/???$).
 - Grossesse antérieure avec une trisomie 21, 18 ou 13.
 - Anxiété (demande personnelle de la mère sans indication médicale)
- **Depuis 01/07/17 : toutes les grossesses en Belgique**
 - Art. 33bis ñ code 565611 (B6100) → 2019: TM: 8,68 ü - TP: 254,57ü
 - Dépistage prénatal de la trisomie 21 par une méthode de biologie moléculaire sur un prélèvement sanguin de la mère à partir de la 12^{ième} semaine de grossesse (Maximum 1) (Règle de cumul 4) (Règles diagnostiques 23 et 24)

NIPT – Contre-Indications

- **Anomalies échographiques du bébé (dont NT >3,5 mm)**
- **Si la mère a subi l'une des thérapies suivantes dans les trois mois avant la réalisation du test :**
 - Transfusion sanguine
 - Thérapie par cellules souches
 - Immunothérapie
 - Transplantation d'organe
- **Si la mère a elle-même une anomalie chromosomique**
- **Si la mère est atteinte d'un cancer**

- **Dans chacun de ces cas, un diagnostic prénatal invasif est recommandé.**

Limitations

NOT a Diagnostic test **BUT** **IMPROVED screening**

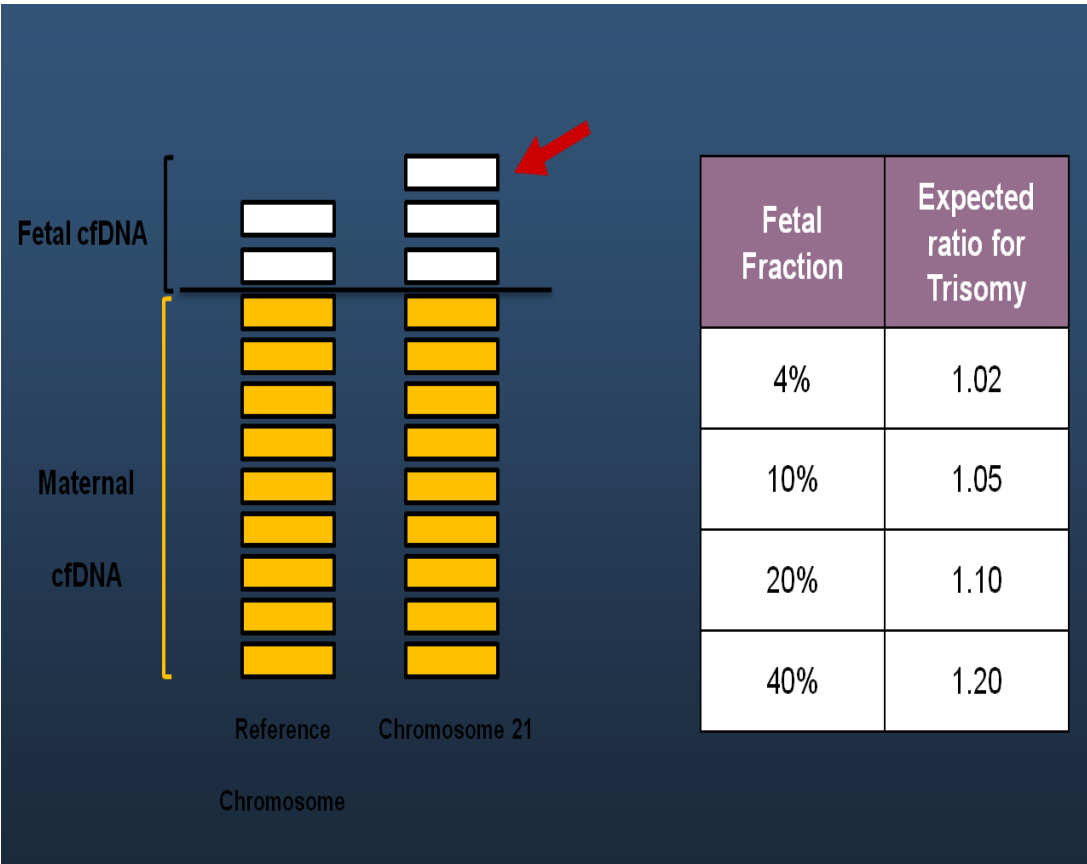
False Negative NIPT:

- Too little fetal DNA (usually reported as failed)
- Mosaicism confined to the fetus.

False positive NIPT:

- Placental mosaicism
- Vanishing twin
- Maternal karyotype abnormality
- Neoplasia ñ apoptosis of cancer cells, aneuploidy common

Importance de la fraction foetale



➤ Fraction fœtale (FF)

- Min 8% pour bonne performance
- Influencée par AG, BMI maternel, type d'anéuploïdie

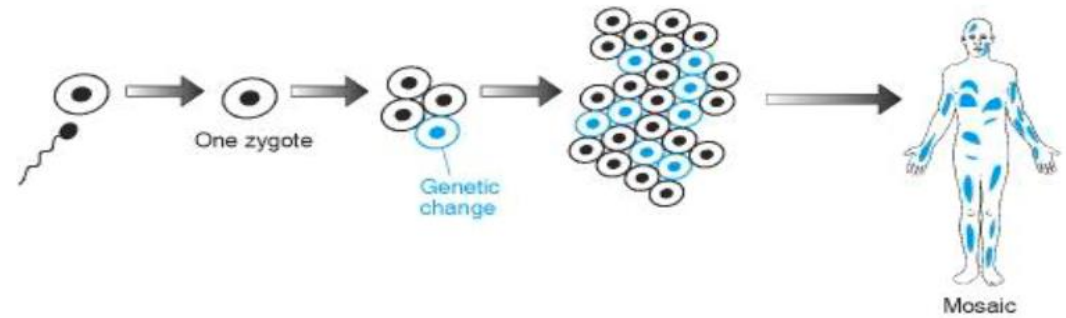
➤ Triploïdie

- Fraction fœtale plus faible
- Non identifié par méthodes non-SNP

➤ Jumeaux

- Chaque fœtus a une FF différente
- **Increased no call rate**
- **If discordant for sex or aneuploidy**
 - **10-15% FF < 4%**
 - **Increased false negative rate**

Mosaïcisme



- Présence chez un individu de deux ou plusieurs patrimoines génétiques différents dérivant du même zygote = une anomalie génétique POST-ZYGOTIQUE
- Souvent associé à un phénotype atténué



- **Confiné au placenta**
 - Follow-up recommandé
 - Amniocentèse préférée au prélèvement de villosités choriales ?
- **Mosaïcisme fœtal**
 - Identification sujette à caution
- **Mosaïcisme maternel**
 - Séquencer les leucocytes maternel (buffy coat) pour déterminer une éventuelle anomalie chromosomique maternelle (1 / 3000)

Jumeau évanescent (vanishing twins)

- 3% des grossesses sont gémellaires
 - 5-36 % avec VT (décès in utéro, résorption fœtale)
 - Résultats discordants
 - cffDNA observable 6-8 semaines après décès in utero

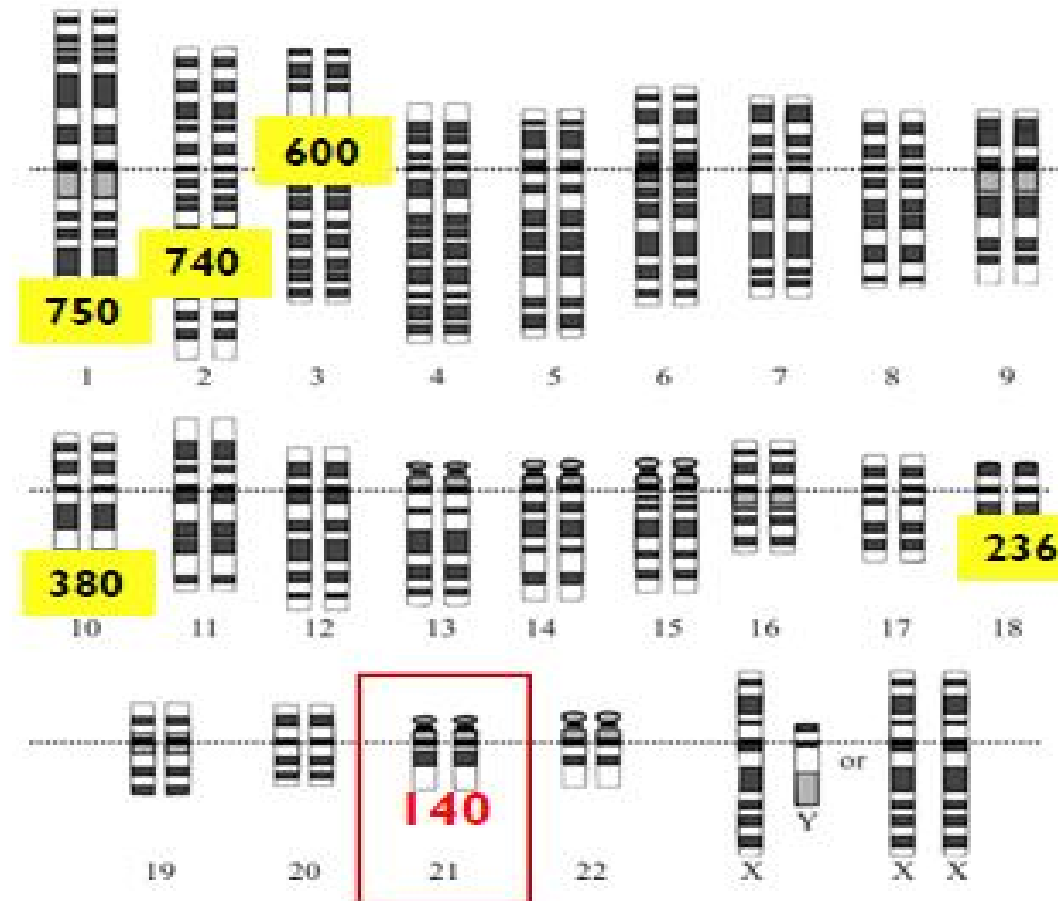
NIPT – Comptage des fragments

La technique: Femme normale

Imaginons: analyser 10'000 fragments d'ADN chez une femme 46,XX

- Amplification par PCR
- Séquençage
- ...et on obtient ceci:

140 (chr 21)
10'000
(1.40%)
= 2 x chr 21

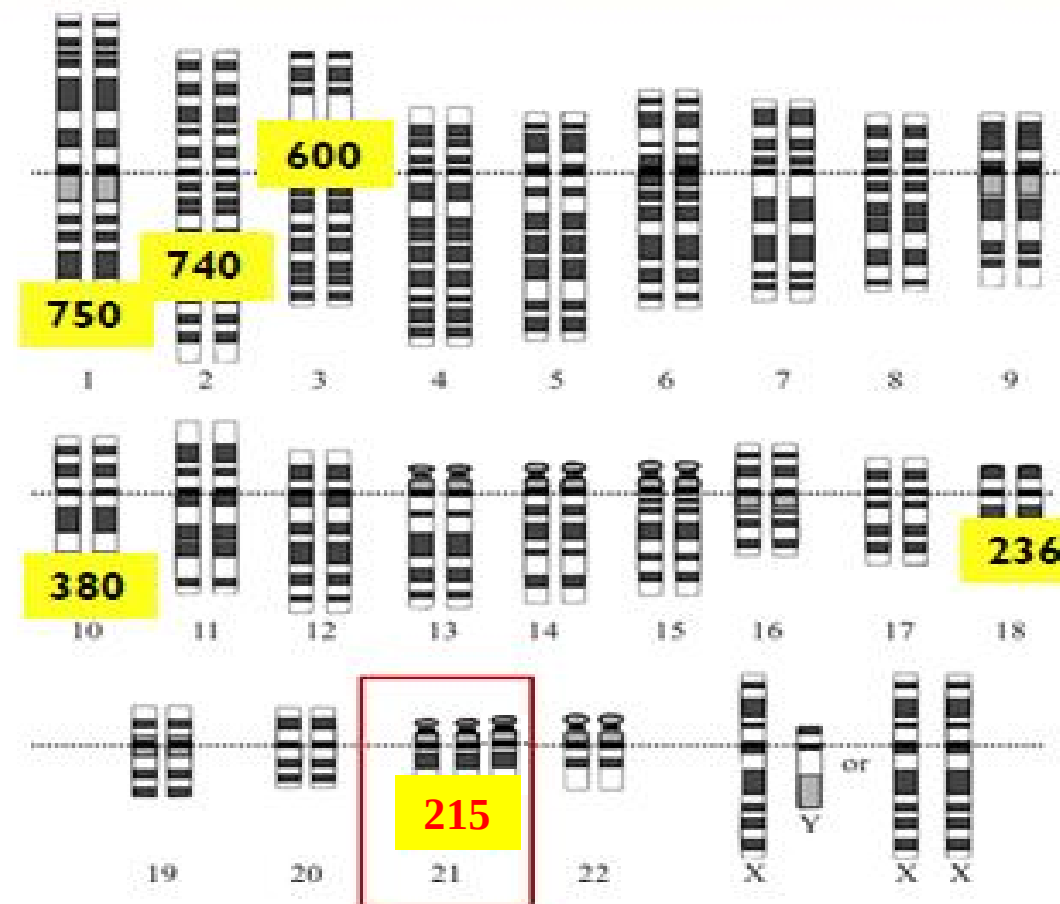


NIPT – Comptage des fragments

La technique: Femme trisomique

- On fait la même chose avec une femme trisomique (47,XX+21)
- Cette fois on va avoir:

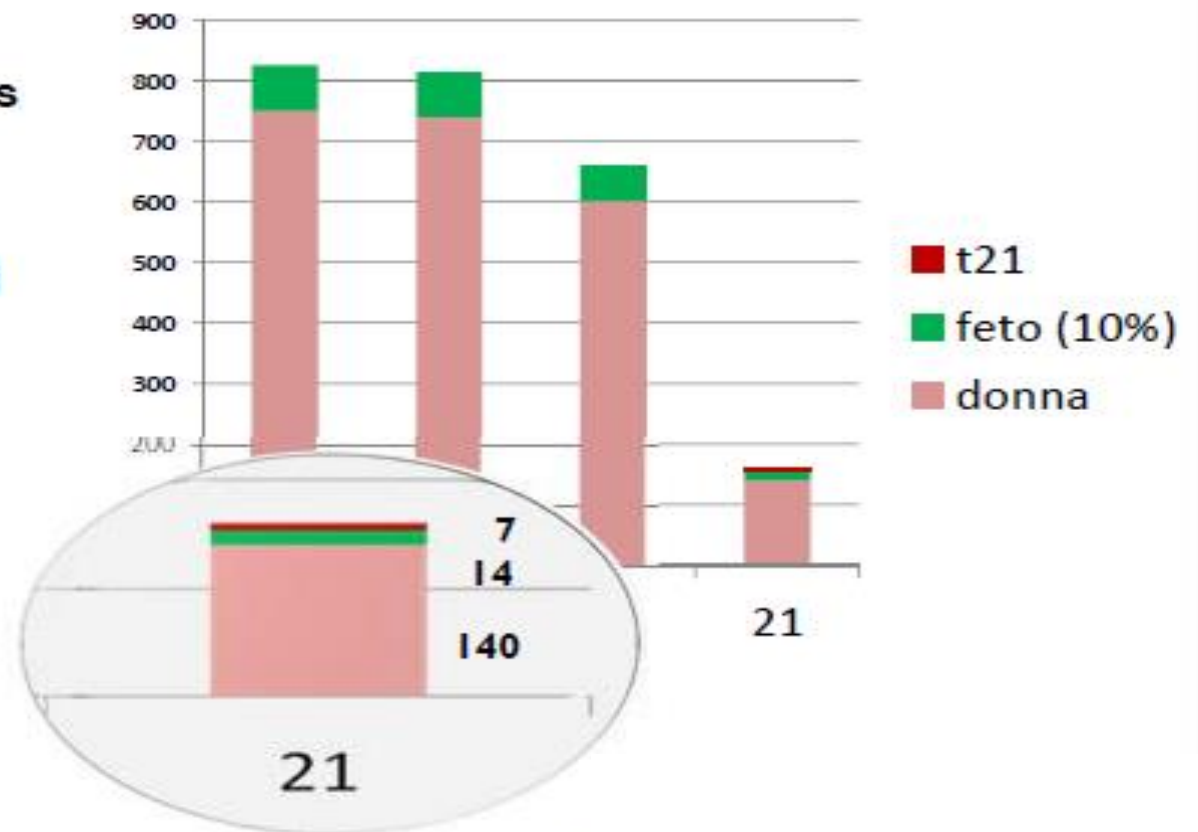
215 (chr 21)
10'000
(2.10%)
= 3 x chr 21



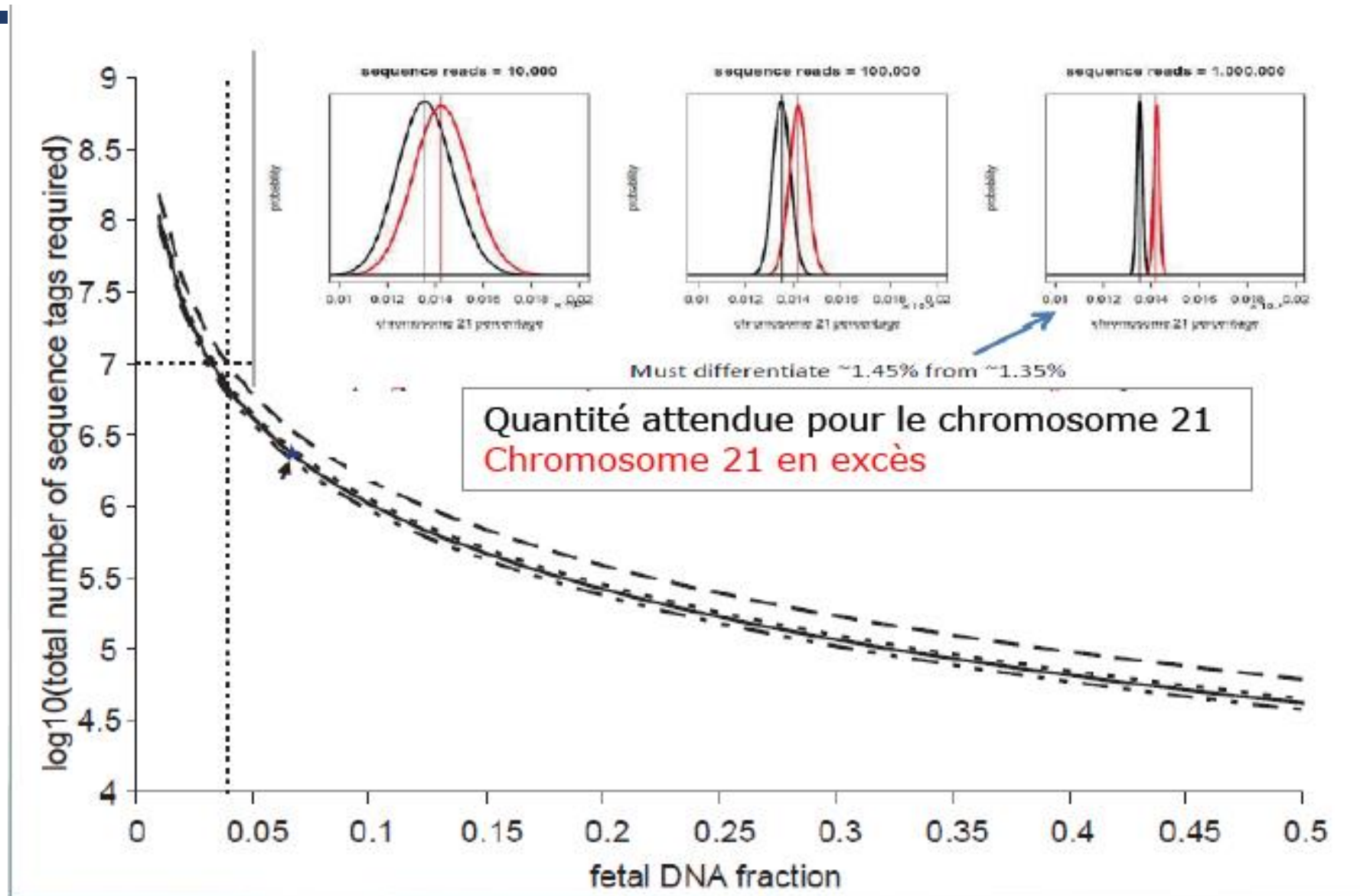
NIPT – Comptage des fragments

Femme enceinte d'un fœtus trisomique

- Femme normale
140 = 1.40% des séquences
 - Femme trisomique
210 = 2.10%
 - Femme normale avec fœtus normal
154 = 1.40%
 - Femme normale avec fœtus trisomique
161 = 1.46%
- La différence est de 0.06%



NIPT – Comptage des fragments



Z-Score et ZZ-Score

➤ % du Chr21 par rapport aux autres Chr

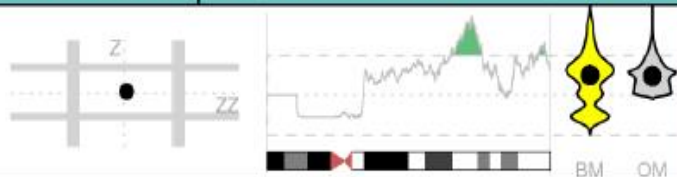
$$Z = \frac{\bar{x}(GR) - \mu(GR)}{\sigma(GR)}$$

- μ et σ sont calculés sur un set de normalisation
- GR est le compte ajusté et corrigé pour le GC
 - par chromosome complet (indiqués à gauche de chaque figure)
 - par fenêtre glissante (5Mb, glissade de 50kb)

Évaluation du risque de trisomie 21

normal

Z = 0.2
ZZ = 0.1
BM = 0.7



➤ Chr 21 du patient est-il normal par rapport aux autres Chr du patient ?

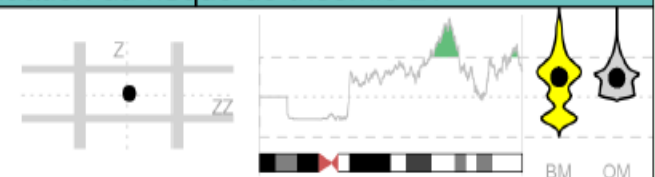
$$ZZ = \frac{\bar{x}(Z) - \mu(Z)}{\sigma(Z)}$$

- μ et σ sont calculés sur un set de normalisation
- Z est le Zscore précédent
 - par chromosome complet (indiqués à gauche de chaque figure)
 - par fenêtre glissante (5Mb, glissade de 50kb)

Évaluation du risque de trisomie 21

normal

Z = 0.2
ZZ = 0.1
BM = 0.7



Autres approches NIPT

NGS-based NIPT

NIPD clinical study	Technology	Excluded cases	Sensitivity	Specificity	Abnormalities tested	Price
BGI <i>NIFTY</i>	NGS	7.1%	100%	99.6%	13, 18, 21	-
Sequenom <i>MaterniT21 PLUS</i>	NGS	9%	92-99%	>99%	13, 18, 21, X, Y, microdeletions and trisomies 16 & 22	\$2900
Ariosa Diagnostics <i>Harmony</i>	Targeted NGS	0	80-99%	>99%	13, 18, 21	\$795
Illumina/Verinata <i>verifi</i>	NGS	2.8% (unclassified)	78.6-99%	100%	13, 18, 21, X, Y	\$1200
Natera <i>Panorama</i>	Targeted NGS	5.4%	96-99%	100%	13, 18, 21, X, Y, microdeletions	\$1495

Adapted from Jiang et al. Nature Medicine 2013

Exemples – Tri 21

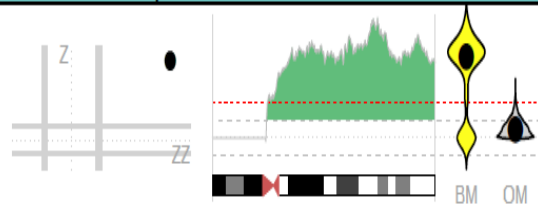
Résultats Test Prénatal Non-Invasif (NIPT)^{1,2}

Qualité du test	Déviati standard	#Reads	#ReadsChrY	FF(ChrX)	FF(ChrY)	SeqFF	Sexe Foetal
À évaluer	1.61	27,089,572	11,195	15.6%	13.4%	11.7%	mâle

Évaluation du risque de trisomie 21

trisomie

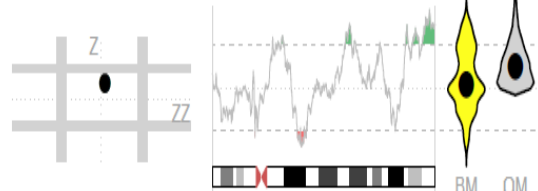
■ Z	= 16.8
■ ZZ	= 10.1
■ BM	= 7.1
■ OM	= 0.8



Évaluation du risque de trisomie 18

normal

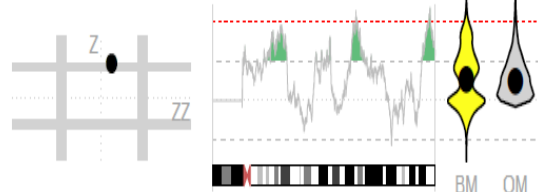
Z	= 1.5
ZZ	= 0.3
BM	= 0.1



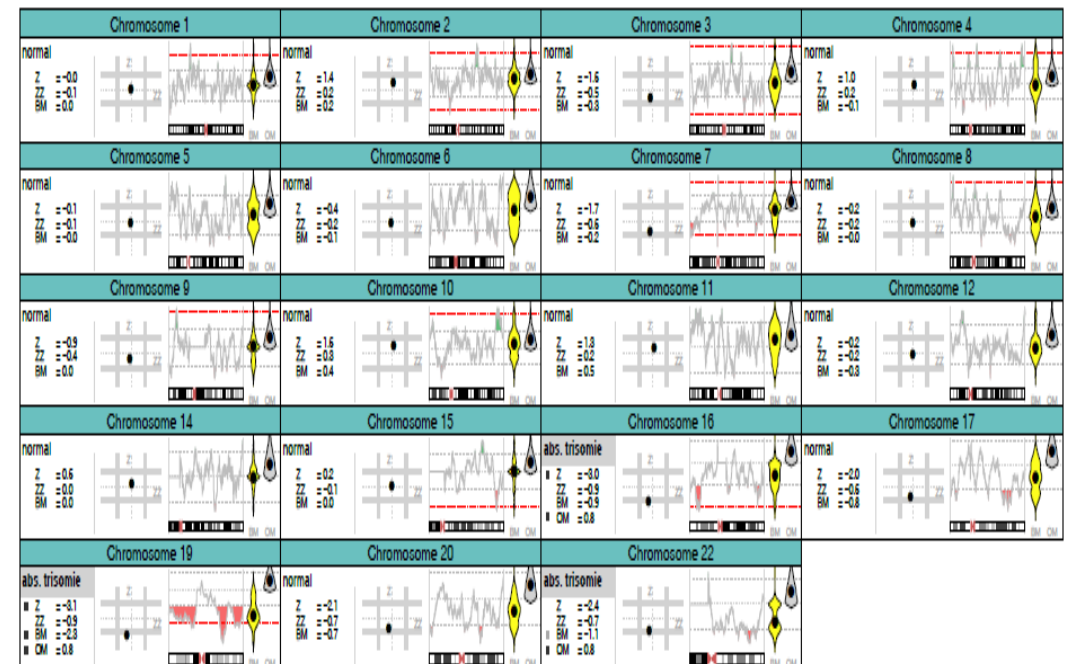
Évaluation du risque de trisomie 13

abs. monosomie

■ Z	= 3.2
■ ZZ	= 0.7
■ BM	= 0.8
■ OM	= 0.8

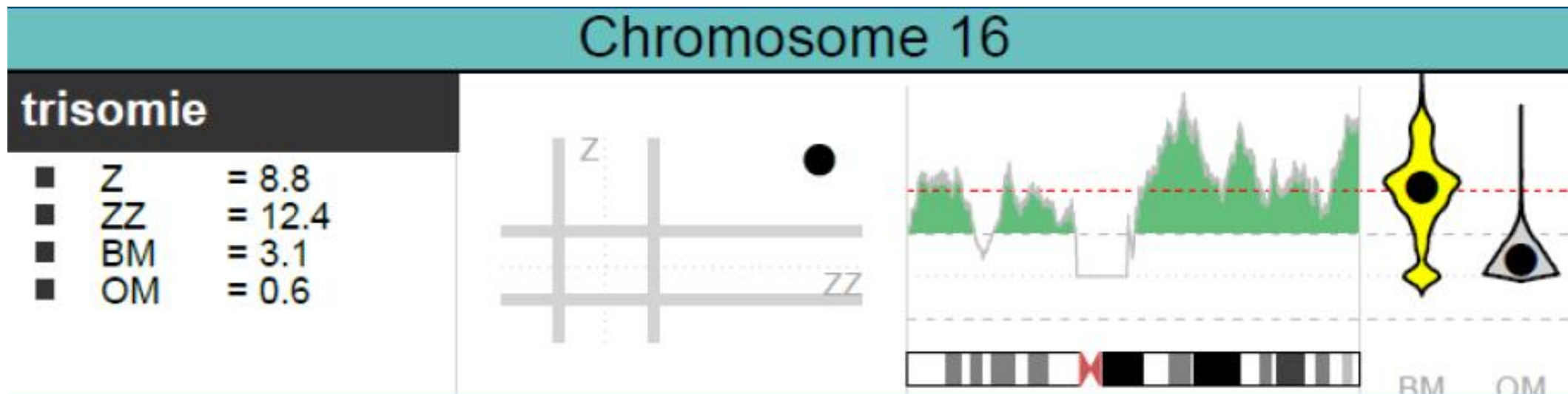


Autres autosomes



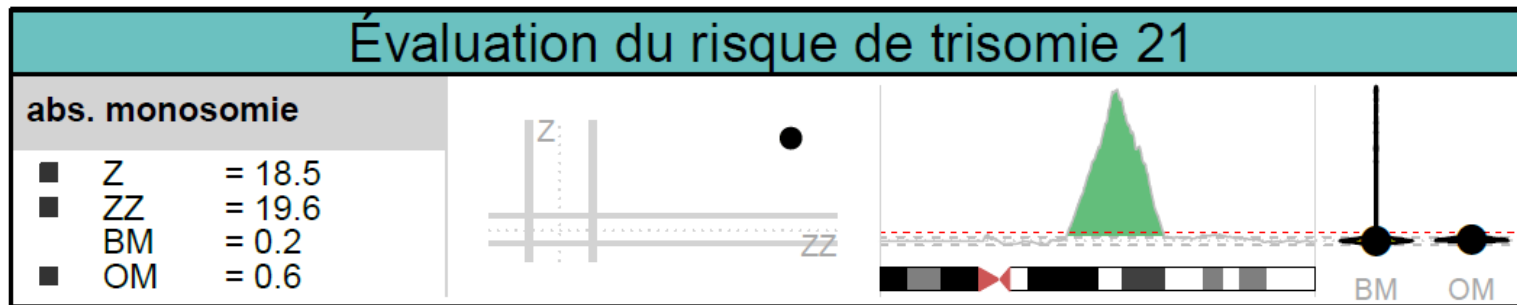
Pros/ Cons pangenomic NIPT

1. Identification of other aneuploidy than 21, 13 & 18.
i.e. Mosaic Trisomy 16



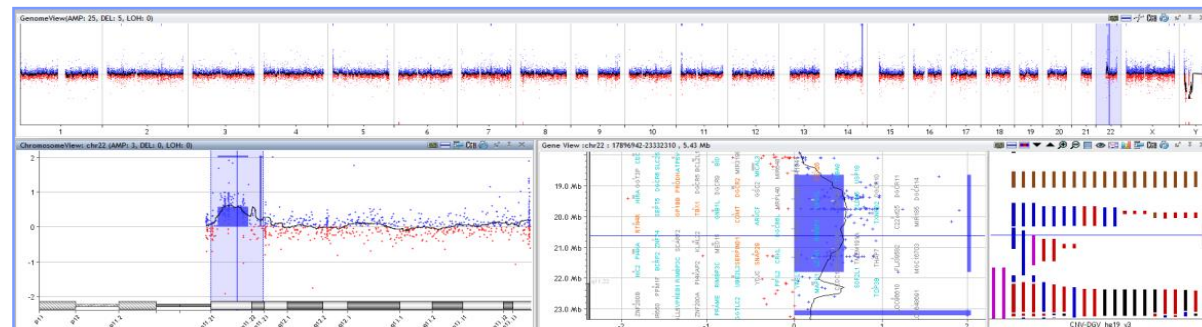
2. Identification of CNV

CNV maternel

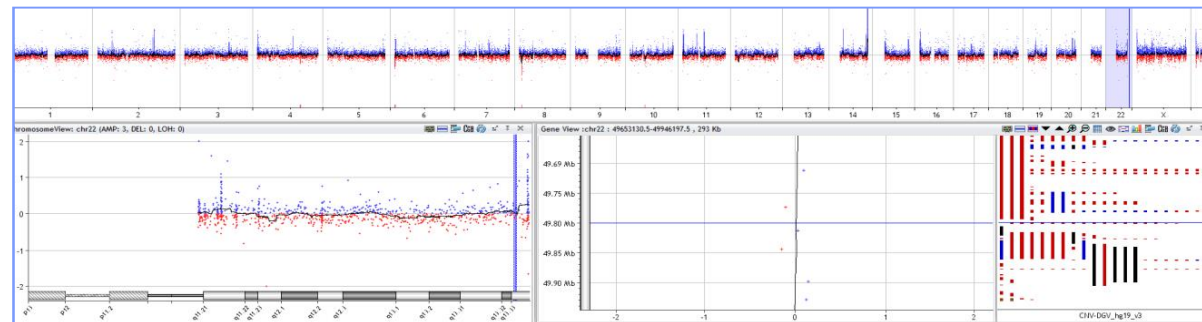


➤ CNV maternel (3.15 Mb) détecté par NIPT

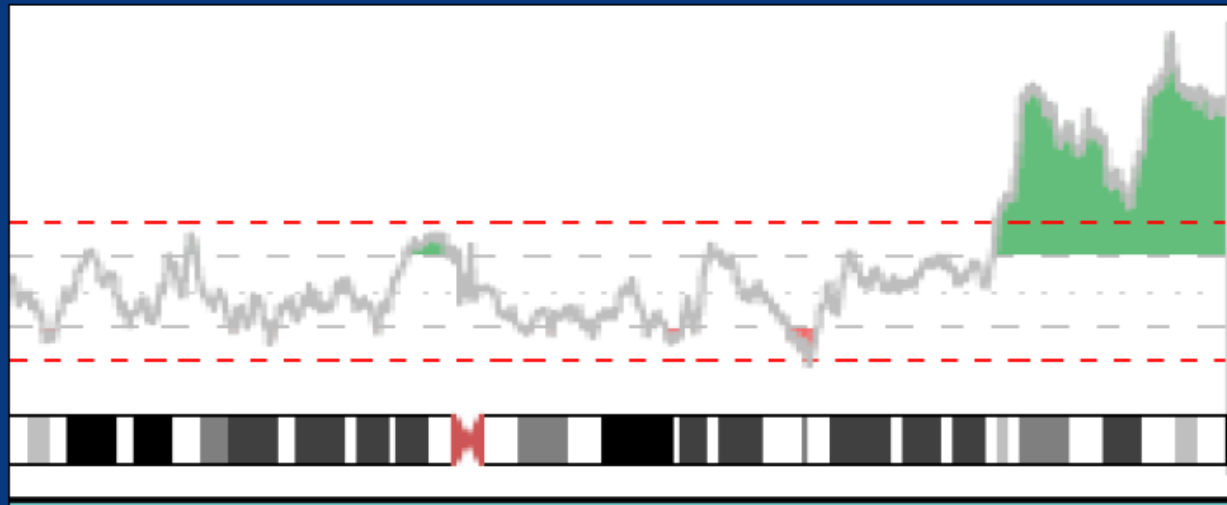
aCGH maman



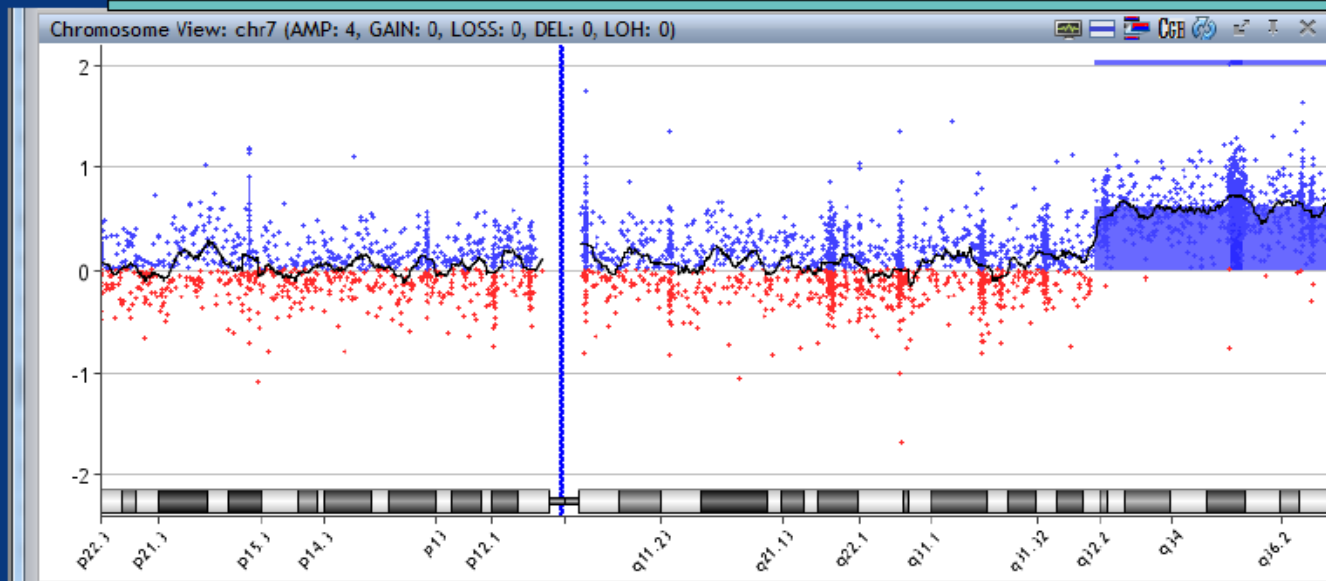
aCGH foetus



CNV foetal 1

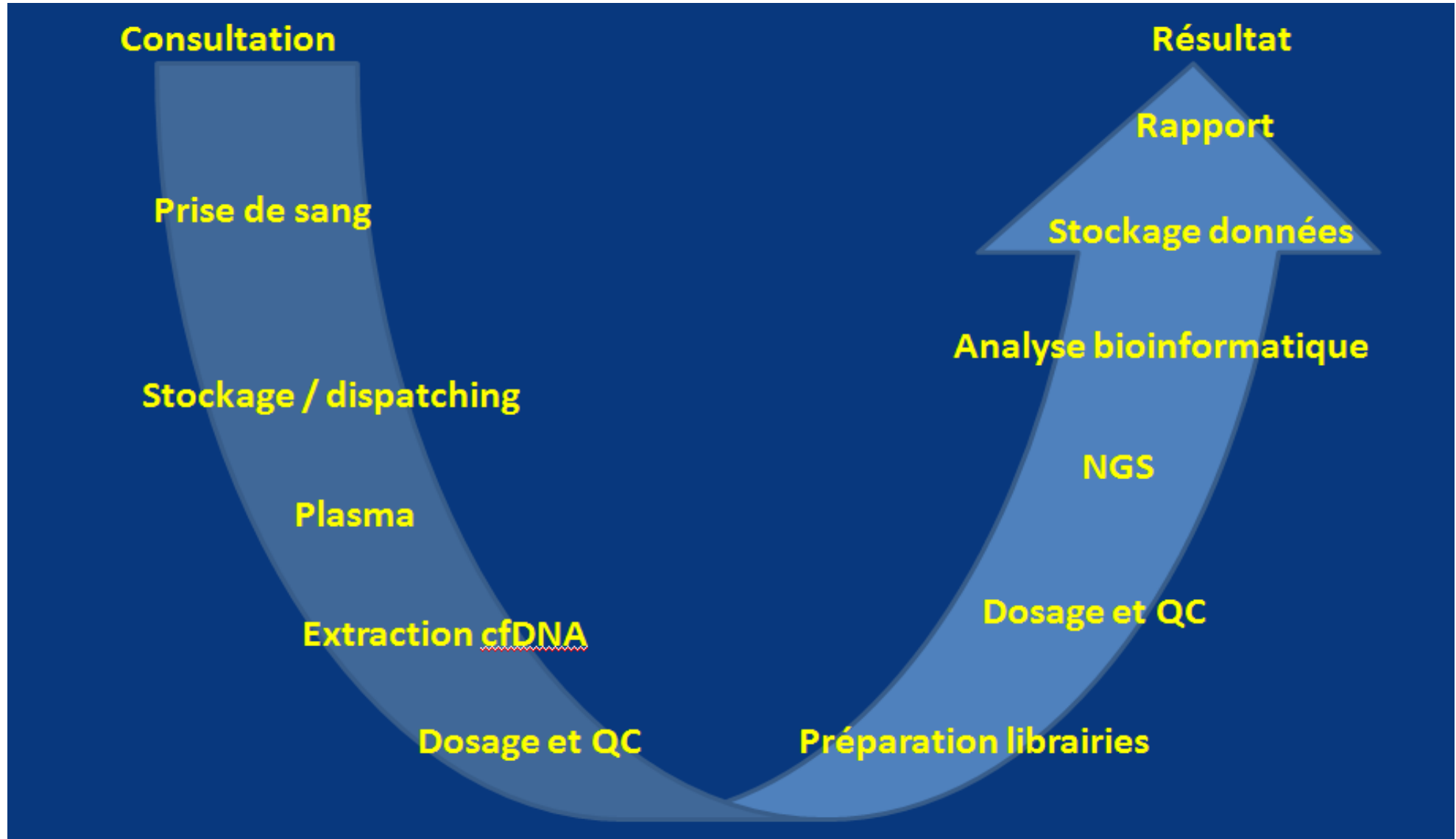


NIPT 14-180320-0001
Chromosome 7



PLA 14-180416-0032
Duplication de 30.7 Mb dn
7q32.1q36.3

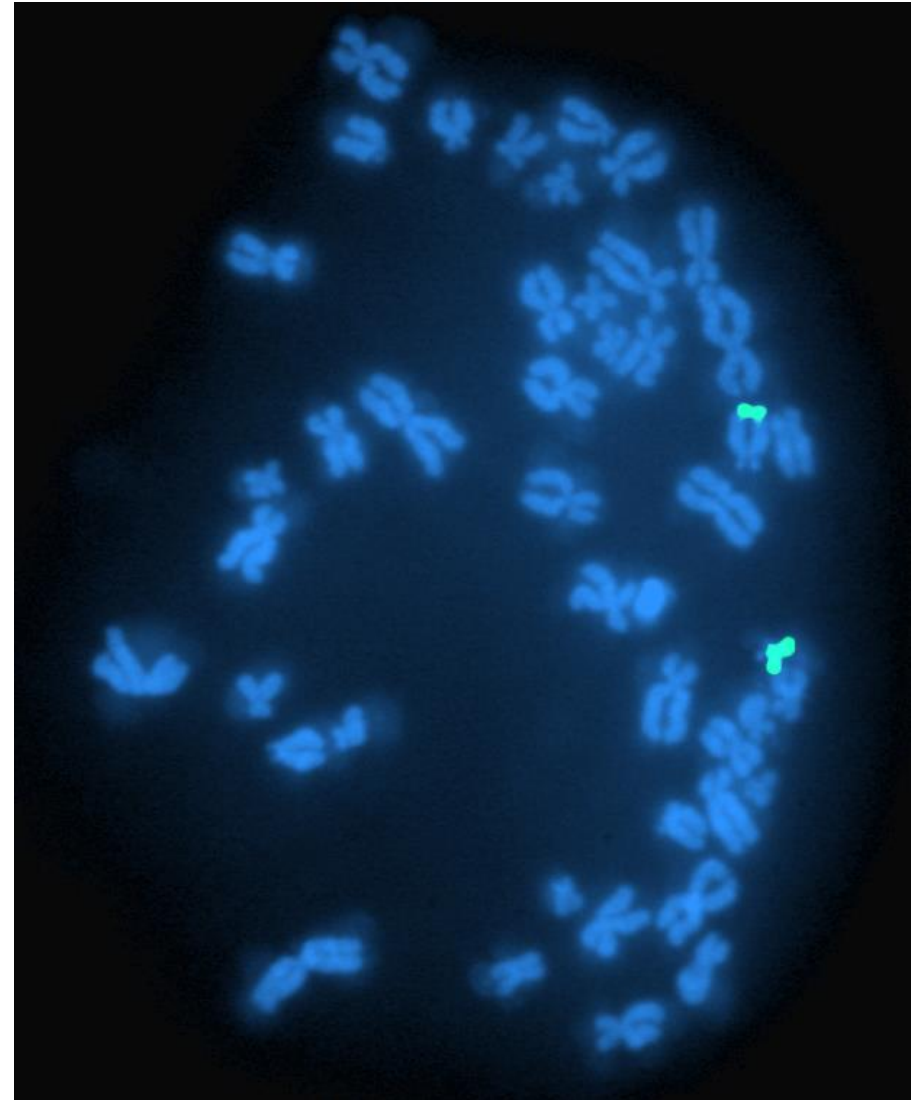
Incidental findings 1



Incidental findings 1

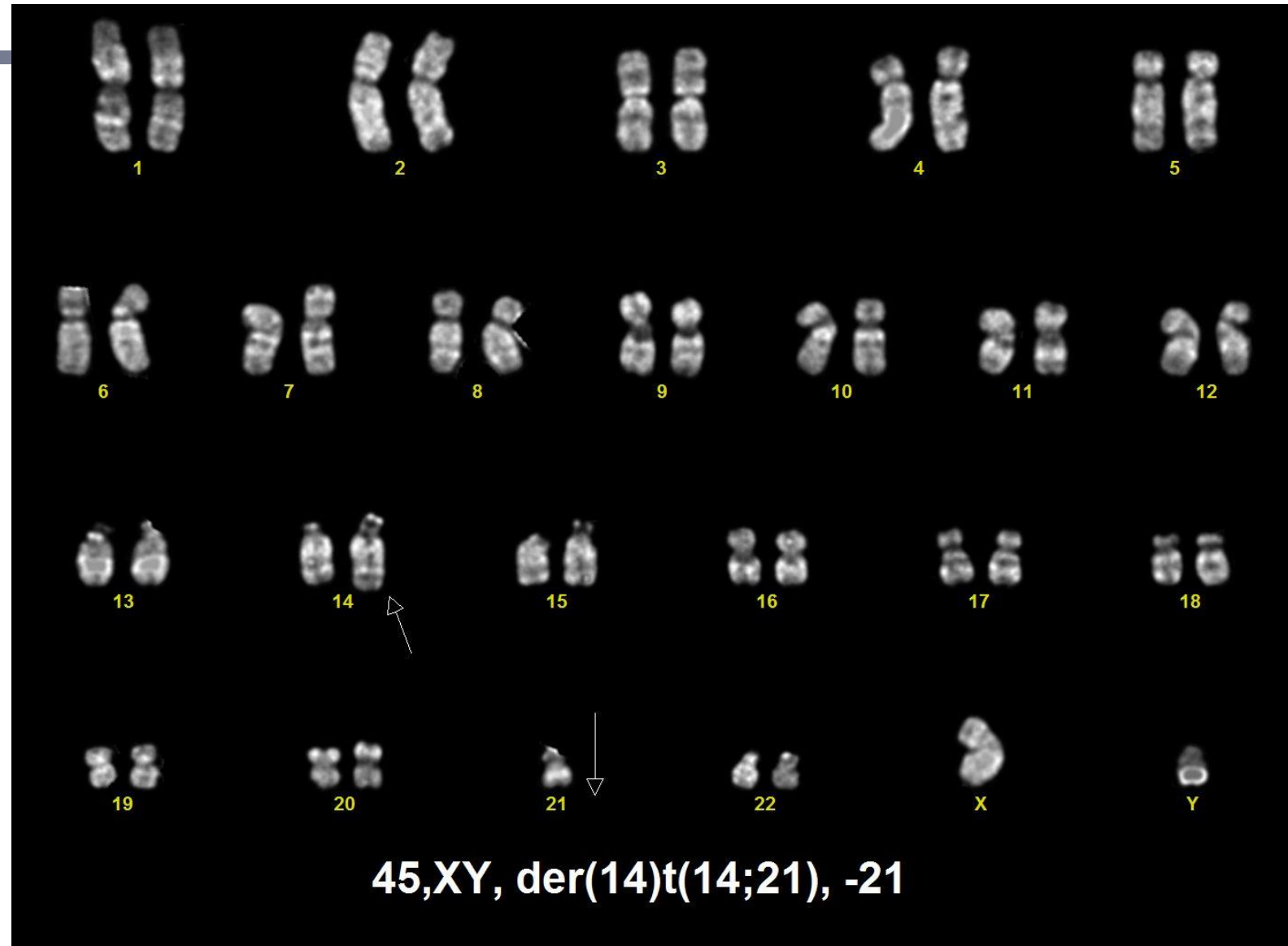
- Naissance du bébé à 38 SA: normal
- Collecte des quadrants placentaires

FISH Chr21



Incidental findings 1

- Placental quadrants
Karyotype

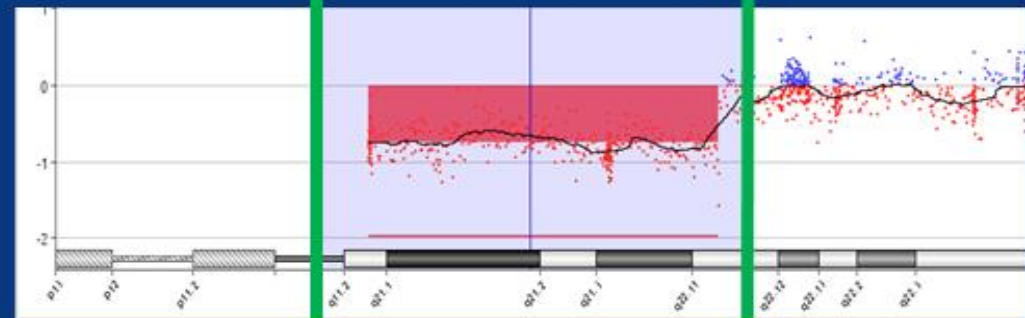
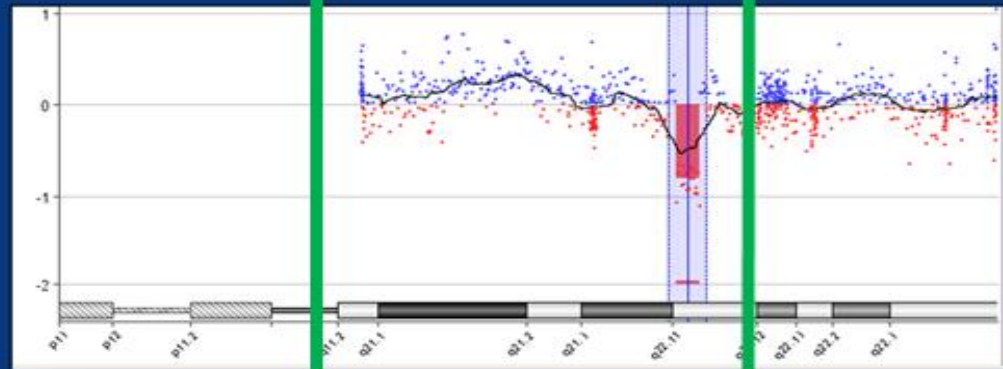
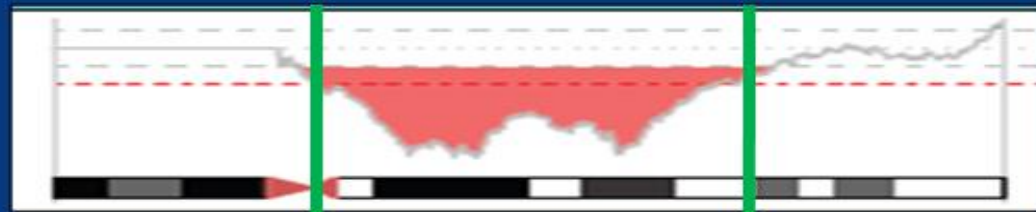


Incidental findings 1

NIPT

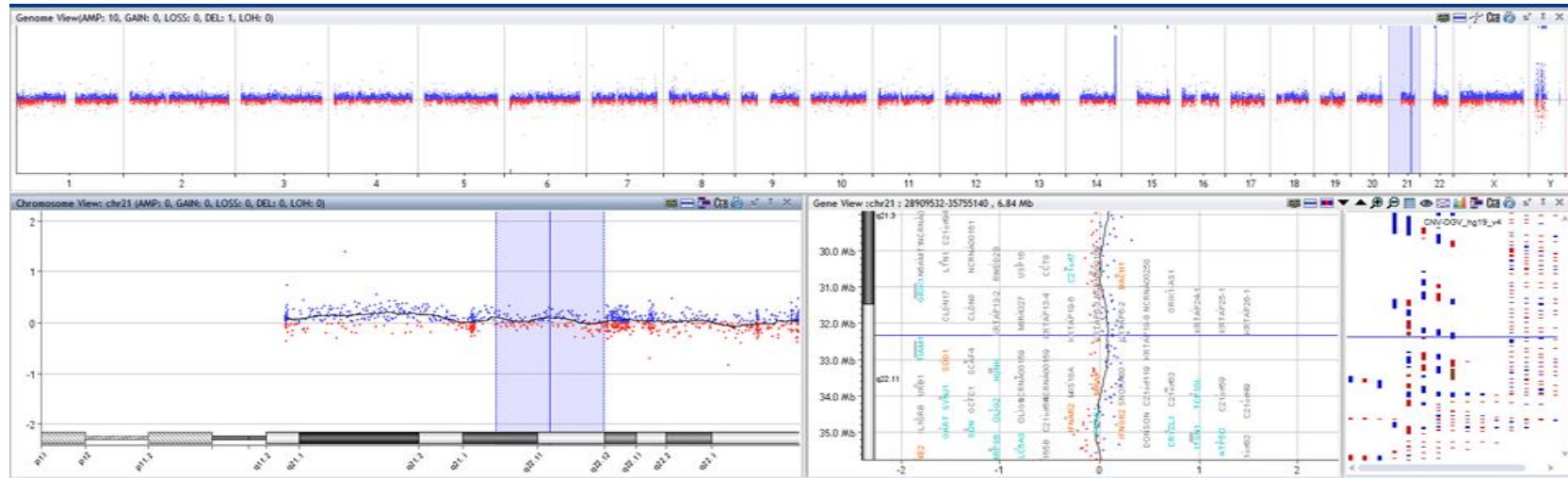
CGH array amniotic cells :
arr(1-22,X)x2

CGH array quadrant 2 :
arr[hg19]
21q11.2q22.11(15485008-
32848659)x1



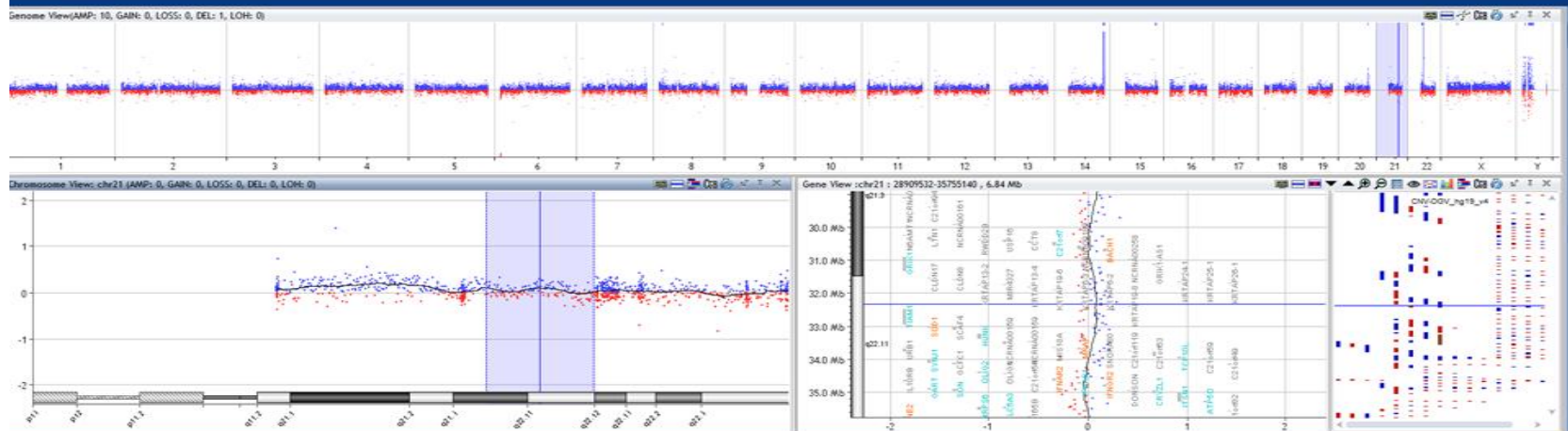
Incidental findings 1

➤ aCGH ADN maman



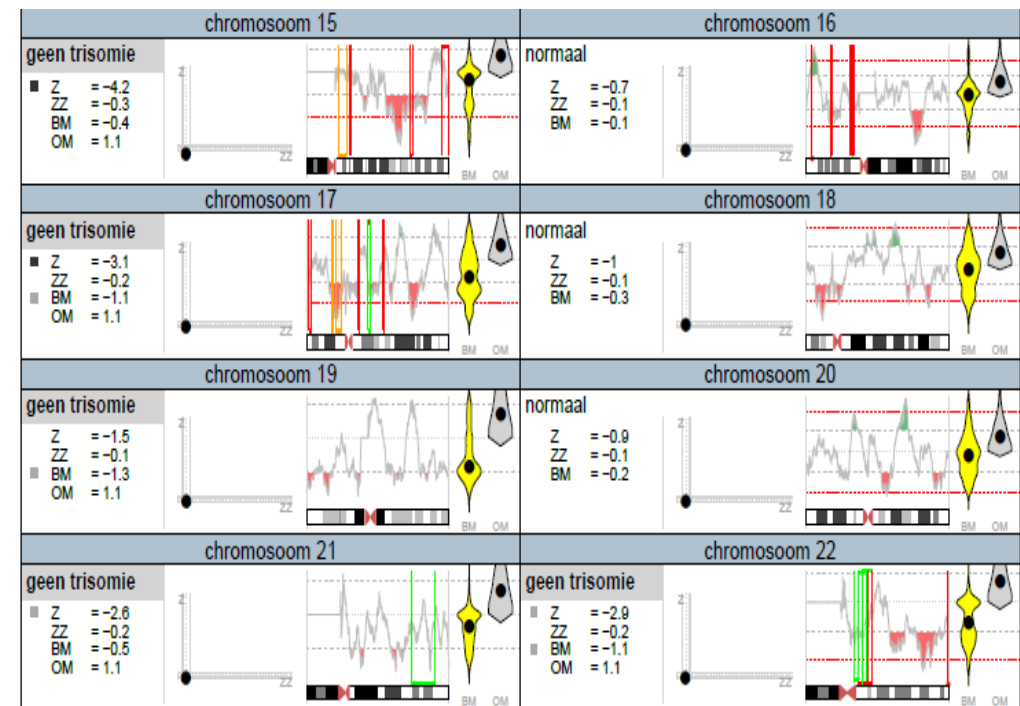
arr(1-22,X)x2

➤ aCGH ADN patient



arr(1-22,X)x2

Néoplasie maternelle ?



Echec NIPT – SeqFF

Résultats Test Prénatal Non-Invasif (NIPT)^{1,2}

Qualité du test	DéviatiOn standard	#Reads	#ReadsChrY	FF(ChrX)	FF(ChrY)	SeqFF	Sexe Foetal
Échec	0.92	15741156	1829	2.9%	3.3%	2.9%	mâle

Résultats Test Prénatal Non-Invasif (NIPT)^{1,2}

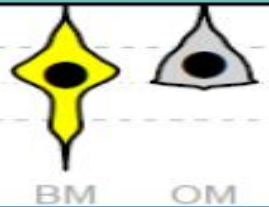
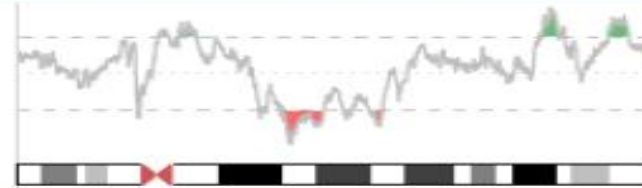
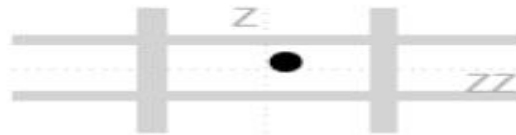
Qualité du test	DéviatiOn standard	#Reads	#ReadsChrY	FF(ChrX)	FF(ChrY)	SeqFF	Sexe Foetal
Échec	1.53	14639967	232	-2.7%	0.7%	2.6%	femelle

NIPT douteux – Absence monosomie

Évaluation du risque de trisomie 18

normal

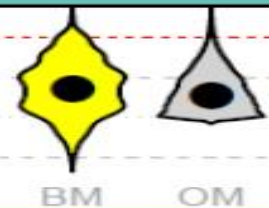
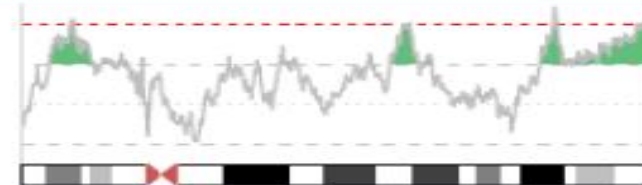
Z	= 0.6
ZZ	= 0.5
BM	= 0.4



Evaluation du risque de trisomie 18

abs. monosomie

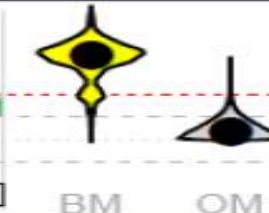
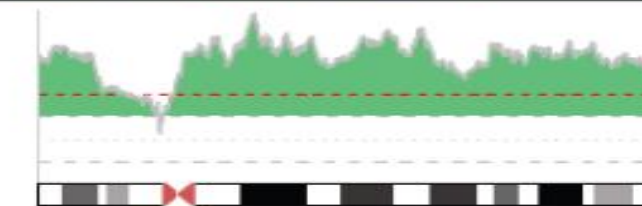
■ Z	= 3.6
■ ZZ	= 2.3
■ BM	= 1.1
■ OM	= 0.9



Évaluation du risque de trisomie 18

trisomie

■ Z	= 16.3
■ ZZ	= 15.2
■ BM	= 5.7
■ OM	= 0.6



Conclusions NIPT

NOT a Diagnostic test BUT IMPROVED screening

False Negative NIPT:

- Too little fetal DNA (usually reported as failed)
- Mosaicism confined to the fetus.

False positive NIPT:

- Placental mosaicism
- Vanishing twin
- Maternal karyotype abnormality
- Neoplasia ñ apoptosis of cancer cells, aneuploidy common

Merci

