

Master Santé Publique 2016-2017

M23S : Biostatistique, Biomathématique, Bioinformatique et Santé

Responsables : Pascal Roy – Delphine Maucort-Boulch

<http://mastersantepublique.univ-lyon1.fr>

Offre de stage : PARCOURS B3S

Service	Service de biostatistique – UMR CNRS 5558 – Equipe Biostatistiques Santé, Université Claude Bernard Lyon 1
Adresse	162, avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03
Chef de service/Directeur	Pr. René Ecochard
Tél	+33 4 72 11 51 53
Fax	+33 4 72 11 51 41
Courriel	rene.ecochard@chu-lyon.fr

Responsable encadrement de l'étudiant	Dr. Claire Bardel
Adresse	162, avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03
Tél	+33 4 782 11 57 54
Fax	+33 4 72 11 51 41
courriel	claire.bardel@univ-lyon1.fr
Adresse du lieu du stage	162, avenue Lacassagne

Co-encadrement de l'étudiant	Pr. Pascal Roy
Adresse	162, avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03
Tél	+33 4 782 11 51 37
Fax	+33 4 72 11 51 41
courriel	pascal.roy@chu-lyon.fr

Titre du stage	Évaluation de la fraction d'ADN foetal circulant dans le sang maternel
-----------------------	---

Sujet détaillé du stage	<p>Contexte</p> <p>Lors de la grossesse, de l'ADN foetal et de l'ADN maternel se retrouvent naturellement librement dans le sang maternel. Les nouvelles technologies de séquençage à haut débit permettent d'amplifier cet ADN ce qui a donné lieu au développement de divers tests de dépistage des anomalies chromosomiques fœtales. Les performances de ces tests de dépistage dépendent en grande partie de la proportion d'ADN foetal parmi l'ensemble de l'ADN présent dans le sang maternel appelée fraction fœtale.</p> <p>Sujet du stage</p> <p>Différentes méthodes ont été développées pour évaluer la fraction fœtale. Dans le cadre du dépistage prénatal non invasif réalisé aux Hopices Civils de Lyon, nous nous intéressons particulièrement aux méthodes suivantes, compatibles avec notre stratégie de séquençage.</p> <p>Trois d'entre elles reposent sur la même stratégie :</p> <ul style="list-style-type: none">• la fraction foetale est tout d'abord déterminée sur des échantillons de sang maternel dans le cas où le foetus est de sexe masculin. En effet, pour ces grossesses, la fraction de chromosome Y permet d'avoir une bonne estimation de la fraction foetale.• un modèle de régression (éventuellement régression pénalisée dans certains cas où un grand nombre de variables explicatives est utilisé) est établi sur cet
--------------------------------	--

	<p>échantillon entre la fraction foetale et une ou plusieurs autres variables mesurables sur tous les échantillons, quel que soit le sexe du fœtus. Pour les méthodes développées par Yu et al (2014) ou Yin et al (2015) , une seule variable est utilisée (le rapport des quantités de fragment d'ADN de tailles données). Pour la méthode de Kim et al (2015), un très grand nombre de variables correspondant à la profondeur de séquençage au niveau de nombreux petits fragments du génome est inclus dans le modèle.</p> <ul style="list-style-type: none"> • le modèle est utilisé pour déterminer la fraction foetale de l'ensemble des échantillons. <p>Récemment, Straver et al. (2016) ont développé une méthode originale basée sur l'étude de la distribution de la position de la 1ère base des fragments d'ADN sur le génome.</p> <p>Le stage consistera à :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1/ Mettre en œuvre différentes méthodes d'estimation de la fraction foetale (au moins 3) sur les données disponibles aux HCL afin de les comparer 2/ Mesurer l'information commune des différentes méthodes dans l'estimation de la fraction foetale à l'aide de modèles à équations structurelles (Skron dal et Rabe-Hesketh), et évaluer l'apport respectif des différentes méthodes dans cette estimation, lorsqu'il n'existe pas de méthode permettant de quantifier de façon exacte la fraction foetale.
--	--

<p>Bibliographie de référence sur le sujet (Max 4 réf)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1/ Straver et al. (2016) Calculating the fetal fraction for non invasive prenatal testing based on genome-wide nucleosome profile. <i>Prenat Diagn.</i> 2016 Jul;36(7):614-21 2/ Kim et al. (2015) Determination of fetal DNA fraction from the plasma of pregnant women using sequence read counts. <i>Prenat Diagn.</i> 2015 Aug;35(8):810-5. 3/ Yu et al. (2014) Size-based molecular diagnostics using plasma DNA for non invasive prenatal testing. <i>PNAS</i>, 111 (23), 8583-8588 4/ Yin et al. (2015) Non invasive detection of fetal subchromosomal abnormalities by semiconductor sequencing of maternal plasma DNA. <i>PNAS</i>, 5/ Skron dal and Rabe-Hesketh, S. (2004). <i>Generalized Latent Variable Modeling: Multilevel, Longitudinal and Structural Equation Models</i>. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC
---	---