

Formation DPNI

Test génétique sur sang maternel et dépistage de la trisomie 21

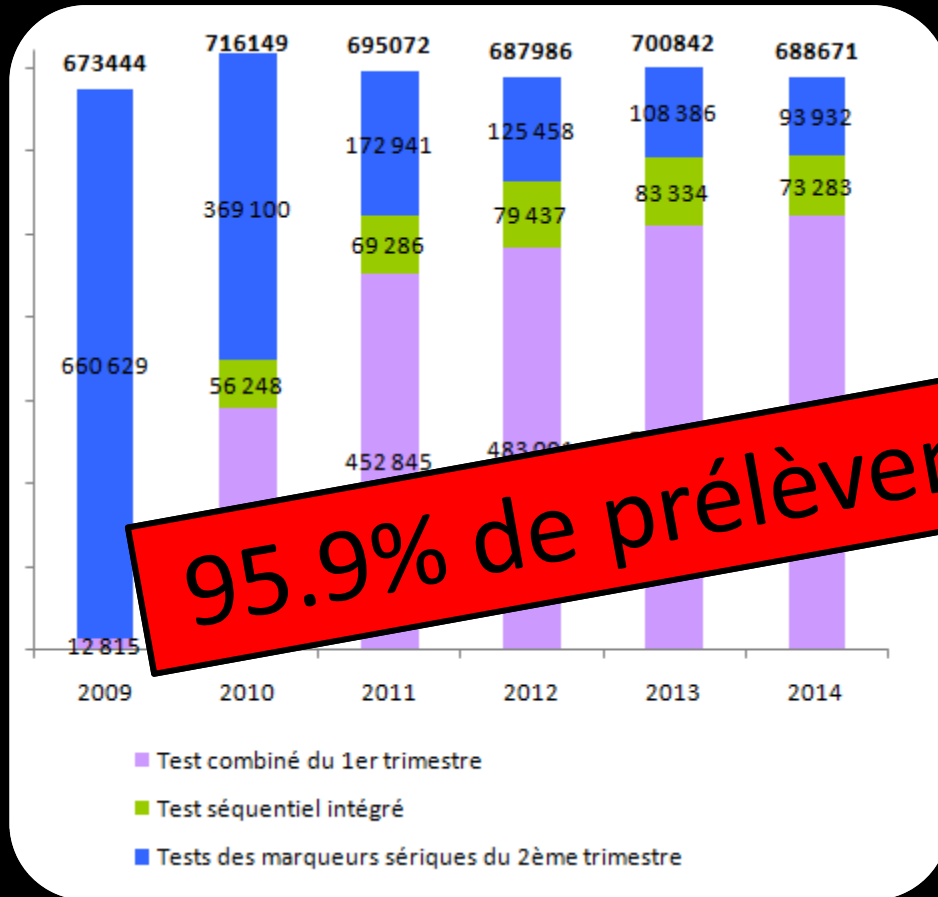
Nicolas Sananès



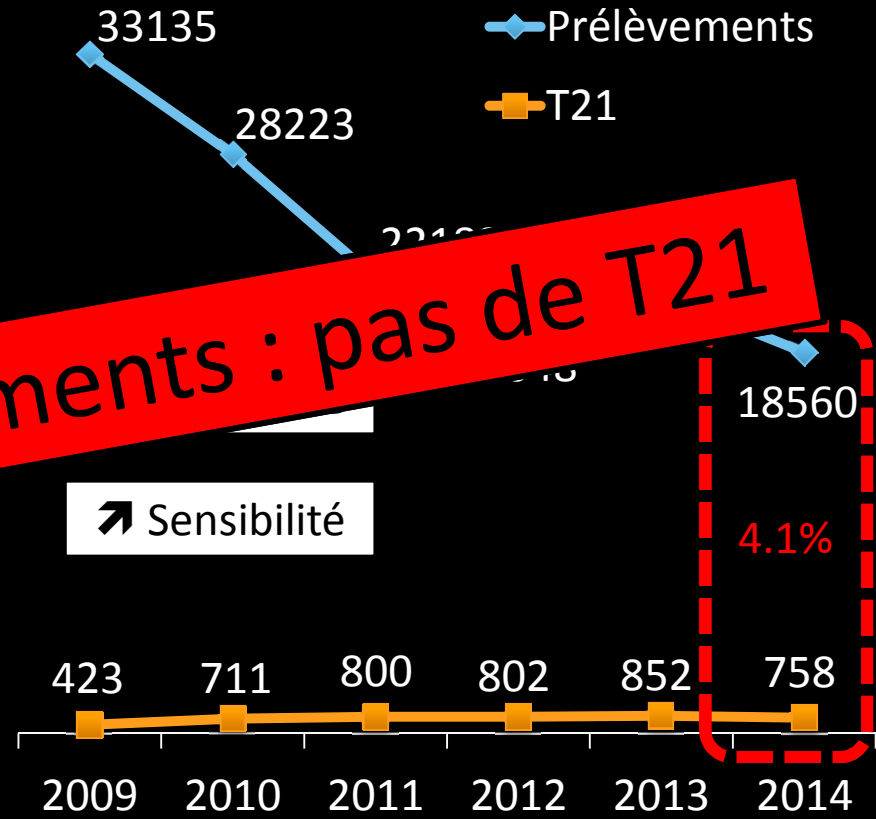
nicolas.sananes@chru-strasbourg.fr



Depuis les MS T1...



95.9% de prélèvements : pas de T21



↗ Sensibilité

Plan

- Performances :
 - En général
 - En fonction du risque
 - Dans certains cas particuliers
- Les patientes / Les soignants
- La polémique actuelle
- En pratique

Plan

- Performances :
 - En général
 - En fonction du risque
 - Dans certains cas particuliers
- Les patientes / Les soignants
- La polémique actuelle
- En pratique

Aspects techniques du TGNI

MPS

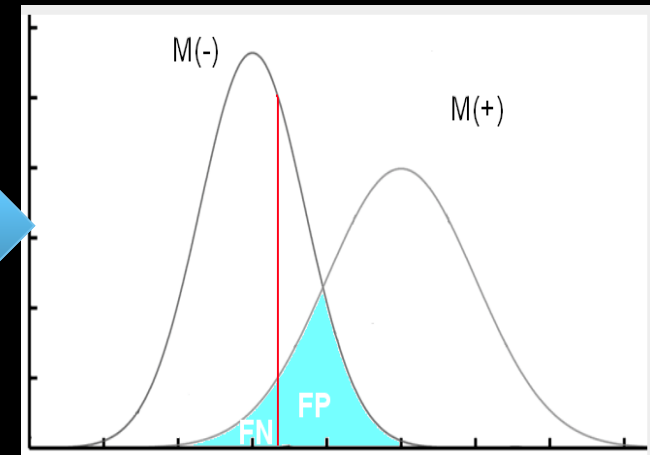
10% ADN foetal circulant



Séquençage

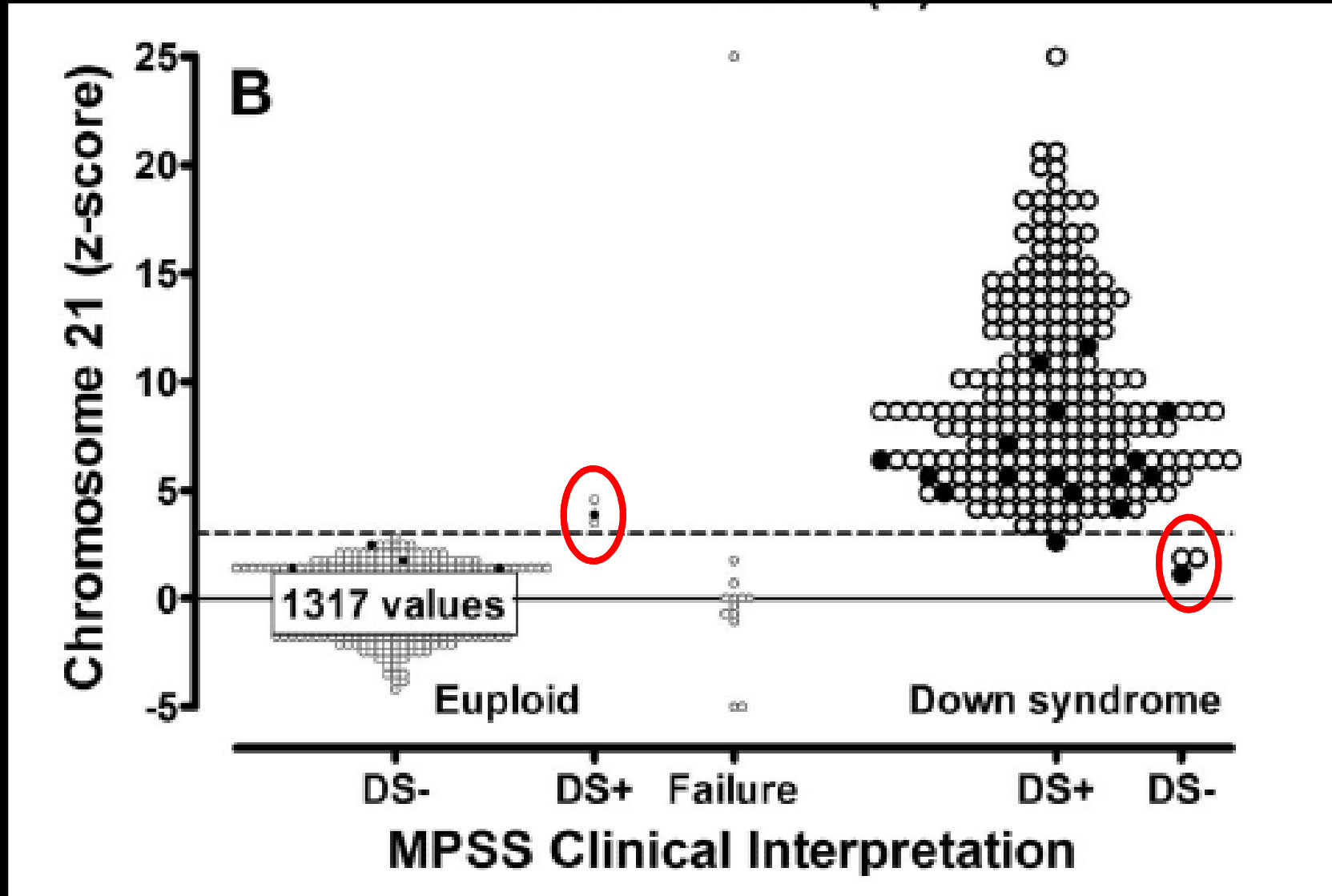


Z-score



Résultat quantitatif

Quelle est la performance du TGNI ?



Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 249–266

Published online 1 February 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14791



Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis

M. M. GIL*, M. S. QUEZADA*, R. REVELLO*, R. AKOLEKAR*† and K. H. NICOLAIDES*†

*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

Sensibilité : 99.2% (95% CI 98.5 - 99.6)

Taux de faux-positifs : 0.09 (95% CI 0.05 - 0.13)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 23, 2015

VOL. 372 NO. 17

Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy

Mary E. Norton, M.D., Bo Jacobsson, M.D., Ph.D., Geeta K. Swamy, M.D., Louise C. Laurent, M.D., Ph.D.,
Angela C. Ranzini, M.D., Herb Brar, M.D., Mark W. Tomlinson, M.D., Leonardo Pereira, M.D., M.C.R.,
Jean L. Spitz, M.P.H., Desiree Hollemon, M.S.N., M.P.H., Howard Cuckle, D.Phil., M.B.A.,
Thomas I. Musci, M.D., and Ronald I. Wapner, M.D.

Table 2. Test Performance for Trisomy 21 in the Primary Analysis Cohort, According to Maternal Age and Risk.*

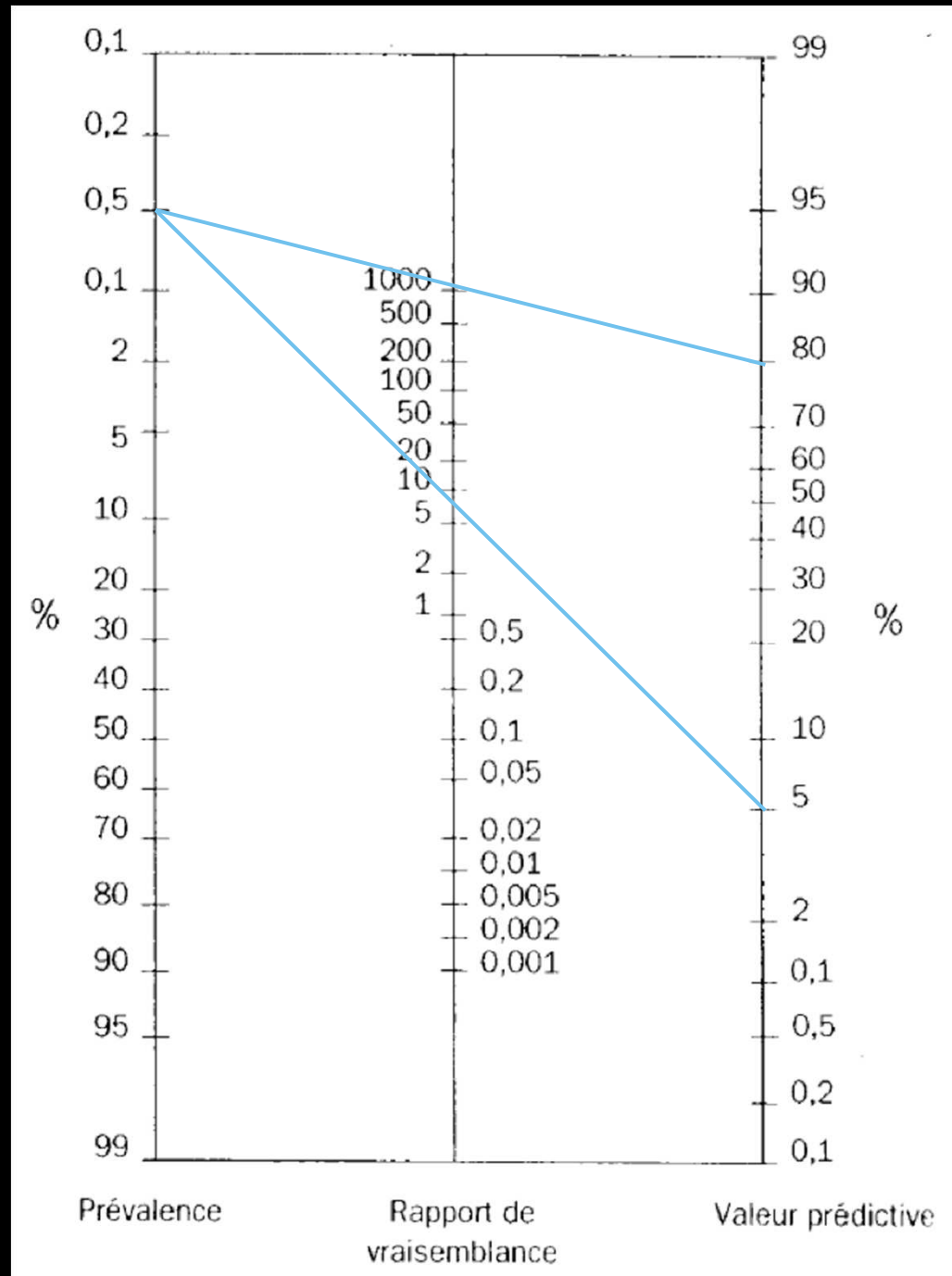
| Variable | Standard Screening | | Cell-free DNA Testing | |
|--|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| | All Patients (N = 15,841) | All Patients (N = 15,841) | Maternal Age <35 Yr (N = 11,994) | Low Risk (N = 14,957)† |
| True positive — no. | 30 | 38 | 19 | 8 |
| True negative — no. | 14,949 | 15,794 | 11,969 | 14,941 |
| False positive — no. | 854 | 9 | 6 | 8 |
| False negative — no. | 8 | 0 | 0 | 0 |
| Sensitivity (95% CI) — % | 78.9 (62.7–90.4) | 100 (90.7–100)‡ | 100 (82.4–100) | 100 (63.1–100) |
| Specificity (95% CI) — % | 94.6 (94.2–94.9) | 99.9 (99.9–100)§ | 99.9 (99.9–100) | 99.9 (99.9–100) |
| Positive predictive value (95% CI) — % | 3.4 (2.3–4.8) | 80.9 (66.7–90.9)§ | 76.0 (54.9–90.6) | 50.0 (24.7–75.3) |
| Negative predictive value (95% CI) — % | 99.9 (99.9–100) | 100 (99.9–100)¶ | 100 (99.9–100) | 100 (99.9–100) |
| Positive likelihood ratio | 14.6 | 1755.9 | 1995.8 | 1868.6 |
| Negative likelihood ratio | 0.22 | 0 | 0 | 0 |

Le rapport de vraisemblance positif (RV(+)) est le rapport entre la probabilité de présenter un test positif quand la personne est malade et la probabilité de présenter un test positif quand la personne n'est pas malade.

$$RV+ = \text{Sens} / (1 - \text{Spé})$$

Le rapport de vraisemblance négatif (RV(-)) est le rapport entre la probabilité de présenter un test négatif quand la personne est malade et la probabilité de présenter un test négatif quand la personne n'est pas malade.

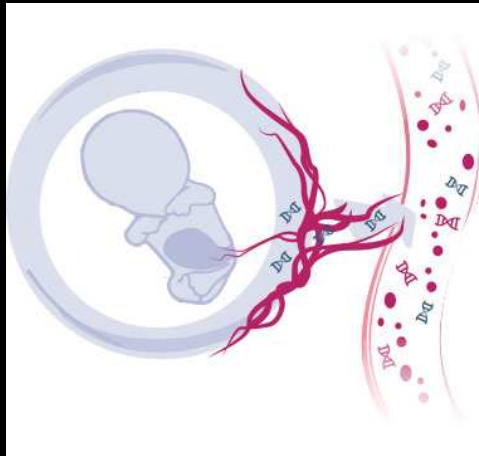
$$RV- = (1 - \text{Sens}) / \text{Spé}$$



Plan

- Performances :
 - En général
 - En fonction du risque
 - Dans certains cas particuliers
- Les patientes / Les soignants
- La polémique actuelle
- En pratique

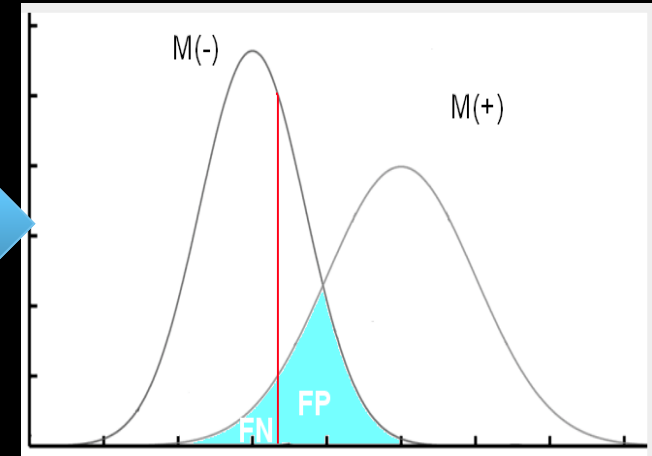
10% ADN fœtal circulant



Séquençage



Z-score



Fraction fœtale parfois faible
→ risque de non-rendu

Coût +++
Temps d'analyse

VPP et VPN dépendent
de la population étudiée

À quelle population appliquer le TGNI ?

Performance en bas-risque

- Meilleures sens et spé que dépistage combiné
- Attention quand même à la VPP...

Table 2. Test Performance for Trisomy 21 in the Primary Analysis Cohort, According to Maternal Age and Risk.*

| Variable | Standard Screening | | Cell-free DNA Testing | |
|--|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| | All Patients (N = 15,841) | All Patients (N = 15,841) | Maternal Age <35 Yr (N = 11,994) | Low Risk (N = 14,957)† |
| True positive — no. | 30 | 38 | 19 | 8 |
| True negative — no. | 14,949 | 15,794 | 11,969 | 14,941 |
| False positive — no. | 854 | 9 | 6 | 8 |
| False negative — no. | 8 | 0 | 0 | 0 |
| Sensitivity (95% CI) — % | 78.9 (62.7–90.4) | 100 (90.7–100)‡ | 100 (82.4–100) | 100 (63.1–100) |
| Specificity (95% CI) — % | 94.6 (94.2–94.9) | 99.9 (99.9–100)§ | 99.9 (99.9–100) | 99.9 (99.9–100) |
| Positive predictive value (95% CI) — % | 3.4 (2.3–4.8) | 80.9 (66.7–90.9)¶ | 76.0 (54.9–90.6) | 50.0 (24.7–75.3) |
| Negative predictive value (95% CI) — % | 99.9 (99.9–100) | 100 (99.9–100)¶ | 100 (99.9–100) | 100 (99.9–100) |
| Positive likelihood ratio | 14.6 | 1755.9 | 1995.8 | 1868.6 |
| Negative likelihood ratio | 0.22 | 0 | 0 | 0 |

Question du coût

Performance et coût en fonction de la stratégie :

Population à risque élevé
(après dépistage classique)

Diminution des prélèvements fœtaux
Diminution des coûts
Conservation marqueurs (dépistage PE?)

Population tout-venant
(exit dépistage classique)

Diminution des faux-négatifs
Diminution des prélèvements fœtaux
Augmentation des coûts (même si 66 €)



Question des non rendus

Taux très variables : 0.03% à 11%...

Fetal Diagnosis
and Therapy

Fetal Diagn Ther
DOI: 10.1159/000489124

Received: February 19, 2018
Accepted after revision: April 11, 2018
Published online: June 13, 2018

Cell-Free DNA Analysis in Maternal Blood: Differences in Estimates between Laboratories with Different Methodologies Using a Propensity Score Approach

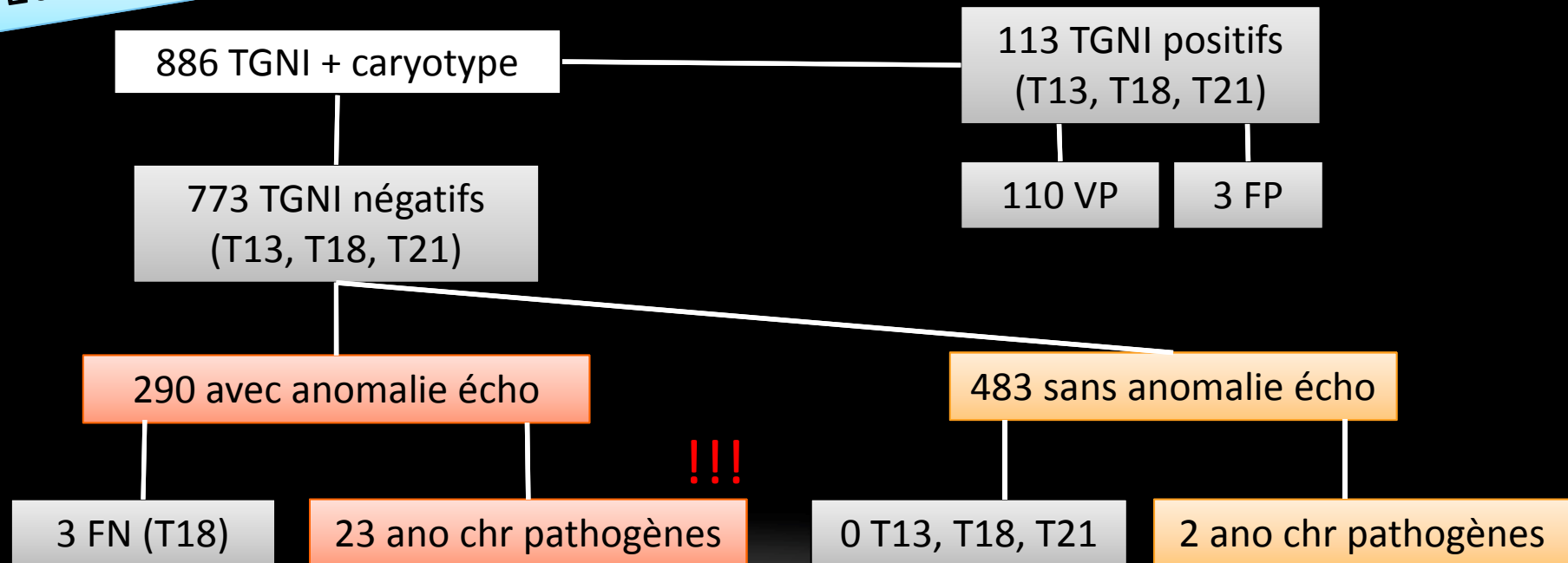
Elisa Bevilacqua^a Jacques C. Jani^a Alexandra Letourneau^d Silvia F. Duiella^a
Pascale Kleinfinger^b Laurence Lohmann^b Serena Resta^a Teresa Cos Sanchez^a
Jean-François Fils^c Marilyn Mirra^b Alexandra Benachi^d Jean-Marc Costa^b

| | Sensibilité | Non rendus |
|--------------------------------------|-------------|------------|
| Massively parallel sequencing | 100 % | 0.75 % |
| Digital Analysis of Selected Regions | 100 % | 1.3 % |

Problématique en très haut-risque

- Risque $> 1/50$: question du délai de résultat
- Clarté nucale $> 3.5\text{mm}$ / malformation(s)

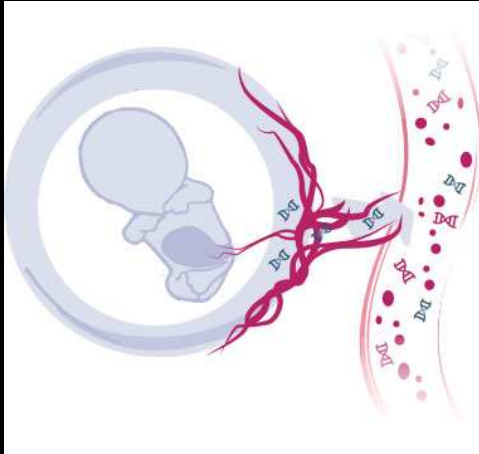
Étude SEHDA



Plan

- Performances :
 - En général
 - En fonction du risque
 - Dans certains cas particuliers
- Les patientes / Les soignants
- La polémique actuelle
- En pratique

10% ADN foetal circulant

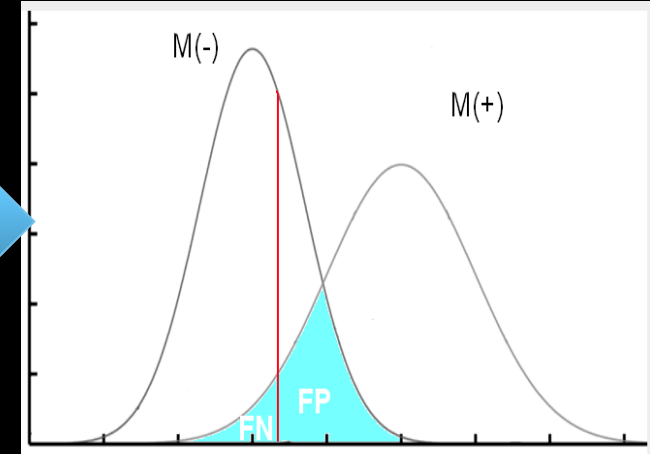


Fraction foetale faible
chez patientes obèses
et en cas de FIV

Séquençage



Z-score



Mélange de l'ADN du fœtus
T21 et du fœtus euploïde
dans la grossesse gémellaire

TGNI en cas de FIV ?

TGNI chez patientes obèses ?

TGNI en cas de grossesse gémellaire ?

TGNI en cas de FIV

© American College of Medical Genetics and Genomics

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Genetics
inMedicine

Cell-free fetal DNA versus maternal serum screening for trisomy 21 in pregnant women with and without assisted reproduction technology: a prospective interventional study

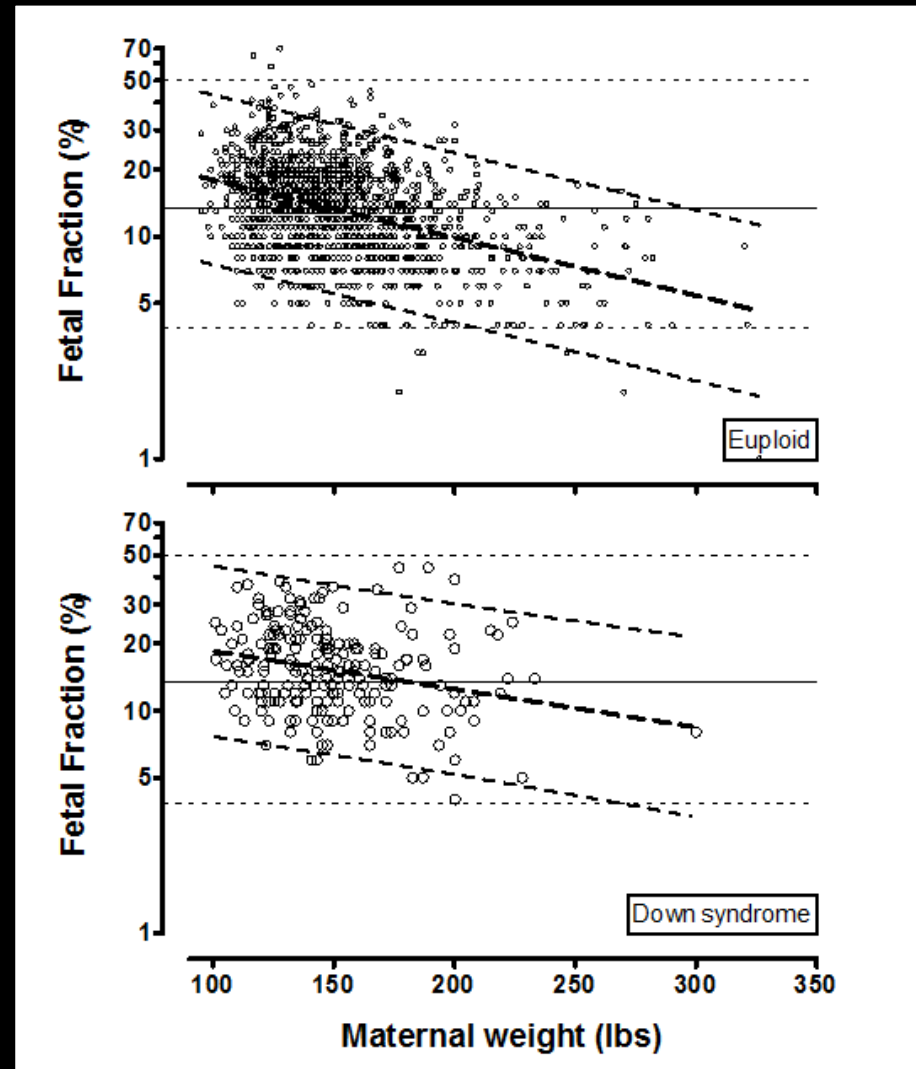
Jean-Marc Costa, PharmD¹, Alexandra Letourneau, MD², Romain Favre, MD, PhD³, Laurent Bidat, MD⁴, Joelle Belaisch-Allart, MD⁵, Jean-Marie Jouannic, MD, PhD⁶, Edwin Quarello, MD, PhD⁷, Marie-Victoire Senat, MD, PhD⁸, Bernard Broussin, MD⁹, Vassilis Tsatsaris, MD, PhD¹⁰, Adèle Demain, PhD^{2,11}, Pascale Kleinfinger, MD¹, Laurence Lohmann, MD¹, Hélène Agostini, MD¹¹, Jean Bouyer, MD, PhD¹² and Alexandra Benachi, MD, PhD²

| Fetal fraction % | Spontaneous pregnancies | ART pregnancies |
|------------------|-------------------------|-----------------|
| < 10 | 39.4% | 48.7% |
| 10–15 | 50.4% | 46.9% |
| ≥ 15 | 10.1% | 4.4% |

ART, assisted reproduction technology.

1 seul non rendu sur 794 !

Fraction foetale et obésité



Palomaki 2011

TGNI dans les grossesses gémellaires

| Study | Method | GA (weeks) | Trisomy 21 | | Non-trisomy 21 | |
|---------------------------------------|--------|------------|------------|------------------------------|----------------|-----------------------------------|
| | | | Total (n) | Detection (n (%), 95% CI) | Total (n) | False positive (n (%), 95% CI) |
| Canick (2012) ⁴⁷ | MPSS | 14 (10–18) | 7 | 7 (100, 59.0–100) | 17 | 0 (0.0, 0.0–19.5) |
| Lau (2013) ⁵⁶ | MPSS | 13 (11–20) | 1 | 1 (100, 2.5–100) | 11 | 0 (0.0, 0.0–28.5) |
| del Mar Gil (2014) ⁶⁵ | CSS | 13 (12–13) | 10 | 9 (90.0, 55.5–99.7) | 181 | 0 (0.0, 0.0–2.0) |
| Grömminger (2014) ⁶⁶ | MPSS | 15 (10–18) | 4 | 4 (100, 39.8–100) | 12 | 0 (0.0, 0.0–26.5) |
| Huang (2014) ⁶⁹ | MPSS | 19 (11–36) | 9 | 9 (100, 66.4–100) | 178 | 0 (0.0, 0.0–2.1) |
| Pooled analysis (% (95% CI)) | | | | | | |
| Fixed effects model | | | | 93.7 (83.6–99.2) | | 0.23 (0.00–0.92) |
| Random effects model | | | | 93.7 (83.6–99.2) | | 0.23 (0.00–0.92) |
| Cochran's Q | | | | 1.3097 (P = 0.8597) | | 1.4391 (P = 0.8374) |
| I ² statistic (% (95% CI)) | | | | 0.0 (0.0–64.1) | | 0.0 (0.0–64.1) |
| Egger bias | | | | -0.0239 (P = 0.0833) | | — |

| | Sensibilité | Taux de FP |
|-------------|-------------|------------|
| Singletons | 99.2 % | 0.09 % |
| Gemellaires | 93.7 % | 0.23 % |

TGNI dans les grossesses gémellaires

Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as a screening test for trisomy 21, 18 and 13 in twin pregnancies

Short Title: Noninvasive prenatal testing in twin pregnancies

Grégoire Le Conte MD^{1,2}, Alexandra Letourneau MD^{1,2}, Jacques Jani MD,PhD³,
Pascale Kleinfinger MD⁴, Laurence Lohmann MD⁴, Jean-Marc Costa PharmD⁴,
Alexandra Benachi MD,PhD^{1,2}

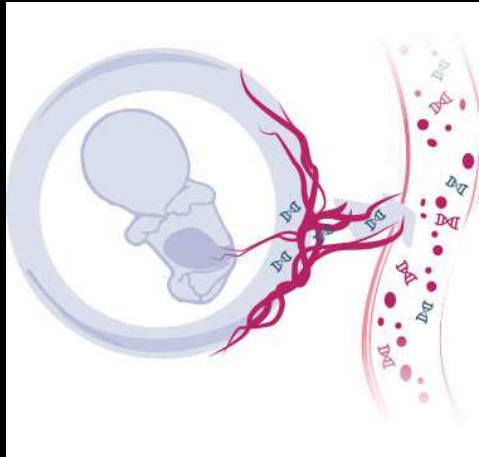
| Sensibilité | Spécificité |
|-------------|-------------|
| 100 % | 99.8% |

2 non rendus sur 377 !

Plan

- Performances :
 - En général
 - En fonction du risque
 - Dans certains cas particuliers
- Les patientes / Les soignants
- La polémique actuelle
- En pratique

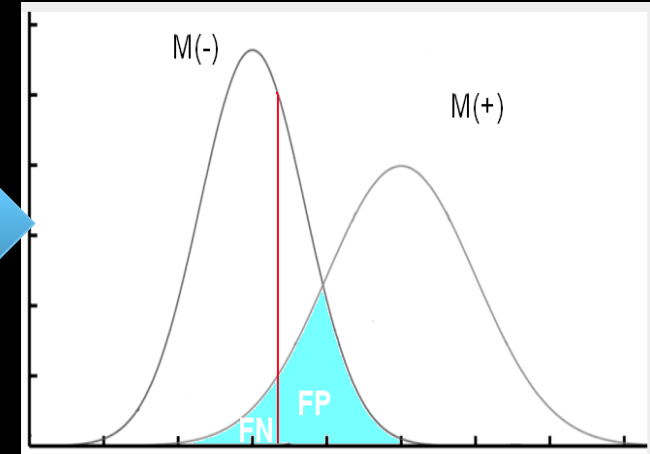
10% ADN fœtal circulant



Séquençage



Z-score



Qu'est ce qu'en comprennent les patientes ?

Qu'est ce qu'en comprennent les soignants ?

Enjeux éthiques ?

Niveau de consentement

| Niveau de consentement : Groupe Haut risque | Nombre | % |
|---|--------|-------|
| 1 (bonnes connaissances, attitude favorable, souhait DPNI) | 32 | 9,3% |
| 2 (bonnes connaissances, attitude défavorable, mais souhait DPNI) | 1 | 0,3% |
| 3 (bonnes connaissances, attitude favorable, mais DPNI non souhaité). | 2 | 0,6% |
| 4 (bonnes connaissances, attitude défavorable, et DPNI non souhaité) | 0 | 0% |
| 5 (mauvaises connaissances, attitude favorable, souhait DPNI) | 259 | 75,5% |
| 6 (mauvaises connaissances, attitude favorable, mais DPNI non souhaité) | 20 | 5,8% |
| 7 (mauvaises connaissances, attitude défavorable, mais souhait DPNI) | 9 | 2,6% |
| 8 (mauvaises connaissances, attitude défavorable, DPNI non souhaité) | 20 | 5,8% |

| Niveau de consentement : Groupe Haut risque | Nombre | % |
|--|--------|-------|
| Consentement informé (groupes 1+4) | 32 | 9,3% |
| Consentement partiellement non informé (groupes 2+3+5+8) | 282 | 82,3% |
| Pas de consentement (groupes 6+7) | 29 | 8,4% |

Enjeux éthiques... et pratiques !

Formation des professionnels ?

Autonomie des patientes ?

Temps consacré à l'information ?

IVG pour DPNI pathologique ?

Pression sociale ?

Égalité d'accès au soin ?

Diagnostic de sexe ?

Utilisation non médicale ?

Test de paternité ?

Maladie à révélation tardive ?

Et les gynécos ?

Article original

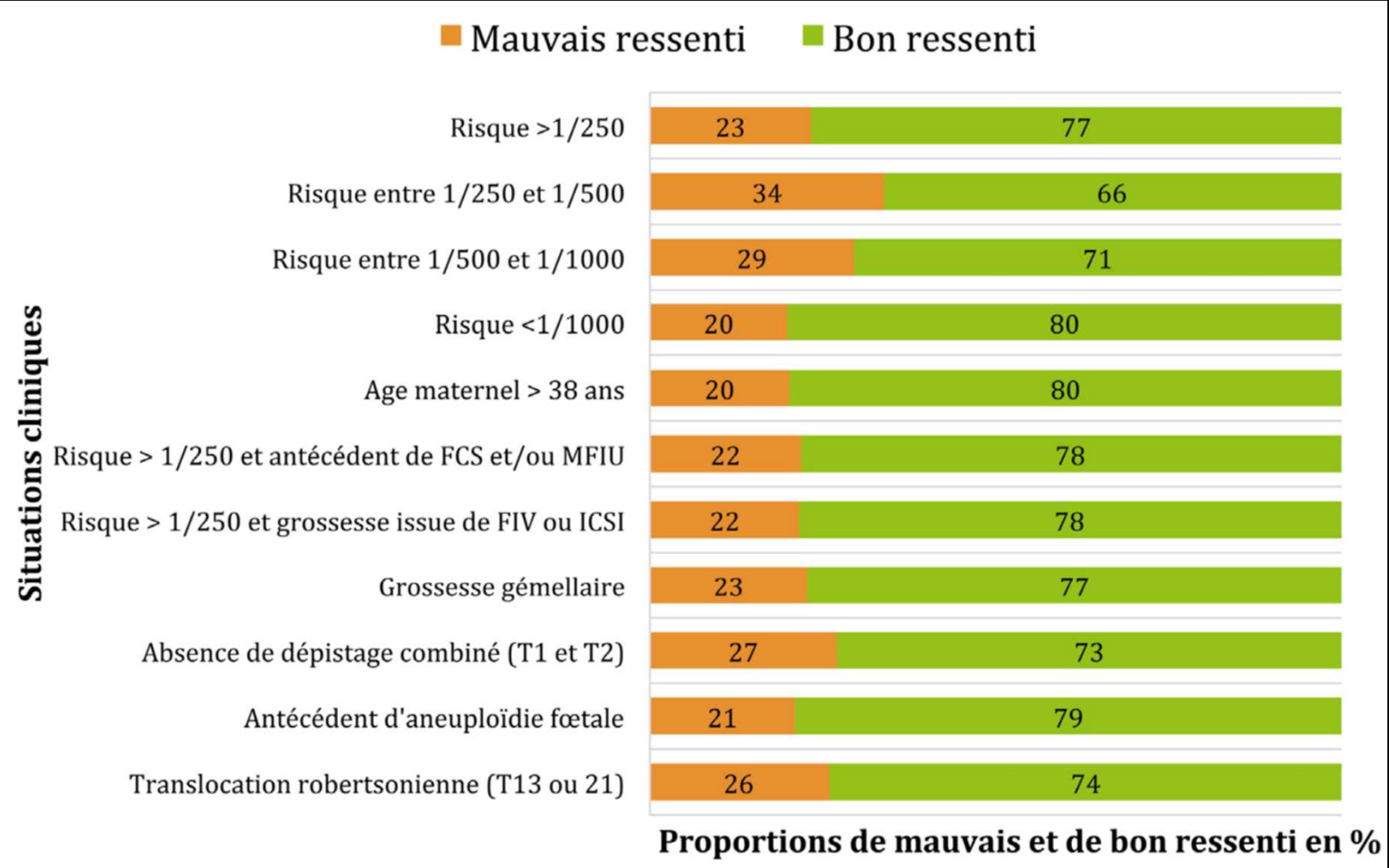
État des lieux du ressenti et des pratiques des gynécologues-obstétriciens face au dépistage prénatal non invasif en France

Overview of feelings and practices of gynecologists and obstetricians for the noninvasive prenatal testing in France

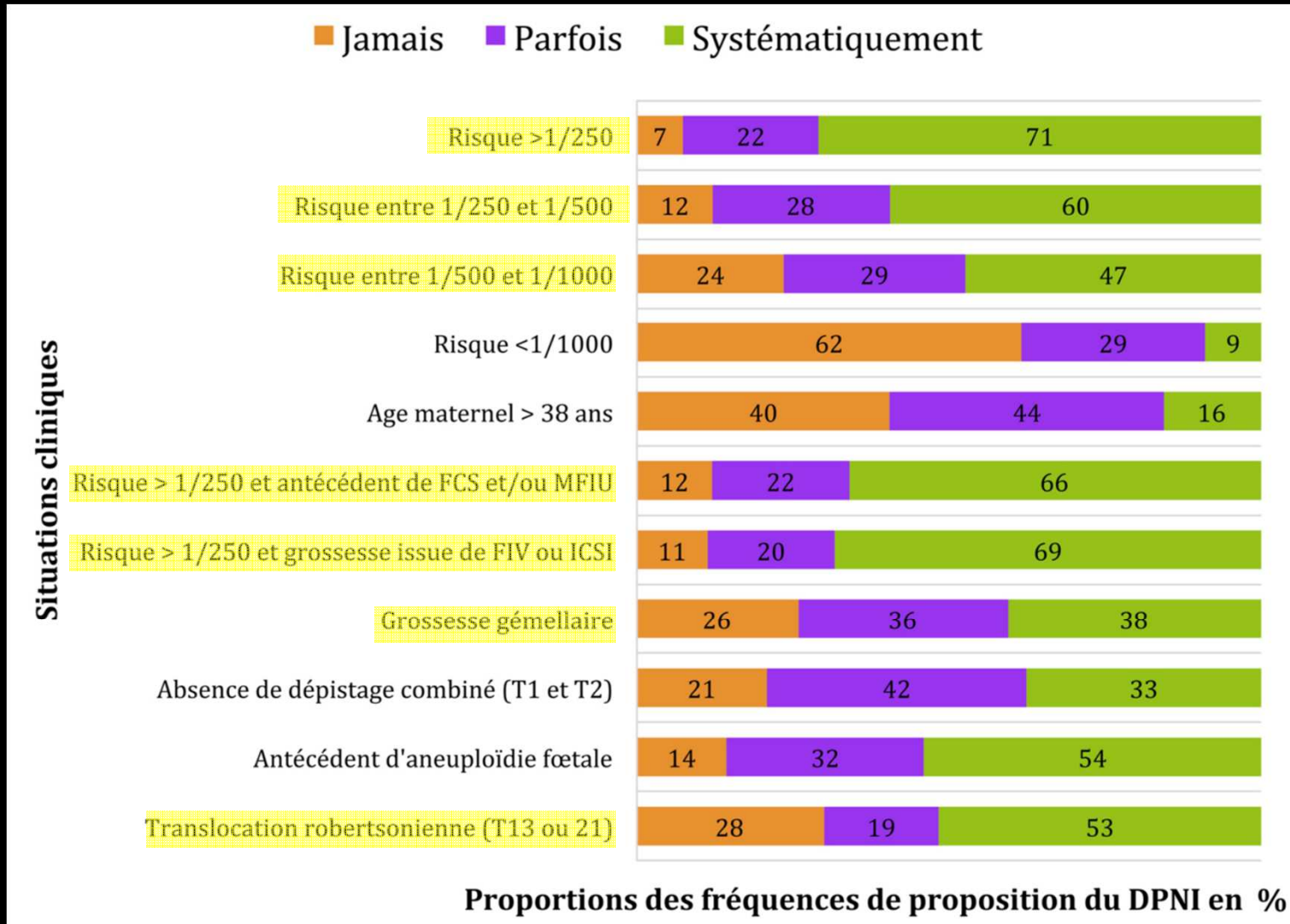
C. Bardy-Evrard^{a,*}, A. Mattuizzi^a, F. Coatleven^a, A. Nithart^a, G. Evrard^b, A. Benachi^{c,d}, I. Nisand^{d,e}, L. Sentilhes^{a,d}

Enquête sur 529 praticiens du CNGOF

Et les gynécos ?



Et les gynécos ?



Et les gynécos ?

Analyse de l'expérience personnelle.

| Questions sur l'expérience personnelle des praticiens | n (%) |
|--|------------|
| <i>Vous sentez-vous à l'aise pour expliquer à la patiente ce qu'est un DPNI avec ses limites, ses avantages et inconvénients ?</i> | |
| Non | 84 (16,1) |
| Oui | 439 (83,9) |
| <i>Prenez-vous en compte le statut socioéconomique de votre patiente avant de le proposer ?</i> | |
| Non | 363 (74,4) |
| Oui | 125 (25,6) |
| <i>Depuis que ce test existe, à combien de reprises l'avez-vous prescrit ?</i> | |
| Jamais | 28 (5,3) |
| < 10 | 189 (36) |
| 10-50 | 219 (41,7) |
| 50-100 | 56 (10,7) |
| > 100 | 33 (6,3) |
| <i>Encourageriez-vous un parent proche, sans aucun facteur de risque d'aneuploidie à réaliser ce test, en première intention ?</i> | |
| Non | 277 (52,9) |
| Oui | 247 (47,1) |
| <i>Une formation sur l'utilisation de ce test vous semblerait-elle utile ?</i> | |
| Non | 133 (25,4) |
| Oui | 391 (74,6) |
| <i>Si oui, sous quelle forme ?</i> | |
| Développement professionnel continu | 109 (26,1) |
| Enseignement postuniversitaire | 83 (19,9) |
| Congrès | 45 (10,8) |
| Plaquette d'information | 171 (41) |
| Autre | 9 (2,2) |

Plan

- Performances :
 - En général
 - En fonction du risque
 - Dans certains cas particuliers
- Les patientes / Les soignants
- La polémique actuelle
- En pratique



JAMA | **Original Investigation**

Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21 A Randomized Clinical Trial

Valérie Malan, MD, PhD; Laurence Bussièrès, PhD; Norbert Winer, MD, PhD; Jean-Philippe Jais, MD, PhD;
Amandine Baptiste, MSc; Marc Le Lorc'h; Caroline Elie, MD, PhD; Neil O'Gorman, MD; Nicolas Fries, MD;
Véronique Houfflin-Debarge, MD, PhD; Loic Sentilhes, MD, PhD; Michel Vekemans, MD, PhD; Yves Ville, MD;
Laurent J. Salomon, MD, PhD; for the SAFE 21 Study Group



2051 patientes avec risque de T21
(entre 1/5 et 1/250)
randomisées dans 57 centres en France

DPNI et prélèvement fœtal si +

Prélèvement fœtal d'emblée

100% de détection
0.8% de FC
quelque soit la stratégie

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among women with pregnancies at high risk of trisomy 21, offering cfDNA screening, followed by invasive testing if cfDNA test results were positive, compared with invasive testing procedures alone, did not result in a significant reduction in miscarriage before 24 weeks. The study may have been underpowered to detect clinically important differences in miscarriage rates.



Les mutations du dépistage prénatal

Par Paul Benkimoun, Sandrine Cabut

Le 25 septembre 2018 à 06h37

Mis à jour le 25 septembre 2018 à 14h48

L'analyse de l'ADN circulant dans le sang de la femme enceinte permet de détecter de plus en plus d'anomalies chez l'enfant à naître.



Ne pas enterrer trop vite les amniocentèses

Pour Yves Ville, il faudra probablement encore cinq ans pour disposer de tests non invasifs suffisamment fiables pour les microdélétions. En attendant, il plaide pour ne pas enterrer trop vite les amniocentèses. « *L'étude que nous avons récemment publiée dans le Journal of the American Medical Association (JAMA) montre que ces examens de référence ne sont pas associés à un risque accru de fausse couche. De plus, ils permettent des analyses par puces à ADN (ou CGH array) qui mettent en évidence 6 % d'anomalies de plus que le simple caryotype* », insiste-t-il. A Necker, ces tests cytogénétiques par amniocentèse sont désormais proposés aux femmes en alternative aux examens d'ADN foetal circulant.



« Les professionnels de santé parlent au nom des femmes enceintes depuis toujours. Ils ont décidé il y a quarante ans qu'elles redoutaient le risque de trisomie 21, et seulement celui-là (...). Aujourd'hui, l'arbre de la trisomie 21 cache une forêt d'anomalies parfois plus graves, mais qui peuvent être diagnostiquées par l'analyse moléculaire du liquide amniotique ou du trophoblaste ». Aussi, ces praticiens considèrent que les femmes devraient recevoir une information plus complète, qui plutôt que de se concentrer sur un risque (non supérieur avec l'amniocentèse) de fausse couche, permet une véritable comparaison des différentes techniques.

Plan

- Performances :
 - En général
 - En fonction du risque
 - Dans certains cas particuliers
- Les patientes / Les soignants
- La polémique actuelle
- En pratique

Conclusion

- Performance >>> Dépistage combiné
- TGNi = dépistage : prélèvement invasif si + !!!
- Pas en cas de malformation ou nuque > 3.5mm

Risques entre 1/51 et 1/1000

(Risque plus important que 1/50)

ATCD T21, transloc impliquant 21

Grossesses gémellaires