

DPNI non interprétable :

Attention à la multiplication des amniocentèses...

JEAN-PAUL BORY

CHU REIMS

DPNI non interprétable

- ▶ Dépistage Prénatal Non Invasif
Analyse de l'ADN libre circulant
 - ▶ > 90 % maternel
 - ▶ 5 à 10 % foetal (placentaire)
- ▶ Séquençage haut débit
 - ▶ Analyse biostatistique
 - ▶ Légère sur représentation des séquences 21, 18 ou 13
 - ▶ CE N EST PAS UN CARYOTYPE
- ▶ Très bonnes sensibilité et spécificité (> 99 %)
 - ▶ Des séries princeps
 - ▶ Retrouvées sur de larges séries cliniques

DPNI non interprétable

- ▶ Zhang *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 45 530-8
 - ▶ 147 000 DPNI
 - ▶ Sensibilité 99,1%
 - ▶ Spécificité 99,9 %
 - ▶ Faux positifs :
 - ▶ Mosaïque confinée placenta (trisomie placentaire)
 - ▶ Jumeau évanescent trisomique
 - ▶ Mosaïque ou tumeur maternelle
 - ▶ Faux négatifs :
 - ▶ Trisomie en mosaïque diluée

DPNI non interprétable

- ▶ Plus qu'une sensibilité ou spécificité
 - ▶ Ce qui compte pour les couples c'est la VPP et VPN
 - ▶ VPP et VPN à l'inverse des sensibilité et spécificité dépendent de la prévalence de l'affection dans la population dépistée

Pour une même sensibilité 99 % et spécificité 99,9 %
Sur une population de 10 000 femmes

Prévalence T21 : 4%

	DPNI +	DPNI -
T21 : 400	396 (VP)	4 (FN)
Nx : 9600	10 (FP)	9 590 (VN)

VPP 396/406 : 97,5 %

VPN 9590/9594 : 99,9 %

Prévalence T21 : 0,3 %

	DPNI +	DPNI -
T21 : 30	29 (VP)	1 (FN)
Nx : 9970	10 (FP)	9 960 (VN)

VPP : 29/39 : 74 %

VPN : 9960/9 961 : 99,9 %

BAISSE PREVALENCE POPULATION TESTEE : BAISSE VPP

DPNI non interprétable

- ▶ Zhang Ultrasound Obstet Gynecol 2015 45 530-8
 - ▶ 147 000 DPNI
 - ▶ Sensibilité 99,1%
 - ▶ Spécificité 99,9 %
 - ▶ Population à haut risque (> 1/300) :
 - ▶ VPP : 94 % VPN : 99,99 %
 - ▶ POPULATION à bas risque :
 - ▶ VPP : 81 % VPN : quasi 100 %
- ▶ VPP baisse avec élargissement indications :
 - ▶ Reste meilleure marqueurs sériques : VPP 4 %

DPNI non interprétable

- ▶ Le DPNI est donc bien (dans sa forme actuelle) :
 - ▶ Un test de dépistage (VPP n'est pas à 100 %)
 - ▶ Nécessité test diagnostic : caryotype par prélèvement invasif
- ▶ Cette VPP imparfaite
 - ▶ Dépend de la prévalence de la T21
 - ▶ ... est influencée par taux échec DPNI ...
- ▶ Yaron Prenatal Diagnosis 2016 36 391-6
 - ▶ Quasi-totalité publications calculent sens et spé ...
 - ▶ ... Quand on a un résultat de DPNI obtenu
 - ▶ Dans la vraie vie : Quid influence ces échecs ?

DPNI non interprétable

- ▶ Echecs :
 - ▶ Logistiques (corrigeables facilement)
 - ▶ Problème prélèvement, étiquetage, transport ...
 - ▶ Fraction foetale insuffisante (âge gestationnel, BMI...)
 - ▶ Technique : extraction, amplification, séquençage
- ▶ Yaron : Méta analyse séries > 1000 analyses
 - ▶ Massive Parallel Sequencing (MPS) : 1,6 % (0,1 à 3,8 %)
 - ▶ Chromosome Specific Sequencing (CSS) : 3,6 % (2,9 à 4,9 %)
 - ▶ Single Nucleotide Polymorphism based analysis : 6,4 % (...8 %)

DPNI non interprétable

- ▶ Mc Cullogh PLoS One 2014 14 9 e109173
 - ▶ 100 000 tests MPS
 - ▶ 1,9 % échecs
 - ▶ 2/3 re-prélèvements
 - ▶ 1,3 % après nouveau prélèvement
- ▶ Modifie sensibilité réelle : Pergament Obstet Gynecol 2014 124 210-8
 - ▶ SNP : sensibilité 100 % ... en l'absence d'échec
 - ▶ Série 1 051 tests : Identifie 58 T21 sur 67 ... Sensibilité 87 %
 - ▶ 9 % de T21 parmi les échec versus 6 % tests rendus
- ▶ Norton CSS N Engl J Med 2015 372 589-97
 - ▶ 3 % d'échecs : fqce T21 2,7 % si échec versus 0,4 % cohorte

DPNI non interprétable

- ▶ Yaron modélise l'influence taux d'échec DPNI sur VPP amnio (amnio faite en absence résultat négatif) :
 - ▶ 100 000 F : bas risque T21 : 0,2 % : 200 T21

Table 2 The implications of NIPT test failures in a hypothetical population of 100 000 patients, assuming a Down syndrome incidence of 1 : 500 and an amniocentesis-associated pregnancy loss rate of 1 : 500

Lab	Test failure rate (%)	Claimed detection rate (%)	Cases detected	Actual detection rate (%)	Additional invasive testing needed	Total invasive testing	Actual PPV (%)	Procedure-related loss
1	10	99.9	180	90	10 000	10 180	1.96	20
2	5	99.9	190	95	5000	5190	3.85	10
3	1	99.9	198	99	1000	1198	16.7	2
4	0.5	99.9	199	99.5	500	699	28.6	1
5	0.1	99.9	200	99.9	100	300	67	<1

NIPT, non-invasive prenatal testing; PPV, positive predictive value.

DPNI non interprétable

- ▶ Si échec on peut reprélever :
 - ▶ Dar - SNP Am J Obstet Gynecol 2014 211 527 e1-17
 - ▶ 31 000 patientes :
 - ▶ 1966 échecs (6,3 %)
 - ▶ 57 % re-prélèvement (1/3 nouvel échec)
 - ▶ Donc risque nouvel échec ... rallonge délai

DPNI non interprétable

- ▶ Expérience du CHU REIMS :
 - ▶ Méthode : test Clarigo (Chrom Specific Seq sur MiSeq Illumina)
 - ▶ Entre juillet 2017 et juin 2018
 - ▶ 498 tests
 - ▶ 30 échecs au 1^{er} prélèvement 7 %
 - ▶ 16 échecs résiduels au 2^{ème} : 4 % (proche moy publiées)
 - ▶ Cause FF < 4 %
 - ▶ Terme prélèvements au 1^{er} échec : de 13 à 21 SA (17 moy)
 - ▶ Moyenne BMI : 1 échec BMI 29 2 échecs BMI 33
 - ▶ Perspective nouveau séquenceur nouveau test (- d'échecs)

DPNI non interprétable

- ▶ Expérience du Laboratoire Bioxa ...

BILAN DPNI BIOXA

du 01/08/2017 au 15/09/2018

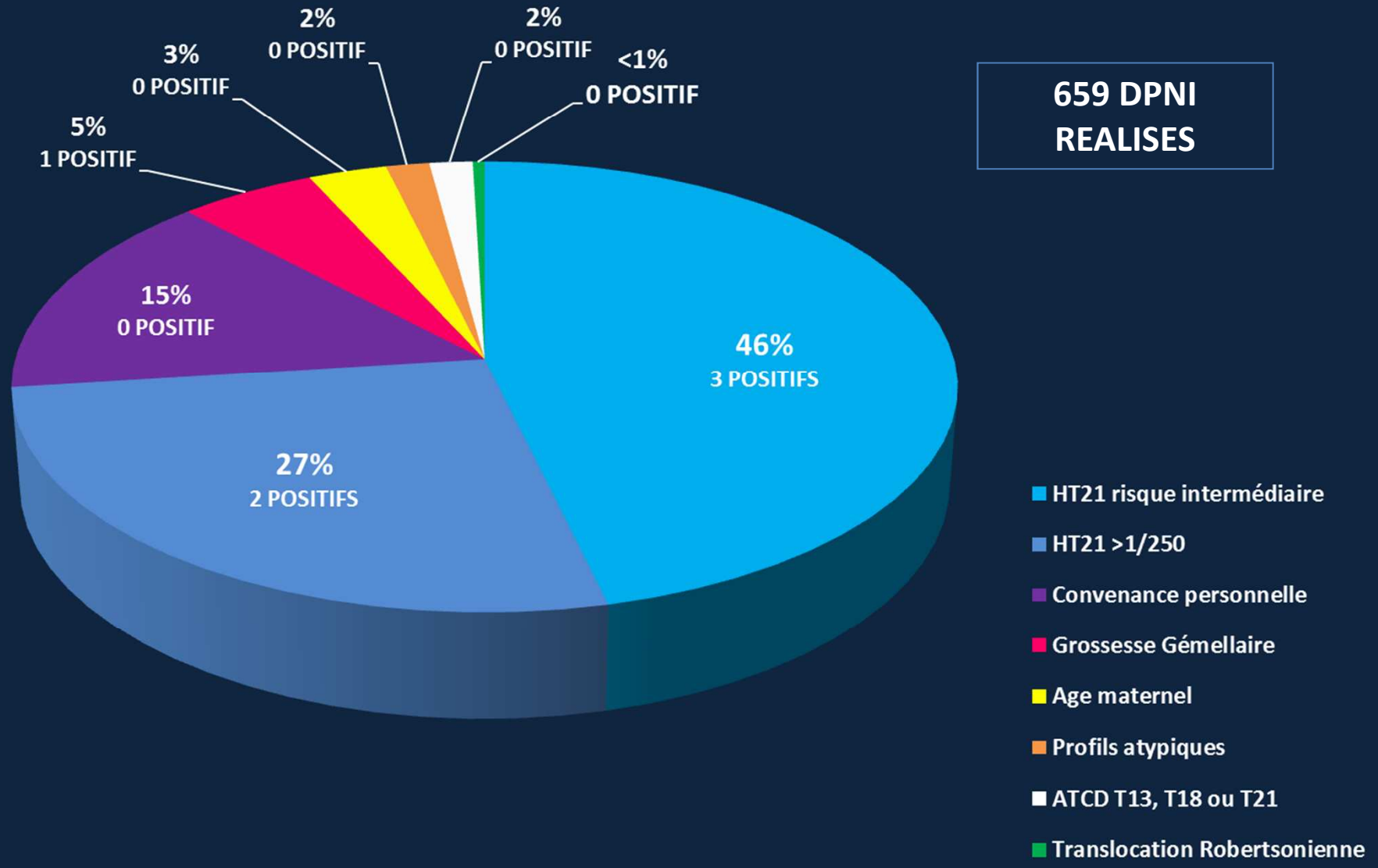


LABORATOIRE BIOXA - REIMS
Jean-Marc DOSSOT – Eric NOWAK
STRASBOURG - Octobre 2018



REPARTITION DES INDICATIONS

659 DPNI REALISES



TAUX D'ECHECS

TAUX D'ECHECS AU 1^{ER} PRELEVEMENT : 0,91%

↪ Problème Thermocycleur ou concentration ADN trop basse

↪ Pas d'échec après repasse sur sérothèque ou 2^{ème} prélèvement

■ Poids des patientes :

- 56 kgs
- 48 kgs
- 62 kgs
- 67 kgs
- 74 kgs
- 102 kgs



ISSUE DE GROSSESSE

30% d'issues de grossesse connues

(attente de l'issue des patientes n'ayant pas encore accouché)

Sur les 6 DPNI POSITIFS :

- 5 T21 confirmées par amniocentèse
- 1 issue inconnue : accouchement prévu en décembre 2018

Pour le moment, pas de faux positif et pas de faux négatif



DPNI non interprétable

- ▶ Extension indications : baisse prévalence et VPP
- ▶ Les échecs altèrent sensibilité affichée des tests
- ▶ Taux d'échec semble dépendre méthode :
 - ▶ MPS (1,6 % meilleur CSS (3,6 %) meilleur SNP (6,4 %)
- ▶ Devant absence de résultat 2 ème prélèvement ou test invasif doit être abordé dès la prescription
 - ▶ 2 ème prélèvement n'apporte pas toujours la réponse + allonge les délais
 - ▶ Test invasif direct voit baisser sa VPP + augmente risque FC ... ce qui va à l'opposé du but du DPNI (baisser encore les prélèvements invasifs)
- ▶ Priorité développement des tests avec très peu d'échec



Merci de votre attention