



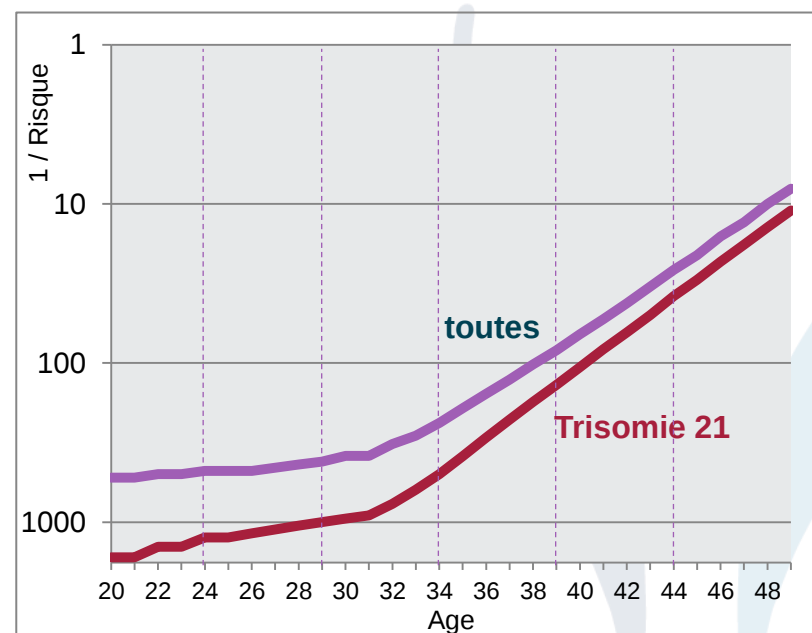
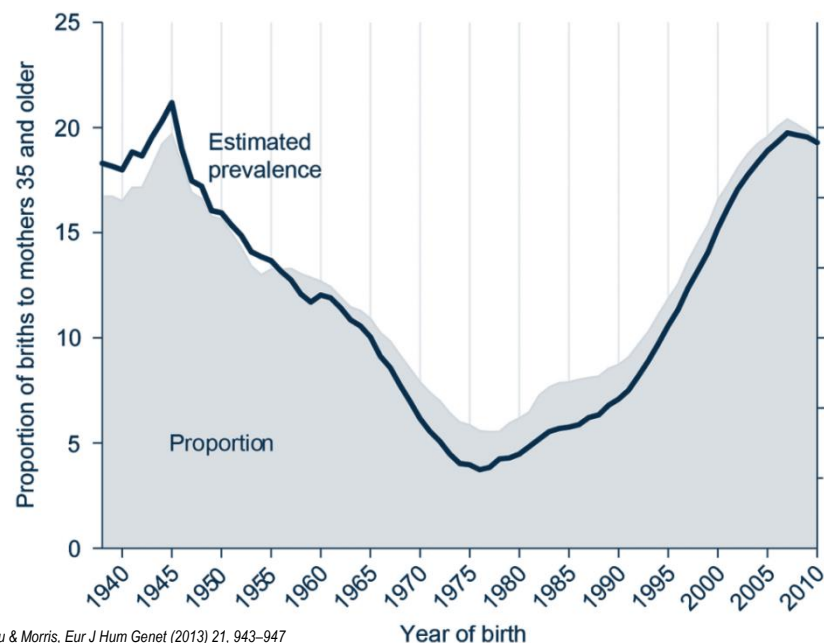
**DPNI :
UN BON DÉBUT; POURSUIVEZ LES EFFORTS!**

CAMBRAI, 28 MARS 2017

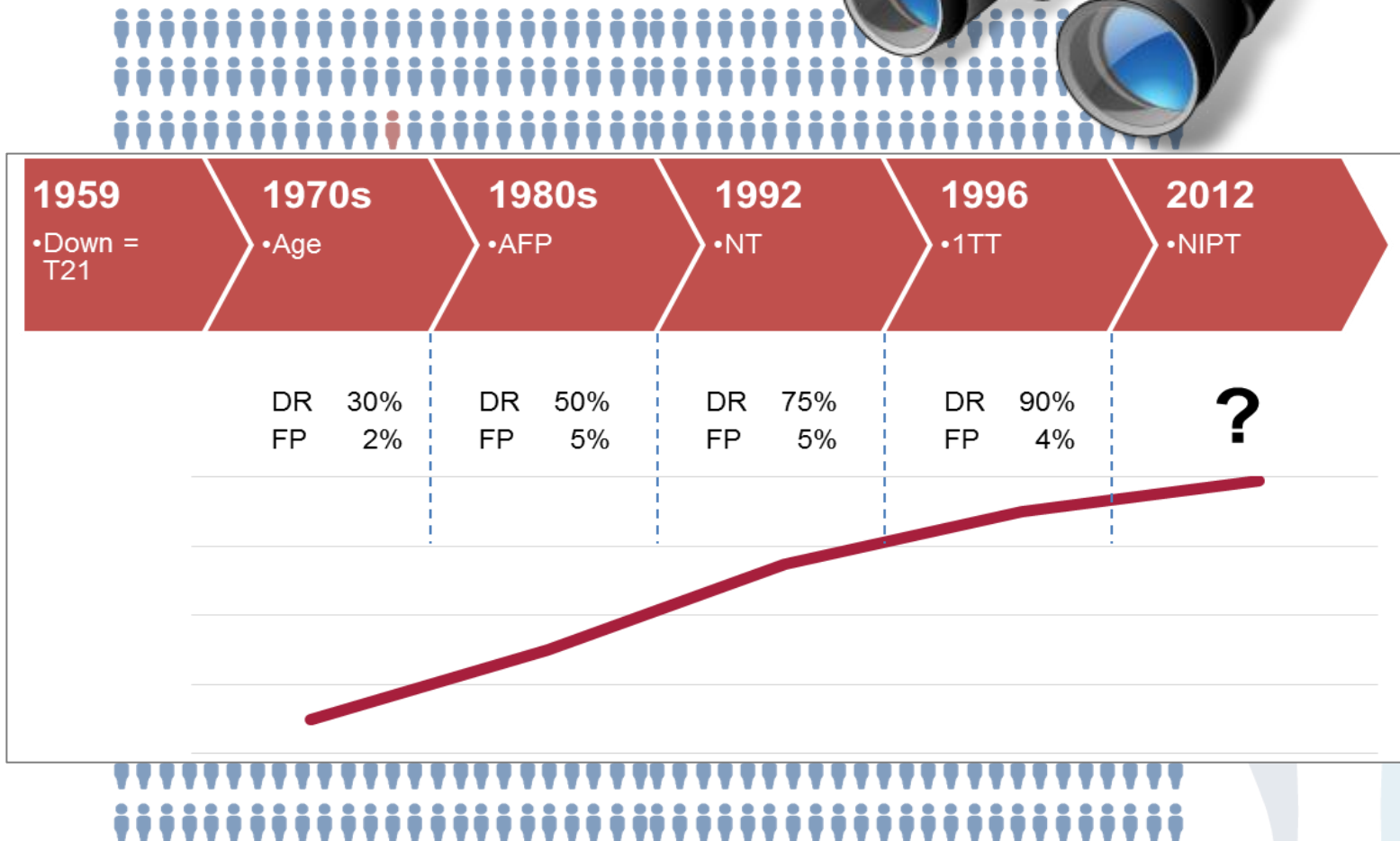
MICHAEL MORRIS D.PHIL. (OXON), ERCLG, FAMH

L'ÂGE MATERNEL AVANCE...

Dawn Brooke, 59 ans:
La mère la plus âgée du monde
'pensait que c'était un cancer'



LE DÉFI...



SENSIBILITÉ?

VALEUR PRÉDICTIVE?



SYNLAB

Dépistage prénatal non invasif (neoBona™) : résultats

Patient: **XX**
Née le: **08/05/94**
Date de prélèvement: **01/06/2017**
ID synlab: **N17060737**
Date de demande: **01/06/2017**

Dr **MORRIS MICHAEL**
21 CH. D'ENTREBOIS
1018 LAUSANNE
Lausanne, le : **07/01/2017**

Médecin demandeur: **Dr MORRIS MICHAEL**
Copie à:

Test information
Indication: Maternal anxiety
Gestational age: 12 w + 0 d
Number of fetus: 1
IVF status: No
If relevant, donor age at pick-up: -

The Harmony™ prenatal test is performed at the Anova Diagnostics Clinical Laboratory (USA). The test measures the relative proportion of chromosomal DNA to estimate the risk of trisomies 21, 18 and 13 in the fetus. Anova Diagnostics Inc. performs targeted analysis of cell-free DNA (cfDNA) in maternal blood and incorporates the fraction of cell-free fetal DNA (cffDNA) in the test results. The test results also take into account maternal age (for appropriate age) and the risk associated with the gestational age.

Genetic test results

Analysis	Fetal test result	Probability ¹
Trisomy 21 (T21)	High risk	Greater than 99%
Trisomy 18 (T18)	Low risk	Less than 1/10,000 (<0.01%)
Trisomy 13 (T13)	Low risk	Less than 1/10,000 (<0.01%)
Analysis X, Y	Not requested	-

Conclusions

High risk of trisomy 21:

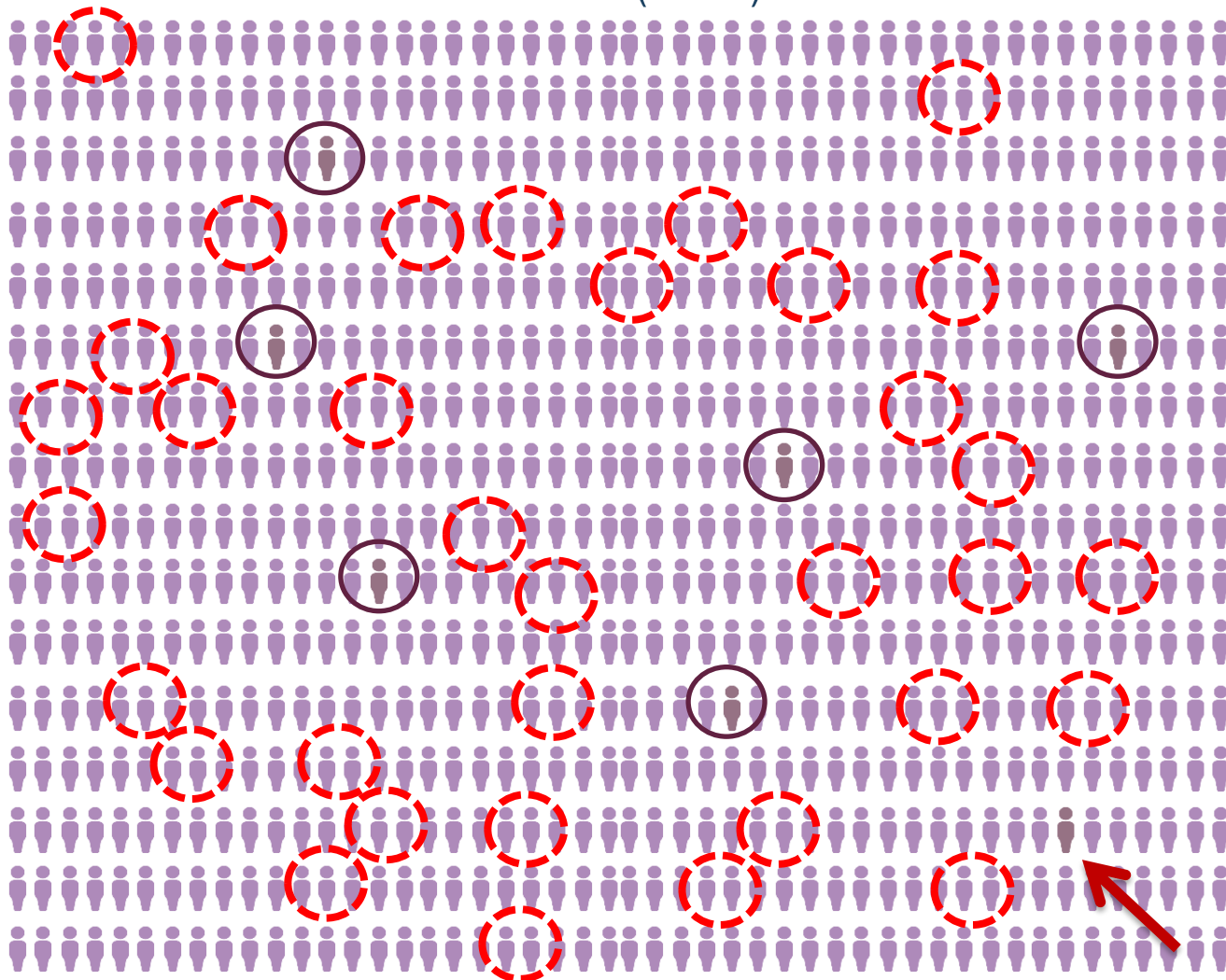
- NPT is a screening test and results indicating a high risk of trisomy are not always associated with fetal aneuploidy; the positive predictive value is 80-90%.
- This result should be confirmed by a diagnostic test (eg amniocentesis).
- The patient should be referred specialized counselling.
- Genetic counselling is available from our Genetics Department.

Dr Michael MORRIS
FAMH Génétique médicale

MA



HAUT RISQUE (1/100) – 1TT



768 femmes
- 7 fœtus T21

Sensibilité 85-90%

- 6/7 T21 détectées
- 1/7 ratée

Spécificité = 95-96%

- 38 faux-positifs

38/44 positifs sont faux:

VPP=13.6 %

DPNI: LES OBJECTIFS

Offrir un dépistage prénatal plus **exacte**

Ne pas manquer un diagnostic	Diminuer l'inquiétude Effectuer moins d'amniocentèses
Diminuer les faux-négatifs	Diminuer les faux-positifs
Meilleur taux de détection	Meilleure spécificité

EXACTITUDE DU DÉPISTAGE NÉONATAL

		Exactitude analytique	
		TD	FP
1TT	T21	~ 90%	4.0%
	T13, T18	~ 95%	+0.1%
DPNI	T21	≥ 99.2%	0.09%
	T18	≥ 96.3%	0.12%
	T13	≥ 91.0%	0.13%
	SCA	≥ 90-94%	0.23%



Performance du 1TT et du DPNI, fournisseurs multiples 2011-2015

(d'après Gil et al 2015, Morris & Meyer-Kleine 2014, Morris 2016).

TD =taux de détection (sensibilité); FP=taux de faux-positifs (1-spécificité); SCA=sex-chromosome aneuploidy.

Les chiffres excluent les échecs d'analyse

EXACTITUDE DU DÉPISTAGE NÉONATAL

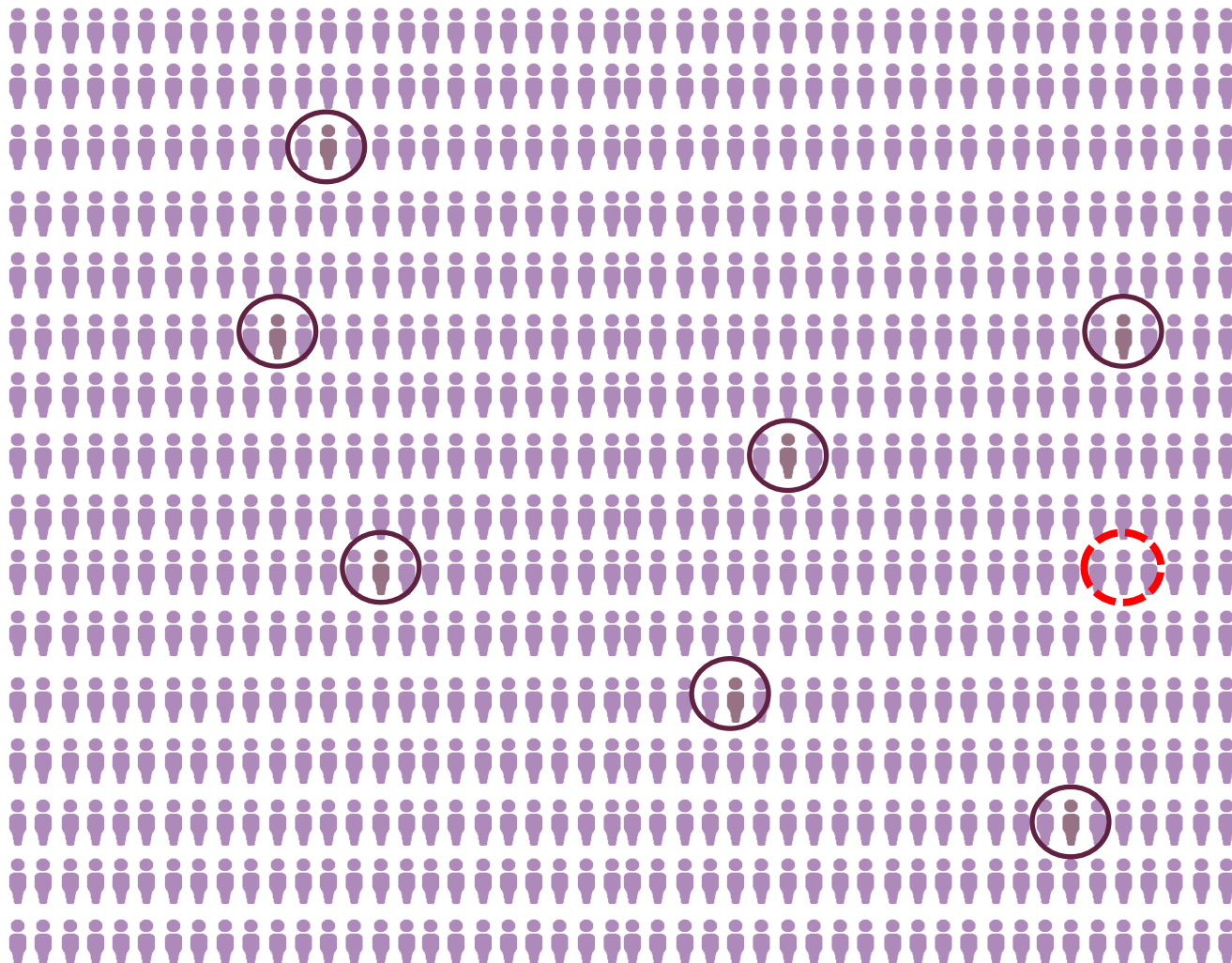
		Exactitude analytique		Exactitude diagnostique	
		TD	FP	VPP-HR*	VPP-BR*
1TT	T21	~ 90%	4.0%	20%	2%
	T13, T18	~ 95%	+0.1%	5%	1%
DPNI	T21	≥ 99.2%	0.09%	92%	53%
	T18	≥ 96.3%	0.12%	63%	22%
	T13	≥ 91.0%	0.13%	43%	13%
	SCA	≥ 90-94%	0.23%	68%	47%

*VPPV=valeur prédictive positive, calculée selon ces prévalences:

HR (haut risque): T21 1/100, T18 1/500, T13 1/1000, SCA 1/200.

BR (bas risque): T21 1/1000, T18 1/3000, T13 1/5000, SCA 1/2000.

HAUT RISQUE (1/100) – DPNI



768 femmes
- 7 fœtus T21

sensibilité > 99%
- 7/7 T21 détectées

Spécificité = 99.9%
- 1 faux-positif

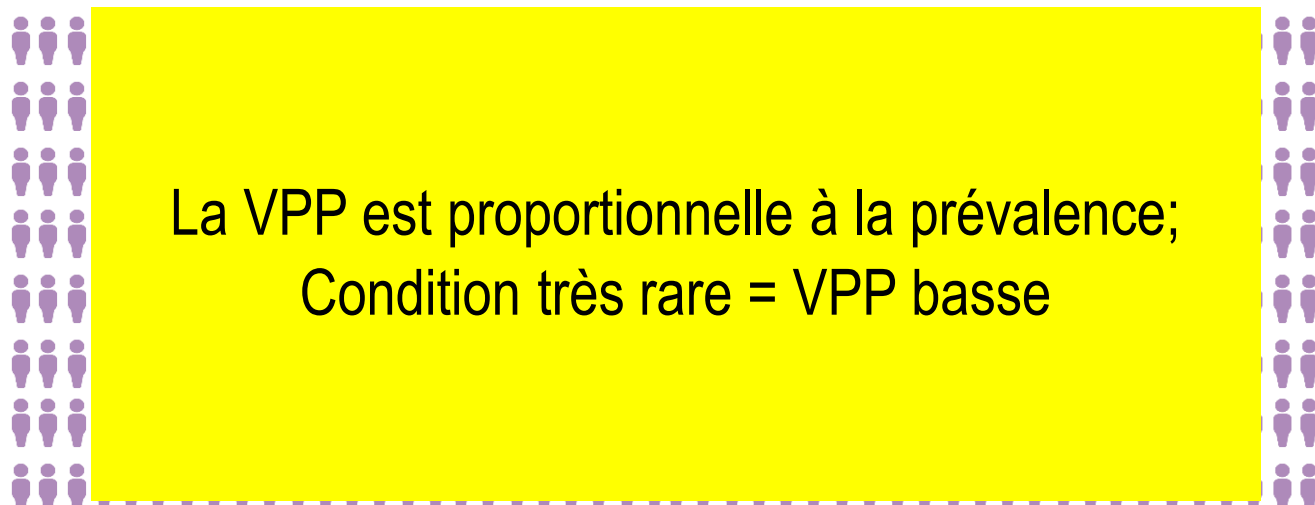
7/8 positifs sont justes

VPP=88 %

BAS RISQUE (1/1000) – DPNI



768 femmes
- 1 fœtus T21



La VPP est proportionnelle à la prévalence;
Condition très rare = VPP basse

Sensibilité >99%
- 1 T21 détectée

Spécificité = 99.9%
- 1 faux positif

1/2 positifs sont faux

VPP=50 %

CHROMOSOMES SEXUELS?

Choisissez l'option souhaitée

☒ Trisomies 21, 18, 13

☒ + aneuploïdie X,Y

Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH) 2004

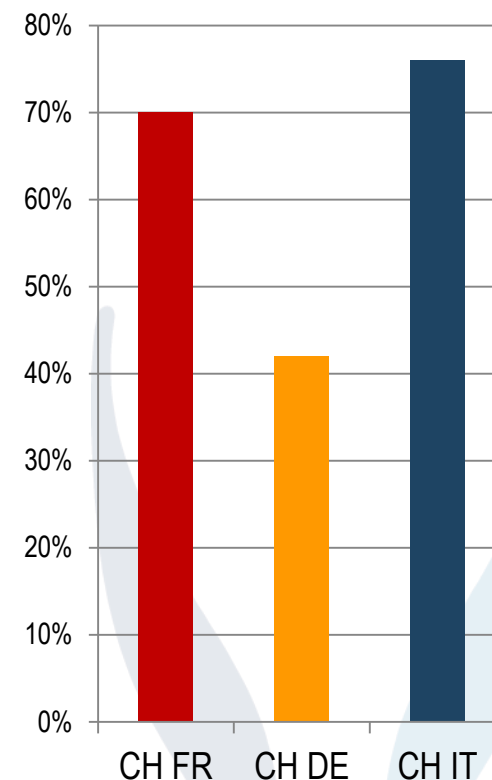
Article 11 Analyses prénatales

Il est interdit d'effectuer des analyses prénatales visant:

- a. ...
- b. à déterminer le sexe dans un but autre qu'un diagnostic



- **Utilité clinique?**



JUMEAUX?

Certains tests sont fiables

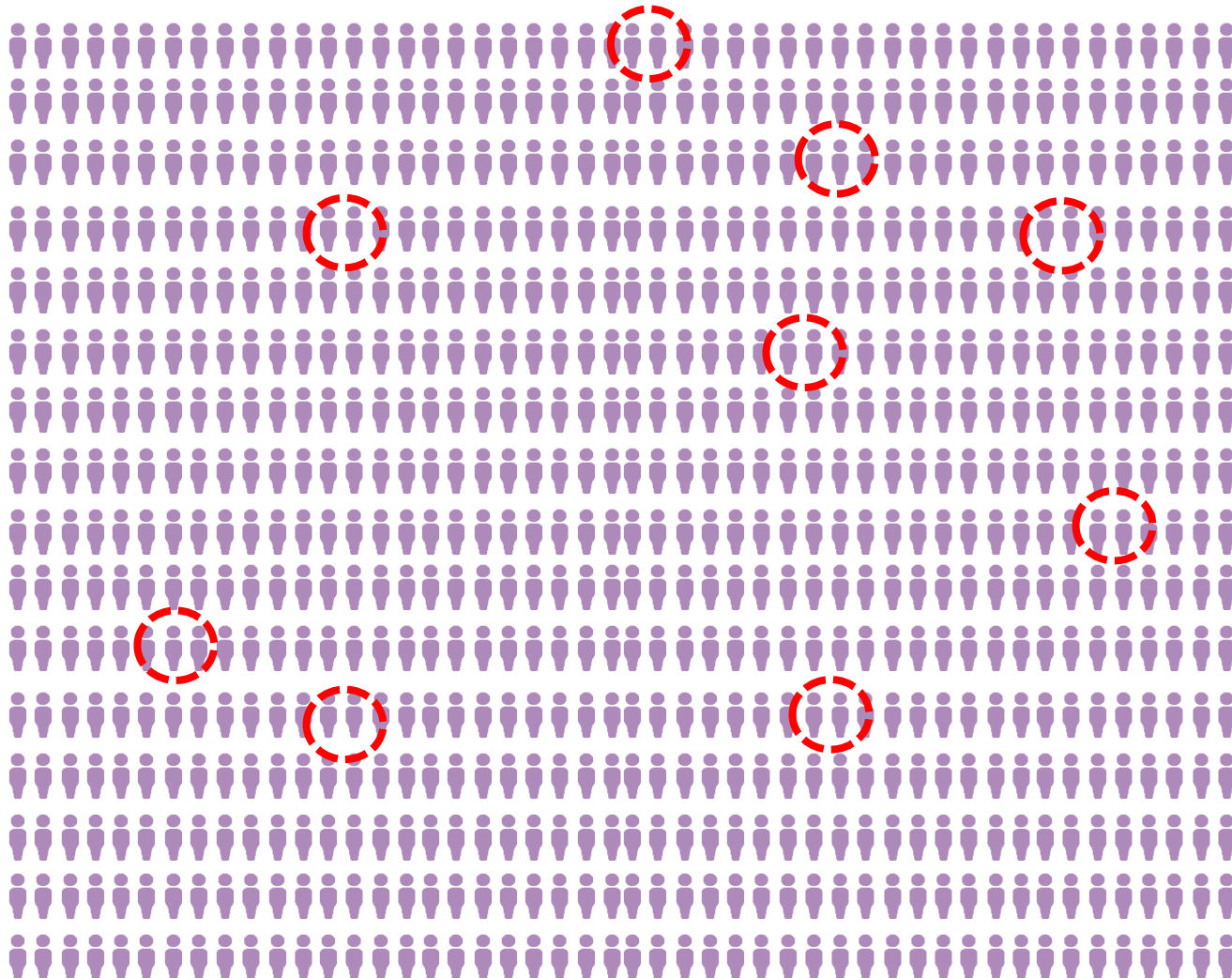
- Sensibilité comparable ou un peu réduite
- Spécificité comparable
- Taux d'échec > grossesses uniques (?FIV)



Très peu de données disponibles pour les Vanishing twins ou les triplets

- Vanishing twins: risque prouvé de faux-positifs (et d'erreur de détermination du sexe)
 - Faux-négatifs?
- Triplets: DPNI actuellement impossible

MICRODÉLÉTIONS – DPNI



768 femmes
- 0 fœtus mdel22q11
(~1/3000)

Sensibilité = 83-98% †

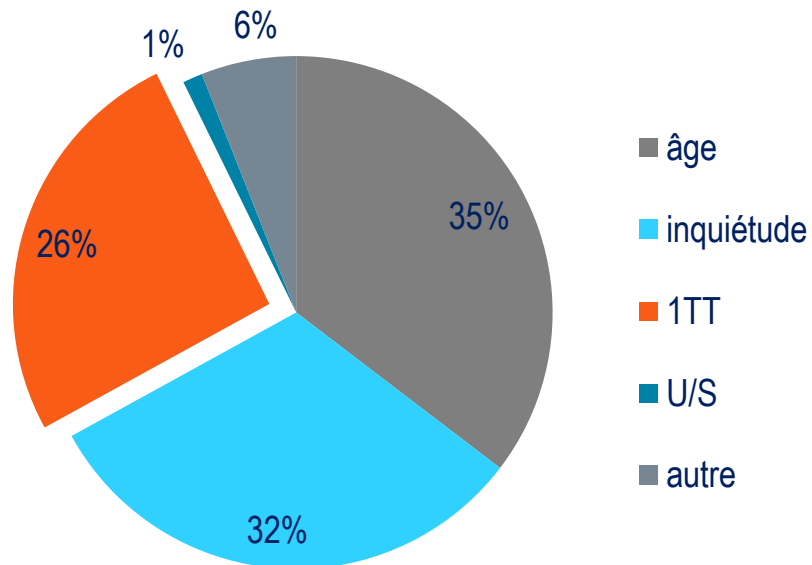
Spécificité = 98.8%†
- 9 faux-positifs

9/9 positifs sont faux
VPP ≈ 2.7%

“5 of 6 mdel22q11 pregnancies detected;
FPR of 1,2% for a PPV of about 4%”

† Wapner RJ, Babiarz JE, Levy B, et al. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. Am J Obstet Gynecol 2015; 212:332.e1-9

Indications



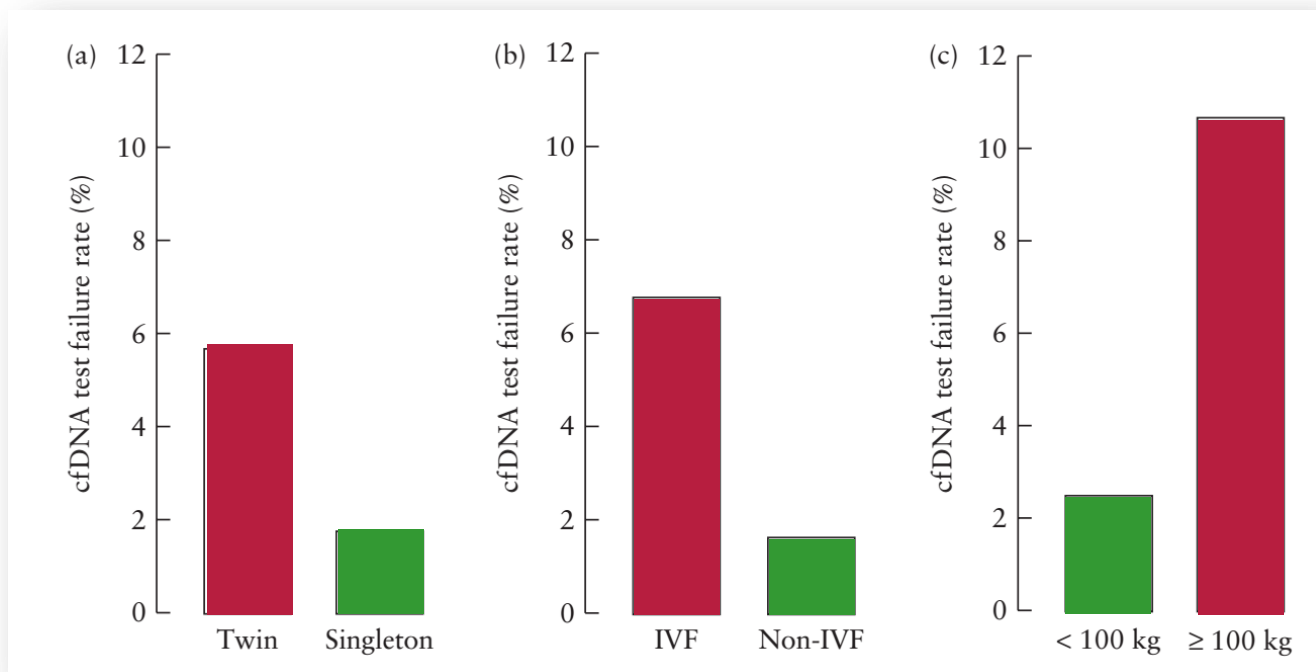
Age moyenne	35a 7m (0.6%)
Anormal	1.16%
T21	0.75% (1/133)
T18	0.37%
T13	0 (1 FN)
SCA	0.1% (1 erreur)
IVF	12.6%

Echec	3.8%
Echec XY	0.8%

ÉCHECS DPNI (“SANS RÉSULTAT”)

Global (T21)	6.9% (0.5-12%)	Gil et al 2015
SCA	17.2%	

Bevilacqua et al 2015



ÉCHECS DPNI (“SANS RÉSULTAT”)

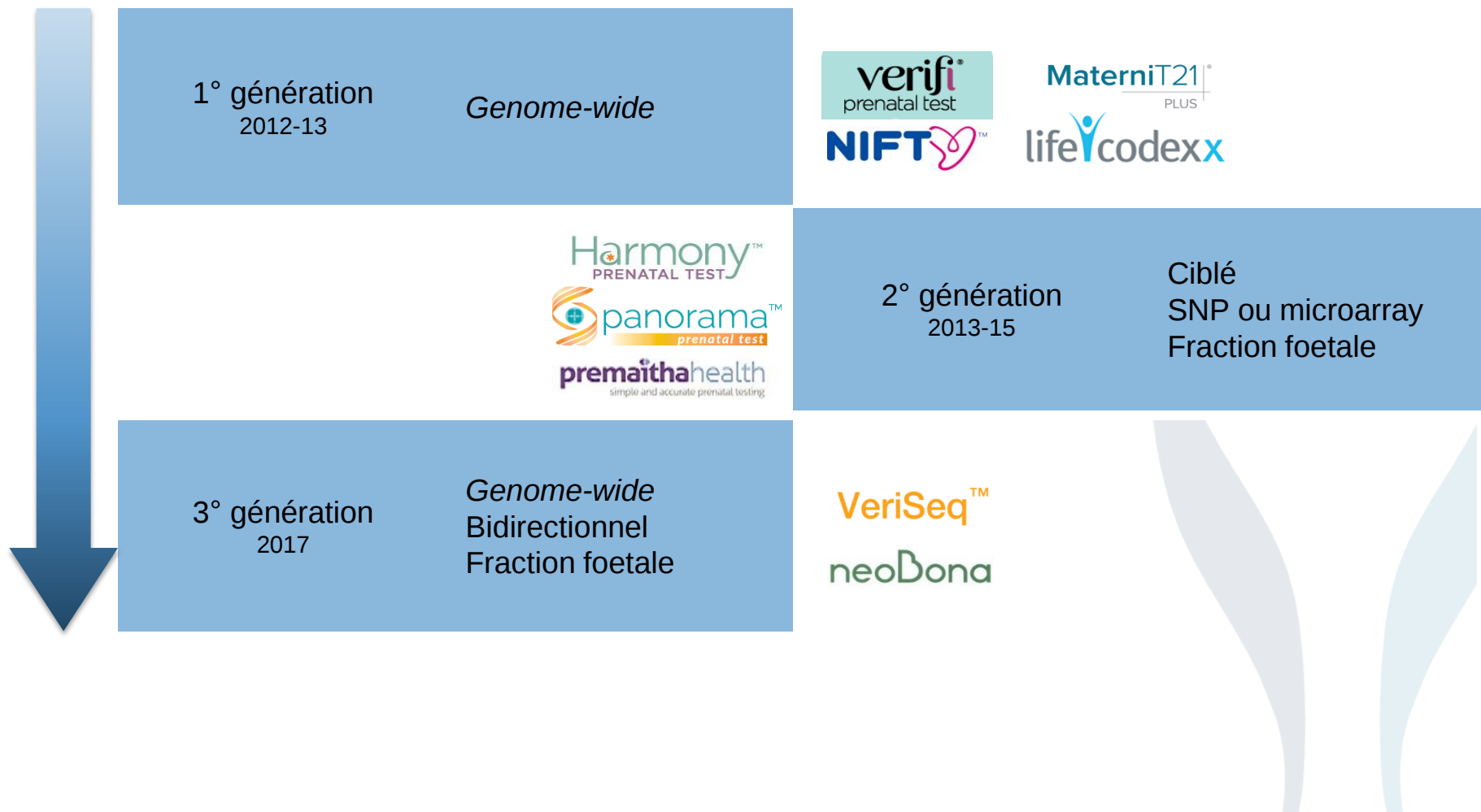
Comment réagir?

1. Nouvel échantillon
2. Echographie détaillée
3. Considérer test invasif

- **2.6% (1/38) des échecs sont positifs** (Norton et al)
 - Considérer automatiquement comme haut-risque?



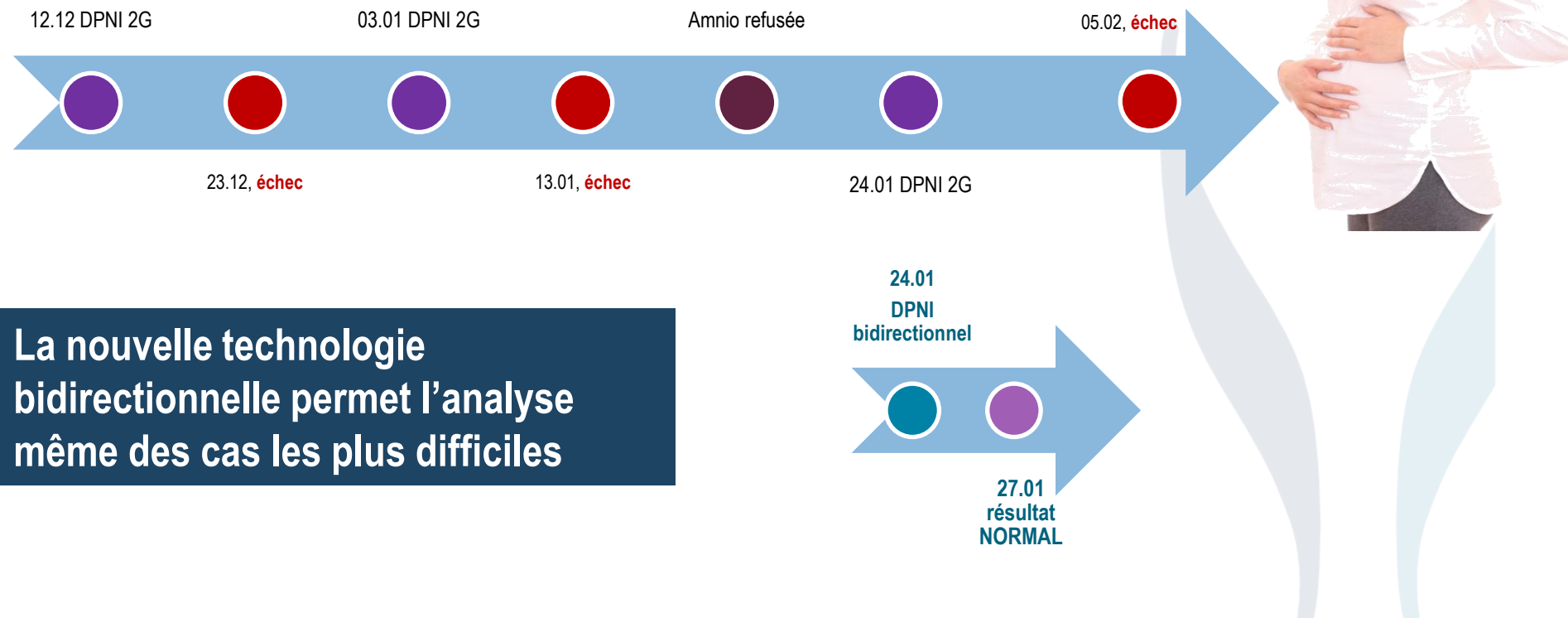
ÉVOLUTION DU DPNI



POURQUOI UNE NOUVELLE GÉNÉRATION?

Patiente G0P0 de 45 ans, «dernière-chance»

- Stimulation ovarienne pdt 3 ans; tous poolés et fertilisés
- Cultivés en blastocyste, 2 transférés -> grossesse gémellaire



**La nouvelle technologie
bidirectionnelle permet l'analyse
même des cas les plus difficiles**

CONCLUSIONS

Le DPNI est un dépistage exceptionnel pour la T21

- La VPP est moins de 100%; il s'agit d'un dépistage, pas un diagnostic
- Tous les résultats "haut-risque" doivent être confirmés avant intervention médicale.

L'exactitude clinique dépend du risque *a priori*

- La VPP diminue avec le risque *a priori* (jeunes femmes, trisomie 13, microdélétions...)

Les échecs d'analyse existent

- En particulier, dans les grossesses à risque
- Le séquençage bidirectionnel offrira une solution

