



SOUTIEN AUX TECHNIQUES INNOVANTES ET COÛTEUSES

STIC SAFE 21

DÉPISTAGE AVANCÉ NON INVASIF DE LA TRISOMIE 21
SUR SANG MATERNEL



ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

ABA-17 Juin 2015

CONCEPT DPANI : 2008

PNAS

Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma

Rossa W. K. Chiu^{a,b}, K. C. Allen Chan^{a,b}, Yuan Gao^{c,d}, Virginia Y. M. Lau^{a,b}, Wenli Zheng^{a,b}, Tak Y. Leung^a, Chris H. F. Foo^e, Bin Xie^f, Nancy B. Y. Tsui^{h,b}, Fiona M. F. Lun^{a,b}, Benny C. Y. Zee^f, Tze K. Lau^g, Charles R. Cantor^{h,1}, and Y. M. Dennis Lo^{a,h,1}

^aCentre for Research into Circulating Fetal Nucleic Acids, Li Ka Shing Institute of Health Sciences, Departments of ^bChemical Pathology and ^cObstetrics and Gynaecology, and ^dCentre for Clinical Trials, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong SAR, China; ^eCenter for the Study of Biological Complexity and ^fDepartment of Computer Science, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23284; and ^gSequenom, Inc., San Diego, CA 92121

Contributed by Charles R. Cantor, October 22, 2008 (sent for review September 29, 2008)

PNAS

Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood

H. Christina Fan^a, Yair J. Blumenfeld¹, Usha Chitkara¹, Louanne Hudgins¹, and Stephen R. Quake^{a,5}

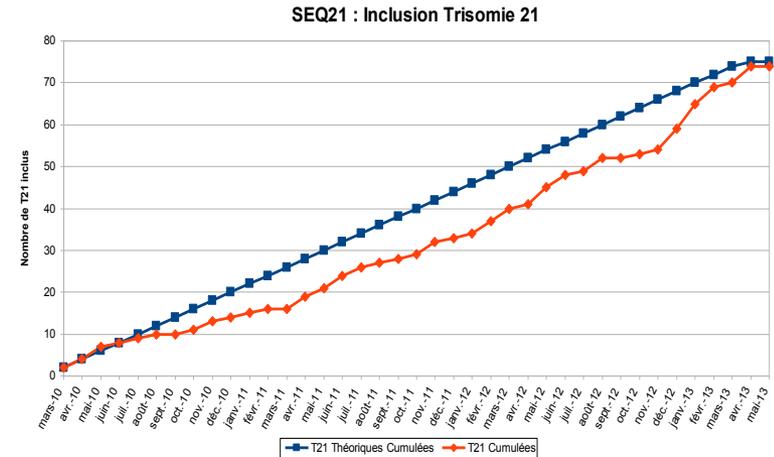
^aDepartment of Bioengineering, Stanford University and Howard Hughes Medical Institute, 318 Campus Drive, Clark Center, Room E300, Stanford, CA 94305; ¹Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Stanford University, 300 Pasteur Drive, Room HH333, Stanford, CA 94305; and ⁵Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Stanford University, 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305

Communicated by Leonard A. Herzenberg, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, August 22, 2008 (received for review July 13, 2008)

Reference	n	n T21	Sensitivity %	Specificity %	Method	Sampling	Comments according to QUADAS criteria
Fan et al. [12], 2008	18	9	100	100	Massive parallel genomic sequencing	After invasive procedure	Selection criteria not clearly described, selected samples used, failed or retested samples not mentioned
Chiu et al. [13], 2008	28	14	100	100	Massive parallel genomic sequencing	Euploid samples before invasive procedures and T21 samples before and after invasive procedure before TOP	Selected samples used, failed or retested samples not mentioned

ETUDE SEQ 21 (PHRC) : PUBLIEE

- PHRC: AP-HP promoteur
- Multicentrique: Necker – Poissy – Robert Debré
- Objectif d'inclure 225 patientes au total, dont un tiers de porteuses d'un fœtus trisomique 21.
- Comparaison à caryotype conventionnel par Biopsie de Trophoblaste ou Amniocentèse.



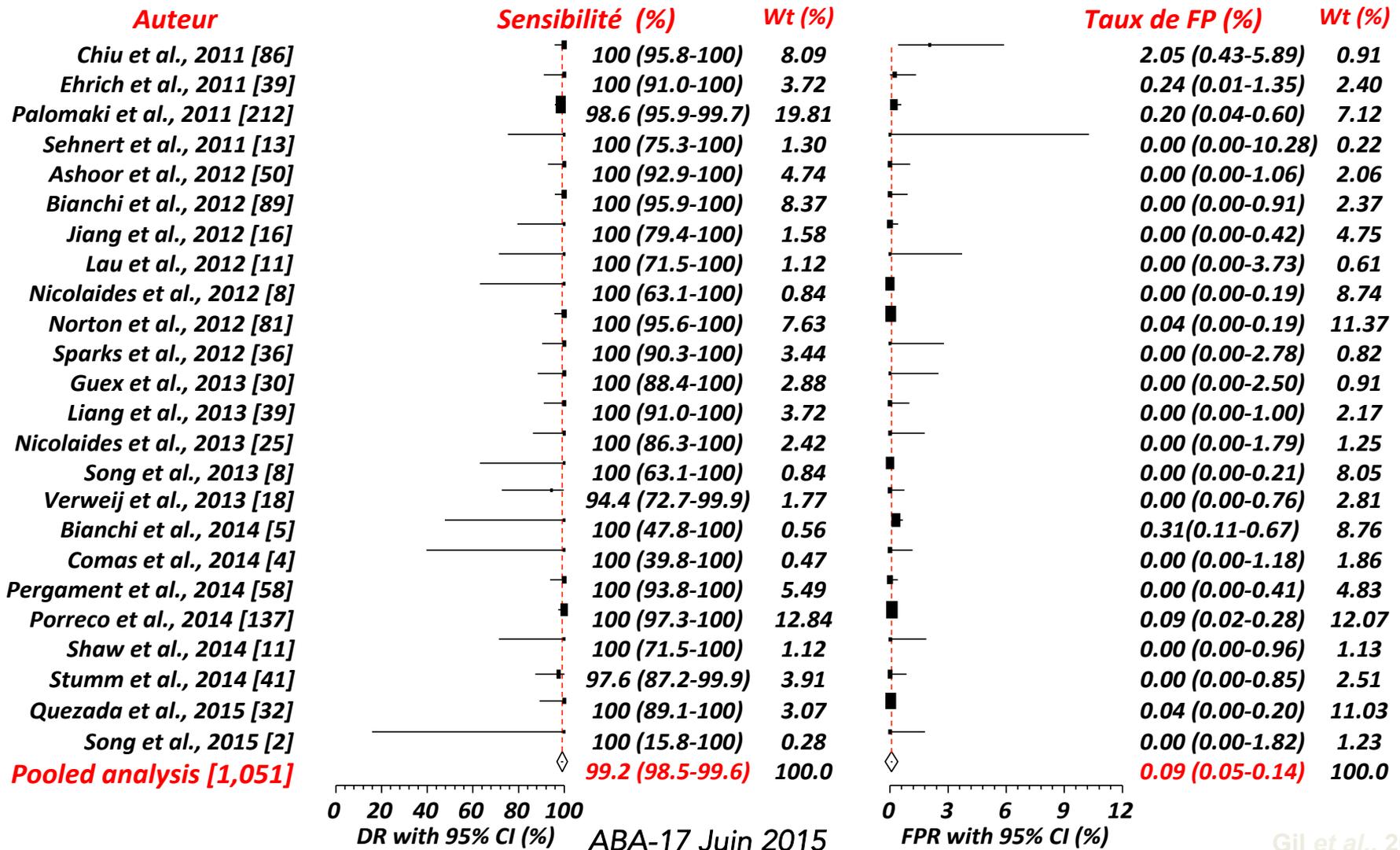
Sensibilité et spécificité 100%

Technique mise au point "Génoscope – Necker"

Alberti et al., Prenat Diagn. 2015 May;35(5):471-6. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 based on analysis of cell-free fetal DNA circulating in the maternal plasma.

ABA-17 Juin 2015

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE: SE & FP



DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

		Se	FP
Trisomie 21	n=1,051	99.2%	0.09%
Trisomie 18	n= 389	96.3%	0.13%
Trisomie 13	n= 139	91.0%	0.13%

Taux d'échecs techniques de l'ordre de 1-5%.

PERFORMANCE TECHNIQUE
≠ BENEFICE CLINIQUE

Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH: Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; DOI: 10.1002/uog.14791

ETUDE SAFE 21: BUTS

ETUDE RANDOMISÉE DPN VS DPANI

- Favoriser la **diffusion rapide et harmonieuse** des techniques de Dépistage Prénatal Avancé Non Invasif (DPANI) en optimisant l'information des femmes et en respectant leur autonomie.
 - **Évaluer** le DPANI sur le plan de :
 - la **réduction du taux de prélèvements invasifs et de complications** liées à ces gestes: 2450 femmes pour un essai de puissance nécessaire pour démontrer une diminution de 1% du taux de pertes foetales induites par les prélèvements invasifs ($\alpha=0.05$; $\beta=0.2$).
 - **préférence** des femmes
 - la **faisabilité** en pratique courante: **échecs, FN, FP, anomalies ignorées**
 - **l'évaluation médicale, psychologique, sociologique (préférence des femmes) et économique** en comparaison avec le diagnostic prénatal classique actuellement proposé.
- > Aider à préciser la place et les conditions d'implémentation et de diffusion du DPANI dans l'organisation nationale du dépistage prénatal de la T21.

CRITÈRES INCLUSION/NON INCLUSION

Seront incluses dans le protocole les patientes majeures:

- ayant une grossesse **singleton**
- ayant un risque élevé de trisomie 21 estimé par dépistage combiné ou séquentiel intégré (compris entre **1/5 et 1/250**),
- à un âge gestationnel compris entre **11 et 18 SA**
- **souhaitant à priori un diagnostic prénatal invasif,**

Ne seront pas incluses dans le protocole les patientes :

- dont le risque combiné est **<1/250 ou >1/5.**
- avec une mesure de **clarté nucale fœtale > 3 mm et/ou une mesure des PAPP-A et/ou de β HCG < 0.3 MoM ou > 5 MoM.**
- dont le fœtus présente une **anomalie morphologique** patente dès l'échographie du 1^{er} trimestre
- ayant une grossesse **multiple ou la notion de « vanishing twin »**
- un des parents porteur d'un remaniement chromosomique équilibré (impliquant le chromosome 21 ou non)
- ne souhaitant pas a priori de diagnostic prénatal invasif des anomalies chromosomiques

ETUDE SAFE 21: EN PRATIQUE

Dans le protocole SAFE 21 :

(i) une information détaillée sur le DPN et le DPANI est donnée à toutes les patientes et leurs préférences au regard des différents tests sont colligées pour analyse.

(ii) les patientes qui le souhaitent peuvent ensuite poursuivre leur participation par une randomisation entre DPN et DPANI.

Les deux approches sont prises en charge financièrement à 100%.

ETUDE SAFE 21: EN PRATIQUE

Dans le protocole SAFE 21 :

(i) une information détaillée sur le DPN et le DPANI est donnée à toutes les patientes et leurs préférences au regard des différents tests sont colligées pour analyse.

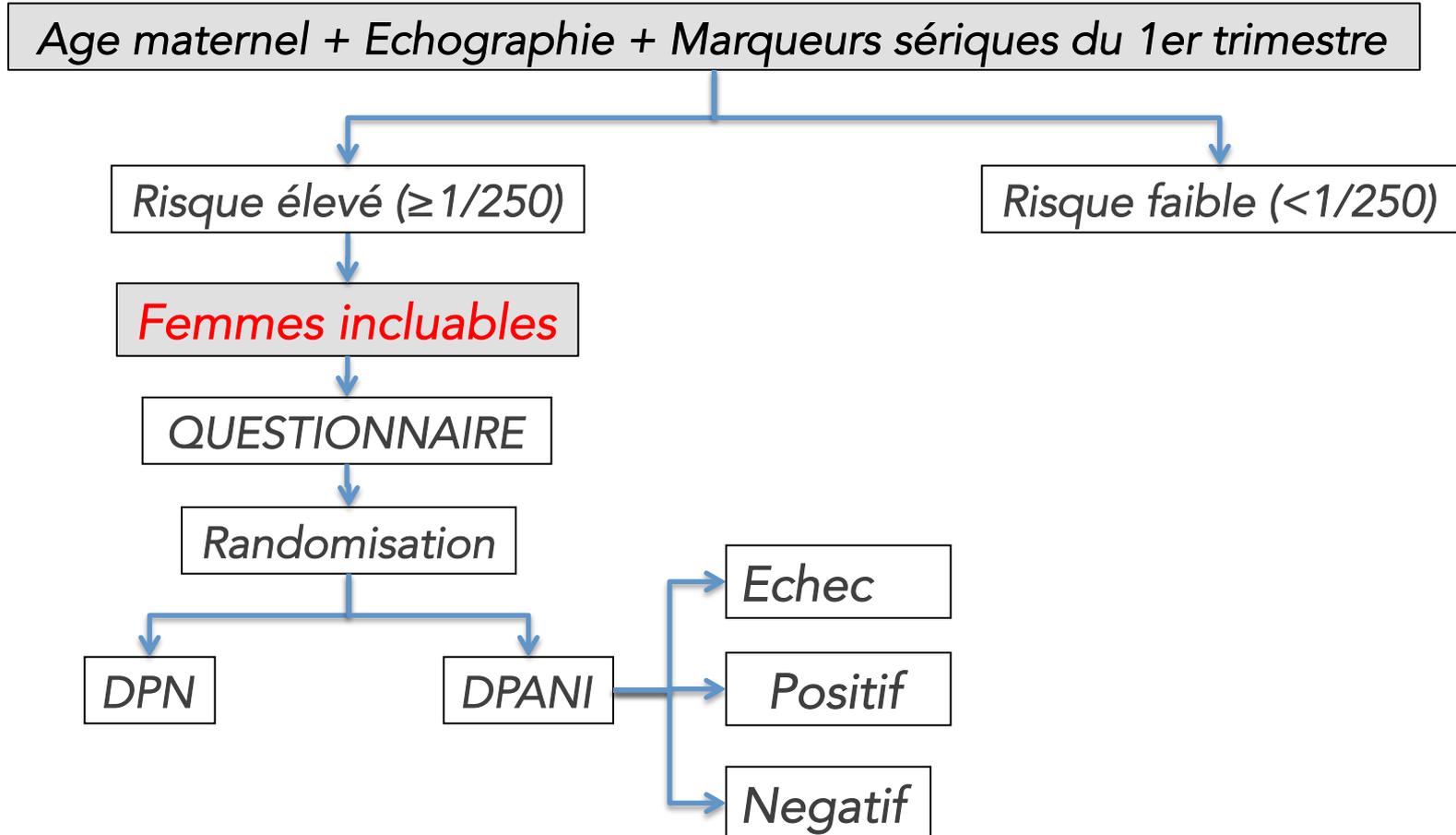
(ii) les patientes qui le souhaitent peuvent ensuite poursuivre leur participation par une randomisation entre DPN et DPANI.

Les deux approches sont prises en charge financièrement à 100%.

ETUDE SAFE 21: CRITÈRES DE JUGEMENT

- **Principal:**
 - Pourcentage de **prélèvements invasifs** et de **pertes foetales** dans chaque groupe
- **Secondaires:**
 - Evaluation du **coût** et de l'impact budgétaire (Pr I Durand-Zaleski).
 - Evaluation de scores **d'anxiété**, de **l'attitude** et des préférences des femmes (Dr V Seror)
 - Pourcentage de **prélèvements invasifs réalisés malgré un DPANI rassurant**
 - **Nombre d'échographies** après DPANI vs DPN
 - Pourcentage **d'anomalies autres non visibles au DPANI**
 - Performances diagnostiques du DPANI, en particulier le **taux de faux positifs** et **faux négatifs**
 - Délais de rendu de résultat de DPANI, pourcentage d'échecs techniques.
 - Association entre les résultats du DPANI et les caractéristiques maternelles.

STIC



INAPPLICABILITÉ POTENTIELLE DU DPANI :

Données BioNuQual:

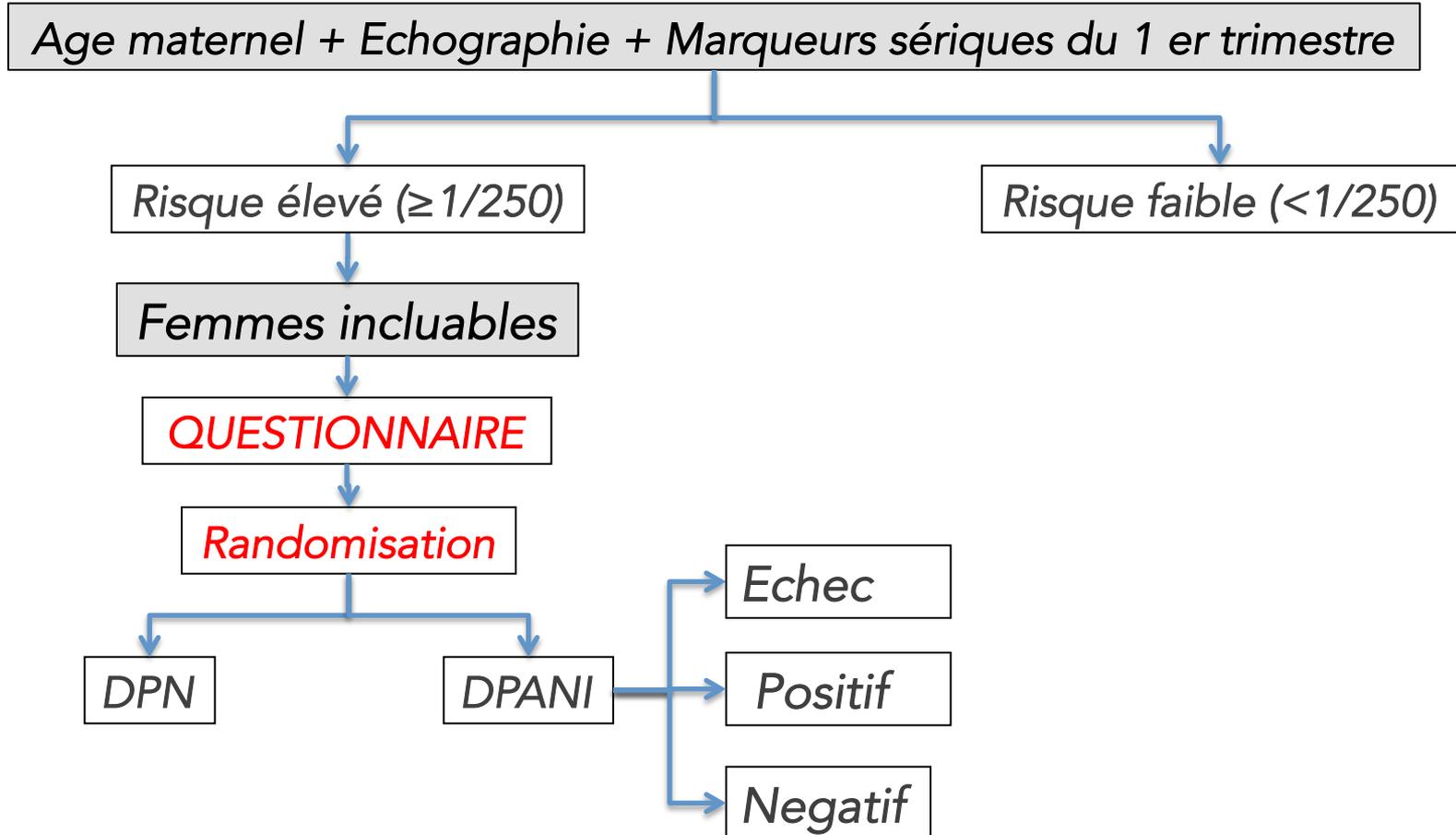
- 1 348 281 patientes
- 43 145 patientes (3.2%) à risque $> 1/250$
- 29 195 de ces patientes (67%) sont incluables.

MAIS 13 950 (33%) ne le sont pas du fait de:

- $CN > 3$ mm
- Et / ou PAPP-A et HCG en dehors de 0.3 et 5 MoM

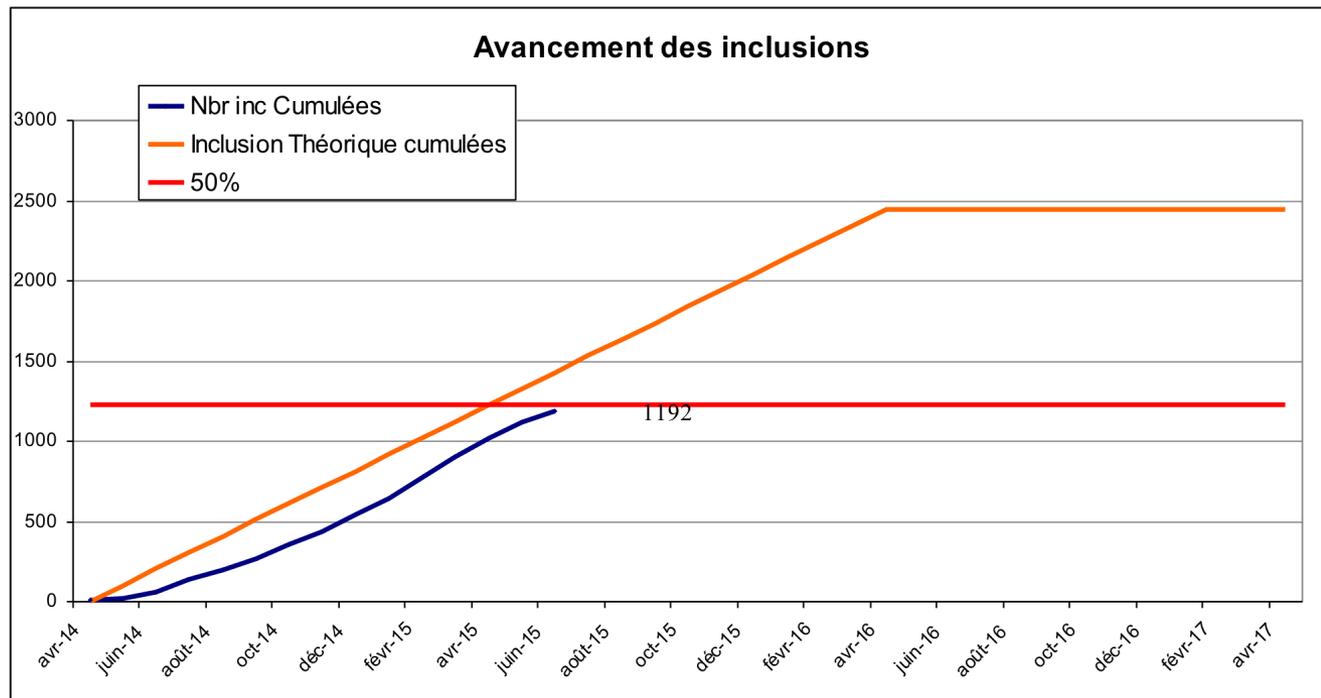


STIC

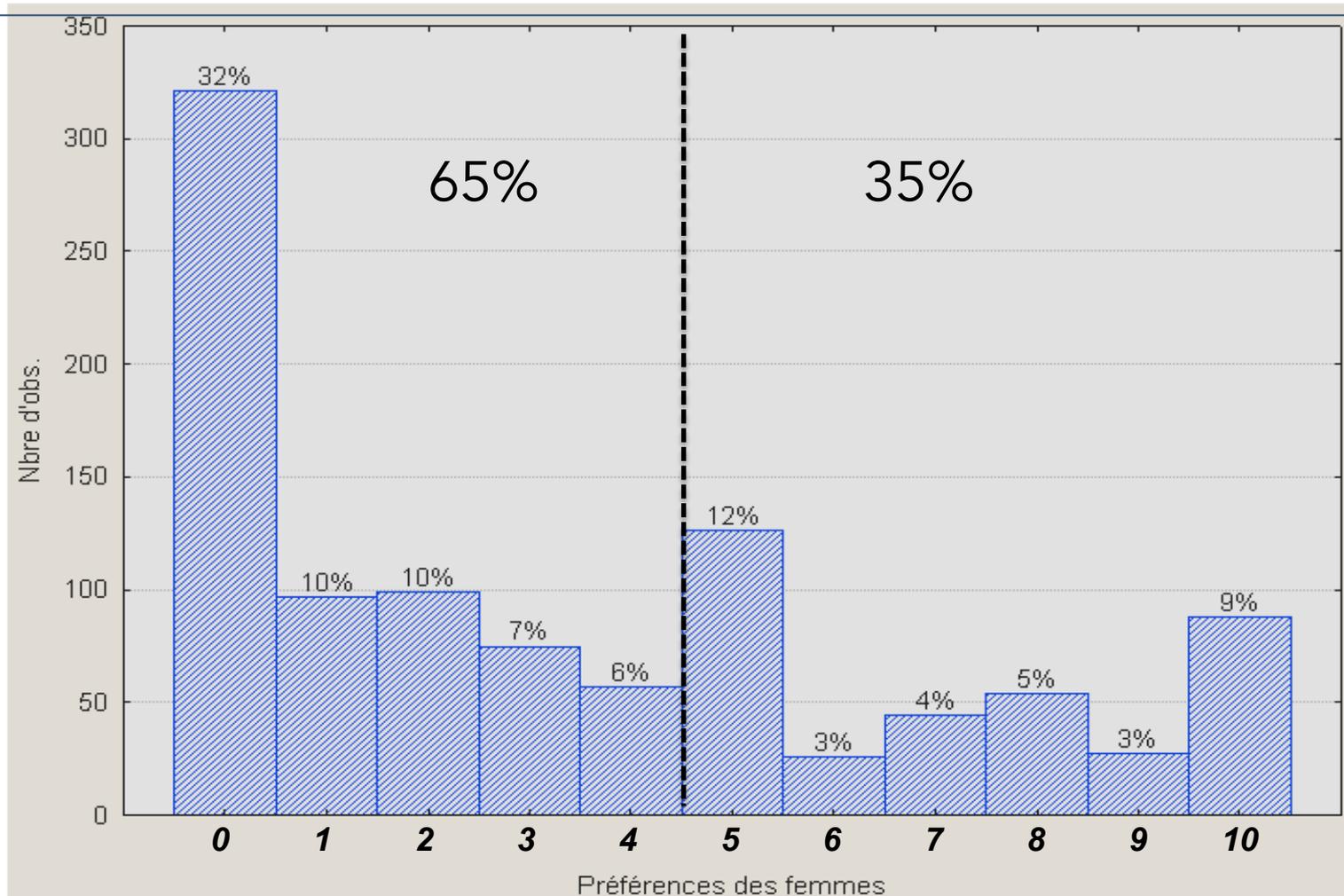


ETAT D'AVANCEMENT AU 15/06:

- 1552 inclusions dont 1192 randomisations (acceptation : 77%)
- 1128 questionnaires « Préférences des femmes » complétés
- 1120 patientes /1192 ont accepté leur bras de rando (94%)



PRÉFÉRENCES DES FEMMES SUR LES 1000 PREMIERS QUESTIONNAIRES



DPANI

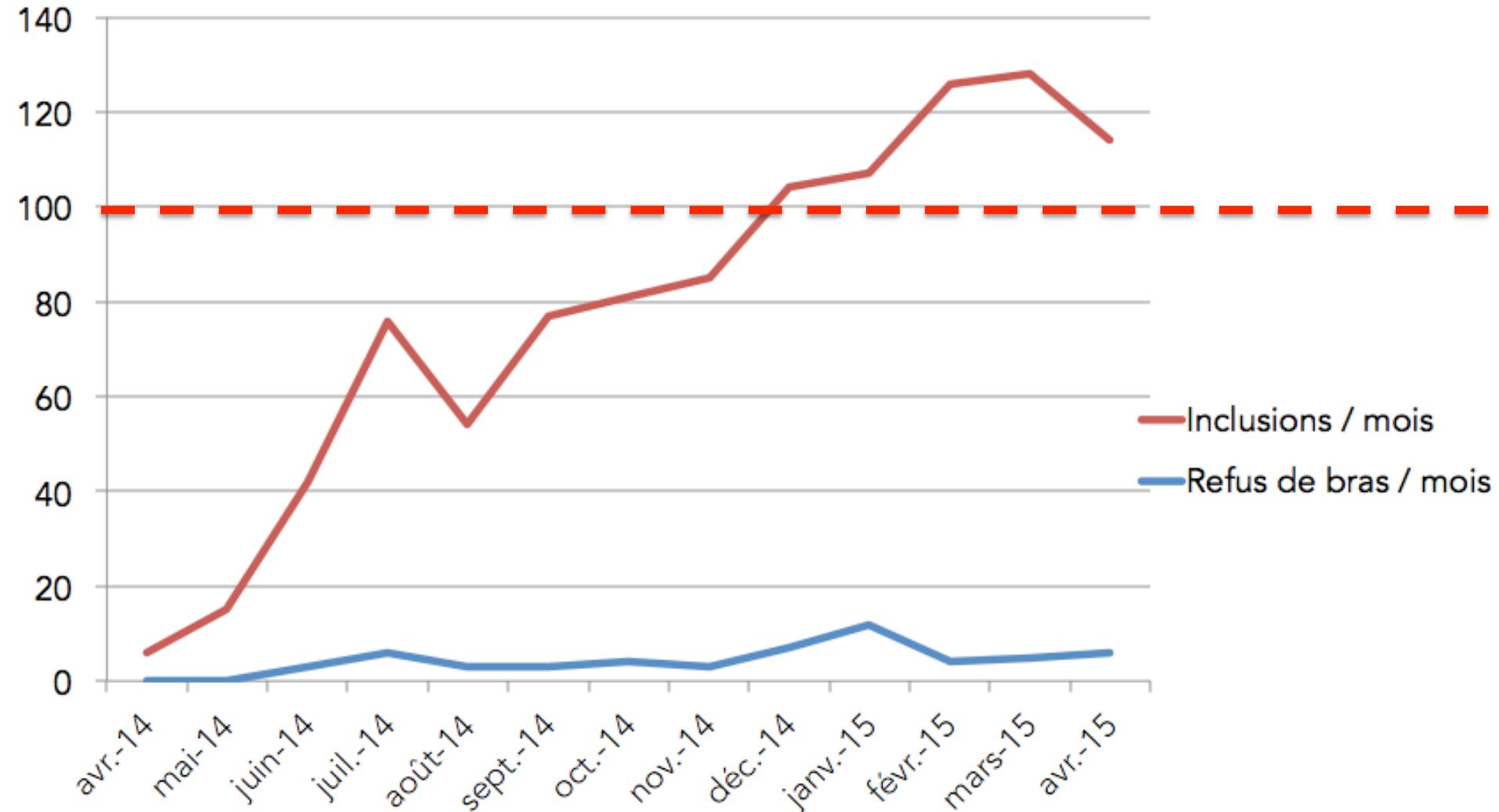
Score : 3.7 (+/- 2.7)

DPN

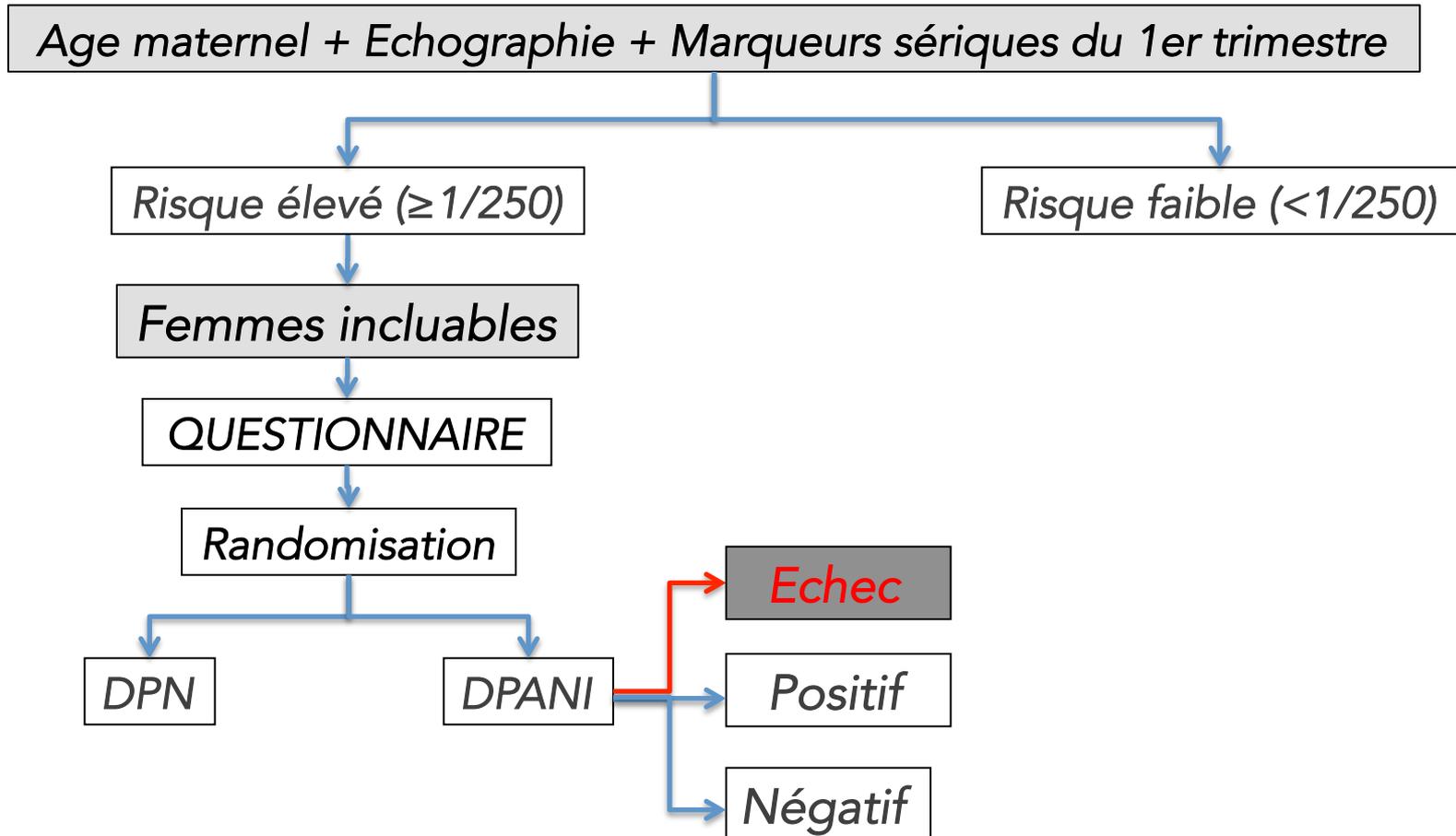
PRÉFÉRENCES DES FEMMES SUR LES 1000 PREMIERS QUESTIONNAIRES

- Score : 3.7 (+/- 2.7).
- Préférence pour le DPN d'autant plus forte que le risque est élevé et inversement.
- Sous représentation des points de vue les plus extrêmes (probable refus de participation au questionnaire des patientes).

REFUS DE BRAS POST RANDOMISATION:



STIC



ÉCHECS TECHNIQUES

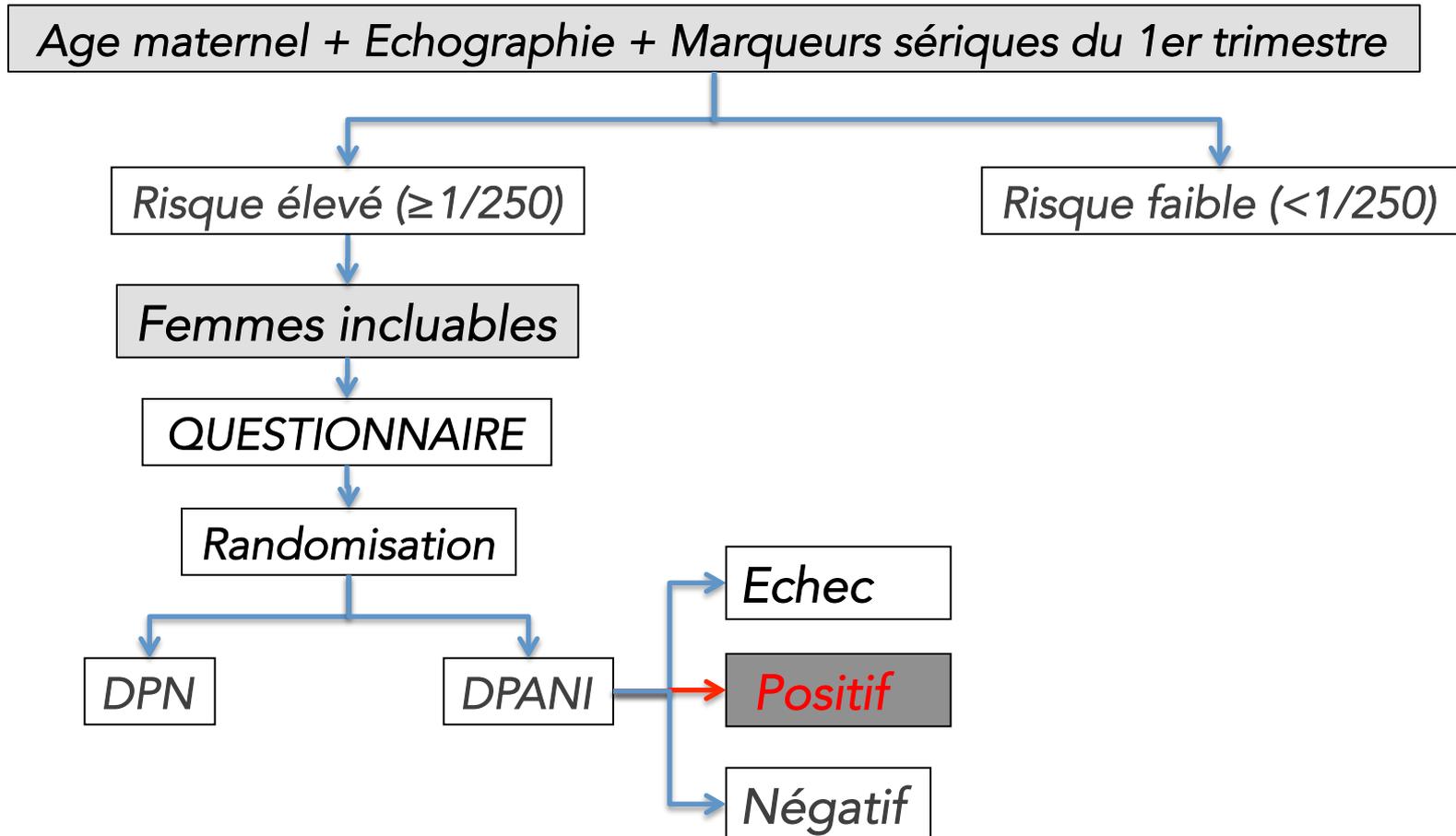
Author	Method	GA (w)	Inadequate sample	Laboratory failure
Chen <i>et al.</i> , 2011	MPSS	-		0%
Chiu <i>et al.</i> , 2011	MPSS	13 (-)	5.7%	1.4%
Ehrich <i>et al.</i> , 2011	MPSS	16 (8-36)	2.7%	3.9%
Palomaki <i>et al.</i> , 2011	MPSS	15 (8-21)		0.8%
Sehnert <i>et al.</i> , 2011	MPSS	15 (10-28)		2.1%
Ashoor <i>et al.</i> , 2012	CSS	12 (11-13)	5.9%	0.8%
Bianchi <i>et al.</i> , 2012	MPSS	15 (10-23)	0.4%	5.6%
Jiang <i>et al.</i> , 2012	MPSS	- (10-34)		0%
Lau <i>et al.</i> , 2012	MPSS	12 (11-28)		0%
Nicolaidis <i>et al.</i> , 2012	CSS	12 (11-13)	4.7%	4.9%
Norton <i>et al.</i> , 2012	CSS	16 (10-38)	2.6%	4.6%
Palomaki <i>et al.</i> , 2012	MPSS	14 (9-22)		0.9%
Sparks <i>et al.</i> , 2012	CSS	18 (11-36)		2.4%
Ashoor <i>et al.</i> , 2013	CSS	12 (11-13)		2.9%
Guex <i>et al.</i> , 2013	MPSS	12 (11-13)		0%
Liang <i>et al.</i> , 2013	MPSS	21 (11-39)		2.8%
Nicolaidis <i>et al.</i> , 2013	SNP	13 (11-13)		5.4%
Song <i>et al.</i> , 2013	MPSS	16 (11-21)		3.8%
Verweij <i>et al.</i> , 2013	CSS	14 (10-28)	5.0%	3.1%
Bianchi <i>et al.</i> , 2014	MPSS	17 (8-39)	0.4%	0.9%
Comas <i>et al.</i> , 2014	CSS/ SNP	14 (9-23)		1.2%
Hall <i>et al.</i> , 2014	SNP	16 (12-22)		5.9%
Pergament <i>et al.</i> , 2014	SNP	14 (7-40)		8.1%
Porreco <i>et al.</i> , 2014	MPSS	17 (9-37)	11.1%	8.8%
Quezada <i>et al.</i> , 2015	CSS	10 (10-11)	0.03%	1.8%
Song <i>et al.</i> , 2015	MPSS	9 (8-12)	0.5%	0%
Stumm <i>et al.</i> , 2014	MPSS	15 (11-32)		6.3%

- Inadequate sample: 0 - 11.1%
- Laboratory failure: 0 - 8.8%

Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaidis KH: Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; DOI: 10.1002/uog.14791

- STIC:
 - Pré-analytique: 15 (2.9%)
 - Analytique: 5 (1 %)

STIC

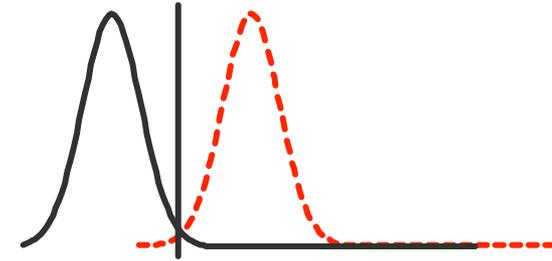


RÉSULTAT DPANI POSITIF

- LE DPANI NE REND PAS UN RESULTAT BINAIRE

- Z Score Chromosome 21 > seuil Z score prédéterminé.

- Seuil STIC : 1.645
- Seuil « usuel »: 2.5 ou 3

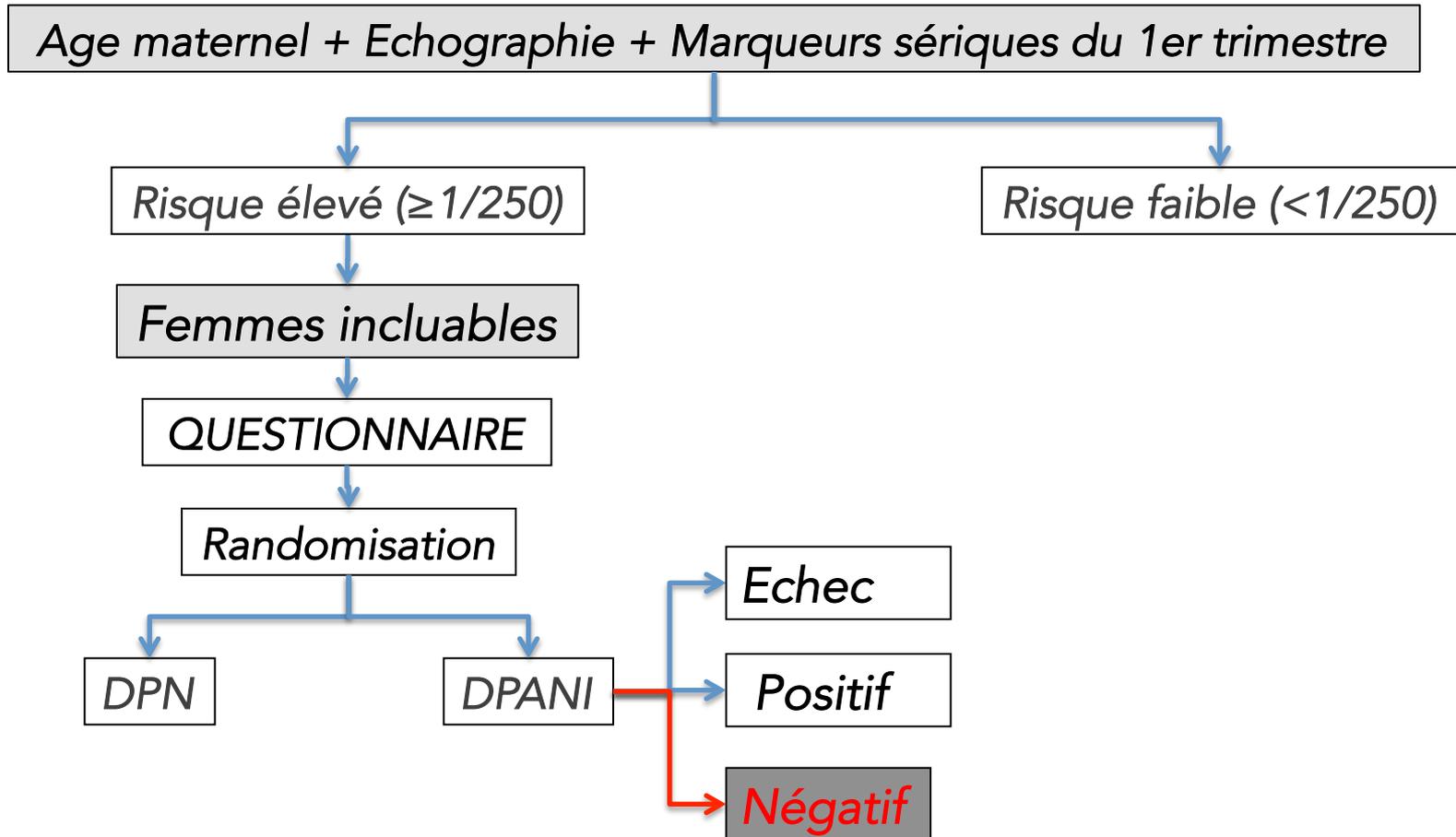


- VRAI POSITIF: T21 à confirmer par prélèvement invasif (2%)

- FAUX POSITIF:

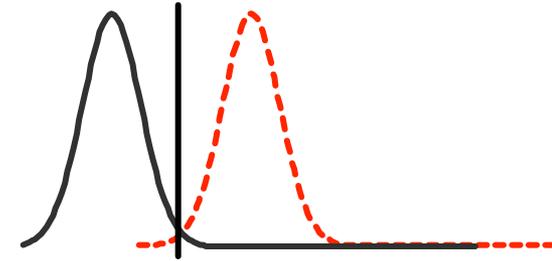
- 5% attendus selon le seuil choisi
- Autres causes:
- Mosaiques confinées au placenta:
 - 49,XXX,+7,+21 (Lau et al. Prenant Diagn 2013)
 - Trisomy 13 (Hall et al. Genet Med 2013; Mennuti et al. Am J Obstet Gynecol 2013)
 - Trisomy 22 (Choi et al. Prenat Diagn 2013)
 - 47, XX, +21 with trisomic rescue (pan et al. Prenant Diagn 2013)
- Anomalie des chromosomes sexuels maternels:
 - 47, XXX (Yao et al. Prenat Diagn 2012)
 - 45,X/46,XX (Lau et al. Prenat Diagn 2013)
 - Mother's X has non functional SRY (Searle et al. Prenat Diagn 2013)
- Tumeur
- Vanishing twin

STIC



RÉSULTAT DPANI NEGATIF

- LE DPANI NE REND PAS UN RESULTAT BINAIRE
- Z Score Chromosome 21 > seuil Z score prédéterminé.
 - Seuil STIC : 1.645
 - Seuil « usuel »: 2.5 ou 3
- FAUX NEGATIF:
 - Pas connu dans le STIC jusqu'à présent
 - Conséquences médico-légales potentielles et problème d'information des femmes



עוד בחדשות



התקדמות במגעים ביולי: פגישה מכרעת עם יו"ר הדיקטוריון

בארץ // בריאות

התינוק נולד עם תסמונת דאון - למרות שהבדיקה בהיריון יצאה שלילית

אמו של הילד ביצעה בשבוע ה-16 להיריון בדיקה לא פולשנית, ומכשיצאה שלילית לתסמונת, ויתרה על בדיקת מי שפיר. זמן קצר לאחר הלידה - אובחן הילד כלוקה בתסמונת. החברה שביצעה הבדיקה: "מאתרים נכונה ב-99.9% מהמקרים"

תגיות: תסמונת דאון, היריון

מור שמעוני
יום שני, 06 באפריל 2015, 16:44



Health // Country

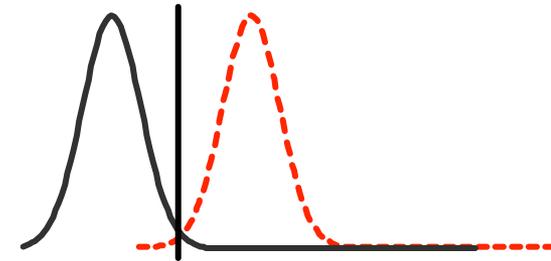
The baby was born with Down syndrome - in spite of a negative pregnancy test came out

The boy's mother made the 16th week of pregnancy test is non-invasive, and when he left a negative condition, and gave up amniocentesis. Shortly after birth - was diagnosed child with the syndrome. The company carried out the "test: "locate correct 99.9% of the time

TAGS: Down syndrome, Pregnancy

RÉSULTAT DPANI NEGATIF

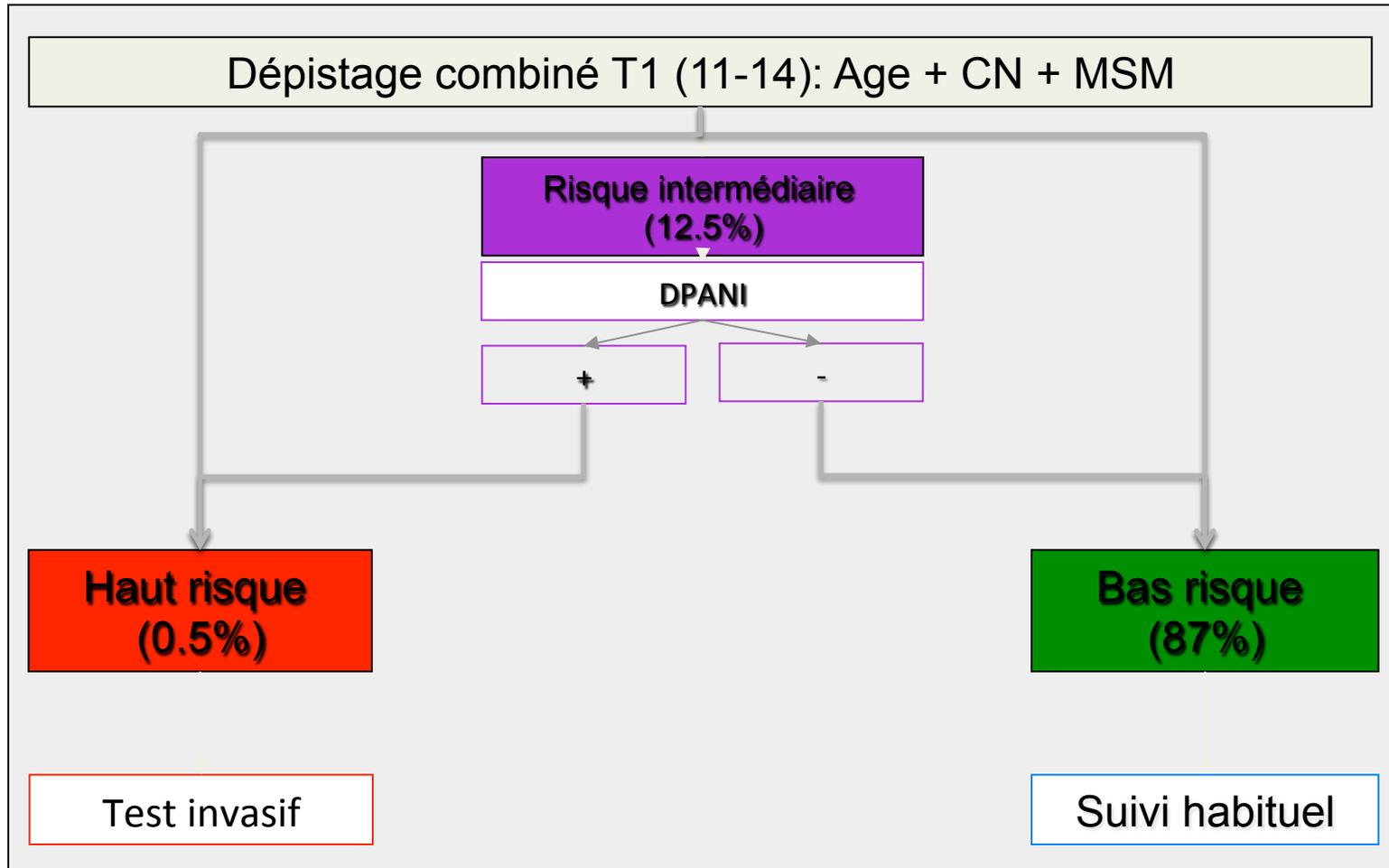
- Z Score Chromosome 21 \leq valeur seuil.
 - Seuil STIC : 1.645
 - Seuil « usuel »: 2.5 ou 3
- FAUX NEGATIF:
 - Pas connu dans le STIC jusqu'à présent
 - Conséquences médico-légales potentielles et problème d'information des femmes
- VRAI NEGATIF (pour la T21) :
 - Autres anomalies
 - Gestion de la découverte d'anomalies échographiques lors du suivi
 - Angoisse maternelle / médicale



DANS UNE POPULATION DE FEMMES A RISQUE:

- Diminution des pertes foétales ??
- Préférences des femmes très variables en fonction du contexte
- Interprétation du résultat du DPANI pas si simple (risque de base, FF...)
- Impact sur les pratiques échographiques si confusion entre dépistage très performant et diagnostic
- Choix du seuil:
 - Inférieur : 1/250, 1/1000?
 - Et supérieur : 1/10, 1/50 ?

STRATÉGIE POSSIBLE ?



SENSIBILITÉ $\approx 98\%$, PRÉLÈVEMENTS $\approx 2\%$, DPNI $< 15\%$