

**LA MUCOVISCIDOSE
À L'ÈRE DES MODULATEURS**

5^{es} Journées francophones
de la mucoviscidose

journéesfrancophones-muco.org

DU JEUDI 19
AU SAMEDI 21 MAI
2022

PALAIS DES CONGRÈS DE TOURS
et en ligne



GENETIQUE ET ETHIQUE - 19 mai 2022

**Le conseil génétique
à l'ère des modulateurs de CFTR**

Le conseil génétique à l'ère des modulateurs de CFTR

Modérateurs : Dr L. Weiss, Dr E. Girodon

- ❑ **Bénéfices des modulateurs de CFTR pour les patients** Pr P.R. Burgel
- ❑ **Les enjeux du conseil génétique** Dr E. Girodon
- ❑ **Table ronde**
 - Mme C. Garnier Psychologue
 - Dr D. Grenet Médecin CRCM adultes
 - Mme E. Haquet Conseillère en génétique
 - Pr M.F. Mamzer Ethicienne
 - Dr N. Wizla Médecin CRCM enfants

Le conseil génétique

- **Démarche médicale** qui vise à apporter

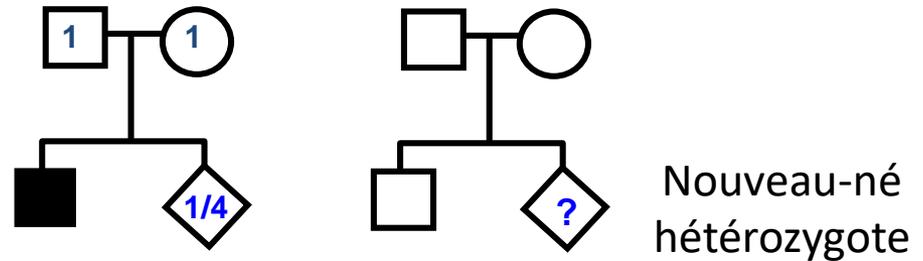
- à un patient symptomatique,
- à un individu asymptomatique
- ou à un couple

... des informations sur

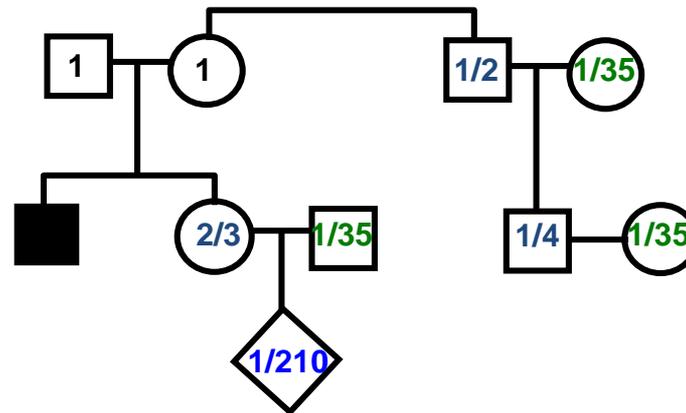
- une **maladie génétique**
- le **risque d'être atteint** de cette maladie
- le **risque de transmettre** cette maladie.

Situations de conseil génétique

- Parents d'un nouveau-né

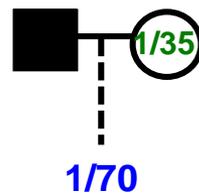


- Apparentés et conjoints

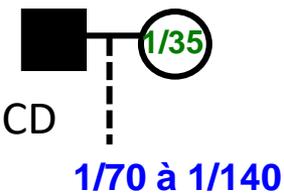


- Patient adulte

mucoviscidose

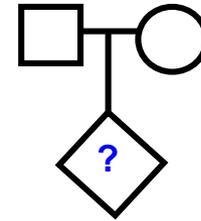


Infertilité par ABCD



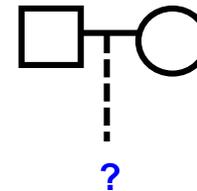
Situations de conseil génétique

- Suspicion de mucoviscidose sur signe d'appel échographique



2 parents
hétérozygotes

- Situations en population générale
 - Patient infertile
 - Prénatal / pré-conceptionnel



2 membres
du couple
hétérozygotes

Quelle information ?

Qui ? Quand ?

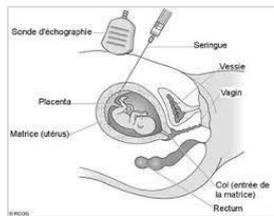
Options pour un projet parental

1989

2000

2016

Diagnostic prénatal
invasif
dès 11 SA

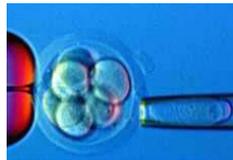


Couples tout venant
Diag 100%

Résultat en 5-10 jours

Choix d'une IMG

Diagnostic
préimplantatoire
ICSI

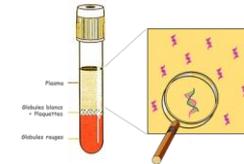


Couples tout venant
(couples avec une infertilité ++)
Diag 100%

Résultat en 24h

Choix des embryons
à implanter

Diagnostic prénatal
non invasif
dès 10 SA



Couples tout venant
Exclusion du variant paternel
Recherche des variants
paternel et maternel

Résultat en 5 jours

Choix d'une IMG

Encadrement réglementaire : Loi de bioéthique

Diagnostic prénatal

Détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une **affection d'une particulière gravité**. Il doit être précédé d'une **consultation médicale adaptée à l'affection recherchée**.

Diagnostic préimplantatoire

Situations où existe une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une **particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic**.

Attestation délivrée par un médecin exerçant son activité dans un **centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal**.

Interruption médicale de grossesse

Forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une **affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic**, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme est celle d'un **centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal**.

Recommandations de conseil génétique

- PNDS 2017
 - Recommandations générales : parents et apparentés
 - Objectifs de l'étude
 - Par qui et comment se fait le CG
 - Contenu de l'information délivrée lors du CG
 - CR écrit de CG

Contenu

- aspects génétiques
- recours au diagnostic prénatal ou préimplantatoire
- risque pour le couple ou futur couple d'un patient d'avoir un enfant atteint
- obligation d'informer les membres de leur famille

- information sur les traitements, les modulateurs...?
 - Fait par le médecin du CRCM quand un patient est suivi
 - Pas forcément fait dans les autres situations

Recommandations de conseil génétique

- Castellani et al., ECFS best practice guidelines : the 2018 revision (J Cyst Fibros 2018, PMID: 29506920)
 - Recommandations générales de CG : parents et apparentés
 - Information écrite sur la personne à contacter pour CG
 - CR de résultat d'étude génétique à donner aux parents
- Foil et al., J Cyst Fibros 2019, PMID: 30527892

“The role of the genetic counselor spans all ages of CF care from preconception or prenatal testing, to newborn screening (NBS), and to support with treatment and decision-making later in life. The genetic counselor requires a wide skillset to place complex genetic principles in both medical and psychosocial frameworks.”

“Genetic counselors can advise families on functional classes and whether therapies are available.”

“Genetic counselors in prenatal settings often did not feel knowledgeable discussing newer CF treatments and expressed the need to refer to a CF specialist.”

Recommandations de conseil génétique

- Langfelder-Schwind et al., Consensus guidelines on genetic counseling (Pediatric Pulmonol 2022, PMID: 34964558), Processus Delphi
“Association of a genetic counselor expert in CF with each pediatric CF center will facilitate the
 - *provision of high-quality CFNBS+ genetic counseling*
 - *access to high-quality genetic counseling as part of ongoing multidisciplinary care of individuals and families of individuals with CRMS/CFSPID, CFTR-RD, and CF*
 - *the capability of CF centers to navigate the evolving field of pharmacogenomics in CF clinical practice.”*

Recommandations de conseil génétique

- Bieth et al., Conseil génétique et mucoviscidose : de nouveaux défis (Arch Pediatr 2022, PMID: 32172934)

À retenir

- Le conseil génétique devrait être délivré aux parents de tous les bébés ayant, suite au dépistage néonatal, un diagnostic de mucoviscidose ou de simple hétérozygote.
- Seules les mutations *CF* devraient être prises en compte pour le dépistage préconceptionnel des hétérozygotes.
- La possibilité du DPNI doit toujours être recherchée et proposée aux couples à risque demandeurs d'un DPN lorsque ce DPNI est techniquement envisageable.
- Le conseil génétique fait face à de grands défis médicaux et sociétaux qu'il ne pourra relever dans les prochaines années qu'en s'adaptant aux conséquences futures liées notamment :
 - à la masse et à la complexité des données génomiques produites par l'analyse pangénomique ;
 - au dépistage préconceptionnel élargi et prénatal des porteurs sains de maladies récessives graves de l'enfance ;
 - à l'efficacité et la tolérance de futurs modulateurs de *CFTR*.

Questions

Place et moment de l'information sur les modulateurs dans le conseil génétique ? (Qui ? Quand ?)

Evolution du choix des parents ?

Circuit à recommander aux couples selon les situations ?



Regard du patient CF sur le risque de donner naissance à un enfant CF ? (cf maladie de transmission dominante)

Evolution de la société et des pratiques :
DNN, dépistage préconceptionnel

↗ nb de couples à risque

→ ↗ demandes de DPN/DPNI

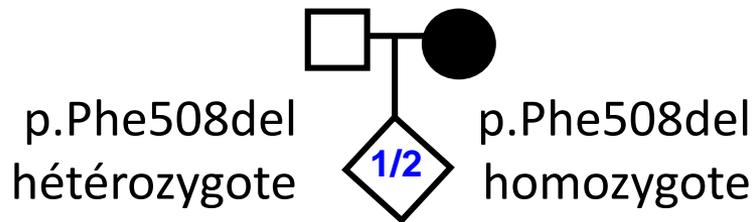
→ ↘ incidence de la maladie

Perspective éthique : Traitement à vie d'un enfant asymptomatique
Ex : SMA, hémophilie, hyperplasie congénitale des surrénales

Regard de la société ?

Justice, égalité d'accès aux modulateurs ?

Pour la discussion...



Regard de la patiente sur le risque de donner naissance à un enfant atteint ?

Mme F., 42 ans, sous Kaftrio depuis qq mois
Grossesse « inopinée »

« Ils sont très au clair sur le fait qu'ils ne souhaitent pas poursuivre la grossesse si leur fœtus est atteint de mucoviscidose, ils sont demandeurs d'un diagnostic prénatal ».