

17èmes Journées Scientifiques de la mucoviscidose

Comment les modulateurs vont changer le conseil génétique

Mme Clémence MOLAC, Dr Emmanuelle GIRODON-BOULANDET
Hôpital Cochin, APHP-Université Paris Cité

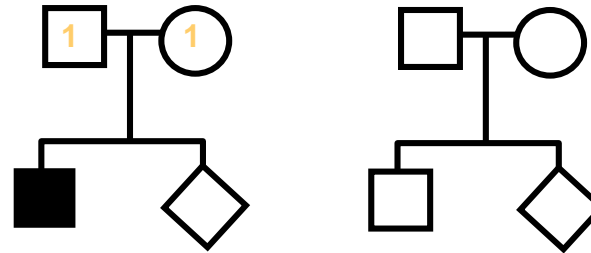
PLACE DU CONSEIL GENETIQUE DANS LE PARCOURS DES PATIENTS

- Pour qui ? les couples ayant un **ANTÉCÉDENT** personnel ou familial de maladie/d'anomalie génétique
- Evaluer un **RISQUE DE TRANSMISSION** d'une maladie génétique pour 1 couple
- Identifier un couple à risque élevé de transmettre une maladie génétique qui relèverait d'un **DIAGNOSTIC PRÉNATAL ET/OU PRÉ-IMPLANTATOIRE**
- **ACCOMPAGNER** le couple : expliquer les résultats des tests et les implications génétiques, aider à comprendre les options de prise en charge
- **COORDINATION** : Médecins ↔ Patients ↔ Laboratoire ↔ CPDPN



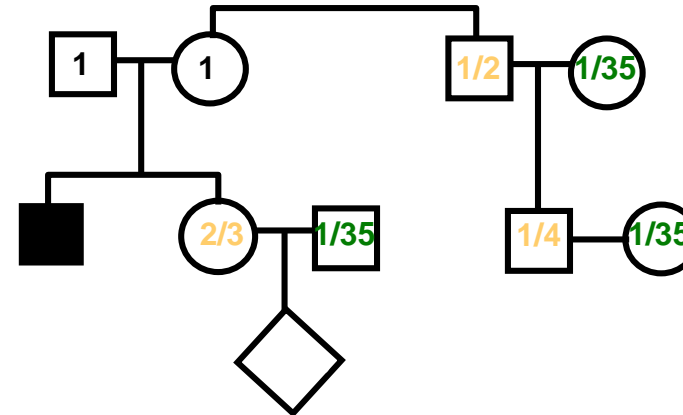
SITUATIONS DE CONSEIL GÉNÉTIQUE

- Parents d'un enfant atteint de mucoviscidose



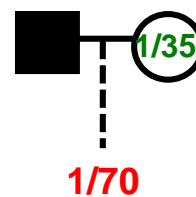
Nouveau-né hétérozygote

- Apparentés et conjoints



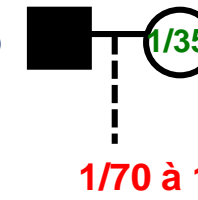
- Patient adulte

mucoviscidose



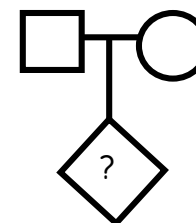
1/70

Infertilité par ABCD



1/70 à 1/140

- Suspicion de mucoviscidose sur signe d'appel échographique



2 parents hétérozygotes

Comment les modulateurs vont changer le conseil génétique

DÉTECTER / ÉVITER LA TRANSMISSION GÉNÉTIQUE : LES OPTIONS

- Même **LOI** : « Lorsqu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une **PARTICULIÈRE GRAVITÉ** reconnue comme **INCURABLE** au moment du diagnostic »
- Article R2131-7 du CSP : « Informer la femme enceinte sur les caractéristiques de cette maladie, les moyens de la détecter, les **POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES** et sur les résultats susceptibles d'être obtenus au cours de l'analyse »
- Pré-requis : Identification du (ou des) **VARIANT(s)** familial (aux) causal(s) et Validation de la **RECEVABILITÉ ÉTHIQUE** de l'indication par un **Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN)**

DPN (Diagnostic Pré Natal)

- Biopsie de trophoblaste 12-14 SA
- Amniocentèse >16 SA

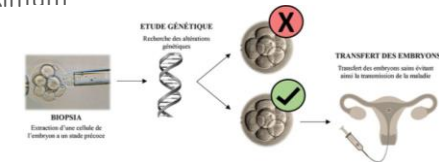


- Diagnostic prénatal non-invasif > 10 SA



DPI (Diagnostic Pré Implantatoire)

- Diagnostic génétique sur des embryons obtenus par FIV
- 5 centres en France : Paris, Strasbourg, Montpellier, Nantes, Grenoble
- Age maternel < 37 ans au moment de la demande
- Taux de réussite 20 % maximum



PARCOURS DE SOIN DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE DE DPN/DPI

Contenu de la consultation de conseil génétique :



- aspects génétiques
- informations sur une maladie
- calcul de risque pour le couple d'avoir un enfant atteint
- options pour un projet parental : diagnostic prénatal ou préimplantatoire
- obligation d'informer les membres de leur famille

Place et moment de l'information sur les traitements, les modulateurs...?



- par le médecin du CRCM quand un patient est suivi (1^{er} enfant déjà atteint ou patient CF)
- dans les autres situations : **1^{ère} information « sommaire » en consultation de conseil génétique et adressage systématique au CRCM pour info détaillée**



Comment les modulateurs vont changer le conseil génétique

ENQUÊTE AUPRÈS DES CONSEILLER.E.S EN GÉNÉTIQUE SUR LES PRATIQUES ACTUELLES ET LE DPN DE MUCOVISCIDOSE

Dr Alix De Becdelièvre, Mme Bérénice Hébrard (CG) ; Génétique, GHU Henri Mondor

29 répondants

45% disent manquer d'information sur les modulateurs de CFTR

➤ Information délivrée aux patients/couples sur les traitements ?

oui : 66%

non : 24%

? 10%

➤ Organisation de RDV avec les CRCM ?

Oui, toujours : 30,8%

parfois oui : 61,5%

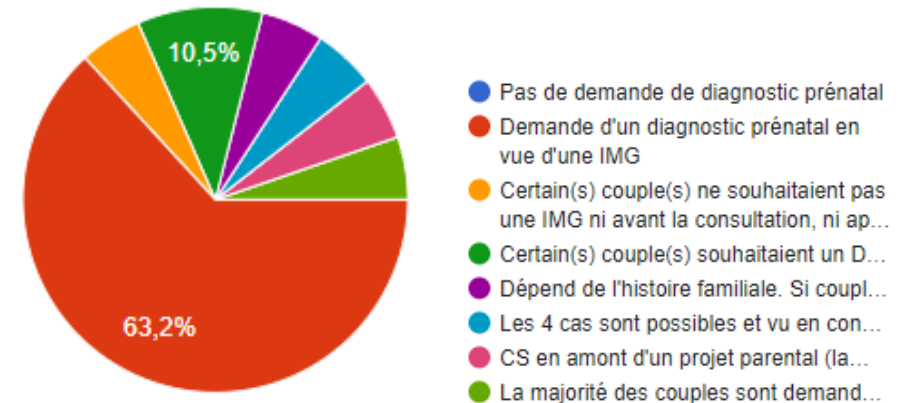
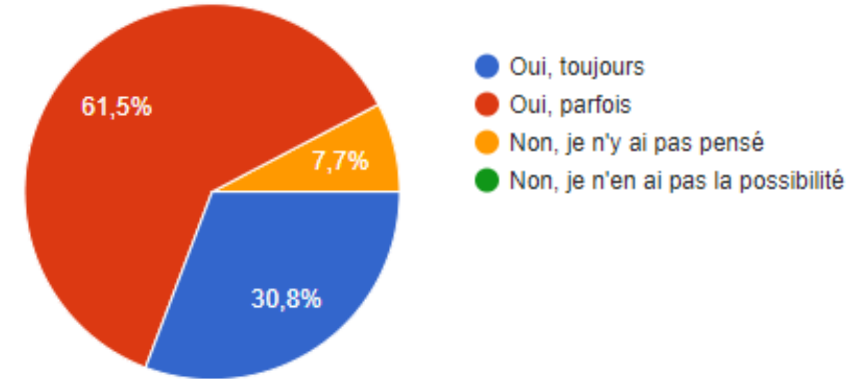
non : 7,7%

La possibilité d'une future thérapie ciblée selon le génotype est le plus souvent abordée

➤ Souhait du couple après consultation en CRCM et information sur le modulateurs ?

DPN en vue d'une IMG : 63%

Variabilité des réponses traduisant le cas par cas

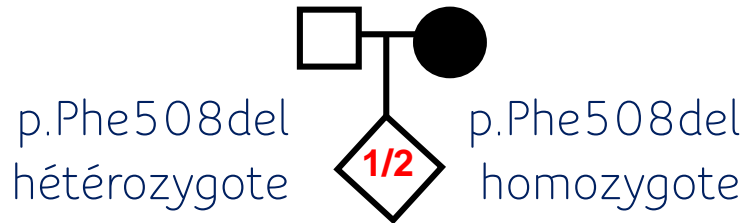


CE QUI N'A PAS ENCORE CHANGÉ

- Regard du patient atteint de mucoviscidose sur le risque de donner naissance à un enfant atteint ? Les patients atteints de mucoviscidose ne souhaitent pas avoir d'enfant atteint versus ambiguïté d'arrêter la grossesse en cas de fœtus atteint de la même maladie « ma vie ne vaut pas la peine d'être vécue ? »
- Notion de maladie **incurable avec effet suspensif du traitement**



LE DPN À L'ÈRE DES MODULATEURS DE CFTR



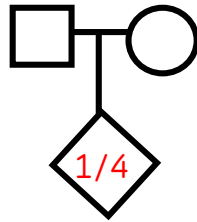
Regard de la patiente atteinte de mucoviscidose sur le risque de donner naissance à un enfant atteint ?

- Mme F., 42 ans, sous Kaftrio depuis quelques mois
- Grossesse « inopinée » ; n'avait jamais anticipé cette situation, pensait qu'elle n'aurait pas d'enfant
- Conseil génétique « en urgence »

« 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 »

LE DPN À L'ÈRE DES MODULATEURS DE CFTR

p.Phe508del
hétérozygote



Hétérozygote composite :

* c.2657+5G>A (2789+5G>A) à large spectre majoritairement associé à la mucoviscidose

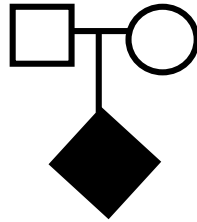
* et allèle complexe peu délétère

Regard d'un couple sans antécédent sur le risque de donner naissance à un enfant atteint ?

« Se sont sentis très rassurés par la consultation au CRCM, mais une fois la grossesse débutée, n'envisagent plus d'avoir un enfant malade »

- Mme R., 27 ans, Kératodermie palmoplantaire aquagénique.
- Pas d'ATCD familial de mucoviscidose
- Couple vu en pré-conceptionnel en consultation de conseil génétique
- Demande de DPI
- Adressés au CRCM pédiatrique pour info détaillées notamment sur les traitements => Couple rassuré, annulation de la demande de DPI
- Grossesse spontanée : finalement demande de DPN

LE DPN À L'ÈRE DES MODULATEURS DE CFTR



Regard de la société/d'un CPDPN sur les nouveaux traitements ?

- DPN de mucoviscidose défavorable (2022) : fœtus atteint
- Refus du CPDPN de pratiquer l'IMG en raison de l'existence d'un nouveau traitement efficace !
- Acceptation du recours à l'IMG par un autre CPDPN

Médiatisation ++ de l'AMM du Kaftrio

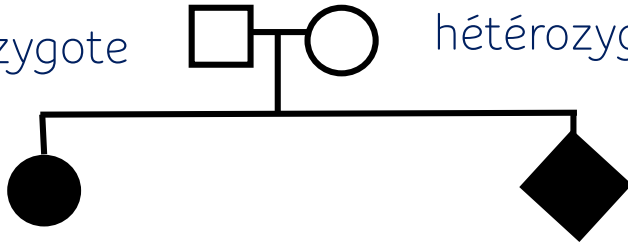
- *CF = maladie curable ?*
 - *Problèmes moraux pour les professionnels du CPDPN*
 - *Manque d'informations des professionnels*
- ➔ *Webinaire sur les modulateurs de CFTR à visée des CPDPN à l'initiative du Conseil Médical de VLM (octobre 2023)*



LE DPN À L'ÈRE DES MODULATEURS DE CFTR

p.Phe508del
hétérozygote

p.Glu822Ter
hétérozygote



Juin 2022 ; Mucoviscidose

- Péritonite méconiale sur perforation anténatale
- Dépistage néonatal : TIR à 207µg/L, TS positif à 101mmol/L variant p.Phe508del à l'état hétérozygote

p.[Phe508del];[Glu822Ter]

Mars 2023 : DPNI puis DPN
p.[Phe508del];[Glu822Ter]

- Poursuite de la grossesse
- SAE
- Demande d'accès au Kaftrio
- Acceptée en RCP locale

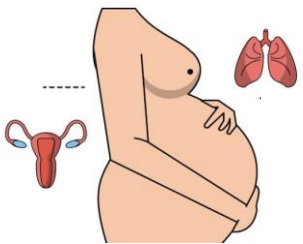
Naissance d'un enfant **sans iléus méconial**
Dépistage néonatal ?

Utilisation des nouveaux traitements en prénatal ?

CONCLUSION



- Le conseil génétique et en particulier le diagnostic prénatal doit prendre en compte l'histoire/vécu familiale, la représentation de la maladie, la valeur de sa propre vie, le projet parental, la culpabilité, la responsabilité (donner naissance à un enfant malade en connaissance de cause)...
- Approche **pluridisciplinaire** indispensable
- Organiser des **rencontres couples / CRCM** avant ou en début de grossesse
- Donner aux couples une compréhension de ce qui est connu sur les traitements
- Prise en charge à adapter **au cas par cas ++++**, accompagner le couple de façon singulière, respecter sa temporalité et son vécu, pas de généralisation
- Le milieu médical ne peut décider pour les parents ...





MERCI POUR VOTRE ATTENTION !