

Comment les modulateurs de CFTR changent-ils l'annonce diagnostique?

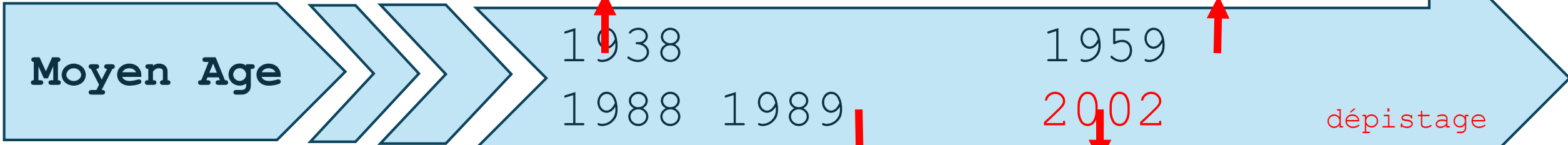
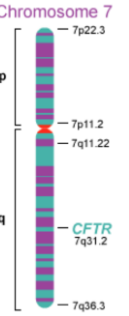
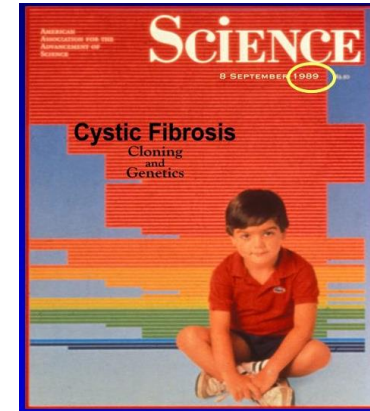
17^{ème} Journées scientifiques de la mucoviscidose
25-26 mars 2024, Paris

Dr Nathalie STREMLER
CRCM pédiatrique de Marseille



Dorothy Andersen
Fibrose Kystique du pancréas

Lap-Chee Tsui
Découverte du gène CFTR



Moyen Age

«Malheur à l'enfant dont le baisé est salé, il est pelé et va



»



Lewis Gibson
Test de la sueur



1^{ère} transplantation pédiatrique

- **L'annonce après dépistage néonatal de la mucoviscidose**
- Les modulateurs
- L'annonce pour un nouveau-né identifié éligible
- Les annonces au cours du suivi de l'enfant sous modulateur de CFTR
- Conclusion et perspectives





L'annonce après dépistage néonatal



- **France: DNS en 2002 + création des CRCM**
- Choix d'ajouter au Guthrie une pathologie sans « traitement efficace démontré » (critère OMS 1968)
- **Nouveau rôle pour le pédiatre:**
 - **Avant**, portait un diagnostic chez un enfant malade, répondait à une attente de parents venus consulter, répondait à une attente
 - **Inversion du schéma:** il convoque un enfant qui, le plus souvent, va bien, pour annoncer une maladie mortelle, incurable
 - Il va endosser « un rôle de cogestionnaire d'une biographie gouvernée par le principe d'incertitude, au cœur du pacte thérapeutique », l'enfant appartient un peu au médecin
 - « Il acquiert:
 - La compétence managériale d'orchestration
 - La compétence interactionnelle linguistique lors de la consultation d'annonce
 - La compétence prédictive dans la formulation du pronostic »

Chloé Langeard et al, Revue française des affaires sociales, 2011





L'annonce après dépistage néonatal

- **Protocolisation, formatage du cadre de l'annonce**
 - Vient aider mais peut aussi gêner
 - Terrible appel au domicile, mal vécu par 100% des pédiatres... et 100% des familles...Acte le plus difficile du processus.
 - Le nouveau-né devient un « bien portant suspect »
 - Le pédiatre a la mission d'alerter sans en dire trop...sans connaître le contexte familial: « pondération de l'information, enrôlement des parents, agencement de la dyssymétrie médecin-parents »
 - [Chloé Langeard et al, Revue française des affaires sociales, 2011](#)
 - Fait attention à ne pas mentir, pour ne pas se dédire, ne pas rompre la confiance (attention à Internet...)
 - Annonce double: diagnostic et nouveau chemin de vie avec la maladie
- **Traumatisme pour le médecin** qui annonce une mort programmée, a valeur d'Oracle, mais il se confronte à son impuissance...
- Blessure narcissique pour le pédiatre



Le vécu des familles



- **Pour les parents:**

- séisme, effondrement, dérailage...
- Sidération, effroi pur
- Tristesse, colère, culpabilité, injustice...malheur
- « L'annonce va laisser une « empreinte indélébile » dans le vécu et dans la mémoire des parents »

- [Giraudet, Bensimon, Araneda](#)

- L'annonce est un profond traumatisme

- **Disparition du nourrisson pendant la consultation d'annonce**

- Symbolique: l'enfant fantasmé, rêvé, s'évapore
- Séparation brutale de la fusion mère-enfant, arrachement
- Cet enfant va mourir
- Disparition physiquement ressentie pendant la consultation



- **Mise en place d'une relation à 3 entités:** parents-enfants-équipe soignante

- Les parents deviennent aussi soignants
- Temps de métabolisation du traumatisme initial d'annonce
- Consolidation progressive d'un nouveau chemin de vie, en noir et blanc, puis avec des notes de couleur



- L'annonce après dépistage néonatal de la mucoviscidose
- **Les modulateurs**
- L'annonce pour un nouveau-né identifié éligible
- Les annonces au cours du suivi de l'enfant sous modulateur de CFTR
- Conclusion et perspectives

KALYDECO®

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

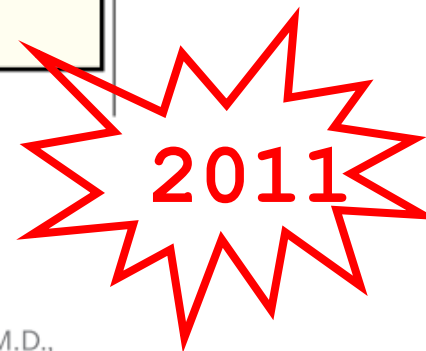
ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 3, 2011

VOL. 365 NO. 18

A CFTR Potentiator in Patients
with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D.,



The NEW ENGLAND

JO

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORKAMBI®

2015

ESTABLIS

ORIGINAL ARTICLE

wi

Bonnie W. Rams

Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR*

C.E. Wainwright, J.S. Elborn, B.W. Ramsey, G. Marigowda, X. Huang, M. Cipolli,



The NEW ENGLAND

JO

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLIS

ORIGINAL ARTICLE

wi

Bonnie W. Rams

Luma
Fibro

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

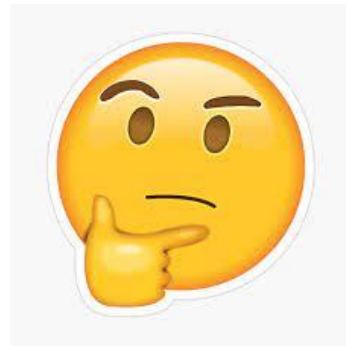
ORIGINAL ARTICLE

C.E. Wain



VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles

Dominic Keating, M.D., Gautham Marigowda, M.D., Lucy Burr, Ph.D.,





ORIGINAL ARTICLE

wi

Bonnie W. Ramsey

Lumacaftor

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

2019



HHS Public Access

Author manuscript

Lancet. Author manuscript; available in PMC 2020 November 23.

Published in final edited form as:

Lancet. 2019 November 23; 394(10212): 1940–1948. doi:10.1016/S0140-6736(19)32597-8.

Efficacy and safety of the elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the *F508del* mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial

Harry G M Heijerman, MD^{1,*}, Edward F McKone, MD^{2,*}, Damian G Downey, MD³, Eva Van

J.C. Davies, S.M. Moskowitz, C. Brown, A. Horsley, M.A. Mall, E.F. McKone, B.J. Plant, D. Prais, B.W. Ramsey,

NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

OCTOBER 25, 2018

VOL. 379 NO. 17

Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis or Two Phe508del Alleles

The NE
JO

ESTABLIS

TRIKAFTA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

2019

ORIGINAL ARTICLE

Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele

P.G. Middleton, M.A. Mall, P. Dřevínek, L.C. Lands, E.F. McKone, D. Polineni, B.W. Ramsey, J.L. Taylor-Cousar, E. Tullis, F. Vermeulen, G. Marigowda,



HHS Pu

Author manus
Lancet. Author m

Published in final edited form
Lancet. 2019 November 23;

Efficacy and safety of the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the *F508del* mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial

Harry G M Heijerman, MD^{1,*}, Edward F McKone, MD^{2,*}, Damian G Downey, MD³, Eva Van

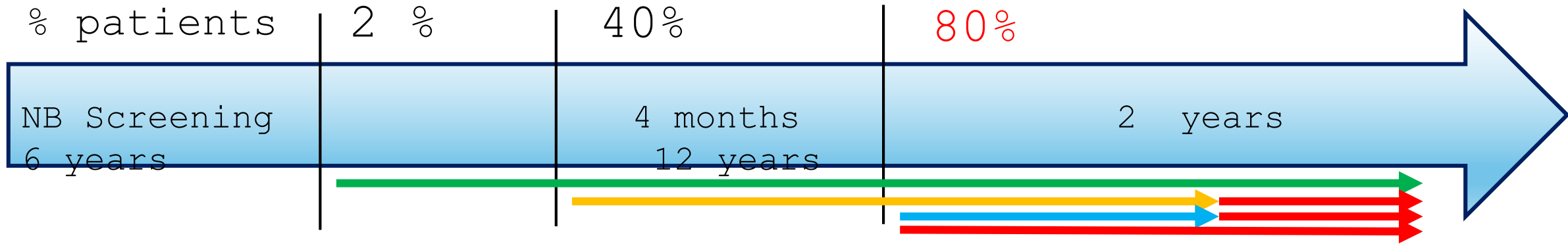
J.C. Davies, S.M. Moskowitz, C. Brown, A. Horsley, M.A. Mall, E.F. McKone, B.

AL of MEDI

OCTOBER 25, 2018

acaftor in Patients wi
or Two Phe508del Al





Ivacaftor
= **KALYDECO®**
1 gating
9 mutations

Ivacaftor
+Lumacaftor
= **ORKAMBI®**
F508del homzygous

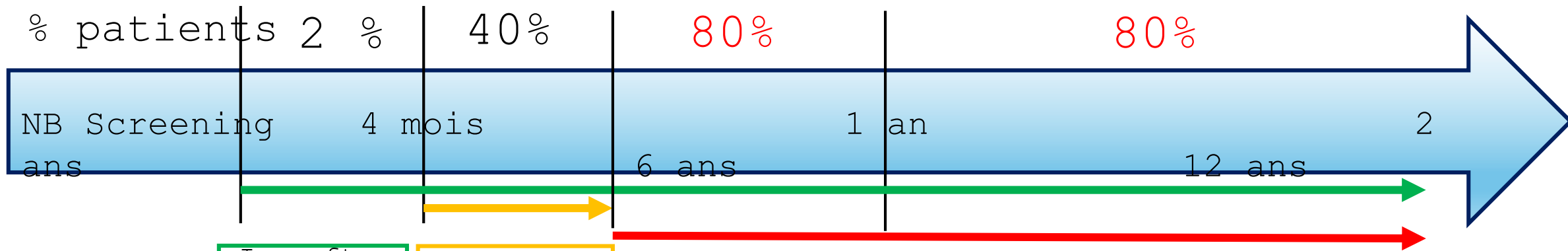
Ivacaftor
+Tezacaftor
= **SYMKEVI®**
1 F508del
+ 1/15 others

Ivacaftor
+Tezacaftor
+Elexacaftor
= **KAFTRIO®**
At least 1 F508del
mutation + any
mutation

Ivacaftor
+Tezacaftor
+Elexacaftor
= **KAFTRIO®**
At least 1 F508de.
+1/ severe mut

**CFTR Modulators
western Europe
May 2022**





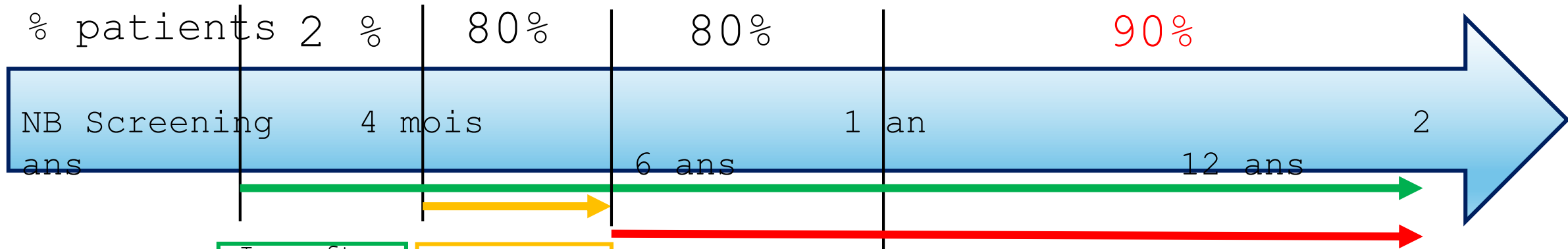
Ivacaftor
= **KALYDECO®**
1 gating
9
mutations

Ivacaftor
+Lumacaftor
= **ORKAMBI®**
F508del
homzygous

Ivacaftor
+Tezacaftor
+Elexacaftor
= **KAFTRIO® / KALYDECO**

**Au moins F508del +
n'importe quelle
mutation**

Modulateurs de CFTR
Europe de l'Ouest
nov 2023



Ivacaftor
= **KALYDECO®**
1 gating
9
mutations

Ivacaftor
+Lumacaftor
= **ORKAMBI®**
F508del
homzygous

Ivacaftor
+Tezacaftor
+Elexacaftor
+**CPC** + **FDA**
+
= **KAFTRIO® / KALYDECO**

Au moins F508del + n'importe quelle mutation

Modulateurs de CFTR
Europe de l'Ouest
Mars 2024



La pyramide des âges

2002

2012

2022

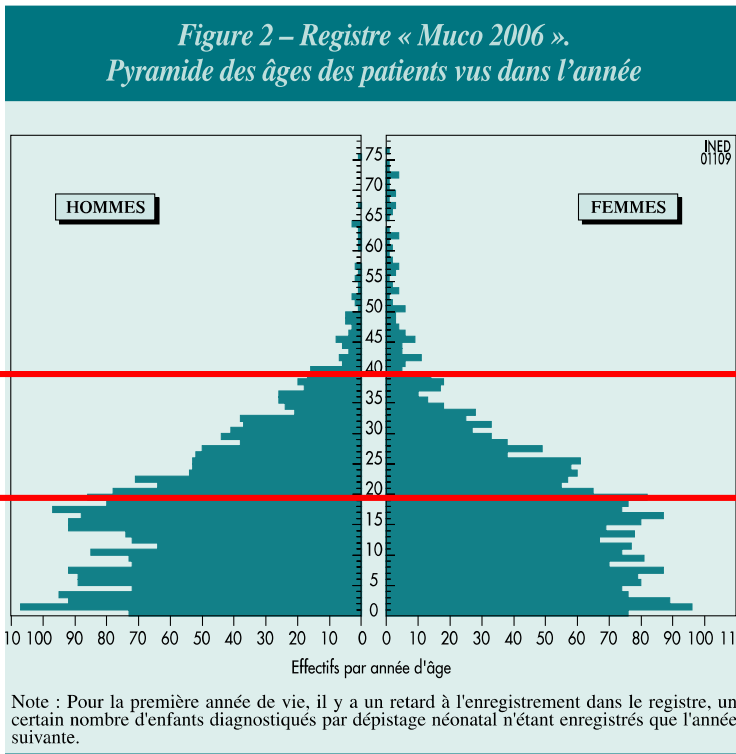


Figure 2. Pyramide des âges

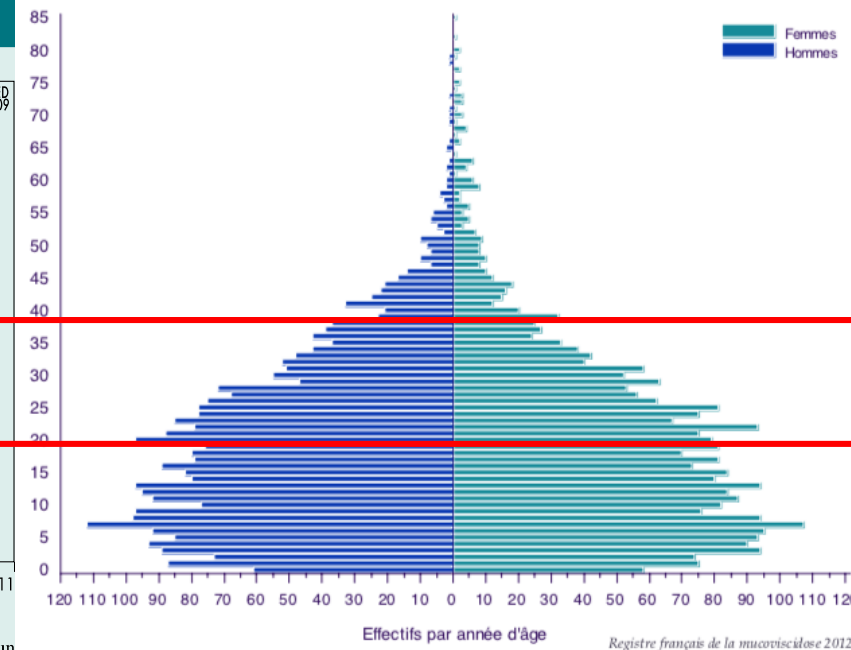
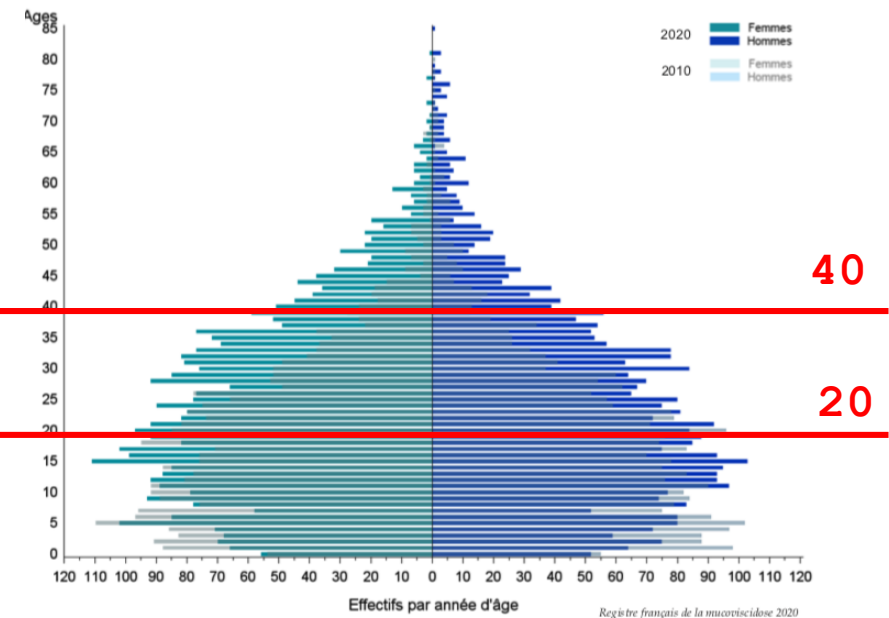


Figure 1.2. Pyramide des âges



Données registre français 2022

Figure 6.4. VEMS (%) médians par âge, en 2002, 2012 et 2022

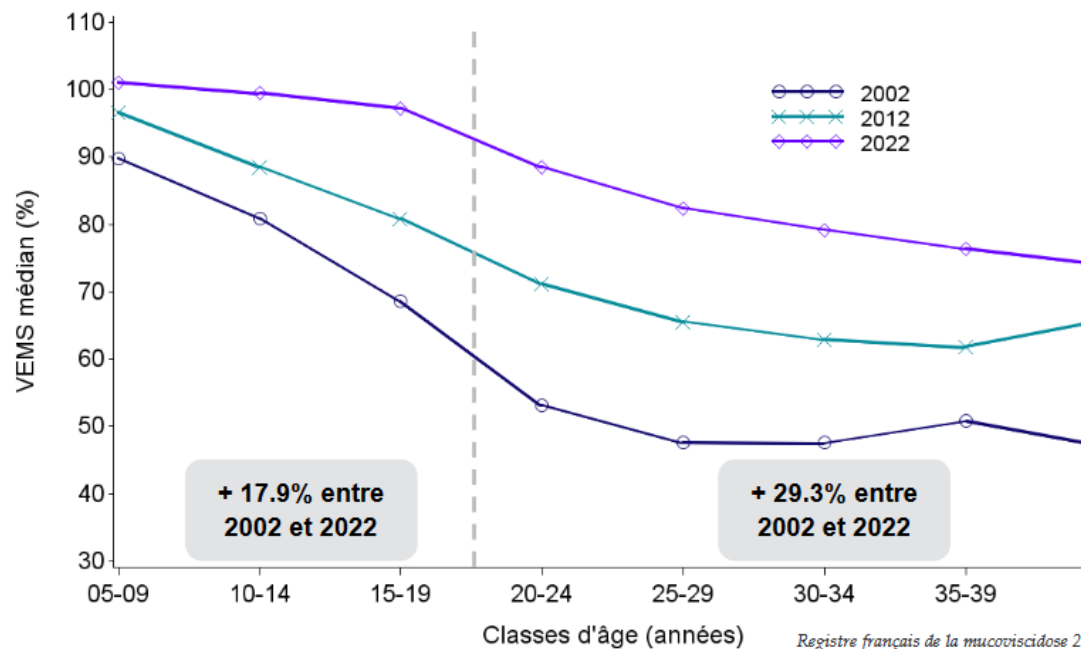
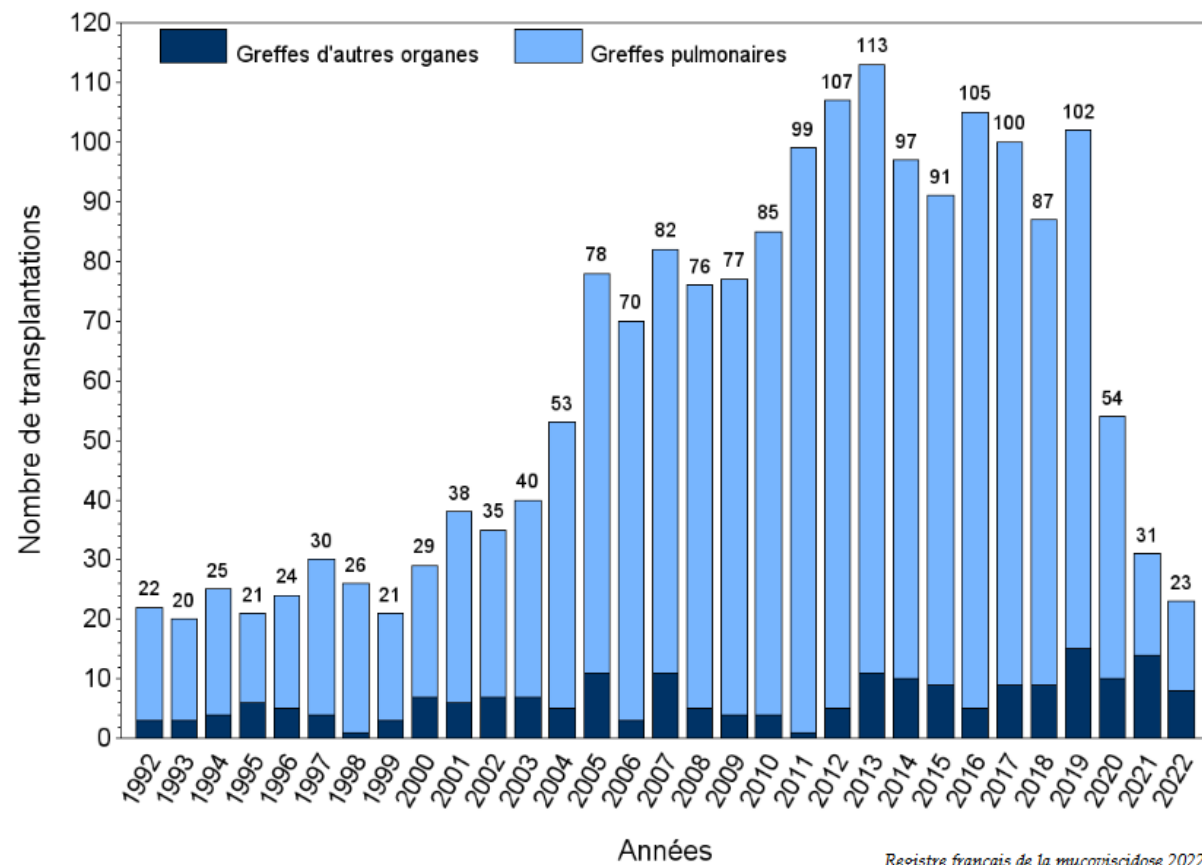


Figure 9.1. Nombre de transplantations par an, depuis 1992

Depuis 1992, 1861 greffes ont été réalisées.



Esperance de vie

Etude comparative des registres de pays avec médecine publique: Australie, Canada, France, Nouvelle Zélande entre 2015 et 2019:

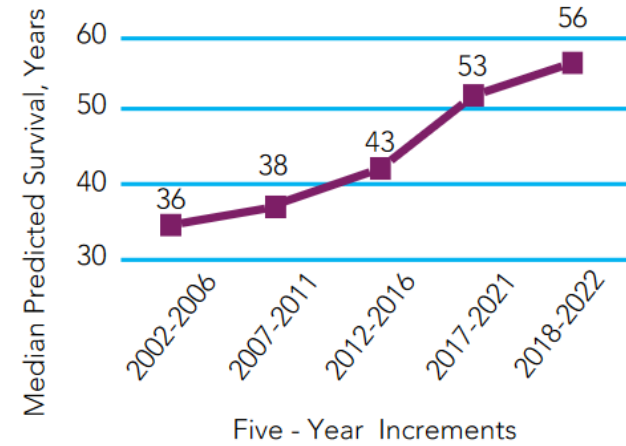
France: 65,9 ans

Australie: 55,4 ans

Canada: 54,8 ans

Coriati

SURVIVAL



A. Lopez, C. Daly, G. Vega-Hernandez et al.

Lopez and al, JCF 2023

Journal of Cystic Fibrosis 22 (2023) 607-614

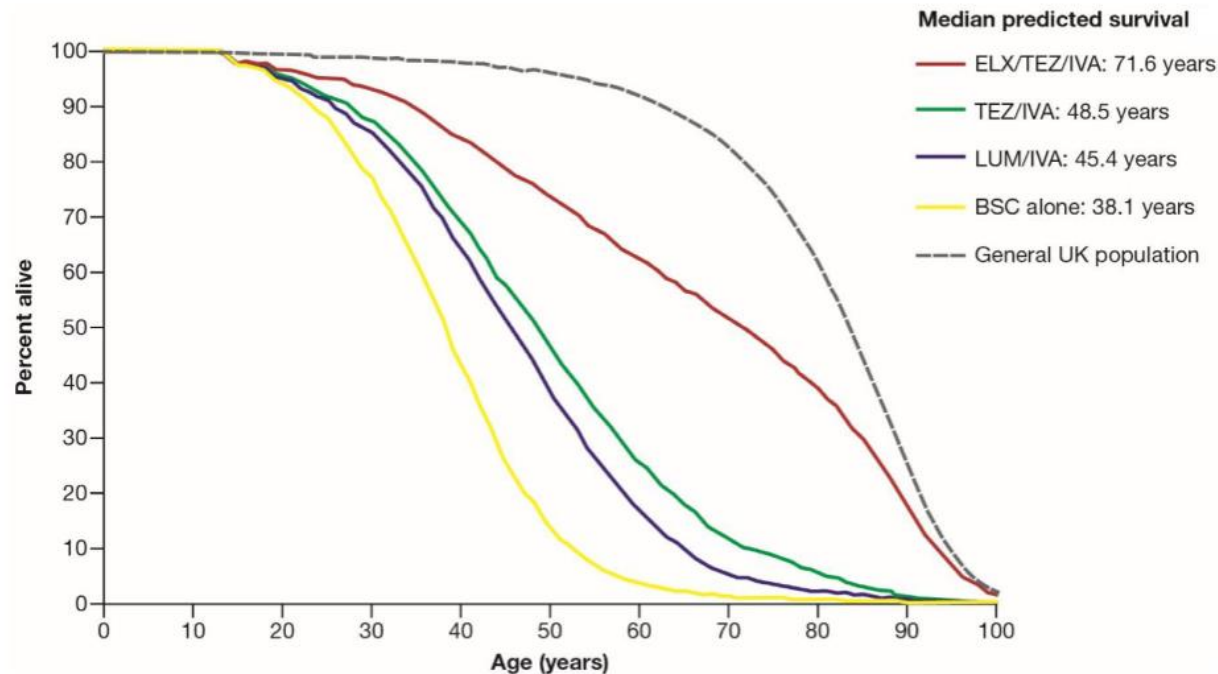


Fig. 2. Projected survival for pwCF homozygous for F508del-CFTR who receive ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA, LUM/IVA, or BSC alone (base case analysis).

- L'esperance de vie tient compte des décès, dont des transplantés
- Recul de la santé digestive et hépatique
- Recul de la santé mentale



- L'annonce après dépistage néonatal de la mucoviscidose
- Les modulateurs
- **L'annonce pour un nouveau-né identifié éligible**
- Les annonces au cours du suivi de l'enfant sous modulateur de CFTR
- Conclusion et perspectives

- « On va avoir une annonce



- « On va avoir une annonce



- « Il a une del



- « On va avoir une annonce



- « Il a une del
registre 2022:



- « On va avoir une annonce



- « Il a une del registre 2022:



- « Mais tout de même, une annonce



Dire ce qu'on sait...et ce qu'on ne sait pas...

- Ce qu'on sait
- Ce qu'on peut supposer, déduire, extrapoler??
avec la plus grande prudence!
- Ce qu'on ne sait pas

Attention au choix des
mots

Le kaftrio ne guérit pas

Ca va aller, mais...

La muco est là

Mais qu'est-ce que la muco, déjà ?...



Ce qui ne change pas pour les parents

- L'appel téléphonique et son traumatisme
- Le stress pendant le test de la sueur
- Le traumatisme de l'annonce pour les parents
 - Effondrement, séisme...
 - Disparition de l'enfant rêvé, effacement du chemin de vie imaginé
 - La rencontre parent-enfant est perturbée
 - La culpabilité
 - La douleur
- Malgré l'annonce d'un futur traitement, l'...
- s'invite
- Le traitement ne traite pas le traumatisme






Ce qui change , peut-être?



- L'annonce d'un traitement permet de ne pas sombrer, un nouveau chemin se dessine prudemment
- Le traumatisme est-il métabolisé? Ou cette promesse de traitement permet de l'enfouir seulement?
- Le traitement promis diminue-t-il l'attente des familles envers le médecin? Une sorte de conjuration de l'annonce?
- Le traitement permet de rationaliser, l'enfant ne va pas mourir
- L'enfant ne disparaît pas derrière la maladie

Côté médecin?

- Moins d'appréhension, moins de culpabilité 
- Un peu plus de narcissisme, de toute puissance 
- Il n'est plus l'Oracle qui annonce la mort de l'enfant
- Toutefois...
 - Doit garder en tête le caractère traumatique de l'annonce
 - Aucun intérêt à transmettre son soulagement à des parents pour qui la situation est inédite et unique, et dramatique
 - Quel intérêt à évoquer « avant les traitements »? (n'est pas leur problème...)
 - « Encore heureux qu'il y a un traitement! Il ne manquerait plus que ça! » 

- L'annonce après dépistage néonatal de la mucoviscidose
- Les modulateurs
- L'annonce pour un nouveau-né identifié éligible
- **Les annonces au cours du suivi de l'enfant sous modulateur de CFTR**
- Conclusion et perspectives

Et les autres annonces?



- Diabète avec insuline
 - Cirrhose
 - Pneumopathie
 - Infertilité masculine...
-
- Plus difficiles? Désillusion? Pensée magique?
Incertitude?
 - Nouveaux séismes plutôt que simples répliques?



Conclusion et perspective

- L'annonce de mucoviscidose s'inscrit dans l'histoire d'une famille mais aussi dans l'histoire de la médecine
- La blessure de l'annonce d'un enfant différent ne doit pas être sous-estimée
- Tant que les traitements ne « guériront » pas la maladie, l'annonce restera un traumatisme majeur
- A nous de les aider à se projeter en couleur avec leur enfant

