Hôpitaux universitaires Paris-Sud
Antoine-Béclère Bicêtre Paul-Brousse

UNIVERSITÉ PARIS SUD
FACULTÉ DE MÉDECINE

« Il n'y a pas de place pour le diagnostic prénatal ou pré-implantatoire chez les femmes mutées BRCA »

Alexandra Benachi

Service de Gynécologie-Obstétrique

Hôpital Antoine Béclère

Inserm

Hôpitaux universitaires Paris-Sud
Antoine-Béclère Bicêtre Paul-Brousse

- Pr Alexandra Benachi
  - Pas de conflit d'intérêt à déclarer
  - Partenariat scientifique GH Paris Sud/Laboratoire CERBA

Diagnostic prénatal

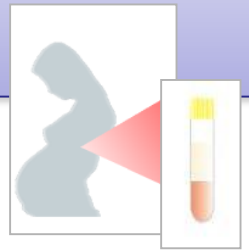
- Le DPN s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou chez le fœtus une affection d'une particulière gravité
- Centre Plurisdisciplinaire Diagnostic PréNatal

- Diagnostic invasif

  - Biopsie de trophoblaste
  - Amniocentèse

- Diagnostic pré-implantatoire

- Diagnostic non invasif par analyse de l'ADN dans le sang maternel



- Diagnostic pré-implantatoire + typage HLA

Loi n° 94-654 du 29/07/94, révision 2011

Rencontre entre la Génétique et la Biologie de la Reproduction

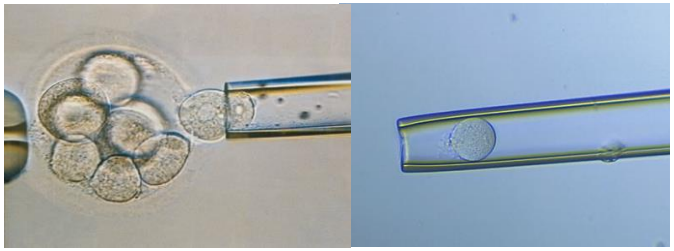
L'assistance médicale à la procréation a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple (vivant, hétéro, âge de procréer) ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire consiste à faire une analyse génétique sur une ou deux cellules prélevées sur un embryon issu d'une fécondation *in vitro* et avant son transfert dans l'utérus maternel.

Ce diagnostic biologique n'est autorisé qu'à titre exceptionnel et limité à l'affection pour lequel il a été autorisé

1991 : 1ère naissance par DPI (Handyside *et al*)

2000 en France….



Loi de bioéthique du 29 juillet 1994 (décret 1999)
Révision de la loi de bioéthique 6 Août 2004 : extension HLA et MRT
Rapport InCa et ABM 2008 DPI Oncogénétique
Révision de la loi de bioéthique 7 juillet 2011

Demandes de DPI

« le diagnostic ne peut être effectué **que** lorsqu'a été préalablement et **précisément identifiée**, chez l'un des parents ou l'un de ses ascendants immédiats dans le cas d' une **maladie gravement invalidante**, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital, l'anomalie ou les anomalies d'une telle maladie »

> 200 diagnostics disponibles pour les maladies mono-géniques au 31/12/2015
Remaniements chromosomiques

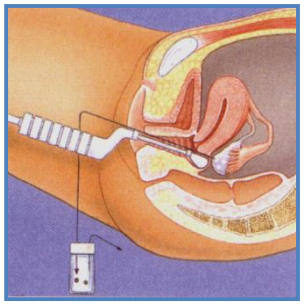
Indications retenues

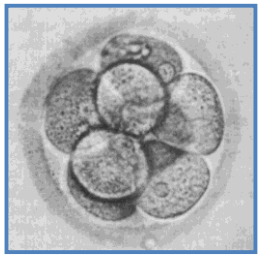
Que ce soit pour le DPN ou le DPI, le législateur n'a pas voulu faire de liste de pathologies pour lesquelles la demande d'un couple est recevable : prise en compte de la souffrance singulière des couples

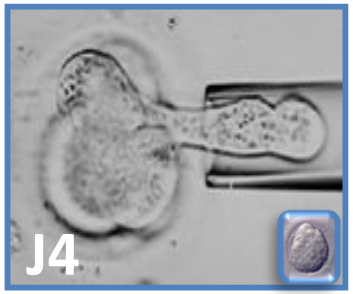
Alors que le DPI apparaît pouvoir pallier à la souffrance de l'IMG et être mieux accepté par les couples, la législation limite considérablement la possibilité de DPI en renforçant son caractère exceptionnel

3 centres autorisés en France jusqu'en 2011
1 centre CHU Nantes

Réalisation de la FIV - DPI







FIV DPI

Médecin de la reproduction
Sage Femme
Biologiste de la Reproduction
Biologiste Génétique moléculaire et Cytogénétique
Diagnostic antenatal

Prise en charge des couples

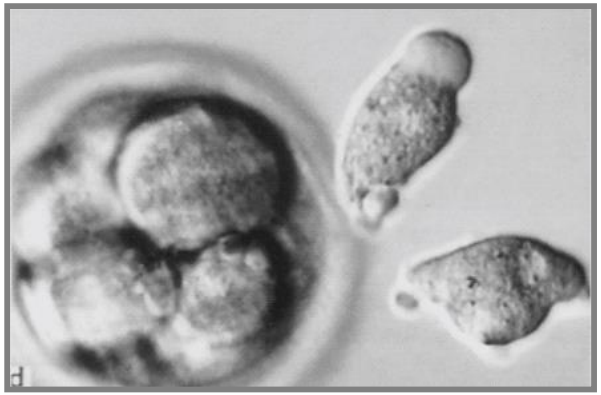
Demande Secrétariat → **1 mois** → RDV bilan complet → Viso-Conférence Faisabilité → **6 mois** → RV consultation pluridisciplinaire → **6 mois** → Prise en charge

Au total = 12 à 14 mois

FIV Génétique

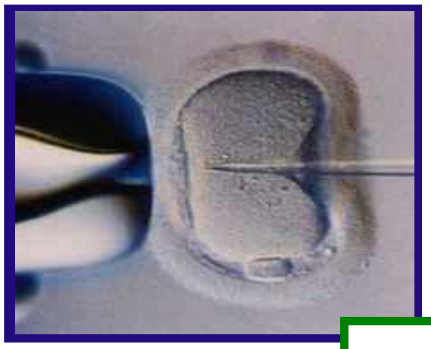
- Délai d'attente entre demande et première stimulation: 1 an
- 3 tentatives DPI (transferts)
- 1 à 2 cycles de stimulation par an
- Age inférieur à 37 ans
- Bonne réserve ovarienne
  - AMH >1ng/ml
  - FSH<10 UI/L
  - CFA>10

Surtout si transmission dominante



Diagnostic pré-implantatoire

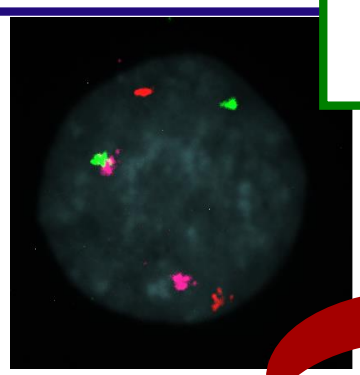
Stimulation, ponction et ICSI



35% d'annulation

Biopsie embryonnaire J3-J5

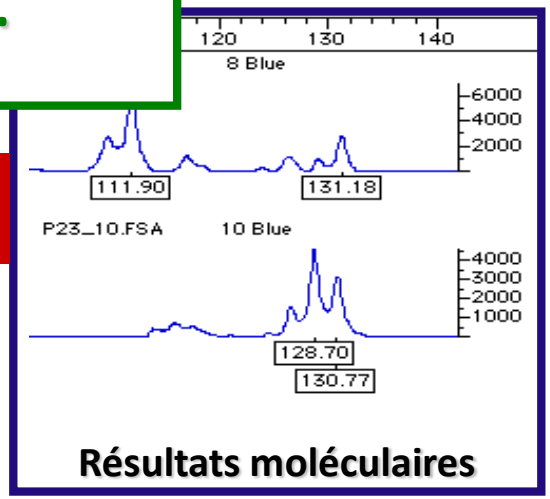
Bébé à la maison= 20%
Procédure coûteuse…



Résultats cytogénétiques

15% d' annulation

Transfert à J4/J5 de 1 à 2 embryons sains



Résultats moléculaires

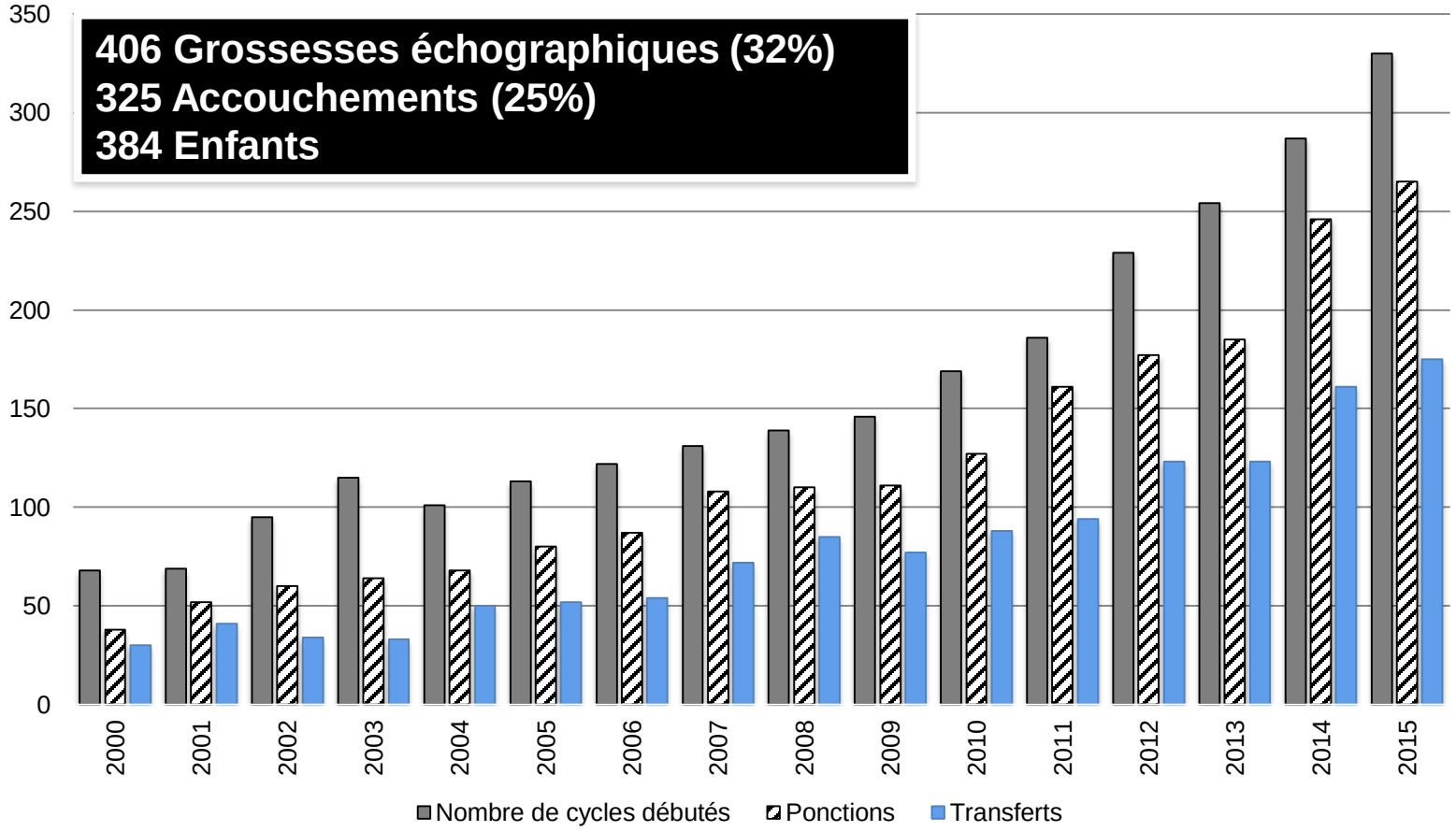
30% de grossesse

Hôpitaux universitaires Paris-Sud
Antoine-Béclère Bicêtre Paul-Brousse

2554 Cycles débutés
1939 Ponctions (76%)
1292 Transferts (67%)

Biopsie non réalisable
Atteinte embryonnaire
Embryons non évolutifs

406 Grossesses échographiques (32%)
325 Accouchements (25%)
384 Enfants



Le DPI = DPN précoce?

DPI

DPN

Implantation

25 à 50% de risque de transmission versus 0.5% de FC

Elimination d'embryons atteints de manière certaine

IMG : praticable à toute époque
forte probabilité de l'atteinte du fœtus
décision appartient à la femme

Confort moral du couple

Vécu psychologique

- DPN
  - La grossesse est vécue de façon anxiogène
  - Investissement affectif de l'enfant suspendu au résultat du DPN
  - Si DPN confirme l'affection confrontation des parents au choix de l'IMG
    - Culpabilité meurtrière vis à vis du fœtus et de l'enfant atteint
    - Travail de deuil particulier
    - Difficultés des nouvelles grossesses
    - Trouble de la sexualité

- DPI
  - Anxiété vis à vis d'un éventuel refus de prise en charge
  - Si DPI possible
    - La grossesse est rassurante d'emblée
    - Evite l'IMG
    - Rôle actif du patient
    - Rupture du destin familial, casser la chaîne

M. Flis-Trèves

Indications DPI-DPN

- Le DPI est une forme précoce de DPN dans le cas des pathologies génétiques
- Le tri embryonnaire est une alternative à l'IMG dans le cas des pathologies génétiques
- « Le fait que le DPN puisse déboucher sur une interruption tardive de grossesse pose des questions plus aigues que dans le cas du DPI qui concerne un embryon ex utero de quelques cellules »
- « Inversement, le DPI pose des questions éthiques qui n'ont pas lieu d'être dans le domaine du DPN: la sélection d'embryons et la destruction de ceux qui sont atteints »
- Tout dépend de la religion et des croyances de chacun
- Tout comme l'AMP

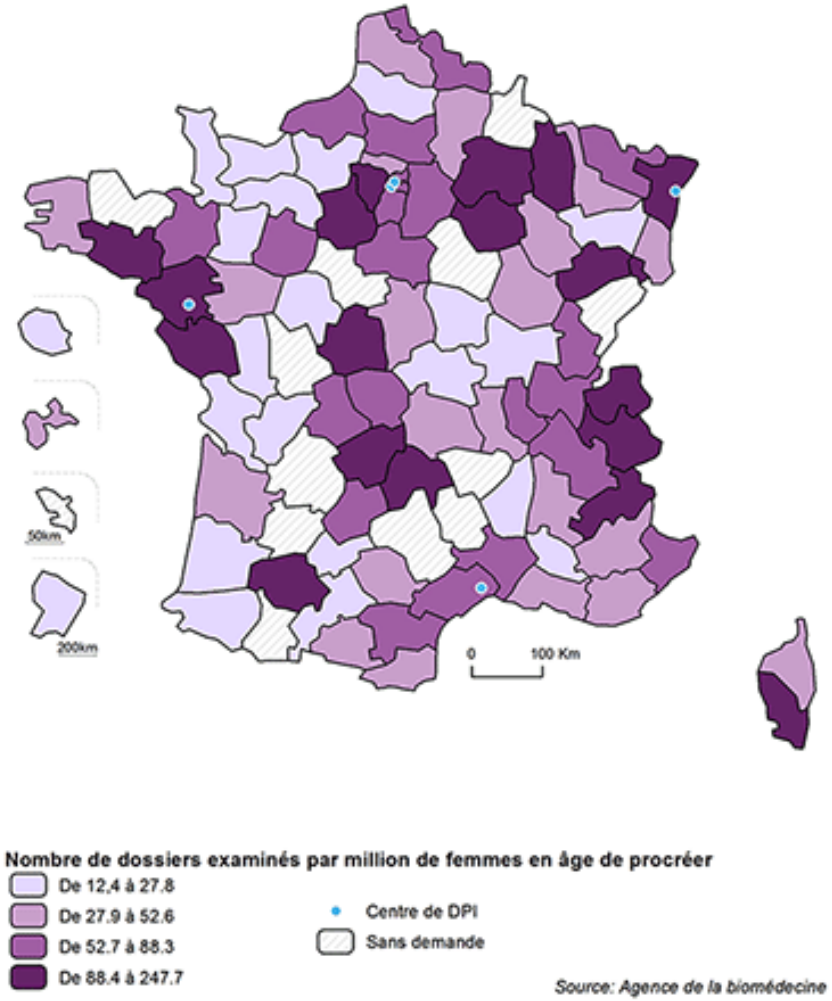
Avis 107, CCNE. 2009

Indications DPI-DPN

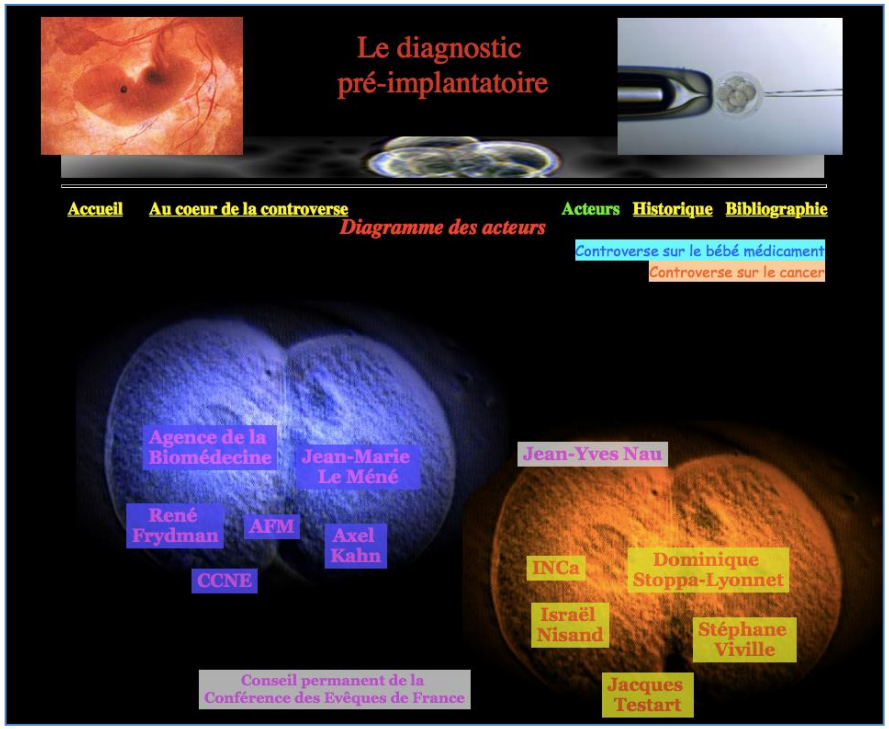
- Sont elles les mêmes ?
- « Il est essentiel de ne pas accepter l'idée qu'une demande de DPI pourrait être recevable alors qu'elle ne le serait pas pour une IMG » *Avis 107, CCNE. 2009*
  - Situation difficile, pathologies à révalation tardive
- Pas de liste

Diagnostic prénatal en France

Accès au DPI en 2015



Prédispositions aux cancers



- Premier cas demande DPI en 2000 pour Polypose Adénomateuse F
- 2000-2007: DPI: 3PAF, 2 VHL, 1 STB

Danger de l'extension des indications de DPN et DPI ?

2006

Prédispositions aux cancers

Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers

Rapport rédigé à la demande de l'Agence de la Biomédecine et de l'Institut National du Cancer

http://www.e-cancer.fr

http://www.agence-biomedecine.fr

2008

Prédispositions aux cancers

- Les notions de gravité et d'incurabilité sont appréciées par la combinaison de sept paramètres
  - Risque(s) tumoral(aux)
  - Age moyen de survenue des cancers
  - Localisation(s) tumorale(s)
  - Possibilité de diagnostic précoce et impact sur le pronostic de la précocité du diagnostic
  - Possibilité de prévention primaire
  - Possibilité thérapeutique de chaque localisation tumorale et pronostic vital
  - Pronostic fonctionnel et qualité de vie après traitement ou après acte préventif (ex. : chirurgie prophylactique)

Stoppa-Lyonnet D. 2010

Hôpitaux universitaires Paris-Sud
Antoine-Béclère Bicêtre Paul-Brousse

Prédispositions aux cancers

1- Risque tumoral très élevé, âge précoce, sites multiples, capacités thérapeutiques limitées (Li-Fraumeni, Tumeurs rhabdoïdes, NF2, Von Hippel Lindau, Médulloblastome)

2- Risque tumoral très élevé, âge précoce, site restreint, détection précoce mais séquelles invalidantes (Polypose Colique, NEM I, RB)

3- Risque tumoral élevé, âge parfois tardif (> 40 ans), sites relativement restreints, pénétrance incomplète, capacité de dépistage, prophylaxie chirurgicale plus ou moins mutilante (BRCA1-2, Syndrome de Lynch, NEM 2, Cancers du rein)

4- Maladies complexes, âge enfant/adulte, localisation restreinte ou diverse : le risque tumoral n'est pas au devant du tableau clinique (Maladie de Cowden, STB, NF1, Fanconi)

Situations de type 1, 2, 4 : DPI et DPN possibles
Situation 3 discutée au cas par cas

Hôpitaux universitaires Paris-Sud
Antoine-Béclère Bicêtre Paul-Brousse

Prédispositions aux cancers

- Pour une prédisposition donnée il existe une variabilité inter- voire intra-familiale des risques tumoraux
- Parfois inter-familiale liée à la mutation
- Facteurs modificateurs génétiques ou autre
- Variabilité moindre entre apparentés de 1er ou 2ème degré
  - BRCA1. Si mère et sœur atteintes avant 40 ans, le risque est plus grand que dans une famille où atteintes après 40 ans
- Facteurs génétiques de curabilité à précocité diagnostique égale

D'où l'importance de l'histoire familiale

Stoppa-Lyonnet D. 2010

BRCA 1 et 2

- Femmes indemnes de cancer du sein
  - Risque cumulé en cas de BRCA1 à 70 ans de 51 à 75%. (Age médian 40 ans)
  - Risque cumulé en cas de BRCA2 à 70 ans de 33 à 55%. (Age médian 43 ans)

Aide Médicale à la Procréation (AMP)

institutCurie & GUSTAVE ROUSSY

Les différentes techniques d'AMP (induction de l'ovulation, avec ou sans insémination, FIV, avec ou sans ICSI) ne sont pas contre-indiquées chez les femmes prédisposées indemnes de cancer du sein.*

** Concernant le risque de cancer du sein chez les femmes porteuse d'une mutation de BRCA1/2 traitées en AMP :*
Les données de la littérature sont limitées (une étude cas-témoin, de faible effectif : dans cette étude, les femmes ayant bénéficié d'une AMP n'avaient pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein (OR = 1,21 (0,81-1,82)), de même que les femmes ayant eu une prise en

Il n'y a pas lieu de différencier la population des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 de la population générale dans les règles de traitement de l'infertilité.

Précautions à respecter	
Information des patientes	Connaissances et incertitudes concernant l'AMP et les risques de cancer du sein et de l'ovaire.
Nombre de tentatives	Limité dans la mesure du possible
Bilan mammaire et pelvien	Datant de moins de quatre mois avant le début des tentatives, et à renouveler en post-partum

BRCA 1 et 2

- Femmes atteintes d'un 1er cancer du sein et en âge de procréer
  - Préservation /DPI?
  - Stimulation/risque cancer controlatéral et annexes/ Portion distale de la trompe plus que ovaire?
- Hommes porteurs de la mutation
  - Risque cumulé à 70 ans, 7% pour BRCA2, 1% pour BRCA1

BRCA 1 et 2

Place du diagnostic prénatal (DPN), de l'interruption médicale de grossesse (IMG) et du diagnostic préimplantatoire (DPI)

Que répondre aux patientes qui posent la question d'un diagnostic préimplantatoire ou prénatal ?
Une demande de diagnostic préimplantatoire ou prénatal n'est à priori pas recevable en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2. Cependant dans certains cas, la gravité de la situation familiale peut rendre acceptable une telle demande par un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Seuls les CPDPN sont habilités à valider une demande de diagnostic préimplantatoire ou prénatal. Une nouvelle consultation avec l'oncogénéticien permettra alors de faire le point avec la patiente. L'oncogénéticien fera le lien avec un CPDPN.

2013

Référentiel de surveillance et de prise en charge des femmes prédisposées aux cancers du sein et de l'ovaire, porteuses d'une altération des gènes *BRCA1*ou *BRCA2*

BRCA 1 et 2

2015

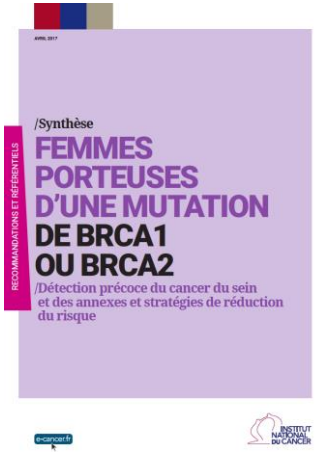
		Demandes de prises en charge	
		Examinées	Acceptées
Génétique moléculaire		**442**	**307**
ORPHA101088	Syndrome hyper-IgM lié à l'X	1	0
ORPHA145	Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire	3	1
ORPHA93217	Syndrome néphrotique idiopathique familial cortico-résistant avec sclérose mésangiale diffuse	1	1

	Strasbourg 2013-15	**Paris** 2012-2017	**Montpellier** 2014-2017	**Nantes** 2017
Demandes	0	13	4	1
Acceptées		6	3	1
Abandon		3	1 après accord	
Refus		4 Motivation couple ROA Age	1	

BRCA 1 et 2

- Choix et autorisation dépendra
  - Reserve ovarienne maternelle
    - Diminution de la réserve pour BRCA1
    - Pathologie dominante
  - Sévérité de la pathologie
  - Vécu de la pathologie dans la famille
- Demandes de congélation avant cancer et diminution de la réserve
- Recherche porte sur traitement et peu sur la prévention

Malgré son caractère mutilant, la mastectomie bilatérale prophylactique est la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme indemne porteuse d'une mutation de BRCA1/2.



« Il ~~n'~~y a ~~pas de~~ une place pour le diagnostic prénatal ou pré-implantatoire chez les femmes mutées BRCA »

Conclusions

- DPI ou DPN
- Décision pluridisciplinaire, rôle de l'oncologue et du généticien qui suivent la famille
- Pas de liste
- La patiente et le couple font la demande
- Ecouter, Expliquer, S'adapter

Hôpitaux universitaires Paris-Sud
Antoine-Béclère Bicêtre Paul-Brousse

Hôpital Necker-Enfants Malades

Génétique moléculaire

- N Gigarel
- J Steffann

Cytogénétique

- ML Morin
- S Romana

Hôpital Antoine Béclère

Biologie de la Reproduction

- N Achour-Frydman
- L Hesters

Gynécologie Obstétrique

- L Grünfeld
- M Grynberg
- A Benachi