



243rd ENMC International Workshop:

Lieu: Hoofddorp, Pays-Bas

Titre

Elaboration de lignes directrices pour le management des options procréatives des familles où ségrége une maladie à hérédité maternelle par mutation de l'ADNmt

Date: 22 – 24 mars 2019

Organisateurs: Dr J. Burgstaller (Austria), Dr. R McFarland (UK), Prof. J. Poulton (UK), Prof. J. Steffann (France)

Translations of this report by: J STEFFANN

Participants: Dr. B. Arbeithuber (U.S.A), Dr. J. Bengoa (France), Dr. J. Burgstaller (Austria), Dr. S. Chan (UK), Dr. M. Chiaratti (Brazil), Dr. M. Crouch (UK), Dr. R. Dimond (UK), Dr. T. Enriques (Spain), Dr. G. Gorman (UK), Dr. L. Hyslop (UK), Dr. I. Johnston (UK), Mr. and Mrs. J. Kitto (UK), Mrs. A. Maguire (UK), Dr. R. McFarland (UK), Dr. S. Mitalipov (USA), Mrs. Van Otterloo, (The Netherlands), Prof. J. Poulton (UK), Dr. S. Sallevelt (The Netherlands), Dr. H. Smeets (The Netherlands), Dr. C. Spits (Belgium), Prof. J. St. John (Australia), Prof. J. Steffann (France), Dr. J. Stewart (Germany), Dr. M. Stoneking (Germany), Prof. D. Thorburn (Australia), Ms. E. van der Veer (The Netherlands) and Dr. D. Wells (UK)

Contexte

Le conseil génétique des maladies musculaires par déficit énergétique nommées “maladies mitochondriales” est particulièrement compliqué difficile. Les mitochondries sont de petits composants cellulaires qui produisent l'énergie dans les cellules. Elles ont leur propre matériel génétique, l'ADN mitochondrial (ADNmt, codant pour les usines à énergie dans chaque cellule). L'ADNmt est transmis exclusivement par les mères, et généralement toutes les molécules d'ADNmt chez une personne normale sont identiques. Dans les maladies mitochondriales, les patientes peuvent détenir à la fois des molécules d'ADNmt normales et porteuses d'une altération génétique (situation appelée hétéroplasmie). Leurs enfants héritent alors à la fois l'ADNmt normal et altéré de leur mère. En situation d'hétéroplasmie, il est difficile de prédire le risque qu'une mère avec une maladie mitochondriale transmette l'ADNmt altéré à ses enfants. En outre, en cas d'hétéroplasmie chez un enfant à naître, il est difficile de prédire avec précision le degré éventuel de l'atteinte postnatale.

Il existe plusieurs options visant à prévenir la naissance d'un enfant atteint par une maladie grave, en réduisant ou en empêchant la transmission de l'ADNmt altéré.

L'option la plus simple est de recourir à un œuf indemne donné par une femme non atteinte.

Une deuxième option est le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI). Dans le DPI, les œufs d'une femme sont recueillis et fécondés avec le sperme de son partenaire dans un tube à essai. Une seule cellule est prélevée à partir des embryons à un stade précoce de leur développement, et l'embryon le plus "indemne" est replacé dans l'utérus de la femme. Le DPI diminue, mais n'élimine pas complètement le risque d'avoir un enfant atteint, et ne peut être offert aux patients chez qui tout l'ADNmt est altéré (homoplasmie).

Bien que le DPI soit une procédure de prévention en vigueur dans la plupart des pays, la thérapie de substitution mitochondriale (MRT) est disponible comme troisième option au Royaume-Uni, et des mesures ont été prises pour la rendre disponible en Australie. Aux Pays-Bas, la MRT est autorisée sur le plan légal, mais sa mise en œuvre impossible car la loi actuelle interdit la création d'embryons pour la recherche, étape nécessaire pour la mise en place de cette procédure.

Dans la MRT, le noyau est prélevé à partir d'un embryon aux stades très précoces du développement, ou d'un œuf issu de la patiente porteuse de l'altération, puis replacé dans une cellule saine, issue d'une donneuse, au même stade de développement, et à partir de laquelle le noyau a été préalablement enlevé.

Notre objectif était d'élaborer des lignes directrices concernant les nouvelles options procréatives qui deviennent accessibles aux familles où ségrège une maladie par mutation de l'ADNmt à transmission maternelle.

Qu'avons-nous accompli?

Les bases scientifiques, sociétales et éthiques ayant mené à l'introduction de la MRT dans la prise en charge génétique des patients ont été discutées. Les patients participants à la réunion ont estimé que le débat en Angleterre avait globalement été utile. Il a permis de révéler le faible niveau d'informations sur ce sujet donné aux familles dans certaines régions. Les représentants des patients qui ont participé à l'atelier étaient enthousiastes sur la MRT et estimaient que les avantages potentiels surpassaient les incertitudes de cette nouvelle procédure. Au Royaume-Uni, une enquête menée auprès de patients adultes a montré qu'ils étaient largement favorables à sa légalisation, même si les débats ont porté sur des formes infantiles sévères ce qui ne correspondait pas à leur propre expérience de la maladie qui était d'apparition plus tardive. Les patients ont cependant souligné que certaines petites phrases utilisées par la presse britannique n'avaient pas favorisé le débat.

La nécessité de poursuivre la recherche a été soulignée, et les participants à cet atelier ont établi un plan de collaboration pour de futurs projets. Un rapport complet de cet atelier ENMC, comprenant les dernières avancées scientifiques, sera publié dans *Neuromuscular Disorders*.

Résultats: des protocoles et des critères cliniques pour la sélection des patients pour la MRT ont été discutés.

Les buts principaux ont été atteints :

- a. consensus sur les critères d'inclusion des patients pour la MRT
- b. établissement de recommandations pour les unités réalisant des MRT

Les recommandations cliniques feront l'objet de communications lors de réunions internationales, y compris à EUROMIT 2020. Un rapport de suivi de cet atelier ENMC est prévu concernant la mise en œuvre de ces recommandations dans différents pays, et les résultats à court et à long terme de cette procédure. Ces informations seront cruciales pour les pays où se discute la légalisation de cette procédure.

Au total, 29 personnes ont participé à l'atelier ENMC issues des Pays-Bas, du Royaume-Uni, de France, d'Allemagne, d'Espagne, d'Autriche, de Belgique, d'Australie, des États-Unis et du Brésil. Le groupe a été multidisciplinaire, comprenant à la fois des patients, des cliniciens, des scientifiques, des éthiciens, un sociologue, et des représentants de l'industrie et des organisations de patients (la Fondation Lily, la Dutch Muscular Disease Association, International Mito Patients (IMP) et le LHON group of the Dutch Eye Association).

Un glossaire, et des suggestions d'explications peuvent être trouvées à [http://www.muscular-dystrophy.org/about dystrophie musculaire/Glossaire](http://www.muscular-dystrophy.org/about%20dystrophie%20musculaire/Glossaire)

Un rapport complet sera publié dans neuromuscular disorders (PDF).