

# RÉSUMÉ EN LANGAGE ACCESSIBLE DES RECOMMANDATIONS CLINIQUES D'ERN GENTURIS POUR LE DIAGNOSTIC, LE TRAITEMENT, LA PRISE EN CHARGE ET LA SURVEILLANCE DES PERSONNES ATTEINTES D'UNE DÉFICIENCE CONSTITUTIONNELLE DU SYSTÈME DE RÉPARATION DES MÉSAPPARIEMENTS (CMMRD)

**Auteurs de la recommandation :** Chrystelle Colas, Léa Guerrini-Rousseau, Manon Suerink, Richard Gallon, Christian P. Kratz, Éloïse Ayuso, CMMRD Guideline Group\*, Laurence Brugières, Katharina Wimmer

\* Membres principaux du groupe de travail (par ordre alphabétique) :

| Auteur                | Spécialité / Rôle                    | Affiliation                                                                                                                   |
|-----------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Éloïse Ayuso          | Représentant des patients            | Bordeaux, France                                                                                                              |
| Laurence Brugières    | Oncologue pédiatrique                | Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France<br>Member of C4CMMRD                                                          |
| Chrystelle Colas      | Généticien clinique (Coprésident)    | Institut Curie, Paris, France<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD                                                    |
| Richard Gallon        | Généticien moléculaire               | Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK<br>Member of C4CMMRD                                  |
| Lea Guerrini-Rousseau | Oncologue pédiatrique                | Gustave Roussy, Villejuif, France<br>Member of C4CMMRD                                                                        |
| Christian Kratz       | Oncologue pédiatrique                | Hannover Medical School, Hannover, Germany<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD                                       |
| Manon Suerink         | Généticien clinique                  | Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD                        |
| Katharina Wimmer      | Généticien moléculaire (Coprésident) | Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD |

\* Autres membres (par ordre alphabétique) :

| Auteur                  | Spécialité / Rôle           | Affiliation                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Felipe Andreiuolo       | Neuropathologiste           | Department of Pathology Rede D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brazil<br>D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brazil<br>Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Rio de Janeiro, RJ, Brazil<br>Member of C4CMMRD      |
| Amedeo A. Azizi         | Neuro-oncologue pédiatrique | Division of Neonatology, Pediatric Intensive Care and Neuropediatrics, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD                                 |
| Kevin Beccaria          | Neuropathologiste           | Necker – Enfants Malades hospital, Paris Cité University, Paris, France<br>Member of C4CMMRD                                                                                                                                                        |
| Birgit Burkhardt        | Pédiatre                    | University Hospital Muenster, Germany<br>Member of C4CMMRD                                                                                                                                                                                          |
| Beatrice Claret         | Psychologue                 | Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France                                                                                                                                                                                                     |
| Volodia Dangouloff-Ros  | Neuroradiologue pédiatrique | Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France<br>Université de Paris, Paris, France<br>Member of C4CMMRD                                                                                                                                      |
| Youenn Drouet           | Biostatisticien             | Centre Léon Bérard, Lyon, France<br>Université de Lyon, Villeurbanne, France                                                                                                                                                                        |
| Marjolijn C.J. Jongmans | Généticien clinique         | Princess Máxima Center, Utrecht, The Netherlands<br>University Medical Center Utrecht, The Netherlands<br>Member of C4CMMRD                                                                                                                         |
| Mariëtte van Kouwen     | Gastroentérologue           | Radboud university medical center, Nijmegen, The Netherlands<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD                                                                                                                                           |
| Clara Ruiz- Ponte       | Généticien moléculaire      | Fundacion Publica Galega de Medicina Xenomica, Instituto de Investigacion Sanitaria de Santiago, Grupo de Medicina Xenomica-USC, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Santiago de Compostela, Spain<br>Member of C4CMMRD |
| Magali Svrcek           | Anatomopathologiste         | Sorbonne Université, APHP, Saint-Antoine hospital, Paris, France<br>Member of C4CMMRD                                                                                                                                                               |

**Avertissement :** Le contenu de ce résumé en langage accessible est basé sur "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT\_public\_v1".

## INTRODUCTION

La déficience constitutionnelle du système de réparation des mésappariements (CMMRD) est un syndrome cancéreux rare. Les personnes atteintes présentent des différences dans leur ADN (les instructions qui déterminent le fonctionnement des cellules de leur corps) par rapport à la population générale. Ces différences (ou variants) perturbent un mécanisme cellulaire appelé réparation des mésappariements (MMR mismatch repair), qui normalement empêche l'apparition de mutations (modifications de l'ADN et des protéines cellulaires). Les personnes atteintes de CMMRD accumulent des mutations dans leurs cellules plus rapidement que la population générale, et ces mutations peuvent transformer des cellules normales et saines en cellules cancéreuses.

Le CMMRD est associé à un risque élevé de développer de nombreux types de cancers dès la petite enfance et tout au long de la vie. Les cancers les plus fréquents concernent l'intestin, le cerveau et le sang. Les personnes atteintes présentent souvent d'autres caractéristiques physiques, comme des taches cutanées plus foncées ou plus claires, ainsi que des croissances tumorales non cancéreuses, telles que des polypes intestinaux. Certaines de ces caractéristiques se retrouvent également dans d'autres syndromes tumoraux, en particulier la neurofibromatose de type 1 (NF1). Par conséquent, un diagnostic de CMMRD ne peut pas être posé sur la seule base d'un cancer ou d'une caractéristique physique : il nécessite un test ADN pour détecter les variants pathogènes responsables du dysfonctionnement du système MMR. Malheureusement, ces tests ADN donnent parfois des résultats incertains, mais cela peut être compensé par d'autres « tests ancillaires » qui recherchent des signes de déficit MMR dans les tissus normaux (non tumoraux) du patient, comme le sang sain.

La diversité des cancers et l'apparition précoce de la maladie dans le CMMRD entraînent une forte charge de morbidité et une mortalité élevée. Les personnes atteintes bénéficient d'une surveillance oncologique, qui permet de détecter les tumeurs avant qu'elles ne deviennent cancéreuses et d'améliorer la survie, car plus un cancer est détecté tôt, plus son traitement est facile. Par exemple, la coloscopie (visualisation de l'intestin à l'aide d'une caméra) peut permettre de repérer et parfois d'enlever des tumeurs intestinales. Les personnes atteintes de CMMRD peuvent également bénéficier de stratégies de prévention du cancer.

Le dysfonctionnement du système MMR observé dans les cancers liés au CMMRD a des implications importantes pour le traitement. En particulier, certains médicaments de chimiothérapie nécessitent un système MMR fonctionnel pour être efficaces. De plus, les cancers dépourvus d'un système MMR fonctionnel produisent des protéines mutantes capables de déclencher une réponse immunitaire, de la même manière que des protéines virales ou bactériennes. Ainsi, une nouvelle classe de médicaments d'immunothérapie, appelés inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, s'est révélée récemment très efficace contre certains cancers liés au CMMRD.

Les personnes atteintes de CMMRD peuvent également avoir des antécédents familiaux de cancer. Tous les êtres humains possèdent deux copies de leur ADN, l'une héritée de leur mère et l'autre de leur père. Dans le CMMRD, les deux copies contiennent un variant pathogène perturbant le système MMR. Les membres de la famille qui n'en possèdent qu'une seule copie présentent un autre syndrome cancéreux, appelé syndrome de Lynch. Le syndrome de Lynch est moins sévère que le CMMRD : il comporte un risque de cancer plus faible, une apparition moyenne du premier cancer à l'âge adulte et un nombre plus limité de types de cancers associés. La plupart des parents des patients CMMRD sont atteints du

syndrome de Lynch, tout comme d'autres membres de la famille du côté maternel ou paternel. Cependant, toutes les personnes atteintes du syndrome de Lynch ne développent pas de cancer, et dans de nombreuses familles CMMRD, il n'existe aucun antécédent de cancer. Les frères et sœurs d'un patient CMMRD peuvent être atteints soit de CMMRD, soit du syndrome de Lynch, soit d'aucun syndrome cancéreux, selon qu'ils ont hérité des deux, d'un seul ou d'aucun des variants pathogènes MMR.

Les recommandations cliniques précédentes préconisaient de tester le CMMRD chez les patients atteints de cancer répondant à certains critères basés sur les caractéristiques connues du syndrome. Il existe également des recommandations concernant le dépistage du CMMRD chez les patients suspectés d'avoir une NF1 mais ne présentant pas de cancer et chez qui la NF1 a été exclue par des tests complets. Cependant, notre compréhension du CMMRD a progressé et de nouveaux tests ancillaires permettant de compléter les tests ADN sont désormais disponibles, ce qui nécessite une mise à jour des recommandations diagnostiques. De même, de nouvelles données sur l'efficacité des stratégies de surveillance du cancer justifient une révision des recommandations antérieures concernant la surveillance et la prévention dans le CMMRD.

## OBJECTIFS DE LA RECOMMANDATION

Cette recommandation vise à fournir les conseils les plus récents concernant le diagnostic, la surveillance et la prise en charge clinique des personnes atteintes de CMMRD.

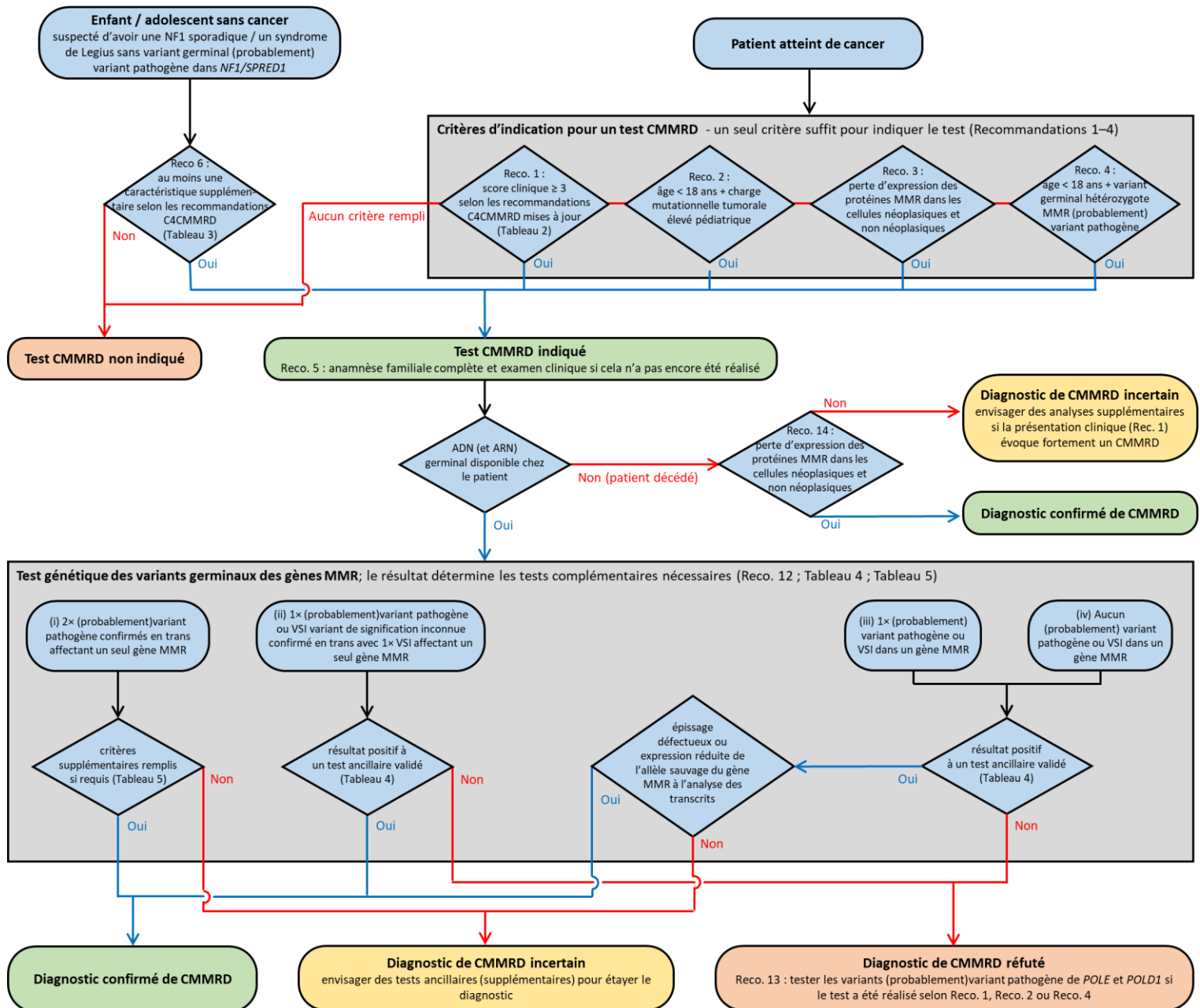
## PORTÉE ET OBJECTIF DE LA RECOMMANDATION

Avant cette recommandation, les directives concernant le diagnostic et la prise en charge du CMMRD étaient limitées et hétérogènes, entraînant une grande variabilité dans la pratique clinique. Cette recommandation couvre le diagnostic, le conseil génétique, la surveillance, la prise en charge clinique et la qualité de vie des personnes atteintes de CMMRD, afin de fournir aux professionnels de santé un ensemble complet de recommandations pour optimiser le diagnostic et la prise en charge du CMMRD et pour contribuer à l'harmonisation des pratiques. La section sur le conseil génétique inclut également des recommandations pour les membres de la famille des personnes atteintes de CMMRD. Cette recommandation n'aborde pas le diagnostic ni la prise en charge du syndrome de Lynch.

Les recommandations cliniques sont des outils destinés à soutenir la prise de décision, fondés sur des preuves évaluées de manière systématique dans un contexte clinique défini. Bien que ces recommandations reposent sur les données les plus récentes publiées, la prise en charge de chaque patient reste avant tout la responsabilité de son équipe médicale. Les décisions thérapeutiques doivent toujours être basées sur les besoins, les préférences et les circonstances propres à chaque patient. Les recommandations cliniques doivent soutenir la prise de décision, mais ne doivent jamais remplacer le jugement des professionnels de santé. Elles présentent des recommandations fondées sur l'avis d'experts et sur les données publiées, et ne constituent pas des obligations. Elles ne représentent ni n'ont vocation à représenter une norme légale de soins.

## RÉSUMÉ DE LA RECOMMANDATION

### Protocole diagnostique pour la détection du CMMRD



Protocole de surveillance pour les personnes diagnostiquées avec un CMMRD

| Examen                                                                                   |                                                             | Fréquence                                  | Période                                                               | Niveau de preuve* |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Examen clinique                                                                          |                                                             | Tous les 6 mois                            | Dès le diagnostic                                                     | Fort              |
| IRM cérébrale                                                                            |                                                             | Tous les 6 mois                            | De 2 à 20 ans                                                         | Fort              |
|                                                                                          |                                                             | Annuellement                               | À partir de 20 ans                                                    | Modéré            |
| Coloscopie                                                                               |                                                             | Annuellement**                             | À partir de 6 ans                                                     | Fort              |
| Endoscopie digestive haute                                                               |                                                             | Annuellement**                             | Simultanément à la coloscopie ou au moins dès l'âge de 10 ans         | Faible            |
| Endoscopie par capsule vidéo                                                             |                                                             | Annuellement                               | À partir de 10 ans                                                    | Modéré            |
| Gynécologique                                                                            | Surveillance (examen clinique et échographie transvaginale) | Annuellement                               | À partir de 20 ans                                                    | Fort              |
|                                                                                          | Chirurgie prophylactique                                    | Non applicable                             | À discuter une fois la planification familiale terminée               | Modéré            |
| Échographie abdomino-pelvienne pour le dépistage des cancers gynécologiques et urinaires |                                                             | Annuellement                               | À partir de 20 ans                                                    | Fort              |
| IRM corps entier                                                                         |                                                             | Au moins une fois                          | Au moment du diagnostic ou lorsque l'anesthésie n'est plus nécessaire | Fort              |
|                                                                                          |                                                             | À discuter : imagerie annuelle facultative |                                                                       | Modéré            |

\*Cette stratification est basée sur des articles publiés et un consensus d'experts.

\*\*L'intervalle doit être porté à une fois tous les 6 mois dès que des polypes sont détectés.

## RECOMMANDATIONS CLÉS

### Recommandations pour le diagnostic

La décision de proposer un test de dépistage du CMMRD à un patient atteint de cancer repose sur une mise à jour des critères cliniques établis par le consortium Care for CMMRD (C4CMMRD). Ces critères prennent en compte l'âge au moment du diagnostic et le type de cancer, la présence de caractéristiques non liées au cancer telles que des taches cutanées plus foncées ou plus claires similaires à celles observées dans la NF1, ainsi que les antécédents familiaux de cancer.

Le dépistage du CMMRD doit également être proposé aux patients atteints de cancer en fonction de leur âge, des caractéristiques moléculaires de la tumeur ou de la présence d'un seul variant pathogène du système MMR dans leur ADN.

**Avertissement :** Le contenu de ce résumé en langage accessible est basé sur "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT\_public\_v1".

Le dépistage du CMMRD peut aussi être proposé aux enfants ou adolescents sans cancer chez qui un diagnostic de NF1 avait été suspecté mais écarté, et qui présentent des signes cliniques évocateurs de CMMRD.

Toute stratégie de dépistage doit viser à établir un diagnostic clair, confirmant ou excluant le CMMRD chez le patient, et à identifier les variants MMR pathogènes présents dans son ADN. Des critères complets pour le diagnostic du CMMRD, basés sur les résultats des tests ADN, des tests ancillaires et d'autres examens, sont fournis.

#### Recommandations pour le conseil génétique

Un conseil génétique doit être proposé aux parents et aux frères et sœurs d'un patient ayant un diagnostic confirmé de CMMRD, de préférence par une équipe multidisciplinaire connaissant bien le CMMRD, comprenant un généticien médical, un oncologue pédiatrique et un psychologue.

Le dépistage du CMMRD doit être proposé aux frères et sœurs du patient, et le dépistage du syndrome de Lynch doit être proposé aux membres adultes de la famille.

Le recours au diagnostic génétique préimplantatoire doit être envisagé dans des situations spécifiques où le risque que l'enfant à naître soit atteint de CMMRD est élevé.

#### Recommandations pour la surveillance

Les patients atteints de CMMRD et/ou leurs parents doivent être informés des risques tumoraux associés au CMMRD ainsi que des symptômes liés aux principaux types de tumeurs.

Les avantages et les inconvénients de la surveillance doivent être discutés entre le patient CMMRD et/ou ses parents et le clinicien, afin de prendre une décision commune concernant la participation à un programme de surveillance.

Un examen clinique doit être réalisé tous les 6 mois.

La surveillance des cancers des cellules sanguines n'est probablement pas recommandée en raison de son efficacité limitée.

La surveillance des cancers du cerveau, du tube digestif, des organes reproducteurs féminins et des voies urinaires est recommandée.

#### Recommandations pour la qualité de vie

Un soutien psychologique doit être proposé au patient atteint de CMMRD et à sa famille.

### Recommandations pour la prise en charge Clinique

Pour plusieurs types de cancer, il n'existe pas de recommandations thérapeutiques spécifiques au CMMRD. Le traitement des patients atteints de cancer et de CMMRD doit donc être discuté au sein d'une réunion multidisciplinaire réunissant le médecin traitant, un spécialiste du type de cancer concerné et un expert du CMMRD.

L'immunothérapie doit être discutée et encouragée dans un centre spécialisé pour toute tumeur associée au CMMRD, à tout moment du traitement (diagnostic ou rechute), en particulier lorsque les recommandations thérapeutiques standard offrent une faible probabilité de guérison.

L'utilisation du témozolomide devrait probablement être évitée chez les patients atteints de CMMRD présentant un cancer du cerveau.

### **BESOINS PSYCHOLOGIQUES**

Les professionnels de santé doivent comprendre et prendre en compte les implications psychosociales du dépistage du CMMRD afin d'offrir un soutien psychologique optimal au patient et à sa famille, et d'éviter un refus de prise en charge médicale. Pour cela, un soutien psychologique doit être proposé au patient et à sa famille tout au long du processus d'évaluation diagnostique.

La famille doit être informée des implications du résultat du test et du risque élevé de cancers multiples chez un patient atteint de CMMRD. De plus, comme la surveillance ne garantit pas la prévention d'un nouveau cancer, elle peut représenter une charge psychologique importante pour le patient et sa famille.