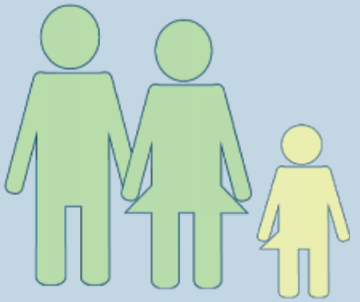
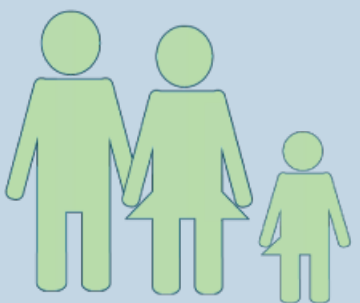


Parcours patient ERN GENTURIS : Syndrome de Déficience Constitutionnelle du système de réparation des mésappariements (CMMRD)

Les parents et leur enfant atteint d'un cancer avec un statut génétique inconnu pour le CMMRD



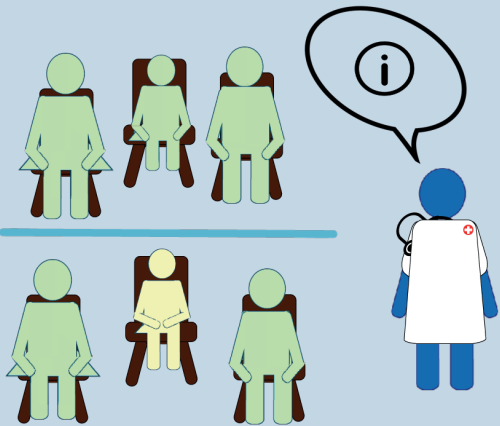
Les parents et leur enfant non atteint de cancer avec un statut génétique inconnu pour le CMMRD



Suspicion de syndrome CMMRD – Éligibilité au test génétique constitutionnel



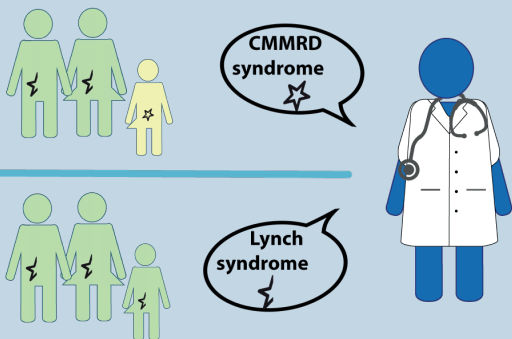
Conseil génétique



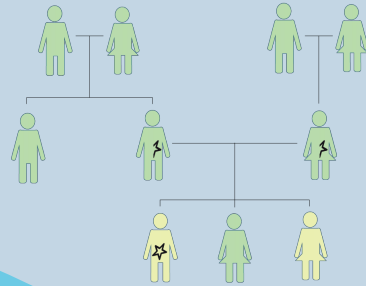
Test génétique constitutionnel



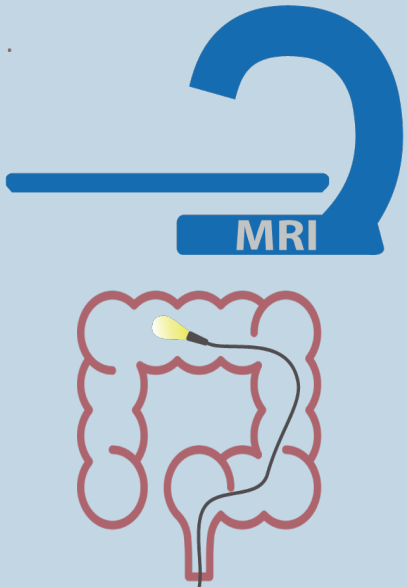
Communication des résultats



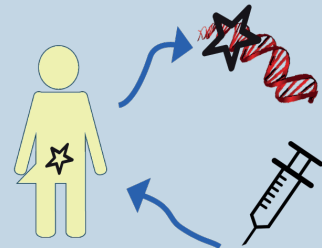
Tests en cascade (tests des apparentés au premier degré) pour le CMMRD et le syndrome de Lynch*



Surveillance du cancer et prévention du cancer chez les patients atteints de CMMRD

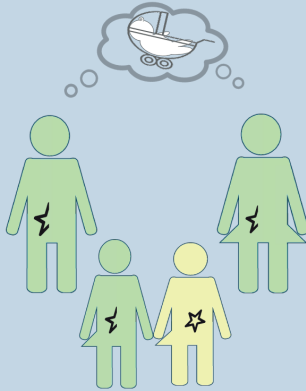


Traitement personnalisé du cancer

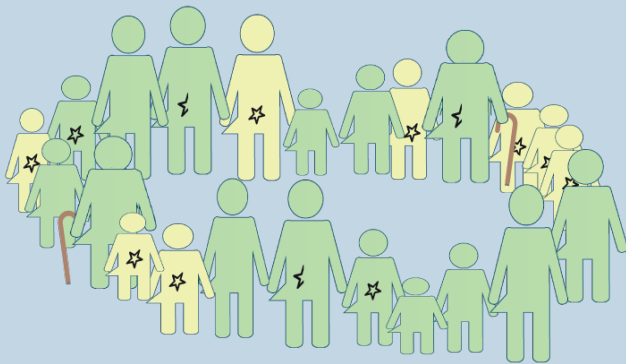


Diagnostic du cancer

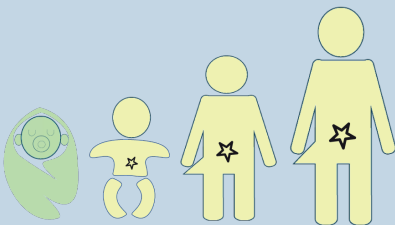
Décisions reproductives



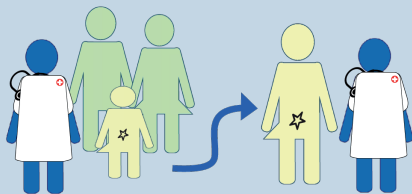
Soutien par les pairs et soutien émotionnel



Prise en charge du CMMRD tout au long de la vie



avec un accent particulier sur la transition vers les soins pour adultes



Les parents et leur enfant atteint d'un cancer avec un statut génétique inconnu pour le CMMRD

Un enfant ou un jeune adulte chez qui un cancer est diagnostiqué doit être évalué pour déterminer son éligibilité à un test génétique en raison d'une suspicion de CMMRD. Le spectre tumoral associé au CMMRD comprend principalement les cancers hématologiques, cérébraux et du tractus gastro-intestinal, mais en réalité tout type de cancer peut être associé au CMMRD.

Les parents et leur enfant non atteint de cancer avec un statut génétique inconnu pour le CMMRD

Une personne indemne de cancer peut être éligible à un test génétique (prédicatif) pour le CMMRD.

Suspicion de syndrome CMMRD – Éligibilité au test génétique constitutionnel

Chez un patient atteint de cancer, le syndrome CMMRD doit être suspecté si :

- Le patient remplit les critères cliniques en atteignant un minimum de 3 points, selon les critères révisés C4CMMRD ([ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#)) en additionnant les points liés au type de cancer (points obligatoires) et les points liés aux caractéristiques (bénignes) présentes chez le patient ou dans la famille (points optionnels).
- La tumeur ou le tissu normal du patient présente des caractéristiques évocatrices de CMMRD, notamment une charge mutationnelle tumorale élevée chez l'enfant ou une perte d'expression des protéines MMR dans les cellules normales.
- Le patient a moins de 18 ans et est connu pour porter un variant hétérozygote (probablement) pathogène dans un gène MMR, même si aucun second variant pathogène n'a été identifié dans le même gène.

Il est important d'initier le test génétique le plus tôt possible après le diagnostic de cancer, afin d'adapter le traitement aux résultats de l'analyse génétique chaque fois que cela est possible.

Une personne non atteinte de cancer est éligible à un test génétique pour le syndrome CMMRD si :

- Il s'agit d'un enfant ou d'un adolescent chez qui l'on suspecte une neurofibromatose de type 1 ou un syndrome de Legius de novo (c'est-à-dire que les parents ne présentent aucun signe de ces syndromes), chez qui aucun variant germinal (probablement) pathogène dans *NF1* ou *SPRED1* n'a été détecté après un examen génétique complet, et qui présente au moins une autre caractéristique liée au CMMRD, conformément aux [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management \(www.genturis.eu\)](#).
- Le test CMMRD doit être proposé aux frères et sœurs d'un patient diagnostiqué avec un CMMRD, indépendamment de leur présentation clinique.
- Le test CMMRD doit être proposé aux enfants si les deux parents sont porteurs d'un variant pathogène dans le même gène MMR.

Conseil génétique

Les personnes chez qui un syndrome CMMRD est suspecté, ainsi que leur famille, doivent recevoir une information complète avant et après le test génétique constitutionnel concernant :

- les manifestations cliniques et l'histoire naturelle du syndrome CMMRD ou des syndromes apparentés
- le processus de conseil génétique et les implications du test génétique constitutionnel pour la personne consultante et ses apparentés au premier degré
- les résultats possibles du test génétique
- les options de surveillance oncologique et de traitements ciblés dans le cadre du CMMRD
- les aspects juridiques, sociaux, assurantiels et financiers liés au diagnostic
- le soutien émotionnel, y compris [le soutien par les pairs \(www.genturis.eu\)](#).

Test génétique constitutionnel et communication des résultats

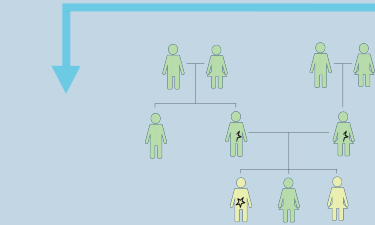
Des informations générales concernant les tests génétiques constitutionnels sont disponibles sur : <https://www.coe.int/en/web/bioethics/information-brochure-on-genetic-tests-for-health-purposes>

Le test génétique constitutionnel pour le diagnostic du CMMRD doit inclure une analyse complète des gènes MMR (*PMS2*, *MSH6*, *MLH1* et *MSH2*), y compris la recherche de réarrangements de grandes tailleet, si nécessaire, une analyse des transcrits. Il peut également être nécessaire d'effectuer un test de l'instabilité microsatellitaire constitutionnelle (germinale) dans le sang, caractéristique du CMMRD, car il est essentiel d'établir un diagnostic définitif confirmant ou excluant le CMMRD chez le patient. Il est également important d'identifier les variants causaux dans le gène MMR concerné.

Les critères diagnostiques les plus récents pour le syndrome CMMRD sont disponibles sur [le site web d'ERN GENTURIS \(www.genturis.eu\)](#), section CMMRD, dans les lignes directrices de pratique clinique, guide de poche : Guideline summary table of the [ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management](#).

La communication des résultats du test doit toujours être accompagnée d'un conseil génétique.

Compte tenu de la rareté du CMMRD, il est essentiel de collecter des données sur les résultats de la surveillance et du traitement chez tous les patients diagnostiqués. Votre médecin pourra vous proposer que vos informations soient enregistrées dans un registre, conformément au cadre juridique en vigueur dans votre pays d'origine.



Tests en cascade (tests des apparentés au premier degré) pour le CMMRD et le syndrome de Lynch*

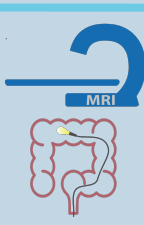
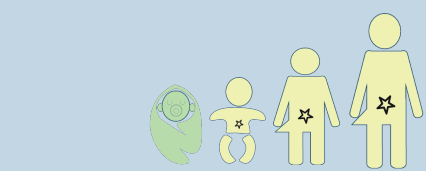
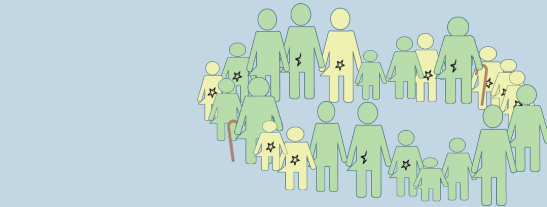
Le test en cascade consiste à proposer un conseil génétique et un test génétique constitutionnel aux apparentés à risque d'hériter du syndrome CMMRD ou du syndrome de Lynch*. Le généticien déterminera quels membres de la famille sont concernés par un test génétique constitutionnel et les invitera à un conseil génétique, ou fournira une lettre familiale que le patient index pourra transmettre. Tester ces membres de la famille et assurer un suivi approprié des porteurs grâce à des mesures cliniques adaptées peut sauver des vies et améliorer la qualité de vie.

Les frères et sœurs d'un patient atteint de CMMRD ont un risque de 25% d'être atteints du syndrome CMMRD et un risque de 50% d'être atteints du syndrome de Lynch.

→ Un test génétique constitutionnel pour le CMMRD doit être proposé à tout frère ou sœur d'un patient atteint de CMMRD, quel que soit son âge ou sa présentation clinique.

* Les parents d'un patient atteint de CMMRD ont un risque de presque 100 % d'être atteints du syndrome de Lynch. Les membres de la famille plus éloignés peuvent également être à risque. Leur risque dépend de leur position dans l'arbre généalogique.

→ Un test en cascade pour le syndrome de Lynch doit être proposé aux parents et à tous les parents adultes des deux branches familiales. Plus d'informations sur le syndrome de Lynch sont disponibles sur [le site web d'ERN GENTURIS](#).



Surveillance du cancer et prévention du cancer chez les patients atteints de CMMRD

Les programmes de surveillance pour les syndromes héréditaires de prédisposition au cancer visent à détecter les cancers à un stade précoce. Une détection précoce permet généralement un traitement plus rapide et un meilleur pronostic. Il est donc important de participer régulièrement aux programmes de surveillance proposés.

Il existe des programmes de surveillance spécifiques pour les patients atteints de CMMRD (en particulier pour les tumeurs du tractus gastro-intestinal et du cerveau). Ceux-ci peuvent varier d'un pays à l'autre. Les lésions pré-malignes devraient probablement être réséquées chaque fois que cela est possible. L'efficacité des médicaments visant à réduire le risque tumoral chez les patients atteints de CMMRD n'est pas démontrée.

Les patients et/ou leurs parents doivent demander conseil à leur médecin ou [contacter des centres experts](#) pour connaître les recommandations en vigueur dans leur pays. Les recommandations actuelles au niveau européen sont disponibles sur [le site web d'ERN GENTURIS](#) : [www.genturis.eu](#) sous la rubrique « Guidelines and pathways ».

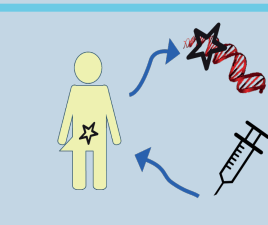
Soutien par les pairs et soutien émotionnel

Les patients et leur famille peuvent avoir besoin de soutien par les pairs et de soutien émotionnel à plusieurs reprises, à différents moments, par exemple : - pendant la surveillance, - lors du diagnostic d'un nouveau cancer, - au moment de choisir les options thérapeutiques, - durant un traitement anticancéreux en cours, - pour décider de la réalisation d'un test génétique, y compris un test génétique chez un mineur, - pour savoir comment informer les membres de la famille de leur risque génétique et de la possibilité d'effectuer un test génétique constitutionnel (prédicatif), - pour faire face à un risque tumoral élevé, - pour faire face au diagnostic de CMMRD chez l'enfant atteint ou chez un frère ou une sœur, - pour les questions de planification familiale

Des informations sur les organisations de patients sont disponibles sur : <https://www.genturis.eu/l=eng/patient-area/patient-associations.html>.

Prise en charge du CMMRD tout au long de la vie, avec un accent particulier sur la transition vers les soins pour adultes

Les personnes atteintes de CMMRD présentent un risque élevé de cancer et nécessitent des soins de santé intensifs tout au long de leur vie. Un clinicien dédié et un programme structuré de transition vers les soins pour adultes sont essentiels pour assurer une transition efficace des adolescents et jeunes adultes atteints de CMMRD d'un modèle de soins pédiatriques vers un modèle de soins pour adultes. L'objectif principal est de favoriser l'autonomie, d'améliorer la qualité de vie et de réduire les complications médicales associées.



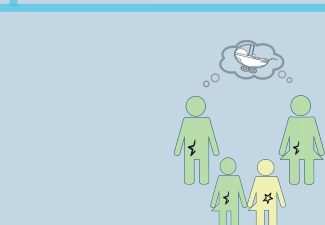
Personalised cancer treatment

Il existe des recommandations thérapeutiques spécifiques pour les tumeurs associées au CMMRD. Celles-ci peuvent varier d'un pays à l'autre. Les patients et/ou leurs parents doivent demander conseil à leur médecin ou [contacter des centres experts](#) pour connaître les recommandations en vigueur dans leur pays. Les recommandations actuelles au niveau européen sont disponibles sur [le site web d'ERN GENTURIS](#) : [www.genturis.eu](#) sous la rubrique « Guidelines and pathways ».

Il est recommandé de faire intervenir une équipe multidisciplinaire couvrant un large éventail de spécialités, car certains traitements devraient probablement être privilégiés (comme les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire) tandis que d'autres devraient être évités (comme le témozolomide chez les patients atteints de gliome de haut grade associé au CMMRD).

Les discussions concernant le traitement du cancer doivent tenir compte de la possibilité de traitements répétés en raison de tumeurs malignes successives. Une participation à des essais cliniques peut être envisageable.

Chez les patients atteints de CMMRD, une suspicion de rechute doit conduire à envisager la possibilité d'une seconde tumeur primitive. Des échantillons tumoraux frais devraient être prélevés et conservés (ou analysés directement au niveau moléculaire) chaque fois que possible, avec l'accord du patient atteint de CMMRD et/ou de sa famille.



Décisions reproductives

Étant donné que le CMMRD se caractérise par un risque très élevé de malignités dès les premières années de vie, il est recommandé d'aborder la question du dépistage génétique prénatal ou pré-implantatoire pour les grossesses futures :

- avec les parents d'un patient atteint de CMMRD qui sont en âge de procréer
- avec un patient atteint de CMMRD qui est lui-même en âge de procréer.

