**Synthèse – gène *CDH1***

**1. Etat des connaissances**

Le gène *CDH1* code pour la E-cadhérine, protéine de la famille des molécules d’adhésion jouant un rôle central dans l’adhésion des cellules épithéliales, le maintien de la différenciation cellulaire et de l’architecture normale des tissus épithéliaux.

**2. Risques de lésions néoplasiques associés aux mutations constitutionnelles du gène *CDH1.***

**2.1 Risque de cancer colorectal  (CCR)**

Il n’existe pas d’études ayant estimé le risque de CCR ou de polypose en lien avec le gène *CDH1*. Seules quelques études rapportent des cas de cancers colo-rectaux survenus dans des familles avec mutation du gène *CDH1*(sans confirmer le statut porteur de la mutation familiale dans la plupart des cas (\*)) :

- S. GAYTHER *et al*, Cancer Research 1998 : 1 CCR dans une famille (\*)

- F. RICHARDS *et al*, Human Molecular Genetics 1999 : 1 CCR à 30 ans dans une famille (\*)

- P. PHAROAH *et al*, Gastroenterology 2001 : 5 CCR dans 11 familles (\*)

- C. OLIVEIRA *et al*, Hum Mut 2002 : 3 CCR à 59, 60 et 70 ans dans une famille (2 testés et porteurs)

- AR. BROOKS-WILSON *et al*, J Med Genet 2004 : 1 CCR à cellules indépendantes dans 13 familles (\*)

- H. MORE *et al*, Hum Mut 2007 : 3 CCR dans 36 familles (à 55 ans porteur, pas d’info pour les autres)

- P. KAURAH *et al*, JAMA 2007 : antécédents de CCR dans 3 familles sur 4 (\*)

- S. HANSFORD *et al*, JAMA Oncology 2015 : 18 CCR dans 13 familles (18) sur 75 familles (\*)

On retrouve également d’anciennes études rapportant la prévalence de variants du gène *CDH1* dans des familles avec CCR +/- cancer gastrique diffus (CGD) :

- RJ. GARDNER *et al*, Am J of Med Genet 1999 🡪 0/9 individus testés

- H. KIM et al, Gut 2000 🡪 2/60 individus testés (L599V et T340A, aujourd’hui variants de classe 3)

- S. SALAHSHOR *et al*, Int J of Mol Med 2001 🡪 2/18 individus testés (2 x Ala592Thr, mais aujourd’hui variant de classe 2)

- L. VERMA *et al*, J Med Genet 2001 🡪 0/48 individus testés (série de CCR précoces)

Notons qu’un cas de carcinome à cellules indépendates de l’appendice a été rapporté (LE. HAMILTON *et al*, BMC Gastroenterology 2013)

**2.2 Risque de cancer gastrique diffus (CGD)**

Les études estimant le risque de cancer de l’estomac chez les personnes porteuses de mutations du gène *CDH1* rapportent un risque élevé dans des familles avec cancers gastriques diffus (Risque Cumulé (RC) à 80 ans : 67% [39 - 99] pour les hommes et 83% [58 - 99] pour les femmes dans Pharoah *et al* 2001 ; RC à 75 ans : 40% [12-91] dans Kaurah *et al* 2007 ; et RC à 80 ans : 70% [59 - 80] pour les hommes et 56% [44 - 69] chez les femmes dans Hansford *et al* 2015). Ces études (3 cohortes descriptives) ont été réalisées selon une méthodologie adaptée et sont de puissance suffisante pour considérer le niveau de risque rapporté comme informatif.

En revanche, en l’absence d’antécédent familial de cancer gastrique diffus, le risque de cancer de l’estomac n’est pas connu car jamais rapporté.

* 1. **Risque de cancer du sein (CS) associé au gène *CDH1***

Les études estimant le risque de CS chez les femmes porteuses de mutations du gène *CDH1* rapportent un risque très élevé similaire à celui observé chez les femmes porteuses de mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. (Risque Cumulé (RC) à 80 ans : 39% [12 - 84] (RC à 70 ans : 29% [9-71], RC à 60 ans : 19% [5-53], RC à 50 ans : 10% [3-31], RC à 40 ans : 3% [1-9] et RC à 30 ans : 0% [0-1]) avec Risque Relatif (RR) entre 22 ans et 79 ans de 6,6 dans Pharoah *et al* 2001 ; RC à 75 ans : 52 % [29 - 94] dans Kaurah *et al* 2007 ; et RC à 80 ans : 42% [23 - 68] avec RR entre 10 et 49 ans de 7,7 et RR>50 ans de 7,4 dans Hansford *et al* 2015).

En conséquence, il est établi que :

Pour le risque de cancer colorectal  :

* *Il n’existe pas de sur risque chez les individus porteurs d’une mutation du gène CDH1.*

Pour le risque de cancers gastriques diffus :

* *Le niveau de risque de cancers gastriques diffus  chez les individus avec mutations du gène CDH1 sont considérés comme très élevés*

Pour le risque de cancers du sein :

* *Le niveau de risque de cancer du sein chez les individus avec mutations du gène CDH1 sont considérés comme très élevés*

**3. Avis concernant l’analyse/inclusion du gène *CDH1* dans le panel « tube digestif »**

En l’état actuel des connaissances, il semble exister un risque très élevé de cancer gastrique diffus chez les individus qui seraient identifiés porteurs d’une mutation du gène *CDH1* dans le cadre d’une analyse pour une prédisposition héréditaire au cancers gastriques.

**En conséquence, en raison d’une utilité clinique reconnue le gène *CDH1* est inclus dans le panel de gènes diagnostic « tube digestif »**.

L’analyse du gène *CDH1* est réalisée devant tout contexte personnel ou familial de tumeur du tube digestif évocateur d’un syndrome de prédisposition au CGD Hereditaire.

**4. Prise en charge digestive des personnes identifiées porteuses de mutation du gène CDH1**

**4.1 Prise en charge du risque de cancer de l’estomac chez un individu porteur d’une mutation du gène *CDH1* mise en évidence dans un contexte d’antécédent familial de CGD**

\* Le risque de cancer gastrique est estimé dans ce contexte et le bénéfice de la gastrectomie totale préventive après endoscopie digestive haute en termes de réduction de risque de cancer de l’estomac est certain. La gastrectomie totale prophylactique est recommandée à partir de 20-30 ans.

\* En cas de cas de refus, faire réaliser un bilan endoscopique digestif haut annuel à partir de l’âge de 18 ans par fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec chromo-endoscopie à l’indigo-carmin dans le cadre d’un examen minutieux de plus de 30 minutes avec cartographie et >30 biopsies étagées et recherche d’Hélicobacter Pylori.

**4.2 Prise en charge du risque de cancer de l’estomac des personnes identifiées porteuses de la mutation familiale du gène *CDH1* hors contexte familal de CGD :**

\* Toujours réinterroger au moment d’un résultat positif chez un cas index à la recherche d’éventuels antécédents familiaux de cancers gastrique diffus (CGD).

**En l’absence d’antécédent familial de CGD après bilan :**

\* Bilan endoscopique digestif haut de référence à l’âge adulte par fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec chromo-endoscopie à l’indigo-carmin dans le cadre d’un examen minutieux de plus de 30 minutes avec cartographie et >30 biopsies étagées et recherche d’Hélicobacter Pylori.

\* Le risque de cancer gastrique n’est pas connu dans ce contexte et le bénéfice de la gastrectomie totale préventive n’est pas évaluable. Néanmoins, en raison du mauvais pronostic de ce cancer et de l’absence de méthodes de dépistage efficace, l’intérêt d’une gastrectomie totale prophylactique doit être abordé avec la personne. Les informations concernant la balance bénéfice / risque doivent lui être transmises et expliquées en milieu spécialisé (avec oncogénéticien, gastro-entérologue, chirurgien, diététicien, psychologue). La lourdeur du geste chirurgical et l’impact sur la qualité de vie ont été rapportés à court terme. En revanche, il n’y a pas de données permettant d’évaluer la balance bénéfice/ risque à moyen et long terme [Strong *et al* 2016, Hallowell *et al* 2016, Muir *et al* 2016].

**4.3  Prise en charge mammaire des femmes porteuses d’une mutation du gène *CDH1*:**

La prise en charge des femmes porteuses d’une mutation du gène *CDH1* doit suivre les préconisations du référentiel HAS 2014 et INCa 2017 à savoir : IRM mammaire annuelle couplée à une séquence mammographie (incidence oblique externe) +/- échographie mammaire de 30 à 65 ans (âge de début 30 ans sauf situations particulières, à discuter en RCP) puis mammographie double incidence +/- échographie mammaire annuelles à partir de 65 ans à vie.

La mastectomie prophylactique bilatérale est une alternative au dépistage chez les femmes à risque très élevé de cancer du sein, après validation en RCP. [Recommandations INCa 2017].

**4.4 Prise en charge colorectale des individus porteurs de mutations du gène *CDH1* :**

\* Prise en charge colorectal de la personne et de ses apparentés selon l’histoire familiale de CCR dans le cadre du référentiel HAS 2017.

**5. Indication de tests ciblés chez les apparentés de patients porteurs de mutations de *CDH1.***

Les tests génétiques chez les apparentés peuvent être réalisés car le statut porteur/non porteur de la mutation est suffisamment discriminant pour identifier deux groupes de risques de cancer gastrique diffus distincts justifiant de prises en charge différentes.

**6. Autres préconisations et perspectives**

\* Le gène *CDH1* est déjà inclus dans le programme de recherche « Tumospec » pour approfondir l’estimation des risques dans un contexte HBOC.

\* Dans le contexte « tube digestif », on ne peut que soutenir la mise en place de cohortes prospectives pour améliorer l’estimation des risques dans cette situation.

\* Importance de la veille bibliographique.