**Synthèse – gène *CTNNA1***

**1 Etat des connaissances**

Le gène *CTNNA1* code pour l’alpha-caténine. Avec le complexe Beta-caténine il participe à l’adhésion du domaine cytoplasmique de l’E-cadhérine au cytosquelette.

Des mutations de *CTNNA1* ont été rapportées dans 6 familles atteintes de Cancer Gastrique Diffus sans mutation *CDH1* identifiée (6 familles rapportées (1-4)). On retrouve une co-ségrégation complète dans ces familles avec le phénotype de Cancer Gastrique Diffus (CGD) et/ou de foci avec cellules en bagues à châtons. Aucun cas de cancer colorectal à cellules indépendantes n’a été rapporté dans ces familles.

Une immunohistochimie a été réalisée sur 8 tumeurs chez 8 individus dans 5 familles avec mutation *CTNNA1* (1-4). Une perte d’expression de l’alpha-E-Caténine a été trouvée l’ensemble des patients analysés. Dans les familles sans mutation *CDH1* ou *CTNNA1* identifiée, cette perte n’a pas été retrouvée sur 9 familles sur 10 (1) et sur 24 familles/individus répondant aux critères d’analyses génétiques de CGD héréditaires (*données non publiées du Dr Chrystelle COLAS*).

Références

*1 - Majewski et al. J Pathol 2013*

*2 - Hansford et al. JAMA oncol 2015*

*3 - Weren et al. J Med Genet 2018*

*4 – Benusiglio et al. Gastric cancer 2018*

 **2 Risques de lésions néoplasiques digestives associés aux mutations constitutionnelles du gène *CTNNA1***

**2.1 Risque de cancer colorectal**

Il n’existe pas d’études estimant le risque de cancer colorectal associé aux mutations constitutionnelles du gène *CTNNA1.*

**2.2 Risque de cancer gastrique diffus**

Il n’existe pas d’études estimant le risque de cancers gastriques de type diffus associé aux mutations constitutionnelles du gène *CTNNA1.*

En conséquence, il est établi que :

Pour le risque de cancer colorectal :

* *Le niveau de risque de cancer colorectal chez les individus avec mutations du gène CTNNA1 est inconnu.*

Pour le risque de cancers gastriques diffus :

* *Le niveau de risque de cancers gastriques diffus  chez les individus avec mutations du gène CTNNA1 est inconnu.*

**3 Avis concernant l’analyse/inclusion du gène *CTNNA1* dans le panel « tube digestif »**

Le gène *CTNNA1*  semble avoir une utilité clinique.

1. l’immuno-histochimie avec la perte d’expression de l’alpha-E-Caténine suggère une perte totale de la fonction dans la tumeur donc son implication dans la carcinogénèse
2. Les premiers résultats de co-ségrégation suggèrent son implication.

Cependant en raison des incertitudes sur la contribution des mutations du gène *CTNNA1* dans le risque tumoral digestif et sur la surveillance à adopter pour les personnes non porteuses d’une mutation, il est prématuré de l’inclure dans le panel diagnostic « tube digestif ».

*CTNNA1* étant un gène candidat, une veille scientifique soutenue et une ré-évaluation régulière des données disponibles sont indispensables.

**En conséquence en l’absence d’utilité clinique reconnue, le gène *CTNNA1* n’est pas inclus dans le panel de gènes diagnostic « tube digestif »**.

**4 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation constitutionnelle du gène *CTNNA1* identifiée avant la publication des présentes recommandations (projets pilotes d’analyses en panel de gènes)** :

**4.1 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation du gène *CTNNA1* mise en évidence dans un contexte d’antécédent personnel de CGD:**

\*Cette situation concerne a priori un individu avec CGD qui a déjà bénéficié d’une gastrectomie totale.

\* Surveillance selon l’histoire personnelle et familiale.

**\***Information de la personne sur l’insuffisance des connaissances relatives à la contribution des mutations identifiées dans le phénotype digestif conduisant à ne pas proposer de tests ciblés chez les apparentés.

**4.2 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation du gène *CTNNA1* identifiée en dehors d’un contexte personnel ou familial de CGD.**

\* Toujours ré-interroger sur les antécédents familiaux de CGD

\* 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 avec recherche d’Hélicobacter Pylori et éradication en cas de positivité

**5 Indication de tests ciblés chez les apparentés de patients avec cancers gastriques diffus et mutations du gène *CTNNA1***

\* Pas d’indication de tests ciblés compte tenu de l’incertitude concernant la contribution du génotype dans le phénotype digestif.

\* L’absence de mutation ne permet pas de lever la surveillance endoscopique digestive chez les apparentés.

**6 Autres préconisations et perspectives**

\* Inclusion dans un **programme de recherche prioritaire** visant à :

i) préciser les phénotypes associés aux mutations du gène *CTNNA1*

ii) évaluer la contribution du génotype au phénotype de CGD

iii) estimer les risques absolus de CGD et d’autres cancers

\* Importance de la **veille bibliographique** et réévaluation à court terme (horizon 2019) de l’utilité clinique

\*Pas d’indication de test constitutionnel chez les patients chez qui a été identifiée une mutation tumorale du gène *CTNNA1*