

**PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS**

 Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
 Page 1/14

 Numéro de version : **3**

	<b>Nom</b>	<b>Hôpital</b>	<b>Date</b>
Rédacteur(s)			30/05/2023
A AL SAATI		<i>INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER TOULOUSE ONCOPOLE</i>	
M BEAUMONT		<i>CHU de RENNES HOPITAL PONTCHAILLOU</i>	
Dr. P BENUSIGLIO		<i>AP-HP LA PITIE SALPETRIERE</i>	
A BOURAS		<i>CENTRE LEON BERARD LYON</i>	
Dr. C CORSINI		<i>CHU de MONTPELLIER</i>	
F COULET		<i>AP-HP LA PITIE SALPETRIERE</i>	
J LE GALL		<i>INSTITUT CURIE PARIS</i>	
L GOLMARD		<i>INSTITUT CURIE PARIS</i>	
A REMENIERAS		<i>INSTITUT PAOLI CALMETTES MARSEILLE</i>	
Vérificateur(s)	Groupe Génétique et Cancer		07/07/2023
A REMENIERAS			
Approbateur(s)	<b><u>Pour le CA de l'ANPGM :</u></b>		21/08/2023
	Cécile ACQUAVIVA	CHU Lyon	
	Marie-Pierre BUISINE	CHU Lille	

**PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS**Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
Page 2/14Numéro de version : **3****1. Mise à jour par rapport à la version précédente**

Elargissement des critères de tests génétiques selon les recommandations de 2020 ;  
Diminution de la pénétrance du gène *CDHI* du fait de l'analyse récente de grandes cohortes ;  
Progrès dans le suivi : données rassurantes sur la surveillance gastrique ;  
Précision sur les tests chez les apparentés et le diagnostic prénatal.

**2. Introduction**

Le gène *CDHI* (NM\_004360.5) code pour la protéine d'adhésion intercellulaire e-cadhérine. Les variants génétiques constitutionnels pathogènes du gène *CDHI* prédisposent au carcinome gastrique diffus (CGD), un sous-type histologique minoritaire de cancer gastrique, le type le plus fréquent étant l'adénocarcinome de type intestinal(1).

Les variants pathogènes (classe 5) et probablement pathogènes (classe 4) du gène *CDHI* prédisposent également aux cancers du sein dont principalement le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) chez les femmes(2). Un patient porteur de variant prédisposant à ces cancers est atteint d'un syndrome de CGD héréditaire (CGD-H).

Des variants 4 et 5 constitutionnels de *CDHI* sont par ailleurs impliqués dans un syndrome malformatif rare : le syndrome blépharo-chéilo-odontique (BCD), et sont retrouvés dans une petite proportion (<5%) de patients avec fente labio-palatine (FLP) non syndromique(3–6).

**Ce document détaille les informations concernant avant tout le gène *CDHI* dans les cas de cancer gastrique diffus.** L'analyse du gène *CDHI* peut également être associée à la recherche de variants dans d'autres gènes : le gène *CDHI* est inclus dans les panels diagnostiques des syndromes de prédisposition aux cancers Sein-Ovaire et aux cancers digestifs. Il apparaît que dans certaines prédispositions hors contexte de CGD des variants 4 et 5 de *CDHI* peuvent être retrouvés(2).

*CTNNA1* (NM\_001903.5), gène codant pour la caténine-alpha-1, est un second gène de prédisposition au CGD(7). Il n'a cependant pas été reconnu d'utilité clinique par le groupe français génétique et cancer (GGC) à ce jour, celui-ci le classant comme gène à forte suspicion dans l'indication spécifique de CGD mais pour lequel il manque des données bibliographiques ; une veille est en cours(8). Certains laboratoires réalisent sa recherche selon les recommandations 2022 de la SNFGE mais aucun consensus de prise en charge n'a été validé(9). Les données et recommandations décrites dans ce document concernent donc uniquement le gène *CDHI*.

**PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS**Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
Page 3/14Numéro de version : **3****3. Quelques points clés****Classification :**

La classification histologique a beaucoup évolué ces dernières années avec une optimisation de la prise en charge anatomo-pathologique des pièces opératoires. Si possible, celles-ci doivent être incluses en totalité en paraffine. Selon le consensus européen de Vérone 2017, une standardisation de la définition du CGD est nécessaire. Le groupe a déterminé le CGD comme un cancer gastrique à cellules peu cohésives avec au moins 90% de cellules en bague à chaton(10).

L'immuno-histochimie de la protéine CDH1 n'est pas nécessaire car elle retrouve une perte d'expression quelle que soit l'origine de la carcinogénèse (sporadique ou héréditaire).

Pour les cancers héréditaires il existe 2 sous-types, les cancers indolents et les cancers agressifs. Ceux-ci sont différenciés, entre autres, par l'index de prolifération (Ki-67) et la présence d'altération pathogène sur le gène *TP53*, mais également à l'aide des signes histologiques tels que l'infiltration en bague à chaton in situ et l'infiltration pagétoïde(11).

**Pénétrance :**

Celle-ci a fortement diminué au cours des dernières années, les cohortes analysées répondant à des critères élargis par rapport à ceux de 2010. Le risque cumulé de CGD à 80 ans diminue à 42% (IC 95% : 30%-56%) chez les hommes et à 33% (IC 95% : 21%-43%) pour les femmes.

Le risque cumulé de cancer du sein à 80 ans est de 55% (39%-68%)(12).

**Indications :**

Les indications d'étude du gène *CDH1*, actualisées sont les suivantes(13) :

- $\geq 2$  cas de cancers gastriques chez des apparentés au 1er ou au 2nd degré, dont au moins 1 correspond à un type diffus prouvé histologiquement (CGD), quels que soient les âges au diagnostic.
- $\geq 1$  cas de CGD (quel que soit l'âge au diagnostic) chez un individu dont  $\geq 1$  apparenté au 1er ou au 2nd degré a été atteint d'un CLI à un âge  $< 70$  ans.
- $\geq 2$  cas de CLI chez des apparentés au 1er ou au 2nd degré diagnostiqués à un âge  $< 50$  ans
- **$\geq 1$  cas de CGD diagnostiqué à un âge  $< 50$  ans, quelle que soit l'histoire familiale.**
- CGD diagnostiqué chez un individu d'ethnie Maori, quels que soient l'âge au diagnostic et l'histoire familiale.
- CGD diagnostiqué dans un contexte d'antécédent personnel et/ou familial de fente labiale ou palatine.
- **Association, chez un même individu d'un CGD et d'un CLI, si les 2 diagnostics ont été portés à un âge  $< 70$  ans.**
- CLI bilatéral diagnostiqué à un âge  $< 70$  ans
- Lésions diffuses d'adénocarcinome intra-épithélial à cellules en bague à chaton et/ou présence d'extensions pagétoïdes de cellules en bague à chaton (signet ring cells) diagnostiquées à un âge  $< 50$  ans.

**PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS**Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
Page 4/14Numéro de version : **3***Diagnostic-Pronostic :*

Les CGD sont des tumeurs gastriques évolutives avec un pronostic vital souvent engagé au diagnostic.

Le diagnostic précoce reste difficile car les tumeurs peuvent échapper au dépistage par gastroscopie. Cependant, d'importants progrès ont été obtenus dans le suivi avec des données rassurantes, même pour les porteurs ayant eu une fois un foyer pT1a à la surveillance.

L'utilisation de biopsies aléatoires en association avec des biopsies guidées sous endoscopie pour le suivi permet d'augmenter la sensibilité de détection à 67% et la spécificité à 90%(14).

Les cancers agressifs sont, quant à eux, dépistés à la gastroscopie pour une grande majorité.

*Prise en charge médicale pour les porteurs asymptomatiques(13) :*Estomac :

La gastrectomie totale prophylactique est recommandée entre 20 et 30 ans en cas d'antécédents familiaux de CGD.

Cependant, les phénotypes sont variables, avec des cas de CGD indolents durant plusieurs années ou des tableaux familiaux sans cancer de l'estomac. Il est donc possible de discuter ce geste lors des réunions pluri-disciplinaires en proposant comme alternative la gastroscopie annuelle avec biopsies multiples et examen histologique selon le protocole de Cambridge(15) dans un centre expert pour les patients souhaitant retarder la chirurgie ou pour les patients dont le risque n'est pas bien défini (absence d'antécédent dans la famille). Aujourd'hui, la majorité des CGD agressifs est détectée lors de cet examen.

Sein :

Le suivi est réalisé par IRM annuelle dès 30 ans couplée à la mammographie plus ou moins échographie(16).

*Fréquence estimée des porteurs dans la population générale et parmi les cas de cancers*

20% de variants pathogènes dans les familles remplissant les critères HDGC 2015(17,18).

**PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS**Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
Page 5/14Numéro de version : **3****4. Pathologie moléculaire**

La transmission des variants de *CDHI* est autosomique dominante.

Le gène *CDHI* est localisé sur le bras long du chromosome 16 (16q22.1) et contient 16 exons codant pour la protéine E-cadhérine qui est constituée de 882 acides aminés(19).

L'E-cadhérine est une glycoprotéine transmembranaire qui s'exprime à la membrane des cellules épithéliales où elle exerce un rôle dans l'adhésion intercellulaire. Elle joue également un rôle important au niveau de la transduction du signal, de la différenciation cellulaire, de l'expression de gènes et de la mobilité cellulaire (par le biais de son domaine intracellulaire qui interagit avec le complexe caténine-cytosquelette dans le cytoplasme)(20).

La perte de fonction de la protéine induit une perte d'adhésion entre les cellules épithéliales, une perte de la polarité cellulaire, une dysrégulation des voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire, et une invasion des tissus adjacents(21).

Chez les individus porteurs d'un variant constitutionnel classe 4 ou 5 qui inactive un allèle du gène *CDHI*, le défaut d'expression de l'E-Cadhérine qui initie la carcinogenèse, résulte d'une inactivation somatique de l'allèle fonctionnel restant, le plus souvent par hyperméthylation de son promoteur(22,23).

Les variants classe 4 ou 5, selon Plon 2008(24), identifiés dans le gène *CDHI* sont de différents types et peuvent toucher tous les exons : ils correspondent majoritairement à des variants non-sens, à des variants provoquant une anomalie de l'épissage et à des délétions ou insertions d'un ou de quelques nucléotides responsables d'un décalage du cadre de lecture(25,26). Les variants de type faux-sens sont extrêmement rares. Des réarrangements de grande taille (délétions ou duplications d'un ou de plusieurs exons) sont également retrouvés(27). Il convient donc d'explorer toute la séquence codante et les régions introniques flanquantes du gène.

Le classement des variants du gène *CDHI* repose sur les critères définis par le groupe international d'experts Clingen *CDHI* et le groupe national GGC-CDH1, adaptés des critères de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)(28). Au niveau national, les variants sont intégrés à la base de variants FROG avec une classification consensuelle par le groupe expert.

Cas des mosaïques : Aucun variant pathogène *de novo* ou mosaïque n'a été jusqu'ici décrit sur le gène *CDHI* dans le CGD-H. En revanche deux publications sur le BCD rapportent des variants pathogènes *de novo*(3-5).

**5. Corrélations génotype-phénotype**

Il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype concernant le risque de CGD ou CLI décrite.

**PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS**Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
Page 6/14Numéro de version : **3**

Cependant, il est intéressant de noter que les mutations prédisposant au CGD et au CLI sont en très grande majorité tronquantes réparties le long du gène, alors que dans le syndrome BCD la grande majorité des variants de *CDHI* sont localisés dans deux « hotspots » mutationnels avec des variants impliquant des variants faux-sens sur les codons 254 à 257 et des variants d'épissage aboutissant à un saut de l'exon(3,5,29,30).

**6. Méthodes de diagnostic moléculaire**

L'étude du gène *CDHI* peut être réalisée par une étude en séquençage massif en parallèle associés ou non à d'autres gènes en fonction du syndrome évoqué (Sein-Ovaire, Digestif ou CGD). Cette méthode peut être remplacée par le séquençage des exons codants et régions introniques adjacentes selon la méthode de Sanger, complétée par une recherche des délétions/duplications de tout ou partie du gène par MLPA.

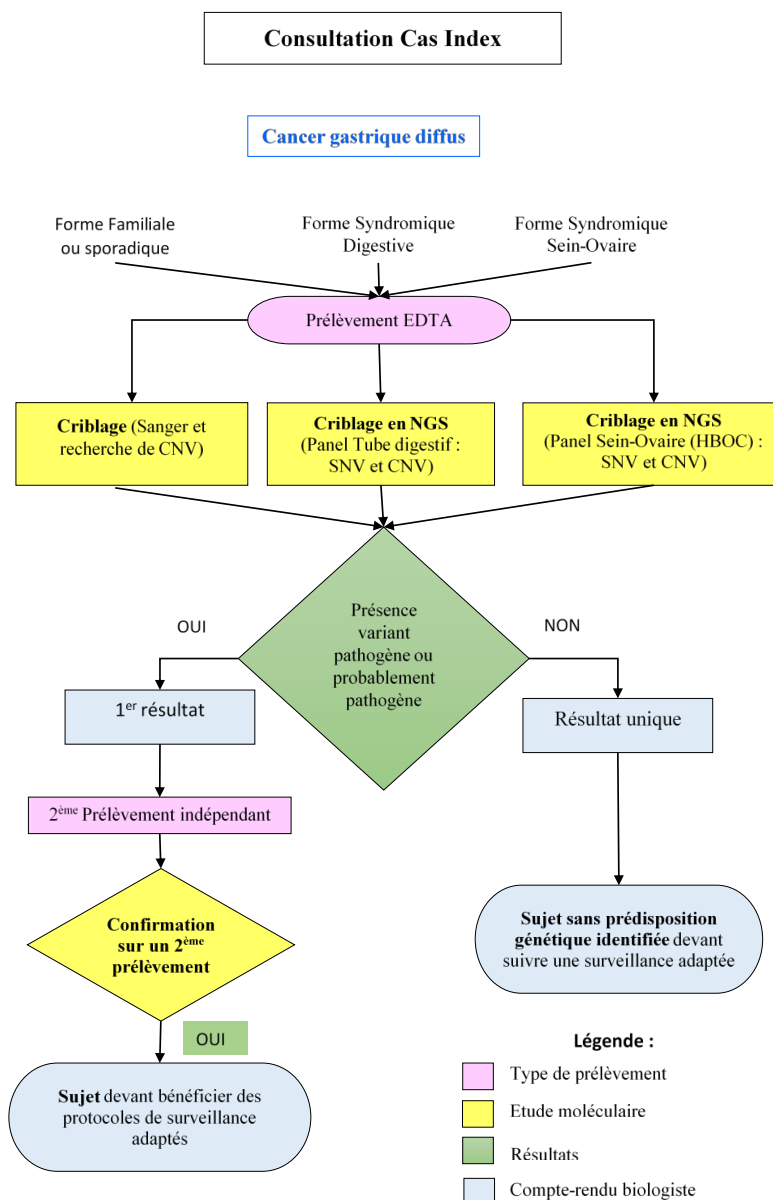
L'étude ciblée s'effectue par séquençage Sanger ou MLPA en fonction du variant pathogène familial recherché, avec intégration systématique dans la série d'un témoin familial positif en cas de résultat négatif chez l'apparenté.

**7. Arbre(s) décisionnel(s) pour la prise en charge en diagnostic d'un échantillon, selon les différents contextes cliniques****A. Proposant**

## PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS

 Référence : ANPGM\_139\_GGC  
 Page 7/14

Numéro de version : 3



### B. Apparentés

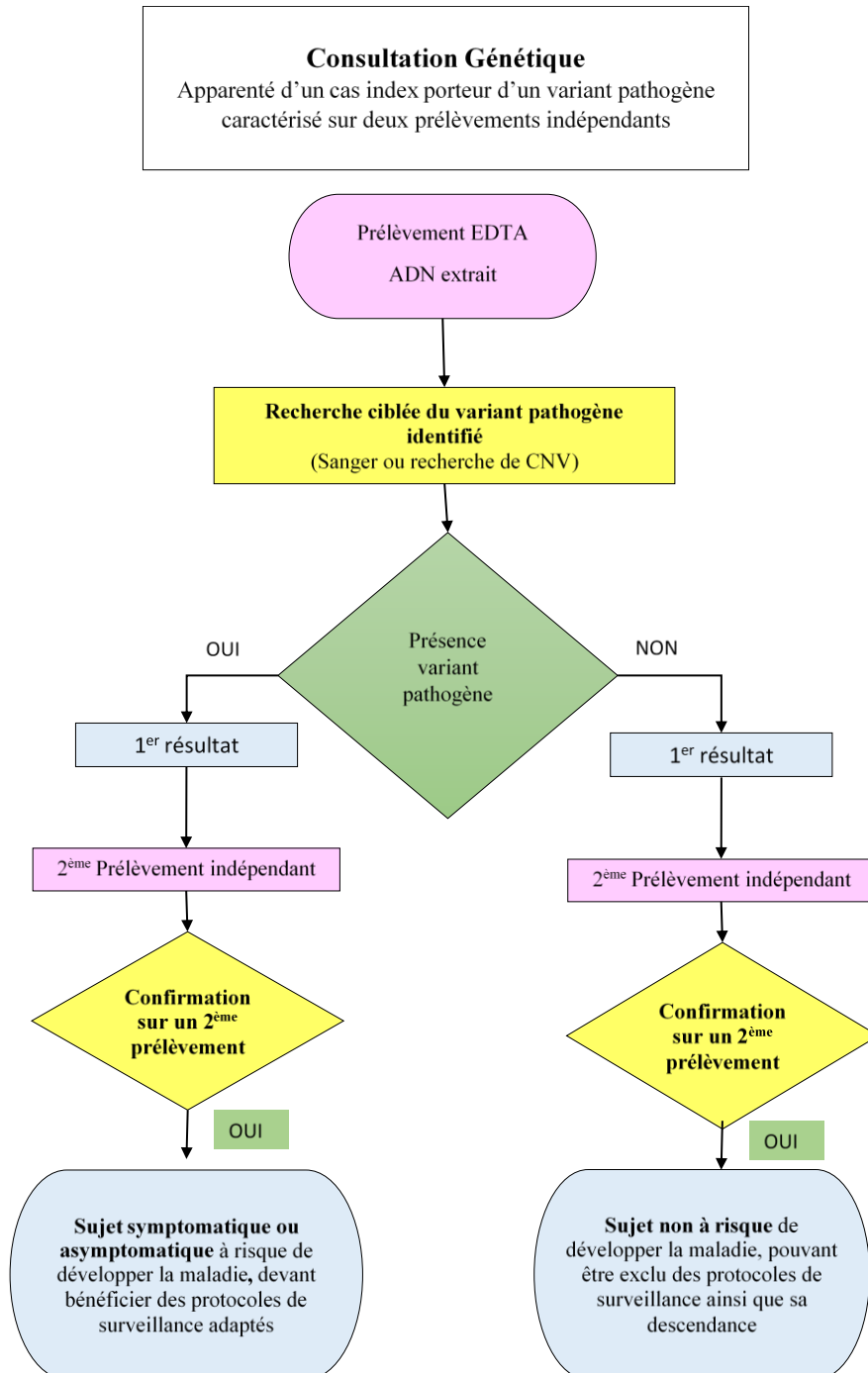
Lorsqu'un variant de classe 5 est identifié chez un cas index en criblage, sa recherche ciblée peut être réalisée chez les apparentés en vue d'un diagnostic génétique prédictif. Une analyse de contrôle sur un deuxième prélèvement indépendant est systématiquement demandée et réalisée.

## PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS

Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
 Page 8/14

Numéro de version : **3**

Actuellement il n'est pas recommandé de tester les personnes mineures, car la chirurgie prophylactique de réduction de risque n'est réalisée qu'à partir de 20 ans(1,13).





**PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS**Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
Page 9/14Numéro de version : **3**

**Figure 4** : Stratégie diagnostique pour l'analyse du gène *CDH1* dans le cadre d'une étude moléculaire chez un apparenté.

La prescription d'un examen génétique susceptible d'annoncer la survenue d'une maladie grave chez un sujet asymptomatique doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire comprenant un généticien /conseiller en génétique en raison des conséquences potentiellement délétères d'une information incomplète ou mal comprise. Cette équipe doit valider la bonne préparation de la personne à la réalisation du test(31).

### C. Enquête familiale en vue de la caractérisation d'un variant de signification incertaine

Il convient de considérer le cas particulier des variations de signification incertaine (classes 3) qui sont identifiées chez un cas index, alors qu'elles n'ont pas été rapportées dans la littérature et les bases de données, et dont l'interprétation en terme de pathogénicité reste délicate (variant faux-sens ou délétions/insertions en phase). Dans ce contexte, des prélèvements chez les membres atteints et non atteints de la famille peuvent être proposés et réalisés à l'initiative du médecin dans le cadre d'une enquête familiale. L'étude de caractérisation des variants génétiques par coségrégation familiale du variant avec la pathologie (COVAR) a été récemment ouverte au gène *CDH1*. Il doit être explicite que le résultat du test génétique ne peut en aucun cas servir pour adapter la prise en charge médicale.

### D. Tests fonctionnels ex-vivo

Il peut être proposé par le laboratoire une étude des transcrits si les prédictions d'anomalies d'épissage ressortent positives et/ou un test fonctionnel protéique en cas de variant faux sens évocateur au niveau des prédictions(32).

### E. Diagnostic prénatal – Diagnostic préimplantatoire

Les prédispositions au cancer et les anomalies du développement liées à *CDH1* sont de transmission autosomique dominante. Les patients ont un risque de 50 % de transmettre le variant pathogène à chaque grossesse.

A ce jour, ces examens peuvent être prescrits après avis favorable de la consultation pluridisciplinaire de diagnostic prénatal locale (CPDPN) (prédisposition au CGD et/ou BCD et/ou fentes labiopalatines non syndromiques).

Ils ne peuvent être réalisés que dans la mesure où le variant pathogène (classe 5) a été identifié et confirmé dans la famille.

DPN :

## PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS

Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
 Page 10/14

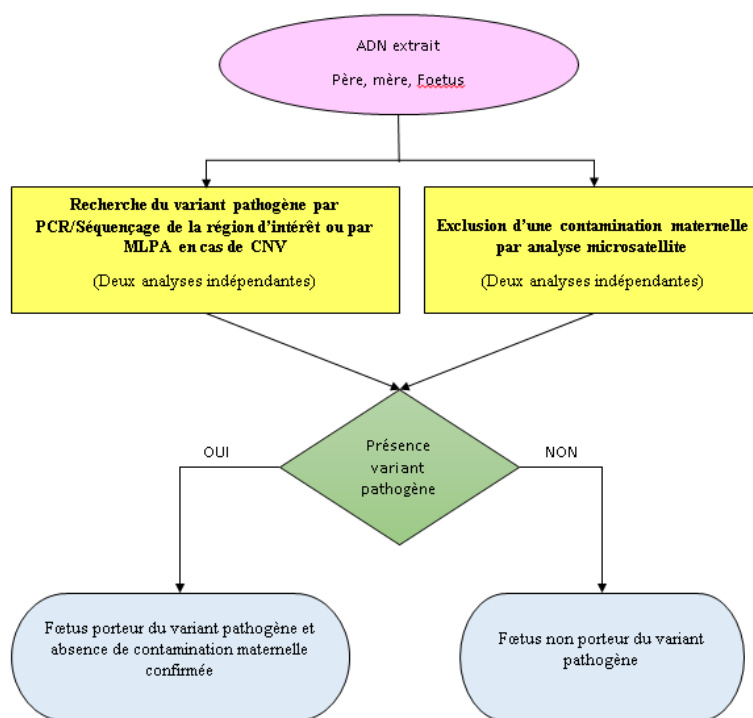
Numéro de version : **3**

Si l'identification préalable du variant classe 5 chez le cas index a été réalisée dans un autre laboratoire de Génétique Moléculaire que le laboratoire réalisant le DPN, il est nécessaire que l'identification de l'anomalie moléculaire soit vérifiée par ce dernier.

Les prélèvements fœtaux (villosités choriales ou liquide amniotique), ainsi que les prélèvements des deux parents sont adressés au laboratoire pour extraction d'ADN génomique.

Une éventuelle contamination maternelle du prélèvement est exclue en étudiant plusieurs microsatellites informatifs du génome humain (Kit Powerplex 16HS ou 18D, Promega par exemple).

La recherche ciblée du variant pathogène familial est réalisée sur l'ADN fœtal en double et sur l'ADN des deux parents (séquençage Sanger ciblé ou recherche de grand réarrangement par MLPA).



### Légende :

- Type de prélèvement
- Etude moléculaire
- Résultats
- Compte-rendu biologiste

**PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS**Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
Page 11/14Numéro de version : **3**

**Figure 5** : Stratégie diagnostique pour l'analyse du gène *CDH1* dans le cadre d'un diagnostic prénatal

Cas des syndromes BCD et FLP non syndromiques : Dans le cas des syndromes BCD et FLP non syndromiques : se reporter au PNDS Anomalies du développement liées aux variants de *CDH1*(33).

8. *Eventuelles recommandations sur le rendu des résultats, notamment en termes d'interprétation et de conseil génétique, dans le contexte spécifique de la maladie ou du groupe de maladies*

Le compte-rendu doit rapporter de façon claire le résultat des analyses. Il doit interpréter et indiquer clairement la classe des variants mentionnés (BP-ANPGM\_009). Le compte-rendu d'analyse doit également comporter des recommandations concernant la prise en charge des patients : nécessité pour les porteurs d'un variant pathogène (ou probablement pathogène) d'une inclusion dans les protocoles de surveillance adaptés / possibilité pour les non porteurs d'être exclus des protocoles de surveillance adaptés.

9. *Cotation des analyses selon le RIHN*

Les cotations proposées pour les analyses chez les cas index s'appuient sur les recommandations de l'ANPGM (BP-ANPGM\_011). Pour les analyses chez les cas index, la cotation sera celle d'un moyen panel quand la recherche de *CDH1* est associée à d'autres gènes (justifié par l'existence de phénotypes chevauchants) : N351. Concernant les analyses chez les apparentés, la cotation proposée pour la recherche d'une variation ponctuelle est N353 pour le premier prélèvement et N906 pour le second prélèvement. La cotation proposée pour une recherche de réarrangement est N318 pour les deux prélèvements.

**PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS**Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
Page 12/14

Numéro de version : 3

*10. Références bibliographiques*

1. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* juin 2015;52(6):361-74.
2. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C, International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* déc 2001;121(6):1348-53.
3. Ghomid J, Stichelbout M, Jourdain AS, Frenois F, Lejeune-Dumoulin S, Alex-Cordier MP, et al. Blepharochelodontic syndrome is a CDH1 pathway-related disorder due to mutations in CDH1 and CTNND1. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* sept 2017;19(9):1013-21.
4. Cox LL, Cox TC, Moreno Uribe LM, Zhu Y, Richter CT, Nidey N, et al. Mutations in the Epithelial Cadherin-p120-Catenin Complex Cause Mendelian Non-Syndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate. *Am J Hum Genet.* 7 juin 2018;102(6):1143-57.
5. Kievit A, Tessadori F, Douben H, Jordens I, Maurice M, Hoogeboom J, et al. Variants in members of the cadherin-catenin complex, CDH1 and CTNND1, cause blepharochelodontic syndrome. *Eur J Hum Genet EJHG.* févr 2018;26(2):210-9.
6. Green BL, Fasaye GA, Samaranayake SG, Duemler A, Gamble LA, Davis JL. Frequent cleft lip and palate in families with pathogenic germline CDH1 variants. *Front Genet.* 2022;13:1012025.
7. Weren RDA, van der Post RS, Vogelaar IP, van Krieken JH, Spruijt L, Lubinski J, et al. Role of germline aberrations affecting CTNNA1, MAP3K6 and MYD88 in gastric cancer susceptibility. *J Med Genet.* oct 2018;55(10):669-74.
8. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* avr 2015;1(1):23-32.
9. Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* août 2018;50(8):768-79.
10. Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI, van der Post RS, Allum W, de Manzoni G, et al. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* janv 2019;22(1):1-9.
11. Gullo I, Devezas V, Baptista M, Garrido L, Castedo S, Morais R, et al. Phenotypic heterogeneity of hereditary diffuse gastric cancer: report of a family with early-onset disease. *Gastrointest Endosc.* juin 2018;87(6):1566-75.
12. Roberts ME, Ranola JMO, Marshall ML, Susswein LR, Graceffo S, Bohnert K, et al. Comparison of CDH1 Penetrance Estimates in Clinically Ascertained Families vs Families Ascertained for Multiple Gastric Cancers. *JAMA Oncol.* 1 sept 2019;5(9):1325-31.
13. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* août 2020;21(8):e386-97.

**PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS**Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
Page 13/14Numéro de version : **3**

14. Lee CYC, Olivier A, Honing J, Lydon AM, Richardson S, O'Donovan M, et al. Endoscopic surveillance with systematic random biopsy for the early diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer: a prospective 16-year longitudinal cohort study. *Lancet Oncol.* janv 2023;24(1):107-16.
15. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet.* juill 2010;47(7):436-44.
16. Haute Autorité de Santé HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2014. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage)
17. Benusiglio PR, Colas C, Rouleau E, Uhrhammer N, Romero P, Remenieras A, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: improved performances of the 2015 testing criteria for the identification of probands with a CDH1 germline mutation. *J Med Genet.* août 2015;52(8):563-5.
18. van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P, van der Kolk LE, Cats A, van Hest LP, et al. Accuracy of Hereditary Diffuse Gastric Cancer Testing Criteria and Outcomes in Patients With a Germline Mutation in CDH1. *Gastroenterology.* oct 2015;149(4):897-906.e19.
19. Berx G, Staes K, van Hengel J, Molemans F, Bussemakers MJ, van Bokhoven A, et al. Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1). *Genomics.* 20 mars 1995;26(2):281-9.
20. Berx G, van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* déc 2009;1(6):a003129.
21. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta.* 27 mai 1994;1198(1):11-26.
22. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, Dunbier AK, Toro TT, Lynch H, et al. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet.* sept 2000;26(1):16-7.
23. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet.* 1 mai 2009;18(9):1545-55.
24. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* nov 2008;29(11):1282-91.
25. Corso G, Marrelli D, Pascale V, Vindigni C, Roviello F. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer.* 6 janv 2012;12:8.
26. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. E-cadherin alterations in hereditary disorders with emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013;116:337-59.

**PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER GASTRIQUE DIFFUS**Référence : **ANPGM\_139\_GGC**  
Page 14/14Numéro de version : **3**

27. Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, Karam R, Bordeira-Carriço R, Senz J, et al. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology*. juin 2009;136(7):2137-48.
28. Luo X, Maciaszek JL, Thompson BA, Leong HS, Dixon K, Sousa S, et al. Optimising clinical care through CDH1-specific germline variant curation: improvement of clinical assertions and updated curation guidelines. *J Med Genet*. juin 2023;60(6):568-75.
29. Lin B, Liu Y, Su L, Liu H, Feng H, Yu M, et al. A Novel CDH1 Variant Identified in a Chinese Family with Blepharochelodontic Syndrome. *Diagn Basel Switz*. 24 nov 2022;12(12):2936.
30. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, Lobo S, Dias A, Garrido L, Castedo S, et al. Genotype-first approach to identify associations between CDH1 germline variants and cancer phenotypes: a multicentre study by the European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes. *Lancet Oncol*. janv 2023;24(1):91-106.
31. Haute Autorité de Santé HAS. Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (hors diagnostic prénatal) [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2012. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1360718/fr/regles-de-bonnes-pratiques-en-genetique-constitutionnelle-a-des-fins-medicales-hors-diagnostic-prenatal](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1360718/fr/regles-de-bonnes-pratiques-en-genetique-constitutionnelle-a-des-fins-medicales-hors-diagnostic-prenatal)
32. Melo S, Figueiredo J, Fernandes MS, Gonçalves M, Morais-de-Sá E, Sanches JM, et al. Predicting the Functional Impact of CDH1 Missense Mutations in Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 12 déc 2017;18(12):2687.
33. Haute Autorité de Santé HAS. Anomalies du développement liées aux variants de CDH1 [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2021. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3293692/fr/anomalies-du-developpement-liees-aux-variants-de-cdh1](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3293692/fr/anomalies-du-developpement-liees-aux-variants-de-cdh1)

*La liste des laboratoires réalisant des études moléculaires dans le cadre du cancer gastrique diffus et du cancer du sein lobulaire est en ligne sur le site orphanet.*