

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Anomalies du développement liées aux variants de *CDH1*
Argumentaire

**Centre de référence ‘Anomalies du développement et
Syndromes Malformatifs’**
CHU de Lille, site coordinateur de la région Nord-Ouest
(Filière AnDDI-Rares)

Septembre 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence 'Anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'inter région Nord-Ouest'. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS 'Anomalies du développement liées aux variants de CDH1'
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière de santé nationale AnDDI-Rares.

Sommaire

Table des matières

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Rédaction du PNDS.....	5
Argumentaire.....	6
1 Recherche documentaire.....	6
1.1 Bases de données bibliographiques	6
1.2 Sites internet	6
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	11
Annexe 2. Liste des participants	12
Références bibliographiques	14

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
Syndrome Blépharochéilodontique	Syndrome BCD
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares

Préambule

Le PNDS sur les anomalies du développement liées aux variants de *CDH1* a été élaboré selon la 'Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares' publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Rédaction du PNDS

Le groupe de rédaction était constitué par le Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) 'Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs', site coordinateur de la région Nord-Ouest, Clinique de Génétique, CHU de Lille.

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction a rédigé une première version du PNDS.

Celle-ci a été soumise à :

- Un groupe de rédacteurs associés constitué de professionnels de santé experts des différentes pathologies rencontrées dans les pathologies malformatives liées à *CDH1*.
- Un groupe de relecture multidisciplinaire et multiprofessionnel, composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses.

Ces groupes ont été consultés par mail/visio/téléphone puis lors d'une réunion en visio conférence tenue le 08 septembre 2021. Ils ont donné un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de rédaction qui a ensuite rédigé la version finale du PNDS.

Argumentaire

1 Recherche documentaire

1.1 Bases de données bibliographiques

La recherche documentaire via pubmed (Medline) a été réalisée en utilisant successivement les mots clefs suivants :

- CDH1 and cleft lip
- Blepharocheilodontic syndrome
- CDH1 and HDGC
- CDH1 and gastric cancer
- CDH1 and breast cancer
- Cleft lip and management
- Cleft palate and management
- Hereditary diffuse gastric cancer and guidelines

1.2 Sites internet

La recherche documentaire via les bases de données ORPHANET, OMIM, Rare Diseases Databases, Human Disease Gene website series, a été réalisée en utilisant successivement les mots clefs suivants :

- CDH1
- CTNND1
- Cleft Lip with or without cleft palate
- Blepharocheilodontic syndrome
- Non syndromic cleft lip and palate
- Hereditary diffuse gastric cancer
- Hereditary Lobular Breast cancer

Période de recherche: 1950-2021

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui/Non)*	Recueil de l'avis des professionnels (Non, Oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Non/Oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
S Adeboye , 2009, Eur J Paediatr Dent, PMID: 20073547, Royaume-Unis	Décrire la prise en charge multidisciplinaire d'une patiente avec syndrome BCD	Non	Non	Non	Case report	Recommandation pour la prise en charge orthodontique et maxillo-faciale
V R Blair , 2020 Lancet Oncol, PMID: 32758476, Nouvelle Zélande	Etablir des recommandations pour les mesures de prévention du risque de cancer diffus de l'estomac et lobulaire du sein	Non	Non	Non	Avis d'experts	Recommandations pour le diagnostic clinique et moléculaire, la surveillance et les mesures prophylactiques
EZ Mi , 2017, Gastrointest Endosc., PMID : 28688938, Royaume-Unis	Comparaison de la surveillance du cancer diffus gastrique par gastroscopie et biopsies dirigées <i>versus</i> biopsies aléatoires	Non	Non	Non	Etude longitudinale, prospective réalisée chez des patients CDH1. Endoscopie avec examen visuel puis biopsies des lésions focales et aléatoires	Taux de détection des lésions de carcinome à cellules indépendantes de 63.6%. Intérêt d'introduire ce protocole dans la surveillance du risque de cancer gastrique diffus
R. Vanwijck , 2002, Ann Chir Plast Esthét PMID: 12064200, Belgique	Etablir des recommandations en vue d'une prise en charge globale et multidisciplinaire des FLP	Non	Non	Non	Expérience de 15 ans d'un centre expert dans la prise en charge des FLP	Recommandations pour la prise en charge chirurgicale et médicale des FLP
MT Yen , 2001 ; Am J Ophthalmol, PMID: 1476703, Etats-Unis	Prise en charge chirurgicale des malformations palpébrales du syndrome BCD	Non	Non	Non	Prise en charge chirurgicale en un temps, chez un patient avec syndrome BCD	Recommandation pour la prise en charge chirurgicale des malformations palpébrales du syndrome BCD
J Miyamoto , 2004, Plast Reconstr Surg, PMID: 15220581, Japon	Prise en charge chirurgicale des malformations palpébrales du syndrome BCD	Non	Non	Non	Prise en charge chirurgicale en 2 temps, chez un patient avec syndrome BCD	Recommandation pour la prise en charge chirurgicale des malformations palpébrales du syndrome BCD

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
J Figueiredo , 2019, J Med Genet., PMID: 30661051 Portugal	Revue de la littérature du spectre phénotype des variants pathogènes de CDH1	Non	Patients avec FLP non syndromiques ou syndrome et porteurs d'un variant pathogène de CDH1	Patients avec FLP non syndromiques ou syndrome BCD et porteur d'un variant pathogène de CDH1, avec ou sans antécédent de cancer	Signes cliniques et résultats moléculaires	Vision globale du spectre des atteintes malformatives dues aux variants pathogènes de CDH1
F Ababneh , 2014, Am J Med Genet A, PMID: 24719364, Arabie Saoudite	Description de nouveaux patients avec syndrome BCD et comparaison avec les patients rapportés précédemment	Non	Patients rapportés avec diagnostic clinique de syndrome BCD	Individus avec syndrome BCD	Signes cliniques	Confirmation que l'imperforation anale, l'hypothyroïdie congénitale et les anomalies de fermeture du tube neural font partie du syndrome BCD

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
T Frebourg , 2006, J Med Genet, PMID:15831593, France	Première description de FLP non syndromique due à CDH1, dans des familles concernées par des prédispositions familiales au cancer diffus de l'estomac	Elevé	11 patients issus de 2 familles	Description clinique et moléculaire	FLP liées à CDH1	Description de 2 familles avec co-ségrégation de FLP non syndromique, prédisposition au cancer diffus de l'estomac et variant pathogène de CDH1
I Kluijdt , 2012, Int J Cancer, PMID: 22020549, Pays-Bas	Description de FLP non syndromique dans des CDH1 familles avec cancer	Elevé	17 patients issus de 3 familles	Description clinique et moléculaire	FLP syndromique liées à CDH1	Description de 3 familles avec HDGC, HLBC et FLP non syndromiques
P. Benusiglio , 2013, Int J Cancer, PMID: 23124477, France	Description de FLP non syndromique dues à CDH1, dans des familles concernées par des prédispositions	Elevé	1 patient	Description clinique et moléculaire	FLP non syndromique liées à CDH1	Description d'un individu avec association d'une FLP et un cancer diffus de l'estomac et nouveau variant de CDH1

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	familiales aux cancers diffus de l'estomac et lobulaire du sein					
I Vogelaar , 2013, Hum Mol Genet, PMID: 23197654, Pays-Bas	Implication de CDH1 comme gène responsable de FLP non-syndromique, sans HDGC ou HLBC	Elevé	4 patients issus de 4 familles	Description clinique et moléculaire	Description de FLP non syndromique liée à CDH1	Description de 4 individus avec FLP non-syndromiques, sans antécédent de cancer
L Brito , 2015, Hum Mutat, PMID: 26123647, Hum Mutat, Brésil	Implication de CDH1 comme gène responsable de FLP non-syndromique, sans HDGC ou HLBC	Elevé	18 patients issus de 2 familles	Description clinique et moléculaire	Description de FLP non syndromique liée à CDH1	Description de 4 grandes familles avec FLP non syndromique liée à CDH1 sans HDGC
J Ghoumid , 2017, Genet Med, PMID: 28301459, France	Identification de CDH1 comme l'un des deux gènes responsables du syndrome BCD	Elevé	7 patients issus de 5 familles	Description clinique et moléculaire	Descriptions d'individus avec syndrome BCD	Première implication de CDH1 dans le syndrome BCD
A Kievit , 2018, Eur J Hum Genet, PMID: 29348693, Pays-Bas	Confirmation de CDH1 comme l'un des deux gènes responsables du syndrome BCD	Elevé	18 patients issus de 12 familles	Description clinique et moléculaire	Descriptions d'individus avec syndrome BCD	Confirmation du spectre mutationnel de CDH1 responsable de syndrome BCD
F Obermair , 2019, Fam Cancer, PMID: 30306390, Autriche	Description de FLP non syndromiques dues à CDH1, dans des familles avec HDGC	Elevé	3 patients issus d'une famille	Description clinique et moléculaire	Description de FLP non syndromique liée à CDH1	Description d'une grande famille avec FLP non syndromique et HDGC
S Du , 2019, Genet Test Mol Biomarkers, PMID: 31638429 , Chine	Description d'un nouveau variant de CDH1 responsable de FLP dans une grande famille sans histoire de cancer	Elevé	9 patients issus d'une famille	Description clinique et moléculaire	Description de FLP non syndromiques liées à CDH1	Description d'une grande famille avec FLP non syndromique liée à CDH1 sans antécédent de cancer sur 5 générations
S leBlanc , 2020, Am J Med Genet A, PMID: 32302040, Australie	Rapporter le premier cas de cancer diffus de l'estomac chez un individu avec syndrome BCD	Elevé	1 patient	Description clinique et moléculaire	Descriptions d'un individu avec syndrome BCD	Première description d'un cancer diffus de l'estomac chez un individu avec syndrome BCD et antécédent familial de cancer lié à CDH1
J Ghoumid , 2020, Genet Med, PMID: 32483297, France	Confirmer chez un patient avec syndrome BCD, issu d'une deuxième famille	Elevé	1 patient	Description clinique et moléculaire	Descriptions d'un individu avec syndrome BCD	Confirmation du risque de cancer diffus de l'estomac chez un individu avec

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	la possibilité de survenue d'un cancer diffus de l'estomac					antécédent familial de cancer de l'estomac
RJ Gorlin , 1996, Am J Med Genet, PMID: 8911600, Etats-Unis	Description princeps du syndrome BCD	Elevé	8 patients issus de 8 familles	Individus avec syndrome BCD	Description clinique	Caractérisation clinique du syndrome BCD
E Freitas , 2007, Am J Med Genet A, PMID: 17937431, Brésil	Identifier les causes moléculaires du syndrome BCD	Elevé	3 patients issus de 3 familles	Individus avec syndrome BCD clinique	Description clinique et moléculaire	Le syndrome BCD n'est pas lié aux gènes <i>IRF6</i> , <i>TP63</i> , <i>FOXE1</i> , <i>OSR2</i> , et <i>TBX10</i>
W Awadh , 2017, Am J Med Genet A, PMID: 28181393, Finlande	Description des particularités maxillo-faciales et stomatologiques du syndrome BCD	Faible	4 patients issus d'une famille	Individus avec syndromes BCD	Description clinique	Atteintes craniofaciales et dentaires du syndrome BCD sont plus sévères que dans les FLP non syndromiques

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Sites internet : - PubMed - Orphanet - Human Disease Genes - OMIM, - Rare Diseases Databases - Instiut National de Cancer
Période de recherche	1950-2021
Langues retenues	Anglais - Français
Mots clés utilisés	- CDH1 and cleft lip - Blepharocheilodontic syndrome - CDH1 and HDGC - CDH1 and gastic cancer - CDH1 and breast cancer - Cleft lip and management - Cleft palate and management - Heridetary diffuse gastric cancer and guidelines
Nombre d'études recensées	33
Nombre d'études retenues	23

Critères de sélection des articles

Pour les recommandations de bonne pratique :

- Description de prise en charge de syndrome BCD ou de FLP non syndromique
- Recommandations internationales de prise en charge de l'HDGC

Pour les revues systématiques de la littérature :

- Description de patients publiés avec syndrome BCD
- Description de patients publiés avec FLP non syndromique et porteurs d'un variant pathogène de *CDH1*

Pour les études cliniques :

- Description de nouveaux patients avec syndrome BCD
- Description de nouveaux patients avec FLP non syndromique et porteurs d'un variant pathogène de *CDH1*

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par :

- Le Dr Jamal Ghoumid, du Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Nord-Ouest, coordonné par le Pr Florence Petit

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs :

- Dr. Afane Brahimi, oncogénétique clinique, Lille
- Dr Jamal Ghoumid, génétique clinique, Lille
- Dr Sophie Lejeune, oncogénétique clinique, Lille
- Pr Sylvie Manouvrier, génétique clinique, Lille
- Dr. Solveig Menu-Hespel, gynécologie, Lille
- Pr. Florence Petit, génétique clinique, Lille

Groupe de travail multidisciplinaire :

- Dr. Anissa Belkhou, chirurgie plastique et reconstructive, Lille
- Dr. Marie Beaumont, biologie moléculaire, Rennes
- Dr. Patrick Benusiglio, oncogénétique clinique, Paris
- Pr. Véronique Debarge, gynécologie-obstétrique, Lille
- Dr. Stéphane Cattan, gastroentérologie, Lille
- Dr. Sandrine Touzet, chirurgie maxillo-faciale, Lille

Relecteurs

- Dr. Roseline Caumes, pédiatrie, Lille
- Pr Patrick Edery, génétique clinique, Lyon
- Pr Didier Lacombe, génétique clinique, Bordeaux
- Pr Sylvie Odent, génétique clinique, Rennes
- Pr Laurence Olivier-Faivre, génétique clinique, Dijon
- Pr Alain Verloes, génétique clinique, Paris
- Dr Victor Vincent, médecine général, Lille

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière AnDDI-Rares <http://www.anddirares.org>

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS 'Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts' (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

- Réunions du groupe de rédaction (réunions physiques, visioconférences) : 01/10/2019 – 03/02/2020 – 01/10/2020 et 01/06/2021.
- Réunions du groupe multidisciplinaire de travail (réunions physiques, visioconférences, discussions téléphoniques) : Les membres des groupes de rédaction et d'experts multidisciplinaires se sont réunis en visioconférence le 08/09/2021. Cette réunion a été précédée et suivie par des réunions téléphoniques les 19/08/2021 – 09/09/2021 et 14/09/2021.
- Le groupe de rédaction s'est réuni pour finaliser le document de PNDS, après les avis du comité de lecture le 20/09/2021.

Références bibliographiques

- Ababneh FK, Al-Swaid A, Elhag A, Youssef T, Alsaif S. Blepharocheilo-dontic (BCD) syndrome: expanding the phenotype, case report and review of literature. *Am J Med Genet A*. juin 2014;164A(6):1525-9.
2. Adeboye SOI, Cole BO, Jepson NJA, Hodgkinson PD. Multidisciplinary management of Blepharo-Cheilo-Dontic Syndrome and the role of overdenture in dental management. *Eur J Paediatr Dent*. déc 2009;10(4):201-4.
3. Awadh W, Kiukkonen A, Nieminen P, Arte S, Hurmerinta K, Rice DP. Blepharocheilodontic (BCD) syndrome: New insights on craniofacial and dental features. *Am J Med Genet A*. avr 2017;173(4):905-13.
4. Benusiglio PR. CDH1 germline mutations: different syndromes, same management? *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. sept 2017;19(9):965-6.
5. Benusiglio PR, Caron O, Consolino E, Duvillard P, Coulet F, Blayau M, et al. Cleft lip, cleft palate, hereditary diffuse gastric cancer and germline mutations in CDH1. *Int J Cancer*. 15 mai 2013;132(10):2470.
6. 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.
7. Brito LA, Yamamoto GL, Melo S, Malcher C, Ferreira SG, Figueiredo J, et al. Rare Variants in the Epithelial Cadherin Gene Underlying the Genetic Etiology of Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate. *Hum Mutat*. nov 2015;36(11):1029-33.
8. Du S, Yang Y, Yi P, Luo J, Liu T, Chen R, et al. A Novel CDH1 Mutation Causing Reduced E-Cadherin Dimerization Is Associated with Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate. *Genet Test Mol Biomark*. nov 2019;23(11):759-65.
9. Figueiredo J, Melo S, Carneiro P, Moreira AM, Fernandes MS, Ribeiro AS, et al. Clinical spectrum and pleiotropic nature of CDH1 germline mutations. *J Med Genet*. avr 2019;56(4):199-208.
10. Frebourg T, Oliveira C, Hochain P, Karam R, Manouvrier S, Graziadio C, et al. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Med Genet*. févr 2006;43(2):138-42.
11. Freitas EL, Martinhago CD, Ramos ES, Murray JC, Gilda-Silva-Lopes VL. Preliminary molecular studies on blepharocheilodontic syndrome. *Am J Med Genet A*. 15 nov 2007;143A(22):2757-9.
12. Frot-Coutaz J, Degiuli A, Martel MB, Létoublon R. In vitro transfer of N,N'-diacetylchitobiose to glycoproteins in rat liver nuclei. *Biochem Cell Biol Biochim Biol Cell*. août 1992;70(8):677-83.
13. Ghomid J, Lejeune S, Renaud F, Stichelbout M, Petit F, Manouvrier-Hanu S. Confirmation of risk of cancer in blepharocheilodontic syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. oct 2020;22(10):1727-8.
14. Ghomid J, Stichelbout M, Jourdain A-S, Frenois F, Lejeune-Dumoulin S, Alex-Cordier M-P, et al. Blepharocheilodontic 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.
15. 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 blepharocheilodontic syndrome. *Eur J Hum Genet* EJHG. févr 2018;26(2):210-9.

16. Kluijt I, Siemerink EJM, Ausems MGEM, van Os TAM, de Jong D, Simões-Correia J, et al. CDH1-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome: clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer*. 15 juill 2012;131(2):367-76.

17. LeBlanc S, Naveen D, Haan E, Barnett C, Rawlings L, Roscioli T, et al. CDH1-related blepharocheilodontic syndrome is associated with diffuse gastric cancer risk. *Am J Med Genet A*. juill 2020;182(7):1780-4.

18. Miyamoto J, Nakajima T, Nagasao T, Shimada T. Blepharocheilodontic syndrome: surgical management of euryblepharon and nocturnal eyelid eversion. *Plast Reconstr Surg*. juill 2004;114(1):138-41.

19. Obermair F, Rammer M, Burghofer J, Malli T, Schossig A, Wimmer K, et al. Cleft lip/palate and hereditary diffuse gastric cancer: report of a family harboring a CDH1 c.687 + 1G > A germline mutation and review of the literature. *Fam Cancer*. avr 2019;18(2):253-60.

20. Shacter E, Stadtman ER, Jurgensen SR, Chock PB. Role of cAMP in cyclic cascade regulation. *Methods Enzymol*. 1988;159:3-19.

21. Vanwijck R, Bayet B, Deggouj N, Siciliano S, Bousaba S. [Primary and secondary care of cleft lip and palate in the lip-palate center in Bruxelles]. *Ann Chir Plast Esthet*. avr 2002;47(2):126-33.

22. Vogelaar IP, Figueiredo J, van Rooij IALM, Simões-Correia J, van der Post RS, Melo S, et al. Identification of germline mutations in the cancer predisposing gene CDH1 in patients with orofacial clefts. *Hum Mol Genet*. 1 mars 2013;22(5):919-26.

23. Mi EZ, Mi EZ, di Pietro M, O'Donovan M, Hardwick RH, Richardson S, et al. Comparative study of endoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer according to CDH1 mutation status. *Gastrointest Endosc*. févr 2018;87(2):408-18.