

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

**Anomalies du développement liées
aux variants de *CDH1***

Texte du PNDS - Septembre 2021

**Centre de référence des anomalies du développement et
syndromes malformatifs de l'inter région Nord-Ouest**

Filière AnDDI-rares

Coordonnateur : Dr Jamal Ghoumid – CHU Lille

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	6
1.1 Caractéristiques de la maladie	6
1.2 Diagnostic	7
1.3 Prise en charge	7
1.4 Conseil génétique	7
1.5 Rôles du médecin généraliste	8
1.6 Informations utiles	8
1. Introduction.....	9
1.1 Anomalies du développement liées aux variants <i>CDH1</i>	9
1.2 Caractéristiques moléculaires des variants de <i>CDH1</i>	10
1.3 Anomalies du développement liées à <i>CDH1</i> et cancer	10
1.4 Génétique et hérédité	12
1.5 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	12
2 Diagnostic et évaluation initiale.....	14
2.1 Objectifs	14
2.2 Professionnels impliqués	14
2.3 Circonstances de découverte	14
2.4 Confirmation du diagnostic	16
2.5 Diagnostics différentiels	16
2.6 Évaluation de la sévérité et recherche de comorbidités	17
2.7 Annonce du diagnostic et information du patient	18
2.8 Conseil génétique	19
3. Prise en charge et suivi	20
3.1 Objectifs	20
3.2 Professionnels impliqués et fréquence de suivi	20
3.3 Prise en charge thérapeutique	20
3.4 Surveillance	21
3.5 Diagnostic prénatal	24
3.6 Associations de patients	24
4. Annexes.....	26
Annexe 1 Liste des participants	26

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence.....	26
❖ Centres de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs	29
❖ Centres de référence AD des membres	31
❖ Centres de compétence AD des membres	31
❖ CRMR et CCMR DI, DéfiScience	32
Annexe 3. Filières de santé maladies rares	34
Annexe 4 : Bibliographie	34
Annexe 5. Gestion des intérêts déclarés	36

Liste des abréviations

ALD : affection de longue durée

BCD : Blépharochéilodontique

FLP : Fente labiale ou labio-palatine

HAS : Haute Autorité de Santé

INCA : Institut National du Cancer

LOF : variant conduisant à une perte de fonction (loss-of-function)

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

PC : périmètre crânien

SA : Semaines d'Aménorrhée

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

ES : exome sequencing

GS : genome sequencing

Préambule

Le PNDS sur les anomalies du développement liées au gène *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).

Synthèse à destination du médecin traitant

1.1 Caractéristiques de la maladie

Les variants de *CDH1* sont responsables d'un large spectre de malformations, allant de la fente labiale ou labio-palatine (FLP) non syndromique au syndrome blépharocheilodontique (syndrome BCD). Les FLP correspondent à des fentes faciales paramédianes, le plus souvent bilatérales lorsqu'elles sont en rapport avec *CDH1*, sans autre atteinte malformative. Dans le syndrome BCD, tous les patients présentent des anomalies des paupières, des cheveux et des dents. Les anomalies des paupières comprennent l'euryblépharon (élargissement horizontal bilatéral de la fissure palpébrale), la lagophtalmie (incapacité à fermer complètement les paupières), l'ectropion (éversion du bord de la paupière) et des anomalies du canal lacrymal. Les patients présentent parfois un distichiasis (rangée de cils supplémentaire) et un ankyloblépharon (fusion partielle ou complète des paupières).

Les anomalies capillaires et dentaires consistent en des cheveux clairsemés, un retard d'éruption dentaire et une hypodontie (absence d'une ou plusieurs dents). Une FLP est présente dans la très grande majorité des cas. Les patients ont généralement des particularités faciales comme un hypertélorisme et un front haut. D'autres caractéristiques peuvent être observées plus rarement comme l'hypothyroïdie congénitale, l'atrésie anale et l'anomalie de fermeture du tube neural (méningocèle spinal).

Une importante variabilité interindividuelle et intrafamiliale a été signalée. Certains patients présentent une forme grave de la maladie, alors que d'autres ne présentent qu'un léger élargissement des fissures palpébrales et une hypodontie. Le diagnostic peut être posé rétrospectivement chez les parents des patients, lorsque la maladie est confirmée par un test génétique.

Les anomalies de *CDH1* étaient initialement connues pour être responsables de prédisposition familiale au cancer diffus de l'estomac à début précoce (aussi appelé cancer gastrique à cellules indépendantes ou à cellules peu cohésives) ou au carcinome lobulaire infiltrant du sein. Dans une faible proportion des familles

concernées par une prédisposition au cancer, certains porteurs de l'anomalie de *CDH1* présentent une FLP non syndromique. Inversement, quelques grandes familles ont été rapportées pour lesquelles le variant de *CDH1* est responsable soit d'une FLP non syndromique soit d'un syndrome BCD, mais sans cas de cancer.

1.2 Diagnostic

Une analyse moléculaire de *CDH1* permettra de confirmer son implication dans les anomalies développementales. Cette analyse est proposée chez une personne avec FLP non syndromique en cas d'antécédents personnels et familiaux de cancer de l'estomac ou lobulaire du sein, ou encore devant la suspicion diagnostique de syndrome BCD.

Pour les FLP non syndromiques sans histoire de cancer, l'identification du variant causal de *CDH1* pourra être réalisée dans le cadre d'analyses comme le séquençage de panel de gènes responsables de FLP syndromiques ou encore par des analyses non ciblées de type séquençage de l'exome ou du génome (ES pour Exome sequencing – WGS pour Whole genome Sequencing).

1.3 Prise en charge

Il n'existe pas de traitement étiologique pour les anomalies du développement liées à *CDH1*. Toutefois, la prise en charge médicale et paramédicale multidisciplinaire est primordiale et doit être adaptée à chaque patient. Il s'agit d'une prise en charge médicale ayant recours à différents spécialistes tels que le généticien, le chirurgien maxillo-facial, le chirurgien plasticien, l'oncologue, l'ophtalmologue, le gastroentérologue, le chirurgien digestif, le chirurgien gynécologue, l'endocrinologue, l'orthodontiste, l'ORL, et l'obstétricien, selon les besoins. La prise en charge est axée sur la réparation de la fente faciale et la prise en charge des éventuelles conséquences esthétiques et fonctionnelles. Un PNDS spécifique sur les FLP est en cours d'élaboration. Pour le syndrome BCD, elle inclut également la prise en charge des malformations des paupières et la prévention des kératites, d'une éventuelle hypothyroïdie congénitale, puis en fonction des situations la réduction du risque de cancer de l'estomac et du cancer du sein.

1.4 Conseil génétique

Les FLP non syndromiques liées à *CDH1* et le syndrome BCD sont des pathologies de transmission autosomique dominante. Pour chaque grossesse, une

personne atteinte a un risque sur deux de transmettre le variant de *CDH1*. Cependant, en raison de la grande variabilité intrafamiliale d'expression et de la pénétrance incomplète, la prédiction de la gravité est difficile.

Le syndrome BCD peut être également sporadique en lien avec une anomalie du gène survenue *de novo*, alors que les parents n'en sont pas porteurs. Dans ce cas, le risque pour des parents de donner naissance à un second enfant atteint est faible (environ 1%), confiné au risque théorique de mosaïque germinale. Dans tous les cas de figure, il peut être discuté et proposé la réalisation d'un diagnostic prénatal ou d'un diagnostic préimplantatoire.

1.5 Rôles du médecin généraliste

- Orienter le patient vers un service de génétique pour confirmer le diagnostic ;
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités des anomalies de développement liés à *CDH1* selon les recommandations du PNDS ;
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes ;
- Assurer le suivi habituellement recommandé pour les prédispositions familiales au cancer gastrique et au cancer du sein.
- Soutien à la famille au moment de l'annonce diagnostique.

1.6 Informations utiles

- Site de la Filière de santé AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>
- Site de la Filière de santé TeteCou <https://www.tete-cou.fr/>
- Site orphanet : <https://www.orpha.net>
- Site Human Disease Genes : <https://humandiseasegenes.nl/cdh1/>
- Institut National de Cancer : <https://www.e-cancer.fr/>
- Fondation maladies rares : 96, rue Didot 75014 Paris, Tél. : 01.58.14.22.81, Site internet : <http://www.fondation-maladiesrares.org>

1. Introduction

1.1 Anomalies du développement liées aux variants *CDH1*

Les anomalies du développement dues aux variants pathogènes du gène *CDH1* comprennent les fentes labiales ou labiopalatines (FLP) non syndromiques et le syndrome BCD. Initialement, les variants pathogènes de ce gène ont été identifiés comme étant la cause de prédispositions familiales au cancer gastrique diffus à début précoce et au carcinome lobulaire du sein (HDGC pour Hereditary Diffuse Gastric Cancer et HLBC pour Hereditary Lobular Breast Cancer). Dans un petit nombre de familles concernées par ces prédispositions au cancer, la FLP s'est avérée ségréger avec le variant familial de *CDH1*. Des variants de *CDH1* ont également été identifiés chez des patients atteints de FLP non syndromiques, sans antécédent familial ou personnel de cancer gastrique ou de cancer du sein. Enfin, plus récemment, certains variants de *CDH1*, mais aussi de son partenaire *CTNND1*, ont été identifiés comme responsables du syndrome BCD. Cette maladie rare est caractérisée par des malformations des paupières, une FLP, des anomalies dentaires et des cheveux. La FLP, généralement bilatérale, est la caractéristique principale du syndrome. Les malformations des paupières sont typiques et correspondent à des ectropions des paupières inférieures, un euryblépharon et une lagophtalmie. Les patients ont une atteinte variable de la peau et des phanères de type dysplasie ectodermique. Les anomalies dentaires sont constantes et caractérisées par des dents coniques et des agénésies dentaires de sévérité variable. Plus rarement il a été rapporté une hypothyroïdie due à une hypoplasie ou une aplasie de la glande thyroïde, une malformation ano-rectale, une anomalie de fermeture du tube neural et une syndactylie. Le syndrome BCD est généralement sporadique, mais plusieurs cas de transmission familiale ont été décrits. À ce jour, environ 29 patients issus de 19 familles ont été rapportés, rendant compte d'une transmission autosomique dominante à expressivité variable. La prévalence des anomalies de développement liées à *CDH1* n'est pas connue et il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype dans l'état actuel de connaissances expliquant le large spectre phénotypique de ces pathologies. Pour les patients ayant un syndrome BCD dû à un variant de *CTNND1*, le risque de cancer n'est pas établi à ce jour.

1.2 Caractéristiques moléculaires des variants de *CDH1*

Le gène *CDH1* (NM_004360) est localisé en 16q22 et comporte 16 exons. Il code la E-Cadhérine, une molécule d'adhésion cellulaire calcium-dépendante de 882 acides-aminés. La protéine permet l'établissement et le maintien de la morphologie des cellules épithéliales durant l'embryogenèse et la vie post-natale.

Les anomalies de *CDH1* responsables de prédispositions familiales aux cancers correspondent très majoritairement à des variants tronquants répartis le long du gène (variants non-sens, variants entraînant un décalage du cadre de lecture ou encore une anomalie d'épissage aboutissant à un codon stop prématuré). Il s'agit plus exceptionnellement de variants faux-sens. Dans les familles avec prédisposition aux cancers et FLP, il n'a pas été observé de spécificité ni dans le type de variants ni dans leur répartition au sein du gène. Ceci est également vrai pour les FLP non syndromiques sans histoire familiale de cancer. En revanche, dans le syndrome BCD, la grande majorité des variants de *CDH1* sont localisés dans deux « hotspots » mutationnels. Sur les 19 familles rapportées à ce jour, sept familles portent une substitution nucléotidique aboutissant à un saut de l'exon 9 (p.Tyr380_Lys440del). Huit familles portent l'une des quatre substitutions suivantes : p.(Asp254Asn), p.(Asp254Tyr), p.(Asn256Lys) ou p.(Asp257Val). Les patients restants portent les substitutions p.(Asp288His), p.(Pro373Arg), p.(Val454del) ou p.(Asp676Glu). Il semble que les variants pathogènes impliquant la séquence conservée Asp254-Gln255-Asn256-Asp257 puissent perturber les interactions électrostatiques entre la protéine et les ions calcium. Les conséquences biologiques des autres variants sont moins claires.

1.3 Anomalies du développement liées à *CDH1* et cancer

A ce jour, 26 familles avec FLP non syndromique en lien avec *CDH1* ont été rapportées. Parmi elles, six familles présentent des cancers liés à *CDH1*, avec une pénétrance élevée. Ces six familles représentent 32 individus porteurs du variant de *CDH1*, dont 28 individus avec un cancer (l'âge des individus n'est pas disponible). Les 20 autres familles avec FLP sans antécédent de cancer comptent 79 porteurs d'un variant pathogène de *CDH1*. Parmi elles, trois grandes familles ont été rapportées. La première compte 25 individus porteurs du variant p.(Asp254Asn) sur quatre générations, la deuxième compte 7 individus porteurs du variant p.(Arg784His) sur 4

générations et la troisième compte 11 individus porteurs du variant p.(Trp156Cys) sur 5 générations avec deux individus âgés de 60 et 56 ans.

Les variants identifiés dans les FLP non syndromiques, avec et sans antécédent de cancer, ne présentent pas de spécificité, en termes de type ou de localisation, permettant de déterminer une éventuelle corrélation entre génotype, phénotype et risque de cancer. Des tests fonctionnels ont montré que les variants p.(Asp254Asn) et p.(Arg784His) induisaient une relocalisation cytoplasmique de la E-Cadhérine et que l'expression du variant p.(Asp254Asn) était réduite. De plus, les cellules exprimant les deux variants ne présentaient pas de propriétés invasives, ce qui pourrait expliquer l'absence de cancer dans ces familles. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet, cinq variants identifiés chez des personnes atteintes de FLP liées à *CDH1* et sans antécédent de cancer ont également été identifiés dans des familles non apparentées répondant aux critères de prédisposition familiale au cancer diffus gastrique et lobulaire du sein, à savoir p.(Pro30Thr), c.531+3A>G, c.532-18C>T, p.(Tyr341*) et p.(Asp805Asn). Les tests fonctionnels pour les variants p.(Pro30Thr) et p.(Asp805Asn), montrent également une relocalisation de la E-cadhérine. Cependant, aucun effet sur l'invasion cellulaire n'a été observé. Inversement, des tests fonctionnels pour le variant p.(Asp370Tyr), identifié chez un individu atteint de FLP non syndromique mais sans antécédent de cancer, ont montré une augmentation des capacités invasives des cellules. Les auteurs expliquent que chaque variant peut se comporter différemment en terme de prédisposition au cancer, en fonction du fond génétique de l'individu et de l'environnement. Une telle variabilité ne permet pas de se baser sur ces tests pour déterminer le risque de cancer chez un individu.

Les patients avec syndrome BCD n'étaient pas connus pour être à risque de cancer avant l'identification de *CDH1* comme gène responsable. À ce jour, au moins 19 familles ont été rapportées, représentant 29 individus. Le variant récurrent p.(Asp254Asn), initialement rapporté dans les FLP non syndromiques sans cancer, a été identifié dans deux grandes familles avec syndrome BCD et sans histoire de cancer. Un variant pathogène impliquant le résidu Asp254 a été également identifiée dans une autre famille avec syndrome BCD, sans histoire de cancer non plus. Ainsi à ce jour, les variants impliquant le résidu Asp254 n'ont jamais été associés au cancer. Récemment des cancers gastriques diffus ont été rapportés chez deux individus avec syndrome BCD dus aux variants p.(Asn256Lys) et p.Tyr380_Lys440del. Dans la

première famille rapportée, le variant p.(Asn256Lys) est principalement responsable d'un syndrome BCD familial, auquel s'ajoutent un cancer gastrique diffus à 37 ans chez le cas index ainsi qu'un cancer du sein mixte canalaire-lobulaire à 48 ans chez sa mère. Dans la deuxième famille, le variant p.Tyr380_Lys440del est retrouvé chez un individu et sa fille, toutes deux présentant un syndrome BCD. La mère du cas index est décédée d'un cancer gastrique à l'âge de 35 ans, mais ne présentait pas de particularités faciales. C'est la gastroscopie de dépistage qui a amené au diagnostic de cancer gastrique diffus chez le cas index. Comme dans le cas des FLP non syndromiques, hormis en cas d'antécédents de cancer du spectre *CDH1*, ni les caractéristiques cliniques, ni les caractéristiques biologiques du variant ne permettent d'expliquer le développement de cancer dans ces deux familles.

1.4 Génétique et hérédité

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. Pour un couple ayant eu un enfant chez lequel le variant pathogène de *CDH1* est de survenue *de novo*, le risque de récurrence de la pathologie est faible, estimé à 1%, correspondant au risque théorique de mosaïque germinale. En raison de l'extrême variabilité intrafamiliale, voire de la possibilité de non-pénétrance, il est difficile de prédire la gravité de l'atteinte malformative. Si le variant pathogène est identifié lors d'un diagnostic prénatal, la possibilité d'une forme légère de l'affection doit être discutée.

1.5 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint d'une anomalie du développement liée à *CDH1*. Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic d'anomalie du développement liée à *CDH1* ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quelles sont les complications associées, comment les identifier et les prendre en charge ?

- Quelles sont les modalités d'information sur la pathologie et sa prise en charge?

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie), en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une anomalie du développement liée à *CDH1*. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document complémentaire comportant en particulier les sources bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>.

2 Diagnostic et évaluation initiale

2.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic d'anomalies du développement liées à *CDH1*
- Confirmer le diagnostic
- Identifier les manifestations et malformations associées
- Informer sur la pathologie et sa prise en charge
- Prodiguer un conseil génétique fiable

2.2 Professionnels impliqués

En anténatal, l'obstétricien, l'échographiste, le généticien et le fœtopathologiste en lien avec un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal peuvent être impliqués. Au cours de l'enfance, c'est le généticien clinicien qui va le plus souvent évoquer et confirmer le diagnostic.

L'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le généticien ou le médecin généraliste, et font intervenir, selon les manifestations associées, des médecins spécialistes de plusieurs disciplines: biologiste moléculaire, pédiatre, généticien clinicien, le chirurgien maxillo-facial, le chirurgien plasticien, l'ophtalmologue, le gastroentérologue, le chirurgien digestif, le chirurgien gynécologue, l'oncologue, l'endocrinologue, l'orthodontiste, l'ORL et l'obstétricien.

2.3 Circonstances de découverte

Les FLP non syndromiques :

Lorsqu'il existe une histoire familiale évocatrice d'une anomalie de *CDH1*, le diagnostic peut être suspecté dès la période anténatale, grâce à un examen échographique fœtal ciblé.

Si l'histoire familiale est négative, il n'est pas possible de faire le diagnostic pendant la période anténatale car les signes prénataux ne sont pas assez spécifiques pour l'évoquer. Il n'existe aucun signe pathognomonique de l'implication de *CDH1* dans la malformation. De plus les FLP paramédianes sont des malformations fréquentes, retrouvées dans environ 1 naissance sur 1000. Elles sont le plus souvent multifactorielles et la recherche d'une cause monogénique n'est à l'heure actuelle pas proposée en anténatal.

Dans les cas où aucune constatation anténatale n'avait été réalisée, le diagnostic peut être fait à la naissance ou durant la petite enfance. En post-natal, l'identification du variant causal de *CDH1* pourra alors être réalisée dans le cadre d'analyses comme le séquençage de panel de gènes responsable de FLP syndromiques ou encore par des analyses non ciblées de type exome ou génome (ES pour Exome sequencing – GS pour Genome Sequencing). A noter qu'à ce jour en l'absence d'histoire familiale de FLP ou de cancer du spectre *CDH1*, il n'existe pas de recommandation pour la recherche d'une cause monogénique.

Le syndrome BCD

Il peut être mis en évidence en période anténatale devant :

- une FLP, le plus souvent bilatérale ;
- une atrésie choanale ;
- une anomalie de fermeture du tube neural ;
- une anencéphalie ;
- des syndactylies membraneuses
- des signes digestifs fœtaux évocateurs d'une malformation ano-rectale.

Le diagnostic précis de syndrome BCD ne peut être évoqué en anténatal que s'il existe une histoire familiale de cette pathologie, de prédisposition aux cancers liés à *CDH1*, ou de FLP non syndromique. En effet, il s'agit d'une pathologie ultra-rare et la mise en évidence des malformations citées n'est pas assez spécifique pour évoquer le diagnostic sans contexte familial.

A la naissance et dans les premiers mois de vie, c'est l'association malformative qui permet d'évoquer le diagnostic avec :

- la FLP, le plus souvent bilatérale ;
- les malformations palpébrales ;
- une hypothyroïdie congénitale due à une hypoplasie ou aplasie thyroïdienne ;
- une malformation ano-rectale ;
- Une anomalie de fermeture du tube neural.

Il peut exister des malformations mineures comme une syndactylie membraneuse.

Les signes de dysplasie ectodermique se détectent souvent dans l'enfance. Les anomalies dentaires sont les plus caractéristiques. Il s'agit d'agénésies dentaires pouvant conduire à une oligodontie sévère. Il existe aussi des anomalies de la forme

des dents, avec des dents coniques et un aspect anormal de l'émail. L'implantation des cheveux est haute et le front est bombé.

2.4 Confirmation du diagnostic

La confirmation diagnostique se fait par l'identification chez l'individu porteur d'une FLP non syndromique ou d'un syndrome BCD d'un variant classé comme pathogène (classe 5) ou possiblement pathogène (classe 4) du gène *CDH1*.

Dans les formes familiales d'anomalies du développement ou de prédisposition au cancer, une analyse ciblée peut être réalisée lorsque le variant de *CDH1* a été identifié. Cette analyse peut être proposée à partir de la majorité, car la confirmation diagnostique ne modifierait pas la prise en charge durant l'enfance.

La confirmation moléculaire des anomalies du développement liées à *CDH1* peut être réalisée par l'analyse ciblée du gène ou par une analyse non ciblée de type ES ou GS. Le lien avec un laboratoire ou une équipe experte est important pour la classification du variant identifié. En effet, les variants de *CDH1* retrouvés sont majoritairement des variants faux-sens rares d'interprétation délicate et le recours à des tests fonctionnels peut être nécessaire.

L'identification d'une anomalie du gène *CDH1* n'est pas sans conséquence pour le patient et sa famille. Elle pose le problème de diagnostiquer une possible prédisposition au cancer diffus de l'estomac ou lobulaire du sein chez un enfant, sans qu'il y ait de bénéfice direct en termes de prise en charge à cet âge de la vie. Ceci doit être mis en balance face au bénéfice évident pour la famille en termes de dépistage des cancers chez les porteurs asymptomatiques. Le deuxième problème est qu'en l'absence d'histoire familiale ou en cas de variant *de novo* de *CDH1*, il n'y a pas possibilité, à l'heure actuelle, d'évaluer avec certitude le risque de cancer chez les personnes porteuses d'une FLP non syndromique ou d'un syndrome BCD. Néanmoins, hormis le cas particulier des variants impliquant l'acide-aminé Asp254, il existe probablement un sur-risque potentiel de cancer chez ces patients.

2.5 Diagnostics différentiels

Du fait de la fréquence des FLP non syndromiques et de l'absence de spécificité clinique, de nombreux diagnostics différentiels sont possibles. Des variants dans des gènes responsables de FLP syndromiques sont rapportés comme responsables de FLP non syndromiques (*CTNND1*, *IRF6*, *TBX10*, *TP63*, *MSX1*, *NECTIN1*, *SUMO1*, *BMP4*, *DLX4*, *OSR2*). En revanche l'association FLP non syndromique et

prédisposition familiale au cancer diffus de l'estomac ou lobulaire du sein n'est connue que pour *CDH1*. Le syndrome BCD a également quelques diagnostics différentiels :

- Le syndrome BCDS2 lié au gène *CTNND1* (MIM#617681)
- Le syndrome de Rapp-Hodgkin (MIM#129400), lié au gène *TP63*
- Le syndrome Bamforth-Lazarus (MIM#241850), lié au gène *FOXE1*
- Le syndrome de Witkop (MIM#189500), lié au gène *MSX1*

2.6 Évaluation de la sévérité et recherche de comorbidités

Un bilan initial est proposé pour rechercher les atteintes spécifiques liées à ces pathologies et les éventuelles comorbidités associées afin de guider la prise en charge. Le bilan ci-dessous est donné à titre indicatif et peut être variable en fonction des examens et du suivi antérieurement réalisés, et de l'âge au diagnostic. A noter qu'un PNDS spécifique sur la prise en charge des FLP est en cours d'élaboration.

Ce bilan comprend :

1) Une consultation de génétique :

a) Interrogatoire sur :

- les antécédents familiaux, incluant la notion de cancers diffus de l'estomac ou de carcinome lobulaire du sein
- les antécédents personnels, incluant :
 - données anténatales (données morphologiques des échographies) ;
 - données du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale ;
 - troubles bucco-dentaires (éruption dentaire, qualité de l'émail), prise en charge orthodontique ;
 - malformations précédemment identifiées : FLP, malformations palpébrales ou anales ;
 - antécédent de cancer diffus de l'estomac ou lobulaire du sein chez les adultes.

b) Examen clinique

- examen général, croissance, poids, taille et PC, prise de la tension artérielle ;
- examen de la face;
- examen endobuccal avec étude du nombre et de la forme des dents;
- examen des extrémités à la recherche de syndactylies.

2) Selon l'âge et les données de l'examen clinique, on proposera :

- Prise en charge d'une éventuelle malformation ano-rectale ;
- Prise en charge d'une éventuelle hypothyroïdie congénitale
- Consultation avec une équipe pluridisciplinaire du réseau MAFACE de la filière nationale de santé TeteCou en vue de la prise en charge chirurgicale ;
- Consultation maxillo-facial et orthodontique : évaluation et prise en charge d'une éventuelle hypodontie ou oligodontie ;
- Consultation ophtalmologique, pour la prise en charge chirurgicale des malformations palpébrales et la prévention des kératites ;
- Consultation d'oncogénétique à 18 ans pour discuter de la mise en place de la prise en charge gastrique (dès 18-20 ans) puis mammaire (dès 25-30 ans) par des médecins spécialistes avec expertise du suivi *CDH1*.

2.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce doit être précédée d'une discussion en RCP, avec le médecin qui a prescrit l'analyse génétique et les intervenants locaux de la prise en charge du risque de cancer diffus de l'estomac et lobulaire du sein. Ceci permettra de répondre précisément au patient et de mettre rapidement en place une stratégie de surveillance des cancers associés. L'annonce doit être effectuée lors d'une consultation dédiée, spécifique, par le médecin généticien qui a évoqué cliniquement le diagnostic, ou le prescripteur de l'analyse moléculaire. La présence d'un(e) psychologue est souhaitable.

Les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi sont expliquées aux parents de l'enfant atteint, ou au patient adulte, au cours de cette annonce. Lorsqu'il existe des antécédents familiaux de cancer diffus de l'estomac ou de cancer lobulaire du sein, il faudra expliquer le risque de survenue de ce type de cancers et proposer les mesures de prévention et de surveillance recommandées. Dans les cas sporadiques, ou en l'absence d'antécédent familial de cancer, il faudra expliquer que le risque de cancer n'est pas clairement établi, notamment pour les patients porteurs d'un variant impliquant l'acide aminé Asp254. Une deuxième consultation dédiée pourra être proposée pour discuter spécifiquement des aspects oncologiques de la pathologie et de la balance bénéfice/risque des différentes

mesures de surveillance et de prévention recommandées pour les cancers du spectre de *CDH1*:

- Gastroskopie annuelle avec biopsies multiples et examen histologique à partir de 18-20 ans ;
- Gastrectomie prophylactique réalisée entre 20 et 30 ans ;
- IRM mammaire annuelle couplée à une mammographie +/- échographie mammaire de 30 à 65 ans.
- Suivi gynécologique assuré par un gynécologue

Si le patient est un enfant, cette deuxième consultation peut se faire avec les parents seuls (ou personnes détentrices de l'autorité parentale). Il faudra proposer d'autres consultations dédiées avec les médecins gastroentérologues et gynécologues impliqués dans la prise en charge des susceptibilités aux cancers associés. Un suivi par un(e) psychologue est recommandé.

Les consultations permettent également d'expliciter le mode de transmission et le conseil génétique. Une demande de prise en charge à 100%, au titre d'une affection longue durée hors liste, et un certificat médical en vue d'une prise en charge par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) peuvent être rédigés lors de ces consultations, si ceci n'a pas été fait antérieurement. Ces consultations doivent faire l'objet d'un compte-rendu qui sera adressé à l'ensemble des médecins prenant en charge le patient, ainsi qu'au patient. Le compte rendu devra détailler les points essentiels de la prise en charge afin de guider les différents intervenants qui seront impliqués dans la prise en charge multidisciplinaire.

2.8 Conseil génétique

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, indépendamment du sexe. Pour un couple qui a un enfant avec FLP non syndromique ou syndrome BCD, chez qui le variant de *CDH1* est survenu *de novo*, le risque de récurrence de la pathologie est faible. Il est estimé à 1%, correspondant au risque théorique de mosaïque germinale. Cependant, en raison de l'extrême variabilité intrafamiliale, voire de la non-pénétrance de la pathologie, il est difficile de prédire la gravité de l'atteinte malformative. Si le variant pathogène est identifié chez le fœtus, la possibilité d'une forme légère de l'affection doit être discutée.

3. Prise en charge et suivi

3.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les anomalies identifiées (dentaires, maxillo-faciales, ORL, ophtalmologiques, endocrinologiques) ;
- Assurer une prise en charge précoce et spécialisée ;
- Discuter et assurer la prévention du risque de cancer diffus de l'estomac et du cancer du sein.

3.2 Professionnels impliqués et fréquence de suivi

La prise en charge globale repose sur un suivi pluridisciplinaire coordonné par un médecin généticien clinicien, si possible onco-généticien.

Le patient sera également suivi de façon régulière, en fonction de son âge, par le médecin traitant, informé des recommandations de prise en charge. Les médecins spécialistes (chirurgiens maxillo-facial et plasticien, gastro-entérologue, ORL, ophtalmologiste, endocrinologue) seront amenés à revoir le patient régulièrement, en fonction des données de l'examen initial et du suivi.

Les professionnels des centres de référence et de compétences resteront disponibles comme interlocuteurs privilégiés afin d'optimiser la prise en charge apportée au patient.

3.3 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge doit impérativement conserver la surveillance habituelle auprès d'un pédiatre ou d'un médecin traitant, en fonction de l'âge. Il n'existe pas de traitement étiologique pour les anomalies de développement liées à *CDH1*. La prise en charge est adaptée à chaque patient et peut inclure :

- La prise en charge primaire de la FLP et des éventuelles conséquences esthétiques et fonctionnelles par une équipe pluridisciplinaire du réseau MAFACE de la filière nationale de santé TeteCou ;
- un suivi ORL pour la prise en charge auditive ;
- un suivi orthophonique ;
- un suivi dentaire et maxillo-facial des agénésies.

Elle inclut plus spécifiquement pour le syndrome BCD :

- une prise en charge par un endocrinologue pédiatrique d'une hypothyroïdie congénitale ;

- une prise en charge ophtalmologique des malformations palpébrales, avec possibilité de traitement chirurgical ;
- une prise en charge par une équipe de chirurgie digestive pédiatrique d'une malformation ano-rectale ;
- une prise en charge neurochirurgicale et neuro-pédiatrique d'une anomalie de fermeture du tube neural.

Le cas échéant, en cas de cancer du spectre *CDH1*, la prise en charge thérapeutique devra être effectuée selon les recommandations de l'HAS et de l'Institut National du Cancer (INCA) par une équipe experte.

Pour les patients ayant un syndrome BCD dû à un variant de *CTNND1*, hormis les aspects oncologiques, la prise en charge recommandée est la même.

3.4 Surveillance

Il est recommandé de proposer chez l'enfant une consultation annuelle, auprès d'un généticien au sein d'un Centre de Référence Maladies Rares (CRMR), pour la coordination de la prise en charge multidisciplinaire. A l'âge adulte, une consultation annuelle avec le médecin traitant est indispensable et une consultation annuelle avec le médecin référent généticien est souhaitable. Les consultations spécialisées avec chacun des professionnels impliqués s'effectuent au rythme dicté par l'évaluation initiale par ce dernier, mais il est nécessaire que le médecin traitant et/ou le médecin référent s'assurent d'un suivi avec réévaluations régulières.

Le gène *CDH1* a été initialement rapporté comme gène de susceptibilité au cancer. Cette prédisposition peut être associée aux anomalies malformatives dans une même famille et chez un même individu. La surveillance et la prévention du risque de cancer doit être mise en place selon deux situations :

1) Il existe des antécédents personnels ou familiaux de cancer :

En premier lieu, une évaluation par un oncogénéticien est nécessaire pour déterminer si les antécédents familiaux sont bien compatibles avec les cancers du spectre *CDH1*. Le cas échéant, le patient doit être considéré comme à risque de cancer et se voir proposer les mesures de surveillance et de prévention adaptées. Il est également proposé le dépistage des apparentés adultes symptomatiques ou non.

Prévention du cancer diffus de l'estomac :

Chez les individus porteurs d'un variant de *CDH1* responsable d'une prédisposition au cancer diffus de l'estomac ou lobulaire du sein, l'incidence cumulée de cancer gastrique à 80 ans est de 42% (IC 95% : 30%-56%) chez les hommes et de 33% (IC 95% : 21%-43%) chez les femmes. Lorsqu'il y a plus de 3 cas de cancers dans les antécédents familiaux, l'incidence cumulée de cancer gastrique à 80 ans passe alors à 64% (IC 95% : 43%-87%) chez les hommes et à 47% (IC 95% : 29%-60%) chez les femmes. Il s'agit d'un cancer avec très mauvais pronostic à court terme et pour lequel la surveillance endoscopique itérative avec biopsies multiples est d'efficacité suboptimale. La gastrectomie préventive, réalisée entre 20 et 30 ans, reste le meilleur moyen de prévention. En attendant l'intervention, il est recommandé un suivi endoscopique annuel selon le protocole de Cambridge (protocole spécifique *CDH1*), dans un centre expert à partir de l'âge de 18 ans. Les décisions de prise en charge doivent être discutées en réunion pluridisciplinaire de concertation avec le généticien, l'oncogénéticien, le biologiste moléculaire expert du gène, le gastroentérologue spécialisé en oncologie, chirurgien digestif et l'oncologue.

Prévention du carcinome lobulaire du sein :

La prise en charge des femmes porteuses d'un variant du gène *CDH1* doit suivre les recommandations de l'HAS et de l'INCA :

- IRM mammaire annuelle couplée à une mammographie (une 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 et à vie. Une palpation mammaire annuelle est recommandée à 6 mois du bilan radiologique.
- La mastectomie prophylactique bilatérale est une alternative au dépistage chez les femmes à risque très élevé de cancer du sein.

Le suivi gynécologique devrait être assuré par un gynécologue du fait de l'importance de l'examen clinique pour dépister les cancers qui apparaîtraient dans l'intervalle.

Les décisions de prise en charge doivent être discutées en réunion pluridisciplinaire de concertation avec le généticien, l'oncogénéticien, le biologiste moléculaire expert du gène, le gynécologue spécialisé en oncologie et le chirurgien sénologue.

Cancer colorectaux :

L'intégration de ce type de cancer dans le spectre *CDH1* reste controversée, puisque les études de cohortes ne retrouvent pas de sur-risque par rapport à la population générale.

2) Il n'y a pas d'antécédent personnel ou familial de cancer :

Lorsque la FLP non syndromique ou le syndrome BCD est dû à un variant de *CDH1* survenu *de novo*, ou en l'absence d'antécédent familial de cancer, l'évaluation précise du risque de cancer est délicate. Dans la pratique, la question se pose principalement pour le syndrome BCD, puisque en général les FLP non syndromiques dues à *CDH1* sont diagnostiquées devant l'histoire familiale de cancer.

Avant l'identification de *CDH1* comme l'un des gènes responsables du syndrome BCD, les patients n'étaient pas connus pour être à risque de cancer. À ce jour, sur les 19 familles rapportées, deux familles ont été décrites avec une ségrégation des variants p.(Asn256Lys) et p.(Tyr380_Lys440del) et des cancers liés à *CDH1*. Pour les autres familles, notamment celles porteuses d'un variant impliquant l'acide aminé Asp254, aucune donnée bibliographique ne permet d'établir leur risque de cancer. Se pose donc la question de proposer les mesures de prévention des cancers liés à *CDH1*. En effet, la gastrectomie prophylactique est une procédure invasive associée à une mortalité d'environ 1%, avec des effets indésirables à court et à long terme et qui affecte la qualité de vie. Il en résulte un dilemme : recommander une procédure invasive avec une morbidité et une mortalité élevées à une famille n'ayant pas d'antécédent de cancer ou ne pas prévenir une maladie invasive avec une mortalité élevée. Dans la littérature, les auteurs demandent une meilleure évaluation de la pénétrance des cancers liés à *CDH1*, afin de mieux conseiller les familles. Des données récentes suggèrent une certaine efficacité du dépistage gastroscopique selon le protocole de Cambridge dans la détection des foyers (pré)-cancéreux. Un tel dépistage pourrait être pertinent dans ce contexte. Il est souhaitable que cette procédure soit effectuée dans un centre de référence, avec une équipe spécialisée, afin de colliger les données et améliorer le suivi des patients et de leurs familles. La surveillance du cancer lobulaire du sein, moins invasive, devra également être discutée et proposée aux patientes.

3.5 Diagnostic prénatal

Les patients présentant une anomalie de développement liée à *CDH1* ont un risque de 50 % de transmettre le variant pathogène à leur descendance. Cependant, en raison de la grande variabilité intrafamiliale, il est difficile de prédire la gravité en anténatal. Un examen anatomique détaillé du fœtus par échographie doit être effectué pour la détection précoce des FLP, des anomalies du tube neural et du tube digestif. Le diagnostic prénatal moléculaire est réalisable, mais si le variant pathogène est identifié chez le fœtus, la possibilité d'une forme légère de l'affection doit être discutée. Il peut être proposé aux patients, lors de toute grossesse, la réalisation d'un prélèvement invasif par biopsie de trophoblaste vers 12 semaines d'aménorrhée (SA) ou amniocentèse à partir de 16 SA afin de déterminer le statut du fœtus.

Les demandes de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoires doivent être discutées en réunion de CPDPN.

Dans les cas de FLP non syndromique ou de syndrome BCD avec antécédent familial de cancer, la prédisposition au cancer diffus de l'estomac pourrait être un motif jugé recevable pour une demande d'interruption de grossesse pour raison médicale émanant de la femme enceinte. En effet, le cancer diffus de l'estomac est une pathologie d'une particulière gravité et incurable, et la gastrectomie préventive est une chirurgie lourde, avec une morbidité et une mortalité élevée, affectant la qualité de vie à long terme. Pour les FLP non syndromiques familiales sans antécédent de cancer dues à *CDH1*, le risque de survenue de cancer est difficile à estimer, le CPDPN devra prendre en compte cette incertitude pour discuter de la réalisation du diagnostic prénatal.

Concernant les cas de syndromes BCD sans antécédent de cancer, il existe une grande variabilité d'expression de la pathologie, pouvant aller d'une anencéphalie à un élargissement modéré des fentes palpébrales et une oligodontie. Le CPDPN devra donc prendre en compte d'une part les incertitudes liées au risque de cancer et d'autre part les constatations échographiques ainsi que le vécu familial de la pathologie.

3.6 Associations de patients

A notre connaissance, il n'y a pas à ce jour d'association de patients pour les anomalies de développement liées à *CDH1*. Le contact avec d'autres familles touchées peut se faire par l'intermédiaire de sites internet référents :

- Site Web de la Filière de soin AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>

- Fondation maladies rares : 96, rue Didot 75014 Paris, Tél. : 01.58.14.22.81, Site internet : <http://www.fondation-maladiesrares.org>
- La fondation A.R.C.A.D : <https://www.fondationarcad.org/>
- Il existe un groupe CDH1 Facebook francophone, axé sur les aspects oncologiques.

4. Annexes

Annexe 1 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 Brahim, 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, génétique 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

Comité de relecture :

- 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 générale, Lille

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence

1. Centres coordonnateurs du PNDS

CHU de Lille

Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs -
Région Nord-Ouest - Site coordonnateur - Filière AnDDI-Rares
Coordonnateur : Pr Florence PETIT

Clinique de Génétique "Guy Fontaine"
Centre de référence CLAD, Pôle de Biologie Pathologie Génétique
Hôpital Jeanne de Flandre - CHU de Lille
2 avenue Oscar Lambret
59037 LILLE CEDEX

1. Autres centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

– Région Ile de France (Coordonnateur Pr VERLOES):

▶ CRMR coordonnateur:

- APHP Robert Debré, Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

▶ CRMR constitutifs:

- APHP Necker, Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale - GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 51 53
- Poissy, Dr Rodolphe DARD, Hôpital Intercommunal de Poissy - St-Germain- 10 rue du Champ Gaillard 78303 POISSY CEDEX, Tel 01 39 27 47 00
- APHP P. Salpêtrière - Armand Trousseau, Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau - site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27
- APHP K. Bicêtre, Pr Judith MELKI, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre - 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Tel 01 49 59 53 70

– Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr LACOMBE):

▶ CRMR coordonnateur:

- CHU de Bordeaux, Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63

▶ CRMR constitutifs:

PNDS « Anomalies du développement liées aux variants de *CDHI* »

- **CHU Montpellier**, Pr David GENEVIEVE, Service de Génétique Médicale - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 6, Tel 04 67 33 65 64
- **CHU de la Réunion**, Dr Beatrice DORAY, Service de Génétique clinique, Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée des Topazes, 97400, La Réunion, Tel 02 62 90 64 00

– Inter-région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr PETIT):

▶ CRMR coordonnateur:

- **CHRU de Lille**, Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoulx, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11

▶ CRMR constitutif:

- **CHU Amiens**, Dr Gilles MORIN, CHU Amiens Picardie, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique Site Sud - Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 Amiens Cedex 1, Tel 03 22 08 75 80
- **CHU Caen**, Dr Marion GERARD / Dr Nicolas GRUCHY, Service de Génétique Clinique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14000 CAEN, Tel 02 31 27 25 69
- **CHU Rouen**, Dr Alice GOLDENBERG, Service de Génétique clinique, GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47

– Région Ouest (Coordonnateur Pr ODENT):

▶ CRMR coordonnateur:

- **CHU de Rennes**, Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique -Hôpital Sud - 16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2 – Tel 02 99 26 67 44

▶ CRMR constitutifs:

- **CHU Nantes**, Dr Bertrand ISIDOR, Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45
- **CHRU Tours**, Pr Annick TOUTAIN, Service de génétique médicale, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau - 2 Boulevard Tonnelle 37044 TOURS CEDEX 9, Tel 02 47 47 47 99
- **CHU Angers**, Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique Clinique, CHU d'Angers, 4, Rue Larrey 49933 ANGERS, Tel 02 41 35 38 83

– Région Est (Coordonnateur Pr FAIVRE):

▶ CRMR coordonnateur:

CRMR anomalies du développement et syndrome malformatifs
de l'interrégion Nord-Ouest - Septembre 2021

PNDS « Anomalies du développement liées aux variants de *CDHI* »

- **CHU de Dijon**, Pr Laurence FAIVRE, Centre de Génétique -Hôpital d'enfants -14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX – Tel 03 80 29 53 13
- ▶ **CRMR constitutifs:**
 - **CHU Nancy**, Dr Laëtitia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY CEDEX, Tel 03 83 34 43 76
 - **CHU Strasbourg**, Dr Elise SCHAEFFER, -Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX, Tel 03 88 12 81 20
 - **CHU Reims**, Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche - 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX, Tel 03 26 78 90 03
- **Région Sud-Est (Coordonnateur Pr EDERY):**
 - ▶ **CRMR coordonnateur:**
 - **CHU de LYON**, Pr Patrick EDERY, Service de génétique - Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel – 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73
 - ▶ **CRMR constitutifs:**
 - **CHU Grenoble**, Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 10, Tel 04 76 76 72 85
 - **CHU Clermont-Ferrand**, Dr Christine FRANCANNET- Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2, Tel 04 73 75 06 53
 - **CHU Marseille**, Dr Sabine SIGAUDY-Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06, Tel 04 91 38 67 49

❖ Centres de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

– **Région Ile de France :**

- ▶ **APHP R Poincaré:** Dr Dominique GERMAIN, Service de génétique médicale, GHU Paris- Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
- ▶ **APHP J Verdier:** Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris-Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 62 45

PNDS « Anomalies du développement liées aux variants de *CDHI* »

- ▶ **Pointe à Pitre:** Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE, Tel 05 90 89 14 81
- ▶ **Créteil:** Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL, Tel 01 45 17 55 77

– Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

- ▶ **CHU Poitiers:** Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS, Tel 05 49 44 39 22
- ▶ **CHU Toulouse:** Dr Olivier PATA, Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55
- ▶ **CHU de la Martinique :** Dr Elisabeth Sarrazin, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- ▶ **CHU Nîmes:** Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

– Inter-région Nord-Ouest

- ▶ **CH Le Havre:** Dr Valérie LAYET, Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France - BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX, Tel 02 32 73 37 90

– Région Ouest

- ▶ **CHU Brest:** Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 34 77
- ▶ **CH Le Mans:** Dr Radka STOEVA, Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel 02 44 71 01 84
- ▶ **CH Vannes:** Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel 02 97 01 42 03

– Région Est

- ▶ **CHU Besançon:** Dr Juliette PIARD, Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX, Tel 03 81 21 81 87

– **Région Sud-Est**

- ▶ **CHU Saint-Etienne:** Dr Renaud TOURAINE, Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 91 12
- ▶ **CH Toulon:** Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX, Tel 04 94 14 50 05

❖ **Centres de référence AD des membres**

- ▶ **CRMR coordonnateur:**
 - **APHP Robert Debré,** Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- ▶ **CRMR constitutifs:**
 - **Hôpitaux de Saint-Maurice,** Dr Nathaly QUINTERO-PRIGENT, Service Rééducation Orthopédique de l'Enfant, Pôle Soins de Suite et Réadaptation Enfants Hôpitaux de Saint-Maurice, 14 Rue du Val d'Osne 94415 SAINT-MAURICE, Tel 01 43 96 63 50
 - **APHP Trousseau,** Pr Franck FITOUSSI, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27

❖ **Centres de compétence AD des membres**

- ▶ **APHP Necker :** Pr Stéphanie PANNIER, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS, Tel 01 44 49 51 53
- ▶ **APHP Robert Debré :** Pr Brice ILHARREBORDE, Service de Chirurgie infantile à orientation orthopédique, Hôpital Robert Debré 37 Boulevard Sérurier 75019 PARIS, Tel 01 86 46 82 16
- ▶ **Institut Robert Merle d'Aubigne :** Dr Brice LAVRARD, Institut Robert Merle d'Aubigne, 2 Rue Emilion Michaud et Lucien Rabeux 94460 VALENTON, Tel 01 45 10 80 80
- ▶ **CHU d'Amiens :** Dr Céline KLEIN, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS, Tel 03 22 08 75 80
- ▶ **CHU de Brest :** Dr Laetitia HOUX, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU Brest Site Hôpital Morvan 5 Avenue Maréchal Foch 29200 BREST, Tel 02 98 22 34 77

- ▶ **CHU de Marseille :** Dr Franck LAUNAY, Chirurgie Orthopédique et Pédiatrique, Hôpital de la Timone - Hôpital Nord Chemin des Bourrelly 13015 MARSEILLE, Tel 04 91 96 86 33
- ▶ **CHU de Lyon :** Dr Marie-Doriane MORARD, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 BRON, Tel 04 72 12 95 04
- ▶ **CHU de Nancy :** Dr Pierre JOURNEAU, Service d'Orthopédie, CHRU Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue Du Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY, Tel 03 83 85 85 85
- ▶ **CHU de Saint-Etienne :** Pr Vincent GAUTHERON, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pôle Couple Mère-Enfant CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEZ-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 87 29
- ▶ **CHU de Tours :** Dr Benoit DE COURTIVRON, Service d'Orthopédie et de Traumatologie, CHU de Tours, 49 Boulevard Beranger 37000 TOURS, Tel 02 47 47 38 22
- ▶ **CHU de Toulouse :** Pr Jérôme SALES DE GAUZY, Pédiatrie - Chirurgie Orthopédique, Traumatologie et Plastique, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants 330 Avenue de Grande Bretagne 31059 TOULOUSE, Tel 05 34 55 85 26
- ▶ **CHU de Lille :** Dr Alice TAQUET / Dr Léa GIACOMELLO, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE, Tel 03 20 44 59 62

❖ CRMR et CCMR DI, DéfiScience

- CRMR : Pr Vincent DES PORTES, CHU de Lyon HCL - Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie, 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX – Tel 04 27 85 54 58
- CRMR : Pr Thierry BILLETTE de VILLEMEUR, APHP - Hôpital Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie - Unité de neuropédiatrie et pathologie du développement de l'enfant, 26 avenue du Docteur Arnold Netter Bâtiment Brissaud, porte 3 75571 PARIS CEDEX 12 – Tel 01 44 73 61 41
- CRMR : Pr Mathieu MILH, APHM - CHU TIMONE, Service de neurologie pédiatrique / Aix-Marseille Université GMGF UMR 910, 265 Rue Saint Pierre 13005 Marseille – Tel 04 91 38 55 80
- CRMR : Pr Christel THAUVIN-ROBINET, CHU Dijon Bourgogne, Centre de génétique Hôpital d'enfants 14 rue Paul Gaffarel 21079 DIJON Cedex – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR : Dr Sylviane PEUDENIER, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, Département de pédiatrie et génétique médicale, 2 avenue Foch 29609 Brest – Tel 02 98 22 33 89
- CRMR : Dr Salima EL CHEHADEH, CHRU de STRASBOURG - Hôpital de Hautepierre, Service de génétique médicale, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG Cedex – Tel
- CRMR : Dr Nadia BAHY BUISSON, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 42 19 26 99

PNDS « Anomalies du développement liées aux variants de *CDHI* »

- CRMR : Dr Marlène RIO, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique Médicale - Institut Imagine 1er étage, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 58
- CRMR : Dr Laurent PASQUIER, Hôpital Sud - CHU Rennes, Service de Génétique Médicale, 16 boulevard de Bulgarie 35203 RENNES cedex 2 – Tel
- CRMR : Dr Delphine HERON, APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Consultation de Génétique, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS – Tel 01 42 16 13 47
- CRMR : Dr David GERMANAUD, APHP - Hôpital Robert Debré Service de Neurologie, 48 boulevard Sérurier 75019 Paris – Tel 01 40 03 53 91

- CCMR : Pr Patrick BERQUIN, CHU AMIENS-PICARDIE – SITE SUD 80054 AMIENS Cedex 1- Tel 03 22 08 76 75
- CCMR : Pr Lionel VAN MALDERGEM, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques Pavillon Saint-Paul, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX – Tel 03 81 21 81 87
- CCMR : Pr Annick TOUTAIN, CHRU de Tours – Hôpital Bretonneau, Service de Génétique, Bâtiment Olympe de Gouges, 2 Boulevard Tonnelé 37044 TOURS CEDEX 9 – Tel 02 47 47 88 50
- CCMR : Dr Pierre MEYER, CHU MONTPELLIER - HOPITAL GUI DE CHAULIAC, Pédiatrie spécialisée - Consultation de neuropédiatrie, 80 Avenue AUGUSTIN FLICHE 34295 – MONTPELLIER – Tel 04 67 33 74 22
- CCMR : Dr Nathalie BEDNAREK, CHU de Reims - American Memorial Hospital, Pole Femme parents enfant - médecine néo natale et réanimation pédiatrique, 47 Rue Cognacq Jay 51092 Reims – Tel 03 26 78 36 03
- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU de Pointe à Pitre – Aymes, Unité de génétique clinique, Route de Chauvel - BP 465 97159 POINTE À PITRE – Tel 05 90 89 10 10
- CCMR : Dr Fabienne GIULIANO, CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2, Service de Génétique, 151 route de Saint-Antoine-de-Ginestière 06202 NICE CEDEX 3 – Tel 04 92 03 62 43
- CCMR : Dr Cyril GOIZET, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Service de Génétique Médicale, Ecole de sages-femmes, Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 56 79 59 52
- CCMR : Dr Caroline KARSENTY, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants, Unité de Neuropédiatrie, 330 Avenue de Grande-Bretagne 31059 TOULOUSE Cedex 9 – Tel 05 34 55 87 05
- CCMR : Dr Bruno LEHEUP, CHU de Nancy - Hôpital de Brabois enfants, Service de pédiatrie médicale - Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX – Tel 03 83 15 45 00
- CCMR : Dr Bertrand ISIDOR, CHU Nantes - Hôtel Dieu Service de génétique médicale, 1 place Alexis Ricordeau 44093 NANTES cedex 1 – Tel 02 40 08 32 45
- CCMR : Dr Anya ROTHENBUHLER, APHP Kremlin Bicêtre, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, 78 rue du général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre – Tel 01 45 21 78 53

Annexe 3. Filières de santé maladies rares

- – **Filière AnDDI-Rares**
« Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares » Site de la filière : <http://www.anddirares.org>
- – **Filière BRAIN-TEAM**
« Maladies Rares du système nerveux central » Site de la filière: <http://brain-team.fr/>
- – **Filière DéfiScience**
« Maladies Rares du Développement Cérébral et Déficience intellectuelle »
Site de la filière : <https://www.defiscience.fr/filiere/>
- – **Filière FIMARAD**
« Maladies rares en dermatologie » Site de la filière : <https://fimarad.org/>
- – **Filière FIRENDO**
« Maladies rares endocriniennes »
Site de la filière : <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>
- – **Filière NeuroSphinx**
« Complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares » Site de la filière : <http://www.neurosphinx.fr/>
- – **Filière SENSGENE**
« Maladies rares sensorielles »
Site de la filière : <https://www.sensgene.com/>
- – **Filière TETECOUCO**
« Maladies rares de la tête, du cou et des dents » Site de la filière : <https://www.tete-cou.fr/>

Annexe 4 : Bibliographie

Liste détaillée des publications référencées dans ce document:

1. Ababneh FK, Al-Swaid A, Elhag A, Youssef T, Alsaif S. Blepharo-cheilo-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. Blepharochelodontic (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, Duillard 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, Gil-da-Silva-Lopes VL. Preliminary molecular studies on blepharochelodontic 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. Ghoumid J, Lejeune S, Renaud F, Stichelbout M, Petit F, Manouvrier-Hanu S. Confirmation of risk of cancer in blepharochelodontic syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. oct 2020;22(10):1727-8.
14. Ghoumid J, Stichelbout M, Jourdain A-S, Frenois F, Lejeune-Dumoulin S, Alex-Cordier M-P, 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.
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 blepharochelodontic syndrome. *Eur J Hum Genet EJHG*. févr 2018;26(2):210-9.
16. Kluijdt 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 blepharochelodontic 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. Blepharochelidontic 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.

Annexe 5. 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).