**Synthèse – Locus *SCG5-GREM1***

**1 Etat des connaissances**

Le syndrome de polypose mixte héréditaire est un syndrome rare de prédisposition aux polypes et au cancer du colon décrit pour la première fois il y a 50 ans dans une grande famille ashkenaze suivie au St Mark’s Hospital, Londres. Les analyses par Genetic mapping, copy number variant, séquençage haut débit, étude de l’expression des gènes et essais fonctionnels ont mis en évidence une large duplication du gène *GREM1*. Cette duplication d’environ 40 kb intéresse une région comprise entre 30.735Mb et 31.370Mb en 15q13.3 incluant l’extrémité 3’ du gène *SCG5* et la région 5’ du locus *GREM1*. Elle est associée à une augmentation d’expression allèle-specifique de *GREM1*. Elle contient des éléments prédits pour être des éléments enhancers dans la transcription dont certains interagissent avec le promoteur de *GREM1* et sont capables d’augmenter l’expression de ce gène in vitro. L’augmentation d’expression de *GREM1* réduirait l’activité de la voie BMPR (bone morphogenetic protein pathway), mécanisme qui sous tend la tumorigenèse des polypes juvéniles coliques.

Cette duplication a été identifiée dans 3 familles d’origine ashkenaze avec tableau de polyposes mixtes héréditaires : polypes de morphologies multiples and mixtes – incluant des polypes festonnés, des polypes hamartomateux de type Peutz-Jeghers, des polypes juvéniles, des adénomes conventionnels, des cancers colorectaux (CCR) (1,2). Elle a aussi été identifiée dans une famille de CCR familial en 2015 (3) et 4 autres familles, toutes d’origine ashkénaze en 2017 (4). Pour ces dernières, une grande hétérogénéité phénotypique a été observée. Une famille ayant une présentation type polypose adénomateuse familiale, 2 ayant une présentation de type syndrome de Lynch.

Deux autres duplications ont été identifiées à ce locus chez des patients sans origine ashkenaze connue :

* une duplication de 16kb dans une famille de type polypose atténuée (5)
* une duplication de 57 kb englobant le gène *GREM1* dans son ensemble et les derniers exons de SCG5 chez un patient atteint de cancer du colon à 35 ans sans histoire familiale connue (6) et une famille d’origine cambodgienne *(donnée personnelle Dr Christine MAUGARD).*

Références :

*1 - Jaeger et al, Nat Genet 2012*

*2 - Ziai et al,* [*Genet Res (Camb).*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ziai+2016+GREM1) *2016*

*3 - Laitman et al,* [*Genet Res (Camb).*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Leitman+familial+colorectalcancer+2015) *2015*

*4 - Lieberman et al, Gastroenterology 2017*

*5 - Rohlin et al,* [*Genes Chromosomes Cancer.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=GREM1+2016+rohlin) *2016*

6 - *Venkatachalam et al,* [*Int J Cancer.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Venkatachalam+grem1) *2011*

**2 Risques de lésions néoplasiques digestives associés aux mutations constitutionnelles du gène *GREM1* et plus particulièrement aux duplications au locus SCG5-GREM1**

**2.1 Risque de cancer colorectal**

Il n’existe pas d’études estimant le risque de cancer colorectal associé aux duplications au locus SCG5-*GREM1.*

**2.2 Risque de polypose adénomateuse / festonnée ou mixte colique**

Il n’existe pas d’études estimant le risque de polypose adénomateuse colorectale ou aux polyposes festonnées associé aux duplications au locus SCG5-*GREM1.*

**2.3 Risque d’adénomes / adénocarcinomes du duodénum**

Il n’existe pas d’études estimant le risque d’adénomes/adénocarcinomes du duodénum associé aux duplications au locus SCG5-*GREM1*

En conséquence, il est établi que :

Pour le risque de cancer colorectal :

* *Le niveau de risque de cancer colorectal chez les individus avec duplications au locus SCG5-GREM1 est inconnu.*

Pour le risque de polypose adénomateuse ou de polypose festonnée colorectale :

* *Le niveau de risque de polypose adénomateuse colorectale ou de polypose festonnée chez les individus avec duplications au locus SCG5-GREM1 est inconnu.*

Pour le risque d’adénomes /adénocarcinomes du duodénum :

* *Le niveau de risque d’adénomes / adénocarcinomes du duodénum chez les individus avec duplications au locus SCG5-GREM1 est inconnu.*

**3 Avis concernant l’analyse/inclusion du gène *GREM1* dans le panel « tube digestif »**

Le gène *GREM1* et plus particulièrement la duplication intéressant le locus *SCG5-GREM1* semble d’intérêt en raison de l’implication du gène dans la voie BMP.

Cependant, en l’état actuel des connaissances, aucune donnée n’est disponible sur le niveau de risque de cancers du tube digestif chez des individus qui seraient identifiés porteurs d’une duplication au locus SCG5-GREM1 dans le cadre d’une analyse pour une prédisposition héréditaire aux tumeurs du tube digestif.

**En conséquence en l’absence d’utilité clinique reconnue, le gène *GREM1* n’est pas inclus dans le panel de gènes diagnostic « tube digestif »**.

**4 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation constitutionnelle du gène *GREM1* identifiée avant la publication des présentes recommandations (projets pilotes d’analyses en panel de gènes)** :

**4.1 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une duplication au locus SCG5-*GREM1* mise en évidence dans un contexte de polypose (adénomateuse, festonnée ou mixte) ou d’agrégation familiale de CCR:**

Il convient de poursuivre la surveillance endoscopique requise compte tenu du phénotype digestif pathologique.

**\***D’une façon générale, l’indication et les modalités de la surveillance colorectale reposent sur les caractéristiques de l’histoire personnelle (phénotype colique) et/ou familiale, conformément aux recommandations des référentiels HAS, OMS (polypose festonnée) et des sociétés savantes.

**\***Mise en place d’une surveillance endoscopique du tube digestif supérieur en cas de polypose adénomateuse colorectale/ polypes adénomateux multiples, conformément aux recommandations des référentiels HAS et des sociétés savantes.

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

**4.2 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une duplication au locus SCG5-*GREM1* identifiée en dehors d’un contexte personnel ou familial de tumeurs du tube digestif.**

\* Bilan endoscopique digestif de référence à l’âge adulte par coloscopie totale avec chromo endoscopie et fibroscopie oeso-gastro-duodénale.

\* Suite de la prise en charge basée sur les constatations de cette exploration

**5 Indication de tests ciblés chez les apparentés de patients avec polypose / cancers digestifs et mutations du gène *GREM1***

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

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

**6 Autres préconisations et perspectives**

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

i) préciser les phénotypes associés aux mutations du gène *GREM1.*

ii) évaluer la contribution du génotype au phénotype digestif

iii) estimer les risques absolus de polypose et de cancers colorectaux et duodénaux.

iiii) évaluer la présence d’autres CNVs à ce locus

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

\*Pas d’indication de test constitutionnel chez les patients chez qui a été identifiée une mutation tumorale du gène *GREM1*