**Synthèse – gènes *BMPR1A/ SMAD4***

**1. Etat des connaissances**

Les gènes *BMPR1A* (Bone Morphogenetic Protein Receptor 1A) et *SMAD4* sont des gènes suppresseurs de tumeur codant pour les protéines SMAD4 et BMPR1A, protéines de la voie du TGFβ.

Les gènes *BMPR1A / SMAD4* sont impliqués dans le syndrome de polypose juvénile qui fait partie de la catégorie des polyposes hamartomateuses. Le diagnostic de polypose juvénile est basé sur des critères cliniques et histologiques personnels et/ou familiaux définis par l’OMS. Un syndrome de Rendu Osler est fréquemment associé aux mutations du gène *SMAD4*.

**2 Risques de lésions néoplasiques digestives associés aux mutations constitutionnelles des gènes *BMPR1A/SMAD4***

**2.1 Risques de cancer colorectal (CCR)**

Deux études ont estimé le risque de CCR chez les personnes porteuses de mutations des gènes *BMPR1A* et *SMAD4* dans le cadre des polyposes juvéniles et rapportent toutes deux un risque *très élevé* (RR de 34.0 [14.4 to 65] et risque cumulé à 64 ans 38,7% dans l’une (1); risque cumulé de 39 à 68 % dans l’autre (2)).Toutefois, ces estimations peuvent être surestimées (car biaisées en raison de la méthodologie employée non adaptée) et toutes les études réalisées ont concerné des patients atteints cliniquement de polypose juvénile.

Aucune donnée n’est disponible pour des patients porteurs de mutations des gènes *BMPR1A* et *SMAD4* en dehors d’un contexte de polypose juvénile.

On note que les mutations délétères des gènes *BMPR1A* et *SMAD4*  sont rarement identifiées dans les analyses en panels de gènes dans les contextes de prédispositions digestives. Quand elles le sont, les critères cliniques de polyposes juvéniles ne sont pas toujours remplis. Il existe un chevauchement phénotypique avec d’autres prédispositions digestives (3-5 et *données personnelles du Dr Stéphanie BAERT DESURMONT).*

**2.2 Risques de cancer gastrique**

Il n’existe pas d’études estimant le risque de cancer gastrique associé aux mutations constitutionnelles des gènes *BPMR1A* et *SMAD4.*

**2.3 Risques de cancer de l’intestin grêle**

Il n’existe pas d’études estimant le risque de cancer de l’intestin grêle associé aux mutations constitutionnelles des gènes *BPMR1A* et *SMAD4.*

Références :

*1 - Lodewijk et al. Gut 2007*

*2 - Campos et al. World J Gastrointest Surg 2015*

*3 - Chubb et al. Journal of Clinical Oncology 2015*

*4 - Cragun C.et al, Clin Genet 2014,*

*5 – Yurgelun et al. Gastroenterology. 2015*

En conséquence, il est établi que :

Pour le risque de cancer colorectal :

* *Le niveau de risque de cancer colorectal chez les personnes porteuses d’une mutation des gènes BMPR1A et SMAD4 dans un contexte de polypose juvénile reste imprécis même si l’on peut considérer qu’il est plus élevé que celui de la population générale.*
* *Il n’existe aucune donnée sur les risques de de cancer colorectal chez des personnes porteuses d’une mutation des gènes BMPR1A et SMAD4 en dehors d’un contexte de polypose juvénile.*

Pour le risque de cancer gastrique

* *Le niveau de risque de cancer gastrique chez les individus avec mutations des gènes BMPR1A et SMAD4* *est inconnu.*

Pour le risque de cancer de l’intestin grêle :

* *Le niveau de risque de cancer de l’intestin grêle chez les individus avec mutations des gènes BMPR1A et SMAD4 est inconnu.*

**3. Avis concernant l’analyse/inclusion des gènes *BMPR1A* et *SMAD4* dans le panel « tube digestif »**

Les gènes *BMPR1A* et *SMAD4* sont inclus dans le panel de gènes « tube digestif » au titre des gènes associées aux polyposes hamartomateuses, a fortiori vu les chevauchements phénotypiques, les difficultés de classifications histologiques des polypes et l’absence fréquente d’exploration digestive complète au moment du diagnostic.

**En conséquence, en raison d’une utilité clinique reconnue les gènes *BMPR1A* et *SMAD4* sont inclus dans le panel de gènes diagnostic « tube digestif »**.

L’analyse des gènes *BMPR1A* et *SMAD4* est donc réalisée devant tout contexte personnel ou familial de cancer colorectal ou de polypose colorectale.

**4. Prise en charge digestive des personnes identifiées porteuses de mutations des gènes *BMPR1A* et *SMAD4.***

**4.1 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation de *BMPR1A* ou de *SMAD4* mise en évidence dans un contexte de polypose juvénile :**

La prise en charge des personnes porteuses d’une mutation des gènes BMPR1A ou SMAD4 dans le cadre des polyposes juvéniles s’appuie sur un référentiel spécifique.

**4.2 Conduite à tenir chez une personne porteuse d’une mutation des gènes *BMPR1A* ou *SMAD4* identifiée lors d’une analyse en panel de gènes dans un contexte de tumeurs digestives personnelles ou familiales sans critères évocateurs de polypose juvénile :**

\* Relecture des CR endoscopiques et relecture histologiques en cas de polype(s) identifié(s) par une équipe de pathologie « experte »

\* Explorations digestives systématiques : coloscopie plus ou moins coloration à l’indigo carmin (si absence de polypose profuse) et fibroscopie oesogastroduodénale.

\* Suite de la prise en charge basée sur les constations endoscopiques.

\* Interrogatoire et examen clinique à la recherche de signes cliniques évocateurs d’un syndrome de Rendu Osler qui auraient été méconnus (épistaxis, malformations artérioveineuses…)

**5. Indication de tests ciblés chez les apparentés de patients porteurs de mutations de *BMPR1A* ou de *SMAD4***

Les tests génétiques chez les apparentés peuvent être réalisés car le statut porteur/non porteur de la mutation est suffisamment discriminant pour identifier deux groupes de risques de CCR et de polypes juvéniles distincts justifiant de prises en charge différentes

**6. Autres préconisations et perspectives**

\* Recensement des cas français (et si possible européens voire internationaux) de polypose juvénile pour estimer de façon non biaisée le risque de cancers du tube digestif dans les familles.

\* Veille bibliographique