

Prédisposition liée à une mutation mono-allélique du gène *PALB2* (Anémie de Fanconi exclue)

1. Etat des connaissances

La fréquence allélique globale estimée sur une population de près de 100 000 cas de cancers du sein est de 1% ; elle varie cependant de 0,2 à 2,5% selon les cohortes étudiées.

1. 1. Risque de cancer du sein (CS) associé au gène *PALB2*

Les études estimant le risque de CS chez les femmes porteuses de mutations du gène *PALB2* rapportent un risque très élevé voisin de celui observé chez les femmes porteuses de mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

Ces études ont été réalisées selon une méthodologie adaptée et sont de puissance suffisante pour considérer le niveau de risque rapporté comme informatif.

- Antoniou et al, NEJM 2014 : OR 9,47 [5.72 – 14.39]; étude internationale incluant 154 familles HBOC et 362 personnes porteuses de mutation. Analyse de ségrégation modifiée
- Thompson et al, JCO 2016 : OR 6,56 [2,29 – 18,8]; étude cas contrôles (2000 cas de CS familiaux versus 1997 contrôles de population).
- Couch et al, JAMA Oncol 2017 : OR 7,46 [5,12-11,19] ; étude cas contrôles (30025 cas HBOC versus 26869 contrôles,); 649 cas de cancers du sein chez l'homme ont été analysés : pas de stratification des résultats sur le genre.
- Concernant la mutation fondatrice finnoise c.1592delT :
 - Erkko et al, 2008 : HR 6.1 [2.2-17.2] ; risque estimé de CS à 40% à 70 ans [95% CI 17-77%] ; analyse de ségrégation modifiée.
 - Heikkinen T et al, 2009 : OR 11.03 [2.65-97.78] pour l'analyse de 947 cas HBOC et OR 3.40 [0.68-32.95] pour l'étude de 1274 cas CS sporadiques versus 1079 contrôles.
- Concernant la mutation c.3113 G>A :
 - Southey et al, 2010 : risque estimé de CS à 91% à l'âge de 70 ans [95% CI 44-100%], analyse de 779 familles HBOC – analyse de ségrégation modifiée
 - Teo et al, 2013 : risque estimé de CS à 91% à 70 ans [44-100] dans nouvelle analyse de 871 famille HBOC.
- Casadei et al, 2011 : OR : 3.4 [2.4-5.9] à l'âge de 85 ans dans l'analyse de 1144 cas CS HBOC déjà testées *BRCA1/2* négatives versus leurs apparentées non mutées.

1. 2. Risque de cancer de l'ovaire (CO) associé au gène *PALB2*

Pas de sur-risque significatif

Antoniou et al, NEJM 2014 OR = 2.31 [0.77 – 6.97].

Ramus et al, JNCI, 2015 ; pas d'association : 14 542 cas et 23 491 contrôles.

Southey et al, J Med Genet 2016.

1. 3. Risque de cancer du sein chez l'homme

ref = *PALB2* Interest Group

Une seule estimation : Antoniou et al, NEJM 2014 ; les autres sources restent imprécises étant donné le peu de cas masculins étudiés.

1. 4. Risque de cancer de la prostate

ref = *PALB2* Interest Group

Aucune estimation disponible dans les familles

1. 5. Risque de cancer du pancréas

Cité dans la revue de cSouthey et al, *Hereditary Cancer in Clinical Practice 2016*

Aucune estimation ne peut être faite à ce jour par manque de puissance du fait de cette rareté ; intérêt potentiel corrélation mutation constitutionnelle et tumorale à visée thérapeutique.

En conséquence il est établi que le niveau de risque de CS chez les femmes porteuses d'une mutation du gène *PALB2* est considéré comme « très élevé » selon la terminologie du référentiel HAS 2014.

2. Avis concernant l'inclusion du gène *PALB2* dans le panel HBOC

En l'état actuel des connaissances, il existe un risque **très élevé** de CS chez les femmes qui seraient identifiées porteuses d'une mutation du gène *PALB2* dans le cadre d'une analyse pour un syndrome HBOC.

En raison d'une utilité clinique reconnue, le gène *PALB2* est inclus dans le panel de gènes HBOC.

3. Recommandations

3.1. Indications d'analyse du gène *PALB2*

L'analyse du gène *PALB2* est réalisée devant tout contexte personnel ou familial de CS évocateur d'un syndrome HBOC chez les femmes cas-index.

Les tests génétiques chez les apparentés peuvent être réalisés car le statut porteur/non porteur de la mutation est jugé suffisamment discriminant pour le risque de CS pour identifier deux groupes de femmes justifiant de prises en charge différentes (cf. ci-dessous 2 et 3).

2.2. Prise en charge mammaire des femmes identifiées porteuses de la mutation familiale du gène *PALB2*

La prise en charge des femmes reconnues porteuses d'une mutation du gène *PALB2* suit les préconisations du référentiel HAS 2014 à savoir : de 30 à 65 ans IRM mammaire annuelle couplée à une séquence mammographie (incidence oblique externe) +/- échographie mammaire (âge de début 30 ans sauf situations particulières, à discuter en RCP) ; puis à partir de 65 ans à vie mammographie double incidence +/- échographie mammaire annuelles.

La mastectomie prophylactique bilatérale est une alternative au dépistage, après validation en RCP. (Recommandations INCa 2017).

3.3. Prise en charge mammaire des femmes identifiées non porteuses de la mutation familiale du gène *PALB2*

Dépistage organisé du cancer du sein

Il s'agit d'une actualisation de la précédente recommandation de juillet 2015 émise à l'occasion de la réunion des praticiens du Groupe Génétique et Cancer.

4.4. Prise en charge ovarienne des femmes identifiées porteuses de la mutation familiale du gène *PALB2*

Aucune recommandation de prise en charge ovarienne, à adapter à l'histoire familiale éventuelle de CO et, dans ce cas-là, après avis RCP.

4.5. Prise en charge des autres risques de cancers (pancréas, prostate, sein chez l'homme)

Aucune recommandation particulière à l'heure actuelle

4. Autres préconisations et perspectives

* Inclusion dans le programme de recherche « Tumospéc » pour estimation des risques de cancers dans les familles HBOC, et en particulier de cancers du sein et de la prostate chez l'homme, de cancers des ovaires et de cancer du pancréas.

* Importance de la veille bibliographique

* Actualisation des recommandations de juillet 2015 (cf supra 3.3)