

CANCER DU SEIN ET DU PANCRÉAS – RECHERCHE DE L'ALLÈLE Q775X DU GÈNE *PALB2* PAR RFLP ET RECHERCHE DE MUTATIONS DU GÈNE *PALB2* PAR HRM ET SÉQUENÇAGE DIRECT (RÉFÉRENCE – 2013.02.006.1 ET 2013.02.006.2)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 **Demandeurs** : CUSM-Hôpital Général de Montréal (RFLP); Hôpital Juif de Montréal (HRM + séquençage direct)
- 1.2 **Date de transmission de la demande au MSSS** : 1^{er} août 2012
- 1.3 **Date de réception de la demande à l'INESSS** : 1^{er} juillet 2013
- 1.4 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 31 octobre 2013

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information scientifique et commerciale [déposée par les demandeurs] ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE

2.1 Nom des technologies

Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

High-Resolution Melting Assay (HRM) et séquençage direct

2.2 Description brève des technologies et précisions techniques et cliniques

Le RFLP est une technique qui permet d'identifier les polymorphismes qui existent entre les individus d'une même espèce pour un gène donné (ici *PALB2*). Le RFLP tire avantage de la spécificité moléculaire des endonucléases de restriction qui coupent l'ADN à des sites précis (p. ex. l'enzyme *EcoRI* reconnaît la séquence GAATTC). Ainsi, le nombre de sites pour une enzyme de restriction donnée, présents à l'intérieur d'une séquence préalablement

amplifiée, peut varier d'un individu à l'autre. La comparaison de la taille des fragments de restriction pour plusieurs enzymes entre des individus malades et des individus sains permet d'associer un polymorphisme à une maladie. La technique comporte les quatre étapes suivantes :

1. Amplification, par PCR, des séquences ciblées (ici un fragment de l'exon 4 de *PALB2*¹);
2. Digestion des produits d'amplification avec plusieurs enzymes de restriction;
3. Comparaison de la taille des fragments de restriction sur gel d'agarose avec les contrôles appropriés (figure 1);
4. Séquençage du fragment choisi afin de confirmer le polymorphisme.

La deuxième technique employée est l'HRM² (*High-resolution melting analysis*) suivie du séquençage direct des fragments dont la courbe de dénaturation diffère de celle d'une séquence témoin. L'HRM dérive de la PCR en temps réel, qui permet de déterminer, à l'aide d'un fluorophore intercalant l'ADN, la température précise à laquelle les deux brins d'ADN se dissocient complètement. Ainsi, les modifications de séquence par rapport à un fragment témoin font varier cette température (figure 2). La technique comporte les trois étapes suivantes :

1. Amplification par PCR en temps réel des séquences ciblées (ici les 13 exons de *PALB2* couverts par plusieurs fragments PCR);
2. Comparaison des températures de dénaturation de chacun des fragments générés avec celles de séquences témoins de type sauvage;
3. Séquençage direct par la méthode de Sanger uniquement pour les amplicons aberrants.

2.3 Société ou développeur : techniques « maison ».

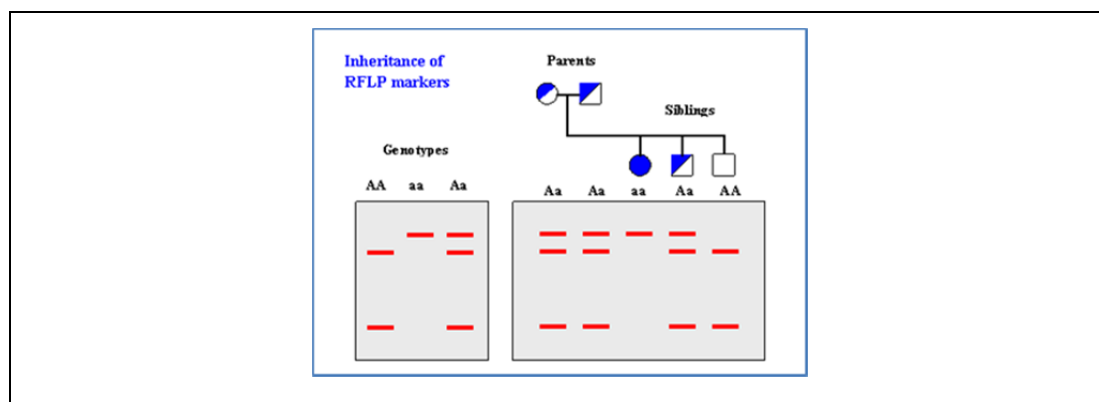
2.4 Licence : ne s'applique pas.

2.5 Brevet : ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA) : ne s'applique pas.

2.7 Valeur pondérée : 167,00 (RFLP); 322,57 (HRM + séquençage direct).

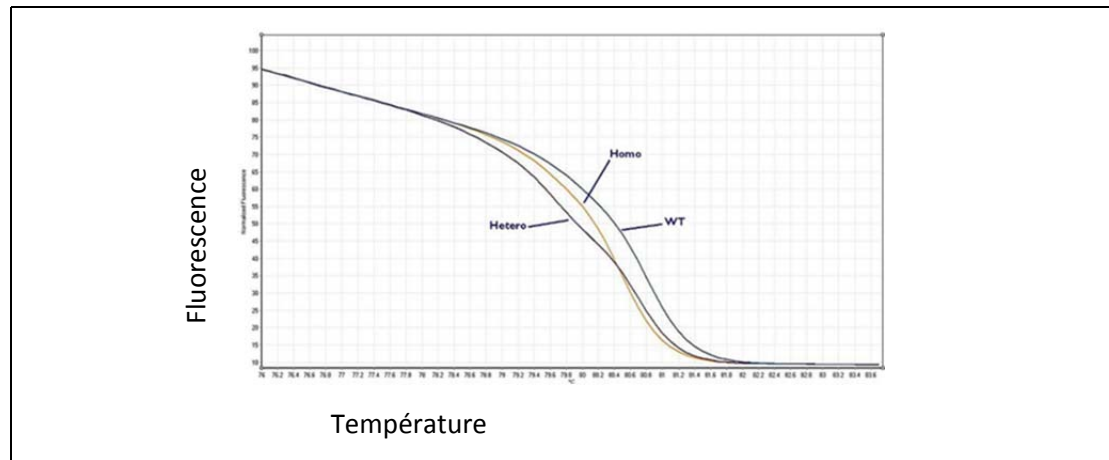
Figure 1 Analyse de variations génétiques par RFLP



Source : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/probe/doc/TechRFLP.shtml> (10-09-13)

1. Le demandeur a confirmé qu'il recherche une seule mutation récurrente : la mutation fondatrice canadienne-française Q775X (communications électroniques personnelles avec le Dr David S Rosenblatt et Mme Maria Galvez, 10 septembre 2013).
 2. Le demandeur a confirmé qu'il utilise une technique de criblage initial, l'HRM, avant de procéder au séquençage direct ciblé.

Figure 2 Analyse de variations génétiques par HRM



Source : <http://www.biorigami.com/?p=1586>

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEU DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Les personnes atteintes de cancer du sein (CS) ou du pancréas (CP) chez qui on soupçonne une forme héréditaire et celles qui pourraient être porteuses d'une mutation qui les rendrait à risque élevé de développer la maladie. Une altération des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, reconnus pour leur importance dans le CS et le CP héréditaires, aurait d'abord été écartée.

3.2 Description des maladies visées

Le CS est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué, tous sites et tous sexes confondus, et il représente la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes. Les plus récentes statistiques sur le cancer au Canada prévoient 23 800 nouveaux cas et 5100 décès pour 2013 [CCSCC, 2013].

Le risque individuel de cancer héréditaire est évalué en fonction du nombre de cas dans une même famille ou de l'âge au diagnostic [Lalloo et Evans, 2012]. On estime que de 10 à 30 % des cas de CS sont attribuables à des facteurs héréditaires, mais que seulement 5 à 10 % sont associés à des mutations dont la pénétrance est élevée comme celles affectant les gènes *BRCA1* et *BRCA2* [Apostolou et Fostira, 2013]. Au Québec, 40 % des familles canadiennes-françaises (CF) comportant au moins 3 cas de CS ou de l'ovaire (CO) sont porteuses d'une mutation pathogénique dans *BRCA1* ou *BRCA2* [Tischkowitz *et al.*, 2013; Cote *et al.*, 2013; Cavallone *et al.*, 2010]. Bien qu'une quinzaine de mutations dans ces gènes aient été reconnues à ce jour, six d'entre elles sont récurrentes à l'intérieur de la population canadienne-française [Tischkowitz *et al.*, 2013]. Les porteurs d'une mutation *BRCA2* sont également à risque accru de développer d'autres types de cancers comme le CS chez l'homme, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas et le mélanome [BCLC, 1999]. Les personnes porteuses d'une mutation hétérozygote dans *BRCA1* ou *BRCA2* ou dans d'autres gènes classés à risque accru comme *TP53*, *PTEN*, *STK11* et *CDH1* possèdent une probabilité de CS à vie cinq fois plus élevée que les personnes qui ne portent pas de mutation dans ces gènes [Maxwell et Domchek, 2013].

D'autres gènes ont été associés à un risque à vie modéré de CS variant entre 2 et 4 fois plus élevé, notamment pour les gènes *ATM*, *BRIP1*, *CHK2* et *PALB2* [Rahman *et al.*, 2007; Seal *et al.*, 2006; Meijers-Heijboer *et al.*, 2002; Izatt *et al.*, 1999].

Concernant le CP, 4 700 nouveaux cas sont prévus pour 2013, soit environ 2,5 % de tous les diagnostics de cancer pour la même période. Le CP touche les hommes et les femmes dans des proportions similaires. En ce qui concerne les décès, le CP arrive en quatrième place, autant pour les hommes que pour les femmes, et il compte pour environ 6 % de tous les décès par cancer prévus pour 2013. Le taux de survie à 5 ans pour le CP est parmi les plus faibles, soit 8 % [CCSCC, 2013].

Une prédisposition héréditaire existe dans trois situations cliniques différentes : i) un syndrome héréditaire associé prédisposant au CP, ii) une pancréatite héréditaire, et iii) la présence d'une mutation familiale précise (tableau 1).

Tableau 1 Prédi­dispo­si­tions hé­ré­di­tai­res au can­cer du pa­n­cré­as

SITUATION CLINIQUE	GÈNE	RISQUE CUMULATIF DE CP À 70 ANS
SYNDROMES HÉRÉDITAIRES DE PRÉDISPOSITION		
Peutz-Jeghers	LKB1	36 %
Mélanomes multiples atypiques (FAMMM)	CDKN2A, CDK4	17 %
Cancer héréditaire du sein et de l'ovaire	BRCA1, BRCA2	3-8 %
Li-Fraumeni	TP53	< 5 %
Lynch	MLH1, MSH2	< 5 %
Polypose adénomateuse familiale	APC	< 5 %
PANCRÉATITE CHRONIQUE		
Pancréatite héréditaire	PRSS1, SPINK1	40 %
Fibrose kystique	CFTR	< 5 %
CANCER DU PANCRÉAS FAMILIAL		
Cancer du pancréas familial	BRCA2, PALB2, ATM	2 PPD : 8-12 % > 3 PPD : 16-38 %

CP : cancer du pancréas; FAMMM : familial atypical multiple mole melanoma; PPD : parent au premier degré.

Source : [Bartsch *et al.*, 2012]

PALB2 (*Partner and localizer of BRCA2*), comme son nom le suggère, interagit directement avec *BRCA2* et contribue au bon fonctionnement de la recombinaison homologue et au maintien de la stabilité du génome [Buisson et Masson, 2013]. *PALB2* est localisé sur le chromosome 16p12.1, contient 13 exons (38 000 paires de bases) et code pour une protéine de 1186 acides aminés. Une mutation hétérozygote causant le dysfonctionnement de la protéine *PALB2* (très souvent des mutations par troncation) est à l'origine d'une prédisposition familiale au CS et au CP, alors que les mutations homozygotes causent l'anémie de Fanconi [Buisson et Masson, 2013; Tischkowitz *et al.*, 2013].

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

Deux techniques indirectes sont présentées ici afin de mettre en évidence des variantes alléliques pathogéniques de *PALB2* sans procéder au séquençage direct du gène en entier. Le RFLP permet de rechercher une mutation précise (génotypage) et le HRM permet de réaliser un criblage de toute la séquence afin de procéder à un séquençage ciblé (si nécessaire). Le RFLP est une méthode bien établie qui a été grandement utilisée depuis la découverte des enzymes de restriction et elle est probablement la plus simple des méthodes pour trouver une mutation connue et récurrente [van der Heiden *et al.*, 2004]. Le séquençage direct permet de déterminer l'ensemble de toutes les variations de la séquence d'un gène et il est considéré comme l'étalon or [Gerhardus *et al.*, 2007].

4.2 Coût de la technologie et des options : n'a pas été analysé.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Le RFLP et le HRM remplacent le séquençage direct complet de toutes les séquences codantes de *PALB2*.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

La revue de la littérature a permis de recenser 40 articles scientifiques concernant l'évaluation du statut du gène *PALB2* dans le contexte d'un CS (32) ou d'un CP héréditaire (8). Deux études ont utilisé la technique du RFLP afin de déterminer la récurrence de certaines variantes de *PALB2* et 8 études ont d'abord procédé à une préanalyse par HRM afin d'éviter le séquençage complet (tableau 3). D'autres techniques de criblage ont également été utilisées comme le dHPLC (7 études), le CSGE (2 études) ou le SSCP (1 étude³). Le séquençage direct complet de *PALB2* sans autre option a été utilisé dans 19 études. D'autres méthodes ont été utilisées et certaines études ont eu recours à plusieurs de celles-ci. Le tableau 2 présente un bref résumé de l'algorithme diagnostique des études repérées.

Fréquence d'identification et association au cancer

La fréquence d'identification d'une mutation pathogénique de *PALB2* varie selon l'origine ethnique, la région géographique et des critères descriptifs du risque héréditaire. En effet, la récurrence de certaines mutations est associée à l'origine ethnique ou à la région géographique de la personne atteinte. Par exemple, les mutations L531fsX et Q775X sont toutes deux des mutations fondatrices décrites chez des familles finlandaises et canadiennes-françaises, respectivement [Erkko *et al.*, 2007; Foulkes *et al.*, 2007]. Gunnarsson et ses collaborateurs ont testé en Islande près de 800 cas de CS dont plusieurs répondaient aux critères d'une origine héréditaire et ils n'ont trouvé aucun cas en association avec la mutation finlandaise L531fsX [Gunnarsson *et al.*, 2008].

3. DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography) : chromatographie liquide à haute pression en condition dénaturante; SSCP (sigle de l'anglais Single Strand Conformation Polymorphism) : polymorphisme de conformation des simples brins.

En comparant à une population témoin saine et dans un contexte où les cas familiaux ne présentaient pas de mutations dans *BRCA1* et *BRCA2*, la fréquence d'identification d'une mutation pathogénique de *PALB2* varie entre 0 et 3 %. Quelques études ont démontré une association positive entre la fréquence d'identification d'une variante de *PALB2* et la présence d'un CS ou d'un CP (tableau 2).

Tableau 2 Association positive entre la fréquence d'identification d'une variante de *PALB2* et la présence d'un cancer du sein ou du pancréas

	VARIANTE DE <i>PALB2</i>	CS OU CP	TÉMOIN	P
Dansonka-Mieszkowska <i>et al.</i> , 2010	R170fsX	4/648 (0,6 %)	1/1310 (0,08 %)	0,044
Cao <i>et al.</i> , 2009	Q251X, Q350fsX	3/360 (0,8 %)	0/864 (0 %)	0,025
Erkko <i>et al.</i> , 2007	L531fsX	3/113 (2,7 %)	6/2501 (0,6 %)	0,005
Foulkes <i>et al.</i> , 2007	Q775X	5/406 (0,7 %)	0/6442 (0 %)	0,003
Rahman <i>et al.</i> , 2007	G796X, A995fsX, N1039fsX, W1038X, Y1183X	10/923 (1,1 %)	0/1084 (0 %)	0,0004
Southey <i>et al.</i> , 2010	W1038X	5/1 403 (0,4 %)	0/764 (0 %)	< 0,0001
Jones <i>et al.</i> , 2009*	R414X, R170fsX, N1039fsX	3/96 CP (3,7 %)	0/1084 (0 %)	0,0006

* Seule étude sur le cancer du pancréas. Les autres études concernent le cancer du sein.

Une étude a également montré une association entre l'incidence d'un deuxième cancer du sein et la présence d'une mutation délétère dans *PALB2*; $p = 0,04$ [Tischkowitz *et al.*, 2012].

Toutes les mutations pathogéniques associées au CS ou au CP de façon statistiquement significative prédisent une troncation de la protéine. Deux allèles pathogéniques ont été identifiés par la technique MLPA⁴ utilisée pour mettre en évidence des délétions ou duplications génomiques : une relativement au CS [Blanco *et al.*, 2012] et une relativement au CP [Tischkowitz *et al.*, 2009]. Aucune variante faux sens (changement d'un seul acide aminé sur une protéine pleine longueur) de *PALB2* n'a pu être associée statistiquement à la présence d'un CS (tableau 3). On constate également au tableau 4 que des mutations pathogéniques de troncation ont été décelées sur toute la longueur de la protéine.

Risque relatif, risque cumulatif et pénétrance des allèles

Les gènes qui prédisposent au cancer peuvent être catégorisés en fonction du risque relatif de développer la maladie qui leur est associé. Pour évaluer le risque de développer la maladie en fonction du temps, l'histoire familiale de même que le suivi médical de plusieurs membres d'une même famille, porteurs ou non, atteints ou non, sont nécessaires. Malgré une prévalence rare des cas de cancer (sein ou pancréas) présentant une mutation de *PALB2* dans un contexte de *BRCA1* ou 2 sauvage, quelques études ont rapporté un risque relatif de cancer du sein pour :

4. MLPA : *multiplex ligation-dependent probe amplification* ou recherche de délétions ou de duplications d'exons.

- 5 mutations (G796X, A995fsX, N1039fsX, W1038X, Y1183X) 10 cas, modélisation du risque : 2,3 fois (IC 95 : 1,4 – 3,9); $p = 0,0025$ [Rahman *et al.*, 2007] .
- mutation particulière L531fsX histoire familiale :
 - rapport de cotes (RC) : 3,9 (IC 95 : 1,5 – 12,1); $p = 0,003$ [Erkko *et al.*, 2007] ;
 - RC : 11 (2,7 – 97,8); $p < 0,0001$ [Heikkinen *et al.*, 2009].
- risque de développer un cancer du sein controlatéral en présence d’une mutation délétère dans *PALB2*; RC : 5,3 (IC 95 : 1,8 – 13,2); $p = 0,04$ [Tischkowitz *et al.*, 2012].
- risque relatif (RR) qu’un cas de CS avec *PALB2* muté (vs non muté) ait :
 - un parent atteint du cancer du pancréas : RR : 5,9 (IC 95 : 2,4 – 14,6); $p = 0,002$ [Casadei *et al.*, 2011] ;
 - un parent masculin atteint d’un cancer du sein : RC : 4,1 (IC 95 : 2,3 – 7,6); $p = 0,0003$ [Casadei *et al.*, 2011] .

En raison du faible nombre d’études qui ont inclus des cas de CS ou de CP non sélectionnés, l’estimation du risque cumulatif selon l’âge des personnes (pénétrance) est limitée.

3 études ont été repérées :

- R414X : 24 % (IC 95 : 17 % - 77 %) CP à 58 ans [Slater *et al.*, 2010] ;
- L531fsX : 40 % (IC 95 : 17 % - 77 %) CS à 70 ans; calculé à partir de l’histoire familiale des cas non sélectionnés pour l’âge [Erkko *et al.*, 2007];
- W1038X : 91 % (IC 95 : 44 % - 100 %) CS à 70 ans; calculé à partir de l’histoire familiale des cas non sélectionnés pour l’âge [Southey *et al.*, 2010] .

L’ensemble des données disponibles à ce jour concernant la capacité de prédire la survenue d’un cancer du sein ou du pancréas pour les cas de porteurs d’une mutation pathogénique connue de *PALB2* permettent d’offrir un suivi plus personnalisé aux personnes atteintes de même qu’une surveillance accrue aux personnes à risque [Southey *et al.*, 2013]. Les thérapies potentielles incluent celles qui ciblent les désordres du système de recombinaison homologue [Buisson *et al.*, 2010]. De plus, comme certains allèles de *PALB2* ont été associés à un risque accru de récurrence controlatérale du CS [Tischkowitz *et al.*, 2012], une chirurgie plus radicale ou une chimiothérapie à fortes doses pourraient être envisagées pour les personnes porteuses identifiées. Toutefois, les stratégies thérapeutiques visant les personnes atteintes et porteuses d’une mutation de *PALB2* sont toujours en cours d’étude. Des données prometteuses sont disponibles concernant les inhibiteurs PARP (*poly(ADP ribose) polymerase*) dans le CS [Buisson *et al.*, 2010] et la mitomycine C dans le CP [Villarroel *et al.*, 2011] .

Tableau 3 Identification et distribution des mutations pathogéniques de *PALB2* parmi les cas de cancer du sein ou du pancréas héréditaires dans la population canadienne-française sans mutation connue de *BRCA1/2*

ÉTUDE	DÉFINITION DU RISQUE HÉRÉDITAIRE	N	ÂGE MOYEN	ANALYSE MUTATIONNELLE DE PALB2			ANALYSE STATISTIQUE
				MÉTHODE	TRONCATION	ALTÉRATION FAUX SENS (ALLÈLE < 1 % SEULEMENT)	
AFRIQUE DU SUD							
Sluiter, 2009	CS sporadiques 35 % histoire familiale	48	40 ans (29-45)	SSCP + séq.	V233fsX; (2,1 %)	0 cas	s. o.
	Personnes en santé	75	s. o.		0 cas	0 cas	
ALLEMAGNE							
Schneider 2011	CP familiaux CP + CS (28/94 fam.)	222	63 ans (31-91)	ND	R414X; R170fsX (4,9 %) Slater <i>et al</i> 2010	ND	s. o.
Bogdanova, 2011	CS synchrone (n = 70) CS métachrone (n = 88) 27 % histoire familiale	70	59 ans (29-83)	HRM + séq. PCR allèle spécifique	R170fsX (0,3 %) E545X (0,3 %)	K18R; V932M (0,6 %) L939W (0,3 %)	s. o.
		88	51 ans (27-72)				
Hellebrand, 2011	CS ou CO familiaux	770	ND	HRM + dHPLC ou séquençage direct complet	48+1G >C; Q60RfsX; S168X; R414X; D715EfsX; R753XQ988X (0,9 %)	L939W (0,4 %);G1043A; L1143P (0,1 %)	s. o.
	Femmes en santé	450	50+ ans		0 cas	L939W (0,2 %)	
AUSTRALIE							
Southey, 2010	Registre national de CS familiaux (cas) Témoins non atteints	695 708 764	< 40 ans > 40 ans ND	HRM + séq. PCR allèle spécifique	2/695 (0,3 %) 3/708 (0,4 %) 0/764 (0 %)	s. o.	W1038X et CS : HR : 30,1; p < 0,0001 Pénétrance < 50 ans (49 %) Pénétrance < 70 ans (91 %)
	CS familiaux	779	ND		W1038X (1,0 %)	s. o.	
Wong 2011	CS ou CO familiaux	70	41 ans (34-48)	Séquençage direct complet	G66X (1,4 %) W1038X (1,4 %)	0 cas	s. o.
Teo 2013	Série de cas haut risque sélectionnés	747	ND	HRM + séq.	G66X; E650fsX; A995fsX (0,1 %); W1038X (0,9 %)	K30N; L32V; D219G; S319Y; G492V; P864S (0,1 %); G998E (0,9 %)	s. o.

ÉTUDE	DÉFINITION DU RISQUE HÉRÉDITAIRE	N	ÂGE MOYEN	ANALYSE MUTATIONNELLE DE PALB2			ANALYSE STATISTIQUE
				MÉTHODE	TRONCATION	ALTÉRATION FAUX SENS (ALLÈLE < 1 % SEULEMENT)	
CANADA							
Foulkes, 2007	CS < 50 ans CS/CO familiaux	50	47 ans (24-65)	Séquençage direct complet et MLPA	Q775X (2,0 %)	0 cas	Q775X et CS; p = 0,003 G115V ou I76 et CS (ns)
	CS < 50 ans	356	43 ans (24-49)	PCR-RFLP + séq.	Q775X (0,56 %)	G115V (0,28 %); I76V (0%)	
	Témoins	6442	s. o.		Q775X (0 %)	ND	
Tischkowitz, 2007	Score BRCAPRO > 0.1*	48	ND	Séquençage direct complet	C77fsX99 (2,1 %)	Variations identifiées par Rahman 2007	ND
Tischkowitz 2009	CP familiaux ≥ 1 parent CS (21)	101	61 ans	HRM + séq. ou séquençage direct complet. MLPA	Délétion exons 12 et 13 (0,4 %)	S285L; P864S; T911I (0,4 %); L939W (0,8 %)	s. o.
	CP sporadique ≥ 1 parent CS (39)	153	49 ans (31-85)				
Grant 2013	CP familiaux	47	ND	Séquençage exome (sur puce)	R1086X (2,1 %)	s. o.	s. o.
Ghadirian, 2009	CS < 50 ans	564	ND	PCR allèle spécifique	Q775X (0,71 %)	s. o.	ND
	Témoins	6433	s. o.		0 cas	s. o.	
Guénard, 2010	CS/CO familiaux	96	49 ans (31-74)	Séquençage direct complet et MLPA	0 cas	D219G, V932M, L939W (0,5 %)	Variants identifiés et CS (ns)
	Femmes en santé	96	49 ans (30-72)		0 cas	0 cas	
Tischkowitz 2013	CS ≤ 65 ans CS/CO familiaux	71	46 ans (25-65)	PCR allèle spécifique	Q775X (1,4 %)	s. o.	ND
CHINE							
Cao, 2009	CS/CO familiaux	360	ND	dHPLC + séq.	Q251X (0,6 %) Q350fsX (0,3%)	V425M; G998E; K1041T; L1150P (0,3 %); Q559R; I813T (0,6 %)	Q251X ou Q350fsX et CS; p = 0,025
	Femmes sans CS	864			0 cas	s. o.	s. o.
CORÉE DU SUD							
Kim 2010	CS < 35 ans CS/CO familiaux	300	41 ans (31-51)	Extension d’amorce**	L531fsX et C77fsX 0 cas	s. o.	s. o.

ÉTUDE	DÉFINITION DU RISQUE HÉRÉDITAIRE	N	ÂGE MOYEN	ANALYSE MUTATIONNELLE DE PALB2			ANALYSE STATISTIQUE
				MÉTHODE	TRONCATION	ALTÉRATION FAUX SENS (ALLÈLE < 1 % SEULEMENT)	
ESPAGNE							
Garcia, 2009	CS/CO en bas âge ou familiaux	95	ND	dHPLC + séq. PCR allèle spécifique	K353IfsX (0,1 %)	P210L (0,4 %); V932M; L939W (1,0 %)	s. o.
		702	ND				
Blanco, 2012	CS/CO familiaux et ≥ 1 cas CSH.	43F 88H	55 ans 58 ans	Séquençage direct complet et MLPA	Délétion exon 7 – 11 (0,8 %)	P207R; S955R (0,4 %); P864S (0,8 %)	s. o.
EUROPE (ALL, UK, LET, ITA, GRE, HON ET ESP)							
Slater 2010	CP familiaux	81	ND	Séquençage direct complet	R414X; R170fsX; N1039fsX (3,7 %)	s. o.	R414X Pénétrance < 58 ans (24 %)
ÉTATS-UNIS							
Jones 2009	CP familiaux	96	67 ans	Séquençage direct complet	S58fsX; N1039fsX; R1086X (3,1 %)	s. o.	Troncation et CP; p = 0,0006
	Témoins	1084	48 ans		0 cas		
Casadei, 2011	CS familiaux JA (172); AFA (2/18); BRT (6/225); FRN (2/25); ALL (20/257); IRL (1/116); ECO (2/9)	1144	s. o.	Séquençage direct complet PCR allèle spécifique ou PCR-RFLP	S58fsX; G796X; G853fsX; W906X; K974fsX (0,1 %); Q66X; Y551X; P1009fsX (0,2 %); R414X; S896fsX (0,3 %); L253fsX (0,4 %); p.999-1038 del (0,5 %); R170fsX (0,7 %)	s. o.	RR (PALB2 tronqué vs non muté) : CS 55 ans : 2,3; p = ? 1 cas CSH : 4,1; p = 0,0003 1 cas CP : 5,9; p = 0,002 ≥ 6 cas : 1,6; p = 0,04
Ding, 2011a	CS ≤ 55 ans 73 % histoire familiale	139	45 ans (23-55)	dHPLC + séq. ou séquençage direct complet	0 cas	P8L; T300I (0,4 %); G759K (0,7 %)	Variantes identifiées et CS (ns)
Ding, 2011b	CSH 48 % histoire familiale 18 cas mutés BRCA2.	115	60 ans (28-93)	Séquençage direct complet	Y1183X (0,5 %)	Y28C; V932M (0,5 %)	s. o.
Tischkowitz <i>et al.</i> , 2012	CS < 55 ans <u>et</u> 2 ^e CS 1 an+	559	47 ans (43-51)	HRM + séq.	5 cas (0,9%) Voir tableau 3	128 cas	Mutation délétère et incidence d'un 2 ^e CS; p = 0,04
	CS < 55 ans <u>et</u> 2 ^e CS < 1 an	565	47 ans (43-51)		0 cas	116 cas	

ÉTUDE	DÉFINITION DU RISQUE HÉRÉDITAIRE	N	ÂGE MOYEN	ANALYSE MUTATIONNELLE DE PALB2			ANALYSE STATISTIQUE
				MÉTHODE	TRONCATION	ALTÉRATION FAUX SENS (ALLÈLE < 1 % SEULEMENT)	
Zheng, 2012	CS/CO familiaux	133	ND	Séquençage direct complet	S254IfsX (0,2 %) T494LfsX (0,2 %) F1016LfsX (0,2 %)	L18R (0,4 %); D134N; S951P; V1019A (0,2 %); L337S; E672Q; P864S;G998E (0,5%)	s. o.
	CS sporadiques	146					
	Femmes sans cancers	262			0 cas	L337S; G998E (0,4 %)	
FINLANDE							
Erkko, 2007-2008	CS/CO familiaux	113	58 ans (23-95)	CSGE + séq. PCR allèle spécifique	L531fsX (2,7 %)	G1145R (0,9 %)	L531fsX : OR (vs ctrl) : 11; p = 0,005 Autres mutations : ns
	CS sporadiques	1918			L531fsX (0,9 %)	s. o.	L531fsX : OR (vs ctrl) : 3,9; p = 0,003 Pénétrance < 70 ans (40 %)
	Contrôles sans cancer	2501	42 ans (18-65)		L531fsX (0,2 %)	0 cas	s. o.
Pylkas, 2008	CS/CO familiaux	61	ND	MLPA	0 cas	s. o.	s. o.
Heikkinen, 2009	CS familiaux	928	55 ans (22-95)	CSGE + séq. PCR allèle spécifique	L531fsX (2,0 %) OR (vs ctrl) : 11; p < 0,0001	s. o.	L531fsX : OR (vs fam) ER- : 3.3; p = 0,0008 PR- : 2.6; p = 0,0095 Triple - : 6.3; p < 0,0001 grades < 2 : 0,4; p = 0,0027
	CS sporadiques	1266	58 ans (28-96)		L531fsX (0,6 %) OR (vs ctrl) : 3,4; ns	s. o.	L531fsX : OR (vs spor.) Triple - : 11.6; p < 0,0001 grades < 2 : 0,34; p = 0,0017
	Femmes saines	1077	s. o.		L531fsX (0,2 %)	s. o.	s. o.
Kuusisto, 2011	CS/CO en bas âge ou familiaux	82	ND	HRM + séq. ou séquençage direct complet	0 cas	0 cas	Variants identifiés et CS : ns
	Femmes saines	384	ND		0 cas	0 cas	s. o.

ÉTUDE	DÉFINITION DU RISQUE HÉRÉDITAIRE	N	ÂGE MOYEN	ANALYSE MUTATIONNELLE DE PALB2			ANALYSE STATISTIQUE
				MÉTHODE	TRONCATION	ALTÉRATION FAUX SENS (ALLÈLE < 1 % SEULEMENT)	
PAYS-BAS							
Harinck, 2012	CP familiaux	28	61 ans (± 11,5)	séquençage direct complet et MLPA	0 cas	s. o.	s. o.
	CS familiaux avec CP	33	42 ans (± 9,5)				
IRLANDE							
McInerney, 2010	CS en bas âge ou familiaux	192	42 ans (25-45)	Extension d’amorce**	Mutations UK 0 cas	s. o.	s. o.
ISLANDE							
Gunnarsson, 2008	CS/CO familiaux	111	55 ans (29-88)	PCR allèle spécifique	L531fsX 0 cas	s. o.	s. o.
	CS sporadiques	638	ND				
ITALIE							
Papi, 2010	Score BRCAPRO > 0.05*	132	s. o.	dHPLC + séq. MLPA	R753X (0,8 %)	D219G; P864S;V925L (0,8 %)	s. o.
	Témoins	300			0 cas	s. o.	
Balìa, 2010	CS/CO familiaux	95	s. o.	séquençage direct complet	L451fsX (1,1 %)	0 cas	s. o.
	CS sporadiques	217	s. o.	PSQ	L451fsX 0 cas	s. o.	
	Femmes sans cancer	50	45-87	Extension d’amorce**	s. o.	Y334C (0,5 %); L1143H (0 %)	
Silvestri, 2010	CS homme 14 % histoire familiale	97	64 ans (35-90)	Séquençage direct complet	0 cas	I1180T (1 %)	s. o.
	Hommes en santé	90	adultes		0 cas	I1180T (0 %)	
Peterlongo 2011	CS familiaux avec CP	62	ND	dHPLC + séq.	G1166fsX; L24fsX; Q343X (4,8 %)	s. o.	s. o.
Ghiorzo 2012	CP familiaux avec CS ou CO	30	59 ans (29-83)	Séquençage direct complet et MLPA	0 cas	s. o.	s. o.

ÉTUDE	DÉFINITION DU RISQUE HÉRÉDITAIRE	N	ÂGE MOYEN	ANALYSE MUTATIONNELLE DE PALB2			ANALYSE STATISTIQUE
				MÉTHODE	TRONCATION	ALTÉRATION FAUX SENS (ALLÈLE < 1 % SEULEMENT)	
POLOGNE							
Dansonka- Mieszkowska, 2010	CS/CO familiaux	648	48 ans (24-85)	dHLPC + séq.	R170fsX (0,6 %)	s. o.	R170fsX et CS; p = 0,044
	CS sporadiques	334	50 ans (21-81)		0 cas		s. o.
	Femmes sans cancer	1310	32 ans (18-75)		R170fsX (0,08 %)		s. o.
ROYAUME-UNI							
Rahman, 2007	CS familiaux	923	49 ans	Séquençage direct complet	10 cas (1,1 %) Voir tableau 3	Plusieurs mutations faux sens	Troncation et CS; p = 0,0004. Risque de CS (vs non muté) OR : 2,3; p = 0,0025
	Témoins	1084	48 ans		0 cas		
RUSSIE							
Bogdanova, 2011	CS synchrone (n = 16) CS métachrone (n = 29) 44 % histoire familiale	16 29	53 ans (30-77) 47 ans (25-77)	HRM + séq. PCR allèle spécifique	R414X (1,1 %) Q921X (1,1 %)	0 cas	s. o.

Abréviations : CCI : carcinome canalaire infiltrant, CF : canadienne-française, CO : cancer de l'ovaire, CS : cancer du sein, CSGE : *Conformation Sensitive Gel Electrophoresis*⁵; CSH : cancer du sein chez l'homme; FAM. : familial; HRM : *High-resolution melting* (comparaison des courbes de dénaturation thermique des produits d'amplification); MLPA : *Multiplex-ligation-dependent probe amplification* (recherche de délétions ou de duplications d'exons); ND : non disponible; OR : Odds-ratio; PCR : *Polymerase chain reaction*; s. o. : sans objet; Séq. : séquençage.

* BRCAPRO est un programme informatique qui permet de calculer la probabilité individuelle d'être porteur d'une mutation délétère de *BRCA1* et/ou de *BRCA2* sur la base de l'histoire personnelle et familiale (1^{er} et 2^e degré) de cancer du sein et de l'ovaire [Parmigiani *et al.*, 1998].

**Extension d'amorce (hybridation d'une amorce en amont de la position à vérifier et mini réaction de séquençage afin de déterminer le nucléotide présent à la position d'intérêt).

5. Technique qui permet de détecter les mutations par la présence de mésappariements qui influent sur la mobilité de l'ADN double brin hétéroduplexe dans des conditions précises d'électrophorèse.

Tableau 4 Allèles pathogéniques de *PALB2* identifiés dans des cas de cancer du sein ou du pancréas héréditaires

ALLÈLE PALB2	ORIGINE	ÂGE CAS INDEX (ANS)	TYPE DE CANCER	STATUT ER, PR, HER2	AUTRES CANCERS CAS INDEX	HISTOIRE FAMILIALE NOMBRE ET ÂGE	RÉFÉRENCE
L24fsX	ITA	56	CS	s. o.	non	2 CS < 50; 1 CS bi 70; 1 CP 62	Peterlongo 2011
S58fsX	ÉU	60	CP	s. o.	non	3 CS 40, 50, 80 1 CP 40	Jones 2009
Q60RfsX	ALL	46	CCI	++-	non, dcd 51	1 CS+CO 60, 70	Hellebrand 2011
Q66X	AUS	43	CCI	++ND	ND	7 CS	Teo 2013
C77fsX	GBT	39	CCI	++ND	2 CCI 42, 60	2 CS 56, 64	Tischkowitz 2007
S168X	ALL	39	CCIS	--ND	non, dcd 45	1 CS 61	Hellebrand 2011
R170fsX	POL	53	CCI	---	non	2 CS 68, 74	Dansonka- Mieszkowska 2010
		47	Med	---	non	1 CS 36	
		44	CCI bi	++-	non	ND	
		62	CCi	---	non	1 CS 42	
	ALL	63	LOB +CCI	++ND	non	non	Bogdanova 2011
	EUR	58	CP	s. o.	non	1 CP 68, 1CS 65	Slater 2010
V233fsX	GBT	42	CCI	---	non	non	Sluiter 2009
S254lfsX	AFA	45	CCI	+++/-	non	1 CS 50	Zheng 2012
Q251X	CHN	34	CCI	+++	non	non	Cao 2009
		32	CCI	+++	non	non	
Q343fsX	ITA	33	CS bi	ND	CS 49	4 CS 47 (2), 77, ND 1 CP 73	Peterlongo 2011
Q350fsX	CHN	44	LOB	++	non	1 CS 44	Cao 2009
K353lfsX	ESP	54	CCI	---	non	1 CS 49; 1 CSH 78	Garcia 2009
R414X	EUR	70	CP	s. o.	non	3 CP 39, 54, 65 2 CS 39, 53	Slater 2010
	RUS	66	CCI	++ND	Paget 70	1 CS ND	Bogdanova 2011
	ALL	43	CCSI	--ND	non, dcd 60	2 CS 64, 75 CS bi 42 + CO 50	Hellebrand 2011
L451fsX	ITA	52	CCI	++ND	non	1 CS 39	Balia 2010
T494LfsX	AFA	36	CCI	++ND	non	4 CS ≤ 50, 1 CS 68 1 CS+CO 58+72	Zheng 2012

ALLÈLE PALB2	ORIGINE	ÂGE CAS INDEX (ANS)	TYPE DE CANCER	STATUT ER, PR, HER2	AUTRES CANCERS CAS INDEX	HISTOIRE FAMILIALE NOMBRE ET ÂGE	RÉFÉRENCE
L531fsX	FIN	41	CS	++-	non	1 CS 80	Erkko 2007
		44	CS	---	non	1 CS 56	
		56	CS	+++	non	1 CS 40	
		48	CS	++-	non	2 CS 39, 46	
		63	CS bi	+++	CS 64	2 CS 44, 73	
		39	CS	++-	non	1 CS 69	
		41	CS	++-	non	1 CS 70	
L531CfsX	ND	47	CCI Med	--ND	ND	2 CS 63, 70	Tischkowitz 2012
E545X	ALL	83	Bi, CCI	--ND	non	non	Bogdanova 2011
E650fsX	AUS	42	LOB	++-	ND	7 CS ND	Teo 2013
D715EfsX	ALL	44	CCI	++ND	non, dcd 58	2 CS 38, 58 1 CO 46	Hellebrand 2011
R753X	ITA	60	CS	ND	non	4 CS 31, 46, 60, 64	Papi 2010
	ALL	33	CS	--ND	non, dcd 35	2 CS 43, 63	Hellebrand 2011
Q775X	CNF	54	CCI	++-	ND	6 CS (3 ≤ 50)	Foulkes 2007
	CNF	49	CCI	---	CCIS 49	2 CS ≤ 60 ans	Foulkes 2007
	CNF	36	CCI	---	ND	1 CS 62	Foulkes 2007
	CNF	45	CCI	ND	ND	6 CS (tous ≤ 55)	Foulkes 2007
	CNF	39	CCI	ND	CCI 42	4 CS 41, 52, 77, 82	Tischkowitz 2013
G796X	GBT	32	CS	ND	non	2 CS 51, 72	Rahman 2007
T841fsX	ND	29	CCI	++ND	CLI bi 46	7 CS (tous > 20)	Tischkowitz 2007
Q921X	RUS	48	Bi, CCI	+--ND	non	1 CS ND	Bogdanova 2011
Q988X	ALL	45 47 ¹	CCIS CS	ND --ND	non, dcd 50 non, dcd 50	1 CS bi 57 et 60 1 CS 66	Hellebrand 2011
A995fsX	AUS	45	CCI	ND	ND	2 CS bi et 3 CS	Teo 2013
	GBT	51	CS	ND	non	2 CS 49, ND 1 CSH 37	Rahman 2007
F1016LfsX	AFA	60	CCI	--ND	non, dcd 64	non	Zheng 2012
N1039fsX	EUR	ND	CP	s. o.	ND	2 CP 56, 64 2 CS 56, 60	Slater 2010

ALLÈLE PALB2	ORIGINE	ÂGE CAS INDEX (ANS)	TYPE DE CANCER	STATUT ER, PR, HER2	AUTRES CANCERS CAS INDEX	HISTOIRE FAMILIALE NOMBRE ET ÂGE	RÉFÉRENCE
	ÉU	60	CP	s. o.	Prostate 60	1CP 70; 1CS 60; 1 CS+CP 50, 70	Jones 2009
	GBT	28	CS	ND	non	2 CS 29, ?	Rahman 2007
		50	CS	ND	non	2 CS 55, 57	
		55	CS	ND	non	3 CS 50, 59, 67	
W1038X	ND	46	CCI	++ND	non	1 CS 55	Tischkowitz 2012
	AUS	37	CCI	ND	non	5 CS 40-55; 2 CS > 65; 1 CS bi 36 + 45	Southey 2010
		27	CCI	ND	ND	4 CS 34, 35, 50, 75	
	GBT	43	CS	ND	non	3 CS 56 (2), 70	Rahman 2007
		49	CS	ND	non	4 CS 35, 61, 81, 83	
R1086X	CAN	74	CP	s. o.	non	2 CP 59, 69	Grant 2013
G1166fsX	ITA	39	CS	ND	non	3 CS 48-60; 1 CS bi 39 et 44; 1 CP 62	Peterlongo 2011
Y1183X	ND	53	CCI	++ND	ND	2 CS 65, 68	Tischkowitz 2012
	GBT	42	CS	ND	non	3 CS 33 (2), 38	Rahman 2007
		56	CS	ND	Mélanome 47	3 CS 25, 28, 63	
		40	CS	ND	non	3 CS 32, 47, 54	
48 + 1G > C	ALL	63	CS	++-	non, dcd 70	2 CS 64, 90	Hellebrand 2011
2835 - 1G > C	ND	46	CCI	--ND	ND	1 CS 78	Tischkowitz 2012
3202 + 1G > C	ND	38	CLI	++ND	ND	2 CS 75, 78	Tischkowitz 2012
Δ ex. 7-11	ESP	70	CS bi	ND	ND	3 CS > 55; 1 CSH 75	Blanco 2012
Δ ex. 12-13	CAN	61	CP	s. o.	CS 47	1 CP 83	Tischkowitz 2009

Abréviations : AFA : afro-américain; ALL : Allemagne; AUS : Australie; bi : bilatérale; CAN : Canada; CCI : carcinome canalaire infiltrant; CHN : Chine; CNF : canadien-français; CLI : carcinome lobulaire infiltrant; CLIS : carcinome lobulaire in situ; CO : cancer de l’ovaire; CP : cancer du pancréas; CS : cancer du sein; CSH : cancer du sein chez l’homme; dcd : décédé; ESP : Espagne; ÉU : États-Unis; EUR : Europe; FIN : Finlande; GBT : Grande-Bretagne; ITA : Italie; Med : médullaire; ND : non disponible; POL : Pologne; RUS : Russie; s. o. : sans objet.

1 Sœurs jumelles.

5.2 Validité clinique

Le concept de validité clinique repose sur la comparaison des résultats du test avec la présence ou non d’un cancer, c’est-à-dire l’expression clinique d’une mutation de *PALB2*.

Dans le cas des analyses moléculaires présentées ici, l'origine ethnique, le nombre de cas atteints dans une même famille et les méthodes employées pour sélectionner les cas sont trop différents pour extrapoler des données classiques de validité clinique, qui reposent davantage sur la validité analytique des méthodes [AÉTMIS, 2006]. De plus, la distribution des mutations sur toute la longueur de la séquence de *PALB2* de même que la nature de celles-ci (truncation, délétion, faux sens, etc.) font en sorte que chacune des mutations devrait être étudiée indépendamment. Toutefois, tel que présenté à la section précédente, l'association clinique entre certaines mutations récurrentes à l'intérieur de populations précises est bien documentée.

5.3 Validité analytique (ou technique)

Aucune étude visant directement *PALB2* n'a été repérée concernant la validité technique du RFLP ou du HRM. Le RFLP est une méthode de génotypage établie. Le HRM est une méthode nouvelle qui tend à démontrer certains avantages par rapport au RFLP (tableau 4). Les deux méthodes sont largement utilisées relativement à l'étude d'autres gènes associés au cancer du sein comme *BRCA1/2* [Berzina *et al.*, 2013].

Tableau 5 Exemples d'études ayant comparé le HRM et le RFLP comme méthodes de génotypage

ÉTUDE	CONTEXTE	GÈNE (ALLÈLE)	COMPARAISON HRM VS RFLP		
			MÉTHODE EXPÉRIMENTALE	RÉFÉRENCE	CONCLUSION
Ono, 2012	Sensibilité et limite de détection dans un mélange complexe	JAK2 (V617F)	RFLP HRM	s. o.	Sensibilité et limite de détection comparables (1 à 5 %). Spécificité meilleure pour RFLP HRM plus rapide.
He, 2012	Mise au point d'un essai HRM (n = 12)	FGFR3	HRM	RFLP	Concordance parfaite. HRM plus rapide, plus simple et moins coûteux
Pereyra, 2012	Recherche de polymorphismes de gènes de l'inflammation associés à la naissance prématurée (n = 109)	TLR4, IL6, IL1 beta et IL12RB	HRM	RFLP	Précision du HRM 107/109. HRM plus rapide et moins coûteux que RFLP
Cao, 2011	Mise au point d'un essai HRM	JAK2 (V617F)	HRM	RFLP	Concordance élevée
Maltese, 2009	Recherche de polymorphismes du récepteur des glucocorticoïdes	ER22/23EK BclI, N363S	HRM	RFLP	Concordance parfaite. HRM plus rapide, plus simple, moins coûteux et utilisable en haut débit.

Nguyen-Dumont, 2009	Recherche de polymorphismes rares (cancer du sein, n = 1356)	ATM	HRM +séqu. SSCP ou dHPLC + séq.	Séqu. direct complet	Le HRM améliore significativement la sensibilité pour les allèles rares et réduit les coûts de séquençage.
---------------------	--	-----	---------------------------------	----------------------	--

Reproductibilité

Génotypage par RFLP de 10 souches cliniques de *M. tuberculosis*. La reproductibilité varie entre 94 et 100 % selon les gènes [Kremer *et al.*, 1999] .

Sensibilité analytique

Détection de mutations dans *BRCA1* et *BRCA2* (revue systématique) : sensibilité de 100 % (16 échantillons) pour les techniques dérivant de l'activité des enzymes de restriction [Gerhardus *et al.*, 2007].

Spécificité analytique

Détection de mutations dans *BRCA1* et *BRCA2* (revue systématique). Spécificité de 100 % (4 échantillons) pour les techniques dérivant de l'activité des enzymes de restriction [Gerhardus *et al.*, 2007]..

Concordance

Recherche de la mutation G20210 gène de la prothrombine par RFLP sur 205 échantillons. Concordance avec PCR en temps réel : 100 % confirmée par séquençage [Huber *et al.*, 2000].

Recherche de mutations dans KRAS par HRM et séquençage direct; concordance de 94,8 % entre les deux méthodes [Akiyoshi *et al.*, 2013].

5.4 Recommandations d'autres organismes

National Institute for Health and Care Excellence (*Familial Breast Cancer*, juin 2013)

Aucune mention concernant *PALB2*. Par contre, les personnes à risque d'être porteuses d'une mutation dans *BRCA1* ou *BRCA2* devraient être orientées à une clinique spécialisée en génétique.

La recherche d'une mutation ou le criblage d'un gène (p. ex. : *BRCA1*, *BRCA2* ou *TP53*) devraient être réalisés par une méthode se rapprochant le plus possible d'une sensibilité de 100 % pour la mise en évidence des altérations de la séquence codante. Tout le gène devrait être criblé.

National Comprehensive Cancer Network (Genetic/Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian; V4. 2013)

PALB2 est mentionné comme un gène faisant partie des possibilités d'évaluation en clinique spécialisée de génétique. Toutefois, le comité ne s'est pas penché sur l'importance de ce gène en raison du risque et de la pénétrance modéré.

National Comprehensive Cancer Network (Pancreatic Adenocarcinoma V1. 2013)

Le groupe recommande l'utilisation de la gemcitabine + cisplatine pour les patients atteints d'un cancer du pancréas héréditaire métastatique et chez qui une mutation de *PALB2* a été démontrée (recommandation 2A).

6 RÉPERCUSSIONS POSSIBLES DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

6.1 Effet sur les ressources matérielles et humaines

La recherche de mutations par la méthode HRM suivie d'un séquençage ciblé comparativement à la recherche d'un seul allèle par RFLP permet un meilleur balayage mutationnel de *PALB2*. Une méthode de criblage comme le HRM est recommandée lorsque le coût du séquençage direct est excessif.

6.2 Conséquences économiques de l'introduction de l'analyse dans le système de santé et de services sociaux québécois

Faibles conséquences en raison de la rareté des cas. Au Québec, l'incidence du cancer du sein est estimée à 6000 cas par année. Environ 20 % de ces cas sont considérés comme ayant une origine héréditaire (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* et autres), soit environ 1200 cas). Selon les données présentées ici, 1 % des cas seraient attribuables à une mutation de *PALB2*, soit environ 120 analyses par année.

Concernant le cancer du pancréas, on prévoit environ 1250 nouveaux diagnostics par année, dont une centaine de cas auraient une histoire familiale de cancer du pancréas, soit 5 à 10 % des cas.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique)

Les mutations pathogéniques de *PALB2* ont une pénétrance variable. Hormis quelques mutations dont la pathogénie est sans équivoque, il est difficile, en ce qui concerne certains allèles rares, d'établir le lien causal sans étudier l'histoire familiale d'un cas identifié et de rechercher la même variante parmi les autres cas atteints et parmi les personnes à risque. De plus, relativement aux cas de cancer (sein, ovaire, pancréas) pour lesquels la suspicion d'un lien héréditaire est élevée, l'exclusion d'une mutation fondatrice pour *PALB2* (Q775X, par exemple) n'exclut ni la présence d'une mutation autre du même gène ni la présence d'une mutation pathogénique dans un autre gène (*BRCA1/2*, *ATM*, *RAD51*, *TP53*, *CHK2*, etc.).

7 EN BREF

7.1 Pertinence clinique : pour les cas familiaux où *BRCA1/2* ne sont pas en cause.

7.2 Validité clinique : mutations pathogéniques bien décrites (pénétrance des allèles variables).

7.3 Validité analytique

RFLP est une technique établie. Le HRM est validé et permet une meilleure couverture du gène.

7.4 Recommandations d'autres organismes

Pas encore établie; consultations génétiques spécialisées recommandées.

8 AVIS EN BREF DE L'INESSS

a) Cancer du sein et du pancréas – Recherche de l'allèle Q775X du gène *PALB2* par RFLP

Le statut de la technologie diagnostique

- ☐ Établie
- ☒ Innovatrice : la RFLP est une technique établie, mais elle est innovatrice pour la recherche de l'allèle Q775X du gène *PALB2*.
- ☐ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS

- ☐ Avis de recommandation d'introduction
- ☐ Avis de refus d'introduction
- ☒ Avis de réévaluation

L'utilité clinique et les conséquences des résultats sur le suivi des patients ne sont pas assez documentées. Les données disponibles sur la performance analytique sont minimales.

Une réévaluation sera faite lorsque le requérant aura fourni :

- des données additionnelles sur les résultats de validité technique obtenus dans son laboratoire*
- plus de détails sur la technique*
- un algorithme décisionnel.*

Recommandation additionnelle

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs dans le cas d'un besoin de vigilance

b) Cancer du sein et du pancréas – Recherche de mutations du gène
PALB2 par HRM et séquençage direct

Le statut de la technologie diagnostique

- ☐ Établie
- ☐ Innovatrice
- ☒ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS

- ☐ Avis de recommandation d'introduction
- ☒ Avis de refus d'introduction

La validité analytique pour la recherche de mutations du gène PALB2 par HRM et séquençage direct n'est pas documentée.

Le séquençage permet d'identifier de nouvelles mutations. Or, il n'y a pas de données sur l'importance clinique (pénétrance) pour la majorité des nouvelles mutations répertoriées.

- ☐ Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs dans le cas d'un besoin de vigilance

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux (AÉTMIS). Contribution des analyses moléculaires des gènes BRCA1/2 à l'évaluation du risque de prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire : rapport sommaire. Rapport rédigé par Julie Tranchemontagne, Lucy Boothroyd et Ingeborg Blancquaert. Montréal, Qc : AÉTMIS; 2006.
- Akiyoshi K, Yamada Y, Honma Y, Iwasa S, Kato K, Hamaguchi T, et al. KRAS mutations in patients with colorectal cancer as detected by high-resolution melting analysis and direct sequencing. *Anticancer Res* 2013;33(5):2129-34.
- Apostolou P et Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013;2013:747318.
- Balia C, Sensi E, Lombardi G, Roncella M, Bevilacqua G, Caligo MA. PALB2: A novel inactivating mutation in a Italian breast cancer family. *Fam Cancer* 2010;9(4):531-6.
- Balmaña J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi31-4.
- Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer--current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(8):445-53.
- Berzina D, Nakazawa-Miklasevica M, Zestkova J, Aksenoka K, Irmejs A, Gardovskis A, et al. BRCA1/2 mutation screening in high-risk breast/ovarian cancer families and sporadic cancer patient surveilling for hidden high-risk families. *BMC Med Genet* 2013;14:61.
- Blanco A, de la Hoya M, Balmana J, Ramon y Cajal T, Teule A, Miramar MD, et al. Detection of a large rearrangement in PALB2 in spanish breast cancer families with male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(1):307-15.
- Bogdanova N, Sokolenko AP, Iyevleva AG, Abysheva SN, Blaut M, Bremer M, et al. PALB2 mutations in german and russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):545-50.
- Breast cancer linkage consortium (BCLC). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310-6.
- Buisson R, Dion-Cote AM, Coulombe Y, Launay H, Cai H, Stasiak AZ, et al. Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination. *Nat Struct Mol Biol* 2010;17(10):1247-54.
- Buisson R et Masson JY. Fonction des supprimeurs de tumeur PALB2 et BRCA2 dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN. *Med Sci (Paris)* 2013;29(3):301-7.
- Cao AY, Huang J, Hu Z, Li WF, Ma ZL, Tang LL, et al. The prevalence of PALB2 germline mutations in BRCA1/BRCA2 negative chinese women with early onset breast cancer or affected relatives. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(3):457-62.
- Cao HC, Lin J, Qian J, Yao DM, Li Y, Yang J, et al. Detection of the JAK2 mutation in myeloproliferative neoplasms by asymmetric PCR with unlabeled probe and high-resolution melt analysis. *J Clin Lab Anal* 2011;25(4):300-4.

- Casadei S, Norquist BM, Walsh T, Stray S, Mandell JB, Lee MK, et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. *Cancer Res* 2011;71(6):2222-9.
- Cavallone L, Arcand SL, Maugard CM, Nolet S, Gaboury LA, Mes-Masson AM, et al. Comprehensive BRCA1 and BRCA2 mutation analyses and review of French Canadian families with at least three cases of breast cancer. *Fam Cancer* 2010;9(4):507-17.
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer (CSCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2013. Toronto, ON : CSCC; 2013. Disponible à : http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/publications/Canadian%20Cancer%20Statistics/canadian-cancer-statistics-2013_FR.pdf.
- Cote S, Arcand SL, Royer R, Nolet S, Mes-Masson AM, Ghadirian P, et al. The BRCA2 c.9004G>A (E2002K) [corrected] variant is likely pathogenic and recurs in breast and/or ovarian cancer families of french canadian descent. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(1):333-40.
- Dansonka-Mieszkowska A, Kluska A, Moes J, Dabrowska M, Nowakowska D, Niwinska A, et al. A novel germline PALB2 deletion in polish breast and ovarian cancer patients. *BMC Med Genet* 2010;11:20.
- Ding YC, Steele L, Chu LH, Kelley K, Davis H, John EM, et al. Germline mutations in PALB2 in african-american breast cancer cases. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(1):227-30.
- Ding YC, Steele L, Kuan CJ, Greilac S, Neuhausen SL. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(3):771-8.
- Erkko H, Dowty JG, Nikkila J, Syrjakoski K, Mannermaa A, Pylkas K, et al. Penetrance analysis of the PALB2 c.1592delT founder mutation. *Clin Cancer Res* 2008;14(14):4667-71.
- Erkko H, Xia B, Nikkila J, Schleutker J, Syrjakoski K, Mannermaa A, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature* 2007;446(7133):316-9.
- Foulkes WD, Ghadirian P, Akbari MR, Hamel N, Giroux S, Sabbaghian N, et al. Identification of a novel truncating PALB2 mutation and analysis of its contribution to early-onset breast cancer in french-canadian women. *Breast Cancer Res* 2007;9(6):R83.
- Garcia MJ, Fernandez V, Osorio A, Barroso A, Lloret G, Lázaro C, et al. Analysis of FANCB and FANCN/PALB2 fanconi anemia genes in BRCA1/2-negative Spanish breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(3):545-51.
- Gerhardus A, Schleberger H, Schlegelberger B, Gadzicki D. Diagnostic accuracy of methods for the detection of BRCA1 and BRCA2 mutations: A systematic review. *Eur J Hum Genet* 2007;15(6):619-27.
- Ghadirian P, Robidoux A, Zhang P, Royer R, Akbari M, Zhang S, et al. The contribution of founder mutations to early-onset breast cancer in french-canadian women. *Clin Genet* 2009;76(5):421-6.
- Ghiorzo P, Pensotti V, Fornarini G, Sciallero S, Battistuzzi L, Belli F, et al. Contribution of germline mutations in the BRCA and PALB2 genes to pancreatic cancer in Italy. *Fam Cancer* 2012;11(1):41-7.
- Grant RC, Al-Sukhni W, Borgida AE, Holter S, Kanji ZS, McPherson T, et al. Exome sequencing identifies nonsegregating nonsense ATM and PALB2 variants in familial pancreatic cancer. *Hum Genomics* 2013;7:11.

- Guenard F, Pedneault CS, Ouellette G, Labrie Y, Simard J, Durocher F. Evaluation of the contribution of the three breast cancer susceptibility genes CHEK2, STK11, and PALB2 in non-BRCA1/2 french canadian families with high risk of breast cancer. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14(4):515-26.
- Gunnarsson H, Arason A, Gillanders EM, Agnarsson BA, Johannesdottir G, Johannsson OT, Barkardottir RB. Evidence against PALB2 involvement in Icelandic breast cancer susceptibility. *J Negat Results Biomed* 2008;7:5.
- Harinck F, Kluijt I, van Mil SE, Waisfisz Q, van Os TA, Aalfs CM, et al. Routine testing for PALB2 mutations in familial pancreatic cancer families and breast cancer families with pancreatic cancer is not indicated. *Eur J Hum Genet* 2012;20(5):577-9.
- He X, Xie F, Ren ZR. Rapid detection of G1138A and G1138C mutations of the FGFR3 gene in patients with achondroplasia using high-resolution melting analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16(4):297-301.
- Heikkinen T, Karkkainen H, Aaltonen K, Milne RL, Heikkila P, Aittomaki K, et al. The breast cancer susceptibility mutation PALB2 1592delT is associated with an aggressive tumor phenotype. *Clin Cancer Res* 2009;15(9):3214-22.
- Hellebrand H, Sutter C, Honisch E, Gross E, Wappenschmidt B, Schem C, et al. Germline mutations in the PALB2 gene are population specific and occur with low frequencies in familial breast cancer. *Hum Mutat* 2011;32(6):E2176-88.
- Huber S, McMaster KJ, Voelkerding KV. Analytical evaluation of primer engineered multiplex polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism for detection of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Mol Diagn* 2000;2(3):153-7.
- Izatt L, Greenman J, Hodgson S, Ellis D, Watts S, Scott G, et al. Identification of germline missense mutations and rare allelic variants in the ATM gene in early-onset breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;26(4):286-94.
- Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, Borges M, Zhang X, Parsons DW, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009;324(5924):217.
- Kim JH, Choi DH, Cho DY, Ahn SH, Son BH, Haffty BG. PALB2 mutations 1592delT and 229delT are not present in korean breast cancer patients negative for BRCA1 and BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):303-6.
- Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, Haas WH, Hermans PW, Martin C, et al. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of Mycobacterium tuberculosis complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. *J Clin Microbiol* 1999;37(8):2607-18.
- Kuusisto KM, Bebel A, Vihinen M, Schleutker J, Sallinen SL. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and/or ovarian cancer individuals. *Breast Cancer Res* 2011;13(1):R20.
- Laloo F et Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet* 2012;82(2):105-14.
- Maltese P, Canestrari E, Palma L, Ruzzo A, Corini F, Menotta M, et al. High resolution melting (HRM) analysis for the detection of ER22/23EK, BclI, and N363S polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;113(3-5):269-74.

- Maxwell KN et Domchek SM. Familial breast cancer risk. *Curr Breast Cancer Rep* 2013;5(3):170-82.
- McInerney NM, Miller N, Rowan A, Collieran G, Barclay E, Curran C, et al. Evaluation of variants in the CHEK2, BRIP1 and PALB2 genes in an Irish breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(1):203-10.
- Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*) 1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002;31(1):55-9.
- Nguyen-Dumont T, Calvez-Kelm FL, Forey N, McKay-Chopin S, Garritano S, Gioia-Patricola L, et al. Description and validation of high-throughput simultaneous genotyping and mutation scanning by high-resolution melting curve analysis. *Hum Mutat* 2009;30(6):884-90.
- Ono A, Okuhashi Y, Takahashi Y, Itoh M, Nara N, Tohda S. Advantages of the quenching probe method over other PCR-based methods for detection of the JAK2 V617F mutation. *Oncol Lett* 2012;4(2):205-8.
- Papi L, Putignano AL, Congregati C, Piaceri I, Zanna I, Sera F, et al. A PALB2 germline mutation associated with hereditary breast cancer in Italy. *Fam Cancer* 2010;9(2):181-5.
- Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62(1):145-58.
- Pereyra S, Velazquez T, Bertoni B, Sapiro R. Rapid multiplex high resolution melting method to analyze inflammatory related SNPs in preterm birth. *BMC Res Notes* 2012;5:69.
- Peterlongo P, Catucci I, Pasquini G, Verderio P, Peissel B, Barile M, et al. PALB2 germline mutations in familial breast cancer cases with personal and family history of pancreatic cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(3):825-8.
- Pylkas K, Erkkö H, Nikkila J, Solyom S, Winqvist R. Analysis of large deletions in BRCA1, BRCA2 and PALB2 genes in Finnish breast and ovarian cancer families. *BMC Cancer* 2008;8:146.
- Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, Renwick A, Elliott A, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2007;39(2):165-7.
- Schneider R, Slater EP, Sina M, Habbe N, Fendrich V, Matthai E, et al. German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience. *Fam Cancer* 2011;10(2):323-30.
- Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38(11):1239-41.
- Silvestri V, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Bianchi S, et al. PALB2 mutations in male breast cancer: a population-based study in Central Italy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):299-301.
- Slater EP, Langer P, Niemczyk E, Strauch K, Butler J, Habbe N, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet* 2010;78(5):490-4.
- Sluiter M, Mew S, van Rensburg EJ. PALB2 sequence variants in young south african breast cancer patients. *Fam Cancer* 2009;8(4):347-53.

- Southey MC, Teo ZL, Dowty JG, Odefrey FA, Park DJ, Tischkowitz M, et al. A PALB2 mutation associated with high risk of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R109.
- Southey MC, Teo ZL, Winship I. PALB2 and breast cancer: ready for clinical translation! *Appl Clin Genet* 2013;6:43-52.
- Teo ZL, Park DJ, Provenzano E, Chatfield CA, Odefrey FA, Nguyen-Dumont T, et al. Prevalence of PALB2 mutations in Australasian multiple-case breast cancer families. *Breast Cancer Res* 2013;15(1):R17.
- Tischkowitz M, Capanu M, Sabbaghian N, Li L, Liang X, Vallee MP, et al. Rare germline mutations in PALB2 and breast cancer risk: a population-based study. *Hum Mutat* 2012;33(4):674-80.
- Tischkowitz M, Sabbaghian N, Hamel N, Pouchet C, Foulkes WD, Mes-Masson AM, et al. Contribution of the PALB2 c.2323C>T [p.Q775X] founder mutation in well-defined breast and/or ovarian cancer families and unselected ovarian cancer cases of French Canadian descent. *BMC Med Genet* 2013;14:5.
- Tischkowitz M, Xia B, Sabbaghian N, Reis-Filho JS, Hamel N, Li G, et al. Analysis of PALB2/FANCN-associated breast cancer families. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(16):6788-93.
- Tischkowitz MD, Sabbaghian N, Hamel N, Borgida A, Rosner C, Taherian N, et al. Analysis of the gene coding for the BRCA2-interacting protein PALB2 in familial and sporadic pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137(3):1183-6.
- van der Heiden IP, van der Werf M, Lindemans J, van Schaik RH. Sequencing: not always the "gold standard". *Clin Chem* 2004;50(1):248-9.
- Villarroel MC, Rajeshkumar NV, Garrido-Laguna I, De Jesus-Acosta A, Jones S, Maitra A, et al. Personalizing cancer treatment in the age of global genomic analyses: PALB2 gene mutations and the response to DNA damaging agents in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2011;10(1):3-8.
- Wong MW, Nordfors C, Mossman D, Pecanpetelovska G, Avery-Kiejda KA, Talseth-Palmer B, et al. BRIP1, PALB2, and RAD51C mutation analysis reveals their relative importance as genetic susceptibility factors for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(3):853-9.
- Zheng Y, Zhang J, Niu Q, Huo D, Olopade OI. Novel germline PALB2 truncating mutations in African American breast cancer patients. *Cancer* 2012;118(5):1362-70.