

Prédisposition liée à une mutation constitutionnelle des gènes *RAD51C* et *RAD51D*

Dans l'état actuel des connaissances, les recommandations concernant les gènes *RAD51C* et *RAD51D* sont identiques, mais distinctes de celles du gène *RAD51B*

1. Etat des connaissances

1. 1. Risque de cancer du sein (CS) associé aux gènes *RAD51C* et *RAD51D*

Les études estimant le risque de CS chez les femmes porteuses de mutations des gènes *RAD51C* et *RAD51D* ne rapportent pas de sur risque par rapport à celui connu en population générale.

Pelttari LM and al, *RAD51C* is a susceptibility gene for ovarian cancer, *Human Mol Genet*, 2011: 768 familles, 409 cas non sélectionnés, 1279 témoins.

Liisa M Pelttari and al, A Finnish founder mutation in *RAD51D*: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *J Med Genet* 2012: 392 familles HBOC, 1540 CS non sélectionnés, 541 CO, 1287 témoins, 1094 cas de cancers de prostate (189 familiaux + 815 témoins), 980 cas de cancers colorectaux.

Jun Li and al, Targeted massively parallel sequencing of a panel of putative breast cancer susceptibility genes in a large cohort of multiple-case breast and ovarian cancer families, *J Med Genet* 2016: 684 index, analyses de ségrégation.

1. 2. Risque de cancer de l'ovaire (CO) associé aux gènes *RAD51C* et *RAD51D*

Les études estimant le risque de CO chez les femmes porteuses de mutations des gènes *RAD51C* et *RAD51D* rapportent un sur risque du même ordre que celui connu pour le gène *BRCA2*. Les études de référence (Loveday) ont été réalisées selon une méthodologie adaptée et sont de puissance suffisante pour considérer les niveaux de risque rapporté comme informatif.

Chey Loveday and al, Germline mutations in *RAD51C* confer susceptibility to ovarian cancer, *Nature Genetics* 2012: 1132 familles, 272 cancers de l'ovaire, 1156 témoins. Risque relatif RR 5.88 (IC 2.91-11.88 $p=7.65 \times 10^{-7}$). Risque cumulé RC à 80 ans: 9%.

Chey Loveday, Germline mutations in *RAD51D* confer susceptibility to ovarian cancer; *Nature Genetics* 2011: OR 6.3 (IC 2.89-13.85, $p=4.8 \times 10^{-6}$), 911 familles, 1060 contrôles.

Song H et al, Contribution of germline mutations in the *RAD51B*, *RAD51C* and *RAD51D* genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol* 2015. Etude cas-témoins, 3447 cas, 3812 témoins, OR 5.2 (IC 1.1-2.4 $p=0.035$); pour les CO séreux OR 7.4 (IC 1.6-35 $p=0.11$)

Pelttari LM and al, *RAD51C* is a susceptibility gene for ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2011. Population de femmes atteintes de CO non sélectionnées; OR: 6.31 (IC 1.25-34.6 $p=0.033$).

Liisa M Pelttari and al, *J Med Genet* 2012 (voir supra 1.1)

Sopik V. and al, Genetic testing for RAD51C mutations in the clinic and community Clin Genet 2015.
Revue de la littérature de CO toutes histologies avec un âge moyen au diagnostic de 60 ans: gène à pénétrance modérée, RC de 9%.

1. 3. Autres risques de cancer

Pas de notion de sur risque étudié notamment pour les cancers de la prostate et du colon.

En conséquence il est établi que le niveau de risque de CO chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes *RAD51C* ou *RAD51D* est considéré comme élevé.

2. Avis concernant l'inclusion du gène *RAD51C* dans le panel HBOC

En l'état actuel des connaissances, il existe un risque élevé de CO chez les femmes qui seraient identifiées porteuses d'une mutation des gènes *RAD51C* ou *RAD51D* dans le cadre d'une analyse pour un syndrome HBOC.

En raison d'une utilité clinique reconnue, les gènes *RAD51C* et *RAD51D* sont inclus dans le panel de gènes HBOC.

3. Recommandations

3.1. Indications d'analyse des gènes *RAD51C* et *RAD51D*

L'analyse des gènes *RAD51C* et *RAD51D* est réalisée devant tout contexte personnel ou familial de CO 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 CO pour identifier deux groupes de femmes justifiant de prises en charge différentes (cf. ci-dessous 3.4 et 3.5).

3.2. Prise en charge mammaire des femmes identifiées porteuses de la mutation familiale des gènes *RAD51C* ou *RAD51D*

Prise en charge mammaire selon l'histoire familiale de CS dans le cadre du référentiel HAS 2014

3.3. Prise en charge mammaire des femmes identifiées non porteuses de la mutation familiale des gènes *RAD51C* ou *RAD51DC*

Prise en charge mammaire selon l'histoire familiale de CS dans le cadre du référentiel HAS 2014

3.4. Prise en charge ovarienne des femmes identifiées porteuses de la mutation familiale des gènes *RAD51C* ou *RAD51D*

Recommandation d'annexectomie prophylactique bilatérale à partir de 45 ans, l'âge étant adapté à l'histoire familiale de cancers de l'ovaire en cas de cancer de l'ovaire précoce, à valider en RCP

3.5. Prise en charge ovarienne des femmes identifiées non porteuses de la mutation familiale des gènes *RAD51C* ou *RAD51D*

Pas d'indication d'annexectomie prophylactique bilatérale.

4. Autres préconisations et perspectives

- * Inclusion dans le programme de recherche « Tumospéc » pour approfondir l'estimation des risques de cancer dans les familles HBOC.
- * Importance de la veille bibliographique.