



HAL
open science

Étude rétrospective des toxicités aiguës et tardives de la radiothérapie adjuvante mammaire au sein d'une cohorte de patientes présentant un variant hétérozygote rare du gène ATM

Rayan Bensenane

► To cite this version:

Rayan Bensenane. Étude rétrospective des toxicités aiguës et tardives de la radiothérapie adjuvante mammaire au sein d'une cohorte de patientes présentant un variant hétérozygote rare du gène ATM. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04684982

HAL Id: dumas-04684982

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04684982v1>

Submitted on 3 Sep 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2024

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 08/04/2024

Par

Rayan BENSENANE

**Etude rétrospective des toxicités aiguës et tardives de la
radiothérapie adjuvante mammaire au sein d'une cohorte de
patientes présentant un variant hétérozygote rare du gène *ATM***

Dirigée par Mme la Professeure Youlia Kirova

JURY

Mme la Professeure Florence Huguet

Présidente

Mme la Professeure Youlia Kirova

Directrice

Mme la Professeure Dominique Stoppa-Lyonnet

Membre du jury

Mme la Professeure Catherine Durdux

Membre du jury

M. le Docteur Arnaud Beddok

Membre du jury

Remerciements

Aux membres du jury

À Madame la Professeure Youlia Kirova et au Docteur Arnaud Beddok, je vous remercie tous deux de m'avoir proposé un sujet de thèse ô combien intéressant, et d'avoir su m'encadrer tout au long de ce travail de par vos conseils et votre investissement sans faille.

À Madame la Professeure Florence Huguet, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Soyez assurée de ma reconnaissance envers vos enseignements à la fois riches et inspirants, tant d'un point de vue médical qu'humain.

À Madame la Professeure Dominique Stoppa-Lyonnet, je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'apporter votre expérience à la critique de mon travail et vous prie d'accepter ma respectueuse considération.

À Madame la Professeure Catherine Durdux, je vous remercie pour la bienveillance ressentie au sein de votre service ainsi que la qualité de la transmission de votre savoir. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

Aux équipes qui m'ont formé

Je tiens d'abord à remercier en particulier le Docteur Radouane El Ayachy, pour l'apport pédagogique majeur et le dévouement qu'il a su apporter tout au long de ma formation d'interne. Merci également au reste de l'équipe de radiothérapie de l'Institut Curie Paris pour leur investissement dans l'enseignement prodigué aux internes.

Je remercie profondément l'équipe de Radiothérapie de l'hôpital Tenon et notamment le Docteur Durand et le Dr Monnier qui, de par leur passion et leur partage d'expérience, m'ont conforté dans mon choix de spécialité.

Je remercie l'ensemble de l'équipe de radiothérapie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou pour la qualité de leurs enseignements et l'honneur d'avoir pu m'épanouir au sein de cette équipe.

Je souhaite remercier l'ensemble des membres de l'équipe de curiethérapie de l'Institut Gustave Roussy qui ont su me faire partager leurs expériences ô combien enrichissantes et leur joie de vivre au quotidien.

Merci à tous les encadrants qui jouent un rôle clé depuis le début de l'apprentissage de ma future vie professionnelle, tant d'un point de vue des échanges personnels que de la transmission de leur passion de ce métier : le Dr Geiss en premier, le Dr Toussaint, le Dr Massiani, le Pr Huguet, le Dr Monnier, le Dr Durand, le Dr Cojean-Zelek, le Dr Cochereau, le Dr Abassi, le Dr Lahmi, le Dr Porte, le Dr Limkin, le Dr Terlizzi, le Pr Blanchard, le Dr Espenel et le Dr Strauss. Vous m'avez tous apporté quelque chose que j'espère un jour pouvoir retransmettre dans ma pratique future.

Merci aux équipes paramédicales, infirmiers, aides-soignants, manipulateurs en radiologie/radiothérapie, sans qui la prise en charge des patientes ne serait pas possible.

À tous mes co-internes, dont l'amitié sans faille et l'affection dont vous m'avez entouré tout au long de ces années resteront à jamais gravées en moi.

À mes proches

À mes parents, sans qui rien n'aurait été possible. Merci pour votre amour perpétuel, votre soutien inconditionnel et l'assurance que rien ne peut m'arriver tant que vous êtes à mes côtés.

À ma sœur, qui malgré la distance physique, garde une place de choix dans mon cœur.

À mes amis depuis toujours, merci pour votre soutien sans faille.

À ma future femme, Charlotte, merci de partager ma vie au quotidien la rendant ô combien plus belle, et ce pour de longues années à venir.

Résumé et indexation en français

Etude rétrospective des toxicités aiguës et tardives de la radiothérapie adjuvante mammaire au sein d'une cohorte de patientes présentant un variant hétérozygote rare du gène *ATM*

Résumé :

Introduction : Le gène *ATM* (Ataxia-Telangiectasia Mutated) est impliqué dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN. Les porteurs de variants pathogènes bi-alléliques présentent une radiosensibilité clinique, mais les résultats sont contradictoires concernant la population porteuse de mutation hétérozygote. L'objectif de cette étude est d'évaluer la survenue de toxicités aiguës et tardives après radiothérapie mammaire au sein d'une population porteuse d'un variant *ATM* hétérozygote rare.

Matériels et méthodes : Cette étude rétrospective a inclus des patientes prise en charge pour un cancer du sein localisé ou localement avancé ayant reçu une radiothérapie (RT) adjuvante entre 2000 et 2014 à l'Institut Curie Paris et qui présentaient un variant rare du gène *ATM* (c-à-d, une mutation *ATM* rare mono-allélique prédite comme pathogène, bénigne ou un variant de signification indéterminée (VSI) pour la survenue d'un cancer du sein et/ou le polymorphisme nucléotidique (SNP) rs1801516 (c.55557G>A; p.Asp1853Asn)).

Résultats : Cinquante patientes (dont neuf avec un variant rare du gène *ATM* et huit avec le SNP rs1801516-GA) ont été incluses. L'âge médian au diagnostic était de 53 ans. 82% des patientes avaient un carcinome infiltrant de type non spécifique (CITNS) et 84% un stade clinique I-IIb. Avec un suivi médian de 13 ans, aucune différence significative n'a été montrée en termes de toxicités aiguës ou tardives, y compris dans le sous-groupe porteur du SNP rs1801516-GA.

Conclusion : La radiothérapie adjuvante mammaire ne semble pas être associée à un surcroît de toxicité à court et long terme chez les porteurs d'un variant hétérozygote rare du gène *ATM*.

Spécialité : [DES Oncologie-radiothérapie](#)

Mots-clés français : [Tumeurs du sein](#), [Radiothérapie](#), [Protéines mutées dans l'ataxie télangiectasie](#), [Polymorphisme de nucléotide simple](#)

Forme ou Genre : fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Résumé et indexation en anglais

Retrospective study of acute and late toxicities after adjuvant breast radiation therapy in a cohort of women with rare *ATM* heterozygous variant

Abstract

Background : Ataxia-Telangiectasia Mutated (*ATM*) gene is implicated in reparation of double strand break of DNA. Carriers of biallelic pathogenic variants deal with clinical radiosensitivity but controversies remain for *ATM* heterozygous mutation carriers. The objective of this study was to evaluate acute and late toxicities in this specific population of rare *ATM* variant carriers facing breast RT.

Material and methods : This retrospective study with selection of women with localized breast cancer treated with adjuvant radiation therapy (RT) between 2000 and 2014 at Institute Curie Paris and for who rare *ATM* variants (i.e. rare *ATM* monoallelic mutation predicted as pathogenic, benign or variant of unknown signification (VUS) for breast cancer and/or common single nucleotide polymorphism (SNP) rs1801516 (c.55557G>A; p.Asp1853Asn variant)) were searched.

Results : Fifty patients (including nine with an *ATM* predicted pathogenic, VUS or benign variant and eight with heterozygous minor allele A on codon 55557 leading to SNP rs1801516) have been included in this study. Median age at diagnosis was 53 years-old. 82% had an invasive ductal carcinoma and 84% had a clinical stage I-IIB. With a median follow-up of 13 years, no significative difference have been found for acute or late toxicities, even in population carrying SNP rs1801516-GA.

Conclusion : In this study, the adjuvant breast radiotherapy has not been associated with increased early or late toxicities regarding rare *ATM* heterozygous variants carriers.

English keywords:

Breast neoplasms, Radiation therapy, Ataxia telangiectasia mutated proteins, Single nucleotide polymorphism

Publication type: MeSH : Academic Dissertation

Liste des abréviations

- ADN : Acide Désoxy Ribonucléique
- AJCC : American Joint Committee on Cancer
- ARNm : Acide RiboNucléique messenger
- ATM : Ataxie Télangiectasie Mutated
- A-T syndrome : Syndrome Ataxie-Télangiectasie
- C-à-d : c'est-à-dire
- CCIS : Carcinome Canalaire In Situ
- CITNS : Carcinome Infiltrant de Type Non Spécifique
- CJP : Critère de Jugement Principal
- CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant
- CMI : Chaîne Mammaire Interne
- CNA : Chimiothérapie Néoadjuvante
- CT : Chimiothérapie
- CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
- CTV : Clinical Target Volume
- DIBH : Deep Inspiration Breath Hold
- DLI : Décubitus Latéral Isocentrique
- DSB : Double-Strand Break
- DV : Décubitus Ventral
- EBCTCG : Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
- FISH : Fluorescent In Situ Hybridization
- GS : Ganglion Sentinelle
- Gy : Gray
- HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
- HR : Homologous Recombinaison
- HT : Hormonothérapie
- kb : Kilobase

- kDa : Kilo Dalton
- IA : Inhibiteur de l'Aromatase
- IC : Intervalle de Confiance
- Ig : Immunoglobuline
- IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1
- IHC : Immunohistochimie
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- MCD : Mutation Constitutionnelle Délétère
- MRN : MRE11/RAD50/NBS1
- N+ : Atteinte ganglionnaire
- NA : Not Available
- NBS1 : Nijmegen Breakage Syndrome Protein 1
- NCCN : National Comprehensive Cancer Network
- NHEJ : Non-Homologous End Joining
- OAR : Organe à Risque
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PI3Ks : Phosphatidylinositol-3 Kinases
- PIKKs : Phosphatidylinositol-3 Kinase-related Kinases
- PV : Pathogenic Variant
- PPV : Predicted Pathogenic Variant
- RCB : Residual Cancer Burden
- RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
- RCT : Radiochimiothérapie
- RH : Récepteurs Hormonaux
- RR : Risque Relatif
- RT : Radiothérapie
- SG : Survie Globale
- SNP : Single Nucleotide Polymorphism
- TN : Triple Négatif
- V5 : Volume recevant une dose au moins égale à 5 Gy
- V10 : Volume recevant une dose au moins égale à 10 Gy

- VSI : Variant de Signification Indéterminée
- VUS : Variant of Unknown Signification
- WHO : World Health Organization
- WT : Wild-Type
- 3D-CRT : 3D Conformationnal Radiation Therapy

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
RESUME ET INDEXATION EN FRANÇAIS	3
RESUME ET INDEXATION EN ANGLAIS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
TABLE DES MATIERES	8
INTRODUCTION	10
1 : CONTEXTE SCIENTIFIQUE	11
1.1 LE CANCER DU SEIN	11
1.1.1 Incidence et mortalité	11
1.1.2 Histologie	12
1.1.3. Mutations génétiques et cancer du sein	13
1.2 LE GENE ATAXIE-TELANGIECTASIE MUTATED (ATM)	14
1.2.1 Historique et rôles physiologiques.....	14
1.2.2 Le syndrome Ataxie-Télangiectasie (A-T)	16
1.2.2.1 Anomalies neurologiques	16
1.2.2.2 Anomalies cutanéomuqueuses	17
1.2.2.3 Anomalies immunitaires	17
1.2.2.4 Anomalies endocriniennes	18
1.2.3 Cancérogénèse et gène ATM.....	18
1.3 RADIOTHERAPIE ADJUVANTE DES CANCERS DU SEIN.....	20
1.3.1 Principales indications.....	20
1.3.1.1 Après traitement conservateur	20
1.3.1.1 Après mastectomie totale	21
1.3.2 Techniques d'irradiation	22
1.3.3 Cas particuliers : syndromes génétiques induisant une radiosensibilité	26
1.4 RADIOTHERAPIE ET MUTATIONS HETEROZYGOTES DU GENE ATM	28
1.4.1 Données pré-cliniques	28
1.4.1.1 Radiosensibilité in vitro	28
1.4.1.2 Radiosensibilité in vivo	29
1.4.2 Toxicités aiguës et tardives après radiothérapie mammaire	30
2 : ÉTUDE OBSERVATIONNELLE	32
2.1 MATERIEL ET METHODES	32

2.1.1 Population de l'étude	32
2.1.2 Identification des variants du gène ATM.....	33
2.1.3. Caractéristiques du traitement et suivi	34
2.1.4. Analyses statistiques	35
2.2 RESULTATS	36
2.2.1 Caractéristiques de la population.....	36
2.2.2 Caractéristiques des traitements	39
2.2.3 Toxicités aiguës	42
2.2.4. Toxicités tardives.....	44
3 : DISCUSSION.....	47
CONCLUSION.....	51
BIBLIOGRAPHIE	53
TABLE DES FIGURES	65
TABLE DES TABLEAUX.....	66
ANNEXES.....	67

Introduction

Première pathologie oncologique incidente chez les femmes en France, le cancer du sein représente un enjeu majeur en Oncologie tant par la diversité de ses présentations cliniques que par la complexité grandissante des prises en charge interdisciplinaires envisageables en vue d'un traitement optimal. La place de la radiothérapie adjuvante dans les cancers du sein localisés et localement avancés repose actuellement sur des données prospectives robustes permettant d'intégrer cette modalité thérapeutique au sein des recommandations internationales de prise en charge globale des patientes (1).

L'étude de cas familiaux de cancers du sein ainsi que l'amélioration des connaissances dans le domaine de l'Oncogénétique médicale ont progressivement permis la découverte de multiples altérations génétiques homo/hétéro-zygotes impliquées à des degrés variables dans la carcinogenèse mammaire. Au sein de la complexité du fonctionnement cellulaire, le gène *ATM* (Ataxia-Telangiectaisa Mutated) a été particulièrement étudié de par son rôle primordial dans l'homéostasie des réparations des altérations double-brin acquises de l'ADN, l'associant à une majoration du risque de développement du cancer du sein en cas d'anomalie mutationnelle de ce dernier (2).

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont démontré la survenue d'une radiosensibilité cellulaire mammaire en cas de présence d'une mutation homozygote au niveau du gène *ATM* ; résultats étayés par des conclusions concordantes au sein d'études rétrospectives de patientes présentant les mêmes anomalies génétiques du gène *ATM*, limitant les indications d'irradiation adjuvante mammaire dans ces rares situations (3,4). Cependant, les résultats contradictoires d'études explorant les toxicités aiguës et tardives associées à la radiothérapie adjuvante mammaire au sein de cohortes de patientes porteuses d'une mutation hétérozygote sur ce gène, rendent la définition de standard thérapeutique pour ce sous-groupe de patientes complexe. Le but de ce travail est d'évaluer la survenue de toxicités aiguës et tardives post-irradiations mammaires au sein de cette population, appuyé d'une analyse rétrospective.

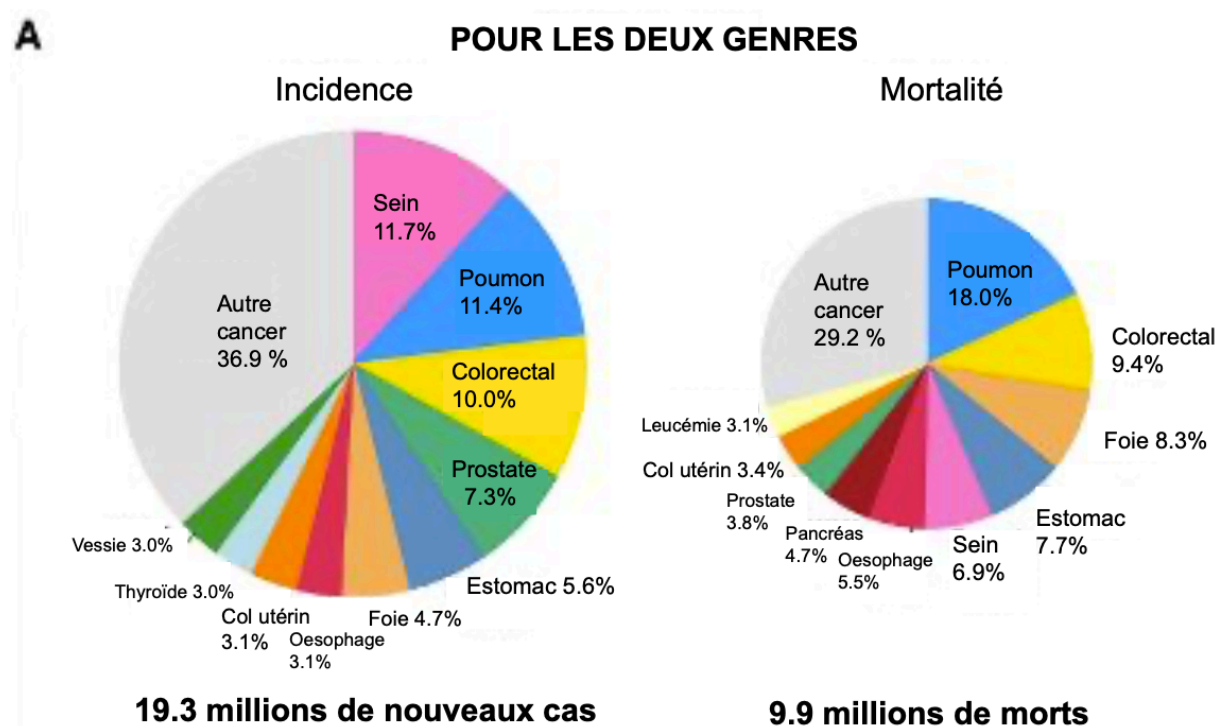
1 : CONTEXTE SCIENTIFIQUE

1.1 Le cancer du sein

1.1.1 Incidence et mortalité

Au niveau mondial, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent avec près de 2,3 millions de cas incidents, dépassant depuis 2020 l'incidence du cancer bronchopulmonaire. En revanche, il se classe en 5^{ème} position en termes de mortalité derrière les cancers du poumon, du colon-rectum, du foie et de l'estomac respectivement (**Figure 1**) (5).

Figure 1 : Incidence et mortalité mondiale des principaux cancers en 2020



Source : Sung *et al.* GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide or 36 cancers in 185 countries.

2021

En France, l'incidence du cancer du sein continue d'augmenter au fil des décennies avec un doublement du nombre de cas incidents entre 1990 et 2018, qui tend à ralentir sur les cinq dernières années avec un pourcentage annuel d'augmentation estimé à 0,3 %. Si l'incidence annuelle (estimée à environ 61 000 nouveaux cas par an) continue d'augmenter, la mortalité

par cancer du sein, quand à elle, ne cesse de diminuer grâce au dépistage organisé du cancer du sein permettant un diagnostic et une prise en charge de stades précoces de carcinome mammaire ainsi que par l'amélioration de l'efficacité des traitements disponibles. Le cancer du sein chez l'homme représente 1 % des cancers mammaires incidents. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans (6).

1.1.2 Histologie

L'étude histologique du cancer du sein nouvellement diagnostiqué est l'étape primordiale initiale avant tout début de prise en charge oncologique d'une pathologie mammaire, permettant d'affiner les multiples caractéristiques cellulaires, moléculaires et histopronostiques qui sous-tendent les stratégies thérapeutiques ultérieures. Les différents sous-types histologiques du cancer du sein sont définis en fonction du type cellulaire à partir duquel ils se développent. En effet, les carcinomes infiltrants de type non spécifique (CITNS) ; représentant près de 75 % des cancers du sein ; se développent à partir des canaux galactophores des glandes mammaires contrairement aux carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) qui se développent à partir des lobules mammaires et représentent 10 à 15 % des cancers mammaires. Les formes non infiltrantes de cancer du sein sont majoritairement représentées par le carcinome canalaire in situ (CCIS) qui regroupe à lui seul 15 % des cancers du sein avec une évolutivité souvent latente sans symptomatologie clinique et une découverte fortuite sous la forme de foyers de microcalcifications à la mammographie (7,8). L'essor de l'immunohistochimie (IHC) et de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) a permis une avancée dans la caractérisation des marqueurs cellulaires à la fois prédictifs de la réponse aux thérapeutiques, mais aussi pronostiques que sont l'expression des récepteurs hormonaux (RH), la surexpression de la protéine transmembranaire Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2) ainsi que l'index de prolifération cellulaire représenté par le Ki67 (9,10). L'ensemble de ces caractéristiques cellulaires ont permis d'établir quatre sous-groupes histologiques principaux aux pronostiques différents permettant une classification internationale des carcinomes mammaires infiltrants :

- le sous-groupe Luminal A caractérisé par une surexpression des RH, une absence d'expression de HER2 et un Ki67 bas
- le sous-groupe Luminal B qui se différencie du premier par un index de prolifération élevé

- le sous-groupe HER2 positif dont le nom transparait la présence d'une surexpression de la protéine HER2 (définie par un score en IHC 3+ ou un score en IHC 2+ associé à une amplification du gène HER2 en FISH)
- le sous-groupe basal-like (ou triple négatif) présentant la particularité de n'exprimer ni les RH, ni HER2.

En France, les deux groupes présentant une surexpression variable des RH (groupes Luminal A et B) représentent respectivement 50 et 20 % des cancers invasifs, alors que le groupe HER2 positif et le groupe triple négatif regroupent environ 30 % des cancers du sein invasifs à part égale (11). Plus récemment, un sous-groupe de tumeurs du sein tend à être davantage étudié au vu des apports thérapeutiques actuels : il s'agit du sous-groupe des tumeurs « HER2 low » qui regroupent les tumeurs du sein infiltrantes présentant une surexpression de HER2 en IHC à 1+ ou 2+ associé à une FISH négative dans le second cas (12,13).

1.1.3. Mutations génétiques et cancer du sein

Un des premiers éléments d'interrogatoire chez un sujet nouvellement diagnostiqué pour un cancer du sein est la présence d'antécédents familiaux de cancers ; en élargissant le spectre au-delà des cancers du sein ; ainsi que l'âge de survenue chez les cas index. En fonction de l'histoire familiale oncologique rapportée et de la présentation clinico-pathologique, le praticien sera amené à s'aider d'outils validés permettant d'orienter le/la patient(e) vers une consultation d'oncogénétique. Nous pouvons citer le score d'Eisinger (**Annexe 1**) qui prend en compte les antécédents familiaux de mutation génétique décelée ainsi que l'âge et le type histologique de cancers familiaux permettant de faciliter la décision d'orientation du praticien vers une consultation d'oncogénétique (14). On estime que 5 à 10 % des cancers du sein sont associés à une prédisposition génétique constitutionnelle. Les principaux gènes prédisposant au cancer du sein étudiés sont les gènes BRCA 1 et 2, CHEK2, PALB2, TP53, ATM et CDH1. Les nombreuses études portant sur ces gènes ont permis de mieux définir le risque relatif (RR) de développer un cancer du sein chez les sujets présentant ce type de mutation constitutionnelle, avec pour exemple un RR de 11.6 en cas de mutation BRCA 1 ou 2 corrélé à un risque estimé à 75 % de développer un cancer du sein jusqu'à l'âge de 80 ans, un RR de 5.3 pour le gène PALB2 et de 2.8 pour le gène ATM (15–18). Différents types de mutations germinales (faux-sens, non-sens, ou décalantes par exemple) sont retrouvées au sein de ces gènes précédemment cités, mais ne présentent pas le même risque de

pathogénicité en fonction de leur position au sein du génome : on parle alors de variant génomique. De plus, le risque pathogène de certaines mutations reste encore inconnu, classant ces mutations en Variants de Signification Indéterminée (VSI), aussi appelés Variant of Unknown Signification (VUS) dans la littérature scientifique. Un effort international de classement des multiples mutations génétiques ; prenant en compte entre autre des données épidémiologiques, cliniques et bio-informatiques ; a été mis en place depuis 2015 et correspond à la classification de l'ACMG-AMP (19). Ainsi, l'étude d'un variant génétique doit l'amener à être assigné dans une des 5 classes définies internationalement :

Classe 1 : Variant bénin

Classe 2 : Variant probablement bénin

Classe 3 : Variant de signification incertaine/indéterminée

Classe 4 : Variant probablement pathogène

Classe 5 : Variant pathogène

L'utilisation de cette classification en pratique courante permet une meilleure évaluation de l'impact clinique de variants génétiques, principalement en permettant une reclassification des VSI au sein d'une autre catégorie, comme dans cette étude de Feliubadalo *et al.* en 2021 qui a montré une reclassification consensuelle de 16 % des VSI du gène *ATM* au sein d'une autre catégorie en utilisant la classification de l'ACMG-AMP (20).

1.2 Le gène Ataxie-Télangiectasie Mutated (*ATM*)

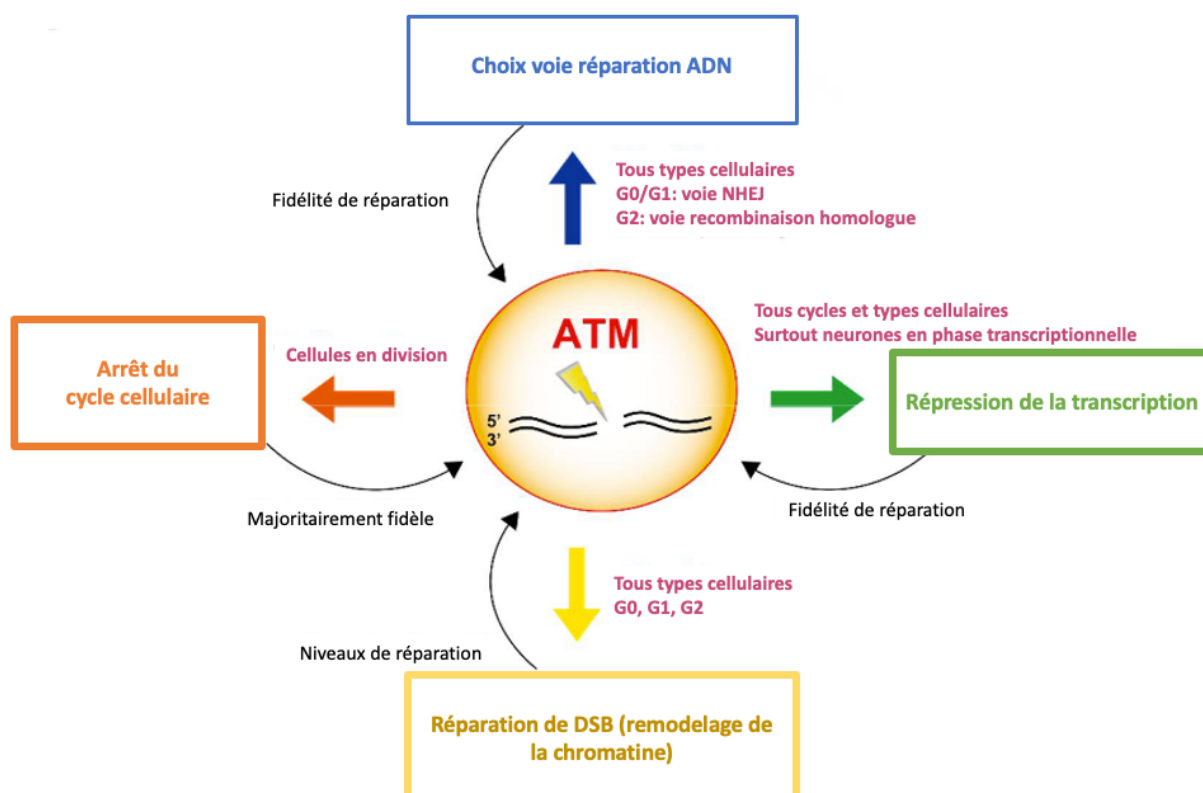
1.2.1 Historique et rôles physiologiques

Séquencé en 1995, le gène *ATM* est situé sur le chromosome 11 en position q23 et permet l'encodage d'une protéine kinase fonctionnelle de 350 kDa, via 66 exons représentant près de 150 kb (21). La protéine ATM est une Sérine/Thréonine kinase faisant partie de la famille des Phosphatidylinositol-3 kinase-related kinases (PIKKs) (22). Une particularité notable de cette protéine est l'importante similitude de la séquence codante pour le domaine de phosphorylation avec les protéines du groupe des phosphatidylinositol-3 kinases (PI3Ks), dont l'action aboutie à la génération de seconds messagers intracellulaires impliqués dans la prolifération cellulaire (23). L'activation de la protéine ATM s'effectue le plus souvent en réponse à la présence de cassures doubles-brins (double-strand break, DSB) de l'ADN ;

situation fréquemment retrouvée en cas d'irradiation cellulaire. Au contraire de nombreuses autres protéines kinases, la protéine ATM activée ; initialement sous la forme d'un dimère inactif ; modifie sa conformation pour tendre vers une forme monomérique en réponse au signal de recrutement issue du complexe protéique MRE11/RAD50/NBS1 (MRN), et va prioritairement interagir au niveau du site de DSB avec la protéine Nijmegen Breakage Syndrome Protein 1 (NBS1), composant un signal cellulaire majeur de la présence de dommage au niveau de l'ADN permettant une modification de la structure de la chromatine (24). Au décours de cette phase de signalisation intracellulaire, la protéine ATM est directement responsable de l'activation de la protéine p53, toutes deux impliquées dans l'activation des checkpoints du cycle cellulaire. En effet, le second rôle principal de la protéine ATM est l'inhibition du cycle cellulaire via l'activation de ses points de contrôle inhibiteurs ; en particulier des points G1/S et G2 (25,26). L'intérêt majeur de cette pause au sein du cycle cellulaire est de permettre une réparation conforme et complète des DSB avant le passage en phase de réplication et de mitose cellulaire, garantissant l'intégrité du génome des cellules. En parallèle du blocage du cycle cellulaire, l'activation de la protéine ATM engendre un arrêt de la transcription d'ARN messager (ARNm) prévenant ainsi des erreurs ultérieures dans la phase de traduction protéique (27). Le dernier rôle primordial de la protéine ATM en présence de DSB est l'impact dans le choix de la voie de réparation de ces anomalies nucléaires : la voie de la recombinaison homologue (Homologous Recombinaison, HR) sera privilégiée en cas d'arrêt en phase G2 alors que la voie de la recombinaison non-homologue (Non-Homologous End Joining, NHEJ) sera privilégiée en phase d'arrêt G1 ; cette dernière engendrant davantage de délétions génétiques in fine (28). Cette cascade activatrice intracellulaire semble être aussi impliquée dans les situations de stress oxydatif.

La **Figure 2** permet de synthétiser les 4 rôles majeurs de la protéine ATM en présence de DSB : le remodelage de la chromatine, l'arrêt du cycle cellulaire par activation des checkpoints inhibiteurs, l'arrêt de la transcription et l'initiation du choix de la voie de réparation de l'ADN (26).

Figure 2 : Rôles majeurs de la protéine ATM dans la réparation de DSB



Source : Shibata et al. ATM's Role in the Repair of DNA Double-Strand Breaks. 2021

1.2.2 Le syndrome Ataxie-Télangiectasie (A-T)

Aussi défini comme le syndrome de Louis-Bar, le syndrome de l'Ataxie-Télangiectasie (A-T) a été pour la première fois décrit par Elena Boder et Robert P. Sedgwick en 1957 devant l'association syndromique d'une ataxie cérébelleuse progressive, de télangiectasies oculaires et cutanées et de pneumopathies à répétition au sein d'une famille composée de 7 enfants (29). De transmission autosomique récessive, A-T touche de manière égale l'ensemble des ethnies avec une incidence mondiale estimée entre 1/40 000 à 1/300 000 naissances par an (30). L'hétérogénéité de la présentation clinique de ce syndrome neuro-dégénératif rend son diagnostic complexe et parfois retardé. Nous allons ici développer les éléments cliniques qui associés permettent d'évoquer ce syndrome A-T.

1.2.2.1 Anomalies neurologiques

Premier symptôme apparaissant au moment de l'apprentissage de la marche, l'ataxie de type cérébelleuse débute généralement par un tremblement d'action pouvant engendrer une marche instable. Durant les 5 premières années de vie, ce symptôme tend à une relative

stabilité qui s'ensuivra d'une dégradation progressive inéluctable (31). L'aggravation des difficultés à la marche s'accompagne progressivement d'une dysarthrie cérébelleuse, de troubles oculomoteurs, un ensemble de mouvements involontaires (tels que la choréoathétose ou les myoclonies) et d'une neuropathie sensitivo-motrice ascendante ; manifestations qui semblent atteindre un plateau de déclin entre les âges de 12 et 15 ans. La physiopathologie sous-jacente correspond à une neurodégénérescence progressive du vermis et des hémisphères cérébelleux, impliquant majoritairement une disparition en cascade des cellules de Purkinje (32).

1.2.2.2 Anomalies cutanéomuqueuses

Fréquentes mais non-obligatoires pour poser le diagnostic d'Ataxie-Télangiectasie, les télangiectasies conjonctivales apparaissent généralement entre 5 et 8 ans et ne sont pas associées à une baisse de l'acuité visuelle (33). Certaines études ont mis en évidence un vieillissement accéléré des sujets atteints du syndrome A-T se caractérisant par une accélération de la sénescence en particulier des mélanocytes et une prévalence accrue de vitiligo. Ces anomalies cutanées seraient en partie dues à la présence de télomères réduits en taille entraînant une instabilité génomique accrue et une mort cellulaire prématurée (34,35).

1.2.2.3 Anomalies immunitaires

Deux tiers des patients atteints du syndrome A-T présenteront au cours de leur existence des anomalies du système immunitaire. La présentation biologique la plus fréquemment observée est une lymphopénie prédominante sur la lignée des lymphocytes T associée à une production inférieure de l'ensemble des sous-classes d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM). Ces dysfonctionnements immunitaires ont pour conséquence une prédisposition accrue aux infections récidivantes localisées principalement au niveau sinusien et pulmonaire, mais aussi un risque de développement de pneumopathie interstitielle chronique potentiellement invalidante. L'ensemble de ces manifestations respiratoires touchent près de 25 % des patients atteints d'Ataxie-Télangiectasie (36,37).

1.2.2.4 Anomalies endocriniennes

Les manifestations endocriniennes retrouvées dans le syndrome A-T précèdent pour certaines les symptômes neurologiques sus-décrits. En effet, le retard de croissance pondéral peut être la seule présentation clinique initiale de l'Ataxie-Télangiectasie. Elle forme, avec le retard pubertaire et la dysgénésie gonadique associée, les principales anomalies endocriniennes de cette population présentant une mutation du gène *ATM* homozygote. Au fur et à mesure de l'avancée en âge des sujets atteints, une insulino-résistance pouvant évoluer vers un diabète insulino-requérant pour les formes les plus avancées peut s'observer. La physiopathologie qui sous-tend cette insulino-dépendance provient de l'implication de la protéine ATM au sein de la cascade de phosphorylation de la voie de l'insuline, en particulier de l'axe Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) (38,39).

1.2.3 Cancérogénèse et gène *ATM*

Les fonctions d'homéostasie cellulaire précédemment décrites font du gène *ATM* un acteur majeur dans la prévention du risque carcinogène (40). L'apparition de mutations pathogènes, d'autant plus lorsque celles-ci se présentent sous une forme homozygote engendrant une absence d'expression de la protéine ATM, ont pour conséquence une majoration de l'incidence des pathologies cancéreuses. L'étude de Barlow *et al.* a été pionnière dans la mise en évidence du rôle suppresseur de tumeur du gène *ATM* via un modèle murin knock-out pour ce gène qui a permis de montrer le développement précoce de lymphomes lymphoblastiques dans cette population (41). Ces données ont été confirmées par l'étude de cas familiaux présentant le syndrome A-T, caractérisé par l'absence d'expression de la protéine ATM, montrant une incidence en vie réelle élevée de lymphomes non-Hodgkinien, de leucémies, ainsi que de lymphome de Hodgkin (respectivement estimé à 13 %, 6 % et 4 %) (42–44). Ces pathologies surviennent généralement avant l'âge de 20 ans. Au-delà des pathologies onco-hématologiques, le syndrome A-T s'associe à un sur-risque tout au long de la vie des patients de développement de cancers du sein (RR estimé entre 2 et 3), de cancer hépatique ou oesogastrique (45). À l'âge de 40 ans, l'incidence cumulative de développement d'un cancer chez les patients atteints du syndrome A-T est estimée à 38,2 %, avec un âge moyen de 31 ans au diagnostic en cas de tumeur solide (46).

Estimée à environ 1 % de la population mondiale, l'étude des porteurs d'une mutation mono-allélique (pathogène ou non-pathogène) du gène *ATM* a permis d'améliorer la compréhension des mécanismes impliqués dans la carcinogenèse en lien avec les variations séquentielles de ce gène. Une méta-analyse réalisée par Van Os *et al.* a permis de mettre en évidence un sur-risque de développer différents types de pathologies carcinomateuses chez les apparentés de patients présentant le syndrome A-T. Ces risques concernaient la survenue d'un cancer du pancréas (RR : 2.2, IC 95% : 1.2 – 4.2), de l'estomac (RR : 1.5, IC 95% : 1.1 – 2.2), et du colon-rectum (RR : 1.3, IC 95% : 1.0 – 1.6). Les augmentations relatives du risque les plus importantes concernaient les cancers de la vésicule biliaire (RR : 5.7, IC 95% : 1.8 – 17.6) et les cancers hépatiques (RR : 4.8, IC 95% : 1.9 – 9.8). Cette analyse souligne l'importance du risque a priori de développement de cancer digestif au sein de cette population présentant un variant hétérozygote du gène *ATM* (47).

Une corrélation significative a été démontrée dans cette même méta-analyse regroupant 5 études sur une période de 2001 à 2008 en faveur d'un risque accru de développement d'un cancer du sein chez les apparentées femmes d'un cas index présentant le syndrome A-T avec un RR estimé à 3 (IC 95% : 2.1 - 4.5) dans l'ensemble de la population étudiée avec un sur-risque dans la catégorie d'âge des moins de 50 ans (RR : 7, IC 95% : 4.1 - 11.9) comparativement aux femmes de plus de 50 ans (RR : 2.1, IC 95% : 1.2 - 3.6). Afin d'améliorer la spécificité de ces résultats aux femmes présentant un variant hétérozygote considéré comme pathogène pour le gène *ATM*, Easton *et al.* en 2015, en reprenant les résultats des trois plus grosses études de cohortes d'apparentés avec des mutations non-sens de sujets atteints du syndrome A-T, a permis de montrer un RR à 2.8 (IC 90 % : 2.2 - 3.7; $p = 4.7 \times 10^{-11}$) de développer un cancer du sein dans cette population (48). Ces données sont concordantes avec celles présentées par le Breast Cancer Association Consortium en 2021 qui après avoir analysé un panel de gènes supposés associés à un risque de développement de cancer sein chez près de 50 000 femmes ayant un antécédent de cancer du sein et autant de sujets contrôles, ont montré un risque 2.1 fois plus élevé (IC 95% : 1.71–2.57, $p=9.2 \times 10^{-13}$) de développement de carcinome mammaire infiltrant ou in situ (49).

Ce risque de carcinome mammaire varie en fonction du type de mutation hétérozygote présente au sein du génome : par exemple, la mutation faux-sens p.Val2424Gly est associée à un RR estimé à 8 (IC 90 % : 2.8 - 22.5; $p=0.0005$), bien plus qu'une mutation non-sens pourtant plus fréquemment retrouvée (50).

1.3 Radiothérapie adjuvante des cancers du sein

1.3.1 Principales indications

Intégrée de longues dates au sein de l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des cancers du sein localisés et localement avancés, la radiothérapie adjuvante a bénéficié au fil du temps de nombreuses évolutions, tant d'un point de vue technique qu'organisationnel, apportant un bénéfice majeur dans la prise en charge des patientes et patients présentant ces pathologies. Issue d'un effort d'unification des pratiques, les recommandations de radiothérapie adjuvante mammaire présentées ci-dessous se sont précisément définies au fil des années au travers de données internationales robustes.

1.3.1.1 Après traitement conservateur

Après réalisation d'un geste chirurgical conservateur (mastectomie partielle, tumorectomie ou zonectomie) pour la prise en charge d'un CITNS, la radiothérapie adjuvante de l'ensemble de la glande mammaire du sein atteint a démontré un bénéfice en termes de contrôle local (corrélé à la diminution du risque de récurrence locale à 10 ans du geste opératoire estimée à 15,7 %), et en termes de risque de décès par cancer du sein via une diminution de 3,8 % de ce risque à 15 ans. L'impact majeur de ce traitement semble apporter un gain encore plus important pour les patientes avec une maladie présentant d'emblée une atteinte ganglionnaire (N+), avec une diminution du risque de récurrence locale ou loco-régionale et de décès par cancer du sein respectivement de 21,2 % et 8,5 % (51). Une méta-analyse récente de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) sur des données individuelles chez près de 14 500 patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie des aires ganglionnaires a montré une réduction significative du risque absolu de mortalité par cancer du sein à 15 ans (RR : 0.87, IC 95 % : 0.80 – 0.94; p=0.001) ; bénéfice graduellement augmenté en fonction du nombre de ganglions initialement atteint (1 à 3 N+ : 2,7 % / >3 N+ : 4,5 %) (52).

Ces résultats ont été retrouvés pour la prise en charge des CCIS de bon pronostic dans un essai de phase III randomisé comparant un geste chirurgical du CCIS associé à une radiothérapie adjuvante normofractionnée à une chirurgie partielle du sein seule permettant de mettre en évidence une diminution du risque de récurrence locale à 15 ans (taux de récurrence avec chirurgie seule : 15,1 % vs 7 % avec la combinaison de traitement) (53).

Les indications de sur-impression du lit tumoral (communément appelé boost) dans la prise en charge des CITNS reposent sur un ensemble d'argument clinique (âge > ou < 50 ans) et histo-pronostiques (marges de résection non en berges saines, grade III, présence d'embolies vasculaires, phénotype triple négatif). Ce faisceau d'arguments n'implique pas les mêmes éléments en cas de traitement d'un CCIS ; où l'âge <50 ans, la présence de berges chirurgicales atteintes (<2 mm), d'une nécrose extensive ou d'un grade nucléaire élevé ; feront discuter l'adjonction d'un boost sur le lit tumoral. Il est intéressant de préciser que l'adjonction d'un boost sur le lit tumoral présentait un bénéfice en terme de contrôle local dans toutes les tranches d'âge étudiées (54).

De nombreux protocoles d'irradiation sont à disposition des équipes afin de faire bénéficier aux patientes du traitement le plus optimal possible, nous pouvons citer à titre d'exemple :

- le schéma normofractionné à la dose de 50 Gy en 2 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine, éventuellement associé à un boost séquentiel sur le lit tumoral (si indiqué) à la dose de 16 Gy en 8 fractions. Ce schéma permet d'inclure l'irradiation des aires ganglionnaires lorsque cela est nécessaire (55).

- les schémas modérément hypofractionnés avec 2 protocoles : START B à la dose de 40,05 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy, 5 jours par semaine sur 3 semaines consécutives éventuellement associé à un boost séquentiel de 16 Gy en normofractionné, et le protocole issu de l'étude de Whelan *et al.* à la dose de 42,5 Gy en 16 fractions (56,57).

- les schémas très hypofractionnés avec 2 protocoles : UK FAST permettant de délivrer une dose de 28,5 Gy en 5 fractions de 5,7 Gy, 1 jour par semaine sur 5 semaines, et FAST FORWARD à la dose de 26 Gy en 5 fractions de 5,2 Gy sur 1 semaine (58,59).

L'évaluation de schémas modérément hypofractionnés en cas d'irradiation des aires ganglionnaires est en cours de réalisation au sein d'essais prospectifs randomisés comme l'essai HYPOG-01 qui ne montre pas de différence significative quant à la survenue de lymphoedème aiguë post radiothérapie hypofractionnée du sein et des aires ganglionnaires à la dose de 40,05 Gy en 15 fractions.

1.3.1.1 Après mastectomie totale

La réalisation d'une radiothérapie adjuvante de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires chez les patientes présentant une maladie initialement N+ est associée à une diminution de 10,6 % du risque de récurrence locale ou à distance à 10 ans. Outre une

diminution de 8,1 % du risque de décès par cancer du sein à 20 ans, la réalisation d'une irradiation pariétale et des aires ganglionnaires apporte un gain en termes de survie globale (RR : 0.89, p=0.01) avec une réduction absolue du taux de mortalité de 5 % à 20 ans (60).

Les principales indications d'irradiation adjuvante après mastectomie concernent les patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale, ou celles sans atteinte ganglionnaire, mais présentant des facteurs de risque clinique (< 40 ans) ou histologiques (pT2 et plus, grade III, exérèse non en berges saines, présence d'embolies) de gravité.

1.3.2 Techniques d'irradiation

En pratique courante, 2 principales modalités techniques de radiothérapie adjuvante des cancers du sein sont à ce jour :

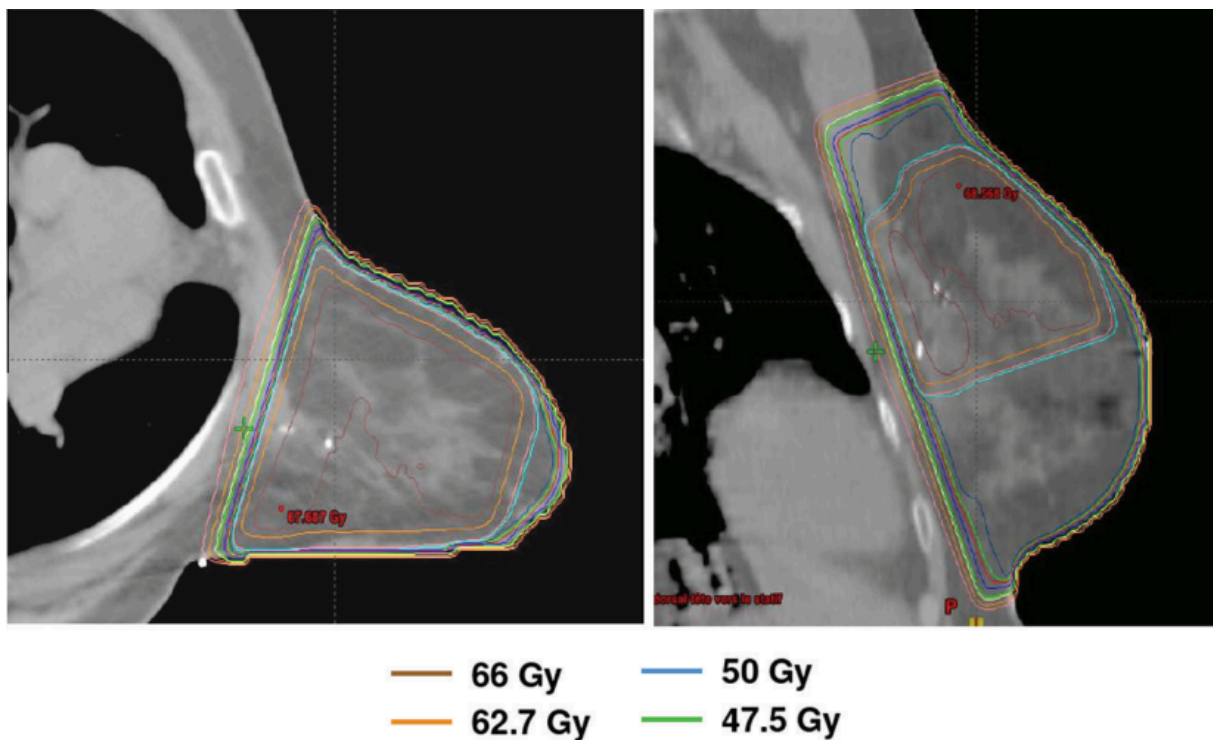
- la radiothérapie 3D conformationnelle (3D-CRT), incluant des techniques alternatives comme le traitement en décubitus latéral isocentrique (DLI) ou en décubitus ventral (DV) (61)

- l'irradiation en modulation d'intensité (RCMI), avec ou sans respiration bloquée (62)

La première technique citée est actuellement considérée comme le traitement de référence lorsqu'une irradiation mammaire et/ou de la paroi thoracique (en cas de mastectomie totale) est indiquée. Elle est généralement composée de 2 faisceaux d'irradiation tangentiels avec dans certains cas la nécessité d'utiliser des caches en certains points précisément définis dosimétriquement afin d'obtenir une modulation de l'énergie délivrée sur les volumes cibles. L'optimisation de la dose délivrée aux volumes cibles via cette technique est corrélée à un risque de délivrer une dose non négligeable aux organes à risques adjacents, et en particulier au cœur. Il est maintenant bien établi qu'une relation linéaire entre la dose moyenne cardiaque et la survenue d'événements cardiovasculaires tardifs existe avec un excès de risque estimé à 7,4 % par Gy de dose moyenne cardiaque supplémentaire sans seuil minimal mis en évidence (63). Une alternative à la réalisation d'une irradiation en décubitus dorsal classiquement effectuée a été étudiée par Bronsart *et al.* chez près de 800 patientes présentant pour la majorité un CITNS (77%) localisé dans le sein gauche dans la moitié des cas, qui ont été placées en DLI permettant de montrer une absence de surcroît de toxicité aiguë ainsi qu'une dose moyenne au cœur à 1.53 Gy (64). La **Figure 3** permet de se représenter la distribution dosimétrique en coupes axiale et sagittale d'une irradiation

mammaire gauche associée à un boost sur le lit tumoral avec l'emploi d'une technique de DLI. Cette technique d'irradiation permet une protection accrue des structures cardiaques afin de réduire au maximum une éventuelle cardiotoxicité (61).

Figure 3 : Distribution dosimétrique (coupes axiale et sagittale) d'une irradiation adjuvante du sein gauche en DLI



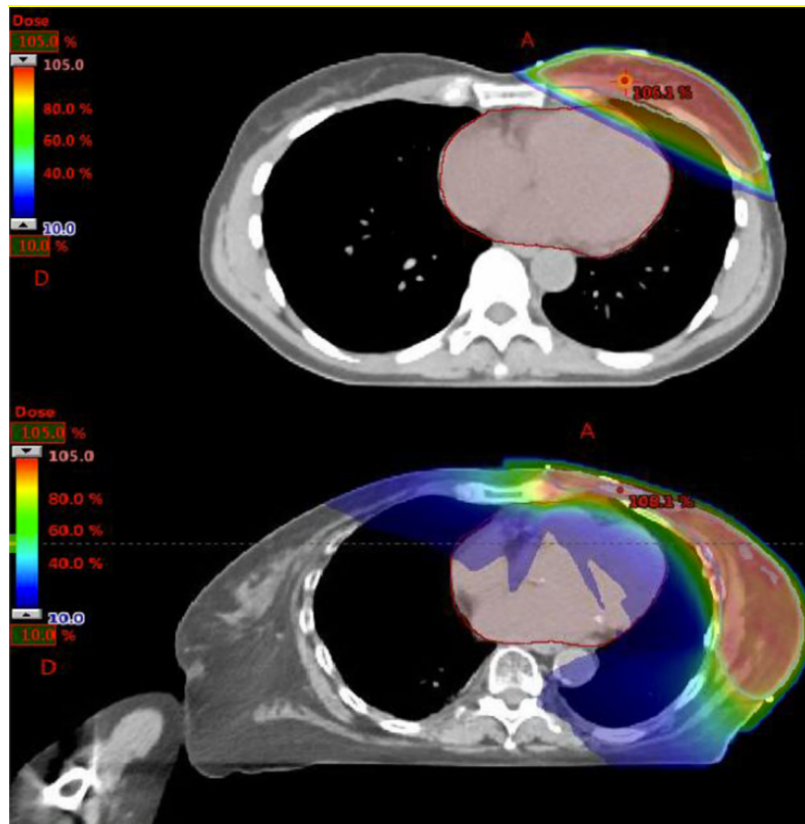
Source : Kirova *et al.* Whole breast radiotherapy in the lateral decubitus position : a dosimetric and clinical solution to decrease the doses to the organs at risk. 2014

Face à ces données, une nouvelle technique a été intégrée dans les options de traitement du cancer du sein : il s'agit de la RCMI. Permettant une amélioration de la conformation de la dose délivrée aux volumes cibles tout en limitant la dose délivrée aux organes à risques, la RCMI s'est vue grandement développée au sein des centres en particulier pour la prise en charge de cancers du sein gauche dans un objectif de limitation de la dose au cœur à présent démontrée dans plusieurs études (65,66). La contrepartie de cette amélioration de couverture est une majoration des faibles doses (V5 et V10 particulièrement) délivrées aux organes sains adjacents aux volumes cibles, comme les poumons ou le cœur (67,68). Ces faibles doses seraient potentiellement associées à un risque de second cancer localisé au niveau des zones de tissus sains ayant reçu des faibles doses d'irradiation au décours du premier traitement. Une méta-analyse de l'EBCTCG de 2005 sur près de 42 000 patientes

traitées avant les années 2000 avait permis de montrer que la radiothérapie augmentait le risque de seconds cancers en particulier de carcinomes mammaires controlatéraux à la localisation princeps (RR : 1.16, p=0.002) (69). Une avancée majeure dans l'optimisation des contraintes dosimétriques a été l'incorporation aux techniques précédemment décrites de l'asservissement respiratoire, et en particulier par la technique du Deep Inspiration Breath Hold (DIBH). Nécessitant la coopération de la patiente afin de maintenir une inspiration profonde bloquée durant quelques secondes permettant de délivrer le traitement tout en éloignant le cœur de la paroi thoracique, cette technique a montré dans différentes études au fil du temps une amélioration des données dosimétriques des doses reçues au cœur, d'autant qu'une irradiation de la chaîne mammaire interne était impliquée (65,70,71).

La **Figure 4** issue d'une étude dosimétrique comparative entre 3D-CRT et RCMI de l'irradiation mammaire adjuvante du sein gauche sans DIBH permet de mieux se représenter les éléments précédents de discussion (72). Le gradient de couleur représente les pourcentages de la dose délivrée permettant de montrer une meilleure épargne des fortes doses reçues par le cœur au prix d'une majoration des faibles doses reçues au niveau du sein controlatéral, du cœur et du poumon homolatéral.

Figure 4 : Comparaison dosimétrique d'une irradiation adjuvante du sein gauche entre 3D-CRT (en haut) et RCMI (en bas) sans DIBH

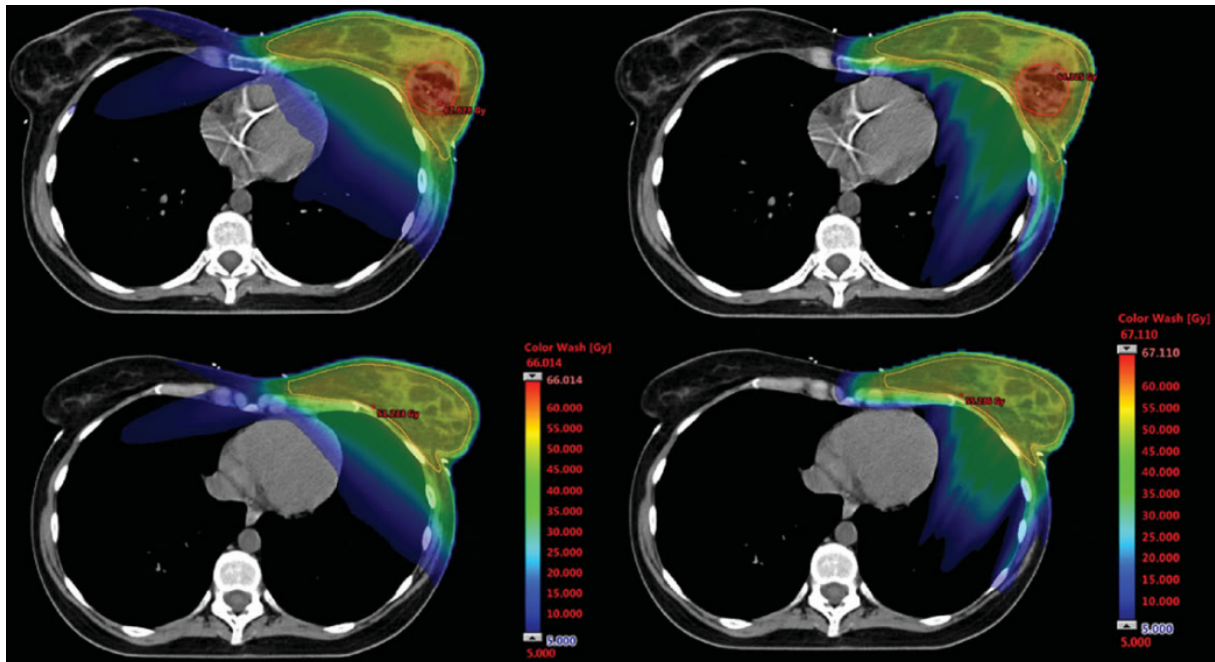


Source : Kammerer *et al.* Cardiac complication of breast radiation therapy. 2019

L'irradiation du sein controlatéral par des faibles doses qui sont inhérentes à la technique utilisée (principalement retrouvée en RCMI) pourrait être associée à un sur-risque de développement de carcinome mammaire du sein controlatéral en présence de mutations génétiques hétérozygotes. Par exemple, Bernstein *et al.* en 2010 ont démontré un excès de risque (RR avec dose > 1Gy au niveau sein controlatéral : 5.8, IC 95 % = 1.8 to 19.0, p=0.004) de développement d'un cancer du sein controlatéral au sein d'une population de patientes porteuses de mutations hétérozygotes rare du gène *ATM* comparativement à une population sans antécédent d'irradiation mammaire mais présentant les même mutations (73).

Afin de réduire l'irradiation à faibles doses des organes à risque lors d'une irradiation mammaire adjuvante, l'utilisation de la protonthérapie est actuellement étudiée compte-tenu des caractéristiques dosimétriques intéressantes dans ce contexte (Figure 5) (74,75).

Figure 5 : Comparaison dosimétrique d'une irradiation adjuvante du sein gauche entre RCMI (à gauche) et protonthérapie (à droite)



Source : Loap *et al.* Cardiac substructure exposure in breast radiotherapy : a comparison between intensity modulated proton therapy and volumetric modulated arc therapy. 2021

1.3.3 Cas particuliers : syndromes génétiques induisant une radiosensibilité

Représentant une proportion minoritaire de l'ensemble des cas de cancer du sein, les patientes présentant un syndrome génétique associé à une radiosensibilité plus ou moins sévère posent encore et toujours le questionnement de la réalisation d'une radiothérapie adjuvante dans ces cas particuliers. En effet, les études *in vitro* réalisées sur des cellules issues de patientes présentant une mutation germinale du gène *BRCA 1* ou *2* ont permis de montrer un taux de survie cellulaire après une irradiation de 2 Gy de l'ordre de 30 % comparativement à un taux de près de 70 % dans le groupe cellulaire témoin, témoignant d'une radiosensibilité accrue en cas de mutation germinale du gène *BRCA* (76,77). De plus, le choix de la technique d'irradiation dans ce sous-groupe de patiente sera particulièrement à discuter compte tenu de la probabilité non nulle d'irradiation à faibles doses du sein controlatéral, facteur favorisant les lésions cellulaires précurseurs de la tumorigénèse dans ce contexte de défaut de réparation des anomalies de l'ADN radio-induite. Un autre syndrome génétique concerné par ces questions est le syndrome de Li-Fraumeni associé à une mutation germinale pathogène du gène exprimant la protéine p53 considérée comme la

« gardienne du génome » compte tenu de ses nombreux rôles dans la conservation de l'intégrité génomique cellulaire (78). Le risque de second cancer associé à ce syndrome a été étudié dans des études prospectives de faibles effectifs compte tenu de la rareté de ce syndrome, mais ont permis de mettre en évidence un risque de second cancer après radiothérapie adjuvante mammaire en territoire irradié de l'ordre de 15 à 30 % selon les séries (79–82). Les recommandations internationales actuelles sont en faveur d'une abstention d'irradiation mammaire adjuvante chez les cas présentant un syndrome de Li-Fraumeni devant ce risque non négligeable de second cancer (83–85).

Un dernier syndrome connu pour son association avec une radiosensibilité tant *in vitro* qu'en vie réelle est le syndrome de l'Ataxie Téléangiectasie (A-T) que nous avons précédemment décrit. Dès 1995, West *et al.* ont montré que l'irradiation de lymphocytes issus de patients atteints du syndrome A-T présentaient un taux de fraction cellulaire viable après une irradiation de 2 Gy significativement inférieur à celui des patients présentant une mutation hétérozygote du gène *ATM* ou encore les patients indemnes de toute mutation. Ces résultats sont similaires en cas d'irradiation cellulaire à la dose de 4 Gy en une fraction unique ($p=0.001$) (86). Ces données pré-cliniques sont concordantes avec des données de vie réelle et en particulier des cas de case report de toxicité aiguë majeure en cours de radiothérapie adjuvante mammaire (87). Les recommandations actuelles recommandent de surseoir à la radiothérapie en cas de présence d'un sujet atteint du syndrome A-T (83).

1.4 Radiothérapie et mutations hétérozygotes du gène *ATM*

Représentant 0,5 à 1 % de la population mondiale, la population porteuse d'une mutation hétérozygote pathogène du gène *ATM* est de plus en plus étudiée compte tenu de son impact controversé et mal défini dans une éventuelle toxicité radio-induite, malgré des données pré-cliniques et principalement rétrospectives connues de longues dates que nous détailleront ci-après.

1.4.1 Données pré-cliniques

1.4.1.1 Radiosensibilité in vitro

Depuis 1995 et le séquençage du gène *ATM*, de nombreuses études ont étudié l'impact des mutations mono-allélique dans la genèse d'une radiosensibilité majorée qui avait été précédemment démontrée chez les patients porteurs du syndrome A-T. La première étude majeure dans ce pan de la recherche in vitro est celle de Ramsay *et al.* publiée en 1996 qui a permis de mettre en évidence dans une étude de 3 groupes cellulaires fibroblastiques et lymphoblastiques distincts (groupe sans mutation du gène *ATM*, groupe cellulaire avec mutation hétérozygote et groupe de cellules de patients A-T) prélevés chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, après une irradiation in vitro à la dose de 2 Gy en une seule fraction, un taux de survie cellulaire deux fois supérieur dans le groupe avec une mutation hétérozygote comparativement au groupe A-T mais 1/3 plus faible que le groupe cellulaire sans mutation, démontrant une radiosensibilité à minima des cellules *ATM* hétérozygotes (88). Ces résultats ont été confortés par la même équipe deux ans plus tard par une étude d'irradiation cellulaire issue de 15 patientes porteuses d'une mutation hétérozygote *ATM* (89). Initialement réalisées via une irradiation unique de 2 Gy, les études in vitro de radiosensibilité de cette population spécifique se sont par la suite développées avec une dose et un fractionnement plus importants, comme c'est le cas dans l'étude de Dahlberg *et al.* qui a choisi une dose totale de 12 Gy répartie en fractionnement classique de 2 Gy quotidien montrant lui aussi un taux de mort cellulaire significativement plus important au sein des cellules hétérozygotes *ATM* vs wild-type (WT) ($p=0.0009$).

Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant cette radiosensibilité in vitro, en 2002 l'équipe de Neubauer *et al.* ont réalisé des irradiations (allant de 0.3 à 2 Gy en fraction unique) de cellules issues à la fois de patients WT mais aussi de 14 patientes porteuses d'une

mutation hétérozygote *ATM* et de 11 patient(e)s avec le syndrome A-T, montrant une corrélation entre la dose d'irradiation délivrée et le nombre de cassure double-brin de l'ADN par métaphase cellulaire ; ce nombre étant le plus élevé dans le groupe cellulaire des patientes A-T (90). Afin de recréer artificiellement l'absence d'expression du gène *ATM*, les études se sont portées sur l'inhibition transitoire cellulaire de l'activité kinase de la protéine ATM (via l'inhibiteur CP466722) ou encore la création grâce à l'ingénierie cellulaire de cellules présentant une mutation hétérozygote *ATM*. Ces dernières études ont démontré une corrélation dose-dépendante de l'irradiation réalisée avec le pourcentage de survie cellulaire ainsi que le nombre de micronucléi formés (reflet indirect du nombre de DSB) comparativement à des cellules WT (91,92). Prenant l'hypothèse inverse d'une radiorésistance en cas de sur-expression de la protéine ATM, Bian *et al.* ont créé des cellules tumorales mammaires surexprimant cette protéine et ont permis de montrer une majoration de la survie cellulaire après une irradiation de 2 Gy comparativement au groupe de cellules WT surexprimant la même protéine (0.71 ± 0.11 vs 0.49 ± 0.05 , $p = 0.04$). Cette étude a permis de mettre en exergue un lien étroit entre l'expression de la protéine ATM et la radiosensibilité cellulaire (93).

1.4.1.2 Radiosensibilité *in vivo*

Le développement de la recherche s'est naturellement porté vers les modèles *in vivo* afin de se rapprocher au maximum des données cliniques de toxicités rapportées. Ainsi, Weil *et al.* après avoir créé des spécimens femelles murins knock-out sur le domaine PI3-kinase du gène *ATM* (noté *ATM* -/-), et réalisé une irradiation corps entier de ces sujets à la dose de 1 Gy via une source de Césium 137 (^{137}Cs), ont prélevé des échantillons de cellules épithéliales mammaires. Après un temps de culture de 1 mois, les anomalies de la chromatine cellulaire étaient plus importantes dans le groupe *ATM* -/- (0.12 vs 0.05 , $p=0.0003$) et 10 % de dysplasie canalaire ont été observé dans ce même groupe (contre 0 % dans le groupe WT), confortant le rôle du gène *ATM* dans la carcinogenèse mammaire (94). La radiosensibilité des sujets *ATM* hétérozygotes ne se retrouve pas uniquement dans les cellules cancéreuses mammaires, mais aussi au niveau de tissus sains comme le cristallin. En effet, l'irradiation à dose progressive de 0 à 8 Gy du cristallin de souris porteuses d'un variant pathogène hétérozygote d' *ATM* a montré de façon dose-dépendante une incidence majorée de cataracte dans ce groupe comparativement à un groupe de souris WT ; incitant à considérer

cette sous-population comme présentant une radiosensibilité peut importe le tissus irradié (95). Une étude plus récente de 2021 menée par Zhou *et al.* concernant l'irradiation via des protons avec un équivalent biologique 2 Gy sur des souris avec une xénogreffe de cellules cancéreuses triples négatives mammaires associé à l'administration d'un inhibiteur de la protéine ATM (AZD01156), ont montré une décroissance de l'expression de RAD51 ; acteur majeur dans la réparation des DSB ; engendrant de fait une majoration de ces événements cellulaires (96).

1.4.2 Toxicités aiguës et tardives après radiothérapie mammaire

Au vu des résultats pré-cliniques présentés, l'étude des toxicités aiguës et tardives au sein de la population spécifique de sujets présentant un variant hétérozygote du gène *ATM* après une radiothérapie adjuvante mammaire est composée de nombreuses études présentées ci-après majoritairement rétrospectives avec des résultats contradictoires au regard de cette radiosensibilité évoquée.

Une première étude négative publiée en 1997 par Appleby *et al.* n'a pas retrouvé de mutation homo ou hétérozygote du gène *ATM* parmi 16 patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie adjuvante mammaire hypofractionnée (40 Gy en 15 fractions) qui présentaient une radioépithélite de grade 3 (97). Quelques années plus tard, Bremer *et al.* après avoir étudié rétrospectivement une cohorte de 1100 patientes, dont 10 patientes présentant une mutation pathogénique tronquante d'*ATM*, traitées en 3D-CRT (range dose : 50.4 à 54 Gy normofractionné) ont montré après 50,2 mois de suivi médian une absence de différence du point de vue de la toxicité cutané aiguë ou tardive (98). A contrario de ces résultats, de nombreuses études se sont penchées sur l'étude d'un SNP au niveau du codon Asp1853Asn/5557G>A, communément appelé SNP rs1801516-GA qui semble être associé à une toxicité cutanée aiguë et tardive. Andreassen *et al.* en 2006 dans une cohorte globale de 41 patientes traitées par RT à la dose de 50 Gy normo fractionné après mastectomie totale ont retrouvé une différence significative auprès de 7 patientes présentant ce SNP rs1801516-GA concernant une fibrose cutanée de grade 3 ($p=0.03$) (99). Ces résultats sont concordants avec ceux de Ho *et al.* au sein d'une cohorte de 131 patientes dont 15 présentaient le SNP rs1801516-GA qui ont retrouvé une fibrose sous-cutanée de grade 2 et plus de manières significativement plus importantes qu'au sein du sous-groupe ne présentant pas ce SNP (53 % vs 27 %, OR : 3.1, IC 95 % : 1.1 - 9.4) (100). Deux méta-analyses

majeures ont permis de réaliser un état des lieux exhaustif dans ce domaine. La première publiée en 2014 par l'équipe de Su *et al.* a inclus 6 études rétrospectives réalisées entre 2003 à 2012 qui évaluaient la fibrose sous-cutanée tardive après RT adjuvante mammaire au sein de cohortes de patientes porteuses de l'allèle mineur A du SNP rs 1801516. Cette méta-analyse n'a pas montré de surrisque de survenue de fibrose tardive associé à la présence de ce SNP (OR : 0.95, IC 95 %: 0.73 - 1.25, p=0.729) (101). La seconde méta-analyse sur des données individuelles publiée deux ans plus tard réalisée par Andreassen *et al.* sur près de 2600 patientes porteuses du SNP rs1801516 évaluait la survenue de toxicité cutanée aiguë ainsi que la survenue d'une fibrose sous-cutanée tardive et de télangiectasies cutanées. Au contraire de la précédente méta-analyse, cette dernière retrouvait une corrélation significative sur ces trois paramètres (radioépithélite aiguë – OR : 1.71, IC 95 % : 1.11 - 2.66/ télangiectasies – OR : 1.31, IC 95 % : 1.05 - 1.65/ fibrose sous-cutanée – OR : 1.27, IC 95 % : 1.02 - 1.58) (102). L'incidence des télangiectasies après un suivi médian de 62 mois après une RT du sein au sein d'un sous-groupe de patientes porteuses du variant rs1801516 était supérieure dans cette population spécifique (p=0.02) (103). La dernière étude récente en date a été publiée en janvier 2024 par Zureick *et al.* qui n'a pas retrouvé de différence significative en terme de toxicités aiguës (radioépithélite, hyperpigmentation induration sous-cutanée, et télangiectasies) au sein d'une cohorte globale de 276 patientes, dont 71 présentaient une mutation pathogène ou probablement pathogène hétérozygote de *ATM* (104). La complexité de l'étude de ces résultats, qui réside en partie de la multiplicité des anomalies génétiques retrouvée au sein du gène *ATM* ainsi que des différents schémas d'irradiation employés, engendre des difficultés quant à la généralisation de recommandations formelles quant à la prise en charge de sujets porteurs de mutations hétérozygotes du gène *ATM*.

2 : Étude observationnelle

2.1 Matériel et méthodes

2.1.1 Population de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, comparative recueillant les données de toxicités aiguës et tardives après une irradiation adjuvante mammaire dans le cadre de la prise en charge d'un carcinome mammaire localisé ou localement avancé entre 2000 et 2014 entre une population de patientes présentant un variant rare pathogène (PV) ou prédit comme pathogène (PPV) monoallélique du gène *ATM* et un groupe de témoins, dont le traitement ainsi que le suivi ont été réalisés au sein de l'Institut Curie Paris.

Toutes les patientes incluses sont issues de deux cohortes françaises nationales : la cohorte cas-témoins GENESIS (105) et la cohorte familiale prospective CoF-AT2 (106). L'étude GENESIS (GENE SISTers) réalisée de 2007 à 2013 a été développée afin d'étudier le risque de prédisposition familiale au cancer du sein. Au sein de cette étude, les cas index présentent un carcinome in situ ou infiltrant (canaulaire ou lobulaire) du sein, ne sont pas porteurs de mutation pathogènes des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, et ont une sœur présentant un antécédent de cancer du sein. La seconde étude dont sont issues les patientes de notre étude proviennent de l'étude Co-FAT2. Débutée en 2003, cette étude prospective inclut des proches parents de sujets atteints d'A-T ainsi que des personnes issues d'une famille présentant de nombreux antécédents carcinologiques et qui présentent un variant pathogène et/ou probablement pathogène (PV ou PPV) du gène *ATM*. L'ensemble des cas index de ces deux études ont été inclus dans cette étude via le réseau national de cancers familiaux du groupe UNICANCER. Les données cliniques, d'histoire familiale ainsi que les prélèvements génétiques réalisés ont été recueillis et réalisés au sein du service de Génétique de l'Institut Curie Paris.

Toutes les patientes incluses ont bénéficié d'un traitement par radiothérapie (RT) adjuvante à l'Institut Curie Paris dans le cadre de la prise en charge de leur carcinome mammaire unilatéral, localisé ou localement avancé. Toutefois, les patientes mineures au moment du

diagnostic, celles présentant une maladie métastatique au moment du traitement de RT et celles présentant un antécédent de radiothérapie dont les champs d'irradiation englobaient les régions mammaires n'ont pas été incluses dans notre étude.

Au sein du centre de lutte représenté par l'Institut Curie Paris, les données médicales sont entièrement informatisées et sont regroupées dans un logiciel commun, le logiciel Elios. Le recueil de l'entièreté des caractéristiques clinico-pathologiques ainsi que dosimétriques a été réalisé de manière rétrospective, en aveugle du statut mutationnel du gène *ATM* ; à savoir la présence ou non d'un PV ou PPV rare de ce gène.

Pour chacune, l'âge, le statut tabagique, l'Indice de masse corporelle (IMC), la taille de la poitrine, le type de traitement néoadjuvant, chirurgical et adjuvant réalisés ont été recueillis. D'un point de vue théranostique, le type histologique, les données immunohistochimiques, et le stade clinique tumoral ont été compilés.

Les dates d'intérêt majeur de l'étude présentée concernaient la date du diagnostic oncologique, la date du geste chirurgical, la date du début de traitement de radiothérapie, l'intervalle de temps entre cette date de début de traitement de RT et la fin de ce dernier (appelé étalement), les dates de début et de fin des traitements néoadjuvants et/ou adjuvants, ainsi que les dates de première récurrence locale, loco-régionale ou à distance et la date des dernières nouvelles ou de décès.

Le recueil des données de toxicités aiguës et tardives a été réalisé selon l'échelle CTCAE version 5 (Common Terminology Criteria of Adverse Events) (107).

2.1.2 Identification des variants du gène *ATM*

Le séquençage du gène *ATM* des patientes incluses dans notre étude a été réalisé via un séquençage complet du code génomique (pour les patientes issues de l'étude GENESIS) et via un génotypage du variant *ATM* pathogène et/ou probablement pathogène (PV ou PPV) des cas index familiaux des patientes issues de la cohorte Co-FAT2. Les techniques et détail du séquençage réalisé sur un prélèvement sanguin sont décrits dans l'article de Girard *et al.* (108). Au sein de notre étude, seules les variants génétiques engendrant une perte de fonction ainsi que les variants faux-sens ont été retenus. Les mutations faux-sens analysées correspondent à celles qui ont été *in silico* prédites comme délétères, via l'utilisation d'outil de prédiction de ce critère (109–112). Au total, l'ensemble des mutations monoalléliques analysées considérées comme pathogènes pour A-T représentent le groupe des variants

pathogènes (PV) et le reste des mutations faux-sens correspondent au groupe des variants probablement pathogènes (PPV).

Un variant est défini comme rare lorsque sa fréquence mondiale est inférieure à 0.05 %.

Les bases de données internes au service de Génétique de l'Institut Curie Paris ont servi de référence afin de caractériser et classer les variants rares du gène *ATM*. Dans un second temps, à des fins exploratoires et comparatives, la base de données ClinVar a été utilisée afin de classer les variants en trois sous-groupes : pathogène, variant de signification indéterminée (VUS) ou bénin (113,114).

Parmi les 47 patientes présentant un cancer du sein dans l'étude GENESIS et incluses dans notre étude, 7 d'entre elles présentaient un PV ou un PPV monoallélique rare du gène *ATM*. Concernant l'étude Co-FAT2, 2 patientes étaient éligibles et présentaient le variant rare familial étudié.

De plus, la majorité des patientes de l'étude GENESIS ont aussi bénéficié d'une analyse de prêt de 211 000 SNP au sein de leur génome, permettant d'identifier chez huit d'entre elles la présence de l'allèle mineur A du SNP rs1801516 (c.55557G>A; p.Asp1853Asn) du gène *ATM* qui semblerait au vu des données précédemment présentées être associé à une majoration de la toxicité aiguë et tardive après RT.

2.1.3. Caractéristiques du traitement et suivi

L'ensemble des patientes incluses ont bénéficié d'un scanner dosimétrique sans injection de produit de contraste au sein du service de radiothérapie de l'Institut Curie Paris ; étape initiale afin de préparer le plan de traitement de RT. La délinéation des volumes cibles, à savoir le Clinical Target Volume (CTV) du sein parfois associé au CTV des aires ganglionnaires ainsi que des organes à risques (OAR) (cœur, œsophage, thyroïde, poumons, canal médullaire) a été réalisée selon les recommandations internationales européennes (ESTRO) ou américaines (RTOG), au choix du médecin référent ayant contouré ces volumes. La dose prescrite était soumise à la discrétion du médecin référent. Cette dernière était comprise entre 45 à 50 Gy sur l'ensemble de la glande mammaire avec une association dans certains cas à un boost séquentiel sur la région du lit tumoral compris entre 14 et 16 Gy selon les données cliniques et histopronostiques de chaque patiente. L'ensemble des traitements ont été réalisés en fractionnement classique de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine. La radiothérapie adjuvante quotidienne a été réalisée à l'aide d'une technique 3D-CRT, avec un

positionnement pouvant être réalisé en DLI lorsque le médecin référent la recommandait au vu des caractéristiques cliniques de la patiente. Les plans de traitement ont été calculés de sorte que $\geq 95\%$ du CTV reçoive $\geq 95\%$ de la dose prescrite.

L'évaluation des toxicités aiguës a été réalisée de manière hebdomadaire durant la réalisation de la RT et recueillie dans le dossier médical. Au décours du traitement, le suivi des patientes a été réalisé tous les 3 mois pendant un an puis tous les 6 mois, et consistait en un examen clinique associé à une écho-mammographie annuelle.

Les toxicités aiguës ont été définies comme l'apparition d'une radioépithélite, d'une dysphagie ou d'un lymphœdème du bras homolatéral au traitement réalisé dans les 3 mois suivant la fin de la RT. Les toxicités tardives ont été définies comme l'apparition d'une fibrose sous-cutanée du sein traité, de télangiectasies, d'un lymphœdème du bras homolatéral au traitement ou d'apparition d'une insuffisance cardiaque survenant au-delà des 3 premiers mois après la fin de la RT.

2.1.4. Analyses statistiques

Le critère de jugement principal de notre étude était de déterminer si les patientes présentant un variant rare PV ou PPV du gène *ATM* présentaient plus de toxicité aiguë et tardive après radiothérapie adjuvante mammaire, à l'aide d'une comparaison de ces mêmes critères au sein d'une population de patientes ne présentant pas de variant rare pour ce gène.

Le calcul du suivi des patientes a été basé sur la date de fin de la RT jusqu'à la date des dernières nouvelles. Le suivi médian a été estimé par la méthode inversée de Kaplan Meier. Les caractéristiques initiales des patientes ont été décrites sous forme de nombres et de pourcentages pour les données qualitatives, et pour les variables continues sous forme de moyenne ou de médiane associées à la présence d'un maximum et d'un minimum définissant un intervalle de valeurs. Les tests du Chi 2 ou de Fisher ont été réalisés pour l'analyse des tableaux de contingence. La réalisation de courbes d'incidence cumulative a été effectuée et un modèle de Fine-Gray a été implémenté afin de prendre en compte la complexité introduite par les différents risques. L'ensemble des p-values étaient calculées de manière bilatérale avec un degré de significativité défini à 5%. Les analyses statistiques ont été menées via le logiciel R version 4.2.2.

2.2 Résultats

2.2.1 Caractéristiques de la population

Traitées entre 2000 et 2014, un total de 50 patientes répondaient aux critères d'inclusion et non-inclusion de notre étude. Cette population analysée est composée de 9 patientes présentant un PV ou PPV monoallélique rare du gène *ATM* et de 41 patientes indemnes de mutation rare sur ce même gène. Les caractéristiques principales de l'ensemble de ces patientes sont présentées dans le **Tableau 1**. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les patientes porteuses d'un variant rare *ATM* et les non-porteuses.

L'âge médian au diagnostic était de 53 ans (range : 35-77 ans), l'IMC médian était de 24.6 kg/m² et le tour de poitrine le plus représenté était le bonnet C chez près de 42 % des patientes. Seulement 30 % des patientes incluses présentaient un antécédent de tabagisme actif ou ancien. Une seule patiente présentait une pathologie dermatologique chronique (psoriasis) mais aucune lésion psoriasique n'a été révélée à hauteur de la zone d'irradiation mammaire. Aucune patiente ne présentait d'antécédent de lupus cutané actif ou ancien.

Concernant la répartition incidente des carcinomes mammaires dans notre population, la latéralité du sein traité (droite ou gauche) était équivalente. Les localisations tumorales en revanche différaient avec une majorité de patientes présentant une lésion du quadrant supéro-externe (27/50, 54 %), suivi des localisations à l'union des quadrants supérieurs (8/50, 16 %) et à l'union des quadrants internes (6/50, 12 %). L'évaluation du stade clinique a été réalisée selon l'AJCC 2017 v8 (**Annexe 2**) retrouvant une proportion majeure de stade II chez 44% des patientes. Le sous-type histologique majoritairement représenté était le carcinome canalaire infiltrant (82 %), avec une surexpression des RH dans 80 % des cas et l'absence de visualisation d'emboles vasculaires chez près de 2/3 des patientes.

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des 50 patientes incluses

Caractéristiques	Nombre total N = 50	Porteurs variants rares ATM N = 9	Non-porteurs N = 41	P_value
Age médian au diagnostic (années, [médiane, range])	53 (35 – 77)	52 (36-77)	53 (35-75)	0.48
Suivi médian (années, range)	13.1 (1.6 – 21.9)	14.3 (7 – 18.2)	12.9 (1.6 – 21.9)	0.53
IMC (kg/m ² , [médiane, range])	24.6 (18.2 – 34.9)	23.4 (18.2-28.9)	22.9 (18.2-34.9)	0.48
Statut tabagique				
Actif ou ancien (30%)	15	2	13	
Jamais (70%)	35	7	28	0.87
Histopathologie (classification OMS)				
CCIS (4%)	2	0	4	
CITNS (82%)	41	9	32	
CLI (14%)	7	0	7	0.29
Immunohistochimie				
Grade				
1 (26%)	13	1	12	
2 (44%)	22	5	17	
3 (26%)	13	3	10	
Non connu (4%)	2	0	2	0.58
Index mitotique (%)				
<4 (20%)	10	2	8	
4-12 (44%)	22	5	17	
>12 (30%)	15	2	13	
Non connu (6%)	3	0	3	0.65
Emboles				
Présence (26%)	13	4	9	
Absence (68%)	34	5	29	
Non connu (6%)	3	0	3	0.30
Expression RH				
Positive (80%)	40	8	32	
Négative (16%)	8	1	7	
Non connue (4%)	2	0	2	0.70
Expression HER2				
0 (40%)	20	3	17	

+ (18%)	9	2	7	
++ et FISH négative (6%)	3	1	2	
+++ (12%)	6	1	5	
Non connue (24%)	12	2	10	0.70
Stade clinique (AJCC 2017 v8)				
0 (4%)	2	0	2	
I (40%)	20	4	16	
IIA (24%)	12	1	11	
IIB (20%)	10	3	7	
IIIA (6%)	3	0	3	
IIIB (2%)	1	1	0	
Non connu (4%)	2	0	2	0.16

L'étude de la classification des variants rare du gène *ATM* porté par les patientes analysées sont décrites dans le **Tableau 2**. Parmi les 9 patientes porteuses d'un PV ou PPV rare du gène *ATM*, l'utilisation conjointe de la classification ClinVar a permis de classer ces variants en pathogènes pour trois d'entre eux, VUS pour cinq d'entre eux et bénin dans un unique cas.

Comme décrit précédemment, les analyses génétiques réalisées au sein de la population issue de l'étude GENESIS ont permis de mettre en évidence chez huit de nos patientes incluses la présence de l'allèle mineur A du SNP rs1801516 (c.55557G>A; p.Asp1853Asn). Cette information concernant la présence ou non de ce SNP commun était manquante chez 4 patientes de la cohorte totale. A noter qu'une seule patiente présentait au sein de son génome un PPV (c.4853G>A.) et le SNP rs1801516-GA pour le gène *ATM*.

Tableau 2 : Description des variants du gène *ATM* des patientes analysées

Patientes	Étude initiale	Variant rare <i>ATM</i>	Classification dans notre étude	Classification ClinVar	Génotype du SNP rs1801516 (c.5557G>A; p.Asp1853Asn)
Pt 1	GENESIS	c.8494C>T ;p.Arg2832Cys	PV	PV	GG
Pt 2	CoF-AT2	c.3894dupT ; p.Ala1299CysfsX3	PV	PV	Inconnu
Pt 3	CoF-AT2	c.5644C>T; p.Arg1882X	PV	PV	Inconnu
Pt 4	GENESIS	c.4709T>C; p.Val1570Ala	PPV	VUS	GG
Pt 5	GENESIS	c.2T>G; p.Met1Arg	PPV	VUS	GG
Pt 6	GENESIS	c.6059G>T; p.Gly2020Val	PPV	VUS	GG
Pt 7	GENESIS	c.4853G>A; p.Arg1618Gln	PPV	VUS	GA
Pt 8	GENESIS	c.6067G>A; p.Gly2023Arg	PPV	VUS	GG
Pt 9	GENESIS	c.1073A>G; p.Asn358Ser	PPV	Bénin	Inconnu
Pt 10	GENESIS	-	-	-	GA
Pt 11	GENESIS	-	-	-	GA
Pt 12	GENESIS	-	-	-	GA
Pt 13	GENESIS	-	-	-	GA
Pt 14	GENESIS	-	-	-	GA
Pt 15	GENESIS	-	-	-	GA
Pt 16	GENESIS	-	-	-	GA

2.2.2 Caractéristiques des traitements

L'ensemble des caractéristiques des traitements néoadjuvants, chirurgicaux, et adjuvants sont résumées dans le **Tableau 3**. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe de patientes porteuses d'un variant rare d'*ATM* et le reste de la population étudiée. Les gestes chirurgicaux mammaires réalisés étaient majoritairement représentés par la mastectomie partielle (80 % des cas, 40/50) et par le curage axillaire chez 34 patientes (68 %). La réalisation d'un curage axillaire ou d'un geste du ganglion sentinelle (GS) était inconnu chez quatre patientes. Aucune patiente n'a bénéficié d'une reconstruction mammaire immédiate.

La réalisation d'un traitement néoadjuvant a été faite chez neuf patientes (18 % des cas) et consistait au choix du médecin référent entre un protocole Epirubicine-Cyclophosphamide-Taxotere, 5FU-Epirubicine-Cyclophosphamide ou 5FU-Navelbine. L'analyse de la pièce opératoire, dans ces rares cas de chimiothérapies néo-adjuvantes, comportait une évaluation du score Residual Cancer Burden (RCB) en 4 résultats possibles permettant d'évaluer la réponse histologique à ce premier traitement (RCB 0 = réponse pathologique complète à RCB III = absence de réponse au traitement néo-adjuvant). Au près de nos 9 patientes ayant bénéficié de ce traitement néo-adjuvant, deux patientes (22 %) ont eu un score RCB 0, une patiente (11 %) un score RCB I et II respectivement, et cinq patientes (56 %) un score RCB III.

Les traitements adjuvants reçus par les patientes regroupaient des chimiothérapies, des thérapies ciblées ou des hormonothérapies en fonction des indications posées. Parmi ces traitements adjuvants réalisés chez 22 patientes (44 %), 36 % ont reçu une chimiothérapie adjuvante, 8% une thérapie ciblée à base de Trastuzumab (anticorps anti-HER2) et 64 % des patientes ont débuté une hormonothérapie adjuvante au décours de la RT mammaire. A noter qu'une seule patiente a bénéficié d'une ovariectomie à visée anti-hormonale.

En se concentrant sur les caractéristiques des traitements de radiothérapie adjuvante réalisés, nous avons observé que 70 % des patientes avaient bénéficié d'un traitement par 3D-CRT et 1/3 d'un traitement par DLI. Aucune patiente n'a été traitée en RCMI. Deux sources d'irradiation différentes ont été majoritairement utilisées : le ⁶⁰Cobalt chez 36 % (18/50) des patientes et les photons chez 26 % des patientes. Ces sources distinctes ont été combinées à un traitement par électrons chez deux patientes avec une association ⁶⁰Cobalt et électrons et chez 17 patientes sur 50 par une association photons et électrons. Seulement deux patientes ont reçu une chimiothérapie concomitante à la réalisation de la radiothérapie selon des protocoles à base de 5FU et de Navelbine.

La dose moyenne réalisée au cours des traitements de RT était de 56 Gy (range : 45 à 71 Gy) avec une durée moyenne d'étalement de 42.7 jours (range : 28 à 81 jours). Les volumes d'irradiation étaient répartis comme suit : 22 patientes (44 %) ont reçu une irradiation adjuvante de l'ensemble de la glande mammaire uniquement et 44 % des sujets ont bénéficié d'une irradiation de la glande mammaire et des aires ganglionnaires (aires I à IV, associées à la CMI dans 54 % des cas). Un boost séquentiel sur la zone du lit tumoral a été réalisé chez 44 % des patientes.

Tableau 3 : Caractéristiques des traitements réalisés chez les 50 patientes incluses

Caractéristiques des traitements	Nombre de patientes	% du total	Porteurs variants rares ATM	Non-porteurs	P_value
Type de chirurgie avant RT					
Conservatrice	40	80	6	34	
Mastectomie	10	20	3	7	
GS	12	24	2	10	
Curage axillaire	34	68	6	28	0.51
Chimiothérapie					
CNA	9	18	3	6	0.39
Chimiothérapie adjuvante	18	36	4	14	0.84
Thérapie ciblée adjuvante	4	8	0	4	0.76
Hormonothérapie					
IA	10	20	0	10	
Tamoxifène	22	44	5	17	0.37
Durée médiane HT (années, range)	5 (1 – 11)	NS	5 (4 – 11)	5 (1 – 10)	
Techniques d'irradiation					
3D-CRT	35	70	5	30	
DLI	15	30	4	11	0.52
Dose moyenne de RT (Gy, range)	56 (45 - 71)	NS	57 (45 - 66)	56 (45 - 71)	0.64
Durée moyenne RT (jours, range)	42.7 (28 – 81)	NS	42 (32 - 52)	43 (28 - 81)	0.73
Volume cible					
Sein seul	22	44	3	19	
Sein et ganglions	28	56	6	22	
Boost associé	22	44	4	18	0.73

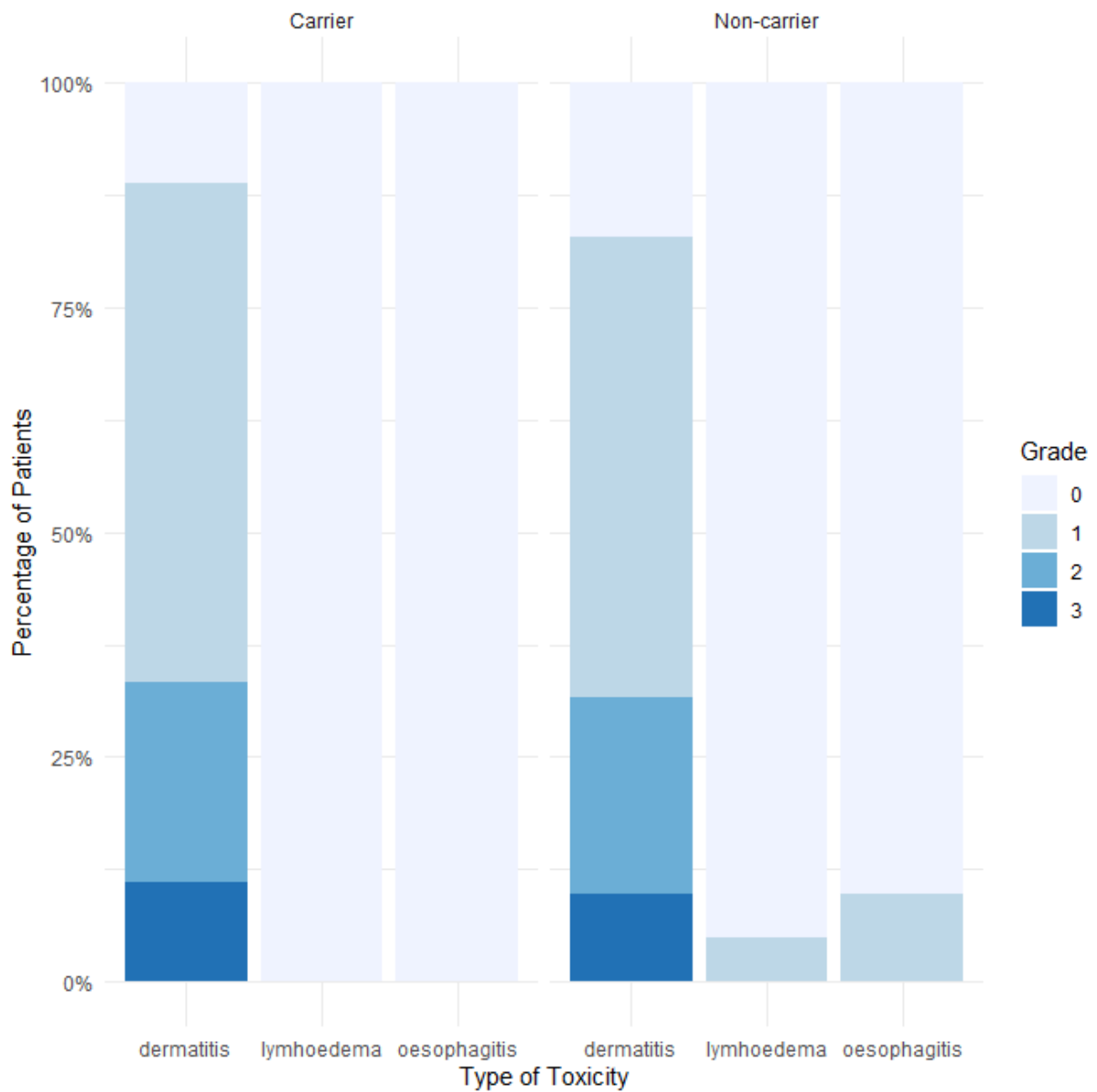
2.2.3 Toxicités aiguës

Au sein du groupe de neuf patientes présentant un PV ou PPV rare du gène *ATM*, la principale toxicité aiguë rapportée était la radioépithélite et concernait 89 % des cas de cette population. Aucune différence significative n'a été observée entre les porteuses d'un PV ou PPV monoallélique du gène *ATM* et les femmes indemnes de tels variants en termes de radioépithélite aiguë ($p=0.98$), de dysphagie ($p=1$) ou de lymphœdème du membre homolatéral au sein traité ($p=1$) (**Figure 6**). Cette sous-population de patientes présentant un variant rare du gène *ATM* est elle-même hétérogène de par l'impact pathogène (PV) ou prédit comme pathogène (PPV) (regroupant les variants de signification indéterminée ou bénin de la classification ClinVar) du dit variant. Ainsi, l'analyse observationnelle des données recueillies des trois patientes présentant un variant considéré comme pathogène du gène *ATM* a montré une radioépithélite de grade 2 chez une seule de ces patientes à l'issue d'un traitement par $^{60}\text{Cobalt}$ associé à des électrons du sein gauche avec un boost et le traitement des aires ganglionnaires. Aucune autre toxicité aiguë n'a été observée dans ce sous-groupe de trois patientes. Concernant les cinq patientes présentant un PPV, trois d'entre elles ont présenté une radioépithélite de grade 1 et une seule une radioépithélite de grade 3 alors que cette dernière présentait en post-chirurgical un érythème cutané de grade 1. Enfin, la seule patiente porteuse d'un variant bénin rare du gène *ATM* a présenté une radioépithélite de grade 2 du sein droit.

En se focalisant sur la sous-population composée de 8 patientes présentant le SNP rs1801516-GA (dont une seule présentait à la fois le SNP rs1801516-GA et un PPV du gène *ATM*), aucune différence significative avec la population ne présentant pas de mutation n'a été observée (radioépithélite : $p=0.23$ /œsophagite : $p=1$ /lymphœdème : $p=0.88$).

Ces résultats sont similaires au sein de l'étude populationnelle combinée des patientes présentant un variant rare du gène *ATM* et/ou le SNP rs1801516-GA sans signe de sur-toxicité aiguë comparativement au reste de la population (radioépithélite : $p=0.65$ /œsophagite : $p=1$ / lymphœdème : $p=1$).

Figure 6 : Pourcentage d'incidence des toxicités aiguës après radiothérapie entre porteurs d'un PV ou PPV rare d'ATM et non-porteurs

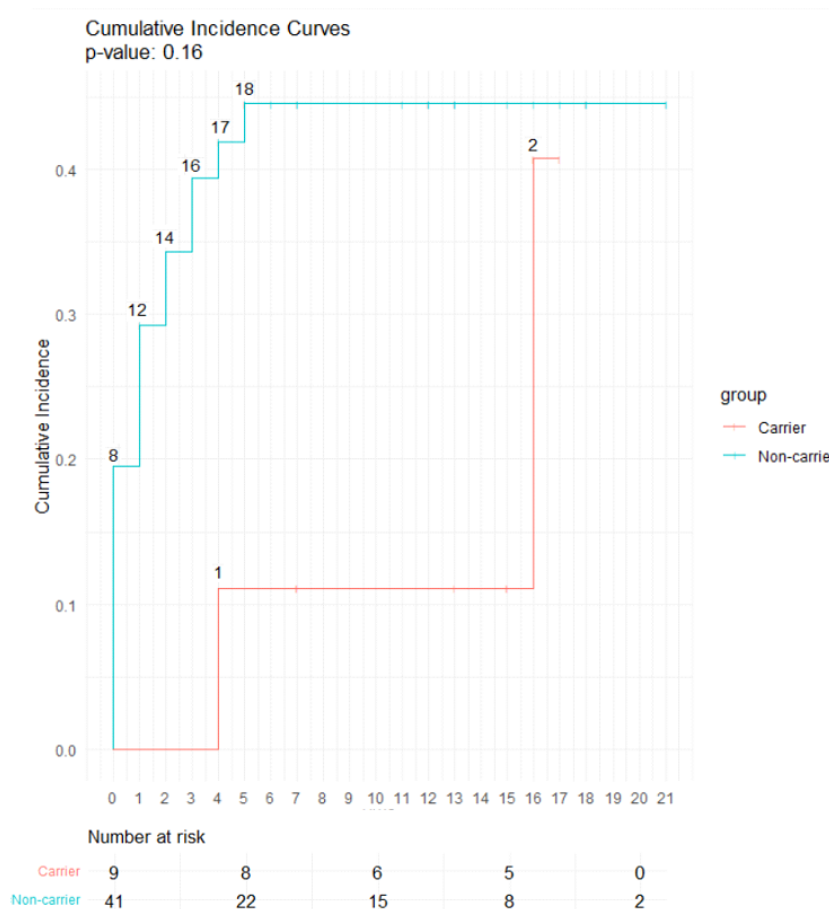


Légende : Carrier : Porteurs d'un PV ou PPV rare du gène ATM, Non-carrier : Non-porteurs d'un PV ou PPV rare du gène ATM, Dermatitits : Radioépithélite, Lymhoedema : Lymphoedème, Oesophagitis : Dysphagie

2.2.4. Toxicités tardives

Au sein de la population de patientes présentant un variant pathogène ou prédit comme pathogène rare du gène *ATM*, la toxicité tardive la plus fréquemment retrouvée est la fibrose sous-cutanée qui a touché 25 % des femmes de cette sous-population. Après un suivi médian de 13 ans, aucune différence significative n'a été mise en évidence au regard de la survenue d'une fibrose sous-cutanée ($p=0.16$), de télangiectasies en territoire irradié ($p=0.33$), de lymphœdème du membre supérieur ($p=0.72$), ou d'une insuffisance cardiaque ($p=1$) comparativement au groupe de patientes ne présentant pas de mutation monoallélique rare du gène *ATM* (**Figure 7**). Aucune toxicité tardive de grade 3 et plus n'a été retrouvée dans l'ensemble de la population étudiée, ainsi qu'aucun événement de plexite radique tardive.

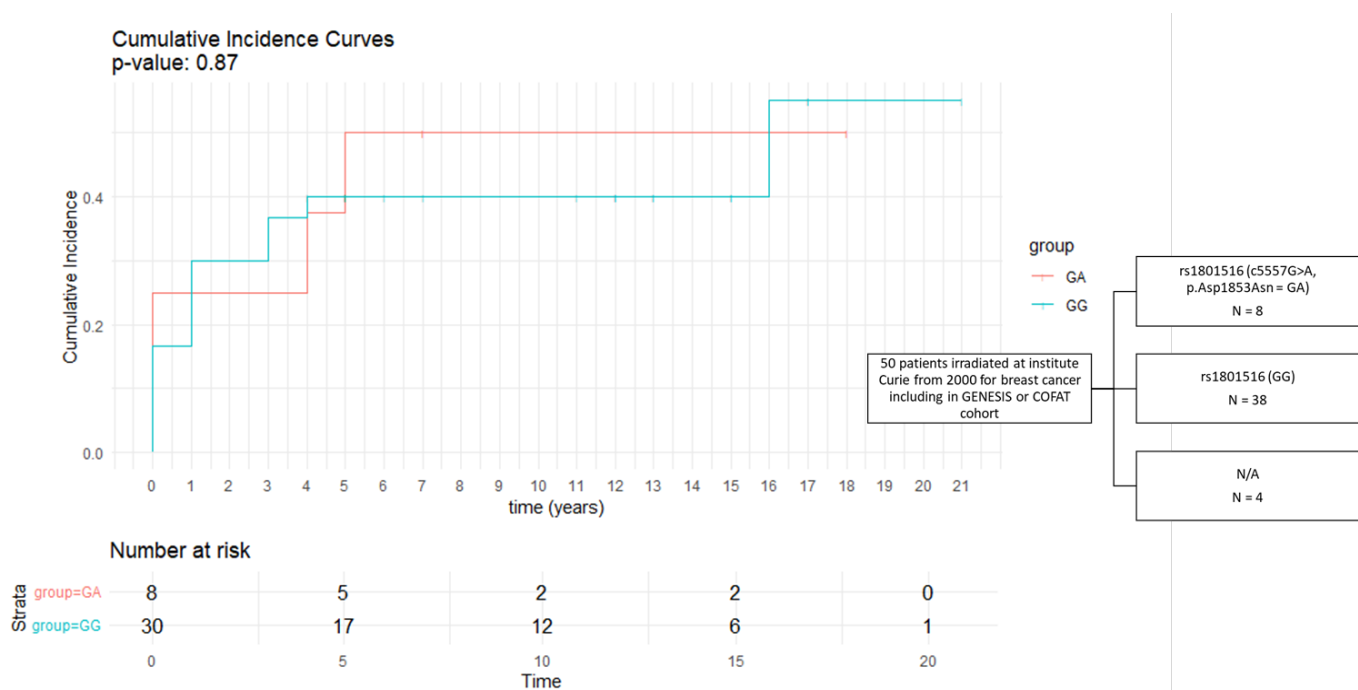
Figure 7 : Courbe d'incidence cumulative d'évènements de fibrose sous-cutanée tardive après radiothérapie entre porteurs d'un variant rare d'*ATM* et non-porteurs



Légende : Carrier : Porteurs d'un variant rare du gène *ATM*, Non-carrier : Non-porteurs d'un variant rare du gène *ATM*

La seconde sous-population analysée avec un suivi médian de 13 ans a été celle des patientes porteuses du SNP rs1801516-GA chez qui nous avons retrouvé une incidence de fibrose sous-cutanée tardive chez la moitié des sujets (4/8), sans différence significative avec les patientes présentant un génotype sans l'allèle mineur A de ce SNP ($p=0.87$) (**Figure 8**). Les résultats étaient similaires au regard des autres toxicités tardives rapportées (lymphœdème : $p=0.65$ / télangiectasies : $p=1$ /insuffisance cardiaque : $p=1$).

Figure 8 : Courbe d'incidence cumulative d'évènements de fibrose sous-cutanée tardive après radiothérapie entre porteurs du SNP rs1801516-GA et les non-porteurs (GG)



Légende : GA : porteurs de l'allèle mineur A du SNP rs1801516, GG : non-porteurs de l'allèle mineur A du SNP rs1801516, N/A: Not Available

Au sein des patientes porteuses du SNP rs1801516-GA, deux patientes porteuses d'un VUS ont présenté des toxicités tardives ; à savoir pour l'une l'apparition d'un lymphœdème 2 ans après la fin des traitements et pour l'autre une fibrose sous-cutanée de grade 1, 4 ans après la fin des traitements alors qu'elle présentait en post-opératoire avant la RT une radioépithélite de grade 1.

En analysant la population combinée des patientes présentant un variant rare du gène *ATM* et/ou le SNP rs1801516-GA, aucune différence en termes de survenue de fibrose sous-

cutanée tardive n'a été observée par rapport au reste de la population ne présentant aucune mutation hétérozygote du gène *ATM* ($p=0.67$).

L'ensemble des résultats des toxicités aiguës et tardives de la population présentant un variant rare du gène *ATM* sont représentées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Incidence des toxicités aiguës et tardives après radiothérapie adjuvante au sein des porteurs et non-porteurs de variants rares du gène *ATM*

		Nombre patientes avec toxicités (%)				P_value
Toxicités aiguës						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Radioépithélite	Non-porteurs	7 (14%)	21 (42%)	9 (18%)	4 (8%)	0.98 (Chi 2)
	Porteurs	1 (2%)	5 (10%)	2 (4%)	1 (2%)	
	Total	8 (16%)	26 (52%)	11 (22%)	5 (10%)	
Dysphagie	Non-porteurs	37 (74%)	4 (8%)	0	0	1 (Chi 2)
	Porteurs	9 (18%)	0	0	0	
	Total	46 (92%)	4 (8%)	0	0	
Lymphoedème	Non-porteurs	39 (78%)	2 (4%)	0	0	1 (Chi 2)
	Porteurs	9 (18%)	0	0	0	
	Total	48 (96%)	2 (4%)	0	0	
Toxicités tardives						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3*	
Fibrose sous-cutanée	Non-porteurs	23 (46%)	16 (32%)	2 (4%)		0.16 (Gray)
	Porteurs	7 (14%)	2 (4%)	0		
	Total	30 (60%)	18 (36%)	2 (4%)		
Télangiectasie	Non-porteurs	37 (74%)	4 (8%)	0		0.33 (Gray)
	Porteurs	9 (18%)	0	0		
	Total	46 (92%)	4 (8%)	0		
Lymphoedème	Non-porteurs	38 (76%)	0	3 (6%)		0.72 (Gray)
	Porteurs	8 (16%)	1 (2%)	0		
	Total	46 (92%)	1 (2%)	3 (6%)		
Insuffisance cardiaque	Non-porteurs	40 (80%)	1 (2%)	0		1 (Gray)
	Porteurs	9 (18%)	0	0		
	Total	49 (98%)	1 (2%)	0		

*Aucune toxicité tardive de grade 3 et plus n'a été observée

3 : DISCUSSION

Les résultats présentés au sein de notre étude rétrospective n'ont pas retrouvé de sur-risque de toxicité radio-induite, tant sur une temporalité aiguë que tardive, dans le cadre de la prise en charge de carcinomes mammaires non métastatiques au sein d'une population de femmes présentant des mutations monoalléliques rares du gène *ATM*. La sélection initiale spécifique des patientes incluses dans les études GENESIS et CoFAT2, traitées à l'Institut Curie Paris, qui présentaient un variant rare pathogène ou prédit comme pathogène est une particularité de notre étude.

La réalisation des traitements de radiothérapie selon la technique de 3D-CRT utilisé entre autre en pratique clinique courante pour l'apport d'une dose plus homogène au sein des volumes cibles comparativement à d'autres techniques comme la RCMI au dépend d'une toxicité cutané majorée, associé à l'absence de sur-toxicité aiguë ou tardive retrouvée dans notre étude, semble orienter la réflexion vers une sécurité de la réalisation de la radiothérapie adjuvante mammaire au sein de cette population spécifique porteuse de variant monoalélique rare du gène *ATM* (115). L'utilisation de la technique en DLI ; de part l'apport d'une amélioration des caractéristiques dosimétriques aux organes à risques principalement représentés par le cœur, le poumon homolatéral et le sein controlatéral ; pourrait en partie participer aux résultats rassurants en termes de toxicité au cours du temps rapportés au sein de cette étude.

L'analyse de la sous-population porteuse du SNP rs1801516 (c5557G>A, p.Asp1853Asn) a elle aussi démontré une absence de toxicité aiguë ou tardive supplémentaire, laissant toujours planer un doute raisonnable concernant son implication pathogène entre autres dans la genèse d'une fibrose sous-cutanée radio-induite. En effet, ce SNP est considéré comme non pathogène dans la littérature scientifique actuelle, a contrario d'autres SNP du gène *ATM* comme le SNP V2424G qui serait associé à une majoration du risque de cancer du sein, mais différentes études précédemment citées ont retrouvé une incidence majorée de fibrose sous-cutanée à distance d'une radiothérapie adjuvante mammaire (116).

Le stade clinique ainsi que certains marqueurs d'agressivité tumorale du cancer du sein (comme la présence d'un Ki 67 >12%, la présence d'emboles sur les pièces

d'anatomopathologie, le sous-type histologique triple négatif) ont été exploré dans certaines études rétrospectives dans des populations de patientes présentant des VUS de gènes de prédispositions au cancer du sein. En effet, Abdulrahman *et al.* en 2018 a comparé les données histologiques issues de 9 patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant un VUS du gène *ATM* à celles de patientes ne présentant pas de VUS sur ce gène. Cette étude a permis de mettre en évidence que les porteurs d'un VUS du gène *ATM* par rapport à d'autres VUS de gènes de prédisposition au cancer du sein semblaient avoir une taille tumorale inférieure corrélée à un stade clinique moins important. De plus, les porteurs d'un VUS d'*ATM* semblaient avoir une expressivité plus importante des RH, mais une plus faible présence de lymphocytes intra-tumoraux (117). Ces données pourraient suggérer une agressivité définie sur des critères histo-pronostiques moindre des cancers mammaires de sujets présentant certains VUS du gène *ATM*.

Les recommandations internationales actuelles, et en particulier celles du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) publiées en 2017, préconisent de ne pas surseoir à la réalisation d'une radiothérapie adjuvante mammaire pour les patientes présentant une mutation mono-allélique du gène *ATM* ; recommandations qui s'intègrent parfaitement au vu des résultats de notre étude (118).

L'implication de la voie ATM dans la signalisation et la réparation des DSB est de nos jours mieux connue, tant sur le plan du fonctionnement protéique que de l'interaction synergique avec les autres voies majeures de réparation de l'ADN, permettant le développement de la recherche sur le sujet de l'optimisation des moyens thérapeutiques à disposition de la population de patientes porteuses d'une mutation hétérozygote de ce gène. En 2020, Riches *et al.* au décours d'une exploration in vitro de cellules tumorales pulmonaires, gastriques et mammaires exposées à un inhibiteur de la protéine ATM nommé AZD0156 ont montré une majoration du taux de DSB au niveau cellulaire. Ces résultats les ont conduits à poursuivre leur recherche sur une étude de phase I (NCT02588105) actuellement en cours (119). L'administration d'une telle molécule chez des sujets présentant déjà une mutation hétérozygote constitutionnelle du gène *ATM* avec dans une proportion variable des cas une altération de la fonction protéique qui en découle pourrait permettre d'améliorer l'efficacité des traitements réalisés en augmentant le nombre de DSB par cellule.

Étroitement corrélée à la voie de réparation des DSB par la protéine ATM, la voie de réparation impliquant les gènes *BRCA1* et *BRCA2* constitue une voie majeure de ce

processus. L'essor des connaissances ainsi que des molécules utilisées à visée de létalité synthétique chez des sujets porteurs d'une mutation de ces gènes a permis de comprendre davantage les mécanismes sous-tendant ces situations. Les difficultés de réparation des anomalies de l'ADN au sein des cellules présentant une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* s'avèrent être d'utilité majeure dans un objectif d'améliorer la réponse aux traitements néo-adjuvants mais aussi concomitants à la radiothérapie dans le cancer du sein. En effet, certaines études ont démontré une réponse pathologique histologique supérieure au sein de groupe de patientes présentant une mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2* ayant bénéficié d'un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie ou radiothérapie dans le cadre de la prise en charge d'un carcinome mammaire localisé comparativement à des patientes ne présentant pas de mutation génétique (120). L'utilisation concomitante à la RT mammaire d'inhibiteur de PARP comme l'Olaparib a été étudiée dans une phase I avec des résultats rassurants en terme de tolérance et de sécurité d'emploi de cette association thérapeutique à des fins de synergie d'action (121).

Lloyd *et al.* ont étudié l'impact de l'ajout d'un inhibiteur de PARP (dans le cas présenté l'Olaparib) dans une culture *in vitro* de cellules murines knock-out pour le gène *ATM* (*ATM* - /-). Les résultats présentés sont ceux d'une augmentation de la proportion d'aberrations chromosomiques associée à une majoration de la mort cellulaire comparativement à des cellules murines WT elles aussi exposées à l'Olaparib (122). Certaines études, telle que celle de Wikiniyadhane *et al.* publiée en 2023, s'intéressent à la combinaison d'un inhibiteur d'ATM associé à un inhibiteur de PARP afin de majorer la mort cellulaire par la formation de micronucléi et l'accumulation de DSB (123).

Un dernier aspect prometteur est l'association de l'immunothérapie à la radiothérapie chez ces sujets porteurs de mutation du gène *ATM*. En effet, la radiothérapie est connue pour son impact au niveau cellulaire par la création d'anomalies variées au niveau de l'ADN tumoral qui entraîneraient entre autres chose une activation de la voie de réparation cGAS-STING afin d'induire une stimulation lymphocytaire avoisinante. L'intérêt de l'association d'une immunothérapie en cours de radiothérapie chez ces patient(e)s présentant une altération de la voie de réparation passant par ATM pourrait permettre un accroissement synergique de l'efficacité anti-tumorale (124).

Les limites de notre étude sont inhérentes au recueil rétrospectif réalisé. L'absence de différence significative retrouvée en termes de toxicité aiguë ou tardive après RT adjuvante mammaire peut être en partie expliquée par le manque de puissance dans notre étude compte tenu du nombre de patientes répondant aux critères d'inclusion, en particulier concernant le sous-groupe de patientes présentant un variant considéré comme pathogène. Les indications chirurgicales et en particulier les gestes axillaires réalisés majoritairement représentés par des curages axillaires pouvant induire une majoration de l'incidence de lymphœdème aiguë et/ou tardif ne semble pas représenter les données actuelles de séries chirurgicales où l'abord par GS semble privilégier quand celui-ci est recommandé. Enfin, les techniques de radiothérapie utilisant le ⁶⁰ Cobalt ne représentent plus les standards actuels de traitement, rendant difficile l'extrapolation de ces résultats à nos pratiques actuelles. L'apport d'études prospectives multicentriques associant une combinaison de radiothérapie avec des molécules d'immunothérapie ou de thérapie ciblant les voies de réparation de l'ADN semblent pertinentes afin d'émettre des recommandations solides de prise en charge de cette population.

Conclusion

L'analyse du génotype des sujets pris en charge pour un cancer ne cesse de prendre une place grandissante en pratique oncologique courante à la fois dans un objectif d'optimisation des prises en charge médicales et paramédicales, mais aussi d'un point de vue de prévention de survenue de telles pathologies.

Internationalement codifiées, les indications de radiothérapie adjuvante dans la prise en charge des cancers du sein non métastatiques ont fait leur preuve d'un point de vue du contrôle local et loco-régional. L'implémentation des données issues des analyses génétiques réalisées chez nos patient(e)s représente un enjeu majeur dans un objectif d'optimisation permanent de leur séquence thérapeutique.

Les nombreux questionnements concernant l'adjonction d'une toxicité aiguë et tardive en lien avec la réalisation d'un traitement de radiothérapie au sein de populations porteuses de mutations hétérozygotes au niveau de gènes impliqués dans la réparation des anomalies de l'ADN font partie intégrante des discussions médicales. L'étude de l'incidence de ces toxicités au sein de la population porteuse de variant mono-allélique du gène *ATM* s'intègre parfaitement dans le spectre actuel de la recherche clinique, compte tenu des connaissances solides de radiosensibilité de la population atteinte du syndrome d'Ataxie-Télangiectasie, ainsi que des données de la littérature contradictoires étudiant l'impact de cette hétérozygotie dans la survenue de toxicités.

L'étude que nous vous avons présentée ne semble pas rapporter de toxicité aiguë ou tardive surajoutée en lien avec une radiothérapie adjuvante mammaire réalisée dans une population porteuse de variants rares du gène *ATM*. Des résultats similaires ont été retrouvés pour une sous-population de notre étude présentant le SNP rs1801516-GA. L'ensemble de ces données sont en accord avec les données actuelles et les recommandations internationales ne contre-indiquant pas la réalisation d'une irradiation adjuvante mammaire pour cette population.

La confirmation de ces résultats par des études prospectives incluant de plus gros effectifs de sujets paraît pertinente avec l'intérêt éventuel d'adjoindre des molécules innovantes concomitamment à l'irradiation adjuvante, comme peut l'être l'immunothérapie.

Bibliographie

1. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2024;35(2):159-82.
2. Cremona CA, Behrens A. ATM signalling and cancer. *Oncogene*. 26 juin 2014;33(26):3351-60.
3. Chargari C, Kirova YM, Even C, Monnier L, Dendale R, Campana F, et al. [Adjuvant irradiation in breast cancer patients with ATM gene heterozygous mutations: special focus on clinical efficacy/toxicity]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. juin 2009;13(3):164-72.
4. McDuff SGR, Bellon JR, Shannon KM, Gadd MA, Dunn S, Rosenstein BS, et al. ATM Variants in Breast Cancer: Implications for Breast Radiation Therapy Treatment Recommendations. *Int J Radiat Oncol*. août 2021;110(5):1373-82.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. mai 2021;71(3):209-49.
6. Dabakuyo-Yonli S, Arveux P. [Epidemiology of breast cancer]. *Rev Prat*. sept 2020;70(7):726-9.
7. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitee SJ, et al. World Health Organisation Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC Press; 2012.
8. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. janv 2020;27(1):27-35.
9. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 août 2019;30(8):1194-220.
10. Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V, et al. [2021 update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status assessment in invasive breast cancer in France]. *Ann Pathol*. nov 2021;41(6):507-20.
11. Cortet M, Bertaut A, Molinié F, Bara S, Beltjens F, Coutant C, et al. Trends in molecular subtypes of breast cancer: description of incidence rates between 2007 and 2012 from three French registries. *BMC Cancer*. 7 févr 2018;18(1):161.

12. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* nov 2018;142(11):1364-82.
13. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, Corti C, Guerini-Rocco E, Viale G, et al. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Front Mol Biosci.* 2022;9:834651.
14. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al. [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. *Bull Cancer (Paris).* mars 2004;91(3):219-37.
15. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* mai 2003;72(5):1117-30.
16. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med.* 4 juin 2015;372(23):2243-57.
17. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 7 août 2014;371(6):497-506.
18. Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1 juin 2005;97(11):813-22.
19. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* mai 2015;17(5):405-24.
20. Feliubadaló L, Moles-Fernández A, Santamariña-Pena M, Sánchez AT, López-Novo A, Porras LM, et al. A Collaborative Effort to Define Classification Criteria for *ATM* Variants in Hereditary Cancer Patients. *Clin Chem.* 1 mars 2021;67(3):518-33.
21. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science.* 23 juin 1995;268(5218):1749-53.
22. Lempiäinen H, Halazonetis TD. Emerging common themes in regulation of PIKKs

and PI3Ks. *EMBO J.* 21 oct 2009;28(20):3067-73.

23. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science.* 31 mai 2002;296(5573):1655-7.
24. Lee JH, Paull TT. ATM activation by DNA double-strand breaks through the Mre11-Rad50-Nbs1 complex. *Science.* 22 avr 2005;308(5721):551-4.
25. Shibata A. Regulation of repair pathway choice at two-ended DNA double-strand breaks. *Mutat Res.* oct 2017;803-805:51-5.
26. Shibata A, Jeggo PA. ATM's Role in the Repair of DNA Double-Strand Breaks. *Genes.* 31 août 2021;12(9):1370.
27. Kruhlak M, Crouch EE, Orlov M, Montaña C, Gorski SA, Nussenzweig A, et al. The ATM repair pathway inhibits RNA polymerase I transcription in response to chromosome breaks. *Nature.* 7 juin 2007;447(7145):730-4.
28. Biehs R, Steinlage M, Barton O, Juhász S, Künzel J, Spies J, et al. DNA Double-Strand Break Resection Occurs during Non-homologous End Joining in G1 but Is Distinct from Resection during Homologous Recombination. *Mol Cell.* 16 févr 2017;65(4):671-684.e5.
29. Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia; a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics.* avr 1958;21(4):526-54.
30. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR, Skolnick MH, Bishop DT. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet.* nov 1986;39(5):573-83.
31. Hoche F, Seidel K, Theis M, Vlaho S, Schubert R, Zielen S, et al. Neurodegeneration in ataxia telangiectasia: what is new? What is evident? *Neuropediatrics.* juin 2012;43(3):119-29.
32. Lin DDM, Barker PB, Lederman HM, Crawford TO. Cerebral abnormalities in adults with ataxia-telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2014;35(1):119-23.
33. Farr AK, Shalev B, Crawford TO, Lederman HM, Winkelstein JA, Repka MX. Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol.* déc 2002;134(6):891-6.
34. Metcalfe JA, Parkhill J, Campbell L, Stacey M, Biggs P, Byrd PJ, et al. Accelerated telomere shortening in ataxia telangiectasia. *Nat Genet.* juill 1996;13(3):350-3.
35. Shiloh Y, Lederman HM. Ataxia-telangiectasia (A-T): An emerging dimension of premature ageing. *Ageing Res Rev.* 1 janv 2017;33:76-88.
36. Driessen GJ, Ijspeert H, Weemaes CMR, Haraldsson Á, Trip M, Warris A, et al.

Antibody deficiency in patients with ataxia telangiectasia is caused by disturbed B- and T-cell homeostasis and reduced immune repertoire diversity. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2013;131(5):1367-1375.e9.

37. Schroeder SA, Zielen S. Infections of the respiratory system in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol.* avr 2014;49(4):389-99.
38. Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, Lahad A, Sarouk I, Modan-Moses D. Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: findings from a national cohort. *Pediatr Res.* juin 2016;79(6):889-94.
39. Yang DQ, Kastan MB. Participation of ATM in insulin signalling through phosphorylation of eIF-4E-binding protein 1. *Nat Cell Biol.* déc 2000;2(12):893-8.
40. Ueno S, Sudo T, Hirasawa A. ATM: Functions of ATM Kinase and Its Relevance to Hereditary Tumors. *Int J Mol Sci.* 4 janv 2022;23(1):523.
41. Barlow C, Hirotsune S, Paylor R, Liyanage M, Eckhaus M, Collins F, et al. Atm-Deficient Mice: A Paradigm of Ataxia Telangiectasia. *Cell.* 12 juill 1996;86(1):159-71.
42. Reiman A, Srinivasan V, Barone G, Last JI, Wootton LL, Davies EG, et al. Lymphoid tumours and breast cancer in ataxia telangiectasia; substantial protective effect of residual ATM kinase activity against childhood tumours. *Br J Cancer.* 9 août 2011;105(4):586-91.
43. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, Dubois d'Enghien C, Brousse N, et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2015;33(2):202-8.
44. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood.* 15 janv 1996;87(2):423-38.
45. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 25 nov 2016;11(1):159.
46. Ueno S, Sudo T, Hirasawa A. ATM: Functions of ATM Kinase and Its Relevance to Hereditary Tumors. *Int J Mol Sci.* 4 janv 2022;23(1):523.
47. van Os NJH, Roeleveld N, Weemaes CMR, Jongmans MCJ, Janssens GO, Taylor AMR, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet.* août 2016;90(2):105-17.
48. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N Engl J Med.* 4 juin 2015;372(23):2243-57.
49. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-

Neira A, Luccarini C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 4 févr 2021;384(5):428-39.

50. Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, Da Silva L, Chen X, Spurdle AB, et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res BCR*. 25 juill 2011;13(4):R73.

51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 12 nov 2011;378(9804):1707-16.

52. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. *Lancet Lond Engl*. 25 nov 2023;402(10416):1991-2003.

53. McCormick B, Winter KA, Woodward W, Kuerer HM, Sneige N, Rakovitch E, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2021;39(32):3574-82.

54. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2007;25(22):3259-65.

55. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 30 nov 1995;333(22):1456-61.

56. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 11 févr 2010;362(6):513-20.

57. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. oct 2013;14(11):1086-94.

58. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algrafi H, Alhasso A, et al.

Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2020;38(28):3261-72.

59. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 23 mai 2020;395(10237):1613-26.

60. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 21 juin 2014;383(9935):2127-35.

61. Kirova YM, Hijal T, Campana F, Fournier-Bidoz N, Stilhart A, Dendale R, et al. Whole breast radiotherapy in the lateral decubitus position: a dosimetric and clinical solution to decrease the doses to the organs at risk (OAR). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mars 2014;110(3):477-81.

62. Shah C, Badiyan S, Berry S, Khan AJ, Goyal S, Schulte K, et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 2014;112(1):9-16.

63. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 14 mars 2013;368(11):987-98.

64. Bronsart E, Dureau S, Xu HP, Bazire L, Chilles A, Costa E, et al. Whole breast radiotherapy in the lateral isocentric lateral decubitus position: Long-term efficacy and toxicity results. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. août 2017;124(2):214-9.

65. Mast ME, van Kempen-Harteveld L, Heijenbrok MW, Kalidien Y, Rozema H, Jansen WPA, et al. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: does IMRT reduce the cardiac dose even further? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. août 2013;108(2):248-53.

66. Takano S, Omura M, Suzuki R, Tayama Y, Matsui K, Hashimoto H, et al. Intensity-modulated radiation therapy using TomoDirect for postoperative radiation of left-sided breast cancer including lymph node area: comparison with TomoHelical and three-dimensional conformal radiation therapy. *J Radiat Res (Tokyo)*. 23 oct 2019;60(5):694-704.

67. Popescu CC, Olivotto I, Patenaude V, Wai E, Beckham WA. Inverse-planned,

dynamic, multi-beam, intensity-modulated radiation therapy (IMRT): a promising technique when target volume is the left breast and internal mammary lymph nodes. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim.* 2006;31(4):283-91.

68. Ayata HB, Güden M, Ceylan C, Küçük N, Engin K. Comparison of dose distributions and organs at risk (OAR) doses in conventional tangential technique (CTT) and IMRT plans with different numbers of beam in left-sided breast cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 1 mai 2011;16(3):95-102.

69. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 17 déc 2005;366(9503):2087-106.

70. Latty D, Stuart KE, Wang W, Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci.* mars 2015;62(1):74-81.

71. Osman SOS, Hol S, Poortmans PM, Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 2014;112(1):17-22.

72. Kammerer E, Le Guévelou J, Jacob S, Geffrelet J, Danhier S, Saloux E, et al. [Cardiac complications of breast radiation therapy]. *Bull Cancer (Paris).* avr 2019;106(4):379-88.

73. Bernstein JL, Haile RW, Stovall M, Boice JD, Shore RE, Langholz B, et al. Radiation exposure, the ATM Gene, and contralateral breast cancer in the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Natl Cancer Inst.* 7 avr 2010;102(7):475-83.

74. Loap P, De Marzi L, Almeida CE, Barcellini A, Bradley J, de Santis MC, et al. Hadrontherapy techniques for breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* janv 2022;169:103574.

75. Loap P, Tkatchenko N, Goudjil F, Ribeiro M, Baron B, Fourquet A, et al. Cardiac substructure exposure in breast radiotherapy: a comparison between intensity modulated proton therapy and volumetric modulated arc therapy. *Acta Oncol Stockh Swed.* août 2021;60(8):1038-44.

76. Delalogue S, Marsiglia H. [Genetic bases of the radiosensitivity of breast cancer]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* mars 2005;9(2):77-86.

77. Foray N, Colin C, Bourguignon M. Radiosensibilité: L'évidence d'un facteur individuel. *médecine/sciences.* avr 2013;29(4):397-403.

78. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature.* 2 juill 1992;358(6381):15-6.

79. Petry V, Bonadio RC, Cagnacci AQC, Senna LAL, Campos R do NG, Cotti GC, et al. Radiotherapy-induced malignancies in breast cancer patients with TP53 pathogenic germline

- variants (Li-Fraumeni syndrome). *Fam Cancer*. janv 2020;19(1):47-53.
80. Heymann S, Delalogue S, Rahal A, Caron O, Frebourg T, Barreau L, et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol Lond Engl*. 8 nov 2010;5:104.
81. Blondeaux E, Arecco L, Punie K, Graffeo R, Toss A, De Angelis C, et al. Germline TP53 pathogenic variants and breast cancer: A narrative review. *Cancer Treat Rev*. mars 2023;114:102522.
82. Le AN, Harton J, Desai H, Powers J, Zelle K, Bradbury AR, et al. Frequency of radiation-induced malignancies post-adjuvant radiotherapy for breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Breast Cancer Res Treat*. mai 2020;181(1):181-8.
83. Daly MB, Pal T, Maxwell KN, Churpek J, Kohlmann W, AlHilli Z, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. oct 2023;21(10):1000-10.
84. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG, European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet EJHG*. oct 2020;28(10):1379-86.
85. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2020;38(18):2080-106.
86. West CM, Elyan SA, Berry P, Cowan R, Scott D. A comparison of the radiosensitivity of lymphocytes from normal donors, cancer patients, individuals with ataxia-telangiectasia (A-T) and A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol*. août 1995;68(2):197-203.
87. Byrd PJ, Srinivasan V, Last JI, Smith A, Biggs P, Carney EF, et al. Severe reaction to radiotherapy for breast cancer as the presenting feature of ataxia telangiectasia. *Br J Cancer*. 17 janv 2012;106(2):262-8.
88. Ramsay J, Birrell G, Lavin M. Breast cancer and radiotherapy in ataxia-telangiectasia heterozygote. *Lancet Lond Engl*. 8 juin 1996;347(9015):1627.
89. Ramsay J, Birrell G, Lavin M. Testing for mutations of the ataxia telangiectasia gene in radiosensitive breast cancer patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mai 1998;47(2):125-8.
90. Neubauer S, Arutyunyan R, Stumm M, Dörk T, Bendix R, Bremer M, et al. Radiosensitivity of ataxia telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome homozygotes and heterozygotes as determined by three-color FISH chromosome painting. *Radiat Res*. mars

2002;157(3):312-21.

91. Rainey MD, Charlton ME, Stanton RV, Kastan MB. Transient inhibition of ATM kinase is sufficient to enhance cellular sensitivity to Ionizing Radiation. *Cancer Res.* 15 sept 2008;68(18):7466-74.
92. Royba E, Miyamoto T, Natsuko Akutsu S, Hosoba K, Tauchi H, Kudo Y, et al. Evaluation of ATM heterozygous mutations underlying individual differences in radiosensitivity using genome editing in human cultured cells. *Sci Rep.* 20 juill 2017;7(1):5996.
93. Bian L, Meng Y, Zhang M, Guo Z, Liu F, Zhang W, et al. ATM Expression Is Elevated in Established Radiation-Resistant Breast Cancer Cells and Improves DNA Repair Efficiency. *Int J Biol Sci.* 2020;16(7):1096-106.
94. Weil MM, Kittrell FS, Yu Y, McCarthy M, Zabriskie RC, Ullrich RL. Radiation induces genomic instability and mammary ductal dysplasia in *Atm* heterozygous mice. *Oncogene.* 19 juill 2001;20(32):4409-11.
95. Worgul BV, Smilenov L, Brenner DJ, Vazquez M, Hall EJ. Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wildtypes. *Adv Space Res Off J Comm Space Res COSPAR.* 2005;35(2):254-9.
96. Zhou Q, Howard ME, Tu X, Zhu Q, Denbeigh JM, Remmes NB, et al. Inhibition of ATM Induces Hypersensitivity to Proton Irradiation by Upregulating Toxic End Joining. *Cancer Res.* 15 juin 2021;81(12):3333-46.
97. Appleby JM, Barber JB, Levine E, Varley JM, Taylor AM, Stankovic T, et al. Absence of mutations in the ATM gene in breast cancer patients with severe responses to radiotherapy. *Br J Cancer.* 1997;76(12):1546-9.
98. Bremer M, Klöpffer K, Yamini P, Bendix-Waltes R, Dörk T, Karstens JH. Clinical radiosensitivity in breast cancer patients carrying pathogenic ATM gene mutations: no observation of increased radiation-induced acute or late effects. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* nov 2003;69(2):155-60.
99. Andreassen CN, Overgaard J, Alsner J, Overgaard M, Herskind C, Cesaretti JA, et al. ATM sequence variants and risk of radiation-induced subcutaneous fibrosis after postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol.* mars 2006;64(3):776-83.
100. Ho AY, Fan G, Atencio DP, Green S, Formenti SC, Haffty BG, et al. Possession of ATM sequence variants as predictor for late normal tissue responses in breast cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2007;69(3):677-84.
101. Su M, Yin ZH, Wu W, Li XL, Zhou BS. Meta-analysis of associations between ATM

Asp1853Asn and TP53 Arg72Pro polymorphisms and adverse effects of cancer radiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(24):10675-81.

102. Andreassen CN, Rosenstein BS, Kerns SL, Ostrer H, De Ruyscher D, Cesaretti JA, et al. Individual patient data meta-analysis shows a significant association between the ATM rs1801516 SNP and toxicity after radiotherapy in 5456 breast and prostate cancer patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. déc 2016;121(3):431-9.

103. Tanteles GA, Murray RJS, Mills J, Barwell J, Chakraborti P, Chan S, et al. Variation in telangiectasia predisposing genes is associated with overall radiation toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2012;84(4):1031-6.

104. Zureick AH, Zakalik D, Quinn TJ, Rangarajan TS, Grzywacz VP, Rotenbakh LR, et al. Breast Irradiation Is Well Tolerated in Carriers of a Pathogenic ATM Variant. *Pract Radiat Oncol*. 2024;14(1):e29-39.

105. Sinilnikova OM, Dondon MG, Eon-Marchais S, Damiola F, Barjhoux L, Marcou M, et al. GENESIS: a French national resource to study the missing heritability of breast cancer. *BMC Cancer*. 12 janv 2016;16:13.

106. Janin N, Andrieu N, Ossian K, Laugé A, Croquette MF, Griscelli C, et al. Breast cancer risk in ataxia telangiectasia (AT) heterozygotes: haplotype study in French AT families. *Br J Cancer*. juin 1999;80(7):1042-5.

107. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr*. janv 2021;112(1):90-2.

108. Girard E, Eon-Marchais S, Olasso R, Renault AL, Damiola F, Dondon MG, et al. Familial breast cancer and DNA repair genes: Insights into known and novel susceptibility genes from the GENESIS study, and implications for multigene panel testing. *Int J Cancer*. 15 avr 2019;144(8):1962-74.

109. Kircher M, Witten DM, Jain P, O'Roak BJ, Cooper GM, Shendure J. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nat Genet*. mars 2014;46(3):310-5.

110. Rentzsch P, Witten D, Cooper GM, Shendure J, Kircher M. CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Res*. 8 janv 2019;47(D1):D886-94.

111. Tavtigian SV, Byrnes GB, Goldgar DE, Thomas A. Classification of rare missense substitutions, using risk surfaces, with genetic- and molecular-epidemiology applications. *Hum Mutat*. nov 2008;29(11):1342-54.

112. Tavtigian SV, Oefner PJ, Babikyan D, Hartmann A, Healey S, Le Calvez-Kelm F, et al. Rare, evolutionarily unlikely missense substitutions in ATM confer increased risk of breast cancer. *Am J Hum Genet.* oct 2009;85(4):427-46.
113. Jacquemin V, Rieunier G, Jacob S, Bellanger D, d'Enghien CD, Laugé A, et al. Underexpression and abnormal localization of ATM products in ataxia telangiectasia patients bearing ATM missense mutations. *Eur J Hum Genet.* mars 2012;20(3):305-12.
114. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res.* 1 janv 2014;42(Database issue):D980-5.
115. Bruand M, Salleron J, Guihard S, Crety CM, Liem X, Pasquier D, et al. Acute skin toxicity of conventional fractionated versus hypofractionated radiotherapy in breast cancer patients receiving regional node irradiation: the real-life prospective multicenter HYPOBREAST cohort. *BMC Cancer.* 16 déc 2022;22(1):1318.
116. Moslemi M, Moradi Y, Dehghanbanadaki H, Afkhami H, Khaledi M, Sedighimehr N, et al. The association between ATM variants and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 5 janv 2021;21(1):27.
117. Abdulrahman AA, Heintzelman RC, Corbman M, Garcia FU. Invasive breast carcinomas with ATM gene variants of uncertain significance share distinct histopathologic features. *Breast J.* mai 2018;24(3):291-7.
118. Daly MB, Pal T, Maxwell KN, Churpek J, Kohlmann W, AIHilli Z, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* oct 2023;21(10):1000-10.
119. Riches LC, Trinidad AG, Hughes G, Jones GN, Hughes AM, Thomason AG, et al. Pharmacology of the ATM Inhibitor AZD0156: Potentiation of Irradiation and Olaparib Responses Preclinically. *Mol Cancer Ther.* janv 2020;19(1):13-25.
120. Fourquet A, Stoppa-Lyonnet D, Kirova YM, Sigal-Zafrani B, Asselain B, Institut Curie Breast Cancer Study Group, et al. Familial breast cancer: clinical response to induction chemotherapy or radiotherapy related to BRCA1/2 mutations status. *Am J Clin Oncol.* avr 2009;32(2):127-31.
121. Loap P, Loirat D, Berger F, Rodrigues M, Bazire L, Pierga JY, et al. Concurrent Olaparib and Radiotherapy in Patients With Triple-Negative Breast Cancer: The Phase 1 Olaparib and Radiation Therapy for Triple-Negative Breast Cancer Trial. *JAMA Oncol.* 1 déc 2022;8(12):1802-8.
122. Lloyd RL, Wijnhoven PWG, Ramos-Montoya A, Wilson Z, Illuzzi G, Falenta K, et al.

Combined PARP and ATR inhibition potentiates genome instability and cell death in ATM-deficient cancer cells. *Oncogene*. juin 2020;39(25):4869-83.

123. Wikiniyadhane R, Lerksuthirat T, Stitchantrakul W, Chitphuk S, Takeda S, Dejsuphong D. ATR Inhibitor Synergizes PARP Inhibitor Cytotoxicity in Homologous Recombination Repair Deficiency TK6 Cell Lines. *BioMed Res Int*. 2023;2023:7891753.

124. Qiu Y, Hu X, Zeng X, Wang H. Triple kill: DDR inhibitors, radiotherapy and immunotherapy leave cancer cells with no escape. *Acta Biochim Biophys Sin*. 25 oct 2022;54(11):1569-76.

Table des figures

Figure 1 : Incidence et mortalité mondiale des principaux cancers en 2020.....	11
Figure 2 : Rôles majeurs de la protéine ATM dans la réparation de DSB.....	16
Figure 3 : Distribution dosimétrique (coupes axiale et sagittale) d'une irradiation adjuvante du sein gauche en DLI	23
Figure 4 : Comparaison dosimétrique d'une irradiation adjuvante du sein gauche entre 3D-CRT (en haut) et RCMI (en bas) sans DIBH	25
Figure 5 : Comparaison dosimétrique d'une irradiation adjuvante du sein gauche entre RCMI (à gauche) et protonthérapie (à droite).....	26
Figure 6 : Pourcentage d'incidence des toxicités aiguës après radiothérapie entre porteurs d'un PV ou PPV rare d'ATM et non-porteurs	43
Figure 7 : Courbe d'incidence cumulative d'évènements de fibrose sous-cutanée tardive après radiothérapie entre porteurs d'un variant rare d'ATM et non-porteurs	44
Figure 8 : Courbe d'incidence cumulative d'évènements de fibrose sous-cutanée tardive après radiothérapie entre porteurs du SNP rs1801516-GA et les non-porteurs (GG).....	45

Sauf mention contraire, les figures/tableaux sont de l'auteur.

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des 50 patientes incluses	37
Tableau 2 : Description des variants du gène <i>ATM</i> des patientes analysées.....	39
Tableau 3 : Caractéristiques des traitements réalisés chez les 50 patientes incluses	41
Tableau 4 : Incidence des toxicités aiguës et tardives après radiothérapie adjuvante au sein des porteurs et non-porteurs de variants rares du gène <i>ATM</i>	46

Sauf mention contraire, les figures/tableaux sont de l'auteur.

Annexes

Annexe 1 : Score d'Eisinger

Situation	Poids
MCD de BRCA identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Un score ≥ 5 représente une excellente indication d'orientation vers une consultation d'oncogénétique. Un score compris **entre 3 et 4** représente une indication possible vers une consultation d'oncogénétique. Un score ≤ 2 représente une utilité médicale faible d'une orientation vers une consultation d'oncologie médicale.

Annexe 2 : Classification en stade clinique du cancer du sein selon AJCC 2017 v8

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0	N1	
	T1	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
IIIB	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

**Etude rétrospective des toxicités aiguës et tardives de la radiothérapie adjuvante
mammaire au sein d'une cohorte de patientes présentant un variant hétérozygote rare du
gène *ATM***

Résumé :

Introduction : Le gène *ATM* (Ataxia-Telangiectasia Mutated) est impliqué dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN. Les porteurs de variants pathogènes bi-alléliques présentent une radiosensibilité clinique, mais les résultats sont contradictoires concernant la population porteuse de mutation hétérozygote. L'objectif de cette étude est d'évaluer la survenue de toxicités aiguës et tardives après radiothérapie mammaire au sein d'une population porteuse d'un variant *ATM* hétérozygote rare.

Matériels et méthodes : Cette étude rétrospective a inclus des patientes prise en charge pour un cancer du sein localisé ou localement avancé ayant reçu une radiothérapie (RT) adjuvante entre 2000 et 2014 à l'Institut Curie Paris et qui présentaient un variant rare du gène *ATM* (c-à-d, une mutation *ATM* rare mono-allélique prédite comme pathogène, bénigne ou un variant de signification indéterminée (VSI) pour la survenue d'un cancer du sein et/ou le polymorphisme nucléotidique (SNP) rs1801516 (c.55557G>A; p.Asp1853Asn)).

Résultats : Cinquante patientes (dont neuf avec un variant rare du gène *ATM* et huit avec le SNP rs1801516-GA) ont été incluses. L'âge médian au diagnostic était de 53 ans. 82% des patientes avaient un carcinome infiltrant de type non spécifique (CITNS) et 84% un stade clinique I-IIb. Avec un suivi médian de 13 ans, aucune différence significative n'a été montrée en termes de toxicités aiguës ou tardives, y compris dans le sous-groupe porteur du SNP rs1801516-GA.

Conclusion : La radiothérapie adjuvante mammaire ne semble pas être associée à un surcroît de toxicité à court et long terme chez les porteurs d'un variant hétérozygote rare du gène *ATM*.

Spécialité :

[DES Oncologie-radiothérapie](#)

Mots clés français :

[Tumeurs du sein](#), [Radiothérapie](#), [Protéines mutées dans l'ataxie télangiectasie](#), [Polymorphisme de nucléotide simple](#)

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

**Université Paris Cité
UFR de médecine
15 Rue de l'École de Médecine
75006 Paris**