

Prédisposition liée à une mutation constitutionnelle du gène ATM

1. Etat des connaissances

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

Un certain nombre d'études rétrospectives sur les familles d'enfants atteints d'ataxie-télangiectasie (AT) réalisées en Europe et aux États-Unis ont confirmé le rôle du gène ATM comme facteur de risque de CS et des études de population générale ont décrit que les mutations de perte de fonction et certains faux-sens en augmentent le risque (*ex* : Cavaciuti E et al. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; d'Almeida AK et al. *Br J Cancer* 2005; Goldgar DE et al. *Breast Cancer Res* 2011; Thompson D et al. *J Natl Cancer Inst* 2005; Renwick A et al. *Nat Genet* 2006; Tavtigian SV et al. *Am J Hum Genet* 2009; Balleine RL et al. *Histopathology* 2006). Le risque relatif varie de 1,5 à 3.

En 2002, une famille australienne avec cinq femmes atteintes de CS porteuses de la mutation T7271G a été rapportée, cette mutation ATM pourrait conférer un risque de CS plus élevé, voisin de celui des gènes BRCA.... aussi observé par Stankovic et al. (*Chenevix-Trench G et al. J Natl Cancer Inst* 2002; Stankovic T et al. *Am J Hum Genet* 1998).

Les analyses récentes des panels de gènes ont permis d'identifier des mutations ATM dans les familles HBOC, avec une grande diversité de mutations de perte de fonction. La fréquence des mutations ATM dans ce contexte varie considérablement de 0,7% à 2,12% avec des risques de CS associé encore inconnus (*ex* : Tung N et al. *Cancer* 2015; Castera L et al. *Eur J Hum Genet* 2014; Schroeder C et al. *Breast Cancer Res Treat* 2015; Kurian AW et al. *J Clin Oncol* 2014).

Au total le niveau de risque de CS ne peut pas encore être défini avec certitude dans un contexte HBOC.

1. 2. Risques de cancer à d'autres localisations associés au gène ATM

Les publications initiales sur les risques de cancer chez les apparentés des cas d'AT ont suggéré que des cancers autres que le CS, tels que le cancer de l'estomac, du pancréas, de la vessie et des ovaires, les leucémies/lymphomes pourraient également survenir avec une fréquence augmentée chez les hétérozygotes ATM. Des études ultérieures ont fourni des données non concluantes et controversées sur la question (*Thompson D et al. J Natl Cancer Inst* 2005; Geoffroy-Perez B et al. *Int J Cancer* 2001; Olsen JH et al. *J Natl Cancer Inst* 2001).

Cependant, une analyse NGS de 168 familles ayant un cancer du pancréas familial a permis d'identifier des mutations germinales ATM dans 6 familles (*Roberts NJ et al. Cancer Discov* 2012). Une étude GWAS en population générale sur 2 500 cas de cancer pancréatiques (population européenne) et 205 652 témoins a montré une association entre cancer du pancréas et perte de fonction de ATM (p.Gln852, p.Ser644 and p.Tyr103) avec un OR = 3,81 (*Helgason H et al. Nature Genetics* 2015).

En conséquence en l'état des connaissances et des données actuellement disponibles, il est établi que :

- dans un contexte familial d'enfants atteints d'AT, le niveau de risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation ATM semble élevé selon la terminologie du référentiel HAS 2014.
- dans un contexte familial HBOC, il n'existe pas encore de données sur l'estimation de risque de CS des femmes identifiées porteuses d'une mutation ATM sans enfant atteint d'AT
- Il n'y a pas de données en faveur d'un sur risque de cancer de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation du gène ATM.

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

En l'état actuel des connaissances, concernant les femmes chez lesquelles serait identifiée une mutation du gène *ATM* dans le cadre d'une analyse génétique pour un syndrome HBOC, aucune donnée n'est disponible sur le niveau de risque de CS et CO chez des femmes sans enfant atteint d'AT dans leur famille.

En l'absence d'utilité clinique confirmée dans un contexte HBOC, le gène *ATM* n'est pas inclus dans le panel de gènes HBOC.

3. Conduite à tenir chez une femme porteuse d'une mutation du gène ATM identifiée avant la publication des recommandations (projet pilote d'analyse en panel de gènes de HBOC ou autre) :

- * Information de la patiente sur l'absence d'utilité clinique de la mutation du gène *ATM* identifiée.
- * Prise en charge mammaire selon l'histoire familiale dans le cadre du référentiel HAS 2014.
- * Aucune recommandation de prise en charge ovarienne, à adapter à l'histoire familiale éventuelle de CO et, dans ce cas-là, après avis RCP.
- * Non réalisation ou arrêt des tests génétiques ciblés dans la famille

4. Autres préconisations et perspectives

- * Pas de test constitutionnel chez les patients chez qui aurait été identifiée une mutation somatique du gène *ATM*.
- * Inclusion dans les programmes de recherche « Tumospéc » et « CoF-AT » pour approfondir l'estimation des risques de cancer dans les familles HBOC.
- * Importance de la veille bibliographique particulièrement soutenue pour ce gène et réévaluation à court terme de l'utilité clinique d'une éventuelle inclusion dans panel HBOC.