

Prudence vis-à-vis des expositions aux rayonnements ionisants des patients atteints d'ataxie télangiectasie et des personnes porteuses hétérozygotes

25 février 2015

L'Ataxie Télangiectasie (AT) est une maladie génétique autosomique récessive rare (1/100.000 dans la population) causée par les mutations du gène *ATM* porté par le chromosome 11 (1,2). La protéine ATM est essentielle à une signalisation et une réparation normales des cassures de l'ADN et des cassures chromosomiques (3,4).

Les patients homozygotes présentent un syndrome d'ataxie télangiectasie d'expression variable. De plus, l'AT est le syndrome génétique associé à la plus forte radiosensibilité connue chez l'homme et à l'une des plus fortes prédispositions aux lymphomes (3 à 10 fois plus élevée que la normale) (5,6). Dans les années 1970, la radiothérapie corps entier des patients AT a conduit systématiquement à des décès dès la première séance d'irradiation (7).

Les personnes porteuses des mutations hétérozygotes, environ 1% de la population, ne présentent pas de syndrome d'ataxie télangiectasie, mais elles ont une forte prédisposition au cancer (1 à 5 fois plus élevée que la normale) (8). Même si aucun cas clinique de radiosensibilité tissulaire n'a été officiellement reporté après radiothérapie chez les porteurs de mutations hétérozygotes d'ATM, la littérature scientifique incite à la prudence (9).

Recommandations pour les patients AT homozygotes

1- Radiothérapie : attention danger !

Il y a nécessité absolue d'éviter toute exposition à des irradiations ionisantes à visée thérapeutique (radiothérapie). Encore récemment, le cas d'un décès a été décrit aux USA : un patient souffrant d'un syndrome hyper-IgM et porteur d'une tumeur de Wilms a succombé après radiothérapie. L'autopsie a révélé une mutation homozygote du gène *ATM* (10).

2- Radiologie diagnostique : attention prudence !

L'une des idées les plus communément répandues est que les doses et l'énergie des rayons X délivrées pendant un examen diagnostique en radiologie étant plus faibles que celles utilisées en radiothérapie, les porteurs de mutations du gène *ATM* pourraient être exposés sans risque lors de radiographies, mammographies ou scanners. La littérature scientifique la plus récente montre pourtant l'existence d'un phénomène non linéaire d'hypersensibilité aux faibles doses, observé généralement de 1 mGy à 500 mGy, et dont les effets délétères s'aggravent pour les énergies de rayons X inférieures à 100 kV (domaine de la radiologie). Les patients AT sont précisément sensibles à ce phénomène (11,12). La prudence s'impose également puisque les patients AT ont une très forte prédisposition aux cancers, notamment aux lymphomes radioinduits qu'il convient de ne pas favoriser. Ainsi, on devra faire appel aux techniques d'imagerie médicale non irradiantes (échographie et imagerie par résonance magnétique IRM) et les explorations de radiologie à visée diagnostique doivent être proscrites en première intention ; cependant, dans le cas où le pronostic vital serait en jeu et nécessiterait un radiodiagnostic, la prise de décision doit s'effectuer en concertation avec les spécialistes de cette maladie.

Recommandations pour les personnes AT hétérozygotes

Concernant l'exposition aux radiations ionisantes de la très grande majorité de porteurs de mutations hétérozygotes d'*ATM*, la littérature est également très claire à ce sujet (8,9) et donc l'exposition aux radiations ionisantes à visée diagnostique doit également être justifiée et limitée pour les porteurs hétérozygotes.

Dans tous les cas, il est très vivement conseillé de contacter les spécialistes de cette maladie trop souvent méconnue avant toute prise de décision : des erreurs fatales ont été commises, souvent par manque d'informations scientifiques (10). Rappelons enfin que l'Autorité de Sûreté Nucléaire, lors de la Conférence Internationale qu'elle a organisée en 2009, a présenté comme une priorité la prise en compte de la radiosusceptibilité individuelle lors de toute exposition aux radiations ionisantes (13).

Points de contacts :

Nicolas FORAY : Groupe de radiobiologie - UMR 1052 INSERM - Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon
28 Rue Laennec - 69008 Lyon - Email : nicolas.foray@inserm.fr - Tél : 04 26 55 67 94

Pr Michel BOURGUIGNON : Direction Générale - Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
BP17 - 92260 Fontenay-aux-Roses - Email : michel.bourguignon@irsn.fr - Tél : 01 58 35 92 73

APRAT- Association pour la Recherche sur l'Ataxie télangiectasie
L'Aventino - 1 Avenue Massenet 63400 Chamalières - Tél : 04 73 36 76 75 - Fax : 04 73 37 90 80
Email : aprat-aventino@wanadoo.fr

Références

1. Gatti RA. Localizing the genes for ataxia-telangiectasia: A human model for inherited cancer susceptibility. *Advances in cancer research* 1991;56:77-104.
2. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to pi-3 kinase. *Science* 1995;268:1749-1753.
3. Lavin MF. Ataxia-telangiectasia: From a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:759-769.
4. Foray N, Priestley A, Alsbeih G, Badie C, Capulas EP, Arlett CF, Malaise EP. Hypersensitivity of ataxia telangiectasia fibroblasts to ionizing radiation is associated with a repair deficiency of DNA double-strand breaks. *International journal of radiation biology* 1997;72:271-283.
5. Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF, Harcourt SA, Lehmann AR, Stevens S, Bridges BA. Ataxia telangiectasia: A human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature* 1975;258:427-429.
6. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996;87:423-438.
7. Morgan JL, Holcomb TM, Morrissey RW. Radiation reaction in ataxia telangiectasia. *American journal of diseases of children* 1968;116:557-558.
8. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991;325:1831-1836.
9. DahlBerg WK, Little JB. Response of dermal fibroblast cultures from patients with unusually severe responses to radiotherapy and from ataxia telangiectasia heterozygotes to fractionated radiation. *Clin Cancer Res* 1995;1:785-790.
10. Pietrucha BM, Heropolitanska-Pliszka E, Wakulinska A, Skopczynska H, Gatti RA, Bernatowska E. Ataxia-telangiectasia with hyper-igm and wilms tumor: Fatal reaction to irradiation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:e28-30.
11. Marples B, Collis SJ. Low-dose hyper-radiosensitivity: Past, present, and future. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;70:1310-1318.
12. Thomas C, Martin J, Devic C, Diserbo M, Thariat J, Foray N. Impact of dose-rate on the low-dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance (hrs/irr) response. *International journal of radiation biology* 2013;89:813-822.
13. <http://www.asn.fr/index.php/S-informer/Actualites/2009/Bilan-de-la-1ere-conference-internationale-sur-la-radioprotection-des-patients>