

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Syndrome de prédisposition aux cancers de l'enfant : ce qu'il faut en savoir

RÉSUMÉ : Les syndromes de prédisposition aux cancers de l'enfant sont au nombre d'une quarantaine. Cependant, ils sont rares et seraient impliqués dans une proportion estimée de 1 à 10 % des cancers de l'enfant. Il faut les rechercher dans 3 types de situation : une présentation atypique d'un cancer pédiatrique (localisations multiples, type histologique inhabituel) ; un contexte malformatif ou syndromique ; identification de plusieurs cas de cancers précoces chez les apparentés.

Le risque de développer un cancer chez un enfant présentant un syndrome de prédisposition varie selon l'anomalie génétique identifiée. L'objectif est de réduire la mortalité liée au cancer grâce un dépistage précoce. La surveillance lorsqu'elle est décidée est essentiellement clinique et parfois radiologique ou biologique. Idéalement, elle pourra être assurée au moins partiellement par le pédiatre traitant de l'enfant, selon les recommandations établies par l'oncologue pédiatre ou le généticien.



→ **A. PETIT**

Service d'Hématologie
et d'Oncologie Pédiatrique,
Hôpital Armand-Trousseau,
Université Pierre et Marie Curie,
PARIS.

Les cancers de l'enfant sont des maladies rares et variées. Leur survenue précoce soulève implicitement la question d'une prédisposition génétique au cancer. Bien que la plupart des cancers de l'enfant semblent être de survenue sporadique, plusieurs syndromes de prédisposition génétique aux formes pédiatriques de cancers sont identifiés.

L'essor considérable des outils de génétique, couplés aux travaux de recherches cliniques et épidémiologiques, ont permis d'identifier plus de 70 gènes prédisposant à différents types de cancer chez l'homme, parmi lesquels on retrouve une quarantaine de syndromes de prédisposition aux cancers de l'enfant [1-4].

En pratique courante, la prise en charge d'un enfant atteint d'un cancer amène toujours le pédiatre oncologue à rechercher un syndrome de prédisposition connue, ou d'une prédisposition supposée, lorsque la présentation clinique, la nature ou l'âge

de survenue du cancer sont atypiques ou qu'il existe plusieurs cas familiaux. Mais tout pédiatre, hors de cette spécialité, peut également être amené à s'interroger sur un diagnostic de syndrome de prédisposition au cancer face à une association syndromique, ou encore être interrogé par des parents suite à l'annonce, par exemple d'un syndrome malformatif associé à une prédisposition aux cancers, sur les risques encourus pour l'enfant, sa fratrie, parfois les parents eux-mêmes et la descendance future. Il pourra alors être également impliqué dans la surveillance de ces patients.

Outre les connaissances nécessaires aux démarches clinique et génétique qui conduisent au diagnostic, les enjeux pour le pédiatre sont multiples. Il doit apporter aux parents et à l'enfant une information pertinente, adaptée et personnalisée, faisant souvent intervenir un généticien. Si nécessaire, une surveillance clinique et éventuellement radiologique adaptée sera proposée à l'enfant, parfois aux

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

apparentés génétiquement à risque, dont l'objectif, souvent à défaut de pouvoir prévenir la survenue d'un cancer, est de réduire la mortalité liée au cancer, grâce à un dépistage précoce à un stade infra-clinique. Notons d'emblée que la pertinence d'une telle surveillance devra être mesurée à chaque situation, compte tenu du fait qu'un nombre variable d'individus à risque ne développeront jamais un cancer.

Ce sujet est vaste, tant sur un plan clinique que sur un plan génétique dans ses aspects moléculaires, psychologiques ou éthiques. L'objectif de cet article est d'éclairer le pédiatre dans sa pratique courante sur les syndromes de prédisposition aux cancers de l'enfant en les illustrant de quelques exemples. Les situations de déficits immunitaires congénitaux ou acquis qui exposent également au développement de cancers ne seront pas traitées.

Epidémiologie

Les cancers de l'enfant de moins de 15 ans représentent moins de 1 % de la totalité des cancers en France. Chaque année, environ 1 700 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chez l'enfant de 0 à 14 ans. Il existe une quarantaine de cancers différents. Contrairement à l'adulte, les carcinomes sont exceptionnels et 40 % des cancers sont de nature embryonnaire [5]. Les enfants atteints de tumeurs pédiatriques présentent une incidence plus élevée qu'attendue de malformation congénitale simple ou associée [6, 7]. Le risque relatif de développer un cancer pédiatrique chez un enfant présentant une ou plusieurs malformations congénitales est ainsi multiplié par 2 à 3 [4]. Ces éléments ont suggéré précocement l'existence d'un terrain génétique commun entre malformation et cancer, et permis parfois d'identifier des associations syndromiques.

Les avancées de la génétique ont permis d'établir solidement ce lien et d'identifier un nombre toujours croissant de syn-

dromes de prédisposition aux cancers. On estime que 1 à 10 % des cancers de l'enfant surviendraient dans un contexte de syndromes de prédisposition aux cancers [8]. Il est possible que ces chiffres soient sous-estimés, comme le suggère une série rétrospective portant sur 370 patients ayant survécu à un cancer dans l'enfance. Les auteurs concluent que 109 patients (29 %) seraient éligibles à une consultation génétique, du fait d'une histoire familiale de cancer (61 %), de leur histoire personnelle médicale (16 %) ou d'une histoire familiale autre (6 %) [9].

Génétique, hérédité et cancer

L'embryogenèse, la croissance et la vie cellulaire sont commandées par un programme génétique complexe, hérité pour moitié par chacun des deux parents, qui permet aux cellules d'assurer leurs fonctions et de maintenir ainsi l'homéostasie au sein de l'organisme. A l'opposé, le cancer marque la rupture de cet équilibre, par la prolifération incontrôlée de cellules tumorales, douées de capacités d'autorenouvellement, de survie, d'invasion et de dissémination à distance. Ces propriétés anormales sont liées à des altérations génétiques, qui sont le plus souvent secondairement acquises et que l'on qualifie de mutations "somatiques". C'est dans ce cadre que rentre la majorité des mécanismes oncogénétiques des cancers "sporadiques", c'est-à-dire non liés à une prédisposition syndromique au cancer. Mais parfois, ces altérations génétiques sont transmises par l'hérédité, on parle alors de mutations "constitutionnelles" ou "germinales". C'est dans ce dernier cadre que l'on retrouve les syndromes de prédisposition aux cancers.

Les études réalisées à partir des enfants atteints de cancer et de leurs apparentés ont été souvent d'une grande utilité pour la compréhension globale des mécanismes génétiques de l'oncogenèse. En effet, les altérations génétiques transmises par l'hérédité dans les syndromes de prédisposi-

tion aux cancers sont fréquemment impliquées dans un certain nombre de cancers de survenue "sporadique".

Les prédispositions aux cancers de l'enfant sont dues principalement à l'altération de trois types de gènes : les gènes suppresseurs de tumeurs, les oncogènes et les gènes de stabilité à l'ADN. Schématiquement, les gènes suppresseurs de tumeurs contrôlent et limitent physiologiquement la prolifération en agissant sur le contrôle du cycle cellulaire ou en favorisant l'apoptose. A l'opposé, les oncogènes ont une action positive sur la croissance et la prolifération cellulaire. Les gènes de la stabilité ou de réparation à l'ADN ne sont pas immédiatement impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire, mais la perte de fonction contribue à augmenter le taux de mutations et ainsi augmenter le risque de développer une tumeur [10].

L'impact de l'altération du gène est variable. On peut schématiquement retenir que l'effet est de type dominant pour les oncogènes, car l'altération d'une seule copie du gène suffit à induire l'effet transformant, alors qu'au contraire, il est de type récessif pour les gènes suppresseurs de tumeur, ou l'altération des deux copies des gènes est nécessaire pour induire l'effet cellulaire. Néanmoins, cette règle n'est pas stricte. Dans certaines situations, l'altération d'une seule copie du gène suppresseur de tumeur peut induire au travers de sa protéine tronquée l'inactivation de l'autre allèle normal. On parle alors d'haplo-insuffisance, par une action dominante négative de cet allèle muté sur l'allèle normal.

Comme l'ont suggéré les études mettant en évidence le lien entre malformation et cancer de l'enfant, de manière non surprenante, certains gènes de prédisposition aux cancers sont des gènes du développement de l'embryon et du fœtus. Certaines mutations conduisent à la fois à une anomalie du développement et à un risque de cancer. A titre d'exemple, WT1 est un gène du développement embryonnaire génito-urinaire, mais également un gène suppresseur

de tumeur. Ce gène est impliqué dans le néphroblastome et dans le syndrome de Denys Drash, qui associe néphropathie, pseudohermaphrodisme masculin et un risque accru de néphroblastome (**tableau I**, pages suivantes).

Enfin, il faut préciser que si l'événement génétique en cause dans un syndrome de prédisposition favorise l'émergence d'un cancer, il n'est pas suffisant. D'autres événements génétiques coopératifs secondaires sont nécessaires pour induire le développement de la maladie.

Syndromes de prédisposition aux cancers de l'enfant

1. Définition, classification

Les syndromes de prédisposition aux cancers regroupent un ensemble hétérogène d'entités cliniques et/ou génétiques présentant plusieurs points communs. Il existe un tableau syndromique clinique, associant un phénotype cancéreux d'expression relativement homogène, parfois un syndrome malformatif, et fréquemment une anomalie génétique identifiée, qui va concerner le plus souvent un gène suppresseur de tumeur.

Ces patients présentent une augmentation du risque relatif de cancers ou d'un cancer donné, par rapport au risque moyen de la population générale et lorsqu'une anomalie génétique est identifiée, par rapport aux non porteurs de l'anomalie. Ce risque est variable en fonction du syndrome de prédisposition et de l'âge. A titre d'exemple, dans le syndrome de Li-Fraumeni, on estime que 80 à 90 % des individus développeront un cancer, dont 40 % dans les deux premières décennies [3]. Alors que dans le syndrome de Noonan, on estime que les cancers concernent 5 % des patients [4]. Dans certaines situations, cette prédisposition concernera des individus qui n'ont ou qui n'auront aucune symptomatologie clinique.

Les syndromes de prédisposition aux cancers de l'enfant sont au nombre d'une quarantaine. On peut les classer de différentes manières, selon l'existence ou non d'un syndrome malformatif associé, le type de gène impliqué (gène suppresseur de tumeur, oncogène, gène de stabilité de l'ADN), la fréquence... Ces syndromes ont ici été classés principalement selon le type de tumeur auxquels ils exposent principalement, bien que la localisation ou le type histologique ne

soit pas exclusif dans de nombreuses situations (**tableau I**) [2-4].

2. Quand faut-il y penser ?

>>> **Signes cliniques évocateurs : peau, malformation(s)**

L'examen clinique permet parfois de détecter certains signes pouvant évoquer un syndrome de prédisposition (**tableau II**) [11]. La peau est un organe

Points d'appel clinique	Syndromes
Oreille	
Fossette lobe postérieur, plis linéaires du lobe antérieur	Beckwith-Wiedemann
Os	
Malformations des pouces ou du radius	Anémie de Fanconi
Peau	
Angiofibrome, taches achromiques, plaques "peau de chagrin"	Sclérose tubéreuse
Hyperpigmentation	NF1, anémie de Fanconi, Bloom
Lipomes multiples, hémangiomes	Bannayan-Riley-Ruvalcaba
Naevus flammeux de la face	Beckwith-Wiedemann
Peau lâche et foncée	Costello
Porokératose (pits) palmo-plantaire	Gorlin
Taches café au lait	NF1, NF2, Silver-Russel, Bloom
Rein et voies urinaires	
Aniridie	WAGR
Malformation rénale et/ou des voies urinaires	Anémie de Fanconi, Denys-Drash, Beckwith-Wiedemann, Sotos
Œil	
Lésion rétinienne pigmentaire	PAF
Nodules de Lisch	NF1
Télangiectasies	Ataxie télangiectasie
Excès de croissance	
Gigantisme	Beckwith-Wiedemann
Hémihypertrophie	NF1, Beckwith-Wiedemann
Macrocéphalie	Sotos, Gorlin, Simpson-Golabi-Behmel, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba
Macroglossie	Beckwith-Wiedemann
Autres	
Hypertélorisme	Gorlin
Microcéphalie	Bloom, anémie de Fanconi
Tumeurs desmoïdes	PAF

TABEAU II : Signes cliniques pouvant orienter vers un syndrome de prédisposition aux cancers chez l'enfant.

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Syndrome	OMIM *	Principaux types de tumeurs à l'âge pédiatrique	Trans- mission	Type de gène	Gènes concernés
Cancers héréditaires gastro-intestinaux					
Polypose adénomateuse familiale (PAF)	175100	Côlon, thyroïde, estomac, intestin, hépatoblastome	AD	Suppresseur	APC
Polypose juvénile	174900	Gastro-intestinal	AD	Suppresseur	SMAD4/DPC4
Syndrome de Peutz-Jeghers	175200	Intestin, ovaire, pancréas	AD	Suppresseur	STK11
Syndromes de prédisposition aux cancers cutanés					
Syndrome de Gorlin	109400	Peau (carcinome basocellulaire), médulloblastome	AD	Suppresseur	PTCH
Xeroderma pigmentosum	278700	Peau, mélanome, leucémies	AR	Stabilité	XPA, B, C, D, E, F, G ; POLH
Syndrome Rothmund-Thomson	268400	Peau, os	AR	Stabilité	RECQL4
Syndromes de prédisposition aux leucémies/lymphomes					
Anémie de Fanconi	227650	Leucémies, carcinomes à cellules squameuses, cancers gynécologiques	AR	Stabilité	FANCA, B, C, D2, E, F, G
Ataxie télangiectasie	208900	Leucémies, lymphomes	AR	Stabilité	ATM
FPDMM	601399	Leucémie aiguë myéloblastique	AD	Suppresseur	RUNX1
Syndrome de Bloom	210900	Leucémies, lymphomes, peau	AR	Stabilité	BLM
Syndrome des cassures de Nijmegen	251260	Lymphomes, médulloblastome, gliome	AR	Stabilité	NBS1
Syndrome de Down (trisomie 21)	190685	Leucémies			
Syndrome de Noonan ⁺⁺	163950, 609942, 613224	LMMJ (leucémie myélomonozytaire juvénile)	AD	Oncogène	PTPN11, KRAS, NRAS
Syndrome de Shwachman-Diamond	260400	Leucémie	AD	NC	SBDS
Syndromes de prédisposition aux cancers génito-urinaires					
Maladie de Von Hippel-Lindau	193300	Hémangioblastomes rétinien et SNC, phéochromocytome, carcinome rénal à cellules claires	AD	Suppresseur	VHL
Nanisme Mulibrey	253250	Néphroblastome	AD	NC	TRIM37
Néphroblastome héréditaire	194070	Néphroblastome	AD	Suppresseur	WT1
Sclérose tubéreuse	191100	Hamartome, angiomyolipome rénal, carcinome rénal	AD	Suppresseur	TSC1/TSC2
Syndrome de Beckwith-Wiedemann	130650	Néphroblastome, hépatoblastome, carcinome cortico-surrénalien, rhabdomyosarcome	AD	Suppresseur	CDKN1C, H19, LIT1, NSD1
Syndrome de Denys-Drash	194080	Néphroblastome	AD	Suppresseur	WT1
Syndrome de Frasier	136680	Gonadoblastome, néphroblastome	AD	Suppresseur	WT1
Syndrome de Turner	-	Gonadoblastome, neuroblastome, leucémie	-		
Syndrome Simpson-Golabi-Behmel	312870	Tumeurs embryonnaires, néphroblastome	Lié à l'X	Suppresseur	GPC3
Syndrome WAGR	194072	Néphroblastome, gonadoblastome	AD	Suppresseur	WT1
Trisomie 8 en mosaïque	-	Néphroblastome, leucémie	-	-	-

Syndrome	OMIM *	Principaux types de tumeurs à l'âge pédiatrique	Trans- mission	Type de gène	Gènes concernés
Syndromes de prédisposition aux cancers du SNC					
Neurofibromatose de type 1 (NF1)	162200	Neurofibrome, gliome des voies optiques, tumeurs gaine nerveuse périphérique	AD	Suppresseur	NF1
Neurofibromatose de type 2 (NF2)	101000	Schwannome vestibulaire, méningiome	AD	Suppresseur	NF2
Rétinoblastome	180200	Rétinoblastome, ostéosarcome	AD	Suppresseur	RB1
Prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes	601607	Tumeurs rhabdoïdes, médulloblastome, tumeurs des plexus choroïdes	AR	Suppresseur	SNF5/INI1
Prédisposition au médulloblastome	607035	Médulloblastome	AD	Suppresseur	SUFU
Syndromes de prédisposition aux sarcomes					
Exostose multiple	133700, 133701	Chondrosarcome	AD	Suppresseur	EXT1/EXT2
Syndrome Li-Fraumeni	151623	Sarcomes tissus mous, os, sein, carcinome cortico-surrénalien, leucémies, tumeurs SNC	AD	Suppresseur	TP53
Syndrome de Rothmund-Thomson	268400	Ostéosarcome	AD	NC	RECQL4
Syndrome de Werner	277700	Ostéosarcome, méningiome	AR	Stabilité	WRN
Syndromes de prédisposition aux tumeurs endocrines					
N.E.M. de type 1	131000	Adénome (pancréas, hypophyse, parathyroïde)	AD	Suppresseur	MEN1
N.E.M. de type 2	171400	Thyroïde, phéochromocytome, parathyroïde	AD	Oncogène	RET
Syndrome d'Ondine ⁺⁺	209880	Neuroblastome, ganglioneurome	AD	NC	PHOX2B
Syndrome de Weaver ⁺⁺	277590	Neuroblastome	AD	NC	NSD1
Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	153480	Thyroïde	AD	Suppresseur	PTEN
Autres syndromes					
Syndrome de Costello	218040	Rhabdomyosarcome, neuroblastome	AD	Oncogène	HRAS
Syndrome de Rubinstein-Taybi ⁺⁺	180849	Rhabdomyosarcome, neuroblastome, leucémie	AD	NC	CREBBP
Syndrome de Sotos	117550	Téatome sacrococcygien, neuroblastome, leucémie	AD	NC	NSD1

AD : Autosomique dominant ; AR : Autosomique récessif ; FPDMM : Familial Platelet Disorder with associated Myeloid Malignancy ; N.E.M. : Néoplasie endocrinienne multiple ; NC : Non classable ; SNC : Système nerveux central ; * : Numéro d'accès à la base Online Mendelian Inheritance in Man, consultable sur le site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> ; ++ : D'autres gènes sont impliqués dans ce syndrome.

TABLEAU 1 : Syndromes de prédisposition aux cancers.

qui mérite une attention particulière du pédiatre, permettant de détecter par exemple les lésions cutanées typiques de neurofibromatose de type 1. Ces dernières obéissent à des critères précis, que l'on peut rappeler, compte tenu de la fréquence de cette pathologie : au moins 6 taches café au lait (taille supérieure à 0,5 cm avant la puberté ou supérieure à 1,5 cm après la puberté) ; des lentigines axillaires ou inguinales ; au moins deux neurofibromes cutanés ou d'une autre nature [12].

Les enfants présentant une ou plusieurs malformations sont à considérer comme des patients à surveiller. En particulier, toute situation d'asymétrie corporelle doit conduire à un suivi clinique régulier. Par exemple, les patients atteints d'un syndrome de Beckwith-Wiedemann qui présentent entre autres un trouble de la croissance et une hémihypertrophie corporelle ont un risque important de développer un néphroblastome [13]. Par ailleurs, une étude a montré que d'autres malformations isolées, comme le blépharophimosis et l'asymétrie des membres inférieurs, étaient nettement plus fréquentes dans une population d'enfants atteints de cancer, comparativement à une population d'enfants sains [6].

>>> **Récurrence de cancers précoces chez les apparentés**

Une histoire familiale de plusieurs cas de cancers, parfois du même type, la précocité de leur survenue (avant l'âge de 45 ans) peut alerter sur l'existence d'un syndrome de prédisposition. Ainsi, dans le rétinoblastome, 40 % des cas sont d'origine familiale. Dans le syndrome de Li-Fraumeni, les cancers sont souvent des sarcomes,

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

mais peuvent être variés et surviennent dans la majorité des cas avant l'âge de 30 ans [14]. Néanmoins, l'absence d'histoire familiale n'exclut pas la nécessité de conduire une enquête génétique, car dans de nombreuses maladies, on peut retrouver des mutations germinales de novo chez les parents. Dans cette situation, le parent est phénotypiquement sain. Seules ses cellules gonadiques (spermatozoïdes ou ovocytes) sont porteuses d'une anomalie génétique germinale qui pourra être transmise à la descendance. On ne retrouve pas alors d'apparentés atteints dans les générations précédentes. Par exemple, lorsque survient une forme néonatale précoce de tumeur rhabdoïde, même en l'absence d'histoire familiale évocatrice d'une prédisposition, il convient d'évoquer la possibilité d'une mutation germinale *de novo* d'INI1 chez les parents.

>>> Mode de présentation inhabituelle

La présence de tumeurs primitives multiples ou bilatérales dans le cas index peut également être un indicateur utile pour rechercher un syndrome de prédisposition au cancer, comme c'est le cas par exemple dans les situations où un enfant présente une forme bilatérale de rétinoblastome ou de néphroblastome.

>>> Type histologique inhabituel

Certains cancers rares chez l'enfant évoquent d'emblée une association avec un syndrome de prédisposition (**tableau III**) [11, 15]. C'est le cas par exemple de l'association carcinome cortico-surrénalien et syndrome de Li-Fraumeni, carcinome médullaire de la thyroïde et néoplasie endocrinienne (NEM) de type 2, ou hémangioblastome rétinien ou du SNC et maladie de Von Hippel-Lindau.

>>> Contexte d'aneuploïdie

Toutes les situations d'aneuploïdie constitutionnelle exposent à un sur-risque de développer un cancer. Le cas

le plus connu est celui du syndrome de Down, ou trisomie 21 constitutionnelle, qui expose au développement de leucémies aiguës [4].

3. Vers qui orienter le patient et la famille ?

Lorsque le clinicien suspecte un syndrome de prédisposition au cancer, celui-ci va diriger l'enfant et sa famille vers le spécialiste d'organe prenant en charge l'atteinte clinique principale, un oncologue pédiatre ou un généticien. Une information doit être délivrée aux parents et parfois à l'enfant, afin d'expliquer avec tact la suspicion diagnostique ; la nécessité de réaliser des explorations génétiques si nécessaire ; le bénéfice attendu de ces résultats dans la prise en charge du patient et de la famille. Idéalement, le dossier de l'enfant sera préalablement discuté au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, réunissant au moins

le pédiatre référent de l'enfant, un pédiatre oncologue et un généticien. Une consultation d'oncogénétique et/ou des explorations génétiques seront alors éventuellement proposées et réalisées après recueil d'un consentement. Une consultation d'annonce permettra ensuite de rendre les résultats des tests génétiques et de mettre en place si nécessaire une surveillance adaptée à la situation.

4. Quelle surveillance ?

Quel que soit le syndrome de prédisposition identifié, la surveillance reste d'abord clinique. Le pédiatre traitant doit occuper une place centrale dans le dispositif de suivi du patient. Le rythme de la surveillance spécialisée, associée parfois à la réalisation d'examens complémentaires, sera adapté au syndrome en cause, au type de cancers attendus, au risque encouru de développer un cancer et à l'âge du patient.

Type de tumeur	Syndrome(s) associé(s)
Cancer gastrique, tumeurs stromales gastro-intestinales	PAF, NF1, N.E.M. de type 1, HNPCC, Li-Fraumeni
Carcinome cortico-surrénalien	WAGR, Denys-Drash, Simpson-Golabi-Behmel
Carcinome médullaire thyroïdien	N.E.M. de type 2
Carcinome rénal à cellules claires	Maladie de Von Hippel-Lindau, sclérose tubéreuse
Carcinomes baso-cellulaires multiples	Gorlin
Hémangioblastome	Maladie de Von Hippel-Lindau
Hépatoblastome	Beckwith-Wiedemann, PAF
Méningiome, schwannome vestibulaire	NF2
Neuroblastome	NF1, Beckwith-Wiedemann
Neurofibrosarcome, gliome des voies optiques	NF1
Phéochromocytome	Maladie de Von Hippel-Lindau, N.E.M. de type 2, NF1
Rétinoblastome	Rétinoblastome familial
Rhabdomyosarcome	Li-Fraumeni, NF1, Beckwith-Wiedemann, Costello
Tumeur rhabdoïde du rein ou du SNC	Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes
HNPCC	Cancer héréditaire du côlon non polyposique

TABEAU III : Tumeurs hautement associées à un syndrome de prédisposition au cancer chez l'enfant.

POINTS FORTS

- ⇒ Cancers de l'enfant de moins de 15 ans en France :
 - 1 enfant sur 440 présente un cancer avant l'âge de 15 ans,
 - 1 à 10 % des cancers de l'enfant surviendraient dans un contexte de syndromes de prédisposition aux cancers.
- ⇒ Caractéristiques cliniques des syndromes de prédisposition au cancer :
 - plusieurs cas familiaux de cancers du même type,
 - transmission autosomique récessive ou dominante,
 - cancer dans l'arbre généalogique (toutefois pas d'histoire familiale dans les mutations germinales *de novo*),
 - âge précoce de survenue de la tumeur,
 - caractère bilatéral ou multifocal de la tumeur,
 - cancers rares, de localisation inhabituelle,
 - multiples tumeurs primitives du même type séparées dans le temps,
 - constellation de tumeurs ou association phénotypique correspondant à des syndromes spécifiques de cancer.

Ainsi, dans le rétinoblastome familial, le risque survient essentiellement chez l'enfant jeune. La surveillance sera mensuelle dans les trois premiers mois de vie, puis progressivement espacée pour être annuelle au-delà de 7 ans. Certains syndromes, comme la polyposé adénomateuse familiale, nécessitent une surveillance plus tardive à partir de 18 ans. Enfin, certains syndromes, comme le syndrome de Li-Fraumeni, nécessitent une surveillance continue tout au long de la vie [11].

Conclusion et perspectives

Les syndromes de prédisposition au cancer chez l'enfant sont nombreux. Les circonstances du diagnostic sont diverses : signes cliniques typiques d'un syndrome de prédisposition, cancer inhabituel dans sa présentation ou dans son type

histologique, ou présence de plusieurs cas familiaux précoces. Les tests génétiques sont réalisés après information du patient et des parents et recueil d'un consentement. La prise en charge doit être multidisciplinaire, faisant intervenir le pédiatre référent de l'enfant, un pédiatre oncologue et souvent un généticien. Un soutien psychologique pourra être proposé. Lorsqu'une surveillance est recommandée, elle est adaptée au type de syndrome de prédisposition identifié et est essentiellement clinique, parfois radiologique ou biologique.

Bibliographie

1. Cancer Gene Census. (Accessed 02/05/2012, at <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/>)
2. STOPPA-LYONNET D, STERN MH, SOUFIR N *et al.* Cancer genetic predisposition: current events and perspectives in 2010. *Pathol Biol*, 2010; 58: 324-330.

3. STRAHM B, MALKIN D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *Int J Cancer*, 2006; 119: 2001-2006.
4. DE PONTUAL L, LYONNET S, AMIEL J. Malformation syndromes associated with childhood cancer: an update. *Arch Pediatr*, 2010; 17: 1 220-1 227.
5. LACOUR B, GUYOT-GOUBIN A, GUISSOU S *et al.* Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev*, 2010; 19: 173-181.
6. MERKS JH, OZGEN HM, KOSTER J *et al.* Prevalence and patterns of morphological abnormalities in patients with childhood cancer. *JAMA*, 2008; 299: 61-69.
7. MERKS JH, SMETS AM, VAN RIJN RR *et al.* Prevalence of rib anomalies in normal Caucasian children and childhood cancer patients. *Eur J Med Genet*, 2005; 48: 113-129.
8. NAROD SA, STILLER C, LENOIR GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer*, 1991; 63: 993-999.
9. KNAPKE S, NAGARAJAN R, CORRELL J *et al.* Hereditary cancer risk assessment in a pediatric oncology follow-up clinic. *Pediatr Blood Cancer*, 2012; 58: 85-89.
10. VOGELSTEIN B, KINZLER KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*, 2004; 10: 789-799.
11. MONSALVE J, KAPUR J, MALKIN D *et al.* Imaging of cancer predisposition syndromes in children. *Radiographics*, 2011; 31: 263-280.
12. PINSON S, CREANGE A, BARBAROT S *et al.* Neurofibromatosis 1: recommendations for management. *Arch Pediatr*, 2002; 9: 49-60.
13. PORTEUS MH, NARKOOL P, NEUBERG D *et al.* Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 2 026-2 031.
14. FIELD M, SHANLEY S, KIRK J. Inherited cancer susceptibility syndromes in paediatric practice. *J Paediatr Child Health*, 2007; 43: 219-229.
15. D'ORAZIO JA. Inherited cancer syndromes in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010; 32: 195-228.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.