

Les syndromes de prédisposition génétique aux cancers

chez l'enfant et l'adolescent

Place de l'imagerie dans la prise en charge

Liesbeth Cardoen¹, Nayla Nicolas¹, Franck Bourdeaut², Marion Gauthier-Villars³, Fatoumata Simaga³, Hervé Brisse¹

1. Département d'Imagerie, Institut Curie, Paris

2. Centre d'Oncologie SIREDO (Soins Innovation Recherche Cancers de l'Enfant, Adolescents et Jeunes adultes), Institut Curie, Paris

3. Service de Génétique Clinique, Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique, Institut Curie, Paris

Introduction

Le terme *Syndrome de Prédisposition Génétique aux Cancers* (SPC) est utilisé pour décrire l'existence chez un individu d'un trait génétique constitutionnel (ou « germlinal ») qui augmente son risque de développer un cancer ou plusieurs cancers selon un spectre connu. On estime que **10% des cancers pédiatriques** surviennent dans un tel contexte de prédisposition et sont donc associés à une altération génétique constitutionnelle pouvant concerner d'autres apparentés[1-3].

Le terme de **cancer « familial »** est employé pour décrire un ensemble de cancers survenant dans une même famille, par opposition aux **cancers « sporadiques »** qui constituent la majorité des cancers observés. On rappelle néanmoins qu'une altération génétique constitutionnelle (ou un variant pathogène) peut être *héritée* d'un parent mais aussi acquise *de novo* (lors de l'embryogenèse), d'où parfois l'*absence* d'histoire familiale malgré la présence chez un individu d'une altération constitutionnelle prouvée (c'est par exemple fréquemment le cas chez les patients atteints de rétinoblastome bilatéral ou multifocal).

Les SPC peuvent être transmis sur un mode **dominant ou récessif**. Dans le mode *dominant*, il peut s'agir d'une mutation activatrice de type gain de fonction au niveau d'un oncogène (exemple des mutations constitutionnelles MET, RET, CDK4) ou d'une mutation inactivatrice (perte de fonction) d'un gène suppresseur de tumeur (exemple de la mutation RB1 du rétinoblastome héréditaire, selon le modèle de Knudson). Dans le mode *récessif*, il s'agit généralement d'une mutation inactivatrice sur les deux allèles (exemple des déficits de réparation de l'ADN, fréquemment associés aux hémopathie malignes : CMMR-D, syndromes de Bloom, Fanconi, Werner, Ataxie-Telangiectasie).

Ces altérations génétiques ont parfois une **pénétrance incomplète**, c'est-à-dire que le risque tumoral peut être différent pour des individus d'une même famille, pourtant porteurs de la même altération (la pénétrance étant la portion d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant). Cette pénétrance incomplète est observée par exemple pour les altérations de ALK et SUFU. Cette pénétrance est variable entre individus mais aussi variable dans le temps pour un même individu, ce qui explique la survenue parfois retardée de cancers à l'âge adulte, alors que l'altération génétique est présente dès la naissance (exemple du syndrome de Lynch).

Lorsqu'une altération génétique prédisposante est identifiée, la question du **dépistage** tumoral précoce se pose logiquement, chez l'adulte comme chez l'enfant. Néanmoins, le bénéfice du dépistage est d'autant plus important que la probabilité de survenue d'un cancer est élevée. Les études récentes chez l'enfant considèrent qu'il est légitime de mettre en place un dépistage systématique lorsque le risque de cancer avant l'âge de 20 ans dépasse le **seuil de 5%**[4]. Le bénéfice est incertain lorsque le risque est estimé entre 1 et 5% et la décision est alors prise au cas par cas avec les familles. Le problème actuel reste néanmoins l'estimation de ce risque tumoral, encore très difficile pour nombre de SPC par manque de données épidémiologiques chez l'enfant.

Outre l'examen clinique, **l'imagerie** est fréquemment employée comme méthode de dépistage et joue donc un rôle essentiel dans la prise en charge de ces enfants pour la détection préclinique des tumeurs. Néanmoins, compte tenu de la rareté des maladies, très peu d'études prospectives sont disponibles pour établir le rationnel

des stratégies de dépistage radiologique. Les recommandations sont donc actuellement plutôt basées sur des **consensus d'experts** tels que ceux publiés en 2017 par le *Pediatric Cancer Working Group of the American Association for Cancer Research* (AACR) pour 9 groupes de SPC[4] et en 2021 par la Société européenne d'oncologie pédiatrique (SIOPE) [3]. Dans un avenir qu'on espère proche, la recherche d'ADN tumoral circulant pourrait totalement modifier les stratégies actuelles.

Nous présentons de façon synthétique dans ce document les principaux SPC de l'enfant associés aux tumeurs solides (cancers hématologiques non inclus) et le rôle de l'imagerie au regard des recommandations actuelles de dépistage.

Quand suspecter un syndrome de prédisposition génétique aux cancers ?

L'anamnèse et la recherche d'antécédents familiaux est **systématique** devant tout cancer pédiatrique. L'interrogatoire recherche notamment une consanguinité et des cancers chez les **apparentés** et leur âge de survenue. Un SPC est d'autant plus probable que les apparentés atteints sont nombreux, que les cancers sont multiples chez chaque individu et de survenue précoce (avant 40 ans).

Chez l'enfant atteint de cancer, certaines circonstances diagnostiques doivent suggérer l'existence d'un SPC : un **âge au diagnostic** très précoce par rapport à l'âge moyen de survenue habituelle (exemple : carcinomes digestif ou thyroïdien chez un enfant, ou tumeur chez un nouveau-né ou nourrisson), la **multifocalité** (synchrone ou métachrone) des tumeurs (exemple : néphroblastome ou rétinoblastome bilatéral ou multifocal), et certaines **localisations anatomiques particulières** (exemple : ostéosarcome de la mandibule dans le syndrome de Li-Fraumeni). La présence de **traits phénotypiques** est aussi parfois évocatrice (exemple : hémihypertrophie corporelle ou hypertrophie isolée d'un membre chez un enfant présentant une tumeur rénale évocatrice d'un syndrome de Beckwith-Wiedemann, macrocéphalie évocatrice d'un syndrome de Gorlin ou de Cowden, tâches café-au-lait (TCL) des NF1, association de TCL et de zones dépigmentées associées au CMMR-D/Lynch).

Certains **types histologiques** font aussi systématiquement suspecter un SPC, notamment les formes anaplasiques de RMS, carcinomes des plexus choroïdes ou coricosurrénales typiquement associés au syndrome de Li-Fraumeni, les hémangioblastomes typiquement associés à la maladie de Von Hippel-Lindau, ou les glioblastomes à grandes cellules, typiquement observés dans les CMMR-D et syndrome de Lynch

Parfois, c'est l'identification d'une altération génétique **somatique** (dans les cellules tumorales) qui va faire suspecter un SPC au niveau constitutionnel (exemple : l'absence d'altération de la bêta-caténine dans une tumeur desmoïde peut être évocatrice d'une autre activation de la voie WNT par la présence d'une altération constitutionnelle du gène APC). Il en est de même pour des altérations tumorales de PHOX2B ou ALK dans les neuroblastomes (néanmoins, on estime à 1% seulement la probabilité d'un variant ALK constitutionnel chez les patients atteints de neuroblastome). En revanche, les tumeurs malignes liées à un transcrite de fusion simple et identifiable au niveau somatique ne sont habituellement *pas* associées à un SPC (exemple : sarcome d'Ewing et rhabdomyosarcome alvéolaire).

Il faut enfin intégrer la notion de **mosaïcisme** constitutionnel, correspondant à la coexistence, chez un même individu, de deux ou plusieurs populations cellulaires de génotypes différents bien que dérivées d'un même embryon. Dans certains mosaïcismes segmentaires, seuls certains territoires anatomiques sont affectés par une altération génétique prédisposante. Ce phénomène est surtout observé dans les syndromes de Beckwith-Wiedemann ou les syndromes d'hypercroissance segmentaires associés aux mutations de la voie PIK3CA-AKT-mTOR (PROS pour PIK3CA Related Overgrowth Syndromes).

Dans toutes ces situations, les enfants et leurs parents sont adressés en **consultation d'oncogénétique** assurée par un conseiller en génétique et/ou un médecin généticien. Si le risque de SPC est réel, une recherche d'altération constitutionnelle sera proposée pour l'enfant atteint et les apparentés. La stratégie de dépistage et de prévention sera ensuite adaptée au cas par cas et associée à une prise en charge psychologique.

Place de l'imagerie et recommandations actuelles

Comme dans toute stratégie de dépistage, afin d'optimiser la balance bénéfique/risque, la technique la moins invasive doit être privilégiée. La fréquence de réalisation des examens doit être adaptée au temps de dédoublement attendu des tumeurs. Chez l'enfant, les tumeurs embryonnaires ont des temps de doublement courts, pouvant conduire à des stratégies de suivi très rapproché dans la tranche d'âge à risque.

Les techniques exposant aux **rayonnements ionisants doivent être évitées** au maximum chez l'enfant dont on connaît la radiosensibilité élevée, mais d'autant plus chez les enfants dont le SPC entraîne une *hypersensibilité* aux rayonnements, principalement les syndromes : *LFS, RB1, Gorlin, et les syndromes associés à une anomalie de réparation de l'ADN*.

L'exploration des **poumons**, notamment chez les jeunes enfants porteurs d'une mutation DICER1, reste une difficulté puisque celle-ci repose encore traditionnellement sur les rayons X. La radiographie de thorax de face simple soit être privilégiée relativement au scanner. Celui-ci peut néanmoins être employé en *premier* bilan de référence, et dans ce cas réalisé à la dose la plus faible possible, en privilégiant les équipements les plus récents (avec détecteurs de haute sensibilité et algorithmes de reconstruction itérative). L'emploi de l'IRM pulmonaire avec des séquences adaptées à TE minimal (ZTE/UTE) serait une alternative intéressante si on parvenait à confirmer que sa sensibilité est suffisante dans ces indications.

L'échographie doivent être privilégiée pour les explorations **abdomino-pelviennes** (éventuellement en alternance avec l'IRM chez les patients nécessitant un suivi par IRM corps entier) comme pour la thyroïde. Le suivi échographique pour le dépistage des tumeurs de **Wilms** est par exemple une méthode régulièrement employée. Elle doit être adaptée au risque, variable selon les SPC, maximum (50%) pour les syndromes WT1, variable pour le BWS, en fonction des altérations génétiques causales (4 sous-groupes)[5, 6]. Compte tenu de la rapidité de développement de cette tumeur embryonnaire, les échographies sont réalisés de façon trimestrielles, au risque sinon de voir des formes symptomatiques dans l'intervalle. L'échographie est également recommandée tous les 3 à 4 mois chez les enfants porteurs d'une mutation P53 (**LFS**) pour le dépistage des corticosurrénales[7].

L'IRM est évidemment l'examen de choix pour les explorations du **SNC** et du **système musculo-squelettique**. Les protocoles techniques IRM proposés dans la littérature sont variables et ceux effectivement réalisés en routine sont encore très disparates. Les questions traditionnelles soulevées par les IRM itératives chez l'enfant sont évidemment au premier plan dans ces stratégies de dépistage. Les examens doivent être réalisés autant que faire se peut sans AG ni sédation médicamenteuse, en employant tous les moyens classiques à disposition (contention chez le nourrisson, IRM-jeu, hypnose...). Le temps d'exploration doit donc être optimisé et par conséquent le nombre de séquences aussi. De même, les indications d'injection de produit de contraste doivent être réduites au maximum.

Les indications et **recommandations techniques** sont toujours en cours de discussion. Des recommandations en IRM corps entier ont été publiées par la Task Force Oncology de l'ESPR[8]. Au sein de la SFCE les orientations suivantes sont actuellement discutées :

- **Pour les IRM corps entier**, le protocole pourrait ne comporter que des séquences STIR coronales et axiales T2 +/- axiales DWI. La réalisation de séquences T1 complémentaires est proposée par certaines équipes pour réduire les faux-positifs sur le squelette[9].
- **Pour le SNC**, le dépistage pourrait être réalisé avec un examen court sans injection associant a minima une séquence anatomiques T2 (3D autant que possible, +/- FLAIR) et une séquence de diffusion. Une injection de PDC est parfois recommandée pour le *premier* examen uniquement (qui sert de référence pour le suivi). Les IRM étant recommandées avec une fréquence annuelle, l'alternance à 6 mois entre IRM cérébrale et corps entier permet d'optimiser le dépistage.
- **Pour le sein chez la femme jeune**, l'IRM et l'échographie sont les examens de référence. L'IRM mammaire n'est recommandée chez la fille qu'après 18 ans en cas de syndrome LFS.

Les limites de l'IRM corps entier en terme de sensibilité et de spécificité doivent être bien connues :

- Les *faux négatifs* sont possibles pour les lésions en bordure du champ de vue, notamment sur les membres supérieurs et pour les lésions cutanées ou digestives. Les séquences coronales manquent aussi de sensibilité pour la détection des lésions costales, scapulaires, sternales et ganglionnaires de petite taille. Les séquences axiales complémentaires sont donc recommandées[10]. Certains auteurs[9] recommandent une double lecture systématique et l'emploi de comptes rendus structurés pour optimiser la sensibilité.
- Plusieurs études ont également rapporté un taux élevé de *faux-positifs*[11, 12]. La présence de moelle rouge en abondance chez l'enfant, parfois hétérogène, est un piège classique et peut être faussement interprété comme une infiltration tumorale. Chez l'enfant sain, des hypersignaux T2 focaux sur la moelle osseuse sont fréquemment observés sur le squelette, notamment sur le bassin[12]. La détection de lésion bénignes telles que les angiomes hépatiques, les kystes rénaux ou thyroïdiens peut également conduire à des explorations complémentaires stressantes pour les familles.

Le bénéfice de l'IRM corps entier a essentiellement été étudiée chez les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle de TP53 (syndrome de **Li-Fraumeni**)[9, 13-16]. Chez l'enfant, Anupindi et col. ont initialement rapporté sur une série de 24 patients une excellente valeur prédictive négative (100%) et une faible VPP (25%)[11]. La série pédiatrique la plus récente de l'équipe de Toronto[9] portait sur une cohorte de 31 patients et plus de 700 examens ; la sensibilité et la spécificité de l'IRM étaient de 100% et 97% pour le dépistage des tumeurs abdominales, 50% et 94% pour celles du SNC, et seulement 40% et 38% pour les lésions musculo-squelettiques.

Conclusion

Les radiopédiatres seront de plus en plus sollicités dans les années à venir pour le suivi des SPC identifiés chez les enfants atteints de cancer ou chez leurs apparentés. Des études multicentriques seront nécessaires pour définir les meilleures stratégies d'imagerie à employer, les meilleurs protocoles techniques en IRM et devront évaluer précisément le rapport entre le bénéfice réel pour les patients, en termes de survie et qualité de vie, et le coût du dépistage radiologique, incluant le coût financier mais aussi conséquences psychologiques et la iatrogénie induite par les faux positifs du dépistage.

En annexe sont fournis deux tableaux :

- un indiquant les principaux syndromes à rechercher **selon la tumeur** rencontrée (hors hémopathies)
- un décrivant les **principaux SPC** rencontrés chez l'enfant, les anomalies génétiques associées, leur mode de transmission, les signes cliniques associés pouvant les faire suspecter, le spectre des tumeurs associées et les recommandations de dépistage actuellement proposées.

Annexes

Tumeurs par localisation (principales tumeurs solides pédiatriques)	Principaux syndromes associés
SNC	
AT/RT	Sd de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes
Carcinome des plexus choroïdes	Sd de Li-Fraumeni (LFS)
Gliome de grade II	Enchondromatoses multiples (Ollier, Maffucci)
Gliome de haut grade	CMMR-D, LFS, Sd de Lynch
Gliome des voies optiques	Neurofibromatose de type 1 (NF1)
Hémangioblastome	Von Hippel-Lindau (VHL)
Médulloblastome	Sd Gorlin (SUFU), LFS (SHH), CMMR-D, PAF (WNT), Fanconi
Méningiome	NF2
Pinéaloiblastome	Sd DICER1, Rétinoblastome (RB) héréditaire
Schwannome	Schwannomatose
Schwannome vestibulaire	NF2
TNE hypophysaire	Néoplasie endocrinienne multiple type 1 (NEM 1)
Tête et cou	
Adénome parathyroïdien	NEM1
Cancer de la thyroïde	Sd tumoral hamartomateux lié à PTEN (Sd Cowden), Sd DICER1
Carcinome médullaire de la thyroïde	NEM 2a
Hémangioblastome (rétine)	VHL
Rétinoblastome	RB héréditaire
Thorax	
Pleuropneumoblastome	Sd DICER1
TGM médiastinale	Sd de Klinefelter
Abdomen	
Cancer gastrique	PAF, NF1, triade de Carney, NEM1, CMMR-D, Sd Lynch, LFS
Carcinome médullaire rénal	Drépanocytose AS
Carcinome rénal	VHL, sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)
Corticosurrénalome	LFS, BWS, NEM1
GIST	PAF, NF1, triade de Carney, NEM1, CMMR-D, Sd Lynch, LFS
Hépatoblastome	BWS, PAF
Néphrome kystique	Sd DICER1
Phéochromocytome	VHL, NEM2a, NF1, Sd phéochromocytome/paragangliome héréditaire (SDH)
Tumeurs colorectales	PAF, CMMR-D, Sd Lynch
TNE duodéno-pancréatiques	NEM1
Tumeur rhabdoïde du rein	Sd de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes
Tumeur de Wilms	Syndromes WT1 (WAGR, Sd Deny-Drash, Sd Frasier), WT2 (BWS), Sd Simpson-Golabi-Behmel, Sd Perlman, Fanconi D1 (BRCA2, PALB2), Sotos, BUB1, variants TRIM28 (Wilms épithélial)
Pelvis	
Gonadoblastome	Sd Frasier, Sd Denys-Drash, Sd Turner
SCCOHT (Small cell carcinoma of the ovary hypercalcemic type)	Sd de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes type 2
Tumeur maligne de Sertoli-Leydig de l'ovaire	Sd DICER1
Tumeur des cordons sexuels avec tubules annulaires de l'ovaire	Sd Peutz-Jeghers
Tumeur à cellules de Sertoli à grandes cellules calcifiantes du testicule	Sd Peutz-Jeghers
SN sympathique	
Neuroblastome	NB héréditaire (ALK), Sd hypoventilation central congénital (PHOX2B), RASopathie, BWS, Noonan
Paragangliome	Sd phéochromocytome/paragangliome héréditaire
SN périphérique	
MPNST	NF1 (NF2)
Tissus mous	
Carcinomes basocellulaires multiples	Sd Gorlin
Mélanome cutané	RB héréditaire, BAP1, CDKN2A
Rhabdomyosarcome	LFS (hors pelvis), RASopathie (pelvis: Costello), Sd RB héréditaire, NF1, BWS, Sd DICER1, Sd Gorlin
Tumeurs rhabdoïdes	Sd de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes types 1 et 2
Tumeur desmoïde	PAF
FAVA, Hamartomes	PROS, PTEN
Os	
Ostéosarcome	LFS, RB héréditaire, Sd Rothmund-Thomson, Sd Bloom, Sd Werner, Sd ATR-X, Sd Mc Cune-Albright
Chondrosarcome	Maladie exostosante, enchondromatoses (Ollier, Maffucci), LFS

Syndromes	Gènes impliqués	Transmission	Principales tumeurs solides associées	Fréquence	Signes cliniques associés	Recommandations de dépistage en imagerie
BWS Syndrome de Beckwith-Wiedemann [17, 18]	11p15.4/5 altérations épigénétiques et génomiques	AD	Néphroblastome (Hyperméthyl H19, pUPD11)	5-20%	macrosomie, macroglossie, viscéromégalie, omphalocèle, anomalies rénales, hypoglycémie néonatale, hémihypertrophie	écho abdominopelvienne /3 mois jusqu'à 4 ans (foie) et jusqu'à 7 ans (reins)
			Hépatoblastome (LIT1/KCNQ1OT1)	x 2,28		
			neuroblastome (CDKN1C)			
			rhabdomyosarcome			
CMMR-D Constitutional mismatch repair deficiency [19, 20]	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (bi allélique)	AR	phéochromocytome		taches café au lait et hyper/hypopigmentation, anomalies veineuses de développement, agénésie du corps calleux, déficit immunitaire	IRM cérébrale /6 à 12 mois écho abdominopelvienne /6 mois à partir de 1 an IRM corps entier annuelle à partir de 6 ans
			corticosurrénalome			
			tumeurs du SNC (gliome de haut grade)			
			hémopathies malignes (NHL)			
Syndrome DICER1 [21, 22]	DICER1 (14q32.13)	AD	cancers associés au syndrome de Lynch (digestifs)		pas de dépistage systématique à l'étage crânien	
			sarcome (os et tissus mous)			
			pilomatricome			
			pleuropneumoblastome			
			goître multinodulaire			
			néphrome kystique			
			tumeur stromale des cordons sexuelles de l'ovaire			
			rhabdomyosarcome embryonnaire du col utérin			
			cancer de la thyroïde			
			néphroblastome			
			médulloépithéliome du corps ciliaire			
hamartome chondromésenchymal nasal						
pinéaloblastome						
blastome de l'hypophyse						
Syndrome de Li Fraumeni [7, 23, 24]	TP53	AD	rhabdomyosarcome	27	IRM corps entier annuelle IRM corps entier annuelle IRM du sein annuelle à partir de 20 ans IRM cérébrale annuelle (1 ^{ère} IV+) écho abdominopelvienne / 6 mois	
			ostéosarcome	16		
			cancer du sein	60		
			Tumeur SNC (gliomes HG, Medulloblastome SHH, carcinomes des plexus choroïdes)	13		
			corticosurrénalome	13		
			leucémie	4		
			cancer gastro-intestinal			
			cancer urologique			
			cancer de la thyroïde non-médullaire			
			cancer pulmonaire bronchiolo-alvéolaire (adulte)			
Naevomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin) [25]	PTCH1, PTCH2, SUFU	AD	carcinome cutané à cellules basales		fosses palmaires ou plantaires, macrocéphalie, une bosse frontale, anomalies squelettiques	
			tumeurs odontogénique kératocystique (PTCH1)			
			fibrome (cardiaque et ovarien)			
Néoplasie endocrine multiple, type 1 [26]	MEN1 (11q13)	AD	Médulloblastome SHH (SUFU)	5	orthopantomogramme / 12 à 18 mois à partir de 8 ans écho cardiaque dans la petite enfance et écho pelvienne à 18 ans IRM cérébrale /4 mois jusqu'à 3 ans et /6 mois entre 3 et 5 ans	
			adénome parathyroïdien	95		
			TNE pancréatique	40-75	hyperparathyroïdisme primaire	IRM abdominopelvienne annuelle à partir de 10 ans

			TNE hypophysaire (prolactinome, GH-adénome)	30-55		IRM cérébrale /3 ans à partir de 5 ans
			TNE GI, bronchique et thymique			TDM/IRM thoraco-abdominopelvien /1 à 2 ans à partir de 20 ans
			angiofibrome facial			
			lipome			
			collagénome			
			adénome surrénalien	35		IRM abdominopelvienne annuelle à partir de 10 ans
			leiomyome			
			épendymome			IRM cérébrale annuelle
			méningiome			IRM cérébrale annuelle
Néoplasie endocrine multiple, type 2a[7]	RET (10q11.21)	AD	carcinom thyroïdien médullaire	>95	hyperparathyroïdisme primaire (sauf M918T), amyloïdose lichen cutané, maladie d'Hirschsprung	Echo thyroïdienne /6 mois pendant 1 an, puis annuelle (avant la thyroïdectomie)
			phéochromocytome	50		IRM abdominopelvienne si bilan bio anormal
			adénome parathyroïdien			
Neurofibromatose, type 1[27-29]	NF1 (17q)	AD	neurofibrome plexiforme	30	taches café au lait (≥6), nodules de Lisch (>6ans), lentignes aisselles ou aines, pseudoarthrose, difficultés d'apprentissage	pas de dépistage systématique (si examen ophtalmo normal)
			MPNST	8 à 13		
			gliome des voies optiques	15-20		
			autre gliome			
Neurofibromatose, type 2[30]	NF2 (22q)	AD	schwannome (périphérique et spinal)	70-80 (vest) et 20 (autre)	hamartome rétinien, cataract	IRM cérébrale annuelle (rocher haute résolution) à partir du Δ ou 10 à 12 ans
			méningiome	15-20		IRM spinale /2 à 3 ans à partir de 10 ans
			épendymome (de bas grade)	10		IRM corps entier (incluant crâne et axe spinal)
			MPNST			
Syndrome de Peutz-Jeghers[31]	STK11 (LKB1)	AD	polypes gastro-intestinaux hamartomateux		taches de rousseur mucocutanées	pas de dépistage systématique en imagerie
			tumeurs gonadiques			
			cancers du tractus gastro-intestinal, pancréas, sein (âge adulte)			
Syndrome héréditaire phéochromocytome/paragangliome[32]	SDHx, MAX, TMEM127, HIF2α, EGLN1, KIF1B	AD	paragangliome			IRM corps entier/2 ans à partir de 6 à 8 ans (IRM cervicale dédiée)
			phéochromocytome			
			cancer renal			
			GIST (estomac)			
			adénome hypophysaire			
Polypose adénomateuse familiale[31]	APC	AD	polypose intestinale			
			cancer colorectal			

			<p>cancer de l'intestin grêle</p> <p>cancer de l'estomac</p> <p>cancer du pancréas</p> <p>carcinome papillaire de la thyroïde 2 à 7</p> <p>tumeurs du SNC (médulloblastomes WNT) <1</p> <p>hépatoblastome 0,3-1,6</p> <p>angiofibrome nasopharyngien juvénile</p> <p>tumeurs desmoides (mésentériques notamment)</p> <p>fibrome de Gardner</p> <p>ostéome</p> <p>kyste épidermique</p>		<p>anomalies dentaires, hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmenté de la rétine</p>	<p>écho thyroïdienne annuelle à la fin de l'adolescence</p> <p>échographie abdominopelvienne / 3 à 6 mois jusqu'à 7 ans (Etats-Unis); pas de dépistage systématique en Europe</p> <p>IRM abdominopelvienne/ 5 à 10 ans, 1 à 3 ans après colectomie (si histoire familiale de tumeurs desmoides)</p>
<p>Syndrome tumoral hamartomeux lié à PTEN[21] (syndromes de Cowden)</p>	<p><i>PTEN</i> (10q23.31)</p>	<p>AD</p>	<p>cancer thyroïde 5</p> <p>lipome</p> <p>cancer du sein, de l'endomètre, colorectal, carcinome à cellules renales et mélanome (âge adulte)</p>		<p>goitre multinodulaire, macrocéphalie, polypose gastro-intestinal, malformation vasculaire, déficience intellectuelle/autisme Lhermitte-Duclos</p>	<p>écho thyroïdienne /2 ans à partir de 7 ans</p>
<p>Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes, type 1[25, 33]</p>	<p><i>SMARCB1</i></p>	<p>AD</p>	<p>AT/RT</p> <p>tumeur rhabdoïde</p> <p>schwannomatose</p> <p>multiples méningiomes</p>	<p>N/A</p>		<p>IRM CE</p> <p>IRM crâniospinale</p> <p>Echo abdominopelvienne + cervicale</p> <p>> 5 ans : IRM CE annuelle hors SNC)</p> <p>0-6 mois : mensuel 7-18 mois : / 2-3 mois 19 mois – 5 ans : / 3 mois</p>
<p>Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes, type 2[25, 33]</p>	<p><i>SMARCA4</i></p>	<p>AD</p>	<p>AT/RT</p> <p>tumeur rhabdoïde</p> <p>carcinome non à petites cellules de l'ovaire hypercalcémiant (SCCOHT)</p>	<p>N/A</p>		<p>pas de dépistage systématique</p> <p>écho abdominopelvienne /6 mois à partir de 5 ans</p>
<p>Rétinoblastome héréditaire[32]</p>	<p><i>RB1</i></p>	<p>AD</p>	<p>rétinoblastome</p> <p>pinéaloblastome</p> <p>ostéosarcome</p> <p>sarcomes des tissus mous</p> <p>mélanome</p>	<p>N/A</p>		<p>IRM cérébrale au diagnostic du RB (Europe vs IRM cérébrale /6 mois jusqu'à 5 ans aux Etats-Unis)</p> <p>(pas de consensus sur bénéfice du dépistage IRM CE)</p>

Sclérose tubéreuse[34, 35]	<i>TSC1, TSC2</i>	AD	rhabdomyome cardiaque			écho cardiaque / 1 à 3 ans (plus fréquent si symptomatique)
			tuber cortical			IRM cérébrale /1 à 3 ans
			nodule sousépendymaire			
			astrocytome à cellule géantes sous-épendymaires (SEGA)			IRM cérébrale plus fréquent proposée si ACGS large ou évolutif
			angiomyolipome rénal			
			oncocytome			
			carcinome renal chromophile			
			carcinome à cellules rénales			IRM abdominopelvienne /1 à 3 ans
			angiofibrome			
			fibrome unguéal			
			hamartome gingival			
			hamartome rétinial			
			tumeur neuro-endocrine			
			lymphangiomatose pulmonaire			TDM thoracique annuel si LAM au diagnostic, sinon /5 à 10 ans
kyste rénal						
kyste osseux						
Syndrome de Von Hippel-Lindau[32, 36]	<i>VHL1</i>	AD	hémangioblastome SNC	60-80		IRM crâniospinale / 2 ans après 15 ans
			hémangioblastome/angiome rétinien	25-60		
			carcinome des cellules rénales	17-70		
			phéochromocytome	10 à 25		
			TNE pancréas	10 à 17		
			tumeur du sac endolymphatique	10 à 15	N/A	
			kyst rénal	42		
			kyst pancréatique	21		
			cystadénome épидidymal/du ligament large	25-60/10		
adénomes/angiomes du rein, du foie, du pancréas, de la rate, de la surrénale						
					Echo abdominopelvienne / an entre 8 et 15 ans, puis alternance IRM/écho après 15 ans	
					Pas de dépistage systématique	

Bibliographie

1. Zhang, J., et al., *Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(24): p. 2336-2346.
2. Narod, S.A., C. Stiller, and G.M. Lenoir, *An estimate of the heritable fraction of childhood cancer*. Br J Cancer, 1991. **63**(6): p. 993-9.
3. Kratz, C.P., et al., *Predisposition to cancer in children and adolescents*. Lancet Child Adolesc Health, 2021. **5**(2): p. 142-154.
4. Brodeur, G.M., et al., *Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(11): p. e1-e5.
5. Scott, R.H., et al., *Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice*. Arch Dis Child, 2006. **91**(12): p. 995-9.
6. Brioude, F., et al., *Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement*. Nature Reviews Endocrinology, 2018. **14**(4): p. 229-249.
7. Kratz, C.P., et al., *Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(11): p. e38-e45.
8. Schäfer, J.F., et al., *Whole-body magnetic resonance imaging in pediatric oncology - recommendations by the Oncology Task Force of the ESPR*. Pediatr Radiol, 2020. **50**(8): p. 1162-1174.
9. Tewattanarat, N., et al., *Diagnostic accuracy of imaging approaches for early tumor detection in children with Li-Fraumeni syndrome*. Pediatr Radiol, 2022. **52**(7): p. 1283-1295.
10. Consul, N., et al., *Li-Fraumeni Syndrome and Whole-Body MRI Screening: Screening Guidelines, Imaging Features, and Impact on Patient Management*. AJR Am J Roentgenol, 2021. **216**(1): p. 252-263.
11. Anupindi, S.A., et al., *Diagnostic Performance of Whole-Body MRI as a Tool for Cancer Screening in Children With Genetic Cancer-Predisposing Conditions*. AJR Am J Roentgenol, 2015. **205**(2): p. 400-8.
12. von Brandis, E., et al., *Whole body magnetic resonance imaging in healthy children and adolescents. Bone marrow appearances of the axial skeleton*. Eur J Radiol, 2022. **154**: p. 110425.
13. Villani, A., et al., *Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study*. Lancet Oncol, 2011. **12**(6): p. 559-67.
14. Bojadzieva, J., et al., *Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain MRI baseline surveillance in TP53 germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic*. Fam Cancer, 2018. **17**(2): p. 287-294.
15. Paixao, D., et al., *Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients*. Cancer Imaging, 2018. **18**(1): p. 27.
16. O'Neill, A.F., et al., *Screening with whole-body magnetic resonance imaging in pediatric subjects with Li-Fraumeni syndrome: A single institution pilot study*. Pediatr Blood Cancer, 2018. **65**(2).
17. Kalish, J.M., et al., *Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(13): p. e115-e122.
18. Hol, J.A., et al., *Wilms tumour surveillance in at-risk children: Literature review and recommendations from the SIOP-Europe Host Genome Working Group and SIOP Renal Tumour Study Group*. Eur J Cancer, 2021. **153**: p. 51-63.
19. Vasen, H.F., et al., *Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium "Care for CMMR-D" (C4CMMR-D)*. J Med Genet, 2014. **51**(5): p. 283-93.

20. Tabori, U., et al., *Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(11): p. e32-e37.
21. Schultz, K.A.P., et al., *PTEN, DICER1, FH, and Their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(12): p. e76-e82.
22. Bakhuizen, J.J., et al., *Surveillance recommendations for DICER1 pathogenic variant carriers: a report from the SIOPE Host Genome Working Group and CanGene-CanVar Clinical Guideline Working Group*. Fam Cancer, 2021. **20**(4): p. 337-348.
23. Frebourg, T., et al., *Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes*. Eur J Hum Genet, 2020. **28**(10): p. 1379-1386.
24. Schneider, K., et al., *Li-Fraumeni Syndrome*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
25. Foulkes, W.D., et al., *Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(12): p. e62-e67.
26. Wasserman, J.D., et al., *Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(13): p. e123-e132.
27. Evans, D.G.R., et al., *Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(12): p. e46-e53.
28. Friedman, J.M., *Neurofibromatosis 1*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
29. Nguyen, R., et al., *Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1*. J Neurooncol, 2014. **116**(2): p. 307-13.
30. Evans, D.G.R., et al., *Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(12): p. e54-e61.
31. Achatz, M.I., et al., *Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(13): p. e107-e114.
32. Rednam, S.P., et al., *Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(12): p. e68-e75.
33. Fruhwald, M.C., et al., *Current recommendations for clinical surveillance and genetic testing in rhabdoid tumor predisposition: a report from the SIOPE Host Genome Working Group*. Fam Cancer, 2021. **20**(4): p. 305-316.
34. Krueger, D.A., H. Northrup, and G. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus, *Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. Pediatr Neurol, 2013. **49**(4): p. 255-65.
35. Wang, M.X., et al., *Tuberous Sclerosis: Current Update*. Radiographics, 2021. **41**(7): p. 1992-2010.
36. Louise, M.B.M., et al., *von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance*. Eur J Med Genet, 2022. **65**(8): p. 104538.