HAL
open science

Cancers pédiatriques et anomalies du développement : recensement national et analyse de ces associations dans la base Tumeur Et Développement (TED)

Cyrielle Fouquet

To cite this version:

Cyrielle Fouquet. Cancers pédiatriques et anomalies du développement : recensement national et analyse de ces associations dans la base Tumeur Et Développement (TED). Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01986279

HAL Id: dumas-01986279

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01986279v1

Submitted on 18 Jan 2019

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.

HAL
archives-ouvertes.fr

Cancers pédiatriques et anomalies du développement : recensement national et analyse de ces associations dans la base Tumeur Et Développement (TED)

Cyrielle Fouquet

To cite this version:

Cyrielle Fouquet. Cancers pédiatriques et anomalies du développement : recensement national et analyse de ces associations dans la base Tumeur Et Développement (TED). Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01986279v2

HAL Id: dumas-01986279

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01986279v2

Submitted on 9 Sep 2019

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.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année : 2018 N° 3035

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 avril 2018 à Bordeaux

Par **Cyrielle FOUQUET**

Née le 5 novembre 1987, à Tours (37)

Cancers pédiatriques et anomalies du développement : recensement national et analyse de ces associations dans la base Tumeur Et Développement (TED)

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Michaela SEMERARO

Membres du jury :

Madame le Professeur Sabine SARNACKI, Présidente

Monsieur le Professeur Yves PEREL, Rapporteur

Monsieur le Professeur Didier LACOMBE

Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU

Madame le Docteur Michaela SEMERARO

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année : 2018 N° 3035

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 avril 2018 à Bordeaux

Par **Cyrielle FOUQUET**

Née le 5 novembre 1987, à Tours (37)

Cancers pédiatriques et anomalies du développement : recensement national et analyse de ces associations dans la base Tumeur Et Développement (TED)

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Michaela SEMERARO

Membres du jury :

Madame le Professeur Sabine SARNACKI, Présidente

Monsieur le Professeur Yves PEREL, Rapporteur

Monsieur le Professeur Didier LACOMBE

Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU

Madame le Docteur Michaela SEMERARO

Avant-propos et remerciements

Au directeur de thèse et membre du jury,

Madame le Docteur Michaela SEMERARO,
Pédiatre au Centre d'Investigation Clinique Hôpital Necker Enfants Malades, Praticien Hospitalier

Je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer et de me guider dans la réalisation de ce projet. Merci pour ton soutien, ta disponibilité et tes précieux conseils. Je suis ravie que ce projet t'ait mis sur ma route.

Au président du jury,

Madame le Professeur Sabine SARNACKI
Chirurgien viscéral pédiatrique au CHU de Paris, Hôpital Necker Enfants Malades, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier.

Je vous remercie de m'avoir permis de participer à ce beau projet scientifique grâce auquel j'ai beaucoup appris. Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Didier LACOMBE,
Généticien clinique au CHU de Bordeaux, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et de vous être rendu disponible. Votre présence est un grand honneur.

Monsieur le Professeur Yves PEREL
Pédiatre au CHU de Bordeaux, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier.

Je vous remercie d'avoir tout mis en œuvre pour être présent aujourd'hui au sein de ce jury. Votre présence est très importante pour moi. Je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez et suis très fière de pouvoir travailler dans votre équipe.

Monsieur le Docteur Stéphane DUCASSOU
Pédiatre au CHU de Bordeaux, Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier.

Je te remercie pour l'aide apportée dans mes différents projets, pour tes conseils et ta disponibilité. Je te remercie pour ta présence au sein de ce jury et je suis ravie de pouvoir travailler à tes côtés.

Monsieur le Docteur Franck Bourdeaut,
Pédiatre à l'Institut Curie, Praticien Hospitalier et Chef de projet au sein du laboratoire de Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique, INSERM U830

Merci de m'avoir guidé et soutenu dans la réalisation de mon projet scientifique. Je te remercie pour ta disponibilité lors de mon parcours au laboratoire. J'ai également beaucoup appris à tes côtés auprès des patients dans le service.

À mes proches,

À mes parents, pour m'avoir toujours soutenu dans les bons moments comme dans les épreuves. Vous m'avez transmis le goût et la passion du travail, la rigueur mais aussi la nécessité de ne jamais abandonner malgré les difficultés. Pour votre soutien et vos mots justes, pour votre bienveillance et le respect des autres qui me guident tous les jours dans l'exécution de mes tâches. Vous êtes une force pour moi au quotidien et je vous dois beaucoup.

À Victor, pour ton soutien sans faille au cours de ces dernières années, tu m'as accompagné dans les moments cruciaux et notre complicité est un véritable atout. J'ai eu de la chance de t'avoir à mes côtés dans mon aventure parisienne, avec ces journées de travail et ces goûters indispensables. Tu es un modèle de courage et de connaissances, je te remercie d'être là pour moi.

À mes cousines et cousins, Juliette, Mathieu, Arnaud, Octave, Paul-Émile et André-Jean. Sans oublier leurs conjoints et les nouveaux arrivés, Maëlys, Léa et Maxence. Merci pour tous ces souvenirs partagés et les autres à venir.

À mes oncles et tantes, je vous remercie d'être présents à mes côtés aujourd'hui. Nicole et Philippe, je vous remercie pour votre soutien, votre présence et vos nombreux pots de confiture...

À Christian et Jean-Jacques, j'aurais aimé partager cet instant avec vous, vous me manquez…

À mamie, merci pour tous ces beaux souvenirs d'enfant. Tu es le pilier de cette famille auprès de laquelle il est toujours agréable de se retrouver.

Aux copines et copains tourangeaux pour ces moments de folies et nos péripéties que l'on ne se lasse jamais de répéter : Claire, Yasmina, Laure, Sarah, Caro, Manon, Amélie et Vonvon. Merci à Amandine pour ton soutien à toute épreuve. Merci à Isa d'être toujours là. Sans oublier Charlie, celui à qui il est si facile de se confier.

À mes coéquipiers de Mont-de-Marsan, amis, collègues et même colocataires : Marcelle, Inès, Tatiana, Bénédicte, Gilles et Guigui.

À mes co-équipières du 6D, pour votre amitié précieuse. À Louise et ses péripéties, avec toi les choses très simples peuvent devenir compliquées et on ne s'en lasse pas. À Juliette et sa joie de vivre, tu es mon rayon de soleil. À Anne, probablement ma plus belle rencontre amicale, mon binôme, j'ai de la chance de t'avoir près de moi.

À mon équipe de réanimatrices préférées, je suis tellement heureuse de vous retrouver : Cyrielle, Audrey, Marion, Manon. Sans oublier Nathalie et Paul, merci de m'accueillir comme une princesse.

À mes belles rencontres de pédiatrie : Leila, Rosalie, Charlotte, Olivier, François.

À mes colocataires adorées : Sophie, merci pour tes précieux conseils et ton aide dans cette dernière ligne droite. Merci pour ton accueil dans cette chambre d'ami qui est presque devenue la mienne. Nos discussions interminables vont enfin pouvoir reprendre ! Merci à Noémie, pour ta douceur et ton sourire, nos confidences me manquent, j'ai hâte de te retrouver.

À mon équipe parisienne : Amandine, Élodie, Justine et Olivier, j'ai passé six mois passionnants à vos côtés. Sans oublier mes supers chefs, Aurore, Gwenaëlle et Lauriane, j'espère être aussi rigoureuse, disponible et bienveillante que vous l'avez été avec moi.

À l'équipe du 6D avec laquelle je vais avoir le plaisir de travailler.

À l'équipe de la maternité, je garde un souvenir fantastique de ces quelques mois parmi vous.

À toute l'équipe de l'Institut Curie, merci de m'avoir accueilli pour ces six derniers mois. Même si je ne sais toujours pas situer Creil sur la carte, je vous assure que j'ai beaucoup appris à vos côtés, tant sur le plan scientifique qu'humain. Vous avez conforté le choix qui est le mien depuis de nombreuses années, merci pour votre humilité, vos compétences et votre bienveillance.

Sans oublier les enfants et leurs familles, qui me donnent envie de poursuivre cette belle aventure.

Table des matières

Liste des abréviations **9**

Table des tableaux **11**

Table des figures **12**

Résumé **13**

I. Introduction **14**

I.1 Épidémiologie descriptive des cancers de l'enfant **14**

I.1.1. Particularités épidémiologiques des cancers de l'enfant 14

I.1.2 Particularités biologiques des cancers de l'enfant 15

I.2. Épidémiologie analytique des cancers de l'enfant **16**

I.2.1. Facteurs de risque environnementaux 16

- Exposition aux radiations 16

- Agents chimiques 16

- Agents infectieux 17

I.2.2. Syndromes de prédisposition génétique 17

I.2.2.1. Syndromes classiques de prédispositions héréditaires 18

- Le syndrome de prédisposition au rétinoblastome 19

- Le syndrome de Li-Fraumeni 19

I.2.2.2. « Nouveaux » syndromes de prédispositions héréditaires 19

- Syndrome *CMMRD* 20

- Mutations germinales de *DICER1* 20

- *SUFU* et médulloblastome 21

- Mutations germinales dans le complexe *SWI/SNF* 21

I.2.2.3. Syndromes malformatifs associés à un risque accru de cancer dans l'enfance 22

- Le syndrome WAGR 22

- Les RASopathies 22

I.3. Design et objectifs de l'étude **23**

I.3.1. Critères d'inclusion dans l'étude TED 24

I.3.2. Recrutement des patients 24

I.3.3. Saisie des données 25

I.3.4. Objectifs de l'étude 25

I.3.5. Etude ancillaire 25

I.4. Aspects éthique et réglementaire **26**

II. Article **27**

III. Discussion **73**

IV. Conclusion **81**

Références bibliographiques **83**

Serment d'Hippocrate **90**

Liste des abréviations

ABL1: *ABL-Proto-oncogene 1, Non-Receptor tyrosine Kinase*

ADN: Acide désoxyribonucléique (*DNA*)

AGORA: Aetiologic research into Genetic and Occupational/Environmental Risk Factors for Anomalies in Children

ALL: Acute lymphoid leukemia

AML: Acute myeloid leukemia

ARID1A/B: *AT-Rich Interaction Domain 1A/B*

ARN: Acide ribonucléique (*RNA*)

ATRT: Tumeur tératoïde rhabdoïde atypique

BRAF: *B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine kinase*

BWS: Beckwith Wiedemann syndrome

CCTIRS: Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CEMARA: Centre des maladies rares

CIM-10 Classification Internationale des Maladies, version 10 (*ICD-10*)

CIRC: Centre International de Recherche sur le Cancer

CMMRD: Constitutional mismatch repair deficiency

CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP: Comité de Protection des Personnes

DICER1: *Dicer 1, Ribonuclease III*

ExoCaRE: EXOme Cancers Rares de l'Enfant

GATA1: GATA Binding Protein 1

GLI1: GLI Family Zinc Finger 1

HRAS: *HRas Proto-Oncogene, GTPase*

ICCC3: International Classification of Childhood Cancer, third edition

IDH1/2: Isocitrate Dehydrogenase (NADP (+))1/2, Cytosolic

IVF: In Vitro Fertilization

KRAS: *KRas Proto-Oncogene, GTPase*

MAR: Medically assisted reproduction

MEK1/2: *Mitogen-Activated Protein Kinase 1/2*

MLH1: *MutL Homolog 1*

MMR: *mismatch repair* ou « réparation des mésappariements »

MSH2/6: *MutS Homolog 2/6*

NB: Neuroblastome (*neuroblastoma*)

NF1: Neurofibromatose type 1 (*type 1 neurofibromatosis*)

NGS: Next Generation Sequencing

NRAS: *Neuroblastoma RAS viral Oncogene Homolog*

NSD: *Nuclear Receptor Binding SET Domain Protein 1*

PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

PMS2: *PMS1 Homolog 2, Mismatch Repair System Component*

PPB: Pleuropneumoblastome (*pleuropneumoblastoma*)

PTCH1: Patched 1

PTPN11: *Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 11*

RB1: RB Transcriptional Corepressor 1

RET: *Ret Proto-Oncogene*

RMS: Rhabdomyosarcome (*rhabdomyosarcoma*)

RNCE: Registre National des Cancers de l'Enfant

RNHE: Registre National des Hémopathies de l'Enfant

RNTSE: Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant

SCCOHT: Small cell carcinoma of the ovary hypercalcemic type

SFCE: Société Française des Cancers de l'Enfant

SHH: Sonic Hedghehog

SMARCA4: *SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependant Regulator Of Chromatin Subfamily A, Member 4*

SMARCB1: *SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependant Regulator Of Chromatin Subfamily B, Member 1*

SNC: Système nerveux central (*CNS* : *central nervous system*)

SOS1/2: *SOS Ras/Rac Guanine Nucleotide Exchange Factor 1/2*

STM: Sarcome des tissus mous (*STS* : *Soft tissue sarcoma)*

SUFU: SUFU Negative Regulator Of Hedgehog Signaling

SWI/SNF: switch mutants/sucrose non-fermenting

TED: Tumeur Et Développement

TP53: *Tumor Protein P53*

WAGR: Wilms tumors-Aniridia-Genitourinary anomalies-mental Retardation

WT1: *Wilms tumor 1*

Table des tableaux

Table 1. Coding of congenital abnormalities through International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) 34

Table 2. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition (ICCC3): Main classification table 37

Table 3. Tumor distribution in TED according to ICCC3 classification, sex *ratio* and median age at tumor diagnosis 44

Table 4. Patients with multiple tumors recorded in TED database 46

Table des figures

Figure 1. National inclusion per center 39
Figure 2. Flow chart of TED from June 2013 to October 2017 40
Figure 3. Biological samples distribution in TED and description of genetic counseling 41
Figure 4. Distribution of primitive tumors in TED database 42
Figure 5. Distribution of isolated congenital abnormalities associated with a pediatric tumor in TED database 47
Figure 6. Distribution of known genetic syndromes associated with a pediatric tumor in TED database 48
Figure 7. Recurrent associations between congenital abnormalities and pediatric tumors in TED database 51
Figure 8. Venn diagramm 52
Figure 9. Anatomical co-localization in Rhabdomysarcoma sub-group 53
Figure 10. Associations between tumor and congenital abnormalities according to the embryonic origin of the tumor 54
Figure 11. Overall survival in TED cohort 55

Supplemental figure 1. Details on recurrent associations between congenital abnormalities and pediatric tumor types 59
Supplemental figure 2. Pediatric tumors associated with musculoskeletal abnormalities in TED database 64

Résumé

Introduction : La plupart des cancers pédiatriques représentent, à la différence des tumeurs de l'adulte, des accidents du développement et de la mise en place des différents tissus et organes plus que des accidents liés au vieillissement ou au renouvellement tissulaire.

Méthode : L'étude Tumeur Et Développement (TED) s'est constituée sur un enregistrement national prospectif et rétrospectif de cas pédiatriques associant un cancer et une anomalie congénitale ou du développement.

Résultats : De juin 2013 à octobre 2017, 662 enfants ont été inclus dans la base TED par 27 centres médico-chirurgicaux français. Les données concernant la tumeur et l'anomalie du développement étaient disponibles pour 566 enfants. Les tumeurs les plus fréquentes étaient les tumeurs du SNC (19,3%), les leucémies (17,8%) et les néphroblastomes (15,7%) ; répartition différente de celle rapportée par le Registre Nationale des Cancers de l'Enfant. Un âge précoce au diagnostic tumoral était rapporté, 4,3 ans *vs* 5 ans dans la population pédiatrique générale. Certaines associations syndromiques sont bien définies sur le plan phénotypique et moléculaire (neurofibromatose de type et gliome des voies optiques, syndrome de Beckwith-Wiedemann et néphroblastome, trisomie 21 et leucémie). D'autres sont moins évidentes et suggèrent deux explications à la survenue conjointe d'une anomalie du développement et d'une tumeur ; un mosaïcisme somatique (rhabdomyosarcome vésical et hypospadias) ou une origine embryonnaire commune (neuroblastome, dépigmentation cutanée et piébaldisme). Seuls 46,3% des patients ont bénéficié d'une consultation de génétique.

Conclusion : TED constitue une des études de données les plus importantes recensant les associations tumeurs et anomalies du développement dans la population pédiatrique. Elle représente une collection de données précieuses pour la description de nouveaux mécanismes impliqués dans l'oncogenèse et la survenue de malformations.

I. Introduction

I.1 Épidémiologie descriptive des cancers de l'enfant

I.1.1. Particularités épidémiologiques des cancers de l'enfant

Chaque année, environ 2 000 enfants de moins de 15 ans[1] et 800 adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans[2] sont atteints d'un cancer en France métropolitaine. Les cancers de l'enfant (avant 15 ans) sont caractérisés par leur faible incidence (1% de l'ensemble des cancers), l'hétérogénéité de leurs sites primaires et de leurs types histologiques ; certains types étant rencontrés exclusivement dans cette population, voire dès la période embryonnaire[3]. Ces cancers se distinguent également par l'amélioration considérable de leur survie globale, passée de 60% entre 1970-1980 à plus de 80% en 2000 dans les pays industrialisés[4]. Cette amélioration s'explique par les progrès thérapeutiques, le mode de prise en charge par des équipes pluridisciplinaires travaillant en réseau et le développement depuis les années 1970 d'essais thérapeutiques multicentriques à l'échelle nationale et internationale incluant plus de 70% des patients. Ces succès imposent deux perspectives aux onco-hématologues pédiatres : trouver de nouvelles pistes thérapeutiques pour les enfants encore non guéris et adapter la lourdeur du traitement au plus près de la réelle gravité de la maladie pour diminuer le risque de séquelles. Les études des marqueurs cytogénétiques et génomiques des cellules tumorales permettent d'affiner les facteurs pronostiques, d'évaluer la qualité de la réponse au traitement et d'envisager le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

En France, deux registres pédiatriques nationaux enregistrent en continu des informations sur les cas de cancers de l'enfant : le Registre national des hémopathies de l'enfant (RNHE) dont l'enregistrement a commencé en 1990 et le Registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE) qui a débuté en 2000. Jusqu'en 2010 inclus, les cas éligibles pour les registres étaient tous les cas de cancers survenus chez des enfants âgés de 0 à 14 ans et résidant en France métropolitaine au moment du diagnostic. Ces critères ont été élargis en 2011, pour inclure les cas de 15-17 ans et ceux résidant dans les départements d'outre-mer au sein du Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE) regroupant les hémopathies et les tumeurs solides.

I.1.2 Particularités biologiques des cancers de l'enfant

Contrairement à l'adulte, les carcinomes sont exceptionnels et environ 25% des cancers pédiatriques sont des tumeurs de « blastème » ou tumeurs embryonnaires. On entend par « tumeurs de blastème » des tumeurs qui reproduisent de façon anarchique et désordonnée les structures embryonnaires de l'organe d'origine[5] – c'est le cas par exemple des néphroblastomes[6] et des hépatoblastomes[7]. Ces tumeurs embryonnaires représentent, à la différence des tumeurs de l'adulte, des accidents du développement et de la mise en place des différents tissus et organes plus que des accidents liés au vieillissement ou au renouvellement tissulaire.

Le cancer résulte de lésions génétiques spontanées ou secondaires à une instabilité génétique qui modifient le patrimoine génétique des cellules cancéreuses par rapport à celui des cellules saines. Ces lésions s'accumulent progressivement au cours du développement tumoral et confèrent un avantage sélectif croissant aux cellules tumorales. À la différence des cancers de l'adulte qui présentent souvent des lésions génétiques nombreuses et variées, les tumeurs pédiatriques présentent en général une génétique plus simple, vraisemblablement en rapport avec leur évolution beaucoup plus rapide et leur moindre instabilité génétique. Du fait de cette relative simplicité génétique, l'étude de ces tumeurs pédiatriques a été pionnière dans la compréhension des altérations génétiques associées au processus cancéreux.

Les syndromes de prédispositions aux cancers de l'enfant, de même que les tumeurs sporadiques, sont dus principalement à l'altération de trois types de gènes : les gènes suppresseurs de tumeurs, les oncogènes et les gènes de stabilité de l'ADN[8]. Les gènes suppresseurs de tumeurs codent des protéines directement impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire en agissant sur la progression, la différenciation et/ou l'apoptose (*gatekeepers*)[9]. Une inactivation des deux allèles par mutation ou délétion entraîne une prolifération incontrôlée et favorise ainsi la tumorigenèse, en accord avec le modèle de Knudson[10]. À l'inverse, les oncogènes ont une action positive sur la croissance et la prolifération cellulaire et la mutation d'un seul allèle suffit à entraîner une prolifération cellulaire incontrôlée. Enfin, les gènes de stabilité ou de réparation de l'ADN (*caretakers*) ne sont pas immédiatement impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire, ils codent des protéines intervenant dans le maintien de la stabilité du génome. L'inactivation de l'un de ces gènes favorise indirectement le développement tumoral en entraînant une instabilité génétique et une mutagenèse accélérée[11].

I.2. Épidémiologie analytique des cancers de l'enfant

La rareté et la précocité des cancers touchant les enfants amènent très fréquemment et très naturellement les parents à interroger les soignants sur la cause de ces cancers, exprimant leur inévitable sentiment de responsabilité dans la transmission éventuelle d'un facteur génétique ou l'exposition à un facteur cancérigène.

I.2.1. Facteurs de risque environnementaux

- Exposition aux radiations

Peu de facteurs environnementaux connus sont impliqués dans la genèse des cancers de l'enfant. Les radiations ionisantes à forte dose sont des facteurs de risque bien établis pour tous les cancers de l'enfant. Des leucémies ont été observées chez les enfants survivants des bombardements de Hiroshima et de Nagasaki pour des doses plus faibles que chez l'adulte, de même que l'augmentation majeure du risque de cancers thyroïdiens enregistrée dès 1990 chez les enfants vivants dans les territoires proches d'Ukraine, de Russie et du Belarus après l'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl survenu en 1986[12]. Plusieurs études nordiques et anglaises[13,14] ont signalé un risque accru de leucémies de l'enfant à proximité d'installations nucléaires (exposition directe, altération des gamètes paternels), mais d'autres facteurs tels que le brassage de population, le rôle d'infections ou de la pollution sont plutôt invoqués. La radiothérapie délivrée à titre thérapeutique favorise la survenue d'un second cancer. Enfin, certains champs électromagnétiques accroîtraient le risque de leucémies et de tumeurs cérébrales de l'enfant. Ils sont actuellement classés par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) au niveau 2B (cancérogènes possibles).

- Agents chimiques

Le diéthylstilbestrol, administré pendant la période 1940-1977 à des millions de femmes enceintes en prévention théorique du risque de fausse couche, s'est révélé être un puissant carcinogène transplacentaire, responsable, chez les filles exposées *in utero*, d'adénocarcinomes vaginaux à cellules claires dès la puberté[15]. Les expositions parentales et des enfants eux-mêmes aux solvants organiques, aux hydrocarbures polycycliques et aux pesticides sont mises en cause dans les tumeurs cérébrales et les leucémies comme le rapporte notamment l'étude ESCALE[16]. Enfin, il ne faut pas oublier certains facteurs iatrogènes bien

établis, en particulier les agents alkylants et les inhibiteurs des topo-isomérases qui exposent au risque de leucémie secondaire et les traitements immunosuppresseurs au risque de syndromes lymphoprolifératifs.

- Agents infectieux

Le virus d'Epstein-Barr est un agent infectieux impliqué dans la genèse de plus de 80% des lymphomes de Burkitt des régions impaludés d'Afrique et dans environ 20% des lymphomes de Burkitt occidentaux et dans près de la moitié des lymphomes de Hodgkin, particulièrement dans les formes à cellularité mixte de l'enfant de moins de 10 ans[17]. Il est également impliqué dans le carcinome indifférencié du nasopharynx en Afrique du Nord et en Asie. Le rôle du virus de l'hépatite B dans le carcinome hépatocellulaire est également bien démontré. Dans les leucémies, à côté du rôle du rétrovirus HTLV1 dans les leucémies et lymphomes T, la responsabilité des infections virales du jeune enfant a donné lieu à deux hypothèses. Greaves et *al.* suggèrent un modèle de leucémogenèse en deux étapes avec une première mutation *in utero* et une deuxième mutation au cours d'un stress immunitaire induit par des infections virales lors de la petite enfance, expliquant le pic d'âge des leucémies aiguës myéloblastiques. Une exposition très précoce aux infections protégerait les enfants de ce stress immunitaire, hypothèse soulevée également par le projet national ESTELLE[19]. Kinlen et *al.* expliquent les clusters de leucémies par les modifications des stimulations immunitaires d'origine infectieuse, liées au brassage de population dans une zone géographique donnée ou le peuplement de régions rurales à la faveur d'installation d'usines et/ou de centrales nucléaires. De plus, certaines études soulèvent l'implication du cytomégalovirus (CMV) humain dans la modulation du phénotype malin des glioblastomes[21] (élément toujours controversé dans la littérature).

I.2.2. Syndromes de prédisposition génétique

La faible exposition aux facteurs environnementaux, l'âge de survenue précoce, la multifocalité des tumeurs primitives ou la survenue de tumeurs multiples sont des arguments suggérant une importante contribution génétique au développement de ces cancers pédiatriques.

Une approche de séquençage d'un panel de « *cancer-genes* » réalisée par le St Jude Research Hospital sur 1 120 enfants atteints de cancer a permis d'identifier une mutation germinale dans des gènes de prédisposition chez 8,5% d'entre eux[22]. Le lien entre la mutation causale et le phénotype tumoral a été mis en évidence pour certaines associations connues, telles que le syndrome de Li-Fraumeni, ostéosarcomes et leucémies. Mais de nouvelles associations ont également été mises en évidence. En effet, parmi les 6 patients atteints d'un sarcome d'Ewing, cette étude retrouvait des mutations germinales de *TP53* (4 patients), *PMS2* (1 patient) ou *RET* (1 patient) offrant de nouvelles perspectives dans la compréhension de l'oncogenèse de cette tumeur pédiatrique. Cette étude réalisée sur un panel de gènes connus pour être impliqués dans l'oncogenèse ne permet pas de rapporter de nouveaux gènes de prédisposition et pose la question de la sous-évaluation de ces mutations à l'origine des syndromes de prédisposition. Cette proportion avoisinant les 10% semble à ce jour être l'estimation la plus fiable du taux de prédispositions en cause dans les cancers de l'enfant.

Les études réalisées chez ces enfants et leurs apparentés ont souvent été d'une grande utilité pour la compréhension globale des mécanismes génétiques impliqués dans l'oncogenèse et intervenant dans la régulation de la prolifération et la différenciation des cellules normales[11]. En effet, les altérations héréditaires mises en évidence dans les syndromes de prédisposition aux cancers sont fréquemment impliquées comme évènement « *driver* » des tumeurs de survenue sporadique.

I.2.2.1. Syndromes classiques de prédispositions héréditaires

À ce titre, les deux modèles les plus anciennement décrits, le syndrome de prédisposition au rétinoblastome (*RB1*) et le syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), ont permis des découvertes majeures pour l'ensemble de l'oncogenèse.

- Le syndrome de prédisposition au rétinoblastome

L'étude épidémiologique des rétinoblastomes unilatéraux d'une part, et bilatéraux et familiaux d'autre part, a permis à Knudson en 1971 de proposer son modèle des « deux évènements » et d'élaborer le concept de gène suppresseur de tumeur[10]. Ce modèle propose

que les cancers tels que le rétinoblastome survenant dans des formes héréditaires et sporadiques pourraient être expliqués dans la forme héréditaire par une première mutation constitutionnelle (héritée d'un des parents ou résultant d'une mutation germinale *de* novo), alors que dans la forme sporadique les deux mutations sont somatiques. L'identification des mutations de *RB1* confirmera son hypothèse en 1986[23,24]. Le rôle du gène *RB1* depuis lors est étudié dans de nombreux modèles de cancers, tels que les ostéosarcomes et autres sarcomes des tissus mous. Il y a une indication de consultation d'oncogénétique et d'analyse moléculaire du gène *RB1* chez tous les patients présentant un rétinoblastome. Ce gène, situé en 13q14, code une protéine qui intervient dans la régulation du cycle cellulaire.

- Le syndrome de Li-Fraumeni

Un autre syndrome de prédisposition historique est le syndrome de Li-Fraumeni. Il s'agit d'un syndrome rare de prédisposition aux cancers de l'enfant et de l'adulte, de transmission autosomique dominante, dû à des mutations constitutionnelles du gène *TP53*. Le taux de mutations *de novo* du gène *TP53* varie de 7 à 20%[25]. Le gène *TP53*, situé en 17p13.1, est l'un des plus importants gènes suppresseurs de tumeurs puisqu'il est muté dans près de la moitié des cancers humains. Le spectre tumoral dans l'enfance est vaste : ostéosarcomes, corticosurrénalomes, tumeurs cérébrales, sarcomes des tissus mous et leucémies[26]. L'un de ses principaux rôles est de contrôler la réponse cellulaire aux dommages causés à l'ADN par un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ou par apoptose. Il est ainsi considéré comme le « gardien du génome »[27,28]. Il n'existe aujourd'hui en France aucun consensus de recommandation de surveillance. Le projet de recherche *LIFScreen* ayant pour but d'évaluer la place de l'IRM corps entier dans la détection précoce des cancers chez les porteurs de mutation *TP53* devrait permettre de proposer des recommandations de surveillance.

I.2.2.2. « Nouveaux » syndromes de prédispositions héréditaires

D'autres syndromes de prédisposition aux cancers pédiatriques ont depuis été identifiés, présentant un spectre tumoral plus ou moins étroit.

- Syndrome *CMMRD*

Le syndrome *CMMRD* pour *constitutional mismatch repair deficiency* est une prédisposition aux cancers pédiatriques due aux mutations bialléliques dans les quatre gènes impliqués dans le système de réparation MMR (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)[29]. Le spectre tumoral du syndrome *CMMRD* comprend quatre groupes de néoplasies : des hémopathies, des tumeurs du système nerveux central, des tumeurs typiquement associées au syndrome de Lynch (cancers colorectaux, de l'endomètre, des voies urinaires excrétrices, du grêle, du pancréas, de l'ovaire, de l'estomac, des voies biliaires et des tumeurs cérébrales) et d'autres tumeurs, dont les tumeurs embryonnaires. Quelques cas de sarcomes ont également été rapportés[30]. Des manifestations cliniques non tumorales sont très fréquemment retrouvées dans ce syndrome, telles que des tâches café au lait aux bords irréguliers, pouvant faire évoquer une neurofibromatose, mais aussi des variations de la pigmentation ou des lésions hypochromes[31]. Toutes les équipes s'accordent pour proposer une surveillance annuelle par endoscopie haute et basse dès l'âge de 3-5 ans, ou plus tôt en cas de symptômes.

- Mutations germinales de *DICER1*

Les mutations dans le gène *DICER1* ont été décrites chez des enfants atteints de pneumopleuroblastomes (PPB), mais également associées à un grand nombre d'autres cancers, le plus souvent pédiatriques[32]. La mise en évidence de mutations de ce gène chez des enfants porteurs de pneumopleuroblastomes était la première implication d'un gène de la machinerie de régulation des ARN interférences (miARN) dans un syndrome de prédisposition aux cancers[33]. Après la description initiale dans les PPB, des mutations germinales de *DICER1* ont été retrouvées dans des familles porteuses de goitres multi nodulaires, le plus souvent non cancéreux, éventuellement associés à des PPB dans l'enfance. Le spectre s'est ensuite élargi aux pinéaloblastomes, aux tumeurs de Sertoli-Leydig ovariennes et aux rhabdomyosarcomes du col utérin, constituant tous des indications de proposition de consultation d'oncogénétique[32,34]. Il n'existe pas de recommandation consensuelle pour le suivi. Une imagerie thoracique standard précoce et un suivi pluriannuel dans les cinq premières années de vie seront proposés pour les PPB, suivis d'échographies abdominales moins fréquentes à l'adolescence pour les jeunes filles et enfin un suivi thyroïdien pour tous.

- *SUFU* et médulloblastome

Les mutations du gène *SUFU* entraînent une dérégulation de la voie de signalisation intracellulaire sonic hedgehog (SHH), via une altération de l'activité de GLI1. Cette voie est impliquée pendant la période embryonnaire dans la différenciation, la prolifération et la survie cellulaire, puis, durant la période postnatale, dans le développement de la moelle osseuse, des cellules souches et de la réparation de l'ADN. Les altérations somatiques et constitutionnelles de ce gène ont été décrites en 2002 chez des patients atteints de médulloblastome isolé, sans syndrome polymalformatif associé[35]. Les mutations de *SUFU* se transmettent sur un mode autosomique dominant. En 2010, des formes familiales de médulloblastomes sont à leur tour rapportées à des mutations germinales de *SUFU*[36]. Dans les formes isolées comme familiales, il s'agit toujours de médulloblastomes de type desmoplasique ou à nodularité extensive et qui apparaissent essentiellement avant l'âge de 3 ans, justifiant une consultation d'oncogénétique chez ces jeunes enfants.

- Mutations germinales dans le complexe *SWI/SNF*

De même, la découverte récente de mutations dans les gènes du complexe SWI (*switch mutants*)/SNF (*sucrose non-fermenting*), impliqué dans le remodelage de la chromatine, fait émerger de nouvelles perspectives dans la compréhension de la tumorigenèse. Le premier gène de prédisposition aux cancers identifié dans ce complexe était *SMARCB1*, retrouvé constitutionnellement muté chez environ 25% des enfants atteints de tumeurs rhabdoïdes[37]. On considère qu'une mutation d'au moins une protéine de ce complexe est impliquée dans 20% des tumeurs humaines et tend à approcher la fréquence des mutations de *TP53*[38] avec un spectre tumoral qui tend à s'élargir chez l'enfant comme chez l'adulte. Les consultations de génétiques sont consensuellement proposées pour tout enfant atteint de tumeur rhabdoïde et pour toute jeune femme atteinte de carcinome à petites cellules de l'ovaire avec hypercalcémie (SCCOHT).

I.2.2.3. Syndromes malformatifs associés à un risque accru de cancer dans l'enfance

Au-delà des syndromes ne s'exprimant que par un sur-risque de cancer, en l'absence de tout autre phénotype, d'assez nombreux syndromes malformatifs sont également connus pour exposer à un sur-risque de cancers dans l'enfance[39–46]. À l'instar des syndromes mentionnés ci-dessus, ces maladies génétiques se sont également révélées très instructives quant à la biologique des cancers sporadiques.

Les premières associations entre malformation et tumeurs ont été remarquées dans les syndromes rares avec une forte prédisposition tumorale, comme l'aniridie-hypertrophie et néphroblastome (WAGR).

- Le syndrome WAGR

Ce premier exemple illustre parfaitement ce lien étroit entre anomalies du développement et cancer dans la population pédiatrique. Le syndrome WAGR (Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires, retard mental) est l'un des syndromes contigus les mieux étudiés. La microdélétion de la région 11p13 a permis d'identifier le gène suppresseur de tumeur *WT1* dans la prédisposition au néphroblastome ou tumeurs de Wilms[47]. Le gène *WT1* code également des protéines en doigt de zinc qui sont des facteurs de transcription impliqués dans le développement normal de l'appareil uro-génital[48] et son rôle suppresseur de tumeur est actuellement démontré[49]. Une délétion hétérozygote de *WT1* est à l'origine des malformations et de la prédisposition tumorale, le néphroblastome résultant d'une deuxième mutation ou d'une délétion sur l'autre allèle.

- Les RASopathies

Un deuxième exemple est celui des RASopathies. Ce terme désigne les syndromes malformatifs congénitaux secondaires à une mutation constitutionnelle de la voie RAS. Les voies de signalisation régulées par RAS contrôlent des processus tels que l'intégrité du cytosquelette d'actine, la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, l'adhésion cellulaire, l'apoptose et la migration cellulaire. Il regroupe de nombreux syndromes auparavant définis par leurs spécificités phénotypiques (syndrome de Noonan, syndrome de

Costello et syndrome cardio-facio-cutané)[50]. Ainsi, dans ces différents syndromes, la mise en évidence de mutations des gènes de la voie RAS a permis de les regrouper autour de leur anomalie moléculaire. Les mutations des gènes *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *MEK1* ou *MEK2* sont associées aux phénotypes Noonan et cardio-facio-cutané et exposent en priorité aux leucémies myélomonocytaires juvéniles. Le syndrome de Costello, expliqué majoritairement par des mutations constitutionnelles de *HRAS*, expose au risque de rhabdomyosarcomes (RMS) et de tumeurs neuroblastiques[51]. De façon remarquablement concordante, l'activation de la voie RAS par des mutations somatiques est constamment retrouvée dans les RMS embryonnaires[52].

Le syndrome WAGR et les RASopathies sont des illustrations de syndromes malformatifs de prédisposition bien définis sur le plan phénotypique et moléculaire, mais de nombreuses associations syndromiques mises en évidence chez des enfants atteints de cancer restent à définir sur le plan moléculaire. Grâce à une analyse de registre, Narod et *al.* ont étudié la fréquence des pathologies malformatives congénitales dans une large cohorte de plus de 20 000 enfants atteints de tumeurs solides. Après exclusion des syndromes connus, le nombre d'enfants présentant un cancer et une malformation était 1,85 fois le nombre attendu dans la population appariée. De telles études démontrent le lien étroit entre syndromes malformatifs et développement de cancers dans l'enfance et suggèrent que des gènes clés pour l'organogenèse ou le développement normal jouent également un rôle dans la transformation maligne des tissus embryonnaires[8].

I.3. Design et objectifs de l'étude

L'étude Tumeur et Développement (TED) est une étude nationale et pluridisciplinaire reconnue par la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE) et réalisée en collaboration avec la plateforme du Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE). Il s'agit d'une étude observationnelle exploratoire en vue de la mise en évidence d'associations récurrentes entre tumeur et anomalies du développement dans la population pédiatrique.

TED s'est constituée sur un enregistrement national prospectif et rétrospectif de cas pédiatriques associant un cancer et une anomalie congénitale ou du développement. Le recensement et la centralisation des observations sur une base unique avaient pour but

d'augmenter la capacité à identifier des associations récurrentes et rares en conservant les informations génétiques de présentation rares et susceptibles de tomber dans l'oubli faute d'enregistrement systématique.

Cette étude a démarré en 2013 sur la base d'un registre national préexistant, la base de données *online* CEMARA (Centre des Maladies Rares, adresse URL : www.cemara.org). Depuis juin 2017, les données de TED et les nouvelles inclusions s'effectuent sur une base indépendante et dédiée à ce projet, mise en place par l'Institut Imagine (www.imagine-plateforme-bdd.fr/ted/).

I.3.1. Critères d'inclusion dans l'étude TED

Les critères d'inclusion dans l'étude sont i) une prolifération tumorale avant l'âge de 18 ans ET ii) au moins une anomalie du développement, entrant ou non dans le cadre d'une maladie génétique connue. Les proliférations tumorales comprenaient les tumeurs solides bénignes ou malignes et les hémopathies malignes. Les critères de non-inclusion étaient les patients âgés de plus de 18 ans lors du diagnostic tumoral, l'absence de pathologie tumorale ou d'anomalie du développement chez le cas index ou la présence d'une anomalie du développement reconnue comme acquise (traumatique, toxique, infectieuse, périnatale) ou consécutive à la pathologie tumorale elle-même.

I.3.2. Recrutement des patients

Le recrutement des patients susceptibles d'être inclus dans l'étude TED s'effectue lors d'une visite médicale de routine, au cours de laquelle le médecin référent (oncologue pédiatre, chirurgien pédiatre ou généticien clinique) informe le patient et ses parents des modalités et des objectifs de l'étude. Les patients porteurs d'associations informatives peuvent également être inclus de manière rétrospective durant l'étude. Le recueil du consentement des parents est indispensable.

I.3.3. Saisie des données

Le médecin investigateur, après recueil de la non-opposition des représentants légaux, peut lui-même saisir *on line* les données relatives à la présentation clinique dans la base Imagine (adresse URL : www.imagine-plateforme-bdd.fr/ted/). Les données doivent être renseignées selon six onglets prédéfinis : 1) Données démographiques (date de naissance et/ou date de décès, âge des parents à la naissance de l'enfant, lieu de naissance, données anténatales) ; 2) Tumeur (libellé tumoral, région anatomique, date au diagnostic, congélation, génétique tumorale) ; 3) Anomalie du développement (libellé, âge au diagnostic) ; 4) Génétique constitutionnelle (consultation génétique +/- date de la consultation, syndrome de prédisposition tumorale connu, diagnostic moléculaire) ; 5) Apparentés (lien de parenté, libellé anomalie développement et/ou libellé tumeur) ; 6) Échantillon (une banque biologique des échantillons du tissu tumoral et du sang des patients – et, si possible, de la famille – sera effectuée afin de pouvoir effectuer des analyses biologiques dans un deuxième temps).

I.3.4. Objectifs de l'étude

L'objectif de ce travail est i) d'analyser les données recensées à ce jour dans la base TED pour identifier d'éventuelles associations récurrentes, non décrites à ce jour ; ii) de chercher, à partir de présentations syndromiques rares, récurrentes ou non dans la base, à identifier des altérations génétiques causant à la fois une pathologie du développement et un cancer ; iii) permettre d'orienter, à partir d'études réalisées sur le génome constitutionnel, les analyses d'évènements génétiques ayant un rôle oncogéniques dans les cancers sporadiques.

I.3.5. Étude ancillaire

Une attention particulière a été portée sur les rhabdomyosarcomes (RMS) et neuroblastomes (NB) syndromiques. La présentation d'un enfant avec un syndrome de Gorlin avec rhabdomyome et RMS a fait l'objet d'une analyse moléculaire. Un séquençage *whole exome* a été réalisé sur trois échantillons d'ADN extrait de tissu tumoral de rhabdomyome, de RMS et de tissu sain (ADN constitutionnel).

I.4. Aspects éthique et réglementaire

Le projet TED a reçu l'autorisation réglementaire du Comité de Protection des Personnes (CPP) le 23 novembre 2012, un avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) le 25 septembre 2012 et l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) le 22 janvier 2013. Le projet TED est enregistré sur le site ClinicalTrials.gov avec l'identifiant NCT01915797.

La méthodologie et les résultats de ce travail sont présentés dans les sections « Materials and Methods » et « Results » de l'article ci-joint.

II. Article

Pediatric cancer and congenital abnormalities: a population based registry of the Tumeur et Développement (TED) database

Cyrielle Fouquet[1], Michaela Semeraro[2], Franck Bourdeaut[3], Yves Perel[1], Laurence Brugières[4], Sabine Sarnacki[5] and TED consortium

[1]Unité d'oncologie hématologie pédiatrique, Hôpital Pellegrin, Place Raba-Léon 33076 Bordeaux Cedex, France ; cyrielle.fouquet@chu-bordeaux.fr
[2]Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Necker Enfants-Malades, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France
[3]Laboratoire de Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique, INSERM U830, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France
[4]Département de cancérologie de l'enfant et l'adolescent Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex, France; laurence.brugieres@gustaveroussy.fr
[5]Service de Chirurgie viscérale pédiatrique, Hôpital Necker Enfants-Malades, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France ; sabine.sarnacki@nck.aphp.fr

Abstract

Background: Most of the cancers arising in early childhood result from the embryonic layers and represent, unlike the adults tumors, developmental and implementation accidents of various tissues more than accidents bound to ageing or tissue turnover.

Methods: Launched in June 2013, the TED (Tumeur Et Développement) study is a national, prospective and retrospective registration of cases combining a pediatric cancer and congenital abnormalities. A data extraction has been performed and the clinical characteristics of these patients are here depicted.

Results: From June 2013 to October 2017, 662 patients have been enrolled in the TED database by 27 French medical centres. Data concerning both developmental abnormalities and tumors were available for 566 patients. The most frequent tumors were CNS tumors (19.3%), leukemias (17.8%) and nephroblastomas (15.7%), which were different from that that described by the National Registry of Childhood Cancers. An early cancer diagnoses compared to median age of pediatric cancer occurrence was recorded (4.3 *vs* 5 years old). Despite the evidence of the already known associations, (type 1 neurofibromatosis and optic glioma, Beckwith-Wiedemann syndrome and nephroblastoma, Down syndrome and leukemia), new interesting associations were found highlighting common embryonic origin (ie rhabdomyosarcoma and musculoskeletal abnormalities), somatic mosaicisms (ie bladder rhabdomyosarcoma and hypospadias). Only 46.3 % of the patients recorded in the database benefited from a genetic counseling.

Conclusions: TED is one of the most important and exhaustive national study reporting associations of congenital abnormalities with pediatric cancers. It represents a key collection for describing new mechanisms and genetic pathways involved in tumorigenesis and malformations.

Introduction

With approximately 1800 new cases a year in France before the age of 15[1], pediatric cancers represent less than 1% of adult cancers and constitute a rare diseases entity. The pediatric tumoral pathology is characterized by a wide diversity; some types of cancers are exclusively met in this population, even from the embryonic (in utero) period[2]. The low exposures to environmental factors, the early onset, the multifocality of the primitive tumors as well as the presence of multiple cancers in childhood are all arguments for a genetic origin for these cancers.

Studies performed in children and relatives have been very supportive in the knowledge of genetic mechanisms involved in oncogenesis[3]. Indeed, heritable alterations found to be involved in tumor predisposition syndromes are often considered as driver events for sporadic tumors. The two models most formerly described in this regard, the retinoblastoma predisposition syndrome (*RB1*) and the Li-Fraumeni syndrome (*TP53*) allowed major discoveries in oncogenesis. The epidemiologic study of unilateral retinoblastoma on one hand, and bilateral and familial cases in the other, allowed Knudson in 1971 to propose the “two hits” model and develop the concept of tumor suppressor gene[4]. In the late eighties, mutations identified in *RB1* (13q14.2) gene will conform this hypothesis[5]. Li-Fraumeni syndrome is another historic predisposition syndrome in children and adults, autosomal dominant inherited, due to constitutional mutations of *TP53* gene[6]. *TP53* gene (17p13.1) is one of the most important tumor suppressor gene as it is mutated in nearly half human cancers. Tumor spectrum in childhood is wide: osteosarcomas, adrenal cortical carcinomas, cerebral tumors, soft tissues sarcomas and leukemia[7]. One of the key roles of *TP53* is to control cellular response to DNA damages by a cellular cycle arrest in G1 or by apoptosis, it’s considered as the genome “gatekeeper”[8].

Other children tumor predisposition syndromes have since been identified, with a varying degree of tumor spectrum. Mutations in *DICER1* gene have been described in children with pleuropulmonary blastoma, as well as associated with a large number of other cancers, mostly pediatric cancers[9]. The detection of *DICER1* mutations in children with pleuropulmonary blastoma was the first demonstration of

the involvement of regulation interference RNA (miRNA) gene in tumor predisposition syndrome[10]. Similarly, the recent discovery of mutations of genes involved in SWI (switch mutants)/SNF (sucrose non-fermenting) complex, involved in chromatin remodeling, have emerged new opportunities in the tumorogenesis understanding. The first predisposition gene identified in the SWI/SNF complex is *SMARCB1*, which is constitutively mutated in about 25% of children with rhabdoid tumors[11]. It is considered that a mutation of at least one protein of this complex is involved in 20% of human cancers and tends to approach the *TP53*[12] mutations frequency with a tumor spectrum that widens in children as in adults.

Zhang et *al* analyzed the constitutional mutations associated with tumor predisposition syndrome by a sequencing approach with a “cancer panel genes” in 1120 children with cancers. Predisposition germinal mutation were identified in 8,5% of children. Beyond the already known associations, new correlations have also been revealed (ie *TP53*, *PMS2* and *RET* germinal mutations in Ewing sarcoma). However this study did not allow describing new cancer predisposition genes and raised the question of the underestimation of these mutations as driving events in predisposition syndromes.

Beyond predisposition syndromes expressed only by an increased risk of tumors, in the absence of any other phenotype, few malformative syndromes are also known to expose to an increase tumor risk in childhood[13–20]. The first associations between malformations and tumors were noticed in rare syndromes with a high tumor predisposition, such as aniridia-hypertrophia and nephroblastoma (WAGR). This first example perfectly illustrates the close relationship between congenital abnormalities and cancer in pediatric population. The WAGR is one of the most contiguous syndromes studied. Microdeletion of 11p13 region of chromosome 11, permitted to identify the tumor suppressor gene *WT1* in the nephroblastoma predisposition. *WT1* also encodes zinc finger proteins, which are transcription factors involved in normal development of the urogenital tract[21] and its tumor suppressor role is now demonstrated[22]. A second example relates to RASopathies; this term designates congenital malformative syndromes due to constitutional mutation of genes involved in RAS pathway. It provides many syndromes previously defined by phenotypic features (Noonan syndrome, Costello syndrome, cardio-facial-cutaneous

syndrome)[23]. Mutations of *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *MEK1* or *MEK2* genes are associated to Noonan and cardio-facial-cutaneous phenotypes and expose to myelomonocytic juvenile leukemia in priority. Costello syndrome, predominantly explained by constitutional mutations in *HRAS*, expose to increase risk of rhabdomyosarcoma and neuroblastic tumors[24]. In an outstandingly corresponding way, the RAS pathway activation by somatic mutations is consistently observed in embryonic rhabdomyosarcomas[25].

RASopathies and WAGR are both illustrations of malformative predisposition syndromes well known on phenotypic and molecular plan, but many abnormalities and syndromic associations found in children with cancer are still unclear and remain to be defined on a molecular plan. By analyzing the register analyses, Narod et *al* studied congenital malformative diseases frequency in a large cohort of more than 20000 children with solid tumors. After exclusion of well-known syndromes, the number of children with both cancer and congenital abnormalities was 1.85 the number expected in the paired population without cancer. Such studies reveal the close relationship between malformative syndromes and cancer development in childhood and suggest that key genes for embryogenesis or development may play also an important role in malign transformation of embryonic tissues[26]. Similarly, Merks et *al* proposed a systematic morphologic genetic exam of 1073 children with cancer and identified already known syndromes in 42 children and 35 new syndromes, concluding with a rate of 7.2% of malformative syndromes in this pediatric cancer patients cohort children with cancer. This study allows describing 2 new possible syndromic contexts associated with an increase risk of tumor.

Tumeur Et Développement (TED) study is a national, prospective and retrospective registration of cases combining a pediatric cancer and congenital abnormalitie(s). The aim of the census and centralization of such associations was to identify and describe rare and recurrent associations. Objectives of this study are 1) to record retrospectively and prospectively developmental abnormalities in pediatric patients with cancer on a nationwide scale, 2) to record tumor pathologies in known contexts of cancer predisposition, 3) to record tumor pathologies occurring with one or more congenital abnormalities, these associations might have been already described or not, 4) to characterize the molecular basis of the identified associations

between congenital abnormalities and pediatric tumors. These molecular studies are not straight included in the present project but should be further conducted on the basis of clinical data and available biological samples.

Materials and Methods

TED project is an observational exploratory study performed in order to characterize new tumor predisposition syndromes and congenital abnormalities in tumor pediatric population (observational model: cohort).

Study population: selection and recruitment

Inclusion criteria were i) a tumor proliferation diagnosed before the age of 18 and ii) at least one congenital abnormality belonging or not to a known genetic disease. Benign or malign solid tumors and malign hemopathies were defined as a tumor proliferation. Non-inclusion criteria were: i) patients aged of more than 18 years old at tumor diagnosis, ii) absence of tumor disease in proband and/or congenital abnormalities considered to be acquired (traumatism, toxic, infectious causes). Recruitment was performed during the routine medical examination, in which the investigator (treating physician: oncologist pediatrician, surgeon pediatrician, geneticist) provided an explanation of the aims and procedures of TED before obtaining the informed consent of patient and parents to this study. Patients with informative associations could be retrospectively recorded during the study.

Congenital abnormalities classification

Congenital abnormalities were classified according to the International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10)[27]. Genetic syndromes (either chromosomal, microdeletional and single-gene defects) and isolated congenital abnormalities were differentiated. **(Table 1)** Isolated congenital abnormalities were classified into the following 13 categories: hematologic diseases and immune defects, metabolic/endocrinologic diseases, mental and behavioral disorders, central

nervous system, head-face-neck-eye, cardiovascular, respiratory, digestive, skin and teguments, musculoskeletal, genitourinary abnormalities, gigantism/hemihypertrophia and other isolated congenital abnormalities unclassified. Known genetic syndromes were classified into the following 5 categories: adenomatous polyposis, phakomatoses, congenital malformative syndromes affecting multiple systems, chromosomal abnormalities and other tumoral predisposition syndromes.

Table 1. Coding of congenital abnormalities through International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10)

!

Abnormality	ICD-10 code
I) Isolated congenital abnormalities	
1- Hematologic diseases and immune defects	
Hemolytic anemia	D55-D59
Coagulation defects, purpura and other hemorrhagic conditions	D65-D69
Anomalies of leukocytes	D72.0
Immune defects	D80-D89
2- Metabolic and endocrinologic diseases	**E*, Q89.2**
Disorders of thyroid gland	E00-E07
Diabetes mellitus	E10-E14
Disorders of other endocrine glands	E20-E35
Obesity and other hyperalimentation	E65-E68
Metabolic disorders	E70-E90
Congenital malformations of endocrine glands	Q89.2
3- Mental and behavioral disorders	**F***
Mental retardation	F70-F79
Specific developmental disorders of speech and language	F80
Specific developmental disorders of scholastic skills	F81
Specific developmental disorder of motor function	F82
Mixed specific developmental disorders	F83
Pervasive developmental disorders	F84
Conduct disorders	F91
4- Nervous system abnormalities	**G* - Q00-Q07**
Epilepsy	G40
Diseases of myoneural junction and muscle	G70-G73
Cerebral palsy and other paralytic syndromes	G80-G83
Other disorders of the nervous system	G11-G13, G31, G90-G99
Microcephaly	Q02
Other congenital malformations of brain or nervous system	Q04, Q07
5- Head, face, neck and eye abnormalities	**H*, Q10-Q18, Q35-Q37**
Diseases of the eye and adnexa	H00-H59
Diseases of the ear and mastoid process	H60-H95
Congenital malformations of eye	Q10-Q15
Congenital malformations of ear	Q16-Q17
Congenital malformations of face and neck	Q18
Cleft lip and clef palate	Q35-Q37
6- Cardiovascular abnormalities	**I*, D18, Q20-Q28**
Diseases of the circulatory system	I*, D18.0
Congenital malformations of cardiac chambers and connections	Q20
Congenital malformations of cardiac septa	Q21
Congenital malformations of great arteries	Q25
7- Respiratory abnormalities	**Q30-Q33**
Congenital malformations of nose	Q30
Congenital malformations of lung	Q33
8- Digestive abnormalities	**K*, Q38-Q45**
Diseases of oral cavity, salivary glands and jaws	K00-K14
Inguinal hernia	K40
Other diseases of the digestive system	K80-K87, K90, K93
Congenital malformations of the digestive system	Q38-Q45, Q89.0
9- Skin and teguments abnormalities	**L*, Q84**
Vitiligo	L80
Other disorders of pigmentation	L81
Café au lait spots	L81.3
Other congenital malformations of skin or integument	Q82, Q84

10- Musculoskeletal abnormalities	**M*, Q65-Q78**
Arthropathies	M00-M25
Dorsopathies	M40-M54
Soft tissue disorders	M60-M79
Osteopathies and chondropathies	M80-M94
Congenital deformities of feet	Q66
Congenital musculoskeletal deformities of head, face, spine and chest	Q67
Polydactyly, syndactyly	Q69-Q70
Reduction defects of lower limb	Q72-Q73
Other congenital malformations of limb(s)	Q74
Other congenital malformations of skull and face bones	Q75
Congenital malformations of spine and bone thorax	Q76
Osteochondrodysplasias	Q77-Q78
11- Genitourinary abnormalities	**N*, Q50-Q56, Q60-Q64**
Diseases of the genitourinary system	N*
Undescended testicle	Q53
Hypospadias	Q54
Other congenital malformations of genital system	Q50, Q55-Q56
Renal agenesis and other reduction defects of kidney	Q60
Cystic kidney disease	Q61
Congenital obstructive defects of renal pelvis and congenital malformations of ureter	Q62
Other congenital malformations of kidney and urinary system	Q63-Q64
12- Gigantism, hemi-hypertrophia	**Q89.8**
13- Other isolated abnormalities, unclassified	
II) Known genetic syndromes	
1- Adenomatous polyposis	D12.6
2- Other tumor predisposition syndromes	
Carney triad	D44.8
Li-Fraumeni syndrome	D48.9
Fanconi anemia	D61.0
Ataxia-telangiectasia	G11.3
Denys-Drash syndrome	N04.1
3- Phakomatoses	**Q85**
Neurofibromatosis	Q85.0
Tuberous sclerosis	Q85.1
Other phakomatoses, not elsewhere classified	Q85.8
4- Congenital malformation syndromes affecting multiple systems	**Q87**
Congenital malformation syndromes predominantly affecting facial appearance	Q87.0
Congenital malformation syndromes predominantly associated with short stature	Q87.1
Congenital malformation syndromes predominantly involving limbs	Q87.2
Congenital malformation syndromes involving early overgrowth	Q87.3
Other congenital malformation syndromes with other skeletal changes	Q87.5
Other specified congenital malformation syndromes, not elsewhere classified	Q87.8
5- Chromosomal abnormalities	**Q90-Q99**
Down syndrome	Q90
Edwards syndrome	Q91
Other trisomies and partial trisomies of the autosomes	Q92
Monosomies and deletions from the autosomes	Q93
Turner syndrome	Q95
Klinefelter syndrome	Q98.4
Other sex chromosome abnormalities	Q98.5, Q98.7-Q98.8, Q99

!

Childhood cancers classification

Childhood tumors were classified according to the International Classification of Childhood Cancer, Third edition (ICCC3)[28]. **(Table 2)** Childhood cancers were recorded in 12 categories: leukemias/myeloproliferative and myelodysplasic syndromes, lymphomas and reticuloendothelial (RE) neoplasms, central nervous system (CNS) tumors, neuroblastomas and ganglioneuroblastomas, retinoblastomas, renal tumors, hepatic tumors, malignant bone tumors, rhabdomyosarcomas (RMS) and other soft tissue sarcomas (STM), malignant germinal tumors, carcinomas and other epithelial tumors and other tumors.

Tumoral and constitutional DNA sampling

Tumoral sample and in some cases, constitutional DNA obtained from peripheral blood samples or buccal swab were collected for each patient according to the standard care of each center. These samples were frozen at -80°C or in liquid nitrogen according to the tumor bank procedures of each center. The collection site was notified in the TED database. In the TED study was stipulated that for each ancillary research, a consensus must be obtained from the local authorities to achieve the biological material.

Data management

All TED data, after non-opposition of legal representatives, have been initially stored in an online database CEMARA (Centre des Maladies Rares, URL address: www.cemara.org). From June 2017, TED data have been transferred and collected in an independent online database of the Imagine Institute of genetic disorders (URL address: www.imagine-plateforme-bdd.fr/ted/). The privacy of participants is guaranteed by an extensive and secure user management application. Clinical information and details about available biomaterials (e.g. DNA and/or tumor isolation) are manually entered into the database.

Data concerning survival of the patients enrolled in the TED database were obtained by cross-referencing with the French National Registry of Pediatric Cancers (RNCE).

Table 2. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition (ICCC3): Main classification table

I.	**Leukemias, myeloproliferative diseases and myelodysplasic diseases** a. Lymphoid leukemias b. Acute myeloid leukemias c. Chronic myeloproliferative disease d. Myelodysplasic syndromes and other myeloproliferative disease e. Unspecified and the specified leukemias
II.	**Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms** a. Hodgkin lymphomas b. Non-Hodgkin lymphomas (except Burkitt Lymphoma) c. Burkitt lymphomas d. Miscellanceous lymphoreticular neoplasms e. Unspecified lymphomas
III.	**CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms** a. Ependymomas and choroid plexus tumor b. Astrocytomas c. Intracranial and intraspinal embryonal tumors d. Other gliomas e. Other specified and intracranial and intraspinal neoplasms f. Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms
IV.	**Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors** a. Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma b. Other peripheral nervous cell tumors
V.	**Retinoblastoma**
VI.	**Renal tumors** a. Nephroblastoma and other nonepithelial renal tumors b. Renal carcinomas c. Unspecified malignant renal tumors
VII.	**Hepatic tumors** a. Hepatoblastoma b. Hepatic carcinomas c. Unspecified malignant hepatic tumors
VIII.	**Malignant bone tumors** a. Osteosarcomas b. Chondrosarcomas c. Ewing tumor and related sarcomas of bone d. Other specified malignant bone tumors e. Unspecified malignant bone tumors
IX.	**Soft tissue and other extra-osseous sarcomas** a. Rhabdomyosarcomas b. Fibrosarcomas, peripheral nerve sheath tumors and other fibrous neoplasms c. Kaposi sarcoma d. Other specified soft tissue sarcomas e. Unspecified soft tissue sarcomas
X.	**Germ cell tumors, trophoblastic tumors and neoplasm of gonads** a. Intracranial and intraspinal germ cell tumors b. Malignant extracranial and extragonadal germ cell tumors c. Malignant gonadal germ cell tumors d. Gonadal carcinomas e. Other and unspecified malignant gonadal tumors
XI.	**Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas** a. Adrenocortical carcinomas b. Thyroid carcinomas c. Nasopharyngeal carcinomas d. Malignant melanomas e. Skin carcinomas f. Other and unspecified carcinomas
XII.	**Other and unspecified malignant neoplasms** a. Other specified malignant tumors b. Other unspecified malignant tumors

ICCC-3 classifies childhood cancer into twelve neoplasms (main classification) based on International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). Main classification is classifies into 47 sub-groups.

The results of the TED cohort analysis were compared to the data collected in the RNCE.

Statistical analysis

Fisher's exact test, the $\chi 2$ test, and the non-parametric Mann-Whitney test were used for comparison of different groups. Correlation matrices were obtained from the collected data in order to evaluate the associations (Pearson correlation test) between the different variables. Statistical analyses were carried out with the GraphPad Prism software version 6. The survival curves were plotted according to the Kaplan-Meier method, and compared using the log-rank (Mantel Cox).

Ancillary study

A particular attention was focus on rhabdomyosarcoma (RMS) and neuroblastoma (NB) groups. More details are available concerning syndromic RMS and NB. A syndromic presentation of children with a Gorlin syndrome who presented successively a rhabdomyoma and a RMS has been the subject for an ancillary study based on the analysis of the tumoral and constitutive genomic. Whole exome sequencing was performed on the 3 DNA samples extracted from RMS, rhabdomyoma tumoral tissue and from healthy tissue.

Ethical and regulatory aspects

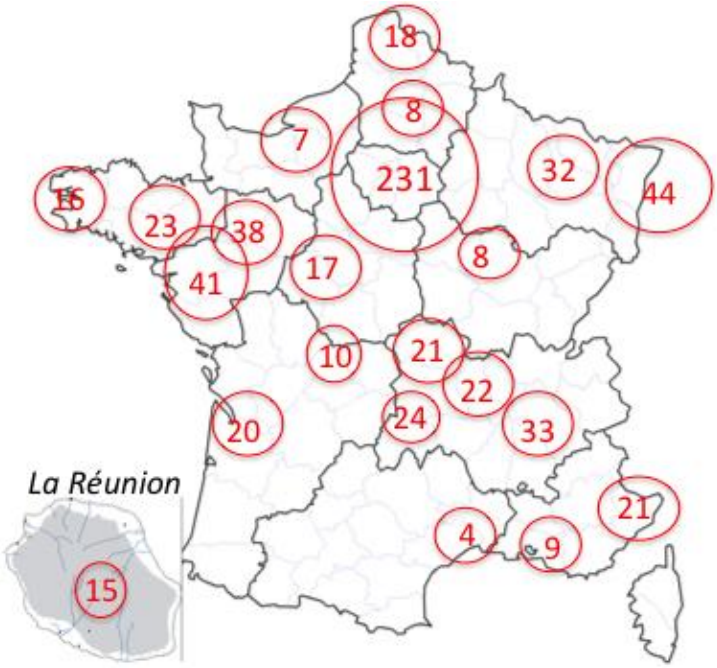
TED project is a study cohort with regulatory approval by the Committee for the Protection of Individuals (CPP) on 23th November 2012 (art.L1121-1 of the Public Health Care), a regulatory approval by the Advisory Committee in the Treatment of Research Information in the Field of Health (CCTIRS) on 25th September 2012 and the authorization by the National Commission of Informatics and Civil Liberties (CNIL) on 22th January 2013. TED project is registered in ClinicalTrials.gov with the identifier NCT01915797.

Results

Enrollment

From June 2013 to October 2017, 662 patients have been enrolled in TED database by the 27 French investigator sites. Number of inclusions per center is detailed on **Figure 1**. Six hundred-and-thirty-seven (637) patients have been matched the inclusion criteria and data concerning both congenital abnormalities and tumors were available for 566 of them (88.9%). **(Flow chart, figure 2)** Among these 566 children, 296 were males and 270 were females (sex *ratio* M/F 1.1). Tumor diagnosis was performed before June 2013 (e.g retrospective inclusion) for 370 patients (65.4%) and for 183 patients (32.3%) during the inclusion period (e.g prospective inclusion).

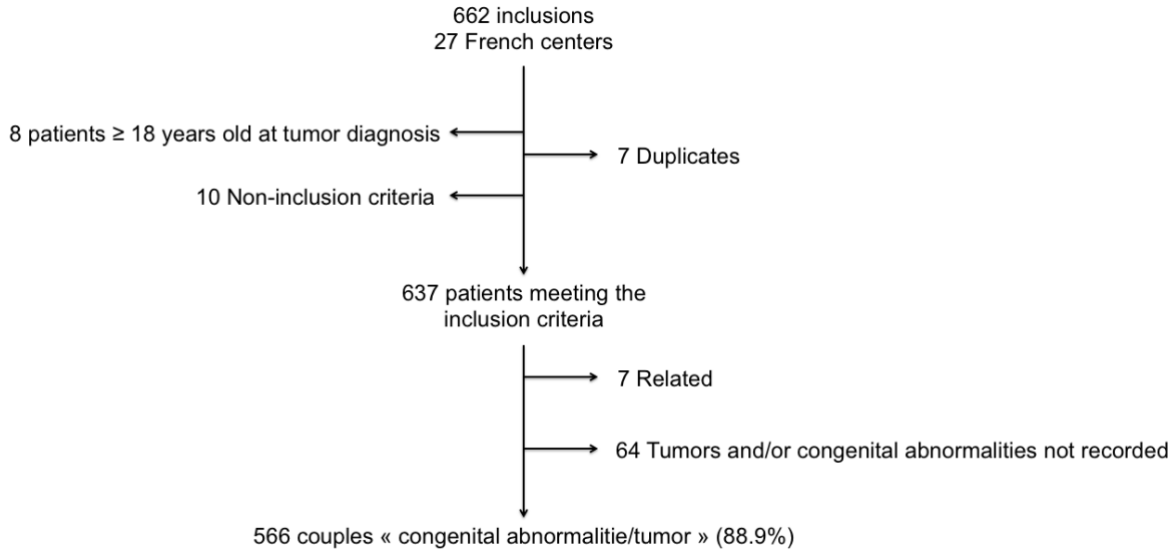
Figure 1. National inclusion per center



Each circle represents a participant center

X The number recorded in each circle equates to the inclusions number per center

Figure 2. Flow chart of TED inclusions from June 2013 to October 2017



Biological samples

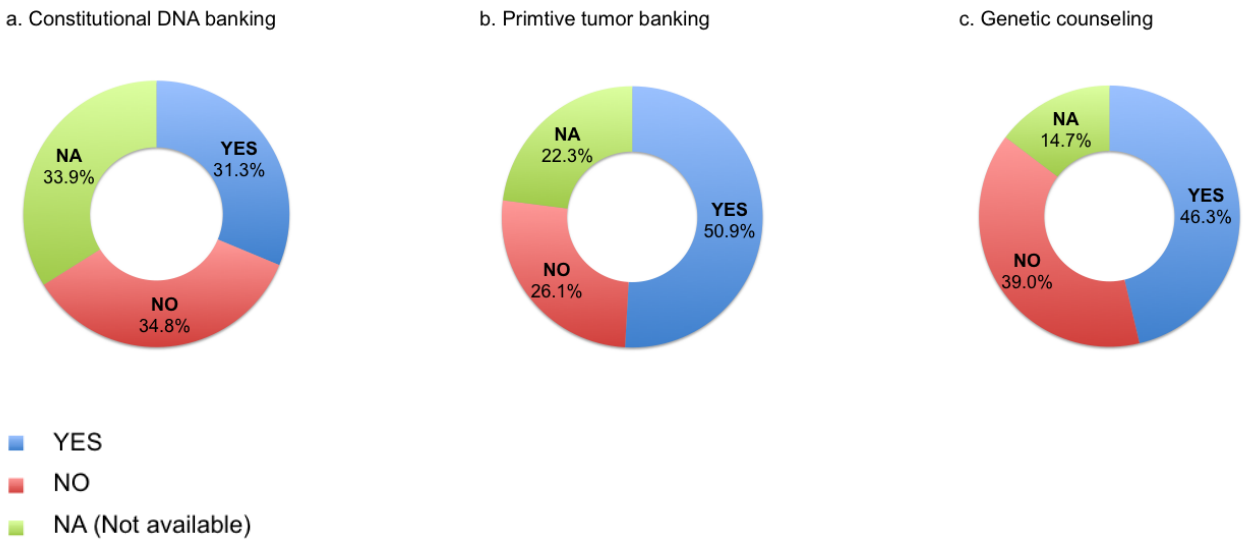
Information concerning biological sample was not strictly recorded in TED database, with missing data for 33.9% concerning constitutional DNA and 22.3% concerning frozen primitive tumor. Constitutional DNA was available for 31.3% of children (177/566) and frozen primitive tumor for 50.9% (288/566). Constitutional DNA and frozen tumor were both available for 21.7% (123/566) of children. **(Figures 3 a-b)**

Genetic counseling

Forty-six per cent (46%; 262/566) patients benefited from a genetic counseling. Data was not recorded for 14.7% of cases. **(Figure 3 c)** In 60.9% of cases genetic counseling was performed after tumor diagnosis with a median delay of 0.5 year [range: 0.0; 37.4]. One hundred and thirty two genetic counseling (n=132; 50.4%) were performed in patients with known genetic syndromes and 130 (49.6%)

in patients with only isolated congenital abnormalities. Among patients with isolated congenital abnormalities and patients with a known genetic disorder, respectively 43.9% and 57.2% benefited from a genetic counseling. Among patients with multiple tumors, 88.2% of patients benefited from a genetic counseling and in 54.5% of cases, this counseling was performed after the second tumor diagnosis.

Figure 3. Biological samples distribution in TED cohort and description of genetic counseling

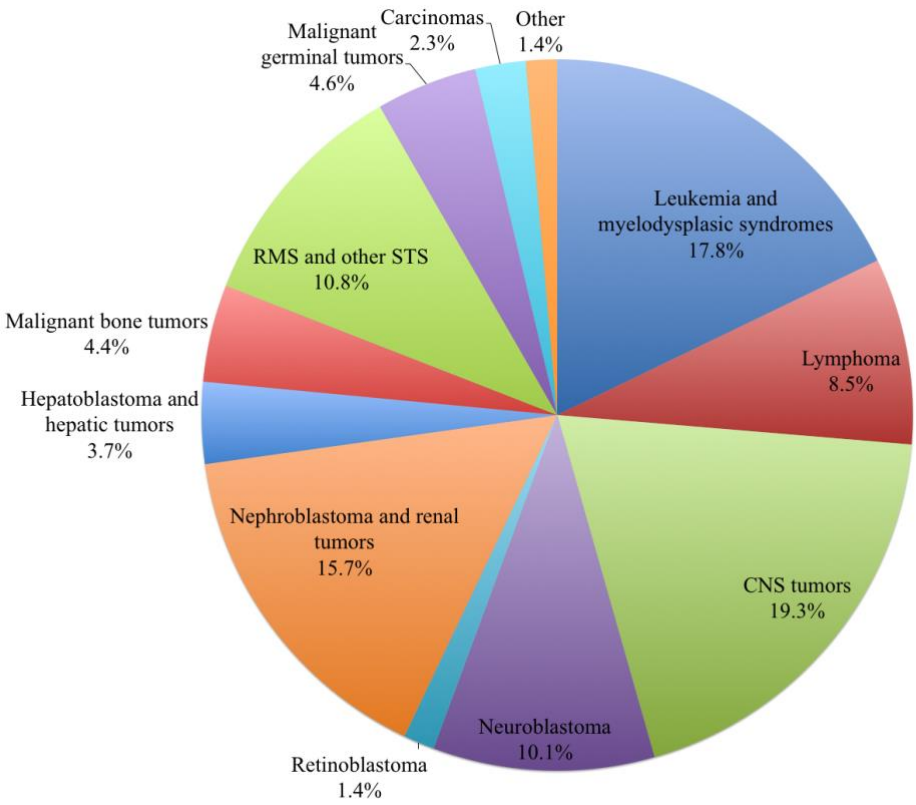


Tumor distribution in TED database (Table 3)

Primitive tumor distribution in TED database is described on **figure 4**. The most represented childhood cancers were: central nervous system (CNS) tumors (n=109; 19.3%), leukemia and myelodysplasic syndromes (n=101; 17.8%) and renal tumors (n=89; 15.7%). Median age at tumor diagnosis was 4.3 years old [range: -0.1; 17.9], with a youngest age recorded in retinoblastoma's group, 1.0 years old [range: 0.8; 4.5] and older age in malignant bone tumors' group, 12.8 years old [range: 0.5; 16.3].

Sixty-five per cent (66/101) of leukemia recorded in *TED* were acute lymphocytic leukemia (ALL). Among CNS tumors, 67.9% (n=74) were astrocytoma (low and high grade), 14.7% (n=16) were medullloblastoma and 3.7% (n=4) were ependymoma. Ninety six per cent (96%; n=86) of renal tumors were nephroblastoma, with only one case (1.1%) of rhabdoid tumor. Seventy six per cent of hepatic tumors were hepatoblastoma (n=16) and 14.3% were hepatocellular carcinomas (n=3). Malignant bone tumors were divided in 3 groups, with 52.0% (n=13) of osteosarcoma, 40.0% (n=10) Ewing tumors and 8.0% (n=2) chondrosarcoma.

Figure 4. Distribution of primitive tumors in TED database



CNS: Central nervous system; RMS: Rhabdomyosarcoma; STS: Soft tissue sarcoma

Multiple tumors were recorded in 17 cases: 13 patients and 4 patients presented respectively 2 tumors and 3 tumors at different times. **(Table 4)** Median age for the primitive tumor diagnosis was 7.8 years old [range: 0.1; 17.1], at second tumor diagnosis 14.0 years old [range: 0.1; 29.0] and 13.2 years old [range: 11.1; 14.4] at third tumor diagnosis. Second tumors were essentially carcinoma (n=5; 29.4%) and hematopathies (n=4; 23.5%) and all third tumors (n=4; 100%) were colorectal carcinomas (Lynch syndrome for 3 patients and CMMRD for the last one).

Congenital abnormalities

Seven hundred and ninety four (794) congenital abnormalities were recorded in TED database for 566 patients; among them 70.3% (n=558) were isolated congenital abnormalities and 29.7% (n=236) known genetic disorders. The clinical diagnosis of the congenital abnormalities was performed at a median age of 1.0 year old [range: antenatal; 17.2], with 21.0% (n=119) neonatal diagnosis and 5.3% (n=30) antenatal diagnosis. Four hundred and twenty-six congenital abnormalities (75.3%) were recorded as unique congenital abnormality with 218 (51.2%) of isolated congenital abnormalities and 208 (48.8%) known genetic or chromosomal abnormalities. One hundred and forty congenital abnormalities (24.7%) were recorded as combined abnormalities with 116 (82.9%) of only isolated congenital abnormalities and 24 (17.1%) of isolated malformations combined with known genetic disorders.

Table 3. Tumor distribution in TED according to ICCC3 classification, sex *ratio* and median age at tumor diagnosis

Diagnostic group	Number		Sex *ratio* (M/F)	Age at tumor diagnosis (years)
	N	%		
Leukemia, myelodysplasic and other myeloproliferative syndromes	**101**	**17.8**	1.1	6.2 [range: 0.01; 17.9]
Lymphoid leukemia	66			
Myeloid leukemia	21			
Chronic myeloproliferative syndromes	8			
Myelodysplasic other myeloproliferative syndromes	5			
Unspecified leukemias	1			
Lymphomas and reticuliendothelial neoplasms	**48**	**8.5**	1.7	8.7 [range: 0.01; 17.9]
Hodgkin Lymphomas	17			
Non-Hodgkin Lymphomas	16			
Burkitt Lymphomas	9			
Miscellaneous lymphoreticular neoplasms	3			
Unspecified lymphomas	3			
CNS and miscellaneous intracranial and intra spinal neoplasms	**109**	**19.3**	1.0	4.4 [range: 0.2; 17.1]
Ependymoma	4			
Astrocytoma	74			
Embryonal tumors of CNS	17			
Other gliomas	7			
Other CNS tumors	4			
Unspecified CNS tumors	3			
Sympathetic nervous system tumors	**57**	**10.1**	1.5	1.5 [range: 0.02; 14.5]
Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma	52			
Other sympathetic nervous system tumors	0			
Retinoblastoma	**8**	**1.4**	1.7	1.0 [range: 0.8; 4.5]
Renal tumors	**89**	**15.7**	1.1	2.3 [range: 0.1; 15.2]
Nephroblastoma and other nonepithelial renal tumors	86			
Rhabdoid tumor	1			
Unspecified malignant renal tumors	2			

Hepatic tumors	**21**	**3.7**	1.6	2.4 [range: 0.2; 16.3]
Hepatoblastoma	16			
Hepatic carcinoma	3			
Unspecified malignant hepatic tumors	2			
Malignant bone tumors	**25**	**4.4**	1.1	12.8 [range: 0.5; 16.3]
Osteosarcoma	13			
Chondrosarcoma	2			
Ewing sarcoma	10			
Soft Tissue Sarcomas	**61**	**10.8**	0.7	4.6 [range: 0.3; 16.8]
Rhabdomyosarcoma	34			
Fibrosarcoma, nerve sheaths tumors and other fibrous	14			
tumors	1			
Kaposi sarcoma	12			
Other soft tissue sarcomas				
Germ-cell, trophoblastic and other gonadal neoplasms	**26**	**4.6**	1.0	2.8 [range: 0.02; 17.1]
CNS germinal tumors	1			
Extragonadal and extracranial malignant germinal tumors	17			
Gonadal malignant germinal tumors	8			
Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms	**13**	**2.3**	0.6	7.1 [range: -0.1; 15.4]
Adrenocortical carcinoma	6			
Thyroid carcinoma	2			
Malignant melanoma	1			
Colorectal carcinoma	2			
Pulmonary carcinoma	2			
Other and unspecified malignant neoplasms	**8**	**1.4**	1.7	8.7 [range: 0.1; 14.4]

!

CNS : Central nervous system ; ICCC3 : International classification of childhood cancer third edition ; TED : Tumeur Et Développement

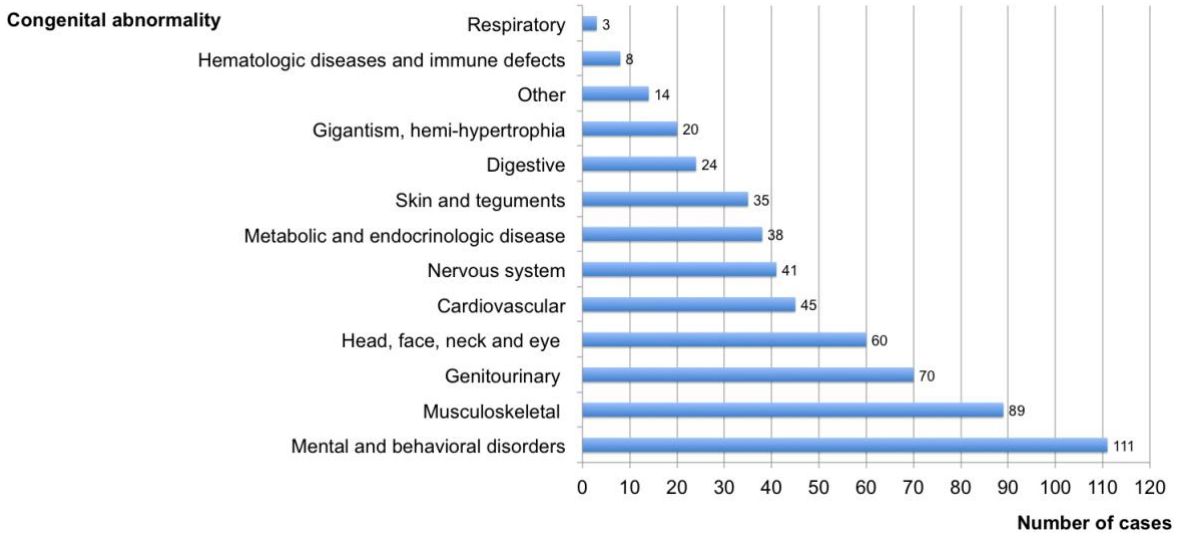
Table 4. Patients with multiple tumors recorded in TED database

Patient	Sex	T1	Age T1 (years)	T2	Age T2 (years)	T3	Age T3 (years)	Congenital abnormality	Genetic counseling	Age
1	M	Malignant germinal tumors	13.1	Myeloproliferative disease	15.8			NF1 Klinefelter	Yes	14.3
2	M	Astrocytoma	15.5	Hodgkin lymphoma	15.8			Ataxia telangiectasia	NA	
3	F	Glioblastoma	11.7	Non Hodgkin lymphoma	13.7	Colorectal carcinoma	13.8	Lynch syndrome	Yes	13.8
4	M	Hodgkin lymphoma	8.1	Burkitt lymphoma	8.8			Purtilo syndrome	No	
5	M	Non Hodgkin lymphoma	14.2	Glioblastoma	14.3	Colorectal carcinoma	14.4	Lynch syndrome	Yes	14.4
6	M	Non Hodgkin lymphoma	6.3	Neuroblastoma	9.6	Colorectal carcinoma	11.1	Lynch syndrome	Yes	10.7
7	F	Nephroblastoma	1.1	Neuroblastoma	1.1			Fanconi anemia	Yes	NA
8	M	Nephroblastoma	2.6	Neuroblastoma	14.4			BWS	Yes	1.5
9	M	Malignant germinal tumors	0.1	Neuroblastoma	0.6			Currarino syndrome	Yes	2.6
10	F	Neuroblastoma	7.8	Renal carcinoma	42.8			CHILD syndrome	Yes	45.2
11	M	Meningioma	6.5	Nerve sheaths tumors	6.5			NF2, diaphragmatic agenesis	Yes	NA
12	F	Other and unspecified malignant neoplasms	0.1	Malignant germinal tumors	0.1			Mental retardation, language delay, elbows hyperlaxity, equinovarus	Yes	15.8
13	F	Oligodendroglioma	17.1	Malignant germinal tumors	17.4			NF1, Lynch syndrome	Yes	10.3
14	F	Hodgkin lymphoma	13.2	Thyroid carcinoma	29.0			Bardet-Biedl syndrome	Yes	13.6
15	M	B ALL	1.7	Sphenoidal carcinoma	8.7	Colorectal carcinoma	13.2	CMMRD	Yes	8.8
16	M	Malignant germinal tumors	10.0	Carcinoma	20.4			Klinefelter	Yes	NA
17	M	Lymphoma	5.1	Colorectal carcinoma	NA			CMMRD	Yes	NA

T1: primitive tumor; Age T1: median age at primitive tumor diagnosis; T2: second tumor; Age T2: median age at second tumor diagnosis; T3: third tumor; Age T3: median age at third tumor diagnosis
B ALL: B acute lymphocytic leukemia; BWS: Beckwith Wiedemann syndrome; CHILD: Congenital Hemidysplasia with Ichtyosiform nevus and Limb Defects; CMMRD: Constitutional mismatch repair deficiency; NA: No available; NF1/NF2: Type 1/2 Neurofibromatosis

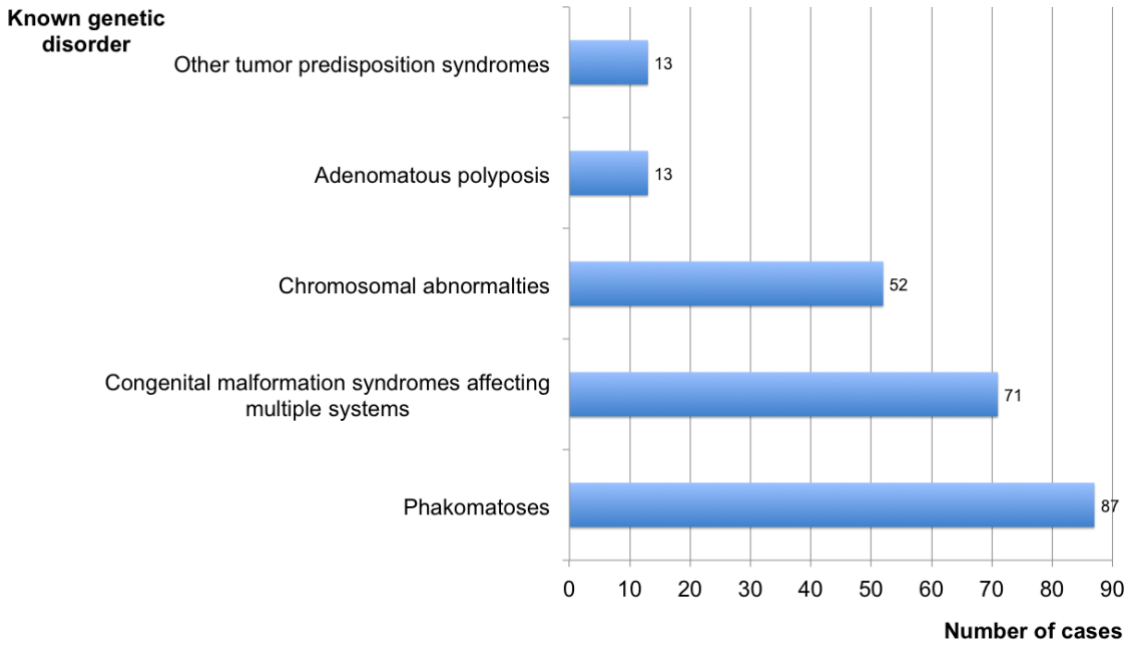
The most frequent isolated congenital abnormalities recorded in TED were mental and behavioral disorders (n=111; 19.9%), musculoskeletal abnormalities (n=89; 15.9%) and genitourinary abnormalities (n=70; 12.5%). **(Figure 5)** Among mental and behavioral disorders, 24.3% (n=27) were mental retardation and 22.5% (n=25) were psychomotor delay without known genetic origin. The most frequent musculoskeletal abnormalities were congenital malformations of skull and face bones (n=16; 18.0%), congenital malformations of limbs (n=14; 15.7%) and osteochondrodysplasias (n=12; 13.5%). Among genitourinary abnormalities recorded in TED, 50.0% (n=35) were renal and/or urinary system abnormalities and 50.0% (n=35) were genital defects, especially hypospadias (n=13; 37.1%) and undescended testicle (n=11; 31.4%).

Figure 5. Distribution of isolated congenital abnormalities associated with a pediatric tumor in TED database



The most frequent genetic syndromes recorded in TED were phakomatoses (n=87; 36.9%), congenital malformation syndromes with multisystemic disorders (n=71; 30.1%) and chromosomal abnormalities (n=52; 22.0%). **(Figure 6)** Among the phakomatoses recorded in TED, 81.6% (n=71) were type 1 neurofibromatosis and 8.0% (n=7) were tuberosis sclerosis. The most frequent congenital malformative syndrome were those associated with a neonatal gigantism or early overgrowth (n=25; 35.2%). Forty-eight pert cent (n=25) of chromosomal abnormalities recorded in TED were Down syndrome.

Figure 6. Distribution of known genetic syndromes associated with a pediatric tumor in TED database



Among 17 patients with multiple tumors, 23 congenital abnormalities were recorded in TED; among them 65.2% (n=15) were known tumor predisposition syndromes: Lynch syndrome (n=4; 26.7%), Neurofibromatosis (n=3; 20.0%), CMMRD (n=2; 13.3%), Klinefelter syndrome (n=2; 13.3%), Fanconi anemia (n=1; 6.7%), Ataxia-telangiectasia (n=1; 6.7%), Beckwith-Wiedemann syndrome (n=1; 6.7%) and Currarino syndrome (n=1; 6.7%).

Recurrent associations between isolated congenital abnormalities and tumors

The associations between congenital abnormalities and tumors were analyzed (**Figure 7a)**. The most frequent congenital abnormalities recorded with leukemia, myeloproliferative and myelodysplasic syndromes were mental and behavioral disorders (n=34; 30.9%) with essentially mental retardation (n=10; 29.4%) and conduct disorders (n=5; 14.7%). As well as leukemia, myeloproliferative and myelodysplasic syndromes, mental and behavioral disorders were frequently associated with lymphoma (n=12; 24.0%), neuroblastoma (n=15; 20.8%) and CNS tumors (n=13; 20.3%). **(Supplemental figure 1A)**

The most frequent congenital abnormalities associated with renal tumors were genitourinary (n=21; 24.4%), musculoskeletal (n=13; 15.1%), cardiovascular abnormalities (n=10; 11.6%) and gigantism and hemihypertrophia (n=10; 11.6%). **(Supplemental figure 1F)** Among the 21 genitourinary abnormalities recorded, 12/21 (57.1%) were congenital malformations of genital organs with undescended testicle n=6 (50.0%), other congenital malformations of male genital organs n=4 (33.3%) and hypospadias n=2 (16.7%); 9/21 (42.9%) were congenital malformations of the urinary system, especially cystic kidney diseases (n=4; 44.4%). Also, among the 13 musculoskeletal abnormalities recorded associated with renal tumors, 7 (53.8%) were congenital malformations of limbs with 3 (43.9%) deformities of feet; while the 10 cardiovascular abnormalities recorded were: 4 (40.0%) congenital malformations of cardia septa (3 atrial septal defects and 1 Tetralogy of Fallot), 4 (40.0%) diseases of capillaries and 2 (20.0%) aorta coarctation.

As described previously, congenital malformations of the genitourinary tract were frequently associated with renal tumors but also with neuroblastoma (n=12; 16.7%) and RMS and other soft tissue sarcoma (n=10; 15.6%). **(Supplemental figures D, I)**

Recurrent associations between known genetic syndromes and tumors

As shown in **Figure 7b**, 58.5% of known genetic syndromes associated with leukemia were chromosomal abnormalities (n=24); 23 (95.8%) were Down syndrome and 1 (4.2%) was Turner syndrome. **(Supplemental figure 1A)** The most frequent known genetic syndromes associated with CNS tumors were phakomatoses (n=63; 85.1%) with type 1 Neurofibromatosis (n=54; 85.7%), tuberosis sclerosis (n=6; 9.5%) and type 2 Neurofibromatosis (n=3; 4.8%). **(Supplemental figure 1C)** Congenital malformative syndromes affecting multiple systems were the most frequent known genetic syndromes associated with renal tumors (n=22; 68.8%). Twelve Beckwith-Wiedemann syndromes (54.5%) and 5 WAGR syndromes (22.7%) were recorded with renal tumors. **(Supplemental figure 1F)**

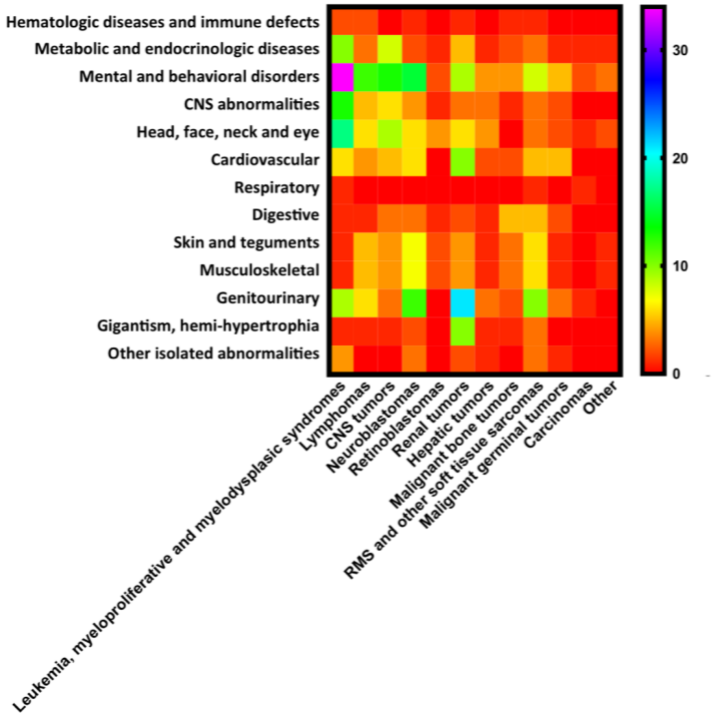
Ancillary study *(Master 2 study)*

Fifty-seven neuroblastic tumors (NB and ganglioneuroblastoma) were recorded in TED with a median age at tumor diagnosis of 1.5 years old [range: 0.2; 14.5]. Known genetic disorders associated with NB were classified into 3 groups: congenital malformative syndromes associated with early overgrowth (Beckwith-Wiedemann syndrome n=1), RASopathies and type 1 neurofibromatosis (NF1 n=3, Noonan syndrome n=2) and chromosomal abnormalities (Turner syndrome n=2). The most frequent isolated abnormalities associated with NB were mental and behavioral disorders (n=15; 20.8%), genitourinary (n=12; 16.7%) and musculoskeletal abnormalities (n=11; 12,9%). **Supplemental figure 1D** Interestingly, 2 patients recorded in TED presented a syndromic NB associated with a cutaneous hypopigmentation and piebaldism for the first one and psychomotor delay and growth retardation due to 19p13.2 deletion for the second one.

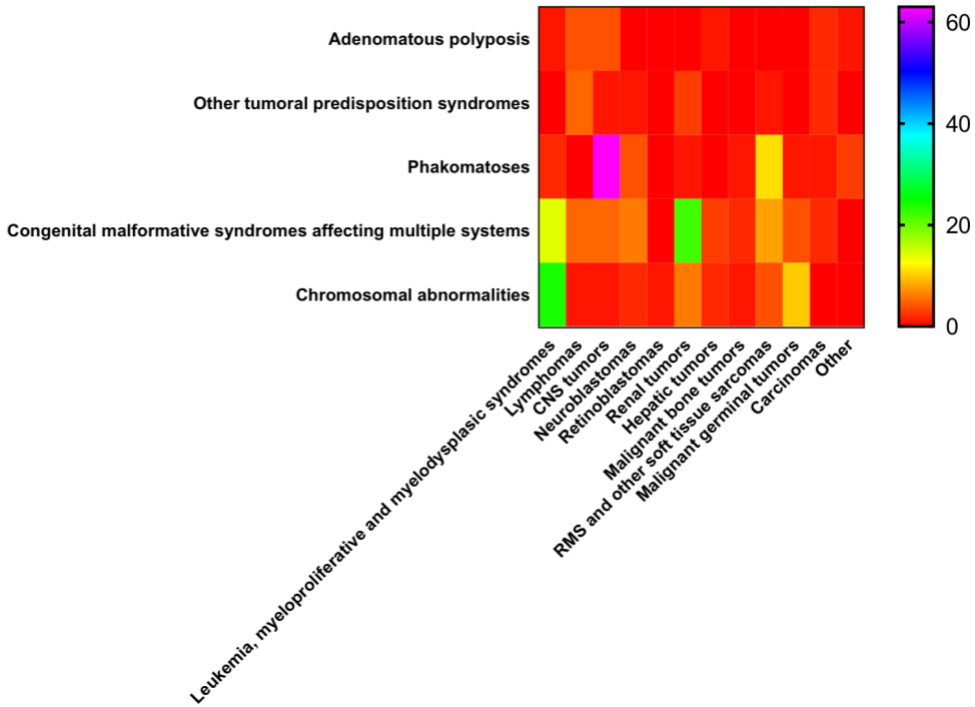
Figure 7. Recurrent associations between congenital abnormalities and pediatric tumors in TED database

a. Isolated congenital abnormalities and tumors; b. Known genetic syndromes and tumors

a.



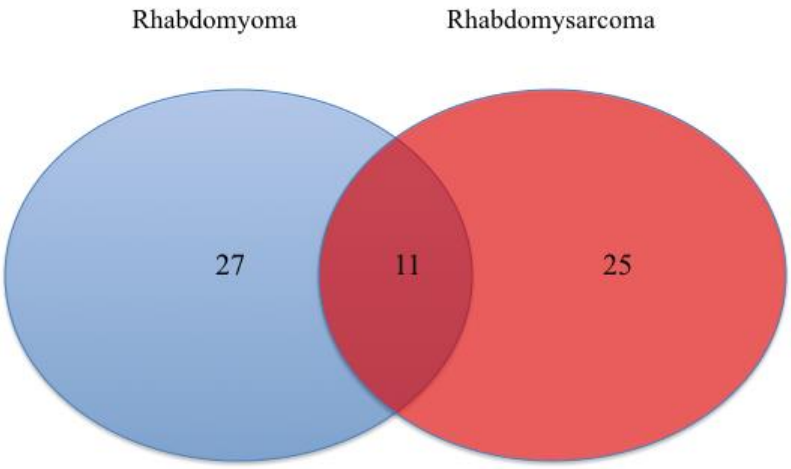
b.



Thirty-four rhabdomyosarcomas (RMS) were recorded in TED with a median age at tumor diagnosis of 3.0 years old [range: 0.2; 14.5] and a female predominance (sex *ratio* 0.6). Known genetic disorders associated with RMS were classified into 5 groups: RASopathies and NF1 (NF1 n=5, Noonan syndrome n=1), congenital malformative syndrome associated with early overgrowth (BWS n=2, Weaver syndrome n=1), chromosomal abnormalities (Klinefelter n=1, Turner syndrome n=1), syndromes due to DNA repair abnormalities (Fanconi anemia n=1) and one Gorlin syndrome. The most frequent isolated abnormalities associated with RMS were musculoskeletal (n=8; 21.1%), genitourinary abnormalities (n=6; 15.8%) and mental and behavioral disorders (n=5; 13.2%).

The patient with a Gorlin syndrome who presented successively a rhabdomyoma and an embryonic RMS has been the subject of a molecular study. Twenty-seven pathogenic somatic variants were identified in rhabdomyoma and 25 in RMS (missense mutations, deletions and STOP codon). **Figure 8** Among the 330 pathogenic variants studied, none activating mutation in RAS pathway was notified.

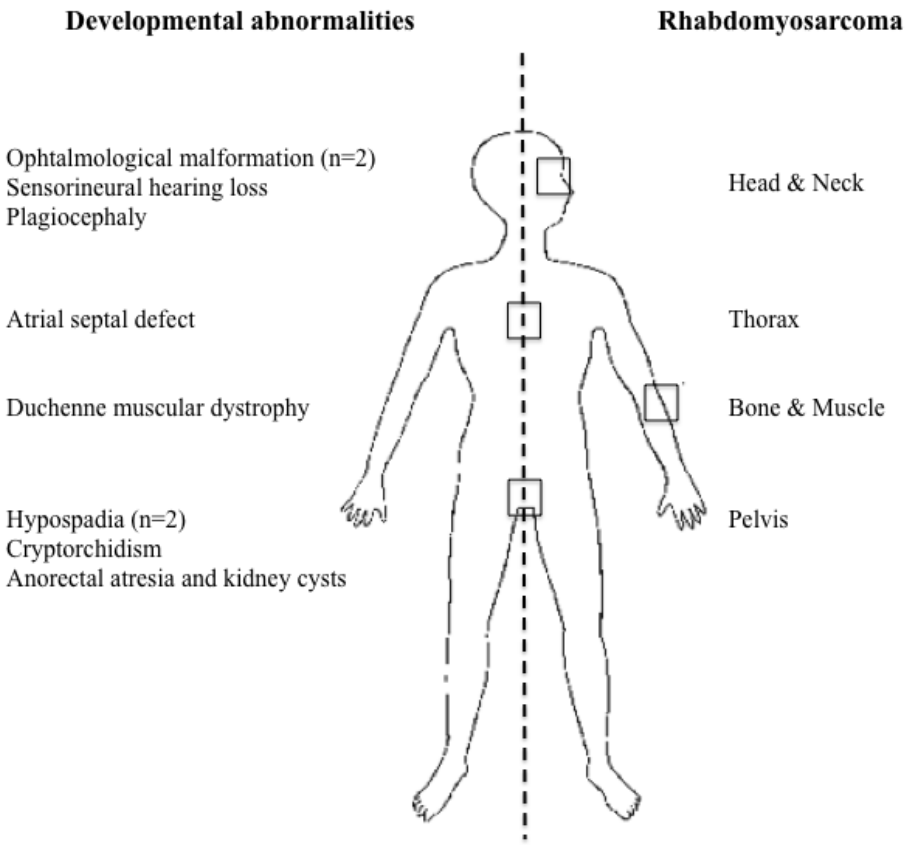
Figure 8. Venn diagramm: number of pathogenic variants found in each tumor sample



Anatomical localization and embryonic origin

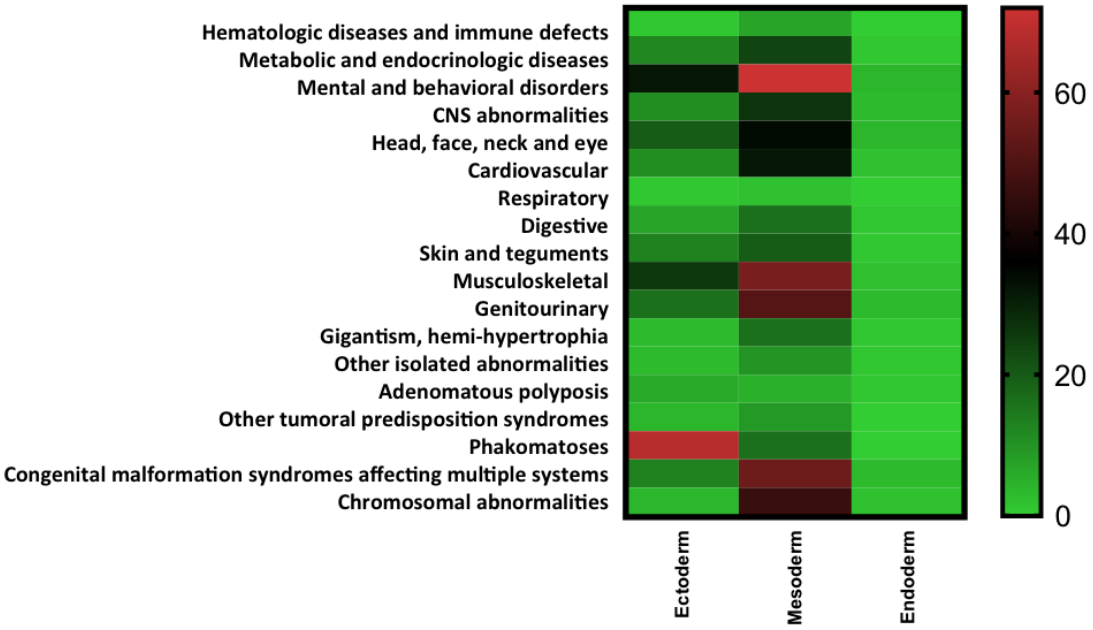
Ten patients presenting anatomical co-localization between tumor and congenital abnormalities: 10/10 (100%) were RMS (3 were alveolar RMS (30.0%) and 7 (70.0%) embryonic RMS). These co-localizations are described on **figure 9.**

Figure 9. Anatomical co-localization in Rhabdomysarcoma sub-group



The embryonic analysis origin underlined an association among tumor of mesodermal origin (hemopathies, renal tumors, malignant bone tumors, RMS, and germinal bone tumors) and congenital abnormalities. **(Figure 10)** Similarly, osteochondrodysplasia/osteopathies were frequently associated with malignant bone tumors (n=4; 25%) as well as congenital malformations of skull and face bones with neuroblastoma (n=4; 25%). **(Supplemental figure 2)**

Figure 10. Associations between tumor and congenital abnormalities according to the embryonic origin of the tumor

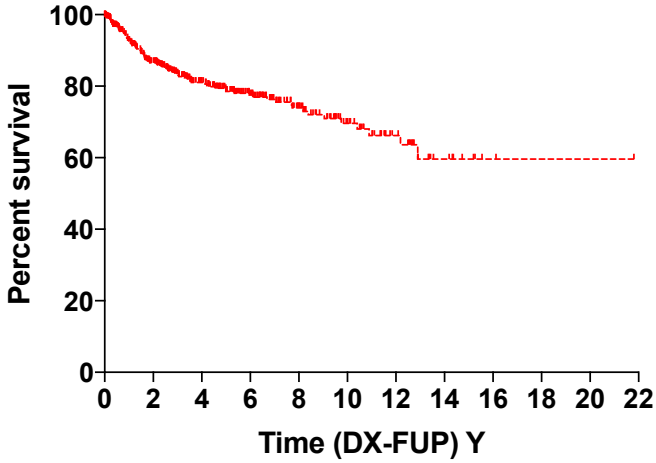


Overall survival

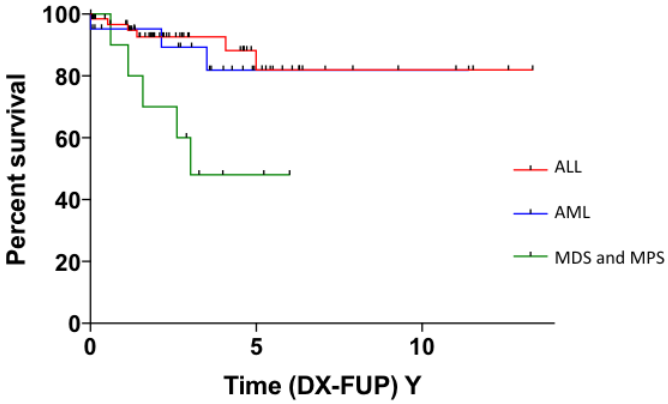
The 5-year overall survival rate was 80.0% in all TED cohort. **(Figure 11)** More in detail, the most important differences with the national registry (RNCE) were highlighted for: neuroblastoma (5-year OS 84.7% compared to RNCE NB OS of 74.6%), lymphoma (5-year OS 48% compared to RNCE Hodgkin lymphoma OS of 97.1% and non Hodgkin Lymphoma OS of 89.1%) and malignant bone tumors (5-year OS 39.9% compared to RNCE OS of 75.1%).

Figure 11. Overall survival in TED cohort

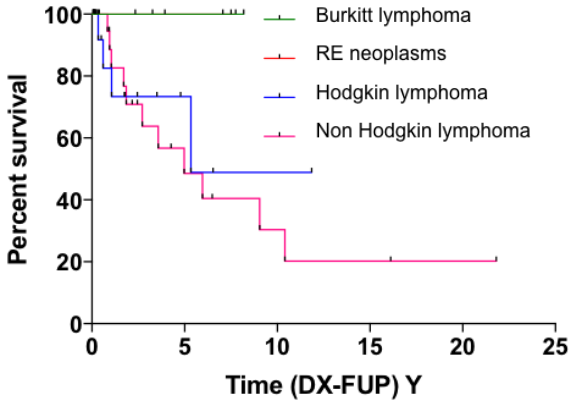
a. Analysis of the overall survival in all TED cohort



b. Leukemia and myelodysplasic syndromes

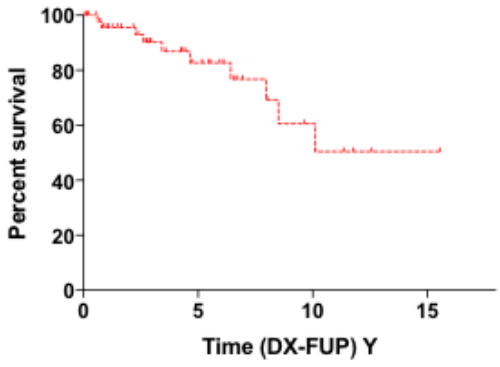


c. Lymphoma and RE neoplasms

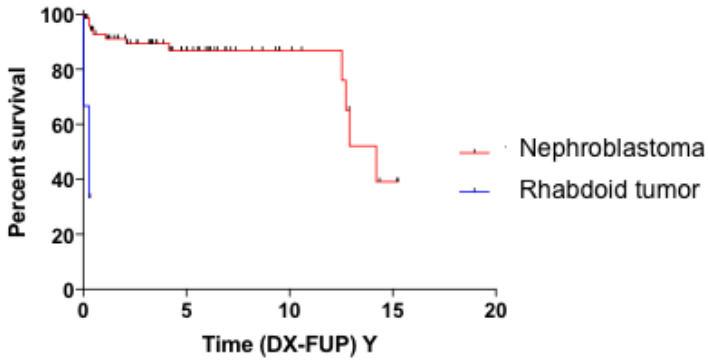


ALL: Acute lymphocytic leukemia; AML: Acute myelocytic leukemia, MDS: Myelodysplasic syndromes, MPS: Myeloproliferative syndromes, RE: Reticuloendothelial

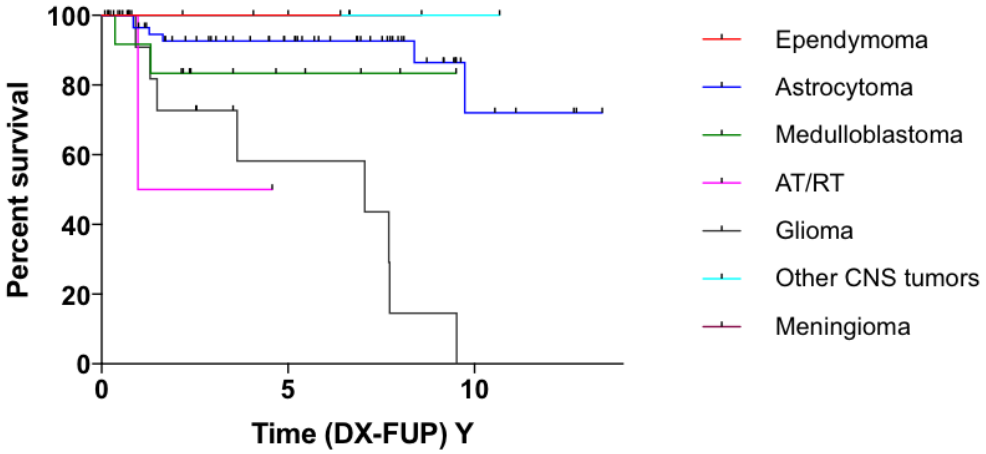
d. Neuroblastoma



e. Nephroblastoma and renal tumors

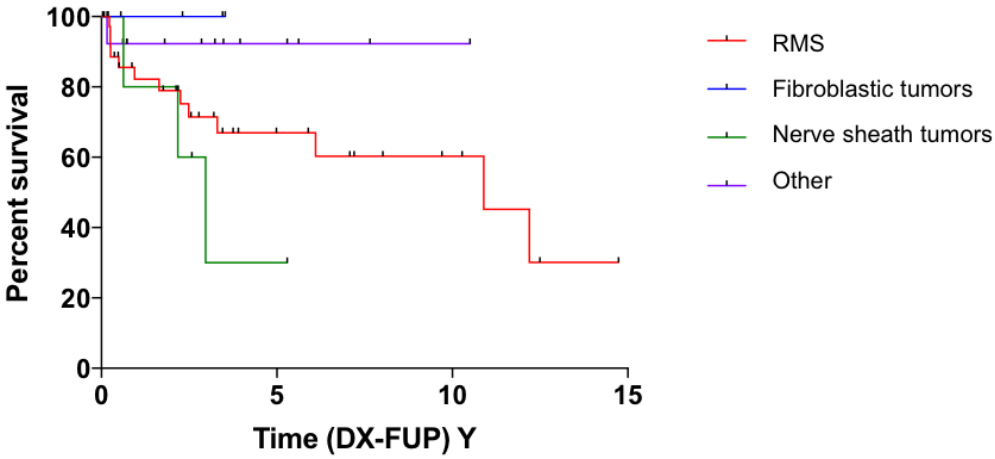


f. Central nervous system tumors



AT/RT: Atypical teratoid rhabdoid tumor; CNS: Central Nervous System

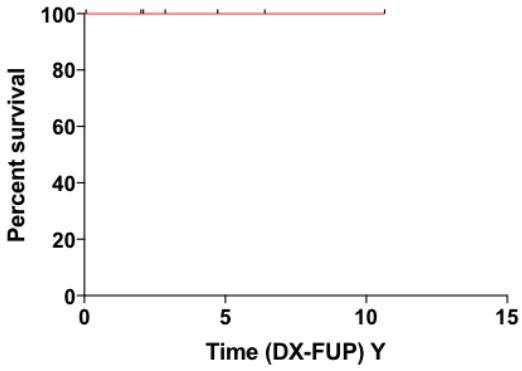
g. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcoma

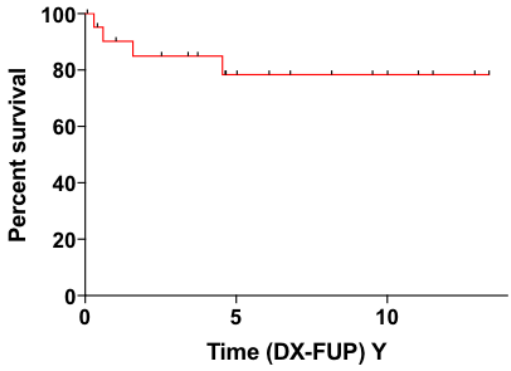


RMS: Rhabdomyosarcoma

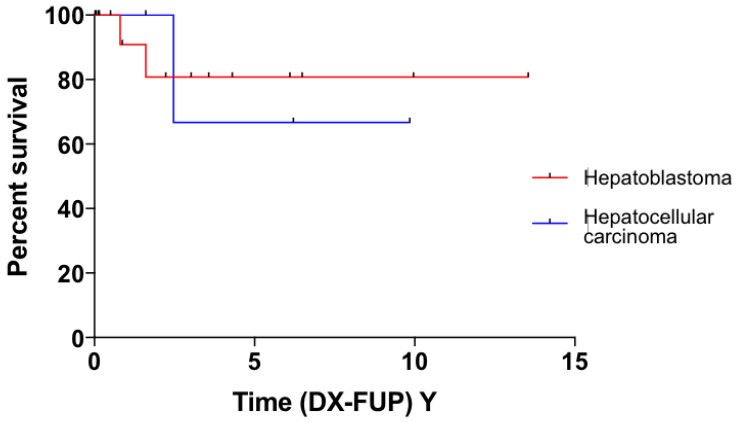
i. Retinoblastoma

j. Malignant germinal cells

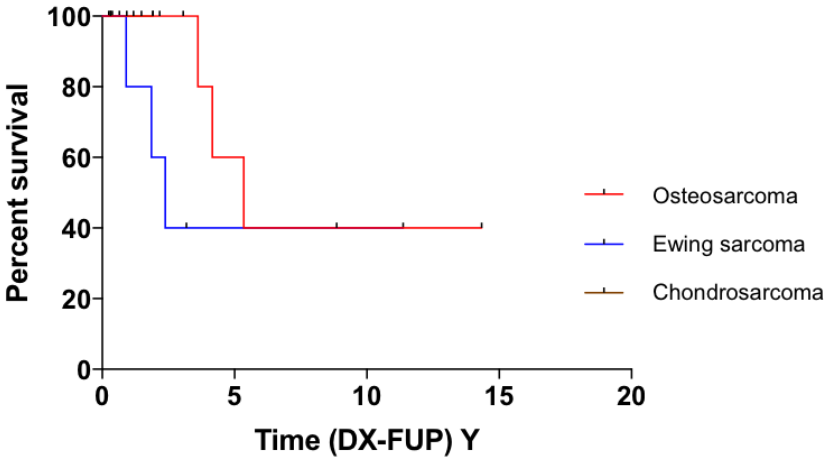




k. Hepatoblastoma and hepatic tumors



l. Malignant bone tumors



Family

demographics

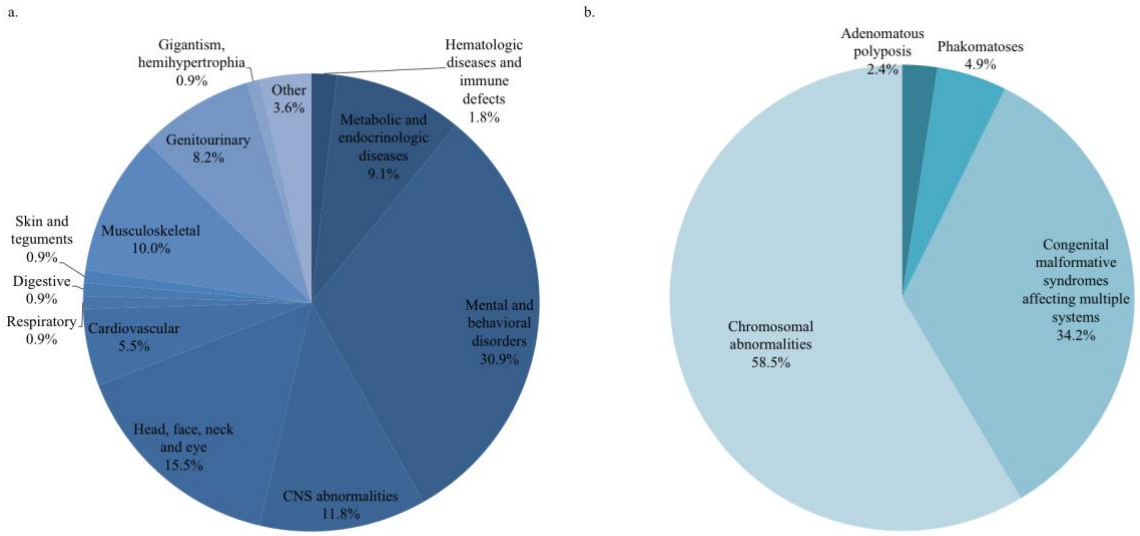
The relatives' analysis highlighted the presence of congenital abnormalities in 59 cases (10,4%), tumors in 111 cases (19,6%) and both congenital abnormalities and tumors in 26 cases (4.6%).

Data concerning parental consanguinity were available for 485 patients with 20 cases (4.1%) of parental consanguinity recorded.

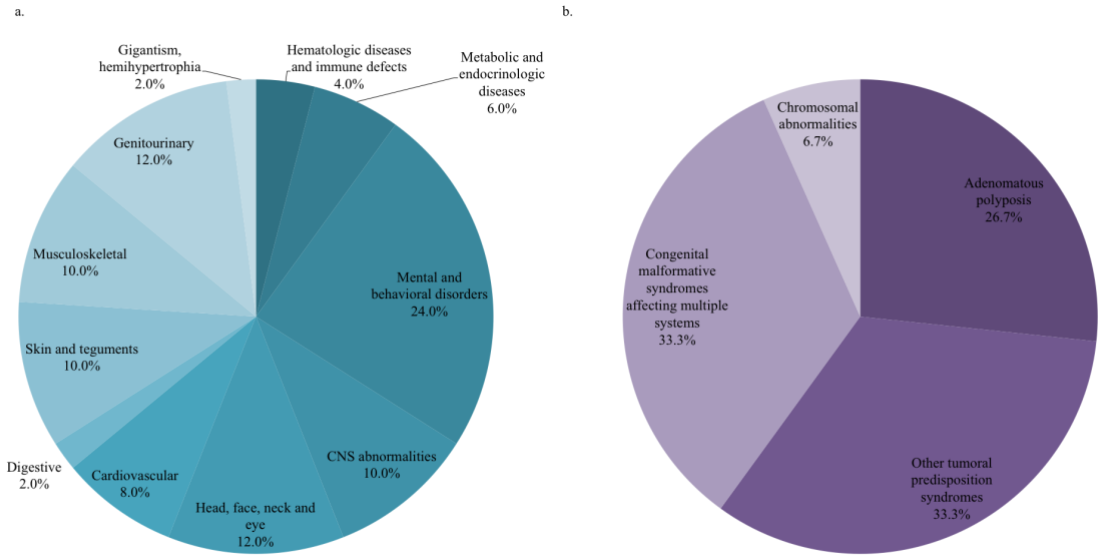
Data concerning infants conceived with the use of medically assisted reproduction (MAR) were available for 315 patients (55.7%). Among them, 12 (3.8%) were born after the use of MAR (9 children by assisted reproductive technology like In Vitro Fertilization-IVF and 3 children by ovulation inductions). Among these 12 patients presented a median age at tumor diagnosis of 2.5 years old [range: 0.3; 4.6]. All tumors associated with ovulation inductions were hemopathies (1 Burkitt lymphoma, 1 ALL pre-B, 1 AML) while 7/9 tumors (77.8%) associated with IVF were embryonic tumors (1 ATRT, 1 hepatoblastoma, 1 rhabdomyosarcoma, 1 nephroblastoma, 1 neuroblastoma and 1 retinoblastoma).

Supplemental figure 1. Details on recurrent associations between congenital abnormalities and pediatric tumor types
a. Isolated congenital abnormalities; b. Known genetic disorders

A) Leukemia and myelodysplasic syndromes

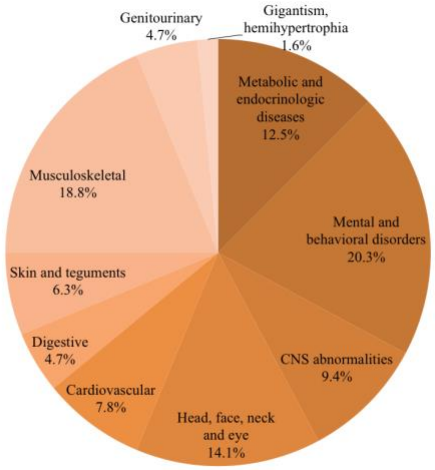


B) Lymphoma and reticuloendothelial neoplasms

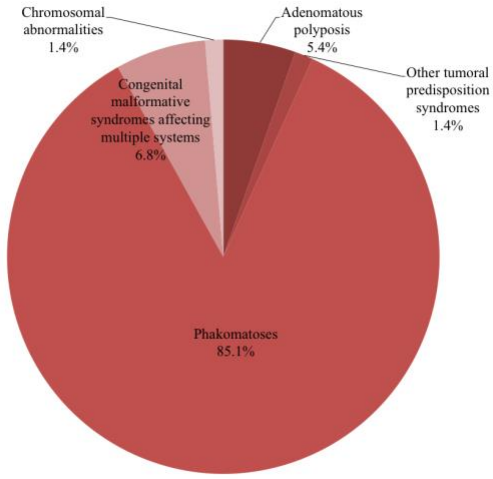


C) Central nervous system tumors

a.

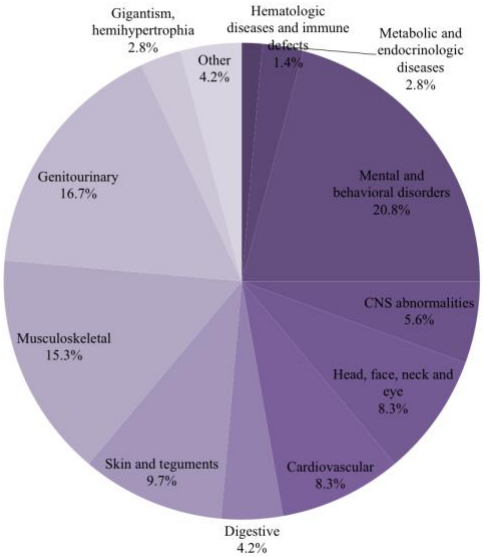


b.

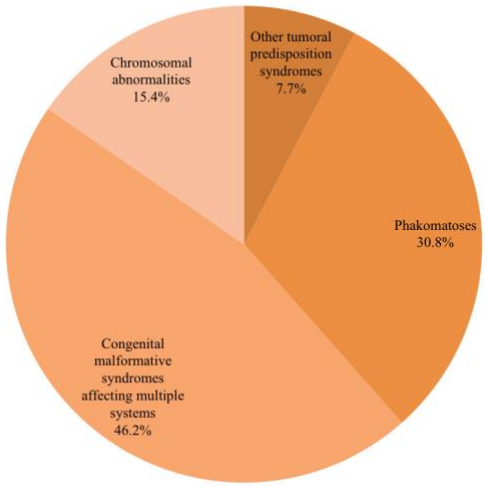


D) Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma

a.

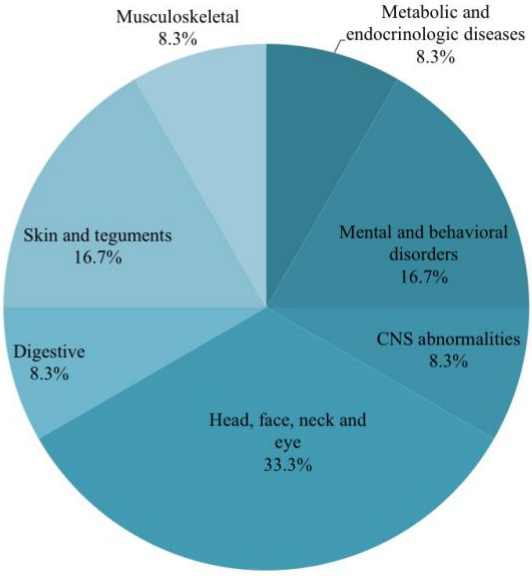


b.



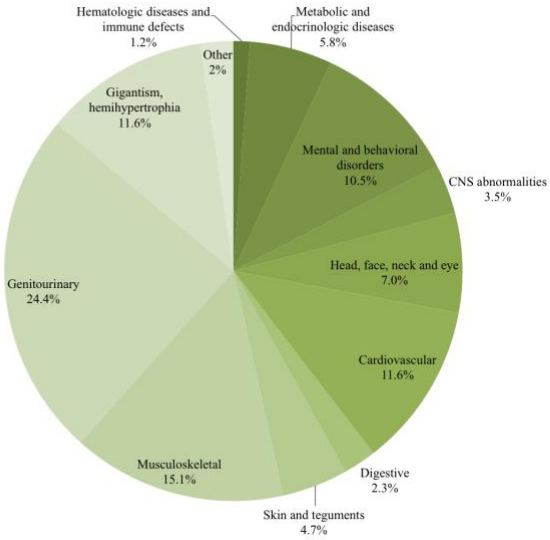
E) Retinoblastoma

a.

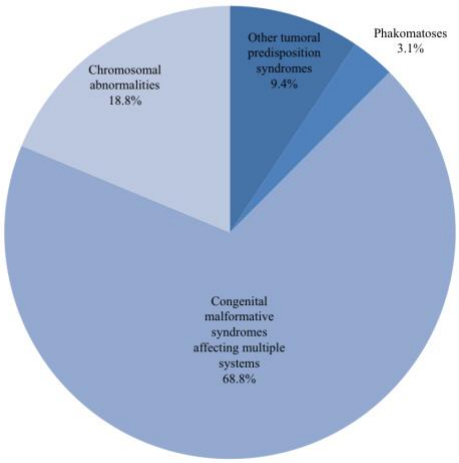


F) Nephroblastoma and renal tumors

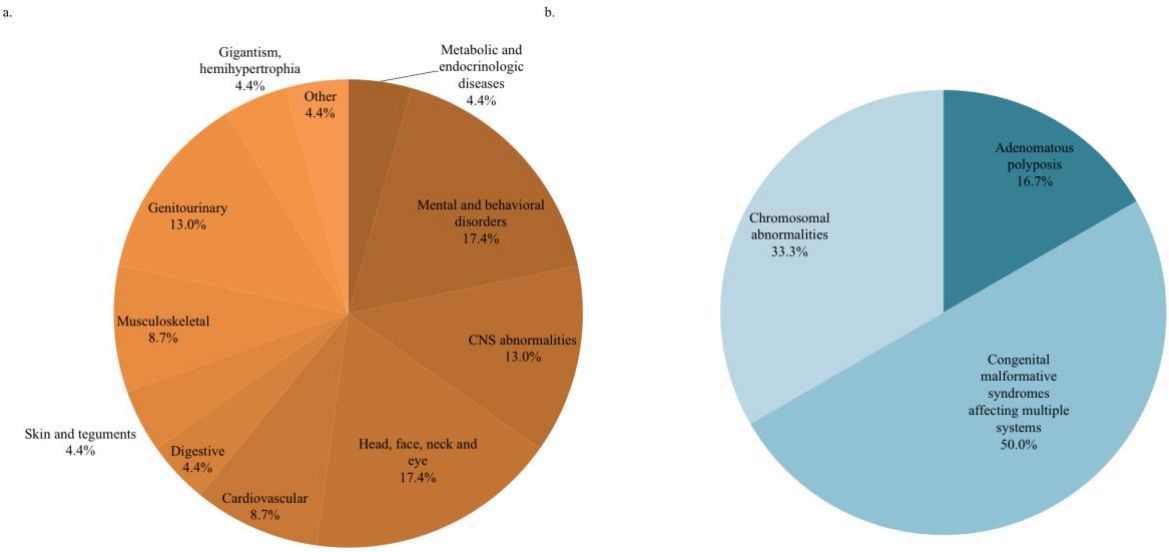
a.



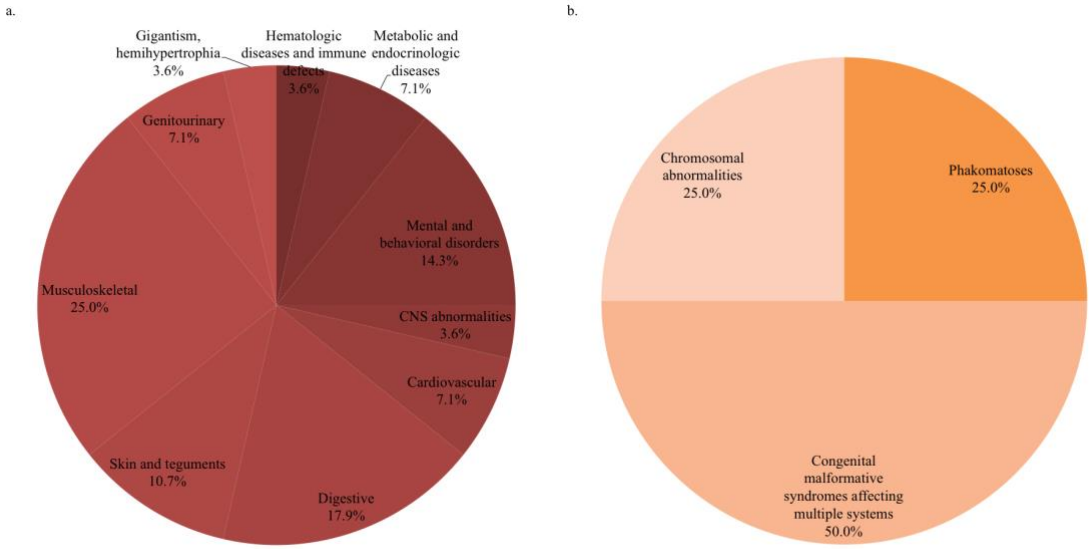
b.



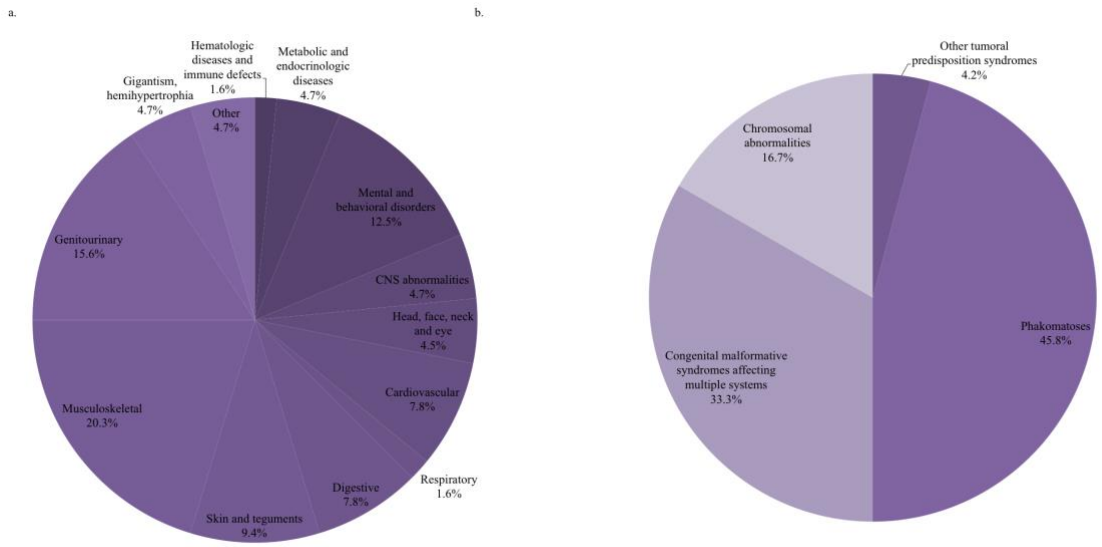
G) Hepatoblastoma and hepatic tumors



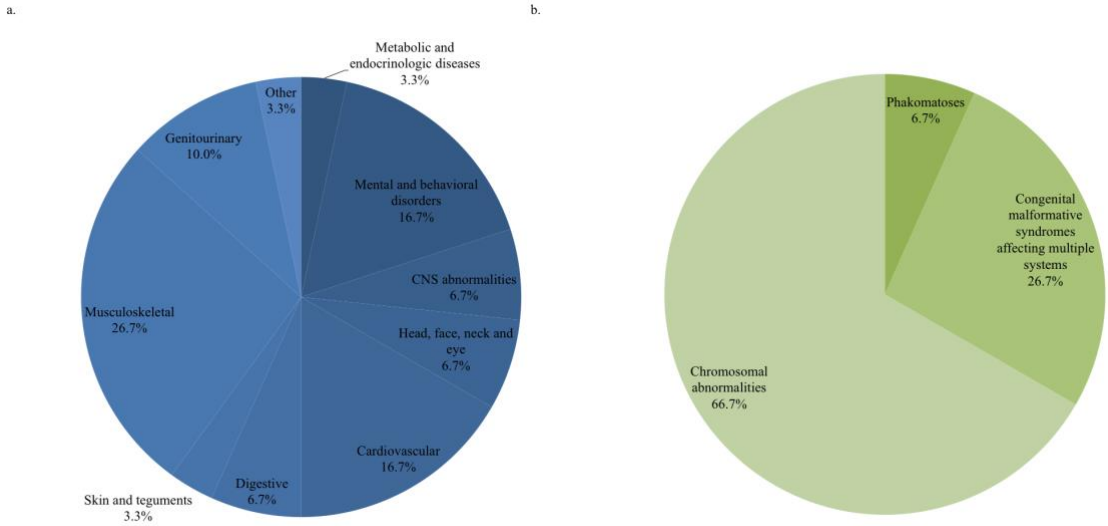
H) Malignant bone tumors



I) Rhabdomyosarcoma and soft tissue sarcoma

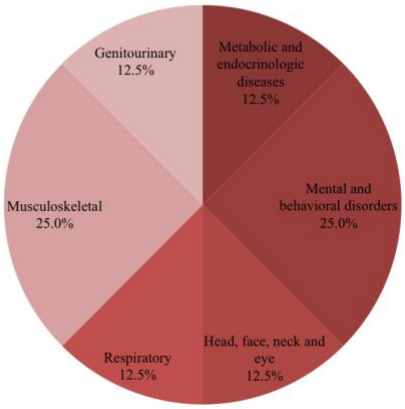


J) Malignant germinal tumors

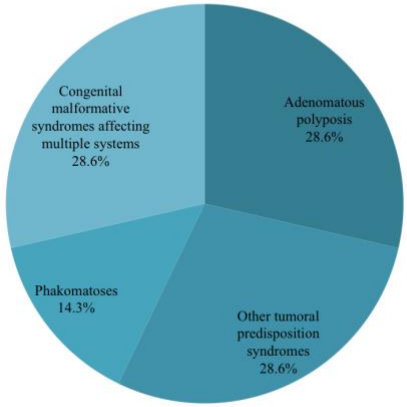


K) Carcinoma

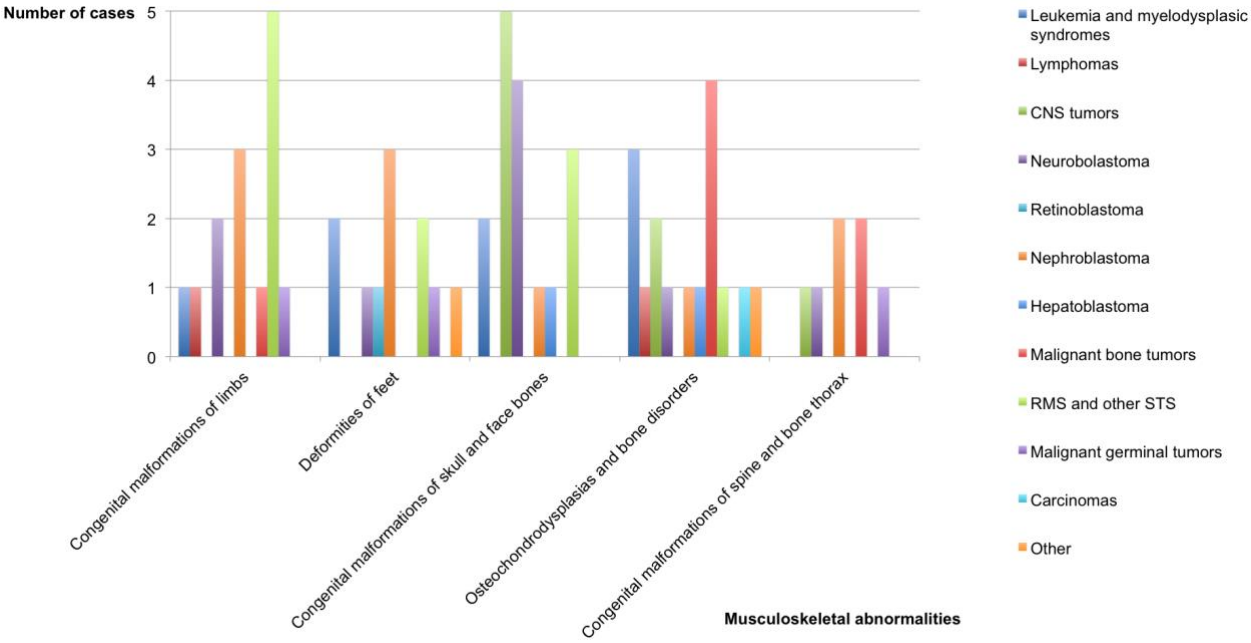
a.



b.



Supplemental figure 2. Pediatric tumors associated with musculoskeletal abnormalities in TED database



CNS: Central nervous system; RMS: Rhabdomyosarcoma; STS: Soft tissue sarcoma

Discussion

This study is the first methodological analysis performed within Tumeur Et Développement (TED) database. TED is one of the most important national study reporting associations of congenital abnormalities with pediatric cancers. It represents a key collection for describing new mechanisms and genetic pathways involved in tumorigenesis and malformations, as the study provided by the Netherlands database AGORA[29].

Tumor distribution differed from that described by the National Registry of Childhood Cancer (RNCE): 26.3% (n=149) hemopathies were recorded in TED compared to 39.0% in RNCE and 43.1% of embryonic tumors (n=244) in TED *vs* 29.2% in RNCE. More particularly, nephroblastoma and hepatoblastoma were more represented in the TED cohort (respectively 15.2% *vs* 5.5% and 2.8% *vs* 0.9%) highlighting the role of an embryonic hit for both cancer and congenital abnormalities. An early cancer diagnosis was recorded in TED compared to median age of pediatric cancer occurrence (4.3 *vs* 5.0 years old). This potentially highlights oncogenesis as a continuum of abnormal development in these patients with congenital abnormalities as suggested by Mili et *al* and emphasizes the relative paucity of acquired somatic mutations in pediatric cancers[31,32].

Most of congenital abnormalities associated with pediatric cancers in TED were isolated abnormalities or malformations (n=558; 70.3%) and 116 children with pediatric tumors (20.5%) presented combined isolated malformations. Prior studies have highlighted an increased risk of tumor development when diagnosed with multiple abnormalities[14,17,33].

The analysis of recurrent associations between congenital abnormalities and pediatric tumors highlights already known associations: Down syndrome and leukemia, type 1 neurofibromatosis and optic glioma or pilocytic astrocytoma[34,35] and Beckwith-Wiedemann[36] and WAGR syndromes with nephroblastoma[22,37]. It is already known that patients with Down syndrome have an increased risk of leukemia,

especially acute myeloblastic leukemia, characterized by a high prevalence of somatic inactivating of *GATA1*[38]. As previously described by Satge et *al* none association between Down syndrome and neuroblastoma was recorded in TED database. Mental and behavioural disorders were the most frequent isolated congenital abnormalities recorded in TED (n=111; 19.9%); recurrent associations were recorded with leukemia (n=34; 30.9%), lymphoma (n=12; 24.0%), neuroblastoma (n=15; 20.8%) and CNS tumors (n=13; 20.3%). No data about neurological investigations, such as CGH or karyotype was available in this group. Few studies have provided specific analyses between developmental delay/mental and behavioural disorders and increased tumor risk[40]. In order to improve our knowledge in those associations, the French ExoCaRE project has been elaborated as an ancillary TED study with the aim of identifying cancer predisposition genes by exome sequencing in selected children with both tumor and mental disorders.

Johnson et *al* published in 2017 a systematic literature review of studies reporting associations between pediatric cancer risk and birth defects. Eighty articles were retained and 2 associations were frequently reported; increased risks for CNS tumors in associations with CNS abnormalities and positive associations between rib abnormalities and several pediatric cancer types. In TED study, those associations were not frequently recorded with only 6 (9.4%) CNS abnormalities (essentially epileptic disease and microcephaly) associated with CNS tumors. Only 7 congenital malformations of spine and bone thorax were recorded in TED among musculoskeletal abnormalities (7.9%) with no recurrent associations with a pediatric tumor type. Further efforts are actually deployed to better identify the clinical clusters and improve patient enrollment. Renal tumors were found to be frequently associated with genitourinary (n=21; 24.4%), musculoskeletal (n=13; 15.1%), cardiovascular abnormalities (n=10; 11.6%) and hemihypertrophia (n=10; 11.6%). Breslow et *al* compared the rate of different congenital abnormalities in a case series to 2 external comparison groups and observed consistent strongly increased rates of double-collecting system and hemihypertrophia. In the same way, Narod et *al* reported consistent findings across the 2 different comparison groups for genitourinary and reproductive organ associated congenital abnormalities. Association between Wilms tumors and cardiovascular was not obvious, even if *WT1* was found to be required for cardiovascular progenitor cell formation[43].

The same overall survival was observed between patients recorded in TED and those recorded in RNCE, excepted for patients with neuroblastoma who presented a better survival in the TED cohort, for lymphoma patients and malignant bone tumorsNo data were available about staging of neuroblastoma in TED; a recording of many ganglioneuroblastoma or low-grade neuroblastoma could explain this difference. Similarly, information about the lymphoma and bone sarcoma grading and treatment could help in the understanding of these differences. A previous study performed by Attarbaschi et *al* had described an inferior survival rate (51% +/- 4%) in patients with non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions. In malignant bone tumors group, further analyses might be useful in order to determine metastatic status or response to chemotherapy in Ewing sarcoma[44], but also tumoral genetic alterations in osteosarcoma, especially *Rb* and *p53* mutations; which are associated with a pejorative prognosis[45,46].

New interesting associations were found highlighting somatic mosaicisms and common embryonic origin, as suggested by the patient with a syndromic NB associated with cutaneous hypopigmentation and piebaldism. In the ancillary study performed in RMS patients, the anatomical co-localization between tumor and congenital abnormality suggests somatic mosaïcism, affecting several different tissues. An other illustration is the recurrent association between congenital malformations of skull and face bones with CNS tumors. **(Supplemental figure 2)** Other examples are provided in Ollier syndrome, due to mosaic mutations in *IDH1* or *IDH2* oncogenes[47]. Bourdeaut et *al* also described this oncogenic mechanism in a patient with a Solomon nevus, polycystic kidneys and RMS due to mosaism for oncogenic G12D *KRAS* mutation. Sequencing studies are expected in these 10 patients to explore this hypothesis.

Limitations in this TED study exist, essentially due to the nature of the data collection itself with missing data and lack in exhaustiveness in the description of the pathologies. Improving access to genetic counseling in young patients with cancer might limit this bias. Indeed, only 46.3% of children (n=262) benefited from a genetic counseling with an improvement observed during the study. Biological samples are not available for all patients; constitutional DNA and frozen tumor were both available

for only 21.7% (n=123/566) of children with many missing data, which could be another limitation to further researches such as molecular studies (exome or whole-genome sequencing).

At this time, this study did not permit to describe new cancer predisposition syndromes in children but may help to inform the development of new screening policies and support hypothesis-driven research investigating mechanisms underlying tumor predisposition in children with congenital abnormalities. Identification of hereditary predispositions to cancer in children is necessary to improve our understanding of biological mechanisms involved in tumorogenesis and leads us to a new era of predictive, personalised and precision medicine.

References

1. Lacour, B., Goujon, S. & Guissou, S. Childhood cancer survival in France, 2000–2008. *Eur J Cancer Prev* 23, 449–57 (2014).
2. Maris, J. & Denny, C. Focus on embryonal malignancies. *Cancer Cell* 2, 447–50 (2002).
3. Strahm, B. & Malkin, D. Hereditary cancer predisposition in children: Genetic basis and clinical implications. *Int.J.Cancer* 2001–2006 (2006).
4. Knudson, A. G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68, 820–823 (1971).
5. Horowitz, J. M. *et al.* Frequent inactivation of the retinoblastoma anti-oncogene is restricted to a subset of human tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87, 2775–2779 (1990).
6. Varley, J., Evans, D. & Birch, J. Li-Fraumeni syndrome-a molecular and clinical review. *Br. J. Cancer* 76, 1–14 (1997).
7. Hisada, M., Garber, J. E., Li, F. P., Fung, C. Y. & Fraumeni, J. F. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 90, 606–611 (1998).
8. Nigro, J. M. & Baker, S. J. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 342, 705–708 (1989).
9. Foulkes, W. & Bahubeshi, A. Extending the phenotypes associated with DICER1 mutations. *Hum Mutat* 32, 1381–4 (2011).
10. Hill, D. A. *et al.* DICER1 Mutations in Familial Pleuropulmonary Blastoma. *Science* 325, 965–965 (2009).
11. Bourdeaut, F. *et al.* Frequent hSNF5/INI1 Germline Mutations in Patients with

Rhabdoid Tumor. *Clin. Cancer Res.* 17, 31–38 (2011).
12. Wang, X., Haswell, J. R. & Roberts, C. W. M. Molecular Pathways: SWI/SNF (BAF) Complexes Are Frequently Mutated in Cancer- Mechanisms and Potential Therapeutic Insights. *Clin. Cancer Res.* 20, 21–27 (2014).
13. Narod, S. A., Hawkins, M. M., Robertson, C. M. & Stiller, C. A. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am. J. Hum. Genet.* 60, 474 (1997).
14. Altmann, A. E., Halliday, J. L. & Giles, G. G. Associations between congenital malformations and childhood cancer. A register-based case-control study. *Br. J. Cancer* 78, 1244 (1998).
15. Nishi, M., Miyake, H. & Takeda, T. Congenital malformations and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 34, 250–4 (2000).
16. Merks, J. H. M., Caron, H. N. & Hennekam, R. C. M. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am. J. Med. Genet. A.* 134A, 132–143 (2005).
17. Agha, M. M. *et al.* Congenital abnormalities and childhood cancer: A cohort record-linkage study. *Cancer* 103, 1939–1948 (2005).
18. Merks, J. H. *et al.* Prevalence and patterns of morphological abnormalities in patients with childhood cancer. *JAMA* 299, 61–69 (2008).
19. Carozza, S. E., Langlois, P. H., Miller, E. A. & Canfield, M. Are Children With Birth Defects at Higher Risk of Childhood Cancers? *Am. J. Epidemiol.* 175, 1217–1224 (2012).
20. Janitz, A. E., Neas, B. R. & Campbell, J. E. Childhood cancer in children with congenital anomalies in Oklahoma, 1997 to 2009: Cancer in Children with Congenital Anomalies. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 106, 633–642 (2016).
21. Buckler, A. J., Pelletier, J., Haber, D. A., Glaser, T. & Housman, D. E. Isolation, characterization, and expression of the murine Wilms' tumor gene (WT1) during kidney development. *Mol. Cell. Biol.* 11, 1707–1712 (1991).
22. Haber, D. & Buckler, A. WT1 a novel tumor suppressor gene inactivated in Wilms' tumor. *New Biol* 4, 97–106 (1992).
23. Nava, C. & Hanna, N. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RASMAPK signalling pathway genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J. Med. Genet.* 44, 763–771 (2007).
24. Gripp, K. Tumor predisposition in Costello syndrom. *Am. J. Med. Genet.* 15;137, 72–7 (2005).
25. Martinelli, S. & McDowell, H. RAS signaling dysregulation in human embryonal Rhabdomyosarcoma. *Genes. Chromosomes Cancer* 48, 975–982 (2009).
26. Vogelstein, B. & Kinzler, K. Cancer genes and the pathways they control. *Nat. Med.* 10, 789–799 (2004).
27. Dexheimer, J., Scheid, B., Babaoff, A., Martens, S. & Kennebeck, S. Preparing for International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification implementation: strategies for maintaining an efficient workflow. *Pediatr Emerg Care* 31, 65–9 (2015).
28. Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Lacour, B. & Kaatsch, P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 103, 1457–1467 (2005).

29. van Rooij, I. A. L. M., van der Zanden, L. F. M. & Bongers, E. M. H. F. AGORA, a Data and Biobank for Birth Defects and Childhood Cancer. *Birth Defects Research* (2016)
30. Mili, F., Khoury, M. & Flanders, W. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. A record-linkage study, Atlanta, Georgia 1968-1988. *Am J Epidemiol* 137, 629–38 (1993).
31. Vogelstein, B. *et al.* Cancer Genome Landscapes. *Science* 339, 1546–1558 (2013).
32. Chmielecki, J., Bailey, M. & He, J. Genomic Profiling of a Large Set of Diverse Pediatric Cancers Identifies Known and Novel Mutations across Tumor Spectra. *Cancer Res.* 77, 509–519 (2017).
33. Bjorge, T., Cnattingius, S., Lie, R. T., Tretli, S. & Engeland, A. Cancer Risk in Children with Birth Defects and in Their Families: A Population Based Cohort Study of 5.2 Million Children from Norway and Sweden. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17, 500–506 (2008).
34. de Blank, P., Fisher, M. & Liu, G. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1 An Update Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of vision. *J Neuroophtalmol* 37, (2017).
35. Guha, A. Ras activation in astrocytomas and neurofibromas. *Can J Neurol Sci* 25, 267–281 (1998).
36. Brioude, F., Lacoste, A. & Netchine, I. Beckwith-Wiedemann Syndrome: Growth Pattern and Tumor Risk according to Molecular Mechanism, and Guidelines for Tumor Surveillance. *Horm. Res. Paediatr.* 80, 457–465 (2013).
37. Dumoucel, S., Gauthier-Villars, M. & Stoppa-Lyonnet, D. Malformations, genetic abnormalities and Wilms Tumors. *Pediatr. Blood Cancer* 61, 140–144 (2014).
38. Magalhaes, I., Splendore, A. & Emerenciano, M. GATA1 mutations in acute leukemia in children with Down syndrome - Cancer Genetics and Cytogenetics. *Cancer Genet Cytogenet* 166, 112–6 (2006).
39. Satgé, D., Sasco, A. & Carlsen, N. A Lack of neuroblastoma in Down syndrome: a study from 11 European countries. *Cancer Res* 58, 448–52 (1998).
40. Wong-Siegel, J. R. *et al.* Congenital neurodevelopmental anomalies in pediatric and young adult cancer. *Am. J. Med. Genet. A.* 173, 2670–2679 (2017).
41. Johnson, K. J., Lee, J. M. & Ahsan, K. Pediatric cancer risk in association with birth defects: A systematic review. *PLOS ONE* 12, e0181246 (2017).
42. Breslow, N. & Beckwith, J. Epidemiological features of Wilms' tumor results of the National Wilms' Tumor Study. *J Natl Cancer Inst* 68, 429–436 (1982).
43. Martínez-Estrada, O. M., Lettice, L. A. & Essafi, A. Wt1 is required for cardiovascular progenitor cell formation through transcriptional control of Snail and E-cadherin. *Nat. Genet.* 42, 89–93 (2010).
44. Oberlin, O. & Habrand, J. Ewing's sarcoma: towards a common protocol for adults and children. *Cancer Radiother* 4, 141s–144s (2000).
45. Feugeas, O., Guriec, N. & Babin-Boilletot, A. Loss of heterozygosity of the RB gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 14, 467–

472 (1996).
46. Miller, C., Aslo, A. & Won, A. Alterations of the p53, Rb and MDM2 genes in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 122, 559–565 (1996).
47. Pansuriya, T. C. *et al.* Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat. Genet.* 43, 1256–1261 (2011).
48. Bourdeaut, F. & Hérault, A. Mosaicism for oncogenic G12D KRAS mutation associated with epidermal nevus, polycystic kidneys and rhabdomyosarcoma. *J. Med. Genet.* 47, 859–862 (2010).

III. Discussion

Ce travail représente une première mise au point méthodologique et une première analyse des données collectées au sein de la cohorte Tumeur et Développement. Cette cohorte constitue l'une des études de données les plus importantes recensant les associations tumeurs et anomalies du développement dans la population pédiatrique. Elle représente une collection de données précieuses pour la description de nouveaux mécanismes et voies moléculaires impliqués dans l'oncogenèse et la survenue de malformations, comme l'a permis la base de données néerlandaise *AGORA*[44.]

Cette étude présente des limites, qui sont essentiellement liées à la nature même de la collection, celle-ci ne permettant pas de rapporter la prévalence des anomalies du développement selon le type tumoral, ni même de produire une comparaison avec une population contrôle. L'analyse de ces données nous a confrontés à deux éléments limitants : le nombre important de données manquantes ainsi que le manque d'exhaustivité. Les efforts se poursuivent actuellement pour obtenir ces données et implémenter la base. Un meilleur accès aux consultations de génétique pour ces jeunes enfants atteints de cancer pourrait permettre de limiter ce biais. En effet, plusieurs auteurs ont illustré les défauts de diagnostic de pathologie malformative lorsque les enfants ne sont pas examinés par des généticiens[42,53], ce qui est le plus souvent le cas chez ces patients traités pour une tumeur, celle-ci passant légitimement au premier plan des préoccupations. Pour circonvenir ce risque de sous diagnostic, Merks et *al* ont proposé un examen morphologique systématique à 1 073 enfants suivis pour un cancer. Ces auteurs ont ainsi recensé la présence d'un syndrome connu chez 42 enfants (dont 20 non identifiés antérieurement) et 35 syndromes probables, concluant à un taux de 7,2% de syndromes malformatifs chez ces enfants atteints de cancer. Ces cancers « syndromiques probables » sont définis par les auteurs comme ne répondant à aucun diagnostic connu, mais s'accompagnant d'un faisceau d'anomalies phénotypiques, éventuellement combinées et éventuellement héréditaires. Le recensement des anomalies phénotypiques mineures et majeures a permis à ces auteurs de déterminer deux nouveaux cadres syndromiques possibles prédisposant aux cancers de l'enfant. L'accès aux consultations de génétique pourrait également faciliter la réalisation de prélèvements génétiques et améliorer ainsi la collection d'ADN constitutionnel, indispensable à la poursuite des investigations moléculaires (*whole exome-genome sequencing*).

Les cancers de l'enfant diffèrent de l'adulte par leurs caractéristiques histo-pathologiques et biologiques, avec une extrême rareté des carcinomes, majoritairement rencontrés chez l'adulte. Un même type histologique peut souvent toucher des sites anatomiques multiples, ce qui rend la classification topographique utilisée chez l'adulte inadaptée chez l'enfant. Les cancers de l'enfant sont donc décrits selon une classification spécifique, fondée à la fois sur le type histologique et le site primaire, l'*International classification of childhood cancer, third edition* (ICCC, 3ème version)[54].

L'analyse effectuée démontre que la répartition des tumeurs dans TED est différente de celle rapportée dans le Registre national des cancers de l'enfant (RNCE), plus particulièrement pour les hémopathies qui sont moins fréquentes dans TED (n=149 ; 26,3%) que dans le RNCE (39.0%). Les tumeurs dites embryonnaires sont quant à elles plus fréquentes dans TED (43,1%, contre seulement 29,2% dans le RNCE), notamment pour les néphroblastomes et les hépatoblastomes (respectivement 15,2% *vs* 5,5% et 2,8% *vs* 0,9%).

De plus, un âge précoce au diagnostic tumoral est rapporté dans TED par rapport à l'âge enregistré dans la population pédiatrique générale (4,3 *vs* 5,0 ans). Ces deux observations confortent l'hypothèse d'un continuum entre anomalie du développement et oncogenèse tel que suggéré par Scotting et *al* et insistent sur la relative « simplicité » de la génétique somatique des tumeurs pédiatriques[56,57].

La fréquence des cancers est, comme rapporté dans le RNCE, globalement plus élevée chez le garçon que chez la fille (*sex ratio* 1,1 *vs* 1,2 dans le RNCE). Ce *ratio* est variable selon le type de cancer : les lymphomes prédominent nettement chez les garçons (*sex ratio* de 1,7 dans TED et 2,0 dans le RNCE), alors que les tumeurs épithéliales sont plus fréquentes chez les filles (*sex ratio* de 0,6 dans TED et le RNCE). Néanmoins, il semble exister une différence dans le groupe des RMS et autres sarcomes des tissus mous, avec une fréquence plus élevée chez les filles dans TED (*sex ratio* 0,7), alors que ces tumeurs prédominent chez les garçons dans le RNCE (*sex ratio* 1,4). Cette prédominance féminine dans les RMS syndromiques n'a jamais été rapportée dans la littérature.

Parmi les anomalies du développement recensées dans la base TED, seules 29,7% correspondent à des syndromes génétiques ou anomalies chromosomiques bien définies. Certaines associations syndromiques sont bien définies sur le plan phénotypique et

moléculaire. C'est le cas par exemple des trisomies 21 et leucémies, neurofibromatoses de type 1 et gliomes des voies optiques[58,59], ou encore de l'association syndrome de Beckwith-Wiedemann[60] ou syndrome *WAGR* et néphroblastomes[49,61].

En effet, le premier syndrome malformatif pour lequel un risque accru de cancer a été identifié est la trisomie 21. Il s'agit majoritairement de leucémies aigues myéloblastiques caractérisées par une forte prévalence de mutations somatiques inactivatrices de *GATA1*[62] dont l'effet synergique avec la trisomie 21 n'est que partiellement élucidé. Ces leucémies constituent toutefois un solide modèle d'oncogenèse « *multi-step* » dans lequel l'événement initial est un effet de dosage génique concernant des gènes localisés sur le chromosome trisomique. De façon remarquable, la trisomie 21 est associée à un risque moindre de développement de certains cancers solides, comme les neuroblastomes[63,64]. En effet, aucune association trisomie 21–neuroblastome n'a été enregistrée dans TED. Cela permet de nous interroger sur le rôle protecteur de la surexpression de certaines protéines telles que la protéine S100b, connue *in vitro* pour induire la différenciation des cellules neurales et inhiber leur prolifération.

Le risque relatif de cancer pour les sujets atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1) par rapport à la population générale se situe entre 4 et 8 selon les études, ce risque relatif étant plus important chez l'enfant que chez l'adulte[65]. Si la NF1 est un facteur de risque de cancer clairement identifié, le nombre de patients atteints de NF1 qui développent un cancer dans l'enfance est très faible. La plupart des tumeurs sont bénignes et, pour les tumeurs cérébrales notamment, l'existence d'une NF1 est un facteur pronostic favorable pour l'évolution de la tumeur[66]. Les gliomes des voies optiques sont les tumeurs les plus fréquentes chez les patients NF1[67]. En raison de la fréquence de cette tumeur, certaines équipes préconisent une imagerie cérébrale systématique associée à une surveillance ophtalmologique rapprochée.

Plusieurs syndromes malformatifs sont associés à une augmentation de la fréquence du néphroblastome. C'est le cas du syndrome WAGR et du syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS). La définition du BWS reste clinique (gigantisme, hémihypertrophie, macroglossie, viscéromégalie, déficit de fermeture de la ligne blanche, hypoglycémies néonatales) et plusieurs types de BWS sont identifiés sur le plan moléculaire, chacun pourvoyeur d'un risque différent de cancer. Dans tous les cas, le syndrome est consécutif à une anomalie génétique ou épigénétique dans la région 11p15. Les situations les plus à risque de cancer sont

celles secondaires à un excès de méthylation du centre d'empreinte parentale (ICR1) ou à une isodisomie paternelle pour les gènes *IGF2* et *H19*[60]. Le risque de cancer prédominant est le néphroblastome, justifiant une échographie trimestrielle jusqu'à l'âge de 6 ans.

Les anomalies congénitales isolées les plus fréquemment enregistrées dans TED étaient les troubles mentaux et du comportement (n=111 ; 19,9%). Des associations récurrentes étaient rapportées avec les leucémies (n=34 ; 30,9%), les lymphomes (n=12 ; 24,0%), les neuroblastomes (n=15 ; 20,8%) et les tumeurs du SNC (n=13 ; 20,3%). Nous ne disposions pas d'information concernant les investigations effectuées chez ces patients (CGH, caryotype ou imagerie). Ce manque d'information constitue une limite dans notre analyse. À ce jour, peu d'études se sont intéressées aux associations entre retard mental/troubles du comportement et tumeurs pédiatriques[68]. C'est sur cette observation qu'a été élaboré le projet ExoCaRE (EXOme Cancers Rares de l'Enfant), dont l'objectif principal est d'identifier, grâce au séquençage d'exomes, de nouvelles mutations et de nouveaux gènes impliqués dans la prédisposition aux cancers de l'enfant associés à des retards de développement pour cette sous-cohorte de patients inscrits dans la base TED.

Les tumeurs rénales étaient fréquemment associées aux anomalies génito-urinaires (n=21 ; 24,4%), musculo-squelettiques (n =13 ; 15,1%), cardio-vasculaires (n=10 ; 11,6%) et à l'hémi hypertrophie (n=10 ; 11,6%). L'association entre anomalies du tractus génito-urinaires et tumeurs rénales conforte l'hypothèse d'un continuum entre anomalie du développement et oncogenèse comme suggéré par Mili et *al*. Ces enfants nés avec une anomalie de développement pourraient être porteurs du premier « hit » génétique, les rendant plus vulnérables au développement d'une tumeur[45]. Quelques études rapportent des associations récurrentes entre néphroblastomes/carcinomes rénaux et malformations des côtes[70–72].

Ces associations ont été décrites dans plusieurs séries de cas comparées à des groupes « contrôles ». C'est le cas de Breslow et *al* qui ont rapporté un taux plus élevé de duplicité urétérale et d'hémi hypertrophie chez les patients suivis pour un néphroblastome. De même pour Narod et *al* avec les anomalies de l'appareil génito-urinaire et des organes reproducteurs. L'association entre néphroblastome et anomalie cardiovasculaire n'est pas si évidente, même si le gène *WT1* a été décrit comme nécessaire à la formation des cellules progénitrices cardiovasculaires[74].

Une revue systématisée de la littérature a été réalisée en 2017 par *Jonhson et al* répertoriant les associations entre anomalies du développement et tumeurs pédiatriques. Quatre-vingt articles ont ainsi été retenus et deux associations récurrentes sont rapportées, une augmentation de risque de tumeurs cérébrales chez les enfants présentant une malformation du SNC et une association positive entre malformation des côtes et survenue de tumeurs pédiatriques variées. Ces associations n'étaient pas fréquemment enregistrées dans notre étude, avec seulement 6 anomalies du SNC (9,4%) associées à la survenue de tumeurs du SNC (essentiellement épilepsie et microcéphalie). Seules 7 malformations congénitales du rachis et du thorax osseux étaient répertoriées dans TED parmi les anomalies musculo-squelettiques (soit 7,9%) sans association récurrente retrouvée **(Supplemental figure 2)**. De nombreux efforts doivent être menés pour améliorer l'enregistrement des anomalies de développement via l'utilisation de la classification CIM-10. De même, la poursuite de l'étude avec un financement obtenu jusqu'en 2019 permettra certainement d'augmenter le nombre d'inclusions et ainsi d'augmenter la puissance de notre analyse.

La survie dans TED a été comparée à la survie des cas de cancer enregistrés par le RNCE sur la période 2000-2012. Un même taux de survie globale à 5 ans était enregistré dans TED et dans le RNCE (respectivement 80,0% et 82,4%). La survie globale dans TED varie de 39,9% pour les tumeurs malignes osseuses à 100% pour les rétinoblastomes, avec des variations à l'intérieur d'un même sous-groupe de cancers. Certaines disparités en termes de survie globale peuvent être observées entre TED et les données du RNCE. Il s'agit des lymphomes Hodgkinien et non Hodgkinien, des neuroblastomes et des tumeurs malignes osseuses.

Dans TED, 48 patients présentaient un lymphome et une anomalie du développement. Parmi les anomalies du développement associées aux lymphomes, 12 (18,5%) étaient des syndromes de prédispositions aux cancers (5 ataxies-télangiectasies, 3 syndromes de Lynch, 1 syndrome *CMMRD*, 1 Beckwith-Wiedemann, 1 syndrome Rapadilino et 1 trisomie 21). Ainsi, l'analyse de survie dans le groupe des lymphomes est comparable aux données de l'étude effectuée par Attarbaschi et *al.* Cette étude multicentrique réalisée chez 213 patients atteints de lymphome non-Hodgkinien (LNH) associé à une anomalie sous-jacente (syndrome de prédisposition tumorale, immunodéficience, maladie génétique) rapportait un taux de survie inférieure (51% +/- 4%) à celui des patients LNH sans anomalie sous-jacente. En effet, la moitié de ces patients présentaient une rechute ou une progression de la maladie ; l'autre

moitié décédait de toxicités induites par la chimiothérapie, témoignant de la gravité de ces lymphomes syndromiques et de la sévérité des anomalies sous-jacentes. De telles observations soulignent les besoins spécifiques pour ces patients dans l'adaptation de la surveillance et de la prise en charge thérapeutique.

Les tumeurs de la « famille neuroblastome » regroupent en fait les neuroblastomes, les ganglioneuroblastomes et les ganglioneuromes. Ces tumeurs au comportement très différent sont capables aussi bien d'une régression spontanée que d'une maturation ou d'une progression tumorale très agressive[76]. Ainsi, l'absence de précision concernant le type histologique ou les facteurs biologiques pronostiques pourraient expliquer cette différence de survie. De même pour les tumeurs malignes osseuses, puisqu'aucune donnée ne précisait le statut métastatique ou la réponse à la chimiothérapie pour les tumeurs d'Ewing[77] ou encore la présence d'altérations génétiques somatiques dans les ostéosarcomes (plus précisément *Rb* et *p53*), éléments connus pour être associés à un moins bon pronostic[78,79].

L'étude ancillaire des RMS syndromiques nous a permis de recenser des associations récurrentes décrites sur le plan phénotypique et moléculaire, telles que les RASopathies (syndrome de Noonan)[80] et la neurofibromatose de type 1[81] ou encore les syndromes avec cassures chromosomiques comme l'anémie de Fanconi[82], causés par des mutations dans des gènes assurant le maintien de l'intégrité du génome et la réparation de l'ADN. Des présentations uniques offrant de nouvelles perspectives dans l'amélioration de la compréhension des mécanismes de l'oncogenèse ont pu être mis en évidence, comme le suggère la présentation de l'enfant avec le syndrome de Gorlin qui a développé successivement un rhabdomyome occipital et un RMS embryonnaire temporo-occipital. Un séquençage *whole exome* a été réalisé sur trois échantillons (ADN constitutionnel de tissu sain, ADN extrait du RMS et ADN extrait du rhabdomyome).

Pour rappel, le syndrome de Gorlin est une maladie héréditaire qui se caractérise par un ensemble d'anomalies du développement associé à une prédisposition à développer différents cancers (le carcinome baso-cellulaire et le médulloblastome étant les entités les plus fréquentes, mais également le RMS). Le syndrome est dû à des mutations du gène *PTCH1*, impliqué dans la voie de signalisation Sonic Hedgehog (SHH), et est transmis sur le mode autosomique dominant. Cependant, l'association syndrome de Gorlin/RMS est peu commune chez l'homme. Lors de l'étude de comparaisons de registres établie aux États-Unis, en

Australie et au Royaume-Unis incluant 225 patients suivis pour un syndrome de Gorlin, aucun cas de RMS n'a été enregistré, ce qui confirme la rareté de cette association syndromique[83,84]. À ce jour, 5 cas de RMS et 8 cas de rhabdomyomes associés au syndrome de Gorlin ont été décrits dans la littérature[85,86]. Les exomes réalisés dans les formes sporadiques de RMS embryonnaires ne retrouvent pas d'anomalie de la voie SHH[87], questionnant la réelle implication de cette voie dans l'oncogenèse des RMS et en accord avec la rareté des RMS chez les patients porteurs de syndrome de Gorlin. Néanmoins, les souris hétérozygotes *Ptch1* $^{+/-}$ développent spontanément de nombreuses anomalies du développement et des tumeurs multiples, médulloblastomes mais aussi RMS[88]. Ainsi, l'association RMS et syndrome de Gorlin est-elle décrite chez la souris *Ptch1* $^{+/-}$, alors qu'elle n'est pas si évidente chez l'Homme, soulevant implicitement la question de la pertinence du modèle murin de RMS SHH-dépendant pour l'Homme. Ces remarques nous font suggérer que les tumeurs dites « RMS » associées aux syndromes de Gorlin seraient des formes différentes des RMS se distinguant par leur caractéristique moléculaire singulière. Cette suggestion est confortée par la faible importance attribuée aux mutations activatrices de la voie RAS dans le RMS syndromique enregistré dans TED. Parmi les 330 variants pathogènes étudiés, aucune anomalie de la voie RAS n'a été rapportée, alors que des activations de cette voie sont classiquement retrouvées dans 93% des cas de RMS sporadiques[87].

L'analyse de ces RMS syndromiques soulève un cas de figure d'intérêt particulier pouvant expliquer la survenue conjointe d'une anomalie du développement et d'une tumeur. Il s'agit des associations RMS/anomalies du développement de localisation anatomique commune. On peut alors émettre l'hypothèse de mutations oncogéniques en mosaïque, affectant plusieurs tissus distincts. Des exemples de ce type sont fournis par les syndromes d'Ollier, secondaires à des mutations en mosaïque dans les oncogènes *IDH1* ou *IDH2*[89], ou encore telles que celle rapportée par Bourdeaut et *al* concernant une mutation G12D de *KRAS* en mosaïque, responsable d'un RMS, d'un naevius de Solomon et d'une polykystose rénale. De nouvelles analyses de séquençage pourraient être réalisées afin d'explorer cette hypothèse. Il faudrait alors étudier des ADN extraits de différents tissus sains, de lymphocytes et de tissu tumoral.

Un autre cas de figure consiste à la présence soit de prolifération tumorale, soit de malformation dans des organes dont l'origine embryologique est identique. L'analyse

approfondie des NB syndromiques nous a fournis quelques exemples : l'association maladie de Hirschsprung et neuroblastome (NB) par mutations germinales de *PHOX2B*[91] en est un premier. Le patient présentant un NB syndromique avec hypopigmentation cutanée et piébaldisme pourrait en offrir un autre, le NB étant une tumeur maligne du système nerveux sympathique dérivé des crêtes neurales tout comme les cellules pigmentaires[92].

De la même façon, l'étude ancillaire des NB syndromiques nous a permis de recenser des associations récurrentes décrites sur le plan phénotypique et moléculaire, telles que les RASopathies et la neurofibromatose de type 1[93], mais également de nouvelles associations pertinentes dont les mécanismes moléculaires restent à explorer. C'est le cas de la patiente présentant un déficit intellectuel et un NB surrénalien secondaire à une microdélétion 19p13 emportant le gène *SMARCA4*, qui code une protéine appartenant au complexe SWI/SNF. Des mutations constitutionnelles de ce gène sont rapportées chez des enfants présentant une déficience intellectuelle[94,95]. De plus, des mutations dans des gènes du complexe SWI/SNF sont désormais décrites dans un nombre croissant de tumeurs avec la description récente de mutations de *ARID1A* et *ARID1B* dans certains NB[96]. Ces observations justifient que des efforts majeurs soient désormais consacrés à ce mécanisme d'oncogenèse fréquemment impliqué en pathologie humaine.

L'identification de prédispositions héréditaires aux cancers de l'enfant est importante, tant pour l'enfant malade que pour sa famille.

Pour l'enfant malade, la connaissance d'une mutation constitutionnelle a une place de plus en plus importante dans les choix thérapeutiques, pouvant par exemple modifier les indications de radiothérapie chez les porteurs de mutations de *TP53*[25], orienter le choix des chimiothérapies en fonction de la résistance ou de la chimiosensibilité excessive, voire potentiellement prescrire une immunothérapie comme dans le cas des mutations bialléliques des gènes du système MMR[97]. Les analyses génétiques théranostiques émergent en oncologie. La meilleure compréhension des voies biologiques, l'identification de mutations constitutionnelle et somatique conduisent aujourd'hui vers une nouvelle aire de médecine de précision avec l'émergence des thérapies ciblées.

Pour la famille de l'enfant malade, l'identification d'une mutation constitutionnelle va permettre de proposer des tests génétiques ciblés dans sa fratrie et chez ses apparentés, de

mettre en place des mesures de surveillance et/ou de prévention des personnes porteuses et de rassurer les autres. De plus, il sera possible de discuter de la place du diagnostic prénatal et/ou préimplantatoire pour les personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle.

IV. Conclusion

Ce travail représente une première analyse méthodologique au sein de la cohorte Tumeur et Développement. Bien qu'il ne permette pas l'indentification de nouveaux syndromes de prédisposition aux cancers de l'enfant, il offre de nouvelles perspectives dans l'amélioration de la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans l'oncogenèse et la survenue d'anomalie du développement.

La fréquence des tumeurs embryonnaires et l'âge de diagnostic précoce rapportés dans cette étude confortent l'hypothèse d'un continuum entre anomalie du développement et oncogenèse. Ce travail descriptif et exploratoire permet de rapporter des associations tumeur-anomalie du développement bien décrites sur le plan phénotypique et moléculaire, mais permet également de détacher des présentations uniques et rares justifiant des explorations biologiques moléculaires complémentaires. L'étude des RMS en est un exemple parfait avec l'analyse d'exomes réalisée chez un enfant qui présentait un syndrome de Gorlin, un rhabdomyome et un RMS temporo-occipital, association peu décrite chez l'Homme. Il est prévu que la base de données TED puisse être incrémentée et se pérenniser au fil du temps. Sa vocation est de servir de support aux études moléculaires qui seront réalisées en fonction des hypothèses génétiques soulevées, tel que suggéré par le projet ExoCaRE dédié à l'étude des troubles mentaux associés à la survenue de tumeurs pédiatrique. L'hypothèse du mosaïcisme somatique dans le sous-groupe de patients présentant un RMS et une anomalie du développement de localisation anatomique commune est un second exemple.

Il s'agit d'une des plus grandes cohortes permettant l'enregistrement des cas pédiatriques associant une tumeur et une anomalie du développement. Cette collection nationale de données cliniques et biologiques est possible grâce au travail pluridisciplinaire effectué par l'ensemble des centres français. Des efforts restent à fournir pour inclure davantage de patients et apporter des informations précises sur les données individuelles,

familiales, génotypiques et phénotypiques. Un meilleur accès aux consultations d'oncogénétique pourrait permettre de limiter le biais lié au manque d'exhaustivité et faciliter la collection d'ADN constitutionnel. En effet, un prélèvement sanguin pour extraction d'ADN constitutionnel devrait être absolument discuté dans certaines associations évocatrices, telles que leucémie et troubles mentaux et du comportement ou néphroblastomes et malformations de l'appareil génito-urinaire. De même, la collection de données dans un registre international « cancer pédiatrique/anomalie(s) du développement » pourrait être utile pour améliorer nos connaissances de ces entités rares et faciliter la mise en place de consensus pour le suivi et le traitement de ces jeunes patients. Ces travaux réalisés en collaboration avec les oncologues pédiatres, les généticiens, les chirurgiens, les anatomopathologistes et les biologiques sont destinés aux patients et leur famille. Ils permettent dans certains cas d'adapter la prise en charge thérapeutique et la surveillance de l'enfant, mais aussi de proposer des tests génétiques ciblés chez les apparentés.

La révolution technologique que nous vivons actuellement avec le *Next Generation Sequencing* (*NGS*), l'analyse d'exome ou du génome entier (*whole genome*) sera à l'origine de la découverte d'un nombre croissant de nouveaux syndromes de prédispositions aux cancers de l'enfant. Il est important de favoriser le développement de l'identification de ces syndromes, mais il est indispensable de garder à l'esprit les principes éthiques d'autonomie, de bénéficience et de non-maléfience. Le défi des années à venir ne sera pas tant d'identifier ces facteurs génétiques que de déterminer les pénétrances des gènes, d'établir des recommandations de surveillance chez les apparentés indemnes. Les données générées par ces nouveaux outils de séquençage seront à l'origine de problèmes d'interprétation liés à la découverte de variants de signification inconnue, mais également d'incidentalomes à gérer en réunion de concertation pluridisciplinaire et en consultation avec les familles.

Références bibliographiques

1. Lacour, B. *et al.* Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev* 19, 173–81 (2010).

2. Desandes, E., Lacour, B. & Belot, A. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. *Pediatr Hematol Oncol* 30, 291–306 (2013).

3. Maris, J. & Denny, C. Focus on embryonal malignancies. *Cancer Cell* 2, 447–50 (2002).

4. Lacour, B., Goujon, S. & Guissou, S. Childhood cancer survival in France, 2000–2008. *Eur J Cancer Prev* 23, 449–57 (2014).

5. Marshall, G. M., Carter, D. R. & Cheung, B. B. The prenatal origins of cancer. *Nat. Rev. Cancer* 14, 277–289 (2014).

6. Re, G., Hazen-Martin, D., Sens, D. & Garvin, A. Nephroblastoma (Wilms' tumor): a model system of aberrant renal development. *Sem Diag Path* 11, 126–135 (1994).

7. Stocker, J. Hepatoblastoma. *Sem Diag Path* 11, 136–143 (1994).

8. Vogelstein, B. & Kinzler, K. Cancer genes and the pathways they control. *Nat. Med.* 10, 789–799 (2004).

9. Kinzler, K. & Vogelstein, B. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 386, 761–762 (1997).

10. Knudson, A. G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68, 820–823 (1971).

11. Strahm, B. & Malkin, D. Hereditary cancer predisposition in children: Genetic basis and clinical implications. *Int.J.Cancer* 2001–2006 (2006).

12. Cardis, E., Howe, G. & Ron, E. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J. Radiol. Prot.* 26, 127–140 (2006).

13. Gardner, M. J. *et al.* Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Bmj* 300, 423–429 (1990).

14. Doll, R. The Seascale cluster: a probable explanation. *Br. J. Cancer* 81, 3 (1999).

15. Hatch, E., Palmer, J. & Titus-Ernstoff, L. Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *JAMA* 280, 630–634 (1998).

16. Rudant, J., Menegaux, F. & Leverger, G. Household Exposure to Pesticides and Risk of Childhood Hematopoietic Malignancies: The ESCALE Study (SFCE). *Environ. Health Perspect.* 115, 1787–1793 (2007).

17. God, J. M. & Haque, A. Burkitt Lymphoma: Pathogenesis and Immune Evasion. *J. Oncol.* 2010, 1–14 (2010).

18. Greaves, M. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 349, 344–349 (1997).

19. Ajrouche, R., Rudant, J. & Orsi, L. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and indicators of early immune stimulation: the Estelle study (SFCE). *Br. J. Cancer* 112, 1017–1026 (2015).

20. Kinlen, L., Dickson, M. & Stiller, C. Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Seliafield nuclear site. *Bmj* 310, 763–768 (1995).

21. Dziurzynski, K., Chang, S. M., Heimberger, A. B. & the HCMV and Gliomas Symposium. Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma. *Neuro-Oncol.* 14, 246–255 (2012).

22. Zhang, J. *et al.* Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N. Engl. J. Med.* 373, 2336–2346 (2015).

23. Horowitz, J. M. *et al.* Frequent inactivation of the retinoblastoma anti-oncogene is restricted to a subset of human tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87, 2775–2779 (1990).

24. Knudson, A. Antioncogenes and human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10914–10921 (1993).

25. Bougeard, G. *et al.* Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J. Clin. Oncol.* 33, 2345–2352 (2015).

26. Varley, J., Evans, D. & Birch, J. Li-Fraumeni syndrome-a molecular and clinical review. *Br. J. Cancer* 76, 1–14 (1997).

27. Nigro, J. M. & Baker, S. J. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 342, 705–708 (1989).

28. Giaccia, A. & Kastan, M. The complexity of p53 modulation: emerging patterns from divergent signals. *Genes Dev* 12, 2973–2983 (1998).

29. Wimmer, K. & Kratz, C. P. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica* 95, 699–701 (2010).

30. Lavoine, N., Colas, C. & Muleris, M. Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: clinical description in a French cohort. *J. Med. Genet.* 52, 770–778 (2015).

31. Wimmer, K., Kratz, C. P. & Vasen, H. F. A. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'Care for CMMRD'. *J. Med. Genet.* 51, 355–365 (2014).

32. Foulkes, W. & Bahubeshi, A. Extending the phenotypes associated with DICER1 mutations. *Hum Mutat* 32, 1381–4 (2011).

33. Hill, D. A. *et al.* DICER1 Mutations in Familial Pleuropulmonary Blastoma. *Science* 325, 965–965 (2009).

34. Slade, I., Bacchelli, C. & Davies, H. DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J. Med. Genet.* 48, 273–278 (2011).

35. Taylor, M. D., Liu, L. & Raffel, C. Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma. *Nat. Genet.* 31, 306–310 (2002).

36. Brugieres, L., Pierron, G. & Chompret, A. Incomplete penetrance of the predisposition to medulloblastoma associated with germ-line SUFU mutations. *J. Med. Genet.* 47, 142–144 (2010).

37. Bourdeaut, F. *et al.* Frequent hSNF5/INI1 Germline Mutations in Patients with Rhabdoid Tumor. *Clin. Cancer Res.* 17, 31–38 (2011).

38. Wang, X., Haswell, J. R. & Roberts, C. W. M. Molecular Pathways: SWI/SNF (BAF) Complexes Are Frequently Mutated in Cancer- Mechanisms and Potential Therapeutic Insights. *Clin. Cancer Res.* 20, 21–27 (2014).

39. Narod, S. A., Hawkins, M. M., Robertson, C. M. & Stiller, C. A. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am. J. Hum. Genet.* 60, 474 (1997).

40. Altmann, A. E., Halliday, J. L. & Giles, G. G. Associations between congenital malformations and childhood cancer. A register-based case-control study. *Br. J. Cancer* 78, 1244 (1998).

41. Nishi, M., Miyake, H. & Takeda, T. Congenital malformations and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 34, 250–4 (2000).

42. Merks, J. H. M., Caron, H. N. & Hennekam, R. C. M. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am. J. Med. Genet. A.* 134A, 132–143 (2005).

43. Agha, M. M. *et al.* Congenital abnormalities and childhood cancer: A cohort record-linkage study. *Cancer* 103, 1939–1948 (2005).

44. Merks, J. H. *et al.* Prevalence and patterns of morphological abnormalities in patients with childhood cancer. *JAMA* 299, 61–69 (2008).

45. Carozza, S. E., Langlois, P. H., Miller, E. A. & Canfield, M. Are Children With Birth Defects at Higher Risk of Childhood Cancers? *Am. J. Epidemiol.* 175, 1217–1224 (2012).

46. Janitz, A. E., Neas, B. R. & Campbell, J. E. Childhood cancer in children with congenital anomalies in Oklahoma, 1997 to 2009: Cancer in Children with Congenital Anomalies. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 106, 633–642 (2016).

47. Riccardi, V. & Sujansky, E. Chromosomal imbalance in the Aniridia-Wilms'Tumor Association: 11p Interstitial Deletion. *Pediatrics* 61, (1978).

48. Buckler, A. J., Pelletier, J., Haber, D. A., Glaser, T. & Housman, D. E. Isolation, characterization, and expression of the murine Wilms' tumor gene (WT1) during kidney development. *Mol. Cell. Biol.* 11, 1707–1712 (1991).

49. Haber, D. & Buckler, A. WT1 a novel tumor suppressor gene inactivated in Wilms' tumor. *New Biol* 4, 97–106 (1992).

50. Nava, C. & Hanna, N. Cardio - facio - cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RASMAPK signalling pathway genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J. Med. Genet.* 44, 763–771 (2007).

51. Gripp, K. Tumor predisposition in Costello syndrom. *Am. J. Med. Genet.* 15;137, 72–7 (2005).

52. Martinelli, S. & McDowell, H. RAS signaling dysregulation in human embryonal Rhabdomyosarcoma. *Genes. Chromosomes Cancer* 48, 975–982 (2009).

53. Bentires-Alij, M., Paez, J. & David, F. Activating Mutations of the Noonan Syndrome-Associated SHP2PTPN11 Gene in Human Solid Tumors and Adult acute myelogenous Leukemia. *Cancer Res* 64, 8816–20 (2004).

54. Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Lacour, B. & Kaatsch, P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 103, 1457–1467 (2005).

55. Scotting, P. J., Walker, D. A. & Perilongo, G. Childhood solid tumours: a developmental disorder. *Nat. Rev. Cancer* 5, 481 (2005).

56. Vogelstein, B. *et al.* Cancer Genome Landscapes. *Science* 339, 1546–1558 (2013).

57. Chmielecki, J., Bailey, M. & He, J. Genomic Profiling of a Large Set of Diverse Pediatric Cancers Identifies Known and Novel Mutations across Tumor Spectra. *Cancer Res.* 77, 509–519 (2017).

58. Listernick, R., Charrow, J., Greenwald, M. & Esterly, N. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 114, 788–792 (1989).

59. Guha, A. Ras activation in astrocytomas and neurofibromas. *Can J Neurol Sci* 25, 267–281 (1998).

60. Brioude, F., Lacoste, A. & Netchine, I. Beckwith-Wiedemann Syndrome: Growth Pattern and Tumor Risk according to Molecular Mechanism, and Guidelines for Tumor Surveillance. *Horm. Res. Paediatr.* 80, 457–465 (2013).

61. Dumoucel, S., Gauthier-Villars, M. & Stoppa-Lyonnet, D. Malformations, genetic abnormalities and Wilms Tumors. *Pediatr. Blood Cancer* 61, 140–144 (2014).

62. Magalhaes, I., Splendore, A. & Emerenciano, M. GATA1 mutations in acute leukemia in children with Down syndrome - Cancer Genetics and Cytogenetics. *Cancer Genet Cytogenet* 166, 112–6 (2006).

63. Satgé, D., Sasco, A. & Carlsen, N. A Lack of neuroblastoma in Down syndrome: a study from 11 European countries. *Cancer Res* 58, 448–52 (1998).

64. Hasle, H., Clemmensen, I. & Mikkelsen, M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 15, 165–169 (2000).

65. Matsui, I., Tanimura, M. & Kobayashi, N. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 72, 2746–2754 (1993).

66. Pollack, I. & Mulvihill, J. Special issues in the management of gliomas in children with neurofibromatosis 1. *J Neurooncol* 28, 257–268 (1996).

67. Listernick, R., Charrow, J., Greenwald, M. & Mets, M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr* 125, 63–66 (1994).

68. Wong-Siegel, J. R. *et al.* Congenital neurodevelopmental anomalies in pediatric and young adult cancer. *Am. J. Med. Genet. A.* 173, 2670–2679 (2017).

69. Mili, F., Lynch, C. & Khoury, M. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. A record linkage study, Iowa 1983-1989. *Am J Epidemiol* 137, 639–44 (1993).

70. Schumacher, R., Mai, A. & Gutjahr, P. Association of rib anomalies and malignancy in childhood. *Eur J Pediatr* 151, 432–434 (1992).

71. Merks, J., Smets, A. & Van Rijn, R. Prevalence of rib anomalies in normal Caucasian children and childhood cancer patients. *Eur J Med Genet* 48, 113–129 (2005).

72. Zierhut, H., Murati, M., Holm, T., Hoggard, E. & Spector, L. G. Association of rib anomalies and childhood cancers. *Br. J. Cancer* 105, 1392–1395 (2011).

73. Breslow, N. & Beckwith, J. Epidemiological features of Wilms' tumor results of the National Wilms' Tumor Study. *J Natl Cancer Inst* 68, 429–436 (1982).

74. Martínez-Estrada, O. M., Lettice, L. A. & Essafi, A. Wt1 is required for cardiovascular progenitor cell formation through transcriptional control of Snail and E-cadherin. *Nat. Genet.* 42, 89–93 (2010).

75. Johnson, K. J., Lee, J. M. & Ahsan, K. Pediatric cancer risk in association with birth defects: A systematic review. *PLOS ONE* (2017).

76. Shimada, H., Ambros, I. & Dehner, L. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 86, 364–372 (1999).

77. Oberlin, O. & Habrand, J. Ewing's sarcoma: towards a common protocol for adults and children. *Cancer Radiother* 4, 141s–144s (2000).

78. Feugeas, O., Guriec, N. & Babin-Boilletot, A. Loss of heterozygosity of the RB gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 14, 467–472 (1996).

79. Miller, C., Aslo, A. & Won, A. Alterations of the p53, Rb and MDM2 genes in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 122, 559–565 (1996).

80. Kratz, C. P., Rapisuwon, S., Reed, H., Hasle, H. & Rosenberg, P. S. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 157, 83–89 (2011).

81. Crucis, A. & Richer, W. Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I : A national historical cohort. *Pediatr. Blood Cancer* 62, 1733–8 (2015).

82. Malric, A. & Defachelles, A. Fanconi anemia and solid malignancies in childhood : a national retrospective study. *Pediatr. Blood Cancer* 62, 463–70 (2015).

83. Evans, D. G. *et al.* Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J. Med. Genet.* 30, 460–464 (1993).

84. Shanley, S. & Ratcliffe, J. Nevoid basal cell carcinoma syndrome : review of 118 affected individuals. *Am. J. Med. Genet.* 15;50, 282–90 (1994).

85. Hettmer, S. *et al.* Myogenic tumors in nevoid Basal cell carcinoma syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 37, 147 (2015).

86. Taeubner, J., Brozou, T. & Qin, N. Congenital embryonal rhabdomyosarcoma caused by heterozygous concomitant PTCH1 and PTCH2 germline mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* 26, 137–142 (2018).

87. Shern, J. F. *et al.* Comprehensive Genomic Analysis of Rhabdomyosarcoma Reveals a Landscape of Alterations Affecting a Common Genetic Axis in Fusion-Positive and Fusion-Negative Tumors. *Cancer Discov.* 4, 216–231 (2014).

88. Hahn, H. & Wojnowski, L. Rhabdomyosarcomas and radiation hypersensitivity in a mouse model of Gorlin syndrome. *Nat. Med.* 4, 619–22 (1998).

89. Pansuriya, T. C. *et al.* Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat. Genet.* 43, 1256–1261 (2011).

90. Bourdeaut, F. & Hérault, A. Mosaicism for oncogenic G12D KRAS mutation associated with epidermal nevus, polycystic kidneys and rhabdomyosarcoma. *J. Med. Genet.* 47, 859–862 (2010).

91. Trochet, D. & O'Brien, L. PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 76, 421–426 (2005).

92. Boissy, R. & Nordlund, J. Molecular basis of congenital hypopigmentary disorders in humans a review. *Pigment Cell Res* 10, 12–24 (1997).

93. Varan, A. & Sen, H. Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood. *Clin. Genet.* 89, 341–5 (2016).

94. Tsurusaki, Y. & Okamoto, N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat. Genet.* 18;44, 376–8

95. Hoyer, J. *et al.* Haploinsufficiency of ARID1B, a Member of the SWI/SNF-A Chromatin-Remodeling Complex, Is a Frequent Cause of Intellectual Disability. *Am. J. Hum. Genet.* 90, 565–572 (2012).

96. Sausen, M. & Leary, R. Integrated genomic analyses identify ARID1A and ARID1B alterations in the childhood cancer neuroblastoma. *Nat. Genet.* 45, 12–17 (2013).

97. Westdorp, H., Kolders, S. & Hoogerbrugge, N. Immunotherapy holds the key to cancer treatment and prevention in constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) syndrome. *Cancer Lett* 403, 159–164 (2017).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée si j'y manque.

Cancers pédiatriques et anomalies du développement : recensement national et analyse de ces associations dans la base Tumeur Et Développement (TED)

Résumé : La plupart des cancers pédiatriques représentent, à la différence des tumeurs de l'adulte, des accidents du développement et de la mise en place des différents tissus et organes plus que des accidents liés au vieillissement ou au renouvellement tissulaire.
L'étude Tumeur Et Développement (TED) s'est constituée sur un enregistrement national prospectif et rétrospectif de cas pédiatriques associant un cancer et une anomalie congénitale ou du développement. De juin 2013 à octobre 2017, 662 enfants ont été inclus dans la base TED par 27 centres médico-chirurgicaux français. Les données concernant la tumeur et l'anomalie du développement étaient disponibles pour 566 enfants. Les tumeurs les plus fréquentes étaient les tumeurs du SNC (19,3%), les leucémies (17,8%) et les néphroblastomes (15,7%) ; répartition différente de celle rapportée par le Registre Nationale des Cancers de l'Enfant. Un âge précoce au diagnostic tumoral était rapporté, 4,3 ans *vs* 5 ans dans la population pédiatrique générale. Certaines associations syndromiques sont bien définies sur le plan phénotypique et moléculaire (neurofibromatose de type et gliome des voies optiques, syndrome de Beckwith-Wiedemann et néphroblastome, trisomie 21 et leucémie). D'autres sont moins évidentes et suggèrent deux explications à la survenue conjointe d'une anomalie du développement et d'une tumeur ; un mosaïcisme somatique (rhabdomyosarcome vésical et hypospadias) ou une origine embryonnaire commune (neuroblastome, dépigmentation cutanée et piébaldisme). Seuls 46,3% des patients ont bénéficié d'une consultation de génétique. TED constitue une des études de données les plus importantes recensant les associations tumeurs et anomalies du développement dans la population pédiatrique. Elle représente une collection de données précieuses pour la description de nouveaux mécanismes impliqués dans l'oncogenèse et la survenue de malformations.

Pediatric cancer and congenital abnormalities: a population based registry of the Tumeur et Développement (TED) database

Abstract: Most of the cancers arising in early childhood result from the embryonic layers and represent, unlike the adults tumors, developmental and implementation accidents of various tissues more than accidents bound to ageing or tissue turnover. Launched in June 2013, the TED (Tumeur Et Développement) study is a national, prospective and retrospective registration of cases combining a pediatric cancer and congenital abnormalities. A data extraction has been performed and the clinical characteristics of these patients are here depicted. From June 2013 to October 2017, 662 patients have been enrolled in the TED database by 27 French medical centres. Data concerning both developmental abnormalities and tumors were available for 566 patients. The most frequent tumors were CNS tumors (19.3%), leukemias (17.8%) and nephroblastomas (15.7%), which were different from that that described by the National Registry of Childhood Cancers. An early cancer diagnoses compared to median age of pediatric cancer occurrence was recorded (4.3 *vs* 5 years old). Despite the evidence of the already known associations, (type 1 neurofibromatosis and optic glioma, Beckwith-Wiedemann syndrome and nephroblastoma, Down syndrome and leukemia), new interesting associations were found highlighting common embryonic origin (ie rhabdomyosarcoma and musculoskeletal abnormalities), somatic mosaicisms (ie bladder rhabdomyosarcoma and hypospadias). Only 46.3 % of the patients recorded in the database benefited from a genetic counseling. TED is one of the most important and exhaustive national study reporting associations of congenital abnormalities with pediatric cancers. It represents a key collection for describing new mechanisms and genetic pathways involved in tumorigenesis and malformations.