

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 222

**ANOMALIES CONGENITALES ET CANCERS DE L'ENFANT :
EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE
ET D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE RABAT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Asmaa BOUDINA
Née le 28 Juin 1992 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer – Enfant – Anomalie congénitale – Prédisposition.

JURY

Mr. M. KHATTAB
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. A. KILI
Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. A. MDAGHRI ALAOUI
Professeur de Pédiatrie

Mme. L. HESSISSEN
Professeur de Pédiatrie

Mme. M. EL KABABRI
Professeur de Pédiatrie

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي
تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie

Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAI ABDELAH*

Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jilil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie

(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

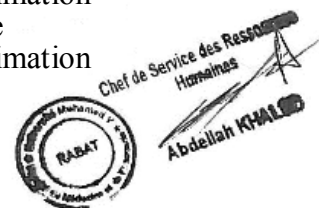
Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADÏ Mina
Pr. AMRANI HANCHÏ Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHÏ Jihane
Pr. BELKHADÏR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKÏRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHÏA Mohammed*
Pr. BOUATÏA Mustapha
Pr. BOUABÏD Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAÏB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINÏ Nouzha*
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Najwa
Pr. ELFATEMÏ Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTÏ Jaouad
Pr. EL JOUDÏ Rachid*
Pr. EL KABABRÏ Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORACHÏ Alae
Pr. EN-NOUALÏ Hassane*
Pr. ERRGUÏG Laila
Pr. FIKRÏ Meryim
Pr. GHFÏR Imade

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**



Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISI Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

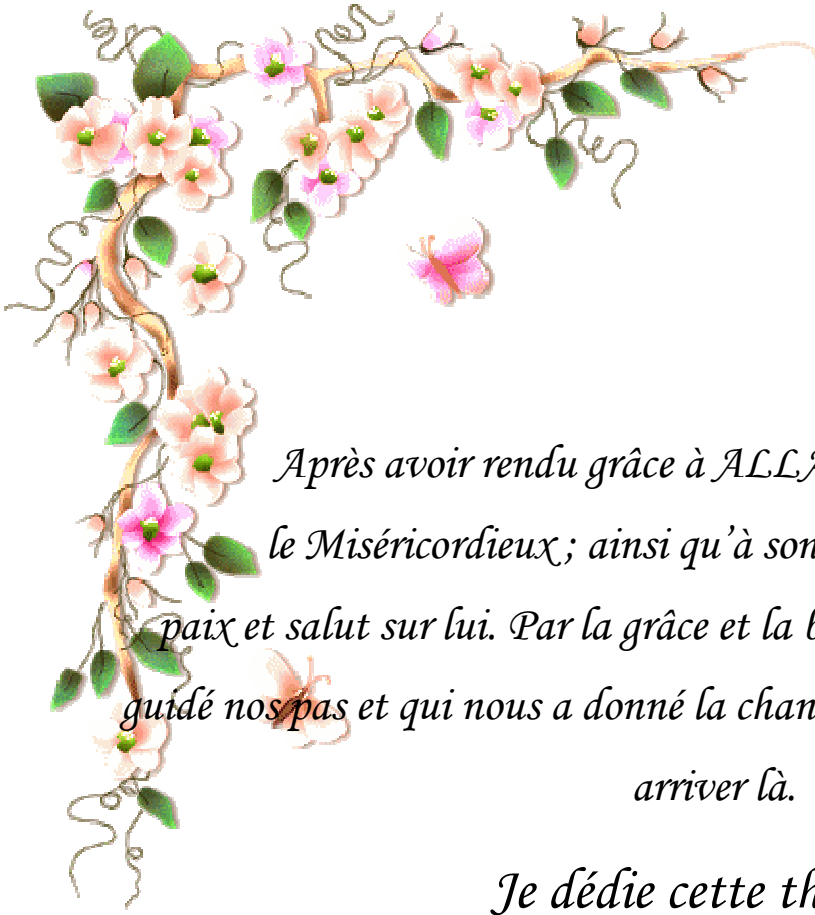
*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces





*Après avoir rendu grâce à ALLAH le tout Puissant,
le Miséricordieux; ainsi qu'à son prophète Mohamed,
paix et salut sur lui. Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours
guidé nos pas et qui nous a donné la chance et la force d'étudier et d'en
arriver là.*

Je dédie cette thèse...



A ma très chère mère Aouatif IDRISSI

Tu as toujours été pour moi une source de motivation, de persévérance et de dévouement. Tes conseils et tes encouragements étaient ma source de lumière dans ce parcours si difficile.

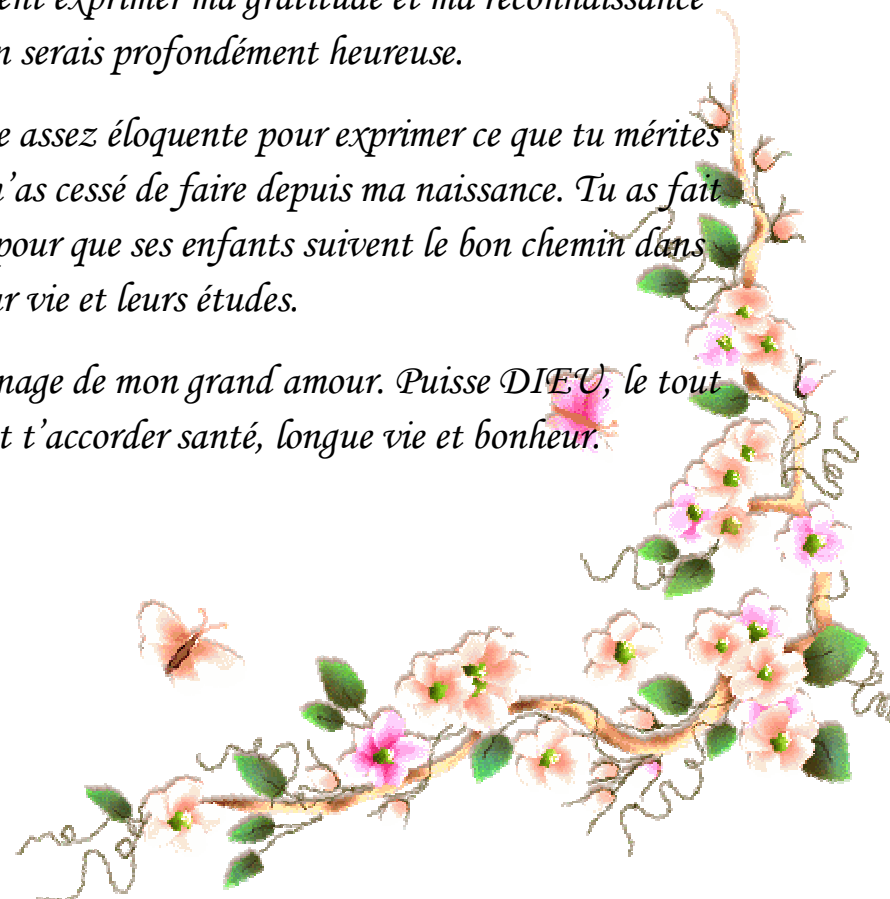
C'est grâce à toi que j'ai pu réaliser mon rêve d'être médecin... Ta patience, ta force, et ton amour m'ont permis de réussir. Sans toi je ne pouvais guère arriver là où je suis.

Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien non seulement mes études mais aussi ma vie.

Si seulement mes mots pouvaient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers toi, j'en serais profondément heureuse.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de faire depuis ma naissance. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour. Puisse DIEU, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.





A ma très chère sœur Salma

A travers ce travail je t'exprime tout mon amour et mon affection.

Sans ta présence ma vie n'aurait pas eu le même goût.

*Je te remercie pour ton soutien, ton amour et tes encouragements qui
m'ont toujours comblé.*

Je te souhaite la réussite dans ta vie personnelle et professionnelle

J'espère que tu sois aujourd'hui fière de moi.





A Mon cher Frère, MOUAD

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers toi mon cher.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur
qu'il faut pour te combler.*

Merci pour ton soutien moral et tes encouragements.

A toi je dédie cette thèse.





A ma chère Ouarda

*Tu as toujours été là pour moi. Ta confiance en moi, ton écoute
et tes encouragements m'ont été d'une grande aide.
Je te dédie ce travail en te souhaitant une vie pleine de bonheur.*





*A mes chers amis Mohamed Amine Boulahdid,
Mohamed El Outmani, Imane Dekkan, Meryem Bougataya et
Selma Bourjila*

*En souvenir des moments les plus spéciales, ceux du bonheur et de
tristesse, vous étiez là pour m'entourer par votre amitié.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection
et de mes sentiments les plus distingués avec mes vœux
de bonheur et de bonne santé.*





Remerciements





A Notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur

MOHAMED KHATTAB

Professeur de pédiatrie

Hôpital d'enfant –RABAT

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant
la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous prions de bien vouloir, cher Maître,
accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance pour le grand
honneur que vous nous faites en présidant notre thèse*





A Notre maître, Rapporteur de thèse

Madame le Professeur

AMINA KILI

Professeur de pédiatrie

Hôpital d'enfant –RABAT

Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve.

Nous souhaitons être digne de cet honneur.

Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en cours .

*Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien
lors de la réalisation de cette thèse.*

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse

*Considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités
scientifiques et humaines..*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner
notre profonde gratitude*





A Notre maître et juge de thèse,

Madame le Professeur

MDAGHRI ALAOUI ASMAA

Professeur de pédiatrie

Hôpital d'enfant –RABAT

*Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité
de votre accueil. Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger notre travail. C'est pour
nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*





À Notre maître et juge de thèse

Madame le professeur HESSISEN LEILA

Professeur de pédiatrie

Hôpital d'enfant –RABAT

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury.

*Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de
l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande
reconnaissance et de notre profond respect*





À notre maître et juge de thèse
Madame EL KABABRI MARIA
Professeur de pédiatrie
Hopital d'enfant - Rabat

Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail.

*Votre soutien tout au long de la période de notre sujet
de thèse était de grand apport.*

Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements





Sommaire



LISTE DES ABREVIATIONS :

AC	: Anomalie congénitale
AMP	: Agénésie métacarpo phalangienne
ATCD	: Antécédents
AFP	: Alphafoetoprotéine
AT	: Ataxie télangiectasies
ATM	: Ataxia telangiectasia mutated
APC	: Adenomatous polyposis coli
BCC	: Carcinome basocellulaire
BW	: Beckwith Wiedemann
CMMRD	: Congenital mismatch repair deficiency syndrome
DIP	: Déficits immunitaires primitifs
FLP	: Fente Labio Palatine
GSH	: Glutathion
HHC	: Hemi hypertrophie corporelle
HTC	: Hypothyroïdie congénitale
LC	: Lymphœdème congénital
LNH	: Lymphome non hodgkinien
MS	: Mafucci syndrome
NBN	: Nibrin

NER	: Nucléotide excision repair
NF1	: Neurofibromatose type 1
PAF	: Polypose adénomateuse familiale
PWS	: Prader Willi syndrome
RAS	: Rien à signaler
RTS	: Rothmund Thomson syndrome
SHOP	: Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique
SMD	: Syndrome myélodysplasique.
SCC	: Carcinome spinocellulaire
T21	: Trisomie 21
UV	: Ultra-violet
WAGR	: Wilms tumor, Aniridie, Genital abnormalities, Retard mental
XP	: Xéroderma pigmentosum
XPV	: Xéroderma pigmentosum variant

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : enfant porteur de trisomie 21

Figure 2 : tâches café au lait de grande taille chez un patient ayant la NF1

Figure 3 : tâches café au lait de petite taille chez un enfant ayant la NF1

Figure 4 : Télangiectasies conjonctivales chez un enfant ayant une AT

Figure 5 : faciès particulier du syndrome de Bloom avec une base large du nez

Figure 6 : Grandes tâches hyperpigmentées chez un nourrisson de 10mois ayant le Bloom syndrome

Figure 7 : aspect vieilli chez un garçon de 13ans. On note les sourcils épars et dépigmentés au niveau de leurs extrémités externes.

Figure 8 : Poïkilodermie chez le même patient ainsi que l'aspect vieilli de la main.

Figure 9 : Bifidité du pouce gauche.

Figure 10 : hémangiome sous cutané de la face chez un enfant ayant un syndrome de Mafucci

Figure 11 : Elargissement du poignet chez une fillette ayant le syndrome de Mafucci.

Figure 12 : Enchondromes donnant un aspect en chapelet costal

Figure 13 : Déformation des membres inférieurs

Figure 14 : alopecie totale

Figure 16 : agénésie métacarpo-phalangienne

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Observations

Tableau2 : répartition des types de cancer selon l'AC :

Tableau 3 : associations AC et cancers les plus fréquentes

Tableau 4 : associations AC et cancers de notre série

Tableau 5: Epidémiologie des tumeurs rencontrées dans la NF1

Tableau 6 : Critères majeurs et mineurs pour le diagnostic clinique du syndrome de Wiedemann Beckwith et leur fréquence

Tableau 7 : Risque tumoral dans le BWS : résumé des différentes séries.

Tableau 8 : malformations décrites dans l'AF.

Tableau 9 : Différents types des lymphoedèmes primaires et leurs caractéristiques cliniques

Tableau 10 : Eléments clinico-biologiques de suspicion d'une mutation germinale de GATA2 dans les LAM et les SMD familiaux :

Tableau 11: Caractéristiques biologiques des différents types de rachitisme

Tableau 12 : Eléments diagnostic du syndrome de PW

TABLE DES MATIÈRES

I- I-INTRODUCTION:	2
II- MATERIELS ET METHODES :	4
A- Limites et contraintes :.....	5
B- Exemple d'une fiche d'exploitation :	5
C- Observations :.....	6
III- RESULTATS :	20
A- Description générale :.....	20
1- Incidence :.....	20
2- L'âge :.....	20
3- Sexe ratio :.....	20
4- Consanguinité :	21
5- Les antécédents familiaux :	22
6- Répartition des anomalies congénitales :	23
7- Répartition des types de cancers :.....	25
8- Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'anomalie congénitale :.....	26
9- Evolution :	27
B- Description par groupe d'AC :	28
1- Trisomie 21 :.....	28
1 - 1. Types de cancer chez les cas de trisomie 21 :.....	28
1 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'AC chez les cas de Trisomie 21 :.....	29

2- La Neurofibromatose type 1 (NF1) :	29
2 - 1. Types de cancers chez les patients ayant une NF1 :	29
2 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'anomalie congénitale chez les cas de la NF1 :	30
3- Les déficits immunitaires primitifs :	31
3 - 1. Types de cancer chez les cas de DIP :	31
3 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'AC chez les cas des DIP :	32
3 - 3. Type de cancer en fonction du type de DIP :	32
4- Le Xéoderma pigmentosum :	33
4 - 1. Types de cancers chez les cas du XP :	33
4 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'anomalie congénitale chez les cas du XP :	33
5- L'hémihypertrophie corporelle :	34
5 - 1. Types de cancers chez les patients ayant une HHC :	34
5 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'AC chez les cas de HHC :	34
6- Syndrome de Rothmund Thomson :	35
6 - 1. Types de cancer dans les cas du syndrome de Rothmund Thomson :	35
6 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'AC chez les cas du syndrome de RT :	35
7- Autres :	36
7 - 1. Types de cancers dans les autres cas :	36
IV- DISCUSSION ET REVUE DE LITTÉRATURE :	38
A- Discussion générale :	38
B : Principales anomalies congénitales associées au cancer :	42

1- Anomalies congénitales connues prédisposant aux cancers :	42
1 - 1. La trisomie 21::	42
1 - 2. La neurofibromatose type 1:	47
1 - 3. Le Xéoderma Pigmentosum :	52
1 - 4. Les déficits immunitaires primitifs:	54
a) L'ataxie télangiectasies:	54
b) Le syndrome de Bloom:	60
c) Syndrome de Nijmegen :	63
1 - 5. L'hémihypertrophie corporelle :	66
1 - 6. Le syndrome de Beckwith Wiedemann :	67
1 - 7. Le syndrome de Rothmund Thomson:	71
1 - 8. L'Anémie de Fanconi :	75
1 - 9. La polypose adénomateuse familiale (syndrome de Turcot) :	82
1 - 10. Le WAGR syndrome :	84
1 - 11. CMMRD syndrome:	85
1 - 12. Syndrome de Maffucci :	88
1 - 13. Le lymphoedème congénital :	92
2- Anomalies congénitales non connues prédisposant aux cancers :	96
2 - 1. La fente labiopalatine :	96
2 - 2. Les rachitismes :	96
2 - 3. Syndrome de Prader Willi:	101
2 - 4. L'hypothyroïdie congénitale :	103
2 - 5. Déficit en G6PD :	105

2 - 7. Agénésie métacarpo-phalangienne :	107
2 - 8. Strabisme congénital :	108
V- CONCLUSION :	113
RESUMES	115
BIBLIOGRAPHIE	119



Introduction



I- INTRODUCTION:

L'association anomalies congénitales et cancer n'est pas rare et bien connue. De nombreuses publications décrivent des anomalies et des syndromes de prédisposition aux cancers de l'enfant. Certaines anomalies congénitales prédisposent à des cancers particuliers, nous citons comme exemple la trisomie 21 qui est associée à la leucémie aigue, le syndrome de Bekwith Wiedemann associé au néphroblastome, l'ataxie télangiectasie associée au lymphome...

Plusieurs études ont décrit un risque élevé de développer un cancer chez les individus ayant une anomalie congénitale par rapport à la population appariée [1-2] avec un ratio de 5,8 selon Agha. M. et al. [3].

Un lien de causalité a été mis en évidence expliquant ainsi le lien entre les anomalies congénitales et les cancers, basé essentiellement sur des anomalies génétiques comme les mutations conduisant à un défaut de réparation de l'ADN ou des anomalies chromosomiques, permettant ainsi une meilleure compréhension du développement du cancer chez cette population pédiatrique. Certaines associations d'anomalies ou de malformations congénitales restent fortuites et sans lien probable de causalité avec le cancer.

Objectifs:

- 1- Recenser les cas** associant anomalie congénitale et cancer colligés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Rabat :
 - ➔ Estimer approximativement la fréquence des patients ayant une association anomalie congénitale et cancer parmi l'ensemble des patients suivi pour un cancer au SHOP.
 - ➔ Estimer approximativement la fréquence des anomalies congénitales prédisposant au cancer
- 2- Attirer l'attention** sur la nécessité d'une prise en charge adaptée à certains groupes de patients.
- 3- Initier un registre** de patients portant une anomalie congénitale associée au cancer et l'intégrer au système informatique d'archivage des patients.

II- MATERIELS ET METHODES :

Notre travail est une étude rétrospective du dossier médical des patients ayant un cancer associé à une anomalie congénitale et traités au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat. La période d'étude est étalée sur 18 ans allant de 2000 à 2017. Les informations ont été recueillies selon une fiche d'exploitation préétablie.

La liste des patients a été obtenue à travers :

- 1- Le registre informatique d'archivage qui ressort les patients par leur nom, leur numéro d'archivage ou leur diagnostic de cancer. Les anomalies associées ne sont pas constamment incluses comme mots clés.
- 2- Les travaux de thèse ou sujets de mémoire portant sur des pathologies associées au cancer : Trisomie 21, déficits immunitaires, Ataxie-télangiectasie, neurofibromatose...
- 3- Une fiche à renseigner a été donnée aux médecins séniors du shop pour pouvoir ressortir des cas qu'ils avaient en mémoire à travers l'anomalie congénitale et qui n'auraient pas été enregistrés dans le registre comme tels.

A- Limites et contraintes :

- a) L'enregistrement des patients se fait par leur diagnostic de cancer.
- b) Le registre informatique des patients n'intègre pas souvent l'anomalie congénitale associée au cancer.
- c) Dossiers non disponibles.
- d) Patients perdus de vue ou référés à un autre établissement.
- e) Dans certains cas, le diagnostic de l'anomalie congénitale n'est pas basé sur des critères précis.

B- Exemple d'une fiche d'exploitation :

Nom/Prénom :

Date de naissance :

Numéro d'archivage du dossier :

Origine géographique :

Date de prise en charge:

Consanguinité des parents : / Cas similaire dans la famille :

Type du cancer ou la tumeur :

Anomalie congénitale :

Antécédents familiaux d'AC ou de cancer :

Age au diagnostic du cancer :

Age au diagnostic de l'AC :

Evolution sous traitement :

C- Observations :

Tableau1 :

Ceci est un tableau regroupant tous les cas étudiés des patients ayant un cancer et une anomalie congénitale associés.

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
Xéroderma pigmentosum (XP)									
1	F	frère: XP décédé	oui (1°)	9	carcinome épidermoïde	XP	bas âge*	8	traitement palliatif
2	M	RAS	non	3	carcinome épidermoïde	XP	bas âge	2	référé
3	F	RAS	oui (1°)	13	carcinome épidermoïde	XP	bas âge	12	perdue de vue (depuis 2014) non joignable
4	F	RAS	non	13	carcinome épidermoïde Lymphome médiastinal	XP	bas âge	12	rémission

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
5	M	RAS	oui (1°)	14	carcinome épidermoïde	XP	2	12	rémission
Neurofibromatose type 1 (NF1)									
6	M	mère: NF1 2 Frère et 1 soeur: TCL	non	13	tum cérébrale: astrocytome	NF1	13	0	rémission
7	M	RAS	non	7	gliome des voies optiques	NF1	6mois	6ans 6mois	rémission
8	F	sœur: tm cérébrale (décédée) frère: leucémie (décédé)	non	5	tm cérébrale: médullo-blastome	NF1	5	0	rémission
9	F	RAS	non	4	tm cérébrale: gliome des voies optiques	NF1	4	0	perdue de vue non joignable
10	M	RAS	non	13	tm cérébrale: astrocytome des voies optiques	NF1	13	0	persistance du processus lésionnel

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
11	F	RAS	non	14	gliome du tronc cérébral	NF1	14	0	stable
12	F	Père: NF1	non	11	LAM 4	NF1	1	10	décès
13	M	RAS	non	3	Rhabdo-myosarcome jugale	NF1	3	0	décès
Déficits immunitaires primitifs (DIP)									
14	F	RAS	non	10	LAM	Syndrome de Bloom: Retard de croissance Déficit immunitaire Télangiectasie TCL	10 mois	9 ans et 2 mois	décès en cours de chimiothérapie

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
15	M	frère et sœur symptomatiques non diagnostiqués AT	oui (1°)	5	LAL	ataxie télangiectasies	5ans 6mois	-6mois**	décès en cours de chimiothérapie
16	M	RAS	non	10	Lymphome de Burkitt	ataxie télangiectasies	10	0	décès en cours de chimiothérapie
17	F	sœur: ataxie télangiectasies mère: cancer du sein	oui (1°)	6	Lymphome T médiastinal	ataxie télangiectasies	6	0	décès en cours de chimiothérapie
18	M	RAS	oui (1°)	7	Lymphome de Burkitt	déficit en IgA	7	0	rémission
19	F	RAS	oui (1°)	7ans 6mois	Lymphome Hodgkinien médiastinal	syndrome de Nijmegen: Microcéphalie Retard de croissance Déficit immunitaire	5ans 6mois	2	rémission
Trisomie 21									
20	M	RAS	non	3	LAL B	Trisomie 21	naissance	0	rémission

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
21	F	RAS	non	15	LAL B	Trisomie 21	naissance	15	rechute
22	M	RAS	non	12	Lymphome de Burkitt	Trisomie 21	naissance	12	rémission
23	M	RAS	non	10	Lymphome de Burkitt abdominal	Trisomie 21	naissance	10	décès en cours de chimiothérapie
24	F	RAS	non	4	LAL B	Trisomie 21	naissance	4	rémission
25	M	RAS	non	2	LAM 7	Trisomie 21	naissance	2	rémission
26	M	RAS	non	1	LAL B	Trisomie 21	naissance	1	rémission
27	M	RAS	non	2	LAM 7	Trisomie 21	naissance	2	décès en cours de chimiothérapie
28	M	RAS	non	15	LAL 1	Trisomie 21	naissance	15	rémission
29	M	RAS	non	2	LAL B	Trisomie 21	naissance	2	rémission
30	M	RAS	non	3	LAM 2	Trisomie 21	naissance	3	décès en cours de chimiothérapie

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
31	M	RAS	non	3	LAM 7	Trisomie 21	naissance	3	rémission
32	F	RAS	non	3	LAM 7	Trisomie 21	naissance	3	rémission
33	F	RAS	non	7	LAL B	Trisomie 21	naissance	3	rémission
34	M	RAS	non	4	LAL B	Trisomie 21	naissance	7	décès en cours de chimiothérapie
35	F	RAS	non	4	LAM	Trisomie 21	naissance	4	rémission
36	M	RAS	non	7	LAL B	Trisomie 21	naissance	7	rémission
37	M	RAS	non	2	LAM 7	Trisomie 21	naissance	2	Rémission
38	M	RAS	non	2	LAM 5	Trisomie 21	naissance	2	décès en cours de chimiothérapie
39	M	RAS	oui (1°)	3	LAM	Trisomie 21	naissance	3	décès en cours de chimiothérapie
40	M	RAS	non	15mois	LAM7	Trisomie 21	naissance	15mois	Rémission

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
41	M	RAS	non	1an 10mois	LAM 5	Trisomie 21	naissance	1an 10mois	Rémission
42	M	RAS	oui (2°)	3	LAM	Trisomie 21	naissance	3	Rémission
43	F	RAS	non	3	LAL B	Trisomie 21	naissance	3	Rémission
44	M	RAS	non	4	LAL B	Trisomie 21	naissance	4	Rémission
Anémie de Fanconi (AF)									
45	M	sœur: anémie de Fanconie	non	9	LAM	Anémie de Fanconi	9	0	Décès
Syndrome de Rothmund Thomson (RTS)									
46	M	RAS	oui (1°)	13	LAM 4	syndrome de Rothmund Thomson	2	11	décès en cours de chimiothérapie

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
47	F	RAS	non	11	ostéosarcome	syndrome de Rothmund Thomson	11	0	Décès
48	M	RAS	non	15	ostéosarcome	syndrome de Rothmund Thomson	15	0	décès
Polypose adénomateuse familiale (PAF)									
49	F	tante: cancer digestif	oui(1°)	12	tum cérébrale (2015) adénocarcinome colique tum cérébrale (07/2016)	polypose adénomateuse colique	12	0	Décès

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
Lymphœdème congénital									
50	M	RAS	Non	7	LAM	lymphœdème congénital+ mutation GATA2	Naissance	7	décès en cours de chimiothérapie
Syndrome de Maffucci									
51	F	RAS	non	8	LAM 1	Enchondromatose multiple Fractures pathologiques Hémangiomes	6ans 7mois	1an 4mois	décès en cours de chimiothérapie
Agénésie métacarpo-phalangienne (AMP)									
52	M	RAS	non	3	Rhabdomyosarcome	agénésie métacarpo phalangienne	naissance	3	Rémission

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
Syndrome de Prader Willi (PWS)									
53	M	RAS	non	1an 8mois	LAL B	Hypotonie néonatale Hyperphagie Retard psychomoteur obésité	3ans 3mois	-1an 7mois	Rémission
Hémi hypertrophie corporelle (HHC)									
54	M	RAS	non	13	sarcome d'Ewing costal	hypertrophie du Mb sup gauche (HHC incomplète)	naissance	13	Rémission
55	F	RAS	non	3	Néphroblastome bilatéral	HHC gauche	naissance	3	Rémission
56	F	RAS	non	2ans 8mois	Néphroblastome	HHC droite	naissance	2ans 8mois	décès par métastase cérébrale

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
57	M	RAS	non	11	Néphroblastome	HHC	naissance	11	rémission
Rachitisme									
58	M	RAS	non	14	lymphome non Hodkinien abdominal	Rachitisme	bas âge	13	Rémission
Syndrome de WAGR									
59	M	RAS	non	1an 9mois	tumeur de Wilms	Tumeur de Wilms Aniridie Cryptorchidie Retard mental	1mois	1an 8mois	Rémission
Hypothyroïdie congénitale									
60	F	RAS	oui (3°)	4ans	Neuroblastome métastatique	Hypothyroïdie congénitale	6mois	3ans 6mois	Décès

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
Strabisme congénital									
61	F	RAS	non	5	Lymphome de Burkitt	Strabisme congénital	naissance	5	Rémission
CMMRD syndrome									
62	M	sœur: TCL	non	11ans	Lymphome de Burkitt abdominal Tumeur cérébrale	Déficiences du système MMC TCL Tumeur pédiatrique	11ans	0	décès
Déficit en G6PD									
63	M	RAS	non	3ans	LAM	déficit en G6PD	3ans	0	Rémission
Fente labio-palatine (FLP)									
64	M	RAS	non	2mois	Rétinoblastome	Fente labiale	naissance	2mois	En cours chimiothérapie

Cas	Sexe	Antécédents familiaux	Consanguinité	Age au diagnostic du cancer (A)	Tumeur ou cancer	Anomalie congénitale associée	Age au diagnostic (ans) (B)	intervalle entre A et B (ans)	Evolution sous traitement
Syndrome de Bekwith Wiedemann (BWS)									
65	F	RAS	non	3ans	Néphroblastome	syndrome de BW	naissance	3ans	Décès

*Bas âge : considéré comme 1an (données non exactes)

**Intervalle entre A et B négatif (-) : AC méconnue au moment du diagnostic du cancer.



Résultats



III- RESULTATS :

A- Description générale :

1- Incidence :

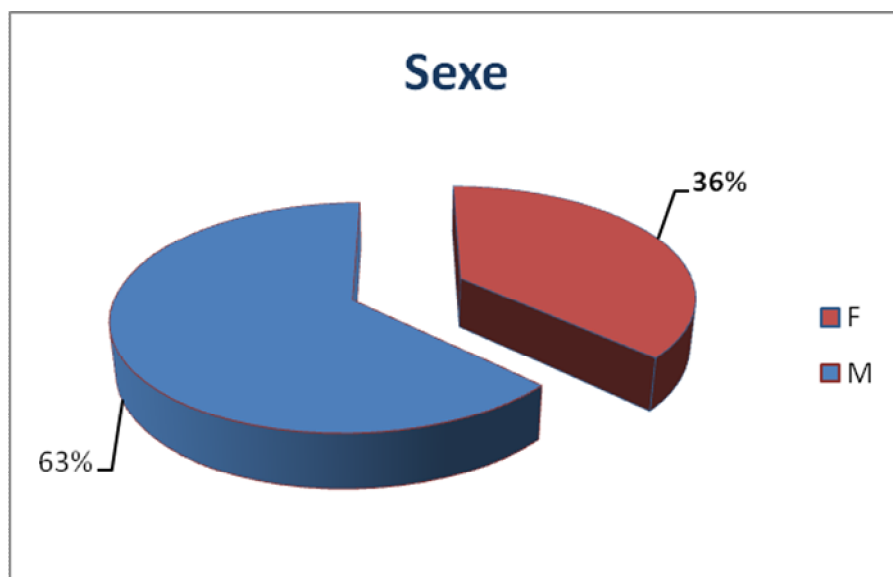
Parmi les 5551 cas de cancers diagnostiqués au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique durant la période d'étude de 18ans, 65 cas d'AC étaient associés à un cancer, soit 1,17%.

2- L'âge :

L'âge des patients varie entre 2 mois et 15ans, avec une moyenne de 7,58 ans.

3- Sexe ratio :

Parmi les 65 patients, on note une prédominance masculine avec 41 garçons soit 63% et 24 filles soit 36% des cas



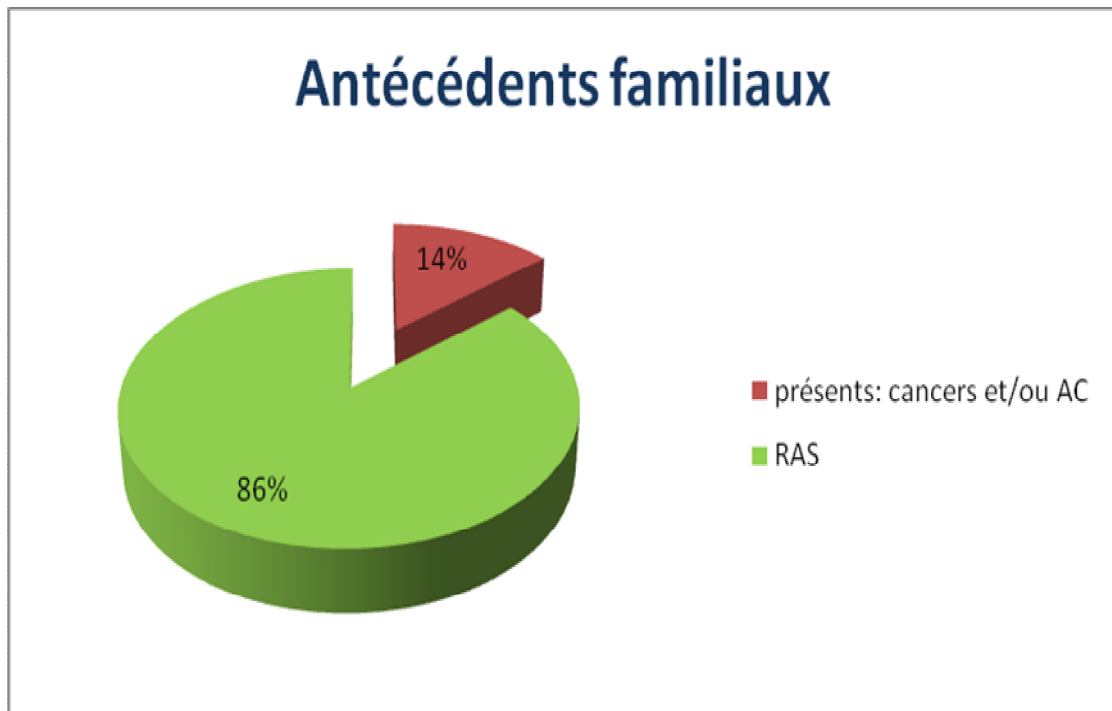
4- Consanguinité :

Parmi les parents des 65 patients, 18% sont consanguins contre 82% qui ne le sont pas. On remarque une absence de consanguinité chez la majorité des patients



5- Les antécédents familiaux :

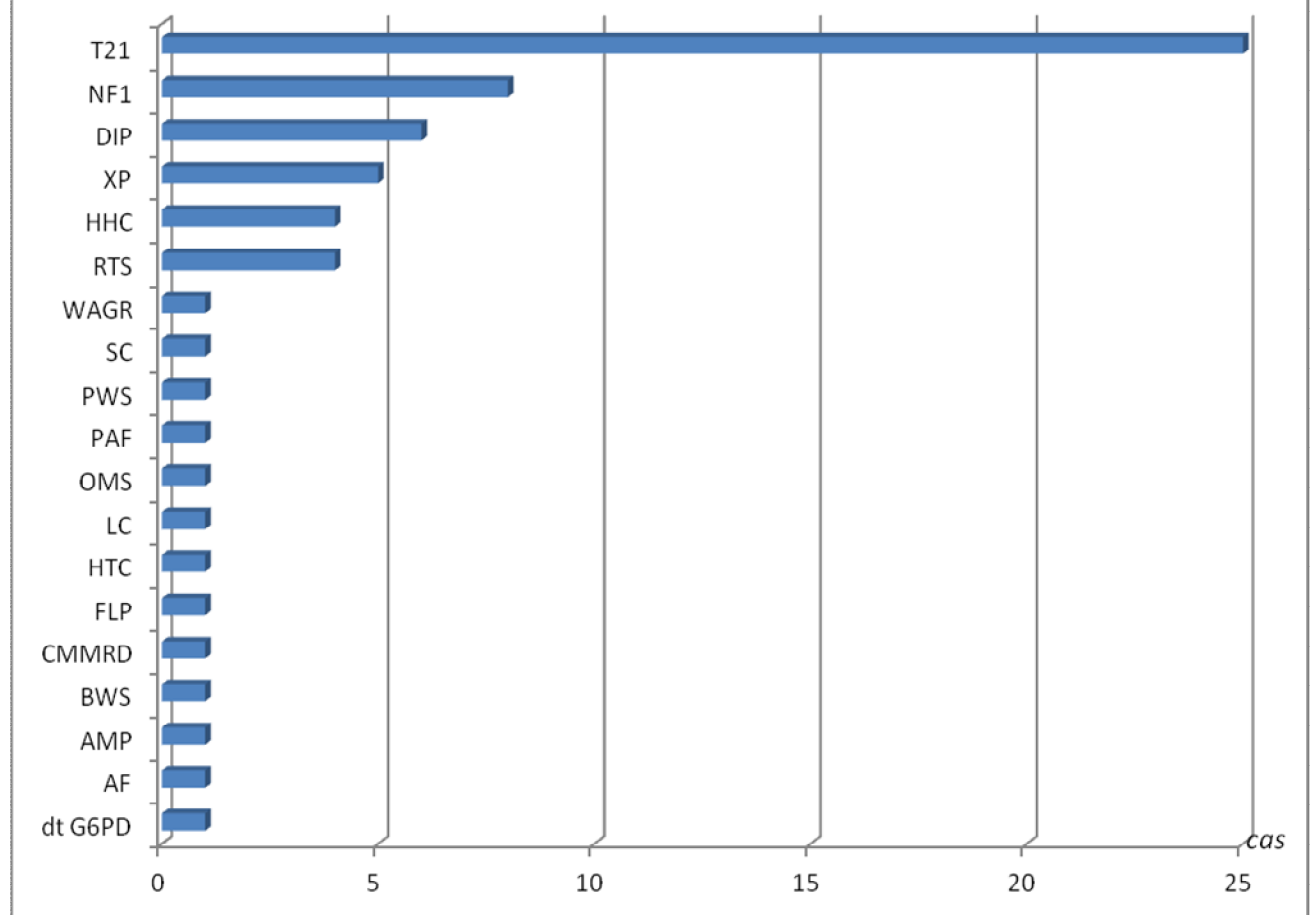
Parmi les 65 patients, 14% ont des antécédents familiaux de cancers et/ou d'anomalies congénitales contre 86% qui ne l'ont pas. On observe que la majorité des patients n'ont pas d'ATCD familiaux de cancers et/ou d'AC.



6- Répartition des anomalies congénitales :

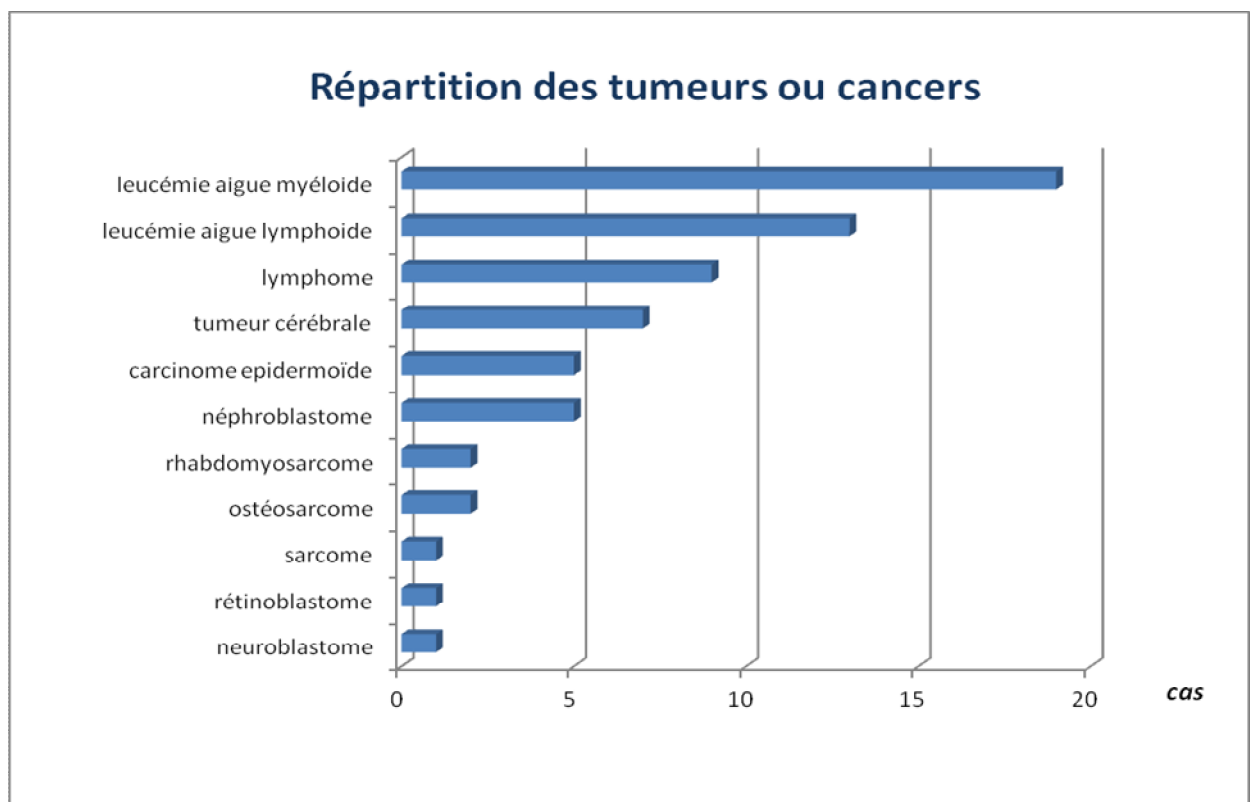
Dans notre série de cas, on note 22 anomalies congénitales. Les cas de Trisomie 21 sont au nombre de 25, soit 38,46%, ceux de la NF1 sont au nombre de 8 soit 12,31%, les cas des DIP sont au nombre de 6 dont l'alataxie télangiectasies, le syndrome de Bloom et le syndrome de Nijmegen soit 9,23%, les cas du Xéroderma pigmentosum sont au nombre de 5 soit 7,69%, les cas de l'HHC sont au nombre de 4 soit 6,15%, et les cas du syndrome de RT sont au nombre de 3 soit 4,62%. Ces cas représentent une majorité de 78,46%. Contrairement aux autres cas : l'anémie de Fanconie, le lymphœdème congénitale, le syndrome de Beckwith Wiedemann, le syndrome de Maffucci, le syndrome de WAGR, le syndrome de Prader Willi, l'agénésie métacarpo-phalangienne, la fente labio-palatine, le rachitisme, la polypose adénomateuse familiale, l'hypothyroïdie congénitale, le déficit en G6PD, le strabisme congénitale et le syndrome CMMRD qui sont au nombre de 1 pour chaque cas avec un taux de 1,54% et représentent 21,56% de la totalité des AC.

Répartition des anomalies congénitales



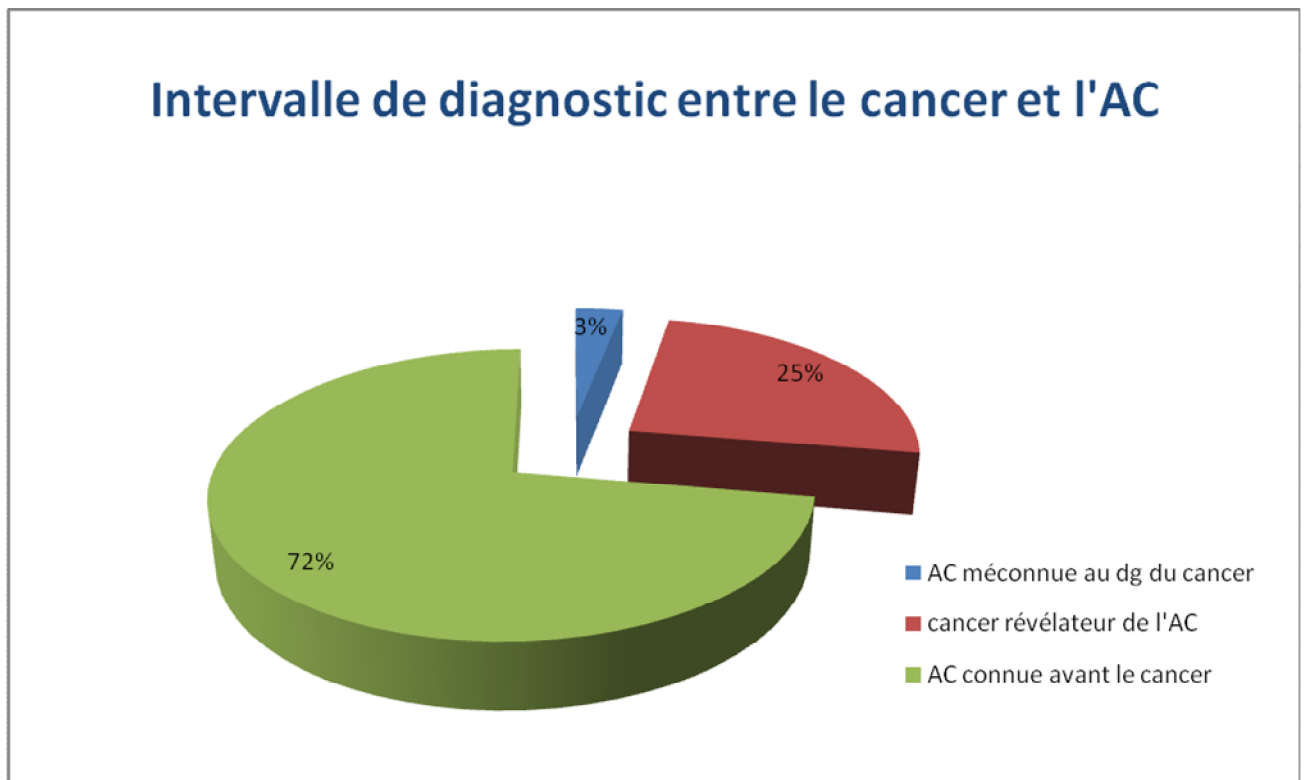
7- Répartition des types de cancers :

Parmi l'ensemble des cas on trouve 11 types de cancers : la LAM, la LAL, les lymphomes, les tumeurs cérébrales, les carcinomes épidermoïdes, le néphroblastome, le neuroblastome, le rétinoblastome, le sarcome, l'ostéosarcome, et le rhabdomyosarcome. Les LAM et LAL intéressent 49,23% des cas et sont au nombre de 32. Les lymphomes occupent le second lieu avec un nombre de 9 cas soit 13,85%, puis les tumeurs cérébrales avec un nombre de 7 cas soit 10,77%. Le néphroblastome et le carcinome épidermoïde sont au nombre de 5 cas chacun soit 7,69% chacun. Le rhabdomyosarcome et l'ostéosarcome sont au nombre de 2 cas chacun soit 3,08%. Le sarcome, le rétinoblastome, et le neuroblastome sont au nombre de 1 cas soit 1,54%.



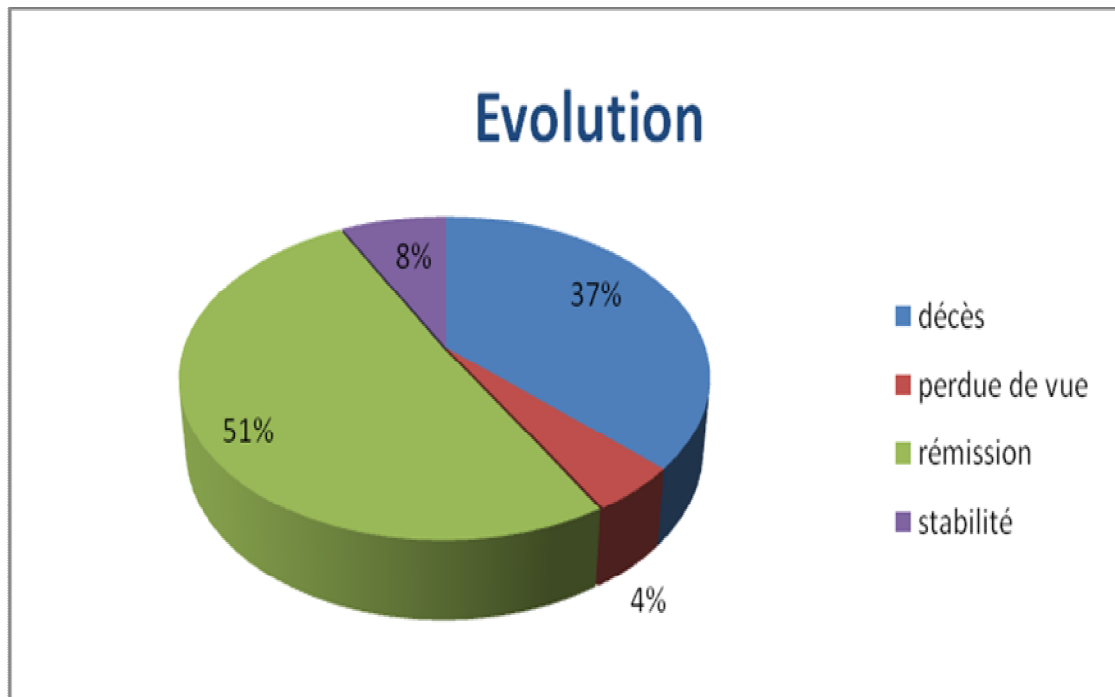
8- Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'anomalie congénitale :

Parmi les 65 cas, 47 patients, soit 72% étaient déjà connus porteurs de l'anomalie congénitale bien avant le diagnostic du cancer. Chez 16 patients (soit 25% des cas), le cancer était révélateur de l'anomalie congénitale : Le diagnostic du cancer est posé en même temps que le diagnostic de l'anomalie congénitale. Chez 2 patients (soit 3% des cas), l'anomalie congénitale était méconnue lors du diagnostic du cancer, son diagnostic n'a été établi que des mois après le diagnostic du cancer.



9- Evolution :

Parmi les 65 patients, 33 sont en rémission (soit 51%), 24 sont décédés (soit 37%), 5 patients sont stables (soit 8%) et 3 sont perdus de vue et injoignables soit 4%.

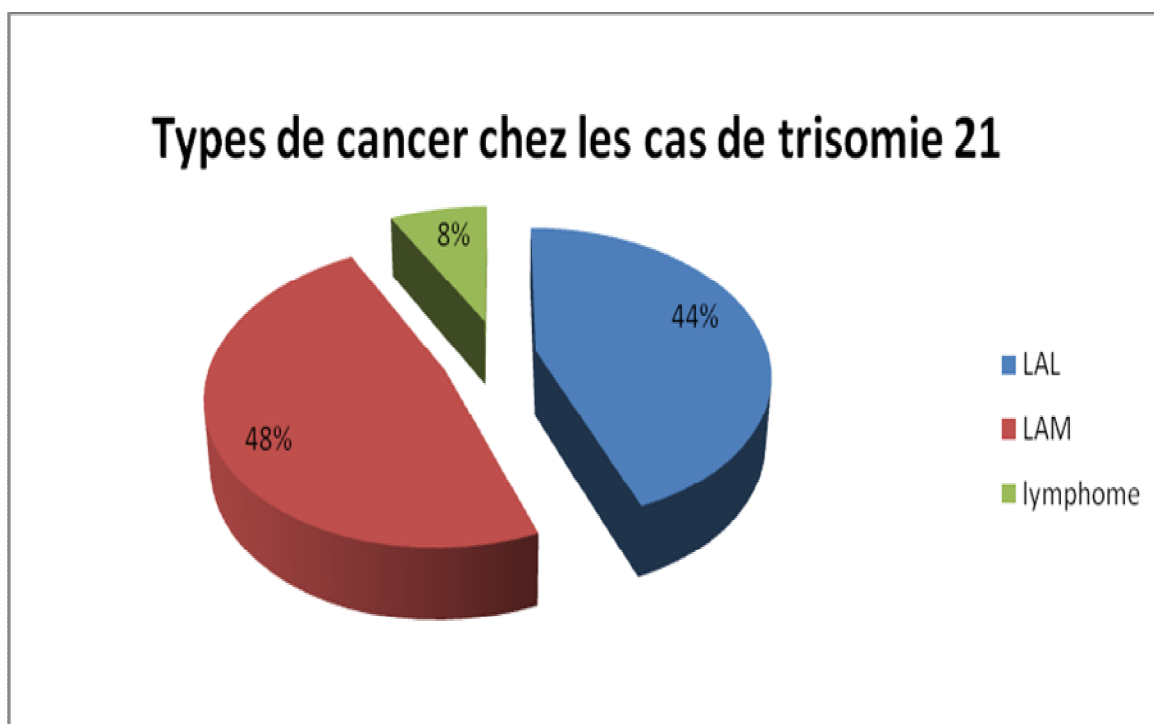


B- Description par groupe d'AC :

1- Trisomie 21 :

1 - 1. Types de cancer chez les cas de trisomie 21 :

Dans notre série de cas, on a 25 patients porteurs de Trisomie 21. 23 patients soit 92% des cas sont atteints d'une leucémie aiguë, dont 12 patients soit 48% des cas sont atteints de LAM et 11 patients soit 44% des cas sont atteints de LAL. 2 patients soit 8% des cas ont développé un lymphome.



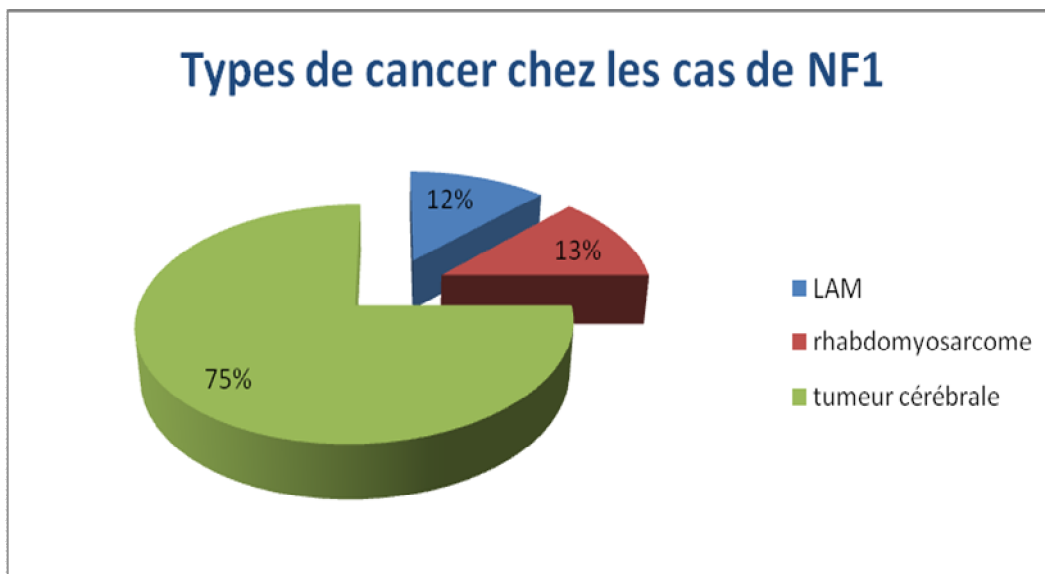
1 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'AC chez les cas de Trisomie 21 :

Chez tous les patients de ce groupe, la trisomie 21 était connue avant le cancer.

2- La Neurofibromatose type 1 (NF1) :

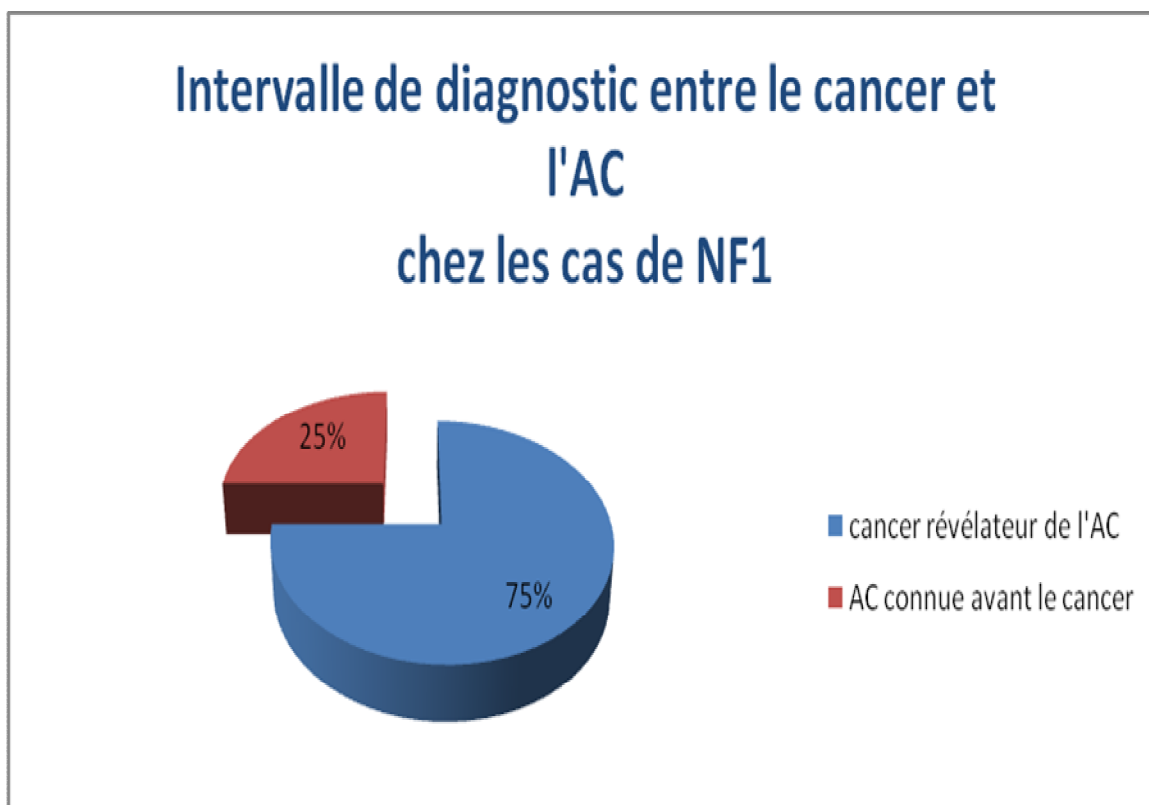
2 - 1. Types de cancers chez les patients ayant la NF1 :

Parmi les 8 cas de NF1, la majorité des patients (soit 6 cas) ont une tumeur cérébrale avec un taux de 75%, 1 cas a un rhabdomyosarcome et 1 cas a une LAM avec un taux de 13% et 12% respectivement.



2 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'AC chez les cas de la NF1 :

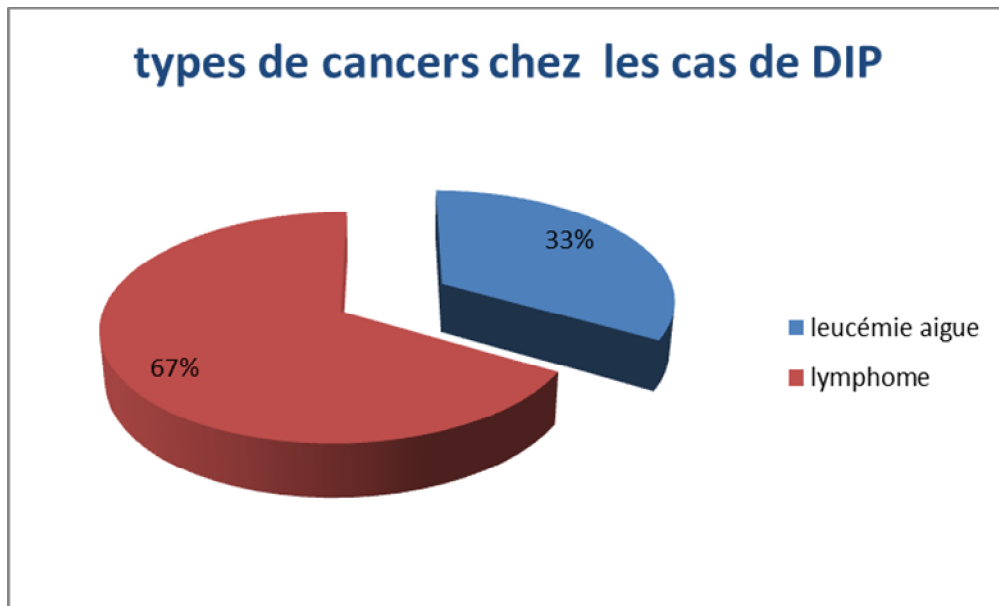
Parmi les 8 cas de la NF1, le cancer était révélateur de l'AC chez 6 patients soit 75% des cas. Chez 2 patients soit 25% des cas, AC était connue bien avant le cancer.



3- Les déficits immunitaires primitifs :

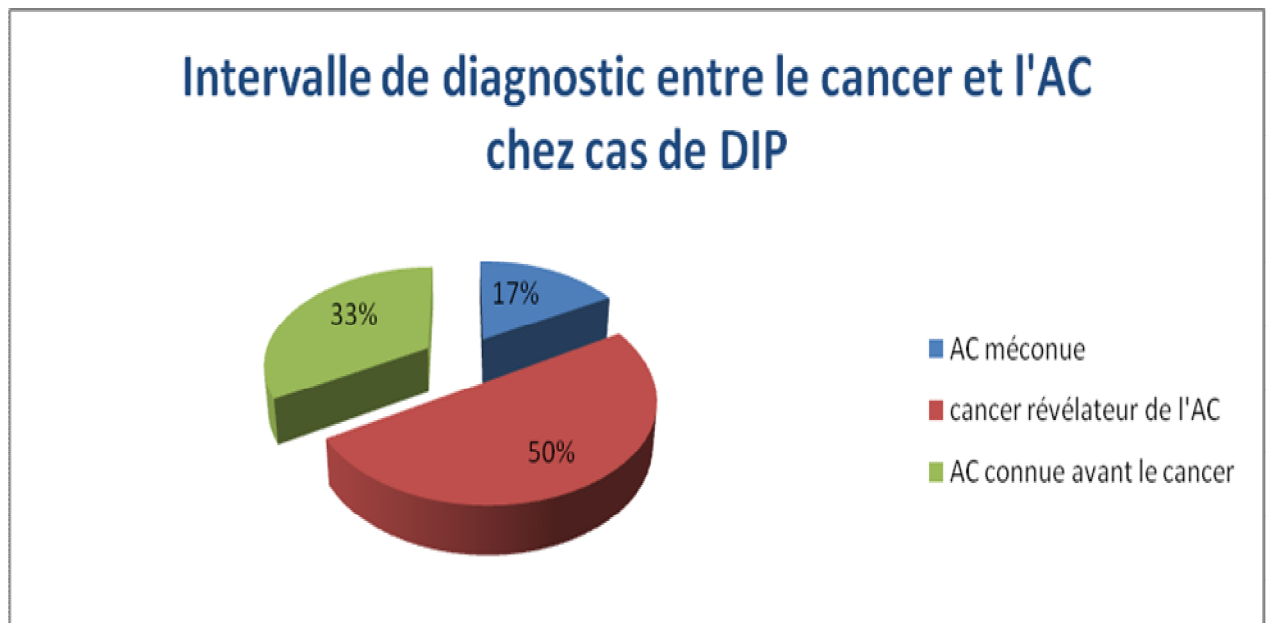
3 - 1. Types de cancer chez les cas de DIP :

Parmi les 6 cas de DIP, 4 patients soit 67% des cas ont un lymphome, 2 patients soit 33% ont une leucémie aigue.



3 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'AC chez les cas des DIP :

Dans la moitié des cas des DIP soit 3 patients, le cancer était révélateur de l'AC, chez deux patients (soit 33%) des cas, l'anomalie était connue avant le cancer et chez 1 patient (soit 17%) l'AC était méconnue.



3 - 3. Type de cancer en fonction du type de DIP :

AT : 3 cas dont 2 lymphomes non hodgkinien et une LAL

Déficit en Ig A : LNH de Burkitt

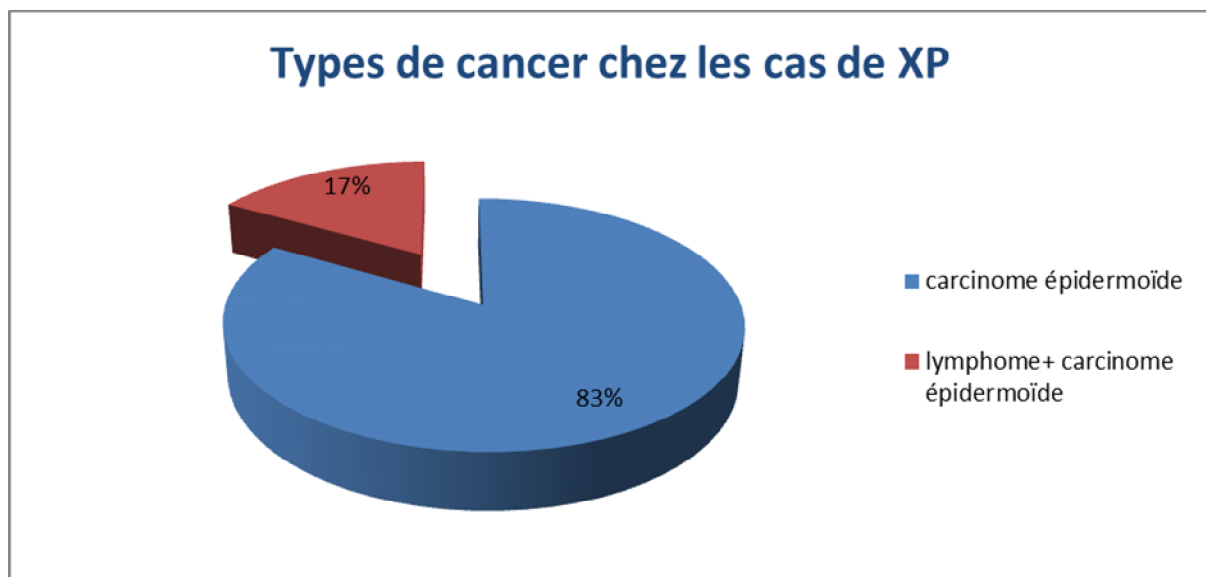
Syndrome de Nijmegen: lymphome hodgkinien

Syndrome de Bloom : LAM

4- Le Xéroderma pigmentosum :

4 - 1. Types de cancers chez les cas du XP :

Les 5 cas du XP (soit 100% des cas) ont fait un carcinome épidermoïde. 1cas (soit 17%) a été pris en charge pour un lymphome non hodgkinien médiastinal associé à un carcinome épidermoïde de la face.



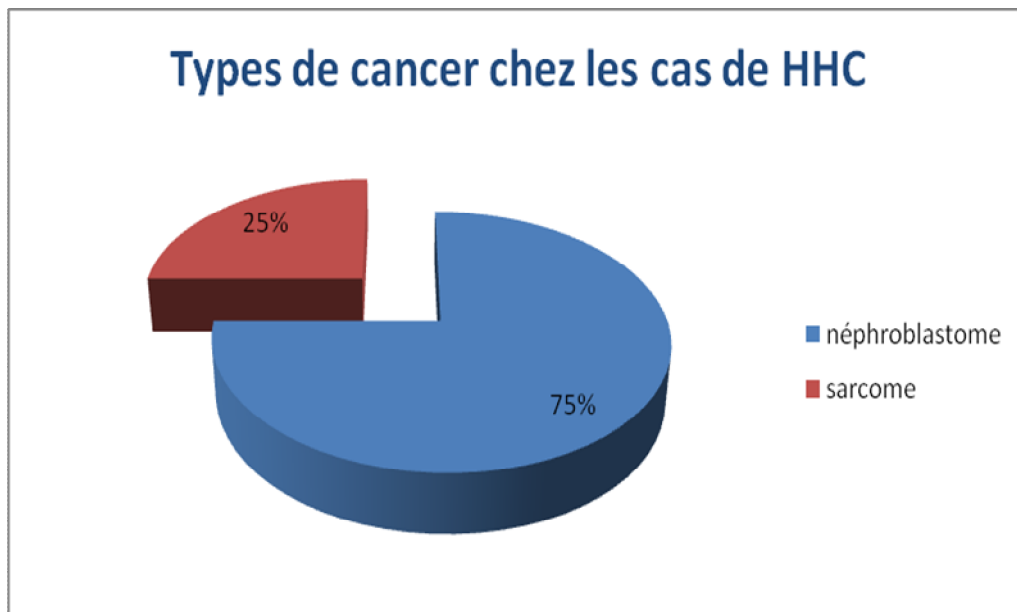
4 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'anomalie congénitale chez les cas du XP:

Le diagnostic de XP était connu avant le cancer chez tous les patients porteurs du XP.

5- L'hémihypertrophie corporelle :

5 - 1. Types de cancers chez les patients ayant une HHC :

Parmi les 4 cas de HHC, 3cas (soit 75% des patients) ont développé un néphroblastome et 1 patient (soit 25%) a développé un sarcome d'Ewing.



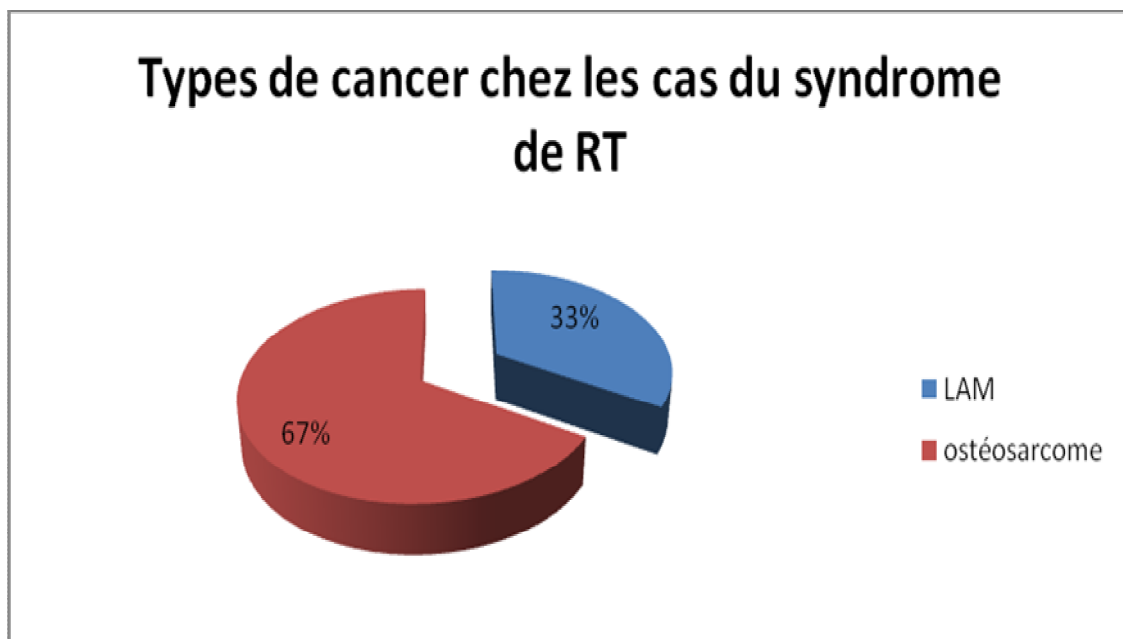
5 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'AC chez les cas de HHC :

Dans tous les cas d'HHC, le diagnostic était porté de façon concomitante avec le cancer.

6- Syndrome de Rothmund Thomson :

6 - 1. Types de cancer dans les cas du syndrome de Rothmund Thomson :

Dans 2 cas du syndrome de RT (soit 67%), le cancer était un ostéosarcome. Dans 1 cas (soit 33%), il s'agissait d'une LAM.



6 - 2. Intervalle de diagnostic entre le cancer et l'AC chez les cas du syndrome du RT :

Dans les 2 cas d'ostéosarcome, le syndrome de RT était méconnu et diagnostiqué à l'occasion du cancer. Dans le 3^{ème} cas de la LAM le diagnostic de syndrome de RT était établi auparavant.

7- Autres :

7 - 1. Types de cancers dans les autres cas :

Les autres cas sont au nombre de 14 : le OMS, le WAGR, l'AF, le CMMRD, le déficit en G6PD, la FLP, le lymphœdème congénital, hypothyroïdie congénitale, la PAF, le rachitisme, le BWS, le PWS, le strabisme congénital, l'AMP. 5 patients soit 32,67% ont développé une leucémie aigue, 3 patients soit 20% des cas ont développé un lymphome, 2 patients soit 13,33% ont développé un néphroblastome. Le reste des patients ont développé soit un rhabdomyosarcome, un rétinoblastome, un neuroblastome ou un adénocarcinome.

Le détail est représenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : répartition des types de cancer selon l'AC :

AC	Cancer	Pourcentage du cancer
MS PWS Lymphœdème congénital AF Déficit en G6PD Rachitisme Strabisme congénital MMRD	Leucémie aigue	32,67%
BWS WAGR	Néphroblastome	13,33%
PAF MMRD	Tumeur cérébrale	6,67%
Hypothyroïdie congénitale PAF	Neuroblastome	6,67%
	Adénocarcinome colique	6,67%
Agénésie métacarpo-phalangienne Fente labio palatine	rhabdomyosarcome rétinoblastome	6,67% 6,67%



Discussion



IV- DISCUSSION ET REVUE DE LITTÉRATURE :

A- Discussion générale :

L'association anomalie congénitale et cancers est bien décrite dans la littérature. Plusieurs études ont rapporté une fréquence élevée des cancers chez les enfants ayant une anomalie congénitale [1-2]. Dans une étude comparant 45200 enfants ayant une AC contre 42500 appariés, Agha et al. ont démontré une augmentation du risque relatif aux cancers dans la première population [3].

De nombreuses études ont mis en évidence qu'il y a une relation de cause à effet entre certaines AC et certains cancers, les faisant entrer dans le cadre des syndromes de prédisposition aux cancers, mais d'autres restent bien inexplicables.

Dans notre série de cas, on a 22 associations d'anomalie congénitale et cancer, certaines sont bien connues comme la trisomie 21 et la leucémie aiguë, qui a été la première association démontrée en 1957 par Krivit et Good [4]. Par ailleurs, d'autres associations ne sont pas décrites et seraient fortuites tel que le strabisme congénital et l'hypothyroïdie congénitale.

Généralement, les enfants ayant une AC ont un risque plus important de développer certains types de cancers y compris les leucémies et les tumeurs cérébrales [5]. Dans notre série, la majorité des cancers associés aux anomalies congénitales étaient les leucémies aiguës, les lymphomes et les tumeurs cérébrales. Ceci est expliqué par la prédominance de la trisomie 21, de la neurofibromatose et des déficits immunitaires primitifs.

Tableau 3 : associations AC et cancers les plus fréquentes [5, 6, 7] :

Dans la littérature, il existe de nombreux exemples de l'association anomalies congénitales et cancers. Il faut mentionner que la liste ci-dessous ne comprend pas toutes les associations décrites.

Syndromes avec anomalies chromosomiques	
Trisomie 21	Leucémie
Trisomie 18	hépatoblastome - néphroblastome
Trisomie 13	Leucémie - néphroblastome
Trisomie 8	Leucémie - néphroblastome
Turner	Leucémie – gonadoblastome-neuroblastome
Syndromes avec anomalie de la réparation d'ADN	
Anémie de Fanconie	Leucémie- neuroblastome, néphroblastome, ostéosarcome
Bloom	Leucémie – lymphome- néphroblastome
Ataxie télangiectasies	Leucémie- lymphome
Nijmegen	Lymphome- gliome- rhabdomyosarcome
Xéroderma pigmentosum	Carcinome épidermoïde
Rothmund Thomson	ostéosarcome
CMMRD	Leucémie, lymphome, adénocarcinome.
Syndromes avec croissance excessive	
Beckwith Wiedemann	Néphroblastome, hépatoblastome, neuroblastome, corticosurrénalome
HHC	Néphroblastome, hépatoblastome, neuroblastome, corticosurrénalome

Gorlin	Carcinome basocellulaire, médulloblastome
Simpson Golabi Behmel	Néphroblastome, hépatoblastome, gonadoblastome, neuroblastome,
Stotos	Leucémie, lymphome, néphroblastome, neuroblastome, tératome sacrocoxigiale
Perlman	Néphroblastome,
Weaver	Neuroblastome
Syndromes avec retard de croissance	
Noonan	Leucémie, neuroblastome
Costello	Rhabdomyosarcome, neuroblastome
Mullibrey	Néphroblastome
Autres syndromes	
WAGR	néphroblastome
Syndrome de Maffucci	Chondrosarcome, leucémie, gliome, tumeur des cellules de la granulosa.
NF1	Tumeurs cérébrales, tumeurs des nerfs périphériques, leucémie
Denys-Drash	néphroblastome
Ondine	Neuroblastome, ganglioneurome
PAF	Adénocarcinome, hépatoblastome,
Li Fraumeni	Adénocarcinome, carcinome du plexus choroïde, hépatoblastome, leucémie,

Dans notre série de cas, 22 types d'anomalies congénitales ont été répertoriées dont 15 types sont bien décrits dans la littérature et sont cités dans le tableau ci-dessous:

Tableau 4 : associations AC et cancers de notre série :

Trisomie 21	Leucémie, lymphome
NF1	Tumeur cérébrale
Ataxie téléangiectasies	Lymphome, leucémie
Syndrome de Nijmegen	Lymphome
Syndrome de Bloom	Leucémie
Anémie de Fanconie	Leucémie
Xéroderma pigmentosum	Carcinome épidermoïde
Syndrome de Rothmund Thomson	Ostéosarcome, leucémie
Syndrome de Beckwith Wiedemann	Néphroblastome
HHC	Néphroblastome, sarcome d'Ewing
CMMRD	Lymphome
Syndrome de WAGR	Néphroblastome
PAF	Adénocarcinome intestinal
Syndrome de Maffucci	Leucémie
Lymphœdème congénitale (syndrome d'Emberger)	LAM

Dans notre série, il existe des associations bien décrites dans la littérature et d'autre ne le sont pas et sont au nombre de 7. Nous citons : le PWS, le déficit en G6PD, l'Hypothyroïdie congénitale, le strabisme congénital, le rachitisme, la fente labio-palatine, et l'AMP. Cette différence va être détaillée dans la partie : autres anomalies congénitales non connue prédisposant au cancer.

B. Principales anomalies congénitales associées au cancer :

1- Anomalies congénitales connues prédisposant aux cancers :

Dans notre série, elles sont au nombre de 15 sur 22 soit 63% du totale d'anomalies congénitales étudiées.

1 - 1. La trisomie 21: [8, 9, 10, 11] :

La trisomie 21 est une anomalie chromosomique. En plus du syndrome poly malformatif, le tableau clinique peut s'enrichir de perturbations hématologiques dont la cause remonte à l'hématogenèse fœtale [8].

Les patients atteints de trisomie 21, présentent un profil tumoral particulier par rapport à la population générale avec une prédominance de leucémies en bas âge et un risque faible de tumeurs solides. Le risque est 50 fois plus élevé pour développer une leucémie par rapport aux enfants, du même âge, de la population générale. La majorité développe un trouble myélodysplasique caractéristique appelé trouble myéloprolifératif transitoire qui peut aboutir à la LAM.

Les leucémies sont dans 60% des cas des leucémies aiguës lymphoblastiques et dans 40% des cas des leucémies aiguës myéloblastiques [10].

Dans notre série, parmi les 25 cas de T21 on compte 12 cas (soit 48%) de LAM, 11 cas (soit 44%) de LAL et 2 cas (soit 8%) de lymphome hodgkiniens. Les LAM occupent la majorité des cas contrairement aux données de la littérature.

Dans la trisomie 21, la LAM ne possède pas les mêmes caractéristiques que chez les sujets de la population générale. Elle est précédée habituellement par une leucémie transitoire ou un syndrome myélodysplasique, avec une thrombopénie et des mégacaryocytes anormaux dans la moelle. Les cellules leucémiques peuvent exprimer des marqueurs des lignées mégacaryocytaire et érythrocytaire. Sur le plan génétique, la LAM résulte de l'évolution d'un sous-clone issu de la leucémie transitoire, comme l'a montré l'identité des anomalies caryotypiques et des mutations du gène *GATA1* observées dans les deux phases de la maladie chez un même patient [10]. Les mutations observées sont des délétions, des insertions et des mutations ponctuelles dans l'exon 2 qui aboutissent à la production d'une protéine tronquée ayant perdu son domaine d'activation transcriptionnelle N-terminal. Ces mutations sont hautement spécifiques des leucémies en cas de trisomie 21. De plus, la protéine du gène *RUNX1*, situé sur le chromosome 21, est impliquée elle aussi dans la différenciation terminale des mégacaryocytes. Il est possible que la dérégulation induite par l'activité diminuée de *GATA1* du fait de la mutation, interagissant avec l'expression augmentée de *RUNX1* du fait de la trisomie 21, soit à l'origine de la prédisposition des trisomiques à développer spécifiquement cette LAM.

Ce type de leucémies répond bien à la chimiothérapie, avec un taux de survie à long terme de plus de 80% et un taux de rechute faible [10].

Dans notre série, 12 cas parmi 25 cas de trisomie 21 ont développé une LAM, 8 cas soit 66% sont en rémission, et 4 cas soit 33% ont fait une rechute ou ont décédé. On remarque que la majorité des LAM ont bien répondu au traitement, ce qui est concordant avec les données de la littérature.

Dans la LAL, il n'y a pas de caractéristiques particulières de la trisomie 21[10]. Il existe des cellules B précurseurs de leucémie avec un immunophénotypage et une présentation clinique similaire aux cellules figurées dans la LAL classique non associée à la trisomie 21 [11]. Le pronostic des trisomiques ayant une LAL est plus mauvais que chez les enfants non trisomiques avec une survie à 5 ans de 66 vs 82 % dans l'étude de Goubin *et al.* [10].

Dans notre série, 11 cas de trisomie 21 ont développé une LAL dont 80% sont en rémission complète continue.

En plus des leucémies, la trisomie 21 expose à un risque de développer des tumeurs solides mais avec une faible fréquence. Dans une étude épidémiologique comportant 2814 individus atteints de trisomie 21, seulement 24 cas de tumeurs solides ont été répertoriés, montrant un rapport standardisé d'incidence d'environ 0,50 pour toutes les tranches d'âge [9]. Malgré leur faible incidence, on peut observer que certains cancers sont rares tel que le néphroblastome, le neuroblastome, et le médulloblastome [9]. Tandis que d'autres restent plus fréquents comme le rétinoblastome, les lymphomes et les tumeurs germinales gonadiques et extragonadiques [9].

Dans notre série, 2 cas de trisomie 21 étaient associés à un lymphome non hodgkinien.

Sur le plan thérapeutique, les patients porteurs d'une trisomie 21 montrent une sensibilité accrue aux effets toxiques des agents de chimiothérapie, particulièrement au cytosine-arabino-side (ara-C), aux anthracyclines et au méthotrexate. L'hyperexpression de la cystathionine-bêta-synthase (gène *CBS*, localisé en 21q22.3) entraînerait, au niveau cellulaire, une augmentation du métabolite actif de l'ara-C, l'ara-CTP. La sensibilité aux anthracyclines, dont la

toxicité est liée à la production de radicaux libres oxygénés, serait en rapport avec l'hyperexpression du superoxyde dismutase (gène *SOD1*, 21q22.1). Enfin, l'hyperexpression du transporteur du folate réduit (gène *REFC*, 21q22.3) serait responsable d'une augmentation du transport du méthotrexate (MTX) et de l'augmentation intracellulaire des composés actifs, les MTX-polyglutamates. Par conséquent, le traitement doit être adapté, vue la grande sensibilité des patients trisomie 21 aux effets toxiques de la chimiothérapie [10].

Afin de réduire la toxicité liée à la chimiothérapie, des groupes ont utilisé des doses intermédiaires ou de faibles doses d'ARA C. Des études au Japon ont utilisé une dose intermédiaire d'ara C (5 cycles d'araC 100mg/m²/d x 7jours). Des études canadiennes ont utilisé des doses très faibles d'araC (10mg/m²) [12]. La survie était comparée entre le groupe traité par de faibles doses et le groupe traité par les doses usuels. La différence n'était pas significative. Ces doses faibles de la chimiothérapie sont suffisantes pour traiter la leucémie aigue chez ces patients [13].



Figure 1 : enfant porteur de trisomie 21
(Photo du SHOP)

1 - 2. La neurofibromatose type 1 [14, 15, 16, 17] :

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est une maladie génétique fréquente appartenant au groupe des phacomatoses : Ensemble des affections héréditaires associant des anomalies de développement, congénitales, des malformations, des hamartomes et des tumeurs. Ces malformations s'expliquent plus spécifiquement par un trouble portant sur les feuillets embryonnaires primitifs. [14]

Le gène de la NF1 est localisé sur le chromosome 17 dans la région 17q11.2. Sa pénétrance est proche de 100 % à l'âge de cinq ans et les mutations de novo représentent environ la moitié des cas. Son expression phénotypique est variable même au sein d'une même famille. Le produit du gène NF1, la neurofibromine, est une protéine intervenant dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire, inhibant la voie d'activation de p21 ras [15].

La NF1 est une maladie d'évolution imprévisible qui s'accompagne de complications diverses et multiples, notamment tumorales. Au décours de son évolution, des tumeurs bénignes se développent et peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel voire le pronostic vital [14].

Les manifestations cliniques sont dominées par les tâches café au lait (TCL), les nodules de Lisch ainsi que de multiples neurofibromes. Elle peut être associée à des gliomes des voies optiques, des neurofibromes spinaux ou des nerfs périphériques, une macrocéphalie, des troubles cognitifs et neurologiques, une scoliose et d'autres anomalies osseuses [15].



Figure 2 : tâches café au lait de grande taille chez un patient ayant la NF1
(Photo du SHOP)



Figure 3 : tâches café au lait de petite taille chez un enfant ayant la NF1
(Photo du SHOP)

Le diagnostic de la NF1 est établi chez un individu si deux ou plus des critères suivants sont rencontrés (Critères diagnostiques établis de NF1):

- Au moins six TCL, de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez des individus prépubères, et de plus de 15 mm chez des individus pubères ;
- Deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme;
- Des « éphélides » axillaires ou inguinales ;
- Un gliome des voies optiques ;
- Deux nodules de Lisch ou plus (hamartomes iriens);
- Une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose;
- Un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents.

Les tumeurs dans la NF1 étaient classées en [15] :

Tumeur maligne des gaines nerveuses :

Très rare avant l'âge de dix ans, elle constitue la principale complication de la NF1 à l'âge adulte. Son risque de survenue au cours de la vie d'un patient atteint de NF1 est de l'ordre de 3 à 4 %. Le diagnostic doit être précoce. Elle se développe à partir de neurofibromes nodulaires isolés ou plexiformes, cutanés ou viscéraux. Les signes d'appel sont une augmentation rapide de taille d'un neurofibrome ancien ou nouvellement apparu, des douleurs, l'apparition ou la modification de signes neurologiques préexistants.

L'excision–biopsie des nodules suspects doit alors être réalisée sans délai.

Autres cancers :

Tout en demeurant exceptionnels, ils ont sans doute une prévalence accrue au cours de la NF1 : glioblastome, les leucémies qui demeurent exceptionnelles malgré un risque de 200 à 500 fois supérieur à celui de la population générale avec une prédominance de la leucémie myélomonocytaire juvénile [16], rhabdomyosarcome, tumeur carcinoïde du duodénum, phéochromocytome malin, neuroblastome et tumeur de Wilms. Une myélodysplasie particulière de l'enfant avec une monosomie 7 est associée à la NF1. Dans notre série, un enfant ayant la NF1 a développé une LAM avec monosomie 7.

Tumeurs malignes secondaires :

Les enfants NF1 traités pour une complication tumorale présentent une augmentation significative du nombre de tumeurs malignes secondaires au traitement (ostéosarcome, syndrome myélodysplasique...).

Le traitement des tumeurs malignes doit donc être très spécifique et nécessite une prise en charge spécialisée compte tenu du risque théorique d'apparition d'un cancer secondaire (ostéosarcome, leucémie myéloïde) après un traitement génotoxique (radiothérapie, chimiothérapie).

Tableau 5: Epidémiologie des tumeurs rencontrées dans la NF1 [14]:

Tumeur	Prévalence dans la NF1 (%)
Gliome des voies optiques	5-15
Astrocytome	5-15
Tumeurs malignes des gaines nerveuses	1-5
Rhabdomyosarcome	<1
Tumeur triton	<0,01
Leucémie myéloïde	0,5-1
LMC juvénile	<0,1
LAL	<0,1
Lymphome	<0,1
Phéochromocytome	0,1- 0,5
Ganglioneurome	1
Neuroblastome	<0,1
Tumeurs carcinoïde	<0,01
Tumeurs intestinales (schwannomes, NF plexiformes, tumeurs à différenciation musculaire, tumeurs du système nerveux autonome...)	<10

Le gliome des voies optiques est la tumeur la plus fréquente dans la NF1 [14,15]. Dans notre série, la majorité des enfants (6 cas sur 8 soit 75%) ayant une NF1 ont développé une tumeur cérébrale dont 3 s'agissaient d'un gliome des voies optiques (soit la moitié des cas des tumeurs cérébrales). 1 cas parmi ces enfants a développé un astrocytome soit 12% (1 cas sur 8), 1 cas a développé un médulloblastome et un autre un gliome du tronc cérébral. 2 enfants n'ont pas

développé une tumeur cérébrale mais ont développé soit un rhabdomyosarcome jugal soit une leucémie aigue.

Les rhabdomyosarcomes et les tumeurs de Triton semblent être spécifiques de la NF1, elles correspondent à des tumeurs malignes des gaines nerveuses à différenciation rhabdomyoblastique et leur pronostic parait être plus agressif dans le contexte de NF1 [14].

1 - 3. Le Xéoderma Pigmentosum (XP) [18, 19, 20, 21] :

Le XP est une génodermatose rare, transmise de façon autosomale récessive, ce qui explique sa fréquence élevée dans les régions où la consanguinité est importante comme le Maghreb et le moyen orient [20], Elle est caractérisée par une hypersensibilité aux rayons ultraviolets (UV), des altérations sévères de la peau, des lésions oculaires et par une prédisposition importante à développer des cancers cutanés dans les zones exposées au soleil [18]. Elle est essentiellement liée à un défaut de réparation de l'ADN des cellules cutanées endommagées par les rayons ultraviolets [19]. Elle est due à un déficit en système NER (nucleotide excision repair) qui est la voie de réparation privilégiée des lésions induites par les UV. 80% des malades appelés XP classiques sont classés en 7 groupes de A à G. Ce classement est basé sur les mutations germinales sur l'un des sept gènes de la réparation (gènes *XPA* à *XPG*). L'hétérogénéité génétique du XP est à l'origine d'une hétérogénéité clinique. L'absence de cette réparation, induit des arrêts du cycle cellulaire, de l'apoptose et éventuellement des mutations dans les cellules filles. Ces mutations sont à l'origine des cancers observés chez les XP [18]. Environ 20 % des malades XP sont des « XP variants » (XPV), qui possèdent une réparation par NER normale, mais qui sont déficients pour le gène *eta*, codant une ADN polymérase capable de répliquer à travers les lésions induites par les UV de façon peu mutagène (polymérase translésionnelle) [18].

Caractéristiques cliniques :

L'aspect clinique typique des XP est une hypersensibilité au soleil dès la plus jeune enfance, une apparition d'érythème solaire, même en cas de faible exposition. Rapidement, des taches hypo- et hyper-pigmentées apparaissent dans les zones exposées, avec une peau sèche, atrophique et ulcérée. Des lésions bénignes apparaissent dès le plus jeune âge, suivies de kératoses actiniques et de tumeurs malignes. L'âge moyen d'apparition des carcinomes baso- et spinocellulaires (BCC et SCC) est d'environ 8 ans et celui des mélanomes cutanés malins d'environ 12 ans. Ces tumeurs sont évidemment présentes sur le visage, les mains, le cou, les oreilles et autour des yeux. Leur nombre peut atteindre plusieurs douzaines et elles peuvent apparaître en quelques semaines. Les SCC sont plus fréquemment retrouvés que les BCC chez les XP, à l'inverse de la population générale. Ces tumeurs métastasent peu ou pas, y compris les mélanomes qui sont plutôt de type mélanose de Dubreuilh ou *lentigo maligna melanoma*, même chez les enfants. D'autres tumeurs solides surviennent avec une fréquence supérieure à celle de la population générale, en particulier des tumeurs cérébrales, des lymphomes ou des tumeurs de la thyroïde [18].

Dans notre série, tous les patients ont développé un carcinome épidermoïde baso ou spinocellulaire. L'âge moyen de leur apparition est aussi de 8ans. Dans un cas le patient a développé, en plus de la tumeur cutanée, un lymphome médiastinal.

Des atteintes ophtalmologiques sont aussi caractéristiques des XP classiques. La photophobie, qui apparaît très tôt dans l'enfance, est quasiment constante et peut être utilisée comme un marqueur précoce de la maladie dans les familles à risque. L'atteinte des paupières se traduit rapidement par la

formation d'ectropion caractéristique, associée à des cataractes progressives et à l'apparition de tumeurs autour de l'œil. Cette sensibilité extrême aux UV solaires nécessite une protection totale des enfants XP de toute irradiation [18].

Près de 20% des malades ayant le XP ont des troubles neurologiques probablement liés à une perte progressive des neurones du cortex cérébral.

On note le retard mental, troubles moteurs et la surdité [21]. Les XP variant, du fait de leur capacité normale à réparer les lésions par NER, ne développent des signes cliniques perceptibles qu'à partir de l'âge de 20 ans. Ceux-ci commencent par une hyperpigmentation cutanée avec l'apparition de tumeurs bénignes puis malignes vers l'âge de 30-40 ans. Beaucoup moins de manifestations oculaires et pas d'anomalies neurologiques caractérisent les XPV d'âge mûr [18].

1 - 4. Les déficits immunitaires primitifs (DIP) [22, 23, 24, 25] :

a) L'ataxie télangiectasies (AT):

L'AT est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive qui se manifeste par une ataxie cérébelleuse, des télangiectasies oculaires et cutanées et un déficit immunitaire sévère avec une hypersensibilité aux radiations ionisantes. Cette hypersensibilité conditionne la prise en charge de ses patients. Par ailleurs, l'AT se caractérise par une instabilité chromosomique qui est à l'origine d'une forte prédisposition aux affections malignes. C'est une maladie complexe dont le tableau incomplet dans les premières années de vie rend le diagnostic souvent difficile [22].

Dans notre série, on a répertorié 3 cas d'AT parmi 6 cas de DIP, le diagnostic de l'AT n'a été établi pour 1 cas que 6 mois après le diagnostic du cancer.

La mutation ATM (ataxia telangiectasia mutated) est à l'origine de l'ataxie télangiectasie. Le gène *ATM* a été localisé sur le bras long du chromosome 11 (11q22.3) par liaison génétique. C'est un gène de grande taille dont les mutations sont très nombreuses. Il code pour une protéine kinase qui a un rôle clé dans la réponse cellulaire aux cassures double brin de l'ADN. Les protéines cibles, identifiées aujourd'hui, sont des protéines des points de contrôle du cycle cellulaire (G1-S, S et G2-M) et en particulier la protéine P53 ; ce sont aussi des protéines de réparation de l'ADN et en particulier le complexe protéique MRN : MRE11A (MRE11), NBN (NBS1 ou nibrin), RAD50. L'implication d'*ATM* dans les points de contrôle du cycle cellulaire est à la base d'un des tests diagnostiques de la pathologie : après irradiation, les cellules arrêtent normalement de répliquer leur ADN alors que les cellules déficientes en *ATM* continuent le processus (phénomène RDS : *radioresistant DNA synthesis*) [22].

1 cas de notre série a fait partie d'une étude nationale multicentrique avec étude du profil des mutations du gène ATM [23].

Aspects cliniques [23] :

Le syndrome cérébelleux : un signe quasi constant qui se caractérise par une ataxie évidente vers l'âge de la marche d'aggravation lente et progressive. Cette ataxie est accompagnée de troubles des mouvements de coordination et d'intention qui sont : l'hypermétrie, le tremblement intentionnel, l'asynergie, la dyschronométrie, l'adiadosinésie, la dysarthrie, l'hypotonie et des troubles oculomoteurs.

Les signes extra pyramidaux :

Sont observés chez 80% des malades, souvent d'apparition progressive pendant l'évolution. Ils se révèlent par des mouvements choréo-athétosiques, plus rarement une dystonie, une dyskinésie bucco-labiale et des myoclonies d'intention. Le développement intellectuel reste discutable, il n'a pas été sujet d'études approfondies chez les patients atteints d'AT.

Les manifestations oculaires :

Les télangiectasies de la conjonctive bulbaire sont une manifestation importante de l'AT. Elles n'ont pas d'effet sur le fonctionnement ni le confort oculaire. Les patients AT montrent une difficulté importante à la lecture qui est probablement liée aux anomalies des mouvements saccadiques et au déficit de convergence fréquemment retrouvé chez ces patients. Le strabisme dans l'AT est d'origine supra nucléaire, une détérioration du système adaptatif du cervelet et du tronc cérébral.

Les manifestations cutanées :

Elles sont inconstantes et d'apparition tardive. Elles siègent au niveau des zones photo exposées comme les lobes auriculaires, les paupières, l'arrête nasale, les pommettes, le cou, la face dorsale des mains et des pieds. Elles siègent parfois au niveau des coudes et des creux poplités.

Manifestations infectieuses :

Se manifeste par une susceptibilité accrue aux infections telles que les otites, les sinusites, les pneumopathies récurrentes qui peuvent être responsables de bronchiectasies et d'une fibrose pulmonaire.

Les infections chez les AT sont essentiellement causées par des germes banals et des viroses, et non pas par des germes opportunistes.

Signes biologiques [22]:

L'immunité cellulaire apparaît altérée chez la plupart des patients, alors que le déficit humoral est inconstant. Il existe une lymphopénie dans 70 % des cas (lymphocytes T CD4 et CD8, lymphocytes B). Le taux sérique des IgG4, IgA et IgG2 est diminué respectivement dans 65, 63 et 48 % des cas.

L'élévation du taux sérique d'alphafoetoprotéine (AFP) est un excellent marqueur de l'AT. Son élévation est quasi constante (> 95 % des cas). Il est cependant physiologiquement élevé avant l'âge de 2 ans et a donc moins de valeur diagnostique chez le très jeune enfant. Le taux augmente progressivement avec l'âge ; il peut être augmenté d'un facteur 100 à l'âge adulte. Le mécanisme sous-jacent de cette élévation n'est pas connu.

La radiosensibilité :

Elle est caractéristique de l'AT (rayons X et gamma) et elle est utilisée pour confirmer le diagnostic comme il a été cité précédemment. L'exposition aux rayons X doit être limitée pour des raisons strictement nécessaires. La radiothérapie chez les sujets avec AT est potentiellement nocive et doit être indiqué que dans des circonstances rares tout en réduisant les doses usuelles [25].

En résumé, les éléments orientant vers le diagnostic d'AT sont : une ataxie, des télangiectasies, un déficit immunitaire clinique et/ou biologique, un taux sérique élevé d'AFP, un caryotype caractéristique et une radiosensibilité. Il existe en 2008 un délai de deux ans entre le premier symptôme et l'établissement du diagnostic pour un premier enfant atteint dans une fratrie [22] (série de Micol *et al.* en préparation).

AT et cancers [23] :

La prédisposition aux cancers chez ces individus est importante et constitue la deuxième cause de mortalité après les infections. L'âge moyen de survenue des cancers est de 14 ans. Le risque relatif de cancer est augmenté jusqu'à 61 fois par rapport à un enfant normal [26].

Dans notre série, on a répertorié 3 cas d'AT, l'âge moyen d'apparition du cancer est de 7ans.

Cette prédisposition est en partie liée à la radiosensibilité accrue mais surtout aux anomalies chromosomiques acquises. Ces anomalies sont le résultat d'une instabilité chromosomique avec une tendance aux cassures sur les chromosomes 14 et 7 mais aussi sur le 2 et le 22 [24].

Les néoplasies survenant dans l'AT sont essentiellement le lymphome dans 50% des cas, des leucémies lymphoïdes dans 30% des cas (surtout chez les enfants moins de 17ans) et de carcinomes dans 20% des cas (surtout chez l'adulte) [24].

Dans notre série, 2 cas sur 3 (soit 66% des cas) ont développé un lymphome, et 1 cas sur 3 (soit 33% des cas) a développé une leucémie aigue lymphoblastique.

Entre autre, les patients AT présentent une radio- et une chimio-sensibilité très importante à certains radiomimétiques imposant de réduire les doses d'un facteur 3. Dans de rares cas (moins de 4 %), une hémopathie survient avant l'âge de 5 ans, âge auquel le diagnostic d'A-T n'est pas toujours établi. L'âge du patient qui a développé la leucémie aigue lymphoblastique était de 5ans et le diagnostic d'AT était méconnu jusqu'à environ 6 mois après le début de la chimiothérapie. Il est important de rechercher à titre systématique avant le traitement d'un enfant atteint d'une hémopathie des signes neurologiques discrets et, en cas de suspicion d'A-T, les signes biologiques caractéristiques [23]



Figure 4 : Télangiectasies conjonctivales chez un enfant ayant une AT
(Photo du SHOP)

b) Le syndrome de Bloom [27,28] :

Le syndrome de Bloom est une maladie génétique à transmission autosomique récessive qui réunit un retard de croissance, une dolichocéphalie, un déficit immunitaire, une hypofertilité, une photosensibilité et parfois des taches café au lait et un risque accru de développer des cancers [27]. Elle est secondaire à une cassure chromosomique spontanée ou induite. Il s'agit d'une mutation du gène BLM codant pour la protéine BLM, une RecQ 3'-5' DNA helicase, jouant un rôle essentiel dans le maintien de la stabilité génétique et par conséquent la prévention des cancers [28].

Manifestations cliniques [27] :

Elle se manifeste cliniquement par un retard staturo-pondéral (la taille des hommes à l'âge adulte variant de 130 à 162 cm, et celle des femmes de 122 à 151 cm), souvent associé à un érythème du visage apparaissant après exposition au soleil, rappelant celui des patients atteints de lupus érythémateux. Une dolichocéphalie et des taches café au lait situées au niveau du tronc et les extrémités sont souvent retrouvés.

Par ailleurs, les patients présentent au cours de la petite enfance un déficit immunitaire de sévérité variable, se manifestant par des infections récurrentes (otites, pharyngites, infections respiratoires et gastro intestinales), qui s'atténue spontanément avec l'âge.

Une des particularités du syndrome de Bloom est la susceptibilité des patients à développer tous types de cancer à un âge précoce. En effet les cancers les plus rencontrés sont les leucémies aigues, les lymphomes et les tumeurs rares (médulloblastome, tumeur de Wilms et sarcome ostéogénique) et représentent

21, 23 et 5 % des cancers et prédominent pendant les deux premières décennies, alors que les carcinomes représentent 51 % des cancers et apparaissent à la fin de la seconde décennie. L'incidence très élevée de tumeurs, la diversité des types histologiques et des localisations et leur survenue à un très jeune âge sont les trois caractéristiques du syndrome de Bloom.

Dans notre série, on a répertorié un cas de syndrome de Bloom où le diagnostic a été suspecté sur un faciès particulier avec des taches hyperpigmentées larges, un retard staturo-pondéral chez un nourrisson de 10 mois qui a développé une leucémie aigue myéloblastique.



Figure 5 : faciès particulier du syndrome de Bloom avec une base large du nez

(Photo du SHOP)

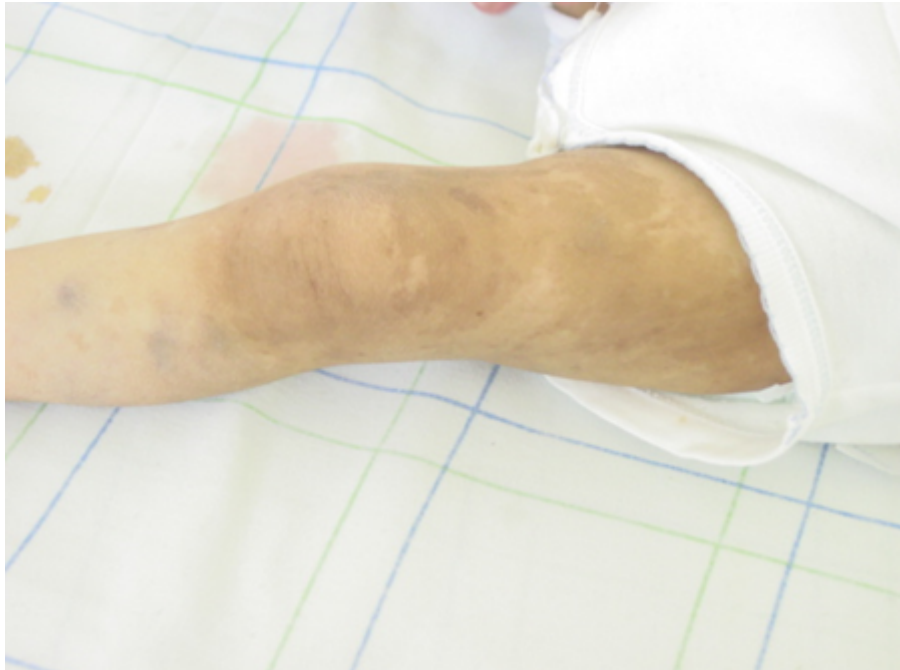


Figure 6 : Grandes taches hyperpigmentées chez un nourrisson de 10 mois ayant le Bloom syndrome (Photo du SHOP)

Diagnostic positif [27] :

En dehors des signes cliniques, le diagnostic définitif de la maladie ne peut être basé que sur la cytogénétique. Outre les cassures chromosomiques spontanées, les cellules BS présentent des figures quadriradiales sur 1 à 3% des métaphases, reflétant des échanges entre chromatides non-sœurs de chromosomes homologues, et surtout une augmentation pouvant atteindre un facteur 10 du taux d'échanges entre chromatides sœurs (SCEs), qui constitue le seul critère diagnostique objectif de la maladie. Chez notre patiente le caryotype avait montré un échange entre chromatides sœurs.

Le syndrome de Bloom est la conséquence de mutations dans les deux copies du gène *BLM* localisé sur le chromosome 15 en position 15q26.1. À ce jour, 77 mutations du gène *BLM* ont été identifiées. La fonction de la protéine BLM est encore mal connue, mais de nombreuses études suggèrent son implication dans les voies de réponse aux dommages de l'ADN et dans le redémarrage de fourches de réplication bloquées [27].

Par ailleurs, les patients ayant le syndrome de Bloom sont plus affectés par la toxicité de la chimiothérapie essentiellement liée au déficit immunitaire associé à une hypersensibilité des cellules due à l'anomalie de la réparation de l'ADN. Pour cela les pédiatres doivent prendre des précautions majeures en termes de chimiothérapie [28]. Notre patiente est décédée après la 1ère cure d'induction par des complications infectieuses et hémorragiques. Le bilan immunitaire n'avait pu être réalisé par non accessibilité à l'époque.

c) Syndrome de Nijmegen [60, 61, 62, 63] :

Le syndrome de Nijmegen est une pathologie extrêmement rare secondaire à une mutation génétique du gène *NBN* codant pour la protéine Nibrin appartenant au complexe MRE11/RAD50/NBN, un complexe essentiel pour la réparation de l'ADN [29].

Manifestations cliniques [30] :

Le syndrome de Nijmegen est caractérisé par une dysmorphie faciale avec microcéphalie qui est observée dès la naissance. Elle est progressive et peut être sévère et atteindre -9 DS par rapport à un enfant normal du même âge. À la naissance, la fontanelle antérieure est difficilement palpable et se ferme précocement. On note aussi un retard de croissance, des taches café au lait et/ou

des tâches de vitiligo, une insuffisance ovarienne primitive, une sensibilité accrue aux infections et un risque important de développer des cancers à un âge précoce, essentiellement les cancers hématologiques.

Le retard de croissance est remarquable jusqu'à l'âge de 2 ou 3 ans où le gain du poids et de la taille est observé chez les deux sexes de la même façon. A l'âge de l'enfance et l'adolescence, le pic de croissance est faible chez le garçon et totalement absent chez la fille.

Le développement psychomoteur est généralement normal malgré la microcéphalie. Mais des études prospectives en Pologne ont montré que le développement cognitif de 48 patients atteint de syndrome de Nijmegen est un processus dynamique : normal ou proche de la normal à un stade précoce, puis une détérioration graduelle est observée à l'âge de la scolarité [30].

La maturation sexuelle :

Dans la même étude en Pologne les filles n'ont pas présenté un pic pubertaire avec un faible développement des caractères sexuels secondaires accompagnés par un taux faible de 17 β -oestradiol (E2) et une concentration élevée de la FSH et la LH. A l'échographie, on note des ovaires de petite taille et un utérus hypoplasique. Contrairement aux garçons, le développement pubertaire reste normal.

Les anomalies squelettiques :

On observe une clinodactylie du 5^{ème} doigt, et une syndactylie partielle du 2^{ème} et du 3^{ème} doigt. La dysplasie de la hanche est aussi observée chez un certain nombre de patients.

Peau et phanères:

Des tâches café au lait ou des tâches de vitiligo sont observées chez 50 à 70% des patients. Des tâches de pigmentation et d'hypopigmentation sont aussi observées. Les cheveux sont fins et épars mais prennent du volume avec l'âge.

Le déficit immunitaire :

Le déficit immunitaire associe l'immunité cellulaire et humorale, qui est un élément essentiel au diagnostic du syndrome de Nijmegen. Il s'agit d'une susceptibilité accrue aux infections respiratoires, sinusites, otites ainsi que les infections du tractus intestinal et urinaire. Ce déficit est secondaire à une instabilité chromosomique avec des réarrangements caractéristiques au niveau des lymphocytes T périphériques sous la forme d'inversions et de translocations incluant le chromosome 7 et 14.

Entre autre, la radiosensibilité cellulaire in vitro est très caractéristique de ce syndrome. L'identification des mutations au niveau des allèles du gène NBN permet le diagnostic positif [30].

Les individus ayant un syndrome de Nijmegen ont un risque plus important de développer un cancer que chez la population générale [30]. A l'âge de 20 ans, plus de 40% des patients développent un cancer, avec une prédominance des cancers d'origine lymphoïde. Les lymphomes non Hodgkinien B et T sont les plus fréquents. Le lymphome de Burkitt est aussi retrouvé. La maladie d'Hodgkin, la LAL et la LAM ont aussi été décrites [30].

En résumé, les patients présentant des signes cliniques ci-dessus doivent être candidats à un examen cytogénétique incluant le chromosome 7 et 14 et rechercher une mutation des allèles du gène NBN [31]. Dans notre série, on a répertorié un seul cas de syndrome de Nijmegen qui a développé un lymphome Hodgkinien à l'âge de 7ans 6 mois. Le diagnostic de syndrome de Nijmegen était établi avant le diagnostic de cancer à l'occasion d'un déficit immunitaire commun variable. Parfois les manifestations cliniques sont discrètes et le diagnostic n'est établis que fortuitement à l'occasion d'une affection maligne associée [32].

1 - 5. L'hémihypertrophie corporelle (HHC): [33,34] :

L'HHC est un terme employé pour désigner non seulement les individus ayant une asymétrie évidente d'un hémicorps, mais aussi les hypertrophies touchant un seul membre par rapport au côté opposé. Cette hypertrophie peut inclure les tissus mous, les structures osseuses ou les deux. Elle peut être associée à une l'hypertrophie des organes internes. Cependant, la distinction entre HHI et variation normale de la longueur/circonférence d'un membre est difficile et il n'y a pas de critères diagnostiques bien établis. Une hémihypertrophie peut être retrouvée dans de nombreux syndromes, dont le SWB, les syndromes de Protée, de Klippel- Trenaunay-Weber et le cutis marmorata telangiectatica congenita.

Dans notre série, on a répertorié 4 cas ayant une HHC, dont 3 ont une asymétrie de tout l'hémicorps ayant développé un néphroblastome, et un patient avec une hypertrophie touchant le membre supérieur et traité pour une tumeur d'Ewing costale.

Plusieurs études ont rapporté la survenue de tumeur de Wilms et d'autres tumeurs embryonnaires (hépatoblastome, neuroblastome...) chez des patients avec HHI, avec l'existence d'anomalies moléculaires de la région 11p15 chez certains patients. L'analyse moléculaire de la région 11p15 peut donc aider à définir le risque tumoral et le type de surveillance à adopter chez certains patients ayant une HHI. Pour la majorité des patients, qui n'ont pas, d'anomalie moléculaire identifiée, la surveillance systématique reste controversée mais paraît souhaitable s'il existe une néphromégalie.

Pour la majorité des tumeurs, le pronostic est assez bon si la tumeur reste localisée. La survie était de 90% dans les cas de néphroblastome et de 80% dans les cas de l'hépatoblastome. Dans notre série, parmi les cas ayant développé un néphroblastome sur une HHC, 66% sont en rémission et 33% sont décédés.

1 - 6. Le syndrome de Beckwith Wiedemann (BWS) [34,35] :

Le syndrome de BW est un syndrome de croissance excessive, caractérisé par des particularités variables. On rencontre souvent chez les enfants avec ce syndrome un poids de naissance élevé, une macroglossie, une anomalie de la fermeture de la paroi abdominale, une viscéralomégalie sélective intéressant le foie, la rate, le pancréas et les reins, ainsi qu'une hémihypertrophie complète ou partielle a été décrite. En général, le diagnostic de BWS est retenu devant l'association d'au moins trois critères, dont deux majeurs.

Tableau 6: Critères majeurs et mineurs pour le diagnostic clinique du syndrome de Wiedemann-Beckwith et leur fréquence (%) :

Critères majeurs	Critères mineurs
• Macroglossie (95 %) • Macrosomie néonatale et/ou post-natale (80 %) • Anomalies de fermeture de la paroi abdominale (65 %): diastasis des droits, hernie ombilicale ou omphalocèle • Viscéromégalie sélective intéressant le foie, la rate, le pancréas et les reins (50 %)	• Hypoglycémies en période néonatale (40 %) • Anomalies rénales (40 %) : malformations, dysplasies • médullaires • Anomalies des oreilles (30 %) : fistules auriculaires, incisures des lobes • Hémihypertrophie ou hypertrophie d'un membre ou d'un segment de membre (30-35 %) • Angiome plan frontal (30 %)

Le BWS est secondaire à des anomalies moléculaires de la région 11p15, qui peuvent être chromosomiques, génétiques ou le plus souvent épigénétiques et qui sont mises en évidence chez environ 80 % des sujets présentant un phénotype évocateur de BWS. Elles ont pour la majorité d'entre elles une distribution en mosaïque, le pourcentage de cellules présentant l'anomalie variant d'un tissu à l'autre.

Les enfants BWS ont un risque plus important de développer des cancers avec un pourcentage de 7,5% à 10% par rapport à la population générale. Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est la tumeur la plus fréquente chez les patients avec un syndrome de BW, mais d'autres tumeurs solides ont été décrites. Les études récentes sur de larges cohortes ont permis de montrer que certains génotypes étaient associés à un risque tumoral beaucoup plus important et qu'au contraire certains comportaient un risque beaucoup plus faible. On

retiendra que les patients présentant un gain de méthylation de la région ICR1 et les patients présentant une patUPD11p15 (c'est-à-dire des anomalies concernant le domaine télomérique qui contient le gène IGF2) ont un risque élevé de développer une tumeur, en particulier une tumeur de Wilms qui est même le seul type de tumeur retrouvé chez les patients présentant un gain de méthylation de la région ICR1. En revanche, le risque de développer une tumeur chez les patients présentant une anomalie du domaine centromérique est faible.

Tableau 7 : Risque tumoral dans le BWS : résumé des différentes séries [34].

n	Série française 242(123)*	Engel <i>et al.</i> 2000 71	Weksberg <i>et al.</i> 2001 81	Bliek <i>et al.</i> 2001 56	Debaun <i>et al.</i> 2002 92	Cooper <i>et al.</i> 2005 200	Total 742
mutation CDKN1C	2/15 (10)* 2neuro- blastomes	0/15	0/5	0/1		1/16 1 néphrome mésoblastique	3/52
Déméthy-lation ICR2	3/148 (69)* 1hépatoblastome 1 rhabdomyosarcome 1 cancer thyroïdien	0/29	5/35 2 hépatoblastomes 2rhabdomyosarcomes 1 gonadoblastome	0/31	1/39 ?	0/116	9/398
gain de méthyla-tion ICR1	7/24 (17)* 7 Wilms	1/5 ?	1/3 1 Wilms	2/4 2 Wilms	4/10 ?	2/14 2 Wilms	17/60
patUPD11p15	14**/51 (23)* 6 Wilms 2 corticosurrénales 2 hépatoblastomes 1 neuroblastome 1 rhabdomyosarcome 1 thymome 1 leucémie	2/22 ?	6/21 5 Wilms 1 hépatoblastome	3/11 2 Wilms 1 hépatoblastome	5/12 ?	5/54 1 Wilms 2 néphroblastomatoses 1 hépatoblastome 1 tumeur surrénalienne	35/171
anomalies cytogénétiques	2/4 (4)* 1 Wilms 1 ganglioneurome						

*patients suivis au moins jusqu'à l'âge de 5 ans ; ** 12 patients ont développé 14 tumeurs

Dans notre série, on a un cas du syndrome de BW qui a développé un néphroblastome à l'âge de 3 ans.

Les enfants ayant un syndrome de BW doivent subir à un suivi tumoral basé sur le génotypage. Chez les patients ayant un défaut moléculaire intéressant le domaine télomérique, le suivi doit être rapproché avec un examen clinique mensuel et une échographie abdominale trimestrielle pendant la première année de vie. Après l'âge d'un an et jusqu'à 6 ans, le dépistage des tumeurs abdominales par échographie doit être poursuivi tous les 3 mois avec un examen clinique intercalé. Il faut souligner que le bénéfice d'un tel schéma de dépistage des tumeurs de Wilms, en termes de morbidité et de mortalité, n'a cependant pas été démontré mais qu'il est tout de même validé par la plupart des auteurs [35]. Chez les patients ayant un défaut moléculaire intéressant le domaine centromérique, le suivi sera clinique (examen clinique tous les mois la première année de vie puis tous les 6 mois jusqu'à 6 ans) puisque ces patients ne développent pas de néphroblastome. Une échographie dans les premiers mois de vie est conseillée pour s'assurer de la normalité de la taille des reins [34].

1 - 7. Le syndrome de Rothmund Thomson (RTS) [36]:

Le RTS est une génodermatose autosomique dominante caractérisée par une poïkilodermie, une petite taille, des cheveux épars, des sils et des sourcils épars ou absents, une cataracte précoce, des anomalies squelettiques, un vieillissement précoce et une prédisposition aux ostéosarcomes. Il est causé par une des mutations homozygotes ou hétérozygotes sur le gène RECQL4 (détectée chez 60 à 65% des individus).

Manifestations cliniques :

Peau et phanères :

Le premier signe qui apparaît est le rash cutané qui se développe à l'âge 3 et 6 mois qui se caractérise par un érythème, des bulles et une macération qui s'étend aux extrémités et aux fessiers épargnant le tronc et l'abdomen. Ce rash évolue en poussées et rémissions laissant des tâches réticulées, des zones d'hypo et d'hyperpigmentation ainsi que des zones d'atrophie cutanée. Ces caractéristiques définissent la poïkilodermie. Des tâches café au lait peuvent apparaître ultérieurement.

Les cheveux sont fins et épars au niveau du scalp, les cils et sourcils. Les ongles sont fins et cassants.

Les anomalies dentaires sont souvent rencontrées, telles que la microdontie, les dents rudimentaires ou hypoplasiques et les anomalies de la structure de la couronne.

La croissance :

Un faible poids de naissance, et un retard de croissance sont observés chez les 2/3 des patients. Le retard staturo pondéral est de -2 DS.

Anomalies squelettiques:

Plusieurs anomalies squelettiques sont retrouvées dans le RTS, notamment des bosses frontales et des anomalies des os propres du nez et des os long. Parmi ces derniers on trouve l'absence de l'un ou des deux radius, un os ulnaire court et dysmorphique, absence ou hypoplasie des os du pouce, hypoplasie ou agénésie de la rotule, syndactylie et l'ostéoporose localisée ou diffuse.

Anomalies oculaires :

L'anomalie la plus fréquente dans le RTS est la cataracte bilatérale subcapsulaire. Elle est d'installation rapide et apparaît à l'âge de 2 à 3 mois. D'autres anomalies moins fréquentes sont observées telles que l'atrophie ou sclérose cornéenne, le glaucome congénital bilatéral, atrophie de la rétine, strabisme, photophobie et la sclérotique bleue.

Le diagnostic:

Le RTS est une maladie qui apparaît à un âge précoce et le diagnostic clinique est en effet basé sur l'âge de l'installation des signes cliniques, l'apparence et l'étendue de la poïkilodermie. Selon Wang et Plon, le diagnostic du RTS peut être établi vis-à-vis d'un rash cutané atypique accompagné des cheveux, cils et sourcils épars, une petite taille, les anomalies squelettiques et dentaires ainsi que les cancers.

Le diagnostic définitif se fait par l'analyse du gène *RECQL4*, chez les patients ayant les signes cliniques décrits ci-dessus. Deux tiers des patients disposent du gène *RECQL4*. En outre, il n'existe jusqu'à présent aucun autre gène incriminé dans le RTS.

Les cancers les plus observés chez les patients ayant le RTS sont les ostéosarcomes qui apparaissent généralement vers l'âge de 14 ans. D'autres cancers sont observés tels que les cancers cutanés mais qui se manifestent qu'à l'âge adulte. Les prévalences estimées de la survenue des ostéosarcomes et des néoplasmes cutanés sont respectivement 30% et 5%.

Des anomalies hématologiques sont souvent observées chez les individus ayant le syndrome de RT. L'anémie et la leucopénie sont fréquentes. L'apparition d'hémopathie maligne a été souvent décrite telle que le syndrome myélodysplasique, et la leucémie [36]

Dans notre série, on a répertorié 3 cas de syndrome de RT dont 2 cas ont développé un ostéosarcome. Dans ces 2 cas, le diagnostic de syndrome de RT a été posé de façon concomitante avec le diagnostic de l'ostéosarcome et ce diagnostic a été établi sur des critères cliniques essentiellement la poikilodermie, l'aspect vieilli et les anomalies pigmentaires des cheveux. Dans le 3^{ème} cas, le diagnostic de syndrome de RT était établi avant le diagnostic du cancer. Il s'agissait d'une leucémie aigue myéloblastique chez un jeune garçon de 10 ans.



Figure 7 : aspect vieilli chez un garçon de 13ans. On note les sourcils épars et dépigmentés au niveau de leurs extrémités externes.
(Photo du SHOP)



Figure 8 : Poikilodermie chez le même patient ainsi que l'aspect vieilli de la main.
(Photo du SHOP)

1 - 8. L'Anémie de Fanconi [37-38] :

L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive dans la majorité des cas. Elle se manifeste par un syndrome malformatif variable, parfois absent, une pancytopenie d'installation progressive et dissociée avec une forte prédisposition aux cancers. Elle se caractérise par une hétérogénéité génétique. 15 gènes mis en cause ont été identifiés et sont portés essentiellement par des autosomes. La mutation de ces gènes est responsable d'anomalies dans la réparation de l'acide désoxyribonucléique et d'une instabilité chromosomique, expliquant l'atteinte hématologique et le risque néoplasique élevé.

Description clinique :

L'AF est connue par sa variabilité phénotypique secondaire à l'hétérogénéité génétique. Les principaux signes cliniques sont dominés par le retard de croissance intra utérin, un faciès particulier, des anomalies de la colonne radiale, des taches cutanées, café au lait ou achromique, associés à une mélanodermie. Plusieurs malformations ont été décrites (voir tableau 8). Les cytopénies apparaissent vers l'âge de 7 ans et la majorité des patients évoluent vers une aplasie médullaire. Notons que les individus ayant une AF sont susceptibles de développer des cancers par rapport à la population générale.

Tableau 8 : malformations décrites dans l'AF [38]

Tête et cou	Dysmorphie faciale : visage fin, triangulaire, microphthalmie et pseudo-hypertélorisme. Microcéphalie, hydrocéphalie, cou court.
Membres supérieurs	Pouces : absents, hypoplasiques, surnuméraires, bifides, rudimentaires, courts, bas ou mal implantés, rattachés par un filament, triphalangiques, luxés, hyperextensibles. Radius : absents ou hypoplasiques, pouls radiaux absents ou faibles. Cubitus : dysplasiques.
Rachis et côtes	<i>Spina bifida</i> , scoliose, côtes anormales, sinus sacrococcygien, aplasie du coccyx, vertèbres anormales ou surnuméraires.
Appareil génital	Garçons : hypogonadisme, cryptorchidie, hypospadias, testicules absents ou atrophiques, azoospermie, phimosis, anomalies de l'urètre, micropénis, retard pubertaire. Filles : hypogonadisme, utérus bicorne, aplasie de l'utérus ou du vagin, atrésie du col, de l'utérus ou du vagin, ovaires hypoplasiques, cycles irréguliers.
Reins	Rein(s) ectopique(s) ou pelviens, anormaux, en fer à cheval, hypoplasiques ou dysplasiques, hydronéphrose, hydro-uretère, duplication des voies excrétrices, duplication rénale, malposition rénale (rotation), reflux, reins hyperplasiques, reins non fonctionnels, artère rénale anormale.
Yeux	Microphthalmie. Strabisme, épicanthus, hypotélorisme ou hypertélorisme, ptosis, yeux obliques, cataracte, astigmatisme, cécité, épiphora, nystagmus, proptosis, iris de petite taille.
Oreilles	Surdité (de transmission le plus souvent), oreilles de forme anormale, hypoplasiques ou malformées, basses implantées, de grande taille, anomalies de l'oreille moyenne, absence de tympan, atrésie du conduit auditif externe.
Tube digestif	Palais ogival, atrésies de l'oesophage, du duodénum, du jéjunum, imperforation anale, fistule oesotrachéale, diverticule de Meckel, hernie ombilicale, hypoplasie de la luette, anomalies des voies biliaires, mégacôlon, diastasis des grands droits, syndrome de Budd-Chiari, pancréas annulaire, strictures du côlon.
Cœur et poumons	Persistence du canal artériel, communication interventriculaire, sténose de l'artère pulmonaire, sténose aortique, coarctation de l'aorte, lobe pulmonaire absent, malformations vasculaires, athérome aortique, communication interauriculaire, tétralogie de Fallot, hypoplasie de l'aorte, retour veineux pulmonaire anormal, cardiomyopathie, prolapsus de la valve mitrale, <i>situs inversus</i> .
Système nerveux	Retard intellectuel (rare), hyper-réflexie, paralysie faciale, malformations artérielles, sténose de l'artère carotide interne, glande pituitaire absente ou hypoplasique (ou section de la tige pituitaire).

Le diagnostic de l'AF:

En dehors de la pancytopénie, l'AF doit être évoquée devant un tableau clinique associant le phénotype clinique, le phénotype oncologique, les antécédents familiaux ou l'intolérance à la chimiothérapie.

Les antécédents familiaux :

Notion de consanguinité familiale ou d'antécédents familiaux de cancer, d'hémopathies ou d'aplasie médullaire.

Le phénotype clinique :

RCIU et petite taille (habituellement de l'ordre de -2DS, parfois plus sévère).

Présence d'un des éléments du phénotype AF, en particulier les plus fréquents : malformations de la colonne radiale, anomalies rénales, taches cutanées (café au lait ou achromiques).

Le phénotype oncologique :

Survenue d'un cancer inhabituel compte tenu de l'âge de l'enfant (ex : LAL T chez un enfant de moins de 5 ans). Survenue rapide d'une deuxième tumeur ou diagnostic simultané de plusieurs tumeurs.

L'intolérance à la chimiothérapie :

La toxicité hématologique et extrahématologique est marquée en cas d'utilisation d'alkylants (faible réserve médullaire).

La confirmation du diagnostic de l'AF est basée sur l'étude cytogénétique qui permet de détecter le nombre élevé de cassures chromosomiques spontanées mais aussi une augmentation significative du nombre de cassures chromosomiques en présence de Diepoxybutane ou la Mitomycine-C: agents cassants l'ADN.

Le risque pour développer un cancer chez les patients atteint d'AF réside dans l'évolution vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aigue. Le risque pour évoluer vers une leucémie aigue myéloïde est 500 fois supérieur à la population générale [38].

On peut distinguer, selon l'âge, trois groupes de cancers chez les patients ayant une AF :

Cancers survenant chez des petits enfants ayant des mutations bialléliques des gènes FANCD1 et FANCN/PALB2 :

Ces groupes de complémentation rares ne représentent qu'une faible fraction des patients atteints d'AF (moins de 2 %), avec un tableau clinique très particulier caractérisé par la survenue de cancers avant l'âge de 5 ans. Ces cancers sont de types variés : tumeurs cérébrales (médulloblastomes surtout, glioblastomes ou astrocytomes), néphroblastomes, neuroblastomes, et peuvent être associés à des hémopathies malignes (LAM et, de façon plus remarquable, LAL de la lignée T plus souvent que B). Les enfants présentent souvent deux cancers différents d'emblée ou dans un court intervalle de temps ; ceux-ci peuvent survenir dès la première année de vie. Le diagnostic de l'AF n'est pas toujours évoqué compte tenu de la normalité de l'hémogramme. Le pronostic global de ces cancers est très mauvais compte tenu de la pénétrance très élevée et de la mauvaise tolérance aux traitements.

Hémopathies malignes de l'adolescence

Le risque de LAM est multiplié par 785 chez les patients ayant l'AF. Elles surviennent typiquement lors de la deuxième décennie de la vie. Elles peuvent être précédées par la survenue d'un clone cytogénétique médullaire et des dysplasies médullaires lors des contrôles du myélogramme ; une LAM

apparaissant *de novo* et révélant l'AF est également possible. Le pronostic est mauvais mais ces LAM peuvent être mises en rémission par une chimiothérapie classique ou bénéficier d'une transplantation médullaire faite d'emblée.

Tumeurs solides survenant après transplantation ou à l'âge adulte :

Si on prend en compte les risques compétitifs d'aplasie médullaire et de leucémie, le risque de développer une tumeur solide avant 45 ans est de 76 % chez les patients AF. Les cancers les plus fréquents sont les cancers de la tête et du cou (O/E ratio de 706), de l'œsophage (O/E ratio de 2 362) et de la vulve (O/E ratio de 4 317). Les premiers sont typiquement des carcinomes épidermoïdes précédés par des leucoplasies qu'il faut savoir suivre et traiter avant une évolution agressive. Quelques cas ont été rapportés à l'adolescence mais, le plus souvent, il s'agit de patients adultes ayant reçu ou non une transplantation médullaire. L'incidence cumulée à 40 ans est de 14 %. Les antécédents de transplantation médullaire et de GVH chronique augmentent le risque de survenue d'un cancer de la tête et du cou.

Dans notre série, on a répertorié 1 cas d'AF ayant développé une leucémie aigue myéloblastique à l'âge de 9ans. L'enfant était connu auparavant dès l'âge de 5ans comme AF. Il avait comme antécédent une sœur également diagnostiquée AF qui avait une bifidité du pouce et qui était traitée avec succès par une allogreffe de moelle osseuse. Le diagnostic dans les 2 cas était porté sur la clinique et sur le caryotype médullaire à la mitomycine C qui avait montré une instabilité chromosomique. L'enfant était décédé en cours de chimiothérapie.



Figure 9 : Bifidité du pouce gauche.
(Photo du SHOP)

La chimiothérapie à base d'alkylants de tout type est très mal tolérée et doit être contre indiquée. Le risque d'aplasie médullaire inattendue ou sévère doit être pris en considération. La radiosensibilité des cellules AF est variable, le plus souvent limitée et mal établie. Ceci doit inciter à la plus grande prudence en termes de radiothérapie chez les patients AF. À noter que les conditionnements de greffe utilisés chez ces patients ne comportent pas ou de très faibles doses d'irradiation. Dans tous les cas, il faut prendre en compte le statut hématologique, le risque de cancers multiples et de potentielles toxicités cumulées pour adapter au mieux le traitement [38].

1 - 9. La polypose adénomateuse familiale (syndrome de Turcot) [39-40, 41] :

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une prédisposition héréditaire, à transmission autosomique dominante et pénétrance complète. Le gène associé à la polypose adénomateuse familiale est dénommé *APC* (*adenomatous polyposis coli*). Elle est liée à une mutation germinale inactivatrice du gène *APC*, qui induit des polypes adénomateux du tube digestif.

Le diagnostic repose sur l'analyse du gène *APC*, prescrite dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. Cette analyse est proposée lors du primo diagnostic d'une polypose adénomateuse colorectale compatible avec une PAF ou, lorsque la mutation familiale est déjà identifiée, aux apparentés (test prédictif) [39-40].

Manifestations cliniques [40]:

- Une polypose adénomateuse colorectale profuse (centaines de polypes), débutant pendant l'adolescence. Elle peut se manifester par une diarrhée ou une anémie.
- Des polypes gastriques glandulo-kystiques, bénins et très fréquents.
- Des adénomes du duodénum et de la papille duodénale. De petits adénomes du reste de l'intestin grêle peuvent être observés mais le risque d'adénocarcinome du grêle est extrêmement faible. Après colectomie peuvent apparaître des adénomes du réservoir iléal qui peuvent dégénérer et justifient une surveillance endoscopique.
- Des lésions bénignes extradigestives, inconstantes mais précédant l'apparition des polypes :

- Anomalies dentaires (dents surnuméraires ou incluses, ostéomes de la mâchoire) ;
- Hypertrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien, asymptomatique.
- Lésions cutanées (kystes épidermoïdes, lipomes).

Devant ce type de tableau, le diagnostic de PAF ne fait guère de doute. Une mutation du gène *APC* est identifiée dans 70 % des cas.

Les individus ayant une PAF ont un risque majeur de développer un cancer colorectal. Ce risque devient significatif à partir de 20-25 ans. Avant 20 ans, moins de 1,5 % des patients atteints de PAF développent un cancer. Le risque de cancer colique est très nettement corrélé à l'âge, au nombre de polypes et à leur taille.

Il existe une association entre la PAF et/ou cancers colorectaux et de tumeurs cérébrales appelé le syndrome de Turcot. Les types de tumeurs cérébrales décrites dans la PAF sont, dans 79 % des cas, des *médulloblastomes*, plus rarement des *astrocytomes anaplasiques* ou des *épendymomes*. De très rares cas jeunes ont été rapportés (6 ans). Le pronostic reste très sombre avec décès dans sept cas sur huit, dus aux tumeurs cérébrales. Le risque de tumeur cérébrale est multiplié par 23 dans le groupe des 0 à 29 ans et par 7 à tout âge [41]. Dans notre série, on a répertorié un cas de syndrome de Turcot associant un adénocarcinome colique et une tumeur cérébrale de type tumeur rhabdoïde tératoïde (ATRT) développée à l'âge de 11 ans. L'enfant a décédé en cours de traitement.

1 - 10. Le WAGR syndrome [42, 43] :

Le syndrome Tumeur de Wilms, Aniridie, anomalie génito urinaire et retard mental (WAGR) est un désordre génétique due à une délétion de novo de la bande distale 11p13. Il s'agit d'un syndrome de délétion continue qui inclue la délétion PAX6 du gène du développement oculaire (responsable de l'aniridie) ainsi que le gène suppresseur de la tumeur de Wilms (WT1). La délétion de celui-ci est responsable des anomalies génito urinaires, de néphropathie glomérulaire et de l'augmentation du risque du développement de la tumeur de Wilms. Dans une autre étude, il a été démontré que seuls les patients ayant une délétion du gène WT1 développent une tumeur de Wilms. La tumeur de Wilms est une tumeur embryonnaire qui affecte 1/10000 enfant avec un WAGR syndrome. Le risque est estimé de 45%.

L'âge d'apparition de la tumeur de Wilms est inférieur à 5 ans. Il est inhabituel que la tumeur apparaisse après l'âge de 5 ans. Dans notre cas, la tumeur s'est développée à l'âge de 1an et 9 mois. Les individus avec le WAGR syndrome présentent souvent une aniridie à la naissance, une anomalie oculaire sévère caractérisée par l'absence partielle ou complète de l'iris. La combinaison entre l'aniridie et les anomalies génito urinaires doivent être l'objet de suspicion d'un WAGR syndrome. Parfois les anomalies génito urinaires ne sont pas présentes surtout chez les filles. Pour cette raison il est recommandé que tous les sujets ayant une aniridie à la naissance bénéficient d'une évaluation à la recherche du WAGR syndrome.

Quand le WAGR syndrome est suspecté, la recherche de la délétion de la bande distale 11p13 par la fluorescence cytogénétique moléculaire avec hybridation in situ permettra le diagnostic positif. Chez les patients suspects, un suivi régulier pour le dépistage de la tumeur de Wilms est recommandé par la réalisation d'une échographie tous les 3 mois de la naissance jusqu'à l'âge de 6 ans. Après l'âge de 6 ans, un examen clinique à la recherche d'une masse abdominale est souhaitable tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 8 ans, puis tous les 6 à 12 mois après l'âge de 8 ans. Malgré la rareté de la survenue de la tumeur de Wilms, les cliniciens doivent prendre en considération un index élevé de suspicion de la survenue d'une tumeur de Wilms à n'importe quel âge.

Par ailleurs, les néphropathies associées au syndrome de WAGR apparaissent à l'âge de l'adolescence. Il est possible qu'une protéinurie, une hypertension voire une insuffisance rénale soient présentes chez ces individus. Des études ont montré qu'un traitement à base d'inhibiteurs de l'angiotensine à un âge précoce permet de ralentir la progression de la néphropathie associée au syndrome. Un suivi régulier est recommandé pour le dépistage des néphropathies par la mesure de la tension artérielle et de la protéinurie ainsi que le dosage sérique de l'urée et la créatinine.

1 - 11. CMMRD syndrome [44]:

Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) est un syndrome de prédisposition aux cancers chez l'enfant qui résulte d'une mutation biallelique dans un des 4 gènes du mismatch repair (MMR), MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2. Le système ADN du MMR permet de maintenir la replication d'ADN. Les mécanismes de la réparation des appariements de l'ADN (MMR mismatch repair) jouent un rôle majeur dans la réparation des mutations de l'ADN.

L'absence de cette réparation peut induire des erreurs de réplication, des transcriptions défectueuses et une synthèse protéique qui favorisent l'apparition des cancers.

Pendant les deux dernières décennies, la déficience du MMR a été reconnue pour sa contribution à l'instabilité du génome et au développement du cancer.

Manifestations cliniques :

Peau :

Chez 60% des patients on trouve au moins une tâche café au lait ou une zone d'hyperpigmentation ou des tâches de vitiligo. En général, le nombre des tâches ne dépassent pas 6. Dans certains cas, des patients présentent à la fois une NF1 avec tous ses critères diagnostiques et un CMMRD associé.

Déficit immunitaire :

Caractérisé par la diminution voire l'absence des IgG2, IgG4 et IgA associée à une augmentation des taux des IgM, conduisant à une susceptibilité accrue aux infections.

Malformations congénitales :

Il peut s'agir de l'agénésie du corps calleux, du cavernome cérébral, de l'asplénie congénitale ou d'un défaut de fermeture du septum ventriculaire.

Tumeurs malignes :

Les tumeurs rencontrées dans le CMMRD sont divisées en deux groupes : tumeurs malignes et des lésions pré cancéreuses. Sur le plan hématologique, les lymphomes non Hodgkiniens sont les plus fréquents, suivis des LAL puis des

LAM. L'atteinte hématologique apparaît à un âge jeune (moyenne d'âge de 6 ans au diagnostic). Concernant les tumeurs cérébrales, les plus fréquentes sont les glioblastomes, les astrocytomes anaplasiques, les oligodendrogliomes et les gliosarcomes. Moins fréquentes, on retrouve les tumeurs embryonnaires intracrâniennes, les PNET (primitive neuroectodermal tumours) du système nerveux central et le médulloblastome. Les tumeurs cérébrales apparaissent à un âge plus tardif que l'atteinte hématologique (moyenne d'âge de 9 ans au diagnostic), l'âge du patient le plus jeune était de 2 ans.

Sur le plan digestif, la majorité des tumeurs sont des tumeurs colorectales. D'autres tumeurs atteignant le duodénum, le jéjunum ou l'iléon ont été retrouvées. Les tumeurs digestives sont celles qui tardent le plus à apparaître (moyenne d'âge de 17 ans au diagnostic). La prévalence de ces trois types de tumeurs diffère selon la mutation génétique biallélique sous-jacente. En effet, les tumeurs cérébrales semblent être plus fréquentes chez les patients porteurs de la mutation biallélique du gène PMS2 que ceux porteurs de la mutation biallélique du gène MLH1/MSH2, contrairement aux atteintes hématologiques malignes. Par contre, 50% des patients porteurs de la mutation du gène PMS2, 60% des patients porteurs de la mutation du gène MSH6 et seulement 30% des patients porteurs de la mutation biallélique des gènes MLH1/MSH2 développent une tumeur cérébrale en tant que première tumeur maligne dans le cadre de ce syndrome.

Tumeurs non malignes et lésions précancéreuses :

En dehors des tumeurs malignes, d'autres tumeurs bénignes ou pré-malignes peuvent être retrouvées chez un grand nombre de malades telles que les adénomes du tractus digestif (côlon, rectum, polypose gastrique) considérés comme des lésions précancéreuses. Un adénome hépatique, des neurofibromes plexiformes, des pilomatricomes peuvent aussi être retrouvés.

Dans notre série, un cas de CMMRD a été répertorié à l'âge de 11 ans. Le patient avait fait initialement un lymphome de Burkitt mis en rémission avec secondairement un astrocytome révélé par des convulsions avec un intervalle de 12 mois. Le diagnostic de CMMRD était suspecté devant des taches café au lait diffuses et la survenue secondaire de l'astrocytome.

1 - 12. Syndrome de Maffucci [45] :

La maladie d'Ollier ou enchondromatose multiple est le développement de plusieurs enchondromes, des tumeurs bénignes qui se développent en intramédullaire, essentiellement au niveau des métaphyses des os long.

L'enchondrome peut parfois être associé à un tissu mou hémangiomateux dans le cadre du syndrome de Maffucci. L'hémangiome peut être profond, superficiel, se manifestant sous forme d'un érythème ou de nodules sous cutanés se localisant essentiellement au niveau des extrémités.



Figure 10 : hémangiome sous cutané de la face chez un enfant ayant un syndrome de Mafucci
(Photo du SHOP)

Manifestations orthopédiques :

La majorité des enchondromes touchent des os long et les épiphyses des os de la main et du pied. Ces manifestations sont souvent asymétriques. Les manifestations orthopédiques sont dominées par :

Une asymétrie et déformation des membres

On parle d'une différence de la longueur des membres qui est le premier signe décelable se manifestant par une boiterie. Dans des cas sévères, il s'agit d'une importante déformation de l'os long, en particulier l'angulation, qui résulte de l'inclinaison des os et parfois d'une articulation anormale.

Gonflement et déformation de la main et des pieds :

Les os de la main et du pied sont les sites les plus affectés, typiquement les au niveau des phalanges et des métacarpes. Les lésions se manifestent par un gonflement douloureux des doigts ou des orteils, avec la croissance progressive

du volume de la tumeur qui donne une forme globulaire. Dans des cas graves, une impotence fonctionnelle peut s'installer et être l'objet d'une indication chirurgicale.

Fractures pathologiques :

Avec la croissance de l'enchondrome, la corticale devient mince et fragile, ce qui peut être à l'origine de fractures pathologiques. Par ailleurs, une fracture pathologique doit faire suspecter une formation d'un chondrosarcome. L'incidence de la dégénérescence maligne a été rapportée par un pourcentage de 25 à 30% dans des études à long terme.

Le pronostic du syndrome de Maffucci est mauvais non seulement par la dégénérescence maligne des enchondromes mais aussi par les tumeurs malignes hautement agressives.

Il existe des signes cliniques qui doivent faire l'objet d'une forte suspicion d'un chondrosarcome :

- L'augmentation du volume d'une lésion après la maturité osseuse.
- Apparition d'une douleur au niveau d'une lésion.
- Fracture pathologique.
- Signes radiologiques de malignité :
 - Erosion de la corticale avec extensions aux tissus mous de voisinage
 - Contours mal limités
 - Cartilage déminéralisé associé à une tumeur minéralisée.

Dans notre série, on répertorie un cas de syndrome de Maffucci diagnostiqué à l'âge de 3 ans sur des enchondromes multiples, des fractures pathologiques et un angiome de la face. A l'âge de 11 ans la patiente a développé une leucémie aigue myéloblastique. Elle est décédée en cours de chimiothérapie de complications infectieuses et hémorragiques.



Figure 11 : Elargissement du poignet chez une fillette ayant le syndrome de Mafucci.
(Photo du SHOP)



Figure 12 : Enchondromes donnant un aspect en chapelet costal
(Photo du SHOP)

1 - 13. Le lymphœdème congénital [56] :

Le lymphœdème est la conséquence d'un dysfonctionnement du système lymphatique responsable d'une stase de la lymphe. Les lymphœdèmes peuvent être classés schématiquement en primaires et secondaires. Dans la classification de l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), les lymphœdèmes primaires sont répertoriés dans les malformations lymphatiques (avec les lésions macro et/ou microkystiques) dues à une anomalie primitive du système lymphatique. Chez l'enfant et l'adolescent, les formes primaires représentent 95% des lymphœdèmes, les formes secondaires après curage ou radiothérapie ganglionnaire (prédominante chez l'adulte), médicaments (exemple: inhibiteurs de mTOR) ou syndrome des brides amniotiques ou après traumatismes étant très rares.

Le lymphœdème primaire touche essentiellement les membres inférieurs (76–92%), plus rarement les membres supérieurs (9 -17%), les organes génitaux externes (6–18%) ou la face, avec des associations possibles de plusieurs territoires.

Le diagnostic est fait sur l'augmentation de volume, comparative si le membre controlatéral est normal, à l'examen clinique. La volumétrie à eau, qui est l'examen de référence chez l'adulte, est difficile à réaliser chez l'enfant et la croissance rend les mesures difficilement comparables lors du suivi. Les lymphœdèmes sont soit isolés soit syndromiques, c'est à dire constituant un élément d'un syndrome plus complexe et alors associés à d'autres anomalies.

Tableau 9: Différents types des lymphœdèmes primaires et leurs caractéristiques cliniques :

Syndrome	Clinique
<i>Lymphœdème isolé :</i> Maladie de Milroy Maladie de Milroy-like Syndrome de Meige	Lymphœdème des membres, de la face, génital Lymphœdème familial apparaissant à la puberté.
<i>Syndromes complexes avec lymphœdème :</i> Hennekam Lymphœdème-distichiasis Syndrome d'Emberger Syndrome oculo-dentodigital Syndrome d'Aagenaes Syndrome de Noonan Syndrome MCLMR Syndrome des ongles jaunes	Lymphangiectasies digestives, retard mental, anomalies de la face et syndactylie Distichiasis Myélodysplasie (risque de leucémie aigue myéloïde), immunodépression Hypotélorisme, hypoplasie des ailes du nez, microphthalmie, microdontie, Cholestase sévère Hypertélorisme, ptosis, implantation basse des oreilles, cou palmé court, cryptorchidie, retard intellectuel Microcéphalie, chorioretinopathie, retard mental Ongles jaunes, atteintes respiratoires (toux chronique, épanchements pleuraux), sinusite
<i>Syndromes avec malformations lymphatiques :</i> Syndrome de Turner Maladie de Waldmann	 Petite taille, pterygium coli, surdité, surpoids Lymphangiectasies digestives, entéropathie exsudative, épanchements des séreuses

M.Farhat et al. ont rapporté un cas le lymphœdème chronique chez un adulte qui s'est compliqué d'un angiosarcome [57].

Dans notre série, on a répertorié un cas de lymphœdème primitif chez un jeune garçon de 6 ans qui a développé une LAM. Son cas n'a pu être rattaché à aucun des syndromes sus cités.

Récemment, plusieurs équipes ont identifié des mutations germinales du facteur de transcription GATA2 associées à des syndromes myélodysplasiques (SMD) et à des LAM familiales. Les mutations germinales de GATA2 sont également associées à des déficits en cellules NK (Natural Killer), monocytes et à des prédispositions aux infections mycobactériennes (syndrome MonoMAC), à des neutropénies chroniques et à des lymphœdèmes (Syndrome d'Emberger). Notre patient semble bien correspondre à cette description (lymphœdème primaire + LAM avec monosomie 7+ mutation GATA2). Ces atteintes évoluent fréquemment en SMD et en LAM. Compte tenu de la gravité des hémopathies myéloïdes et du déficit immunitaire, la prise en charge actuelle de ces patients repose essentiellement sur l'allogreffe de moelle osseuse.

Parmi les prédispositions aux SMD, aux LAM associés à des mutations des facteurs de transcription, les mutations du gène GATA2 ont été récemment identifiées par plusieurs équipes, associées à des SMD et des LAM familiales et à une cohorte de symptômes cliniques (hématologiques, immunologiques, malformatifs, vasculaires, etc.)

Des atteintes vasculaires, des mutations de GATA2 ont été identifiées dans le syndrome d'Emberger, ce qui suggère un lien entre l'atteinte vasculaire lymphatique et les mutations de GATA2. Le lymphœdème peut être uni- ou bilatéral et survenir à tout âge, avant ou après l'apparition d'une hémopathie, voire après une transplantation médullaire [62].

L'évolution des patients est marquée par un risque majeur de transformation clonale myéloïde sous la forme de SMD ou de LAM. Ces hémopathies présentent très fréquemment une monosomie 7 et/ou une trisomie 8 acquises. Le risque cumulé de transformation maligne est l'un des plus élevés parmi les syndromes de susceptibilité génétique aux leucémies: 54 % à 20 ans et

73% à 30 ans. En plus des proliférations clonales, des tumeurs solides sont observées, conséquences des infections à papillomavirus (carcinomes vulvaires) ou à virus d'Epstein-Barr (lymphome non hodgkinien)[62].

Les éléments clinico-biologiques devant faire suspecter une mutation germinale de GATA2 dans les LAM et les SMD familiaux sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Eléments clinico-biologiques de suspicion d'une mutation germinale de GATA2 dans les LAM et les SMD familiaux :

Une histoire personnelle/familiale	Histoire familiale de LAM et/ou de SMD Infections répétées à HPV, virus Herpès, mycobactéries atypiques, fongiques, Verrues Surdité, Lymphœdème, Atteintes vasculaires (dissections, infarctus du myocarde)
Signes cliniques	Signes d'insuffisance médullaire Infections à mycobactéries atypiques, HPV, virus Herpès et grippe, Verrues, Lymphœdème, Surdité, Protéinose alvéolaire, Autres (plus rares) : malformations urogénitales, retard intellectuel, défaut de réponse immune (carcinome HPV induit, lymphome EBV induit)
Signes biologiques	Sur la numération : Neutropénie chronique modérée - Macrocytose - Monocytop�nie. Sur l'analyse médullaire : Myélodysplasie - Leucémie aiguë myéloblastique - Monosomie 7, trisomie 8. Sur l'analyse immunologique : Monocytop�nie, neutropénie - Lymphopénie B - Lymphopénie NK - Fonctions lymphocytaires T normales - Hypogammaglobulinémie modérée ou dosage des immunoglobulines normal, sérologies vaccinales normales
Evolution	Décès précoce à la suite d'une hémopathie my�lo�ide Hémopathie réfractaire à la chimiothérapie

2- Anomalies congénitales non connues prédisposant aux cancers :

2 - 1. La fente labiopalatine (FLP) :

Si un enfant ayant une fente labiopalatine développe un cancer, une prédisposition à celui-ci doit être prise en considération [46], malgré que des études de cohorte ont montré qu'il n'existe aucune évidence vis-à-vis d'un risque augmenté de développer un cancer chez les enfants ayant une fente labio-palatine [47]. Dans notre série, on répertorie un cas de fente labio-palatine associé à un rétinoblastome bilatéral chez un nourrisson de 2 mois.

2 - 2. Les rachitismes :

Les rachitismes correspondent à des anomalies de minéralisation osseuse d'un squelette en croissance, par opposition à l'ostéomalacie, anomalie de la minéralisation d'un os adulte. Les étiologies en sont multiples : rachitisme carenciel, rachitisme par anomalie génétique de la vitamine D (mutation de la 1 alpha-hydroxylase [CYP27B1] ou mutation du récepteur de la vitamine D [VDR]), rachitisme hypophosphatémique (par dérégulation de la voie du *fibroblast growth factor 23* [FGF23]) [109].

Il existe quatre types de rachitisme [48]:

Le rachitisme carenciel (conséquence d'une carence en vitamine D) :

Une hypocalcémie aiguë : convulsions, laryngospasme, troubles digestifs chez le petit nourrisson, et hyperexcitabilité neuro-musculaire avec la «main d'accoucheur », des réflexes vifs, et un allongement du QT sur l'électrocardiogramme chez l'enfant plus grand.

Des signes squelettiques : Craniotabès, retard de fermeture des fontanelles, chapelet costal à la jonction chondro-costale antérieure, nouures épiphysaires, et déformations osseuses de type *genu varum*. Il peut également y avoir un retard d'éruption dentaire.

D'un point de vue radiologique : la radiographie du poignet et des membres inférieurs montre une atteinte métaphysaire : élargissement, aspect en toit de pagode, spicules latéraux et bourrelets métaphysaires, une atteinte épiphysaire : retard d'apparition des noyaux d'ossification, un amincissement cortical, des stries de Looser-Milkman et une déminéralisation osseuse globale. Sur une radiographie thoracique, on retrouvera un chapelet costal en bouchon de champagne et des déformations osseuses. Il peut y avoir des fractures associées.

Le rachitisme par anomalie du métabolisme de la vitamine D :

Le rachitisme vitaminorésistant est secondaire à la mutation du gène codant le VDR (*vit D receptor*), également appelé pseudocarentiel de type 2. La maladie est reconnue assez tôt dans la vie, en général entre 6 mois et 3 ans, soit par des convulsions hypocalcémiques, soit par l'apparition d'un retard de croissance et de déformations osseuses des membres souvent très importantes. Un trait caractéristique est l'alopecie totale ou partielle, souvent associé aux formes les plus sévères.



Figure 13 : Déformation des membres inférieurs
(Photo du SHOP)



Figure 14 : alopecie totale
(Photo du SHOP)

Le rachitisme par mutation de la 1 alpha hydroxylase :

Les caractéristiques clinico-biologiques sont similaires à ceux du rachitisme par anomalie du métabolisme de la vitamine D, sauf dans ce cas, il n'y a pas d'alopécie et la 1-25 OH₂ vit D₃ est très basse puis ce que l'anomalie génétique se situe en amont de la vit D.

Le rachitisme hypophosphatémique (RH):

Doit être évoqué à l'âge de la marche, devant l'apparition progressive d'une déformation des membres inférieurs et d'un retard de croissance. D'autres signes cliniques peuvent apparaître lorsque le diagnostic est plus tardif : anomalies d'éruption dentaire, abcès dentaires sans carie, et de manière exceptionnelle stigmates d'hypophosphatémie chronique (encéphalopathie, myopathie, cardiomyopathie). Comme il n'y a pas d'hypocalcémie, les enfants ne convulsent pas. La plupart des RH sont expliqués par des mutations des facteurs régulant l'axe os/rein, et principalement PHEX (*phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidase on the X chromosome*) et FGF23 (*fibroblast growth factor 23*).

Tableau 11: Caractéristiques biologiques des différents types de rachitisme :

	Rachitisme carentiel	Rachitisme par mutation de la alpha hydroxylase	Rachitisme par mutation du VDR	Rachitisme hypophosphatémique
Calcémie	Normale ou diminuée	diminuée	diminuée	normale
Phosphatémie	Normale ou diminuée	diminuée	diminuée	Diminuée
Phosphatase alcaline	Augmentée	Augmentée	Augmentée	Augmentée
Parathormone	Augmentée	Augmentée	Augmentée	Normale
25 OH Vit D	Diminuée	Normale	Normale	Normale
1,25 OH₂ vitamine D	Diminuée ou augmenté	Diminuée	augmenté	Normale

Des études ont montré qu'il existe une relation inversement proportionnelle entre la mortalité du cancer et le taux sérique du 25 (OH) D [49]. Concernant les pathologies hématologiques, il a été démontré qu'il existe une association entre le déficit en vitamine D et la survie sans événements et la survie globale chez les patients ayant un lymphome B et un lymphome T [50]. On peut en déduire que la carence en vitamine D influence le pronostic du cancer et ne peut pas être considéré comme un facteur de prédisposition à celui-ci.

Dans notre série, on a répertorié un cas de rachitisme pseudo-carentiel de type II qui a été retenu sur des signes cliniques et radiologiques évidents du rachitisme (déformations des membres, retard statural, alopecie, bassin en cœur de carte à jouer) sur le plan biologique, une hypocalcémie et un taux normal de

1-25 dihydroxyvitamine D3. Ce patient a développé un lymphome B abdominal à l'âge de 14 ans et est en rémission complète continue avec un recul de 5 ans. Le diagnostic du rachitisme a été établi de façon concomitante au diagnostic du cancer. Cette association serait fortuite.

2 - 3. Syndrome de Prader Willi (PWS) [51] :

Le PWS est un désordre génétique rare, dont l'anomalie génétique est située au niveau de la région 11-13q du chromosome 15. Il associe une hyperphagie avec une obésité importante, une petite taille, un faciès particulier et un retard psychomoteur [51].

Clinique et diagnostic :

Le PWS se manifeste par une hypotonie à la naissance accompagnée d'un retard de la tenue de la tête parfois de gravité profonde. Le réflexe de succion est réduit parfois absent ce qui peut être à l'origine d'un retard de prise de poids. Les nouveaux nés présentent un faciès particulier qui peut être confondu avec celui de la trisomie 21 ou du syndrome de Turner. Une cryptorchidie est présente dans 80% des cas. Un retard de croissance modéré est observé avec un retard statural durant les 2 premières années de vie allant de -0,4 à -9 DS, accompagné d'un déficit moteur se manifestant par un retard d'acquisition de la marche. Le poids augmente progressivement avec un excès d'appétit à l'âge de 1 à 2ans ou il devient en surpoids voir obèse. On note aussi un retard d'apprentissage à l'âge de la scolarité.

Tableau 12 : Eléments diagnostic du syndrome de PW :

âge	Manifestations cliniques
Naissance- 6mois	Hypotonie sévère Réflexe de succion réduit Nécessité du gavage Faciès particulier Retard de croissance
6mois – 2ans	Retard de croissance suivi par un gain rapide du poids Cryptorchidie Petite taille Retards du développement psychomoteur
2-11ans	Petite taille Obésité morbide Troubles d'apprentissage Hyperphagie Scoliose Apnée de sommeil

Des troubles endocriniens peuvent être associés au syndrome de PW :

Diabète :

Un diabète type 2 apparait vers l'âge de 20ans dans 25% des cas, principalement chez les sujets avec une obésité morbide. Ces individus tendent à développer une insulino-résistance probablement secondaire à l'obésité.

Hypogonadisme :

Se manifeste par un retard pubertaire chez les deux sexes qui nécessite un traitement hormonal d'induction. Déficit en hormone de croissance (GH) qui se manifeste par le retard de croissance comme il a été décrit ci-dessus. En ce qui concerne la susceptibilité de développer un cancer, aucune étude n'a décrit un lien possible entre ce syndrome et le développement du cancer.

Dans notre série, on répertorie un cas de PWS ayant développé une LAL type B.

2 - 4. L'hypothyroïdie congénitale [52] :

L'hypothyroïdie congénitale se caractérise par un hypofonctionnement de la glande thyroïde et donc une production insuffisante d'hormone thyroïdienne entraînant un retard mental lorsqu'elle n'est pas traitée. Elle peut être permanente ou transitoire. L'hypothyroïdie congénitale permanente a plusieurs origines : une anomalie du développement de la glande thyroïdienne, un trouble de l'hormonosynthèse ou un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Environ 85 % des nouveau-nés avec une hypothyroïdie permanente ont une dysgénésie thyroïdienne qui est due en majeure partie (75 %) à une anomalie de la migration thyroïdienne pendant le développement embryonnaire (ectopie), et dans environ 20 % des cas à une agénésie de la glande (athyréose). La dysgénésie thyroïdienne comprend aussi l'hypoplasie d'une glande orthotopique (< 5 % des hypothyroïdies congénitales) et l'hémiagénésie (< 1 %). L'hémiagénésie est également présente jusque chez 1 sur 500 sujets euthyroïdiens, où un lobe et l'isthme thyroïdien peuvent être absents. Les 15 % restant de cas d'hypothyroïdie congénitale permanente sont dus à un trouble de l'hormonosynthèse qui est souvent détecté à la naissance. L'hypothyroïdie congénitale permanente d'origine centrale (hypophysaire ou hypothalamique) est très rare. [52].

Manifestations clinique de l'hypothyroïdie congénitale :

Faciès particulier : ensellure nasale, macroglossie, chevelure abondante, peau sèche, marbrée, ictère néonatal persistant, cernes bleuâtres péri-narinaires et péri-buccales, Fontanelles très larges, distension abdominale, hernie ombilicale, hypotonie, hypoactivité, constipation, Difficulté à la succion, pleurs rauques, hypothermie

Etiologies de l'hypothyroïdie congénitale :

Hypothyroïdie congénitale permanente Primaire

- Dysgénésie de la glande (ectopie, agénésie, hypoplasie, hémiagénèse)
- Troubles de l'hormonosynthèse (mutations thyroglobuline, transporteur d'iode/sodium, thyroperoxidase, PDS, THOX2)
- Résistance à la TSH (mutations récepteur TSH, pseudohypoparathyroïdie)

Hypothyroïdie centrale :

- Syndrome d'interruption de la tige hypophysaire ; autres anomalies du développement
- Mutations inactivatrices du récepteur de TRH, de facteurs de transcription impliqués dans le développement et la fonction de l'antehypophyse (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1), sous unité beta de la TSH

Hypothyroïdie Périphérique

- Résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation TR β)
- Anomalie du transport des hormones thyroïdiennes (mutation MCT8)

Hypothyroïdie congénitale transitoire

- Carence en iode sévère ou surcharge iodée aiguë

- Traitement maternel par antithyroïdiens : passage transplacentaire d'anticorps contre le récepteur de TSH, mutations hétérozygotes inactivatrices de THOX2

Le lien de causalité entre l'hypothyroïdie congénitale et le développement du cancer n'a pas été décrit. Dans notre série, on a répertorié un enfant suivi pour une hypothyroïdie congénitale sous traitement substitutif qui a développé un neuroblastome surrénalien.

2 - 5. Déficit en G6PD [53, 54, 55] :

La glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est une enzyme essentielle à la protection des globules rouges contre la dénaturation oxydative. Son déficit représente l'enzymopathie érythrocytaire la plus fréquente qui peut être responsable d'anémies hémolytiques déclenchées par une exposition à certains aliments ou substances chimiques. Le globule rouge est soumis à des agents oxydants menaçant l'intégrité de sa membrane et de l'hémoglobine. Des agents oxydants tels que l'O₂ ou le H₂O₂ sont produits suite au contact avec certains xénobiotiques ou organismes infectieux, voire même à l'occasion de l'interaction répétée entre O₂ et hémoglobine. La lutte contre ces oxydants se fait grâce au glutathion (GSH). Les cellules normales régénèrent leur GSH réduit par l'action de la GSH réductase qui utilise le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduite (NADPH). La G6PD permet la synthèse de la NADPH nécessaire à la régénération du GSH. La NADPH contribue également au maintien de l'hémoglobine sous une forme fonctionnelle (Fe²⁺) grâce à la méthémoglobine réductase. Cependant, contrairement aux cellules des autres tissus qui possèdent de nombreuses voies de régénération de la NADPH, les globules rouges sont totalement dépendantes de la G6PD pour le faire. C'est pourquoi, le déficit en G6PD s'exprime essentiellement dans les globules

rouges. La seule manifestation du déficit en G6PD est l'hémolyse aiguë qui est d'intensité variable, déclenchée par une infection (virale ou bactérienne) ou par la prise de certains médicaments oxydants ou l'ingestion de fèves (favisme). Cependant la majorité des individus déficients reste asymptomatique. Dans la forme typique, une hémolyse modérée survient un à trois jours après une exposition à un oxydant. Des tableaux cliniques plus sévères sont possibles, associant à divers degrés, douleurs abdominales ou dorsales, émission d'urines rouges (hémoglobinurie) et état de choc. Chez le nouveau-né, la crise d'hémolyse peut conduire à un ictère nucléaire.

La suspicion de déficit en G6PD est basée sur les antécédents de crises d'hémolyse (parfois connues du patient comme épisodes de pâleur accompagnés de fièvre), la présence d'un facteur déclenchant médicamenteux ou infectieux ainsi que les origines du patient (africaine, méditerranéenne ou asiatique). Au cours d'un « accès », les signes biologiques d'hémolyse (diminution de l'haptoglobine, hyperbilirubinémie non-conjugée, baisse modérée de l'hémoglobine sans modification des plaquettes ou de la formule leucocytaire, réticulocytose, voire érythroblastose) s'accompagne de corps de Heinz nombreux et de petite taille. Ceux-ci sont visualisés grâce à des colorants supravitaux comme le cristal violet. Ils ne sont généralement plus retrouvés le lendemain de la crise, car les hématies sont rapidement détruites par la rate. Leur épuration aboutit à la formation de *bite-cells* (globules rouges ayant perdu une extrémité), de cellules fantomatiques et de sphérocytes.

Le diagnostic de déficit en G6PD peut s'obtenir par une technique rapide de détection (*spot test* en fluorescence) ou par une technique de quantification (spectrophotométrie) qu'il faut préférer. Beaucoup de médicaments sont responsables de l'hémolyse chez ces patients. Une prudence et une précaution

d'emploi s'impose en prescrivant, ces médicaments [53]. Une liste quasi exhaustive des médicaments contre indiqués ou déconseillés en cas de déficit en G6PD est disponible sur le site internet de l'Afssaps [54]. Dans une étude, l'utilisation de la rasburicase au cours d'un protocole de chimiothérapie a provoqué un accident hémolytique gravissime [55].

Entre autre, il n'existe aucun lien de causalité entre le déficit en G6PD et le développement d'un cancer. Dans notre série, on a répertorié un patient ayant un déficit en G6PD et qui a développé une LAM. Ce patient a reçu des drogues de chimiothérapie type aracytine, daunorubicine et L- asparaginase et n'avait pas présenté de crise hémolytique.

2 - 6. Agénésie métacarpo-phalangienne [58] :

L'agénésie métacarpo-phalangienne fait partie des malformations congénitales de la main ou du membre supérieur qui sont très variées dans leurs types (anomalies déficitaires, de fusion/séparation, structures surnuméraires, brachydactylies) et leurs localisations (proximale, distale, longitudinale). Aujourd'hui, on retrouve une cause génétique dans environ 1/3 d'entre elles.

On retient souvent une origine génétique devant une malformation du membre supérieur si celle-ci est bilatérale (qu'elle soit symétrique ou non), si celle-ci est associée à d'autres malformations ou s'il existe des antécédents familiaux de malformations des membres. Néanmoins, la très grande variabilité d'expression et la pénétrance parfois incomplète des malformations du membre supérieur rendent le conseil génétique difficile et il convient de rester prudent car de nombreuses causes des malformations du membre supérieur restent inconnues. Leur lien de causalité avec les cancers n'est pas décrit dans la littérature. Dans notre série, on a répertorié un cas d'agénésie métacarpo-phalangienne avec TCL chez un jeune garçon de 3 ans qui a développé un rhabdomyosarcome du sinus uro-génital.



Figure 16 : agénésie métacarpo-phalangienne
(Photo du SHOP)

2 - 7. Strabisme congénital :

Le strabisme congénital ou le strabisme précoce correspond à l'ensemble des signes oculomoteurs et visuels survenant progressivement quand une déviation permanente des axes visuels est présente avant l'apparition des liens binoculaires, en pratique avant l'âge de six mois de vie. Il traduit un dérèglement définitif de l'acquisition de la vision binoculaire, d'autant plus profond que l'apparition est précoce dans la vie [59].

En effet, cette symptomatologie si particulière est liée :

- A l'immaturité du cortex visuel à la naissance ;
- Au développement tardif de la vision stéréoscopique ;
- A un mélange d'inné et d'acquis ;
- A un processus dynamique et non passif ;
- Aux caractéristiques anatomiques du système nerveux central.

Les conséquences du strabisme précoce [60] :

- ***La Correspondance Rétinienne Anormale :***

Elle signe une désorganisation neuronale sévère. Elle s'accompagne d'une perte définitive de la vision stéréoscopique fine. Elle s'accompagne d'une neutralisation bienfaitrice qui doit être respectée en toutes circonstances car elle permet d'éviter le réveil de la diplopie latente.

- ***L'Ésotropie :***

L'explication en est donnée par l'asymétrie des colonnes de dominance du cortex occipital. La rupture de la vision binoculaire normale va entraîner une prédominance des colonnes nasales sur les colonnes temporales. Cette prédominance du fait de l'organisation motrice chaque hémicortex ne codant que pour la poursuite homolatérale allant « vers son côté » va s'exprimer sous la forme d'une dérive nasale dont les troubles de la convergence tonique peuvent être une expression.

- ***Le Nystagmus Manifeste-Latent***

Nous venons de voir que la dérive nasale était responsable de l'ésotropie. Dans un effort d'abduction, la lutte contre cette dérive va s'exprimer sous la forme d'un Nystagmus Manifeste-Latent ; la composante latente étant quasi pathognomonique de l'origine précoce des troubles. L'inexcitabilité optocinétique bi-directionnelle en est une expression électro-oculographique. Le torticolis horizontal est la conséquence de cette dérive nasale : solution utilisée pour éviter les efforts d'abduction et pour recentrer l'axe visuel par rapport à l'axe du corps, par une rotation opposée de la tête.

- *La Déviation Verticale Dissociée*

C'est une association très fréquente avec l'ésotropie précoce. Elle est une conséquence directe de la rupture de la binocularité normale. Cette rupture permet l'expression d'un trouble latent contrôlé par la binocularité normale.

- *L'Élévation en Adduction :*

Là encore, il s'agirait du réveil d'une anomalie latente anatomique par une rupture de la binocularité.

- *L'Hypermétrie de Refixation*

Au cover-test alterné l'oeil que l'on découvre présente une hyperabduction dans les ésotropies... qu'il corrige immédiatement par un mouvement rapide pour reprendre la fixation du test... Cette réaction motrice est liée à la fausse localisation de la zone de CRA qui, en binoculaire, a la direction droit devant.

Le dépistage des strabismes précoces [61] :

L'interrogatoire

Il occupe de ce fait toute sa place et permettra de tenir compte de la description de la déviation de façon plus rare et plus préoccupante en exotropie, la date de survenue de cette déviation (en règle générale avant 6 mois, peut être peut-on élargir à avant 9 mois). L'interrogatoire précisera également les antécédents personnels et familiaux : hérédité, prématurité, existence d'une souffrance néonatale, anomalies chromosomiques. Dans certains cas, le diagnostic de strabisme est déjà évoqué en prénatal par échographie.

L'observation du comportement visuel spontané

Elle est déjà très évocatrice. En effet, l'ésotropie précoce évolue par stades spontanément et sous traitement. Ces stades ont été bien décrits par Yvonne Lobstein et André Roth. Le stade est celui de la fixation croisée symétrique à laquelle suit le stade 2 avec attitude compensatrice de la tête penchée à droite du côté de l'œil fixateur, puis à gauche du côté de l'œil fixateur. À ce stade, il n'y a pas de risque d'amblyopie. Au stade 3, il y a une prise de fixation avec risque important d'amblyopie en cas d'asymétrie et au stade 4, amélioration puis normalisation de l'abduction avec là aussi un risque d'amblyopie en cas d'asymétrie.

Le type de fixation

Il est également très évocateur d'une ésotropie précoce : il s'agit d'une fixation en adduction associée à une déviation la plupart du temps à grand-angle, mais parfois en microtropie. L'ensemble des anomalies motrices est exagéré par la fixation monoculaire et calmée par la fixation binoculaire. Enfin, il s'y associe une incyclotorsion et une excyclotorsion d'occlusion. La question qu'il faut se poser à toute étape est de savoir si l'enfant est déjà *amblyope* ou non.

Dans notre série, on a répertorié un cas de strabisme congénital chez un enfant de 5 ans qui a développé un lymphome de Burkitt faisant l'objet d'une association fortuite.



Conclusion



V- CONCLUSION :

Si les syndromes de prédisposition aux cancers sont connus et sont bien décrits dans la littérature, leur reconnaissance, dans la pratique, chez les patients au diagnostic du cancer n'est pas toujours aisée et facile. Les symptômes intriqués, la rareté de ces syndromes sont tous des facteurs amenant à leur méconnaissance.

D'autres anomalies et pathologies d'allure congénitale et/ou héréditaire peuvent être associées au cancer sans lien de causalité apparent. Cela n'exclue pas la nécessité d'une prise en charge adaptée et personnalisée.

Dans notre série, nous avons réussi à collecter 65 dossiers où 22 anomalies congénitales associées à un cancer a été ressorties dont 15 syndromes de prédisposition au cancer et 7 cas d'association d'une anomalie congénitale et/ ou héréditaire qui serait fortuite. Cet effectif est certainement sous-estimé pour au moins 2 raisons :

La méconnaissance de plusieurs anomalies et syndromes qui ne sont pas diagnostiqués,

2- La difficulté de repérage des dossiers qui sont archivés que par le diagnostic de cancer.

Les anomalies les plus fréquentes sont la trisomie 21, la neurofibromatose et les déficits immunitaires primitifs et les cancers les plus fréquents sont les leucémies aiguës, les lymphomes et les tumeurs cérébrales.

Le diagnostic est souvent porté sur des critères cliniques et/ou biologiques ; la documentation diagnostique par étude génétique est rarement faite ce qui incite à coordonner une collaboration d'équipes (oncologues, biologistes, hématologues, généticiens, immunologistes...) pour mieux établir le diagnostic.

Le diagnostic de ces syndromes de prédisposition est essentiel afin de proposer une prise en charge adaptée au patient et un dépistage des apparentés. Leur reconnaissance ouvre de nombreuses possibilités en termes de conseil génétique et de diagnostic anténatal, et ce, compte tenu de la gravité de certaines anomalies.



Résumés



RESUME :

Thèse : Anomalies congénitales et cancers de l'enfant, expérience d'un service l'hématologie et d'oncologie pédiatrique.

Auteur : BOUDINA Asmaa

Mots clés : cancer, enfant, anomalie congénitale, prédisposition

Les associations anomalies congénitales et cancers font l'objet de plusieurs études qui ont abouti à établir un lien entre l'anomalie congénitale et le cancer considérant cette dernière un facteur de prédisposition aux cancers de l'enfant, augmentant ainsi la fréquence des cancers chez les individus ayant une anomalie congénitale. Cette thèse est une étude rétrospective au sein du service d'hématologie et l'oncologie pédiatrique de l'hôpital de l'enfant de Rabat depuis janvier 2000 à décembre 2017. Son objectif est de colliger les dossiers des patients ayant un cancer et une anomalie congénitale en précisant le type du cancer et le profil épidémiologique et évolutif de chaque patient. 65 cas ont été répertoriés. Dans l'ensemble, 22 associations sont reportées dont 15 sont bien décrite dans la littérature. Les types de cancers retrouvés sont au nombre de 11 dont la majorité est occupée par les leucémies aiguës, les lymphomes, les néphroblastomes et les tumeurs cérébrales. Chez certains patients, l'anomalie congénitale était méconnue avant le cancer et son diagnostic n'a été établi qu'au moment ou après le diagnostic du cancer. Cela réside dans la difficulté à établir le diagnostic de l'anomalie congénitale. Notre thèse permet de décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques de chaque anomalie congénitale permettant le diagnostic de celle-ci. Cependant les individus ayant une anomalie congénitale sont plus sensibles à la toxicité du traitement des cancers mettant en jeu le pronostic. Malgré que la majorité des patients soit en rémission, 37% sont décédés sous chimiothérapie. Cela est lié à la toxicité accrue du traitement du cancer décrite dans la littérature incitant une mise en place de protocoles thérapeutiques adaptés.

ABSTRACT

Title : Congenital anomalies and childhood cancer, the experience of a department of pediatric hematology and oncology.

Author : BOUDINA Asmaa

Keywords : cancer, child, congenital anomaly, predisposition.

The association of certain congenital anomalies and cancer has been at the center of many medical studies which were able to establish a causality relationship between the two by identifying the anomalies as predisposing factors. The present study is a retrospective medical record review at the hematology and oncology pediatric service at the children's hospital of Rabat between the period of January 2000 and December 2017. This research aims to study the profiles of patients with both cancer and a congenital anomaly by studying the type of cancer and the epidemiological and progression profile of each patient. A total of 65 medical records has been studied in which 22 cases of associations between congenital anomalies and cancer were reported and 15 of them were described in the literature as a predisposing factor to cancer. These anomalies are classified as follow: chromosomal anomalies, anomalies of DNA reparation system, hamartomatosis and growth anomalies. The types of cancer found in this study are 11. Most of them are acute leukemia, lymphomas, Wilm's tumor and cerebral tumors.

For some patients, the congenital anomaly was only diagnosed after or at the same time of the cancer diagnosis. This thesis offers the description of clinical and para-clinical characteristic of each congenital anomaly to enable its diagnosis. Furthermore, some associations seemed to be fortuitous. Yet, exposing certain anomalies to higher level of toxicity caused by the cancer treatment can affect the vital prognosis. Thus, patients diagnosed with both cancer and a congenital anomaly require more precaution and the establishment of an adapted therapeutic protocol.

ملخص

العنوان : الأمراض الخلقية و السرطان عند الأطفال؛ تجربة مصلحة الأمراض الدموية و السرطانية للأطفال.

من طرف : أسماء بودينة

الكلمات الأساسية : سرطان – أطفال – مرض خلقي – عرضة

تعتبر الرابطة بين الأمراض الخلقية و السرطان موضوع دراسات مكنت من تحديد سبب ظهور هذا الأخير عند الأطفال الحاملين لهته التشوهات أو الأمراض. وبالتالي أصبحت عاملا من العوامل المعرضة لظهور السرطان و رافعة من تردد السرطان عند هؤلاء الأطفال.

هذا العمل عبارة عن دراسة استرجاعية في مركز الأمراض الدموية و السرطانية لمستشفى الأطفال بالرباط في المدة المتراوحة بين يناير 2000 و دجنبر 2017.

الهدف من هذا العمل هو جمع كل الحالات للأطفال الحاملين للأمراض الخلقية و السرطان في آن واحد مع تحديد الخاصية الإبيديميولوجية و التطورية لكل حالة. 65 حالة قد سجلت و تحتوي على 22 نوع رابطة بينها 15 نوع مذكور في الأبحاث السابقة. عدد أنواع السرطانات المسجل هو 11 نوعا معظمها اللوكيميا الحادة، سرطان الغدد اللمفاوية، و أورام الدماغ.

في بعض الحالات، بات المرض الخلقي مبهما قبل ظهور السرطان، و تشخيصه حدد عند تشخيص السرطان أو بعده. و هذا يتجلى في صعوبة تشخيص الأمراض الخلقية.

يمكن هذا العمل أيضا من وصف الخاصيات السريرية و البيولوجية و الراديولوجية لكل نوع من الأمراض الخلقية.

و من ناحية أخرى، يتميز الأشخاص الحاملون لهته الخاصية بحساسية بالغة اتجاه العلاج الكيماوي مهددا بذلك حياتهم. 37 ٪ من الحالات المدروسة انتهت بالوفاة خلال العلاج الكيماوي. و بذلك نضع النقطة فوق أهمية تعديل بروتوكولات علاج السرطان لهؤلاء الأشخاص.



Bibliographie



- [1] Agha MM, Williams JI, Marrett L, To T, Zipursky A, Dodds L. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer* 2005;103:1939—48.
- [2] Krivit W, Good RA. Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia; report of a nationwide survey. *Am J Dis Child* 1957; 94:289—93.
- [3] Altmann AE, Halliday JL, Giles GG. Associations between congenital malformations and childhood cancer. A register-based case-control study. *Br J Cancer* 1998;78:1244—9.
- [4] Kobayashi N, Furukawa T, Takatsu T. Congenital anomalies in children with malignancy. *Paediatr Univ Tokyo* 1968;16:31—7.
- [5] Mohammad M. Agha, Jack I. Williams, Loraine Marrett. Congenital Abnormalities and Childhood Cancer, A Cohort Record-Linkage Study. *CANCER* May 1, 2005 / Volume 103 / Number 9. 1939-1939
- [6] CAROL L. CLERICUZIO, Recognition and Management of Childhood Cancer Syndromes: A Systems Approach *AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS (SEMIN. MED. GENET.)* 89:81—90 (1999) .
- [7] Marjolijn C.J. Jongmans, Jan L.C.M. Loeffen , Esm_e Waanders , Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool, *European Journal of Medical Genetics* 59 (2016) 116-125
- [8] Kelly W. Maloney, MD, Jeffrey W. Taub, MD, Down Syndrome Preleukemia and Leukemia, *Pediatr Clin N Am* 62 (2015) 121—137.

- [9] W. Ayed, L. Gouasa,b,c, F. Penault-Llorcac,d et al, Trisomie 21 et cancers, *Morphologie* (2012) 96, 57—66
- [10] J. Couturier, Trisomie 21, *Épidémiologie des cancers de l'enfant*, 274
- [11] Buitenkamp, T.D., Izraeli, S., Zimmermann, 2014. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 123, 70-77.
- [12] Kelly W. Maloney et al. Down Syndrome Preleukemia and Leukemia, *Pediatr Clin N Am* 62 (2015) 121–137
- [13] Al-Ahmari A, Shah N, Sung L, et al. Long-term results of an ultra low-dose cytarabine- based regimen for the treatment of acute megakaryoblastic leukaemia in children with Down syndrome. *Br J Haematol* 2006;133:646–8.
- [14] L. Valeyrie-Allanore et P. Wolkenstein, Neurofibromatose de type 1, *Épidémiologie des cancers de l'enfant*, 161
- [15] S. Pinson et al., Neurofibromatose 1 : recommandations de prise en charge, *Arch Pédiatr* 2002 ; 9 : 49-60.
- [16] Listernick R, Darling C, Greenwald M et al. (1995) Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr* 127: 718-22
- [17] Side LE, Emmanuel PD, Taylor B et al. (1998) Mutations of the NF1 gene in children with juvenile myelomonocytic leukemia without clinical evidence of neurofibromatosis type 1. *Blood* 92: 267-72

- [18] A. Sarasin, Xeroderma pigmentosum : réparation de l'ADN et cancer, *Épidémiologie des cancers de l'enfant*, 241.
- [19] Sarasin A. Les gènes humains de la réparation de l'ADN. *Médecine Sciences* 1994;10:43-5.
- [20] L. MOUSSAID, H. BENCHIKHI, E.H. BOUKIND et al., Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc Etude de 120 malades, *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:29–33
- [21] Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol*. 1987, 123:241-250
- [22] D. Stoppa-Lyonnet et al., Ataxie-télangiectasie et syndromes apparentés, *Épidémiologie des cancers de l'enfant*, 2006, 220.
- [23] Ait El Fadel F., Kili A., Ataxie télangiectasies expérience d'un service d'hémo-oncologie pédiatrique, 2013.
- [24] L. Bott et al., Ataxie-télangiectasie : de la clinique à la physiopathologie, *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 293–298
- [25] Rothblum-Oviatt et al. Orphanet , Ataxia telangiectasia: a review, *Journal of Rare Diseases* (2016) 11:159
- [26] Jacques-Olivier Bay, Nancy Uhrhammer, Dominique Stoppa-Lyonnet, Janet Hall, rôle du gène ATM dans la prédisposition génétique aux cancers. *Bulletin du cancer* vol 87, 2000, p : 29-34.

- [27] M. Amor-Gu  ret, Syndrome de Bloom,   pid  miologie des cancers de l'enfant, 2006 ; 237-239.
- [28] F. Fedhila-Ben Ayed, Burkitt lymphoma in a child with Bloom syndrome, Archives de Pédiatrie 2015; :1-3
- [29] Harald Krenzlin et al., DNA Damage in Nijmegen Breakage Syndrome Cells Leads to PARP Hyperactivation and Increased Oxidative Stress, PLoS Genetics, March 2012 | Volume 8 | Issue 3 | 1002557.
- [30] Chrzanowska et al., Nijmegen breakage syndrome (NBS), Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:13
- [31] Agata Pastorczak, Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome, European Journal of Medical Genetics (2016) 1-7
- [32] A. Pastorczak et al., Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome , European Journal of Medical Genetics (2016) 1-7
- [33] Catherine Mark et al., Fifteen-minute consultation: assessment, surveillance and management of hemihypertrophy, Arch Dis Child Educ Pract Ed 2017; 1  4.
- [34] S. Rossignol, C. Gicquel et G. Baujat ,Risque tumoral dans les syndromes avec croissance excessive, Épidémiologie des cancers de l'enfant, 2006, 195-201.

- [35] McNeil DE, Brown M, Ching A, DeBaun MR. Screening for Wilms tumor and hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndromes: a cost-effective model. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:349-56.
- [36] Larizza et al., Rothmund-Thomson syndrome, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:2
- [37] Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, et al. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;117:125–31.
- [38] T. Leblanc et J. Soulier, Anémie de Fanconi, *Épidémiologie des cancers de l'enfant*, 235.
- [39] J.-C. Saurin et S. Olschwang, *Épidémiologie des cancers de l'enfant*, Hamartomatoses digestives chez l'enfant 151
- [40] D. Bonnet, Polypose adénomateuse familiale et oncogénétique, *Archives de Pédiatrie* 2014;21:92-93
- [41] Hamilton SR, Liu B, Parsons RE et al. (1995) The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 332: 839-47.
- [42] Karine Dahan et al. , Small Glomeruli in WAGR (Wilms Tumor, Aniridia, Genitourinary Anomalies and Mental Retardation) Syndrome, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 49, No 6 (June), 2007: pp 793-800
- [43] Bernard V. Fischbach et al. , WAGR Syndrome: A Clinical Review of 54 Cases, *Pediatrics* 2005;116;984

- [44] Zouiri G., Kili A., CMMR-D syndrome : à propos d'une observation, 2014
- [45] Sean Fang, Donna Dimond, Rouin Amirfeyz, Ollier's disease and Maffucci syndrome, ORTHOPAEDICS AND TRAUMA 23:4, 2009, 278-280
- [46] Marjolijn C.J. Jongmans, Jan L.C.M. Loeffen , Esm_e Waanders , Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool, European Journal of Medical Genetics 59 (2016) 116-125.
- [47] Bille, C., Winther, J.F., Bautz, A., et al., 2005. Cancer risk in persons with oral clefts: a population-based study of 8,093 cases. Am. J. Epidemiol. 161, 1047-1055.
- [48] J. Bacchetta, Rachitismes, Journal de pédiatrie et de puériculture (2017) 30, 20—29
- [49] L. Yin, J.M. Ordóñez-Mena, T. Chen, Circulating 25-hydroxyvitamin D serum concentration and total cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis, Prev. Med. 57 (2013) 753–764.
- [50] Drake MT, Maurer MJ, Link BK, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:4191–4198.
- [51] Nicholas P Mann, Gary E Butler, Prader-Willi syndrome: clinical features and management, PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH 19:10

- [52] D. Carranza (1), G. Van Vliet (2), M. Polak(1), Hypothyroïdie congénitale, Ann. Endocrinol., 2006 ; 67, 4 : 295-302.
- [53] B. Mégarbane, Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et quelles précautions prendre ? Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Réanimation (2008) 17, 399—406
- [54] http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/2734cc2f7ab2d6484d492a34a3ccb67e.pdf.
- [55] P. Joly C. Bon , A. Francina, Un déficit sévère en G6PD découvert au décours d'une chimiothérapie avec utilisation de rasburicase, Ann Biol Clin 2009 ; 67 (4) : 432-6
- [56] S. Vignes et al., Les lymphoedèmes primaires de l'enfant, Archives de Pédiatrie 2017;1-11
- [57] M.-M. Farhat et al., Angiosarcome sur lymphoedème primaire du membre inférieur :une complication rare, Annales de dermatologie et de vénéréologie (2018), 1-4
- [58] F. Duteille et al., Les malformations congénitales de la main et du membre supérieur, Annales de chirurgie plastique esthétique (2016), 1-10
- [59] F. A UDREN et al., Formes cliniques des strabismes, Rapport SFO 2013,Pages 187–239

- [60] Alain Pêchereau, Définition & Physiopathologie du Strabisme Précoce, CAHIERS DE SENSORIO-MOTRICITÉ XXVIII COLLOQUE (2002), 1-7.
- [61] Claude Speeg-Schatz, Le dépistage des strabismes précoces, CAHIERS DE SENSORIO-MOTRICITÉ XXVIII COLLOQUE (2002), 23-24.
- [62] M. Pasquet, É. Delabesse, GATA2 : un nouveau gène des myélodysplasies et des leucémies aiguës myéloblastiques familiales, Correspondances en Onco Hématologie - Vol. VIII - n° 4-5 - juillet-octobre 2013, 188- 192.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 222

سنة : 2018

الأمراض الخلقية والسرطان عند الأطفال: تجربة مصلحة الأمراض الدموية والسرطانية للأطفال بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: أسماء بoudينة

المزودة في: 28 يونيو 1992 بالقيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان - أطفال - مرض خلقي - عرضة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: أمينة كيلى

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: أسماء مدغري علوي

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: ليلى أحسيسن

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: مارية الكبابري

أستاذة في طب الأطفال