

Mise à jour des recommandations relatives à la surveillance des cancers pédiatriques chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1, du syndrome de Noonan, du syndrome de CBL, du syndrome de Costello et des RASopathies apparentées

Résumé :	2
Introduction :	2
Neurofibromatose de type 1	3
Incidence de la NF1, étiologie génétique et mise à jour des critères cliniques :	3
Risque tumoral et histoire naturelle de la NF1	4
Tumeurs du système nerveux central	5
Tumeurs de la gaine du nerf périphérique	6
Autres tumeurs malignes et considérations relatives aux jeunes adultes	7
Proposition d'actualisation de la surveillance des tumeurs chez les patients pédiatriques atteints de neurofibromatose de type 1	8
Syndrome de Noonan et syndrome CBL	10
Incidence du syndrome de Noonan, étiologie génétique et spectre clinique	10
Risque de cancer dans le syndrome de Noonan	11
Syndrome CBL	11
Mises à jour proposées pour la surveillance des tumeurs dans le cas du syndrome de Noonan et du syndrome CBL	12
Syndrome de Costello	12
Syndrome de Costello : incidence, étiologie génétique et spectre clinique	13
Spectre tumoral et histoire naturelle du syndrome de Costello	13
Proposition d'actualisation de la surveillance des tumeurs pour le rhabdomyosarcome (RMS) du syndrome de Costello	13
Neuroblastome (NB)	14
Carcinome de la vessie (TCC)	14
Tumeurs chez l'adulte :	15
Autres RASopathies et risque de cancer associé	15
Surveillance des tumeurs dans d'autres RASopathies	16
Discussion et orientations futures :	16
Tableau 1 : Surveillance du cancer chez l'enfant pour la neurofibromatose de type I (NF1)	17
Tableau 2 : Surveillance du cancer chez l'enfant pour le syndrome de Noonan, le syndrome CBL, le syndrome CFC et le NSML	19
Tableau 3 : Surveillance du cancer chez l'enfant pour le syndrome de Costello	19
Références	20



Cette traduction est libre. Les auteurs de l'article et l'auteur de la traduction ne peuvent être tenus pour responsables en cas d'erreur ou d'inexactitude dans cette traduction. Les recommandations contenues dans ce texte doivent être validés par les spécialistes français que nous avons sollicités.

Melissa R. Perrino¹ ; Anirban Das² ; Sarah R. Scollon³ ; Sarah G. Mitchell¹ ; Mary-Louise C. Greer² ; Marielle E. Yohe³ ; Jordan R. Hansford⁴ ; Jennifer M. Kalish⁸ ; Kris Ann P. Schultz⁹ ; Suzanne P. MacFarland¹⁰ ; Wendy K. Kohlmann¹¹ ; Philip J. Lupo¹² ; Kara N. Maxwell^{10,13} ; Stefan M. Pfister¹⁴ ; Rosanna Weksberg¹⁵ ; Orli Michaeli¹⁶ ; Marjolijn C. J. Jongmans¹⁷ ; Gail E. Tomlinson¹⁸ ; Jack Brzezinski² ; Uri Tabori² ; Gina M. Ney¹⁹ ; Karen W. Gripp²⁰ ; Andrea M. Gross²¹ ; Brigitte C. Widemann²¹ ; Douglas R. Stewart¹⁹ ; Emma R. Woodward²² ; and Christian P. Kratz²³

Titre de l'article : Surveillance du cancer chez l'enfant pour la NF1, la CS et les RASopathies

Mots clés : Neurofibromatose, Noonan, syndrome de Costello, RASopathies, cancer chez l'enfant, surveillance

Auteur correspondant : Melissa R. Perrino Hôpital de recherche pour enfants St Jude 262

Danny Thomas Pl, Mail Stop 1170 Memphis, TN 38105

Courriel : Melissa.perrino@stjude.org

Remerciements : Les auteurs souhaitent remercier les nombreux enfants, jeunes adultes et familles qui ont contribué à cette recherche. Ce travail a été soutenu par le programme de recherche intra-muros de la division de l'épidémiologie et de la génétique du cancer, National Cancer Institute, Rockville, MD (à G. M. Ney, D. R. Stewart), l'American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC ; à M.R. Perrino), et le NIHR Manchester Biomedical Research Centre (numéro de subvention NIHR203308 ; à E.R. Woodward).

¹ Aflac Cancer and Blood Disorders Center, Children's Healthcare of Atlanta, Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, États-Unis

² Département de radiologie diagnostique et interventionnelle, The Hospital for Sick Children, Département d'imagerie médicale, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada

³ Centre de recherche sur le cancer, Institut national du cancer, Bethesda, Maryland, États-Unis

⁴ Centre d'hématologie et d'oncologie Michael Rice, Hôpital pour femmes et enfants ; Institut de santé et de recherche médicale d'Australie-Méridionale ; Cancer ImmunoGENomics d'Australie-

Conflits d'intérêts :

RW est consultant (fonds propres) pour Alamy Health. SMP est conseiller pour BioSkryb et cofondateur et actionnaire de Heidelberg Epignostix. MCG est titulaire d'une bourse de recherche à l'initiative d'AbbVie et est consultant en recherche pour Alimentiv. MRP a fait partie d'un comité consultatif pour Alexion, sans rapport avec ce travail. Les autres auteurs n'ont aucun conflit à divulguer..

Résumé :

La neurofibromatose de type 1 (NF1), le syndrome de Noonan et les syndromes apparentés, regroupés sous le nom de RASopathies, résultent d'une dysrégulation de la voie RAS-MAPK et présentent des phénotypes cliniques multisystémiques variés. Ensemble, les RASopathies font partie des syndromes génétiques de prédisposition au cancer les plus répandus et nécessitent une prise en charge clinique nuancée. Par rapport à la population générale, les enfants atteints de RASopathies présentent un risque nettement plus élevé de néoplasmes bénins et malins. Au cours de la dernière décennie, des essais cliniques ont montré que les thérapies ciblées pouvaient améliorer les résultats pour les lésions néoplasiques bénignes et de bas grade, mais qu'elles posaient leurs propres problèmes, soulignant la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire pour ces personnes, en particulier celles atteintes de la NF1. Cette perspective, issue du 2023 AACR Childhood Cancer Predisposition Workshop, sert à mettre à jour les oncologues pédiatriques, les neurologues, les généticiens, les conseillers et les autres professionnels de la santé sur les critères de diagnostic révisés, à revoir les directives de surveillance déjà publiées et à harmoniser les recommandations de surveillance mises à jour pour les patients atteints de la NF1 ou de RASopathies..

Introduction :

La neurofibromatose de type 1 (NF1), le syndrome de Noonan (NS) et les RASopathies apparentées, notamment le syndrome de Costello (CS), le syndrome cardio-faciocutané (CFC) et le syndrome de Legius (LS) sont des maladies génétiques causées par un dérèglement de la voie RAS-protéine kinase activée par le mitogène (MAPK). Les personnes atteintes de ces modifications génétiques germinales sont confrontées dès leur plus jeune âge à des problèmes neurologiques, cardiaques, squelettiques et à d'autres problèmes médicaux. À l'exception du LS, les enfants atteints de RASopathies présentent un risque de cancer considérablement accru par rapport à la population générale (1-6). Les progrès de la corrélation

génotype-phénotype ont permis d'actualiser le diagnostic et d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes de ces syndromes. Les thérapies moléculaires inhibant la voie RAS-MAPK élargissent désormais les options thérapeutiques pour les patients atteints de NF1 et de neurofibrome plexiforme ou de gliome symptomatique et non résécable, ce qui est prometteur pour réduire et prévenir la charge tumorale sévère et la morbidité subséquente(7-9). Avec l'évolution des modalités de diagnostic et de traitement, les recommandations de surveillance doivent être modifiées pour optimiser les soins aux patients et rester fidèles aux piliers de la surveillance : détection précoce de la tumeur avec possibilité d'intervention tout en minimisant les risques de la surveillance lorsque cela est possible (4,10-15). Dans cet effort, nous présentons des recommandations consensuelles actualisées de surveillance du cancer pour les patients atteints de NF1, de NS, de CS et d'autres RASopathies..

Neurofibromatose de type 1

Incidence de la NF1, étiologie génétique et mise à jour des critères cliniques :

La NF1 fait partie des syndromes de prédisposition au cancer les plus fréquents et sa prévalence à la naissance est de 1/2000 à 1/3000 personnes (16). Il s'agit d'un syndrome autosomique dominant résultant de variants pathogènes (PV) du gène *NF1*, codant pour la neurofibromine, un régulateur négatif clé de la voie RAS-MAPK.

Environ la moitié des cas de NF1 surviennent de *novo* et la pénétrance est généralement complète avec une expressivité variable(17). Le mosaïcisme somatique est bien documenté dans la NF1, et les individus mosaïques peuvent présenter des caractéristiques cliniques variables ou peu nombreuses (18-20). Des associations génotype-phénotype ont été décrites, mais pour la majorité des variantes, l'expressivité ne peut être prédite sur la base de la variante spécifique(20-22). À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de modifier les recommandations relatives à la surveillance des tumeurs NF1 en cas de mosaïcisme ou pour les génotypes présentant une corrélation phénotypique plus forte.

En 2021, Legius et al. ont révisé les critères diagnostiques de la NF1, en s'attachant particulièrement à la différencier du syndrome de Legius, une RASopathie causée par *SPRED1* PV, qui présente le plus grand chevauchement phénotypique avec la NF1(23). Cette mise à jour clinique représente la première modification significative des critères de diagnostic clinique depuis leur introduction en 1987(24). De plus, lorsqu'un patient est suspecté d'être atteint de la NF1 mais qu'il ne remplit pas tous les critères cliniques et qu'il présente une

Si le test *NF1* est négatif, il convient d'envisager d'autres affections présentant des caractéristiques similaires, telles que le syndrome de Legius (*SPRED1*), d'autres RASopathies (en mosaïque) (par exemple *KRAS*), le syndrome du mélanome-astrocytome lié à *CDKN2A* (*CDKN2A*) et un déficit constitutionnel de réparation des mésappariements (*PMS2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*).

Risque tumoral et histoire naturelle de la NF1

Chez les personnes atteintes de NF1, la plupart des néoplasmes touchent le système nerveux, notamment les gliomes, les neurofibromes bénins, les tumeurs borderline et les tumeurs malignes de la gaine des nerfs périphériques (MPNST). Les gliomes des voies optiques (GPO se manifestent tôt dans l'enfance). D'autres cancers, dont la leucémie myéломocyttaire juvénile (LMJ), le rhabdomyosarcome (RMS) et le neuroblastome (NB), bien que rares, peuvent se développer tôt dans l'enfance à des fréquences plus élevées que dans la population générale. Les neurofibromes plexiformes (PN) sont probablement congénitaux mais se développent au cours des deux premières décennies de la vie, et les néoplasmes neurofibromateux atypiques au potentiel biologique incertain (ANNUBP) sont des tumeurs pré-malignes qui se développent typiquement à l'intérieur ou à proximité d'un PN connu au cours des deuxième et troisième décennies de la vie (25-27). Par ailleurs, les MPNST, les phéochromocytomes, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et les cancers du sein se développent généralement chez l'adulte, bien que nombre d'entre eux soient diagnostiqués à un âge nettement plus jeune que dans la population générale(6).

Tumeurs du système nerveux central

Le type de tumeur du système nerveux central le plus fréquent dans la NF1 est le gliome de bas grade (LGG ; ~20%), affectant fréquemment les voies optiques (OPG) et se présentant à l'âge <8 ans (médiane : 4-5 ans). La grande majorité des gliomes de bas grade liés à la NF1 n'évoluent pas après le diagnostic initial et peuvent suivre une évolution indolente avec la possibilité d'un arrêt spontané de la croissance. Cependant, 15 à 20 % de ces tumeurs évoluent, entraînent une détérioration visuelle, un strabisme, un proptosis, un œdème papillaire et un nystagmus, et nécessitent une intervention. Les patients présentant une atteinte radiologique des voies optiques postérieures, âgés de moins de 2 ans et de sexe féminin peuvent présenter un risque accru de progression (28,29). L'irradiation est généralement évitée dans les gliomes associés à la NF1 en raison des complications vasculaires et autres. La chimiothérapie est traditionnellement le pilier de la thérapie, bien que la réponse aux thérapies ciblées, y compris les inhibiteurs de MEK, soit prometteuse avec de nombreuses études en cours(30,31) (NCT04923126 ; NCT03326388 ; NCT03871257). Les astrocytomes pilocytiques et diffus peuvent se présenter sous la forme d'une hypertrophie focale du tronc cérébral chez <10% des personnes atteintes de la NF1(32). L'âge moyen de présentation est de 7 ans et <5% des tumeurs identifiées nécessitent un traitement(32),(33). Un traitement peut s'avérer nécessaire chez les patients présentant une détérioration neurologique et une biopsie peut s'avérer nécessaire avant le traitement car ces lésions ont le potentiel de passer d'un grade faible à un grade élevé.

La transformation maligne de LGG préexistantes est rare dans la NF1, mais bien reconnue.

Tumeurs de la gaine du nerf périphérique

Les PN sont des tumeurs histologiquement bénignes observées chez ~50% des patients atteints de NF1 et se développent suite à la perte somatique de l'allèle sauvage restant dans les cellules de Schwann. Ces lésions sont probablement congénitales, ont une croissance plus rapide chez les jeunes enfants et peuvent provoquer des douleurs, une défiguration et des symptômes de compression. Le bénéfice cliniquement significatif et durable des inhibiteurs de la MEK chez les jeunes enfants a conduit à l'approbation par la FDA du sélumétinib pour les enfants âgés de ≥ 2 ans et atteints de PN symptomatiques et inopérables (7-9). Le tramétinib, un autre inhibiteur de la MEK, peut être efficace dans la prise en charge des PN lorsque le selumetinib n'est pas disponible (35,36). En outre, le récepteur, le cabozantinib, un inhibiteur de

la tyrosine kinase, a montré une activité dans le traitement de patients atteints de NF1 PN ≥ 16 ans(37). On ne sait pas si le risque de transformation en ANNUBP ou MPNST est modifié par les thérapies ciblées, d'où la nécessité d'être très attentif aux changements cliniques pendant toute la durée du traitement (8,38). Les tumeurs de la gaine du nerf périphérique présentant des modèles de croissance, des symptômes ou des caractéristiques d'imagerie atypiques par rapport à une PN sous-jacente doivent faire suspecter la présence d'une ANNUBP. On pense que ces tumeurs sont des lésions pré-malignes, bien que la chronologie de la transformation maligne ne soit pas claire. Elles sont souvent caractérisées par des lésions nodulaires distinctes à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), un nodule de plus de 3 cm à l'intérieur ou à proximité d'un PN connu avec perte d'un "signe cible" central, et se développent plus rapidement que le PN environnant (26,27,39,40). Les ANNUBP sont définis par des caractéristiques histologiques et des études génomiques ont identifié une perte somatique biallélique supplémentaire de CDKN2A/B (25). Alors que les gènes TP53 et PRC2, y compris EED et SUZ12, sont des variantes communes observées dans les MPNST, elles n'ont pas été identifiées dans les ANNUBP à ce jour. La chirurgie de l'ANNUBP doit être envisagée avec une résection totale brute en utilisant une approche épargnant les nerfs sans larges marges dans un centre avec des chirurgiens familiers avec la NF1 chaque fois que cela est possible (41-43).

La transformation maligne complète de la PN en MPNST se produit chez 8 à 16 % des patients atteints de NF1. Ce phénomène est rare dans l'enfance et le pic d'incidence se situe dans la décennie 3-4th. Les facteurs de risque de développement d'une STMP chez les personnes atteintes de NF1 sont les suivants : microdélétion impliquant *SUZ12*, variants faux-sens de *la NF1* affectant les codons 844-848, antécédent d'ANNUBP, neuropathie, antécédent de radiothérapie et parent de NF1 atteint d'une STMP (44-49). Chez les personnes ayant un PN connu, la croissance rapide d'une LNN, les changements kystiques intra-tumoraux et les signes de nécrose à l'imagerie sont des caractéristiques pathologiques à "haut risque", et l'utilisation combinée de l'IRM et de l'imagerie par émission de positons au fluorodéoxyglucose 18F (TEP 18F-FDG) peut faciliter un diagnostic précis et opportun de la MPNST. La résection primaire avec de larges marges négatives, si elle est possible, est fortement recommandée (50).

Autres tumeurs malignes et considérations relatives aux jeunes adultes

Bien qu'un diagnostic de NF1 soit plus fréquent chez les patients atteints de LMMJ, le risque estimé chez les patients atteints de NF1 est <1%(11). Le RMS embryonnaire fusion-négatif a un risque global de <1%,

mais il est plus fréquent chez les hommes et montre une prédilection pour le système génito-urinaire (51-54). Il convient d'informer les patients et les familles sur le risque accru de ces tumeurs, mais la surveillance n'est pas indiquée.

Bien que ces recommandations soient axées sur la surveillance des enfants, il est important de reconnaître l'augmentation des tumeurs malignes à l'âge adulte. De nombreuses personnes ne sont pas les premières de leur famille à présenter le syndrome de prédisposition au cancer, d'où la nécessité d'une prise de conscience et d'une prise en charge familiale.

En outre, la préparation à la transition vers l'âge adulte comporte de nombreuses nuances, mais la surveillance des adultes est essentielle pour que les adolescents la comprennent avant de quitter la pédiatrie. Des recommandations détaillées sur la surveillance des adultes ont déjà été publiées(55). En particulier, les personnes atteintes de NF1 nées de sexe féminin sont plus exposées au risque de cancer du sein à un stade précoce (56). Le dépistage du cancer du sein par mammographie et l'étude de l'IRM mammaire devraient être discutés entre les femmes à partir de l'âge de 30 ans (55,57). De petites études d'imagerie suggèrent que les femmes atteintes de NF1 peuvent avoir une densité mammaire plus importante et que l'IRM mammaire, lorsqu'elle est disponible, devrait être intégrée au dépistage lorsque les mammographies ne peuvent pas être interprétées de manière adéquate (58). La surveillance des tumeurs autres que le cancer du sein n'est pas recommandée à l'âge adulte. L'éducation concernant le risque supplémentaire de cancer à l'âge adulte doit être envisagée pour l'adolescent. Des phéochromocytomes et des paragangliomes ont été signalés chez 1 à 5 % des patients atteints de NF1, diagnostiqués à un âge médian de 40 à 50 ans (59). Chez les adultes, le sarcome pléomorphe indifférencié est observé à des taux plus élevés et avec des résultats inférieurs à ceux des cas sporadiques (6). Les tumeurs glomiques des doigts sont de petites tumeurs bénignes qui se manifestent par une sensibilité localisée, douleur paroxystique sévère et une sensibilité au froid (60) Les patients atteints de NF1 ont un risque 200 fois plus élevé de développer des tumeurs stromales gastro-intestinales, qui se manifestent vers l'âge de 50 ans et ne présentent généralement pas d'altérations de *KIT* ou de *PDGFRA*. Le mélanome est signalé chez moins de 1 % des personnes atteintes de la NF1, mais l'association est globalement plus élevée et la survie inférieure par rapport aux cas sporadiques (6).

Proposition d'actualisation de la surveillance des tumeurs chez les patients pédiatriques atteints de neurofibromatose de type 1

OPG : Chez les personnes dont la NF1 a été confirmée, celles dont les tests sont en attente et qui ont des antécédents familiaux, ou en cas de suspicion clinique de NF1, la surveillance ophtalmologique doit commencer à l'âge de 6 à 8 mois (tableau 1). Un examen ophtalmologique par un ophtalmologiste ou un neuro-ophtalmologiste pédiatrique qualifié est recommandé pour une évaluation complète, adaptée à l'âge, de l'acuité visuelle et des champs visuels. La tomographie par cohérence optique peut être utilisée si elle est disponible dans un centre expérimenté, mais elle ne remplace pas les examens visuels standard. L'évaluation visuelle se poursuit chaque année, si les examens restent normaux, jusqu'à l'âge de 8 ans, puis tous les deux ans jusqu'à l'âge de 18 ans (**tableau 1**). Si un examen révèle une altération de la vision, il convient d'effectuer une IRM du cerveau et des orbites.

le suivi pour une surveillance visuelle étroite doit avoir lieu dans les 3 mois. Si une tumeur est identifiée, mais que la vision reste stable, une surveillance étroite sans intervention thérapeutique est justifiée. Comme l'examen visuel guide l'intervention et peut souvent être réalisé sans sédation, de nombreux groupes ont supprimé l'imagerie de la surveillance des patients asymptomatiques pour l'OPG (11,12,61,62).

Cependant, un ophtalmologiste ou un neuro-ophtalmologiste pédiatrique hautement qualifié n'est pas toujours accessible et si l'évaluation visuelle n'est pas fiable ou incohérente \geq l'âge de 2 ans, une IRM doit être réalisée (11,63). Il convient d'être prudent dans l'interprétation d'une IRM sans changements visuels afin d'éviter d'augmenter les études d'imagerie de surveillance, la sédation et le traitement chez les patients qui peuvent ne deviennent jamais symptomatiques. Il est important de noter qu'une IRM normale n'annule pas la recommandation de poursuivre les examens visuels.

PN : La surveillance de la PN n'est généralement pas recommandée, étant donné que les interventions pour la PN ne sont pas recommandées.

La PN asymptomatique était contre-indiquée. Avec le succès et l'accès croissant aux inhibiteurs de la MEK, un traitement précoce peut être envisagé pour les patients à haut risque de développer une morbidité liée à la PN (7-9). À cet égard, un essai clinique est en cours pour déterminer si la surveillance et l'instauration d'un traitement pour les PN asymptomatiques, mais à haut risque en raison de leur localisation, seront bénéfiques (NCT06188741). En dehors d'un essai clinique, l'imagerie chez les patients asymptomatiques n'est pas encore justifiée (**tableau 1**). Si l'imagerie est obtenue pour une autre raison et

que des tumeurs internes sont identifiées de manière fortuite, le patient doit être référé à un centre d'oncologie pédiatrique spécialisé dans le traitement des patients atteints de NF1 et souffrant de PN. Si la croissance future des tumeurs risque d'interférer avec des organes vitaux ou provoquer des complications neurologiques aiguës, une imagerie spécialisée plus poussée peut guider les interventions.

ANNUBP/DNL : En général, si un patient présente un ANNUBP prouvé par biopsie, la recommandation actuelle est de procéder à une résection avec une marge étroite si cela peut être réalisé sans morbidité significative. Un consensus supplémentaire est nécessaire pour la surveillance recommandée des ANNUBP qui ne sont pas réséqués, mais ces lésions doivent être considérées comme présentant un risque accru de transformation maligne. En cas de lésions symptomatiques nouvelles ou croissantes, ou de lésions à croissance rapide chez les adolescents plus âgés, l'imagerie doit être complétée et si un LNN est détecté dans la zone des symptômes, même avec des caractéristiques classiquement "bénignes" sur l'imagerie, une résection marginale doit être effectuée.

doit être envisagée si elle est réalisable sans morbidité importante. Si la résection n'est pas possible, une biopsie guidée par imagerie doit être réalisée avec un test somatique ultérieur pour la perte de *CDKN2A/2B*. MPNST : L'IRM du corps entier (WBMRI) a été recommandée après la puberté, à la fin de l'adolescence, lorsque les taux de croissance des PN bénins ralentissent considérablement, comme base de référence pour la charge tumorale globale avant le début de la maladie.

jusqu'à l'âge adulte, et cette recommandation reste inchangée (**tableau 1**)(26,55,64-67). Ces données sont utilisées pour stratifier le risque de développement d'une MPNST et pour éduquer les patients afin qu'ils consultent rapidement un médecin en cas de modification des symptômes au niveau des localisations connues de la tumeur. Une charge tumorale PN >300mL ou DNL doit inciter à un suivi clinique plus étroit et à une éducation concernant les symptômes de transformation maligne (26,67,68). La prudence est de mise chez les patients présentant des génotypes à haut risque, y compris une microdélétion *NF1* impliquant *SUZ12*, les patients présentant une charge tumorale élevée de PN dans l'enfance et les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de MPNST, d'ANNUBP ou de DNL(11,13,44). La TEP/TDM au 18F-FDG doit rester réservée aux patients présentant des lésions suspectes de MPNST, telles que des tumeurs douloureuses ou en croissance, et peut être associée à une IRM régionale dédiée, y compris l'imagerie par pondération de la diffusion (DWI) pour utiliser la cartographie du coefficient de diffusion apparent (ADC) afin d'augmenter la spécificité et la sensibilité dans la détermination de la zone la plus probable de transformation maligne à cibler pour une biopsie ou une résection (11,67). Les

méthodes de détection des tumeurs circulantes ou de l'ADN libre de cellules plasmatiques sont encore à l'étude, mais on espère qu'elles joueront à l'avenir un rôle essentiel dans la surveillance et la détection précoce de l'ANNUBP et de la MPNST chez les patients à haut risque. En fait, les personnes atteintes de NF1 peuvent servir de modèles exceptionnels pour la surveillance de l'ADN tumoral circulant, car l'imagerie continue d'être difficile pour déterminer le risque de malignité avec une sensibilité et une spécificité élevées, et les facteurs génétiques secondaires de ces tumeurs ont été bien caractérisés (25,40,69,70).

Si un traitement ciblé par inhibiteur de la MEK est instauré pour une raison quelconque chez un patient atteint de NF1, il convient d'envisager une IRMW si elle est disponible, ou une IRM similaire en coupes épaisses limitée au cou, au thorax et à l'abdomen et du bassin (NCAPWBMRI) avant le début du traitement, comme base de référence pour mieux comprendre et surveiller la réponse tumorale potentielle non ciblée (**tableau 1**). Des travaux supplémentaires réalisés dans le cadre du programme AACR-Cancer, le groupe de travail sur les prédispositions met l'accent sur les détails radiologiques et les variations de la WBMRI et peut être trouvé dans un manuscrit de collaboration.

Syndrome de Noonan et syndrome CBL

Incidence du syndrome de Noonan, étiologie génétique et spectre clinique

Le SN est une maladie autosomique dominante (à la rare exception des variantes récessives de LZTR1 ou SPRED2) dont la prévalence est estimée à 1 sur 1000 à 2500 naissances vivantes (71,72). La connaissance de la base moléculaire de la NS a de plus en plus évolué avec des variantes de PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, LZTR1, KRAS, SOS2, NRAS, RRAS, RRAS2, MRAS et SPRED2. actuellement associés à la maladie (73-75). Les individus présentant une PV dans PTPN11 représentent près de la moitié des cas de SN et, par conséquent, la majorité des données sur l'incidence du cancer sont basées sur les cas PTPN11. Sur le plan clinique, le SN se caractérise par des dysmorphismes faciaux, une petite taille, des retards de développement, des malformations cardiaques congénitales (le plus souvent une sténose de la valve pulmonaire, généralement accompagnée d'une dysplasie), une cardiomyopathie hypertrophique et un risque accru de cancer(76,77) .

Risque de cancer dans le syndrome de Noonan

On estime que le risque relatif de cancer chez l'enfant en Nouvelle-Écosse est multiplié par 8 environ par rapport à la population générale (5). En raison du faible risque de cancer de base chez les enfants, le risque relatif élevé se traduit par un risque absolu de cancer modéré(5). Le spectre des types de cancer est large et comprend la leucémie myéloïde et lymphoblastique, le RMS, le NB et le gliome, entre autres (2,4,5,78-81).

Des variantes spécifiques de *PTPN11* sont associées au développement d'un trouble myéloprolifératif (MPD) souvent autolimité (4,82,83). Ce trouble myéloprolifératif peut se transformer en LMMJ, bien qu'en dehors des événements somatiques tels que la monosomie 7, on ne connaisse pas encore de facteurs prédictifs solides permettant de déterminer les individus dont le trouble myéloprolifératif se résoudra de lui-même et ceux qui se transformeront (84).

Syndrome CBL

Le syndrome CBL présente des caractéristiques qui se recoupent avec celles de la SN, notamment des retards de croissance et de développement, une cardiomyopathie hypertrophique et une vascularite. Ce syndrome est diagnostiqué chez un individu présentant une PV germinale de *CBL*. Les patients atteints du syndrome CBL présentent un risque accru de LMMJ, associé à une perte d'hétérozygotie dans la moelle osseuse. La gravité de la LMMJ liée au CBL est variable, avec des cas agressifs et d'autres qui se résolvent sans traitement (85,86). Dans le cas particulier du syndrome CBL, l'évolution clinique d'un patient peut être compliquée par une artérite (85).

Mises à jour proposées pour la surveillance des tumeurs dans le cas du syndrome de Noonan et du syndrome CBL

Si certaines personnes atteintes de SN présentent d'abord une LMMJ, beaucoup présentent d'abord une MPD moins agressive, et il n'existe aucune preuve permettant de prédire quels patients verront leur maladie se résorber spontanément et quels patients présenteront une transformation franche en LMMJ. De même, les patients atteints du syndrome CBL peuvent présenter une forme cliniquement moins agressive de la LMMJ, et la prise en charge clinique recommande désormais l'attente vigilante(87). Néanmoins, tous les patients chez qui l'on soupçonne une MPD doivent être évalués et suivis par un hématologue/oncologue pédiatrique. Il n'existe aucune preuve que, chez les enfants par ailleurs en bonne

santé présentant un syndrome NS ou CBL, la surveillance par numération formule sanguine (NFS) est bénéfique. Par conséquent, l'hémogramme de routine a été supprimé de la liste des examens de la surveillance de l'hépatosplénomégalie, en accord avec d'autres CPS prédisposant à la leucémie (voir le manuscrit connexe du groupe de travail sur les prédispositions au cancer de l'AACR, spécifique à la surveillance de la leucémie). L'examen clinique reste le pilier de l'intervention précoce, et il est recommandé à tous les patients, quel que soit leur génotype, de faire l'objet d'une surveillance étroite, y compris d'un examen physique à la recherche d'une hépatosplénomégalie, en particulier pendant la petite enfance et le début de l'enfance (**tableau 2**). Le risque absolu de cancer pour les tumeurs malignes non hématologiques n'est pas suffisamment élevé pour justifier une surveillance radiologique ou de laboratoire. Cependant, l'éducation des patients et des familles sur les signes et les symptômes de l'hépatomégalie est essentielle.

Les symptômes du RMS, des gliomes et du NB peuvent être pris en compte. Enfin, il n'a pas été prouvé que l'utilisation d'hormones de croissance augmente le risque ou le taux de croissance des tumeurs. Par conséquent, chez les patients atteints de SN et d'autres RASopathies, nous ne déconseillons pas l'utilisation de l'hormone de croissance, si elle est indiquée cliniquement sans autres contre-indications. En dehors d'un essai clinique, une IRM cérébrale n'est pas recommandée chez un enfant asymptomatique avant de commencer un traitement par hormone de croissance.

Syndrome de Costello

Syndrome de Costello : incidence, étiologie génétique et spectre clinique

Le CS est caractérisé par des variants hétérozygotes causant la maladie dans le *HRAS* et est la RASopathie présentant le risque le plus élevé de malignité. Avec une prévalence à la naissance plus faible (1:380 000 naissances), elle est beaucoup moins fréquente que la NF1(88). Bien qu'il s'agisse d'une maladie autosomique dominante, la plupart des patients atteints de CS présentent une variante de novo, car les personnes atteintes de CS ont rarement des enfants biologiques, ce qui rend l'hérédité de ce syndrome rare.

Spectre tumoral et histoire naturelle du syndrome de Costello

Le risque de malignité du CS est estimé à 13 % (IC à 95 % : 9-16) à l'âge de 20 ans (3). Ce risque est principalement dû à une augmentation du risque de RMS, de NB et de carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (CCT). En raison des risques absolus élevés de cancer dans la tranche d'âge

pédiatrique (**tableau 3**), une surveillance est recommandée pour ces tumeurs malignes chez tous les patients atteints de CS (3,5,89). Les corrélations génotypephénotype du risque de cancer ont montré que *HRAS* p.Gly12Cys (37,5 % d'incidence de cancer) et *HRAS* p.Gly12Asp (38,7 %) présentent des risques plus élevés de malignité que

HRAS p.Gly12Ser (9,2 %), qui est plus courant(3). Cependant, comme le gène *HRAS* p.Gly12Ser est présent chez plus de 80 % des patients atteints de CS, il est difficile de fournir des estimations fiables du risque de cancer pour les variantes p.Gly12Ser. À notre connaissance, aucune tumeur maligne n'a été rapportée chez de rares patients atteints de CS en raison de variantes de substitution *HRAS* non-p.Gly12(2,3,5,15,90). Ces associations possibles entre génotype et risque de cancer doivent être discutées avec les parents/tuteurs d'un enfant atteint de CS, mais ne modifient pas actuellement les stratégies de surveillance recommandées.

Proposition d'actualisation de la surveillance des tumeurs pour le rhabdomyosarcome (RMS) du syndrome de Costello

Le RMS est diagnostiqué chez les enfants atteints de CS à un âge aussi jeune que le RMS sporadique et n'a pas été diagnostiqué après l'âge de 14 ans. Le RMS est le plus souvent localisé dans l'abdomen ou le bassin (80 % des patients atteints de CS et dont l'emplacement de la tumeur est connu)(3). Bien que le RMS sporadique se manifeste également dans la région de la tête et du cou dans 35 % des cas et dans les extrémités dans 13 % des cas, cela apparaît moins fréquemment dans le CS (un patient pour chaque localisation : orbite, sphénoïde, pied et poitrine)(89,91),(92) Par conséquent, les efforts de surveillance par imagerie se concentrent sur l'abdomen et le pelvis pour une identification précoce et reposent sur l'examen physique pour les tumeurs apparaissant en dehors de l'abdomen/pelvis(89,91).

L'échographie abdominopelvienne (US) doit être entreprise dès que l'examen de la variante *HRAS* responsable de la maladie est identifié et se poursuit jusqu'à l'âge de 14 ans (**tableau 3**). En raison des techniques d'US et des limitations potentielles liées à l'habitus corporel, la sensibilité peut diminuer chez les enfants plus âgés et une IRM régionale dédiée doit être réalisée si l'US est considérée comme non diagnostique ou chez les patients présentant des symptômes. En raison des comorbidités et de l'augmentation potentielle de la sédation répétée chez les personnes atteintes de CS, l'IRM n'est pas recommandée en première intention pour le dépistage.

Neuroblastome (NB)

Les jeunes patients atteints de CS courent également un risque plus élevé de développer une NB. L'âge du diagnostic et la localisation de la NB ne diffèrent pas de ceux de la population générale, bien que les données soient limitées. Le dépistage devrait commencer dès qu'une variante *HRAS* est identifiée et se poursuivre jusqu'à l'âge de 6 ans, puis jusqu'à l'âge de 18 ans avec une fréquence décroissante entre 6 et 10 ans (**tableau 3**). Non spécifique au CS, plus de 80 % des NB se produisent dans les glandes surrénales et la chaîne sympathique paraspinale. Ainsi, l'échographie abdominopelvienne est la principale méthode de surveillance (14,89,93). Le reste des diagnostics de NB se produit principalement dans la région thoracique ; toutefois, étant donné le faible risque absolu estimé de NB thoracique (<1 %), la radiographie thoracique n'est généralement pas recommandée. Les taux de catécholamines dans l'urine ne constituent pas une méthode de surveillance utile pour les patients atteints de CS, car ces personnes présentent des taux variables et élevés au départ (94).

Carcinome de la vessie (TCC)

Le TCC de la vessie (*TCC = carcinome à cellules transitionnelles*) a été observé chez jusqu'à 2,2 % des patients atteints de CS et présente la plus forte augmentation du risque relatif spécifique de cancer car il est rarement diagnostiqué dans la population pédiatrique générale (2,3). Contrairement au RMS et au NB, le TCC est rarement observé dans la petite enfance et survient plus souvent après l'âge de 10 ans, avec un risque élevé à l'adolescence et à l'âge adulte.

La surveillance du TCC reste difficile car les mesures sensibles, telles que la cystoscopie, sont très invasives et nécessitent généralement une anesthésie à l'hôpital. Des cystoscopies de surveillance pourraient être envisagées pour une surveillance efficace tous les 2 ans à partir de l'âge de 10 ans, avec un rôle pour le patient et la famille dans la prise de décision partagée en raison de la nature invasive de la procédure (**tableau 3**)(95).

L'analyse d'urine a déjà été recommandée pour évaluer l'hématurie en raison de sa nature peu invasive, bien que les données soient limitées en ce qui concerne la sensibilité et la spécificité de cette méthode (14,89) (95). Des tests moins invasifs, tels que la cytologie urinaire, peuvent être plus efficaces, mais doivent être effectués dans le cadre d'un essai clinique afin de comprendre les caractéristiques qui inciteraient à un examen plus approfondi.

Tumeurs chez l'adulte :

A part le TCC, il n'y a pas d'augmentation identifiée de l'incidence des tumeurs malignes courantes chez l'adulte. Cela peut être dû aux décès précoces non liés à une tumeur maligne chez les patients atteints de CS, et ne reflète probablement pas le risque réel. Les examens cliniques annuels restent importants tout au long de la vie et les recommandations de surveillance du cancer pour la population générale doivent être suivies (90).

Autres RASopathies et risque de cancer associé

La NS avec lentigines multiples (NSML), précédemment appelée syndrome des lentigines multiples ou syndrome de LEOPARD, est associée à des variantes pathologiques distinctes dans le gène *PTPN11* (les plus courantes étant Y279C et T468M), *RAF1*, *MAP2K1* et *BRAF*(96100). Les caractéristiques cliniques de la NSML comprennent une cardiomyopathie hypertrophique, une sténose de la valve pulmonaire, une petite taille, une déformation du pectus et des traits faciaux dysmorphiques, notamment des yeux très espacés et un ptosis. Les lentigines apparaissent principalement vers l'âge de 4-5 ans sous forme de macules hypertrophiques noir-brun sur le visage, le cou et la partie supérieure du tronc(101). Les cancers signalés en association avec la NSML comprennent la leucémie, le neuroblastome et le mélanome(2,102).

On estime actuellement que le syndrome cardio-faciocutané (CFC) touche 1 nouveau-né sur 800 000 et qu'il est causé par des variantes germinales de *BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2* et, plus rarement, *KRAS* et *YWHAZ*(103). Des cas de leucémie, de lymphome, de RMS et d'hépatoblastome ont été signalés chez des personnes atteintes du syndrome CFC. Cependant, on ne sait pas si l'incidence du cancer est plus élevée dans le syndrome CFC en raison du nombre limité de cas(2,104).

Le syndrome de Legius (LS) est causé par des PV dans *SPRED1* et a été identifié pour la première fois chez des individus répondant aux critères diagnostiques antérieurs de la NF1 en l'absence de PV de *NF1*(105). Les changements pigmentaires Les changements pigmentaires similaires à ceux observés dans la NF1, y compris les macules café au lait et les taches de rousseur des plis cutanés, sont une caractéristique commune du LS. Cependant, les risques de tumeurs, y compris les neurofibromes et les gliomes optiques, sont absents (106). Bien que des cancers aient été signalés chez des personnes présentant des PV *SPRED1*, on ne sait pas si ces cancers sont liés aux variantes *SPRED1* ou s'ils sont le fruit du hasard (105,107,108).

Étant donné le chevauchement phénotypique entre le LS et la NF1, il est important de différencier les deux pathologies chez les personnes présentant des macules café au lait, car cela peut avoir un impact significatif sur les recommandations de dépistage (23).

Surveillance des tumeurs dans d'autres RASopathies

Nous recommandons que chez les patients atteints de NSML et du syndrome CFC, les directives de surveillance pour la NS soient suivies (**Tableau 2**). Dans le cas de la NSML, la peau doit être examinée au moins une fois par an et un dermatologue doit être consulté en cas d'inquiétude particulière (102). Aucune surveillance du cancer n'est recommandée dans la LS.

Discussion et orientations futures :

Une meilleure compréhension de la base génétique de ces syndromes, des corrélations génotype-phénotype et de l'histoire naturelle des cancers à risque continuera à faire progresser les recommandations en matière de surveillance. Il est nécessaire d'affiner les techniques de surveillance afin d'améliorer au maximum les résultats pour les patients tout en réduisant l'inefficacité de la surveillance. En outre, il est recommandé d'inscrire ces personnes dans un registre de prédisposition au cancer ou de maladie spécifique afin d'obtenir les données nécessaires et de faire progresser les recommandations. Une prise de décision partagée est nécessaire entre les prestataires de soins de santé et les familles. Comme beaucoup de ces tumeurs apparaissent à l'adolescence et chez les jeunes adultes, il convient de mettre l'accent sur une transition en douceur des soins de santé et d'encourager les jeunes adultes à jouer un rôle actif dans leur santé. Les lignes directrices en matière de surveillance continueront à se développer au fur et à mesure que de nouvelles associations germinales seront élucidées, que des facteurs somatiques identifiables seront découverts et que les modalités de traitement s'amélioreront. Les futures réunions du groupe de travail AACR-CPWG continueront d'être organisées afin d'obtenir des recommandations actualisées en matière de surveillance et d'intervention.

Tableau 1 : Surveillance du cancer chez l'enfant pour la neurofibromatose de type I (NF1)

Tumeur/ Type de cancer	Risque tumoral cumulatif	Présélection/ gestion Méthode	Âge de départ	Fréquence	Commentaire
---------------------------	--------------------------------	----------------------------------	---------------	-----------	-------------

Gliome des voies optiques (GPO)	20%	Évaluation visuelle : Fundoscopie	6-8 mois	Tous les ans si c'est normal jusqu'à l'âge de 8 ans	Poursuivre l'évaluation visuelle tous les deux ans à partir de 8 ans jusqu'au passage à l'âge adulte.
		Acuité visuelle Champs visuels		Dans la mesure possible	Arrêter à l'âge de 8 ans si la situation est normale.
		Cohérence optique tomographie		Obtenir une IRM du cerveau/de l'orbite	Si les données visuelles ne sont pas fiables ou incohérentes examen chez un patient $\geq 2a$
Neurofibrome plexiforme (PN)	30-50%	IRM vertébrale à 2 plans en préopératoire	Si une chirurgie de la scoliose est nécessaire	Une fois pour la ligne de base	
		WBMRI	Post-pubertaire/avant le passage à l'âge adulte	Une fois	Évaluer les tumeurs asymptomatiques pour déterminer le risque d'ANNUBP et de MPNST future.
			Avant de commencer un traitement par inhibiteur de la MEK	Si nécessaire, une fois	Envisager un NCAP-WBMRI limité avant de commencer un traitement par inhibiteur de la MEK si le WBMRI n'est pas facilement disponible*.
Tumeurs neurofibromateuses atypiques d'origine incertaine potentiel biologique (ANNUBP)	Inconnu	IRM-DWI régionale et 18F-FDG TEP/IRM ou 18F-FDG PET/CT			Pour les signes/symptômes cliniques : modification de la fonction neurologique, douleur ou croissance rapide d'une PN chez un adolescent ou un jeune adulte.

Nerf périphérique malin tumeur de la gaine (MPNST)	8-13%				
Tumeur cérébrale non OPG	Multiplication par 5 par rapport à la situation générale population	Aucune indication sauf si le patient est symptomatique			
Leucémie	≤ 2%	Examen physique par un médecin généraliste	Naissance, ou au moment du diagnostic	Annuel	
Phéochromocytome	≤ 5%	Surveillance de la tension artérielle	Naissance, ou au moment du diagnostic	Annuel	Envisager une sténose de l'artère rénale en cas d'hypertension et en l'absence d'autres facteurs de risque. symptômes du phéochromocytome
Rhabdomyosarcome (RMS)	≤ 1%	Aucune indication, sauf si le patient est symptomatique.			
*NCAP WBMRI : imagerie IRM du cou, du thorax, de l'abdomen et du bassin avec des coupes épaisses (voir le manuscrit connexe sur le site de l'ACR-Cancer Predisposition)					

Tableau 2 : Surveillance du cancer chez l'enfant pour le syndrome de Noonan, le syndrome CBL, le syndrome CFC et le NSML

Tumeur/ Type de cancer	Risque tumoral cumulatif	Méthode de dépistage et de gestion	Âge de départ	Fréquence	Commentaire
MPD (indépendamment du génotype)	En fonction du PV sous-jacent	Examen physique avec évaluation de l'hépatosplénomégalie et recherche clinique d'une leucémie.	Naissance, ou au moment du diagnostic	Tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 1 an, puis à chaque visite de contrôle jusqu'à l'âge de 5 ans, et si nécessaire en cas de symptômes cliniques.	En cas d'anomalie, consulter un hématologue ayant de l'expérience dans les DMP dues aux RASopathies. - NFS en cas de maladie ou d'hépatosplénomégalie à l'examen. - Aucun examen sanguin n'est

					recommandé pour un enfant asymptomatique ou en bonne santé.
Tumeurs cérébrales	<1%	Pas de surveillance sauf en cas de symptômes cliniques.			
Lentigines	Près de 100%	Examen de la peau	Naissance	Annuel	Pour les personnes atteintes de NSML

Abréviations : CFC - syndrome cardio-faciocutané, NSML - syndrome de Noonan avec lentigines multiples, MPD : trouble myéloprolifératif, CBC - numération globulaire complète.

Abréviations : DWI - imagerie pondérée en diffusion, IRM - imagerie par résonance magnétique, 18F-FDG PET/CT ou PET/MRI - tomographie par émission de positons au 18F-fluorodéoxyglucose et tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique, WBMRI - imagerie par résonance magnétique du corps entier.

Tableau 3 : Surveillance du cancer chez l'enfant pour le syndrome de Costello

Tumeur/ Type de cancer	Risque tumoral cumulatif *	Criblage/ Méthode de gestion	Âge de départ	Fréquence	Commentaire
Rhabdomyosarcome (RMS)	7 %	Abdominopelvien US	Naissance, ou au moment du diagnostic	Spécifique au RMS : Tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 14 ans	La sensibilité de l'US peut diminuer chez les patients plus âgés, envisager l'IRM en cas d'US indéterminée.
Neuroblastome (NBL)	2 %			Spécifique pour la LNB : Tous les 6-12 mois jusqu'à l'âge de 10 ans	Le dépistage des catécholamines n'est pas recommandé.
Carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (CCT)	2.2 %	Analyse d'urine avec cytologie ²⁴ Envisager une cystoscopie	10y	Annuel Tous les 2 ans si négatif	En cas d'hématurie micro/macrosopique, poursuivre la cystoscopie. ²⁴ La cytologie de routine est encouragée dans le cadre de la recherche. si elle est disponible.

*Des tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients atteints de CS avec un PV dans *HRAS* prédisant des substitutions p.Gly12 uniquement. Le cancer semble moins fréquent chez les rares patients atteints de CS avec d'autres PV *HRAS*.

Abréviations : IRM- imagerie par résonance magnétique ; US- échographie ; Y- âge

Références

1. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatose de type 1 : une approche multidisciplinaire des soins. *Lancet Neurol* 2014;**13**(8):834-43 doi 10.1016/s1474-4422(14)70063-8.
2. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, Hasle H, Rosenberg PS. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;**157c**(2):83-9 doi 10.1002/ajmg.c.30300.
3. Astiazaran-Symonds E, Ney GM, Higgs C, Oba L, Srivastava R, Livinski AA, *et al.* Cancer in Costello syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2023;**128**(11):2089-96 doi 10.1038/s41416-023-02229-7.
4. Ney G, Gross A, Livinski A, Kratz CP, Stewart DR. Cancer incidence and surveillance strategies in individuals with RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2022;**190**(4):530-40 doi 10.1002/ajmg.c.32018.
5. Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, *et al.* Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer* 2015;**112**(8):1392-7 doi 10.1038/bjc.2015.75.
6. Landry JP, Schertz KL, Chiang YJ, Bhalla AD, Yi M, Keung EZ, *et al.* Comparison of Cancer Prévalence chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1 dans un centre universitaire de cancérologie par rapport à la population générale de 1985 à 2020. *JAMA Netw Open* 2021;**4**(3):e210945 doi 10.1001/jamanetworkopen.2021.0945.
7. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, *et al.* Activity of Selumetinib in Neurofibromatose de type 1 - Neurofibromes plexiformes liés à la neurofibromatose. *N Engl J Med* 2016;**375**(26):2550- 60 doi 10.1056/NEJMoa1605943.
8. Gross AM, Dombi E, Widemann BC. Situation actuelle des inhibiteurs de la MEK dans le traitement de la neurofibromes plexiformes. *Childs Nerv Syst* 2020;**36**(10):2443-52 doi 10.1007/s00381-020-04731-2.
9. Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Fisher MJ, *et al.* Selumetinib chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 et de neurofibrome plexiforme inopérable asymptomatique à risque de développer une morbidité liée à la tumeur. *Neuro Oncol* 2022;**24**(11):1978-88 doi 10.1093/neuonc/noac109.
10. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR. Supervision de la santé pour les enfants atteints de neurofibromatose de type 1. *Pediatrics* 2019;**143**(5) doi 10.1542/peds.20190660.

11. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, *et al.* ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023;**56**:101818 doi 10.1016/j.eclinm.2022.101818.
12. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P. Neurofibromatose 1 : recommandations nationales françaises basées sur une revue extensive de la littérature depuis 1966. *Orphanet J Rare Dis* 2020;**15**(1):37 doi 10.1186/s13023-020-1310-3.
13. Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, *et al.* Recommendations pour la surveillance du cancer chez les personnes atteintes de RASopathies et d'autres maladies génétiques rares présentant un risque accru de cancer. *Clin Cancer Res* 2017;**23**(12):e46-e53 doi 10.1158/1078-0432.Ccr-17-0589.
14. Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, Chatfield KC, Chidekel A, Dobyns W, *et al.* Costello syndrome : Phénotype clinique, génotype et lignes directrices pour la prise en charge. *Am J Med Genet A* 2019;**179**(9):1725-44 doi 10.1002/ajmg.a.61270.
15. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, Pöyhönen M, Peltonen S, Peltonen J. Prevalence of neurofibromatose de type 1 dans la population finlandaise. *Genetics in Medicine* 2018;**20**(9):1082-6 doi 10.1038/gim.2017.215.
16. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In : Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, *et al*, editors. GeneReviews(®). Seattle (WA) : Université de Washington, Seattle Copyright © 1993-2024, Université de Washington, Seattle. GeneReviews est une marque déposée de l'Université de Washington, Seattle. Tous droits réservés ; 1993.
17. Ejerskov C, Raundahl M, Gregersen PA, Handrup MM. Caractéristiques cliniques et gravité de la maladie chez les patients atteints de neurofibromatose mosaïque de type 1 : une étude monocentrique et une revue de la littérature. *Orphanet J Rare Dis* 2021;**16**(1):180 doi 10.1186/s13023-021-01796-3.
18. Yang X, Desai K, Agrawal N, Mirchandani K, Chatterjee S, Sarpong E, *et al.* Treatment, Resource Use and Costs Among Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromes. *Pediatric Health Med Ther* 2020;**11**:421-8 doi 10.2147/phmt.S265690.
19. Legius E, Brems H. Base génétique de la neurofibromatose de type 1 et des affections apparentées, y compris le mosaïcisme. *Childs Nerv Syst* 2020;**36**(10):2285-95 doi 10.1007/s00381-02004771-8.
20. Bettegowda C, Upadhayaya M, Evans DG, Kim A, Mathios D, Hanemann CO. Génotype-Corrélations phénotypiques dans la neurofibromatose et leur utilisation clinique potentielle.

Neurologie

2021;**97**(7 Suppl 1):S91-s8 doi 10.1212/wnl.0000000000012436.

21. Cyrus SS, Cohen ASA, Agbahovbe R, Avela K, Yeung KS, Chung BHY, *et al.* Rare SUZ12 variants commonly cause an overgrowth phenotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019;**181**(4):532-47 doi 10.1002/ajmg.c.31748.
22. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, *et al.* Critères diagnostiques révisés pour la neurofibromatose de type 1 et le syndrome de Legius : un consensus international. recommandation. *Genet Med* 2021;**23**(8):1506-13 doi 10.1038/s41436-021-01170-5.
23. Déclaration de la conférence de consensus des National Institutes of Health : neurofibromatose. Bethesda, Md, USA, 13-15 juillet 1987. *Neurofibromatosis* 1988;**1**(3):172-8.
24. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, Kim A, Lazar AJ, Quezado MM, *et al.* Évaluation histopathologique des tumeurs neurofibromateuses atypiques et de leur transformation en tumeur maligne de la gaine du nerf périphérique chez les patients atteints de neurofibromatose 1-une vue d'ensemble consensuelle. *Hum Pathol* 2017;**67**:1-10 doi 10.1016/j.humpath.2017.05.010.
25. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, *et al.* Longitudinal évaluation des tumeurs de la gaine du nerf périphérique dans la neurofibromatose de type 1 : analyse de la croissance des neurofibromes plexiformes et des lésions nodulaires distinctes. *Neuro Oncol* 2020;**22**(9):1368-78 doi 10.1093/neuonc/noaa053.
26. Beert E, Brems H, Daniëls B, De Wever I, Van Calenbergh F, Schoenaers J, *et al.* Atypical Les neurofibromes de la neurofibromatose de type 1 sont des tumeurs précancéreuses. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;**50**(12):1021-32 doi 10.1002/gcc.20921.
27. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, Ullrich NJ, *et al.* Résultats visuels chez les enfants atteints d'un gliome des voies optiques associé à une neurofibromatose de type 1, à la suite d'un accident de la route. chimiothérapie : une analyse rétrospective multicentrique. *Neuro Oncol* 2012;**14**(6):790-7 doi 10.1093/neuonc/nos076.
28. Kotch C, Avery R, Getz KD, Bouffet E, de Blank P, Listernick R, *et al.* Risk factors for treatment-refractory and relapsed optic pathway glioma in children with neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol* 2022;**24**(8):1377-86 doi 10.1093/neuonc/noac013.
29. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Poussaint TY, Wu S, Ligon AH, Lindeman N, *et al.* A phase II trial of selumetinib in children with recurrent optic pathway and hypothalamic low-grade glioma. sans NF1 : une étude du Pediatric Brain Tumor Consortium. *Neuro Oncol* 2021;**23**(10):1777-88 doi 10.1093/neuonc/noab047.
30. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young Poussaint T, Wu S, Ligon AH, Lindeman N, *et al.* Selumetinib in pediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma : a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;**20**(7):1011-22 doi 10.1016/s1470-2045(19)30277-3.

31. Costa AA, Gutmann DH. Tumeurs cérébrales dans la neurofibromatose de type 1. *Neurooncol Adv* 2019;**1**(1):vdz040 doi 10.1093/oaajnl/vdz040.
32. Mahdi J, Shah AC, Sato A, Morris SM, McKinstry RC, Listernick R, *et al.* Une étude multiinstitutionnelle des gliomes du tronc cérébral chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1. *Neurology* 2017;**88**(16):1584-9 doi 10.1212/wnl.0000000000003881.
33. Rodriguez EF, Scheithauer BW, Giannini C, Ryneerson A, Cen L, Hoesley B, *et al.* Les altérations de la voie PI3K/AKT sont associées à des sous-ensembles cliniquement agressifs et histologiquement anaplasiques d'astrocytome pilocytique. *Acta Neuropathol* 2011;**121**(3):407-20 doi 10.1007/s00401-0100784-9.
34. Perreault S, Larouche V, Tabori U, Hawkin C, Lippé S, Ellezam B, *et al.* A phase 2 study of trametinib for patients with pediatric glioma or plexiform neurofibroma with refractory tumor and activation of the MAPK/ERK pathway : TRAM-01. *BMC Cancer* 2019;**19**(1):1250 doi 10.1186/s12885-019-6442-2.
35. McCowage GB, Mueller S, Pratilas CA, Hargrave DR, Moertel CL, Whitlock J, *et al.* Trametinib chez les patients pédiatriques atteints de neurofibromes plexiformes associés à la neurofibromatose de type 1 (NF-1) : une étude de phase I/IIa. *Journal of Clinical Oncology* 2018;**36**(15_suppl):10504- doi 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10504.
36. Fisher MJ, Shih CS, Rhodes SD, Armstrong AE, Wolters PL, Dombi E, *et al.* Cabozantinib pour les neurofibromes plexiformes liés à la neurofibromatose de type 1 : un essai de phase 2. *Nat Med* 2021;**27**(1):165-73 doi 10.1038/s41591-020-01193-6.
37. Fasih S, Suppiyah S, Barron J, Barnett-Tapia C, Avery R, Dickson B, *et al.* Malignant transformation d'un neurofibrome plexiforme en MPNST sous inhibiteur de MEK. *Neurooncol Adv* 2021;**3**(1):vdab033 doi 10.1093/oaajnl/vdab033.
38. Higham CS, Dombi E, Rogiers A, Bhaumik S, Pans S, Connor SEJ, *et al.* Les caractéristiques de 76 neurofibromes atypiques en tant que précurseurs de tumeurs malignes de la gaine du nerf périphérique associées à la neurofibromatose 1. *Neuro Oncol* 2018;**20**(6):818-25 doi 10.1093/neuonc/noy013.
39. Pemov A, Hansen NF, Sindiri S, Patidar R, Higham CS, Dombi E, *et al.* Low mutation burden and frequent loss of CDKN2A/B and SMARCA2, but not PRC2, define premalignant Les neurofibromes atypiques associés à la neurofibromatose de type 1. *Neuro Oncol* 2019;**21**(8):981-92 doi 10.1093/neuonc/noz028.
40. Nelson CN, Dombi E, Rosenblum JS, Miettinen MM, Lehky TJ, Whitcomb PO, *et al.* Safe marginal resection of atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg* 2019:1-11 doi 10.3171/2019.7.Jns191353.
41. Bernthal NM, Putnam A, Jones KB, Viskochil D, Randall RL. L'effet des marges chirurgicales sur les résultats pour les MPNST de bas grade et les neurofibromes atypiques. *J Surg Oncol* 2014;**110**(7):813-6 doi 10.1002/jso.23736.
42. Vaassen P, Feldkamp A, Scholz M, Blau T, Dürr NR, Rosenbaum T. A chance to cut is a chance to cure : complete resection of an atypical neurofibroma prevents further progression to malignité. *Childs Nerv Syst* 2023;**39**(11):3301-4 doi 10.1007/s00381-023-06029-5.

43. De Raedt T, Brems H, Wolkenstein P, Vidaud D, Pilotti S, Perrone F, *et al.* Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. *Am J Hum Genet* 2003;**72**(5):1288-92 doi 10.1086/374821.
44. Koczkowska M, Chen Y, Callens T, Gomes A, Sharp A, Johnson S, *et al.* Genotype-Phenotype Correlation in NF1 : Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848. *Am J Hum Genet* 2018;**102**(1):69-87 doi 10.1016/j.ajhg.2017.12.001.
45. Nguyen R, Jett K, Harris GJ, Cai W, Friedman JM, Mautner VF. Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *J Neurooncol* 2014;**116**(2):307-13 doi 10.1007/s11060-013-1293-1.
46. Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, Sharif S, Baser ME. Transformation maligne et nouvelles tumeurs primaires après une radiothérapie pour une maladie bénigne : risques substantiels dans certains syndromes prédisposés aux tumeurs. *J Med Genet* 2006;**43**(4):289-94 doi 10.1136/jmg.2005.036319.
47. Yamanaka R, Hayano A. Radiation-Induced Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors : A Systematic Review. *World Neurosurg* 2017;**105**:961-70.e8 doi 10.1016/j.wneu.2017.06.010.
48. Malbari F, Spira M, P BK, Zhu C, Roth M, Gill J, *et al.* Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis : Impact of Family History. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;**40**(6):e359-e63 doi 10.1097/mpb.0000000000001156.
49. Prudner BC, Ball T, Rathore R, Hirbe AC. Diagnostic et prise en charge des tumeurs malignes de la gaine du nerf périphérique : Pratique actuelle et perspectives d'avenir. *Neurooncol Adv* 2020;**2**(Suppl 1):i40-i9 doi 10.1093/noajnl/vdz047.
50. McGaughran JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeek R, *et al.* A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet* 1999;**36**(3):197-203.
51. Patil S, Chamberlain RS. Tumeurs associées aux mutations germinales et somatiques du gène NF1. *Oncologist* 2012;**17**(1):101-16 doi 10.1634/theoncologist.2010-0181.
52. Crucis A, Richer W, Brugières L, Bergeron C, Marie-Cardine A, Stephan JL, *et al.* Rhabdomyosarcomes chez les enfants atteints de neurofibromatose de type I : Une cohorte historique nationale. *Pediatr Blood Cancer* 2015;**62**(10):1733-8 doi 10.1002/pbc.25556.
53. Li H, Sisoudiya SD, Martin-Giacalone BA, Khayat MM, Dugan-Perez S, Marquez-Do DA, *et al.* Variants de prédisposition au cancer de la lignée germinale dans le rhabdomyosarcome pédiatrique : A Report From the Children's Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 2021;**113**(7):875-83 doi 10.1093/jnci/djaa204.
54. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K. Care of adults with neurofibromatose de type 1 : une ressource de pratique clinique de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018;**20**(7):671-82 doi 10.1038/gim.2018.28.
55. Uusitalo E, Kallionpää RA, Kurki S, Rantanen M, Pitkaniemi J, Kronqvist P, *et al.* Breast cancer in neurofibromatosis type 1 : overrepresentation of unfavourable prognostic factors. *Br J Cancer* 2017;**116**(2):211-7 doi 10.1038/bjc.2016.403.

56. Seminog OO, Goldacre MJ. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1 (Risque de cancer du sein spécifique à l'âge chez les femmes atteintes de neurofibromatose de type 1). *Br J Cancer* 2015;**112**(9):1546-8 doi 10.1038/bjc.2015.78.
57. Wilding M, Fleming J, Moore K, Crook A, Reddy R, Choi S, *et al.* Facteurs cliniques et liés aux modalités d'imagerie ayant un impact sur l'interprétation radiologique du dépistage du cancer du sein chez les jeunes femmes atteintes de cancer du sein neurofibromatose de type 1. *Fam Cancer* 2023;**22**(4):499-511 doi 10.1007/s10689-023-00340-5.
58. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Leppävirta J, Ylä-Outinen H, *et al.* Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol* 2016;**34**(17):1978-86 doi 10.1200/jco.2015.65.3576.
59. Stewart DR, Sloan JL, Yao L, Mannes AJ, Moshlyedi A, Lee CC, *et al.* Diagnosis, management, and complications of glomus tumours of the digits in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 2010;**47**(8):525-32 doi 10.1136/jmg.2009.073965.
60. de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, *et al.* Gliomes des voies optiques dans la neurofibromatose de type 1 : une mise à jour : surveillance, indications de traitement et biomarqueurs de la vision. *J Neuroophthalmol* 2017;**37 Suppl 1**(Suppl 1):S23-s32 doi. 10.1097/wno.0000000000000550.
61. Tang Y, Gutmann DH. Gliomes de la voie optique associés à la neurofibromatose de type 1 : Current Challenges and Future Prospects. *Cancer Manag Res* 2023;**15**:667-81 doi 10.2147/cmar.S362678.
62. Prada CE, Hufnagel RB, Hummel TR, Lovell AM, Hopkin RJ, Saal HM, *et al.* The Use of Magnetic Resonance Imaging Screening for Optic Pathway Gliomas in Children with Neurofibromatosis Type 1 (L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique pour le dépistage des gliomes des voies optiques chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1). *J Pediatr* 2015;**167**(4):851-6.e1 doi 10.1016/j.jpeds.2015.07.001.
63. Brenner W, Friedrich RE, Gawad KA, Hagel C, von Deimling A, de Wit M, *et al.* Prognostic pertinence de la TEP au FDG chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1 et de tumeurs malignes de la gaine du nerf périphérique. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;**33**(4):428-32 doi 10.1007/s00259-005-0030-1.
64. Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, Fox E, Balis FM, Patronas N, *et al.* NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI : relationship to age and body weight. *Neurology* 2007;**68**(9):643-7 doi 10.1212/01.wnl.0000250332.89420.e6.
65. Ahlawat S, Fayad LM, Khan MS, Bredella MA, Harris GJ, Evans DG, *et al.* Current whole-body MRI applications in the neurofibromatoses : NF1, NF2 et schwannomatose. *Neurology* 2016;**87**(7 Suppl 1):S31-9 doi 10.1212/wnl.0000000000002929.
66. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, *et al.* Management of neurofibromes plexiformes associés à la neurofibromatose de type 1. *Neuro Oncol* 2022;**24**(11):1827-44 doi 10.1093/neuonc/noac146.
67. Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E, Fünsterer C, Kluwe L, Wenzel R, *et al.* Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2008;**10**(4):593-8 doi 10.1215/15228517-2008-011.

68. Szymanski JJ, Sundby RT, Jones PA, Srihari D, Earland N, Harris PK, *et al.* Cell-free DNA ultra-low- pass whole genome sequencing to distinguish malignant peripheral nerve sheath tumor (séquençage du génome entier de l'ADN sans cellule pour distinguer les tumeurs malignes de la gaine du nerf périphérique). (MPNST) de sa lésion précurseur bénigne : Une étude transversale. *PLoS Med* 2021;**18**(8):e1003734 doi 10.1371/journal.pmed.1003734.
69. Cortes-Ciriano I, Steele CD, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Eulo V, Bui MM, *et al.* Genomic Patterns of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST) Evolution Correlate with Clinical Outcome and Are Detectable in Cell-Free DNA (Les schémas génomiques de l'évolution de la tumeur maligne de la gaine nerveuse périphérique (MPNST) sont corrélés avec le résultat clinique et sont détectables dans l'ADN libre de cellules). *Cancer Discov* 2023;**13**(3):654-71 doi 10.1158/2159-8290.Cd-22-0786.
70. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, *et al.* Mutations in PTPN11, codant pour la protéine tyrosine phosphatase SHP-2, est à l'origine du syndrome de Noonan. *Nat Genet* 2001;**29**(4):465-8 doi 10.1038/ng772.
71. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013;**381**(9863):333-42 doi 10.1016/s0140-6736(12)61023-x.
72. Gross AM, Frone M, Gripp KW, Gelb BD, Schoyer L, Schill L, *et al.* Advancing RAS/RASopathy therapies : An NCI-sponsored intramural and extramural collaboration for the study of RASopathies. *Am J Med Genet A* 2020;**182**(4):866-76 doi 10.1002/ajmg.a.61485.
73. Zenker M, Edouard T, Blair JC, Cappa M. Noonan syndrome : improving recognition and diagnosis. *Arch Dis Child* 2022;**107**(12):1073-8 doi 10.1136/archdischild-2021-322858.
74. Motta M, Fasano G, Gredy S, Brinkmann J, Bonnard AA, Simsek-Kiper PO, *et al.* SPRED2 loss-of-function causes a recessive Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet* 2021;**108**(11):2112-29 doi 10.1016/j.ajhg.2021.09.007.
75. Onore ME, Caiazza M, Farina A, Scarano G, Budillon A, Borrelli RN, *et al.* A Novel Homozygous Loss-of-Function Variant in SPRED2 Causes Autosomal Recessive Noonan-like Syndrome. *Genes (Basel)* 2023;**15**(1) doi 10.3390/genes15010032.
76. Roberts AE. Syndrome de Noonan. In : Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, *et al.*, éditeurs. GeneReviews(®). Seattle (WA) : Université de Washington, Seattle Copyright © 1993-2024, Université de Washington, Seattle. GeneReviews est une marque déposée de l'Université de Washington, Seattle. Tous droits réservés ; 1993.
77. Strullu M, Caye A, Lachenaud J, Cassinat B, Gazal S, Fenneteau O, *et al.* Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet* 2014;**51**(10):689-97 doi 10.1136/jmedgenet-2014-102611.
78. Alhumaid MS, Dasouki MJ, Ahmed SO, AbalKhail H, Hagos S, Wakil S, *et al.* Analyse génomique du syndrome de Noonan et de la leucémie myéloïde aiguë chez les adultes : A Review and Future Directions. *Acta Haematol* 2020;**143**(6):583-93 doi 10.1159/000505715.

79. Yang F, Long N, Anekpuritanang T, Bottomly D, Savage JC, Lee T, *et al.* Identification and hiérarchisation des variantes germinales de la malignité myéloïde dans une grande cohorte de patients adultes atteints de LAM. *Blood* 2022;**139**(8):1208-21 doi 10.1182/blood.2021011354.
80. Siegfried A, Cances C, Denuelle M, Loukh N, Tauber M, Cavé H, *et al.* Noonan syndrome, PTPN11 mutations, and brain tumors. Un rapport clinique et une revue de la littérature. *Am J Med Genet A* 2017;**173**(4):1061-5 doi 10.1002/ajmg.a.38108.
81. Gupta AK, Meena JP, Chopra A, Tanwar P, Seth R. Juvenile myelomonocytic leukemia-A revue complète et avancées récentes dans la prise en charge. *Am J Blood Res* 2021;**11**(1):1-21.
82. Niihori T, Aoki Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kondoh T, Ishikiriyama S, *et al.* Functional analysis of PTPN11/SHP-2 mutants identified in Noonan syndrome and childhood leukemia. *J Hum Genet* 2005;**50**(4):192-202 doi 10.1007/s10038-005-0239-7.
83. Hofmans M, Schröder R, Lammens T, Flotho C, Niemeyer C, Van Roy N, *et al.* Noonan syndrome-associated myeloproliferative disorder with somatically acquired monosomy 7 : impact on la prise de décision clinique. *Br J Haematol* 2019;**187**(4):E83-e6 doi 10.1111/bjh.16191.
84. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, Furlan I, Erlacher M, Bunin NJ, *et al.* Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010;**42**(9):794-800 doi 10.1038/ng.641.
85. Pérez B, Mechinaud F, Galambrun C, Ben Romdhane N, Isidor B, Philip N, *et al.* Les mutations germinales du gène CBL définissent un nouveau syndrome génétique avec prédisposition à la maladie d'Alzheimer juvénile. leucémie myélomonocytaire. *J Med Genet* 2010;**47**(10):686-91 doi 10.1136/jmg.2010.076836.
86. Mayerhofer C, Niemeyer CM, Flotho C. Traitement actuel de la leucémie myélomonocytaire juvénile. *J Clin Med* 2021;**10**(14) doi 10.3390/jcm10143084.
87. Giannoulatou E, McVean G, Taylor IB, McGowan SJ, Maher GJ, Iqbal Z, *et al.* Contributions of Le taux de mutation intrinsèque et la sélection égoïste aux niveaux de mutations HRAS de novo dans la lignée germinale paternelle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;**110**(50):20152-7 doi 10.1073/pnas.1311381110.
88. Gripp KW, Scott CI, Jr, Nicholson L, McDonald-McGinn DM, Ozeran JD, Jones MC, *et al.* Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma : proposal for a tumor screening protocol. *Am J Med Genet* 2002;**108**(1):80-7 doi 10.1002/ajmg.10241.
89. Leoni C, Viscogliosi G, Tartaglia M, Aoki Y, Zampino G. Gestion multidisciplinaire du syndrome de Costello : Current Perspectives. *J Multidiscip Healthc* 2022;**15**:1277-96 doi 10.2147/jmdh.S291757.
90. Robbins KM, Stably DL, Holbrook J, Sahraoui R, Sadreameli A, Conard K, *et al.* Paternal uniparental disomy with segmental loss of heterozygosity of chromosome 11 are hallmark caractéristiques du rhabdomyosarcome embryonnaire syndromique et sporadique. *Am J Med Genet A* 2016;**170**(12):3197-206 doi 10.1002/ajmg.a.37949.

91. Casanova M, Meazza C, Favini F, Fiore M, Morosi C, Ferrari A. Rhabdomyosarcome des extrémités : focus sur les tumeurs de la main et du pied. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;**26**(5):321-31 doi 10.1080/08880010902964367.
92. Kamihara J, Diller LR, Foulkes WD, Michaeli O, Nakano Y, Pajtler KW, *et al.* Neuroblastoma Predisposition and Surveillance-An Update from the 2023 AACR Childhood Cancer Atelier sur la prédisposition. *Clin Cancer Res* 2024:Of1-of7 doi 10.1158/1078-0432.Ccr-24-0237.
93. Gripp KW, Kawame H, Viskochil DH, Nicholson L. Elevated catecholamine metabolites in patients with Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;**128a**(1):48-51 doi 10.1002/ajmg.a.30100.
94. Leoni C, Paradiso FV, Foschi N, Tedesco M, Pierconti F, Silvaroli S, *et al.* Prevalence of bladder cancer in Costello syndrome : New insights to drive clinical decision-making. *Clin Genet* 2022;**101**(4):454-8 doi 10.1111/cge.14111.
95. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Cordeddu V, *et al.* Diversité et conséquences fonctionnelles des mutations germinales et somatiques du PTPN11 dans les maladies humaines. *Am J Hum Genet* 2006;**78**(2):279-90 doi 10.1086/499925.
96. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, *et al.* Les mutations RAF1 à gain de fonction causent les syndromes de Noonan et de LEOPARD avec cardiomyopathie hypertrophique. *Nat Genet* 2007;**39**(8):1007-12 doi 10.1038/ng2073.
97. Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, *et al.* A novel heterozygous Mutation MAP2K1 chez un patient atteint du syndrome de Noonan avec lentigines multiples. *Am J Med Genet A* 2015;**167a**(2):407-11 doi 10.1002/ajmg.a.36842.
98. Koudova M, Seemanova E, Zenker M. Novel BRAF mutation in a patient with LEOPARD syndrome and normal intelligence. *Eur J Med Genet* 2009;**52**(5):337-40 doi 10.1016/j.ejmg.2009.04.006.
99. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, *et al.* Germline BRAF dans les syndromes de Noonan, de LEOPARD et cardio-faciocutané : diversité moléculaire et spectre phénotypique associé. *Hum Mutat* 2009;**30**(4):695-702 doi 10.1002/humu.20955.

100. Gelb BD, Tartaglia M. Syndrome de Noonan avec lentigines multiples. In : Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, *et al*, éditeurs. GeneReviews(®). Seattle (WA) :

Université de Washington, Seattle

Copyright © 1993-2024, Université de Washington, Seattle. GeneReviews est une marque déposée de l'Université de Washington, Seattle. Tous droits réservés ; 1993.

101. Palacios-Diaz RD, Pozuelo-Ruiz M, De Unamuno-Bustos B, Llavador-Ros M, Botella-Estrada R. Melanoma and LEOPARD Syndrome : Comprendre le rôle des mutations du gène PTPN11 dans l'évolution de la maladie.

Melanomagenesis. *Acta Derm Venereol* 2024;**104**:adv14720 doi 10.2340/actadv.v104.14720.

102. Scorrano G, David E, Calì E, Chimenz R, La Bella S, Di Ludovico A, *et al*. Le syndrome cardiofaciocutané : From Genetics to Prognostic-Therapeutic Implications. *Genes (Basel)* 2023;**14**(12) doi 10.3390/genes14122111.

103. Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, *et al*. Cardio-facio-cutaneous syndrome : clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2014;**134**(4):e1149-62 doi 10.1542/peds.2013-3189.

104. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, *et al*. Les mutations germinales de perte de fonction dans SPRED1 provoquent un phénotype semblable à celui de la neurofibromatose 1. *Nat Genet*

2007;**39**(9):1120-6 doi 10.1038/ng2113.

105. Denayer E, Legius E. Le syndrome de Legius et sa relation avec la neurofibromatose de type 1.

Acta Derm Venereol 2020;**100**(7):adv00093 doi 10.2340/00015555-3429.

106. Pasmant E, Ballerini P, Lapillonne H, Perot C, Vidaud D, Leverger G, *et al*. SPRED1 disorder and predisposition to leukemia in children. *Blood* 2009;**114**(5):1131 doi 10.1182/blood-2009-04-218503. 107. Pasmant E, Gilbert-Dussardier B, Petit A, de Laval B, Luscan A, Gruber A, *et al*. SPRED1, a RAS MAPK pathway inhibitor that causes Legius syndrome, is a tumour suppressor downregulated in paediatric acute myeloblastic leukaemia.

Oncogene 2015;**34**(5):631-8 doi 10.1038/onc.2013.587.