



Syndrome DICER1 : caractérisation des altérations moléculaires du second allèle du gène DICER1 au sein de tumeurs issues d'une même famille

Zoé-Marie Nevrière

► To cite this version:

Zoé-Marie Nevrière. Syndrome DICER1 : caractérisation des altérations moléculaires du second allèle du gène DICER1 au sein de tumeurs issues d'une même famille. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02474558

HAL Id: dumas-02474558

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02474558>

Submitted on 11 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018/2019

THESE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 24 Septembre 2019

par

Mme Zoé-Marie NEVIERE

Née le 20/04/1989 à La Teste-de-Buch (33)

TITRE DE LA THÈSE :

**Syndrome DICER1 : Caractérisation des altérations moléculaires du second allèle du gène DICER1
au sein de tumeurs issues d'une même famille**

Président : Madame le Professeur Florence JOLY.
Membres : Monsieur le Professeur Jean-Louis HABRAND
Monsieur le Docteur Nicolas GRUCHY
Madame le Docteur Lisa GOLMARD
Madame le Docteur Sophie KRIEGER

Directeur de thèse : Docteur Pascaline BERTHET

Année Universitaire 2018/2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique

M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaële	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUI Jean-Luc	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAU de LIGNY Bruno Éméritat jusqu'au 31/01/2020	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie

M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
-----------	------------------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
------------	----------------------	---------

Année Universitaire 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle Éméritat jusqu'au 31/08/2019	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLE Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2020	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale

M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSEY Yohann	Hématologie
M.	SESBOÜÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	LE BAS François (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGER Sophie (fin 31/08/2021)	Médecine générale

REMERCIEMENTS

Merci au **Pr Florence Joly** pour son soutien constant dans les différents travaux entrepris, pour ma formation et pour m'avoir fait l'honneur d'être ma présidente de jury.

Merci au **Dr Pascaline Berthet** pour m'avoir fait découvrir et entrer dans la famille de l'oncogénétique. Merci pour son aide dans ce travail, dans les autres, et j'espère dans les prochains.

Merci au **Dr Lisa Golmard** et son équipe pour leur aide dans cette thèse, de m'avoir permise de travailler avec elle et d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci au **Pr Jean-Louis Habrand**, au **Dr Sophie Krieger** et au **Dr Nicolas Gruchy** pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.

Merci à **mes parents**, pour leur soutien indéfectible, jusqu'à l'autre bout de la France... Merci d'être vous et d'avoir su faire que je sois moi. Merci de m'avoir permise de faire le métier que je voulais.

Merci à **mes sœurs**, pour leur patience (ou pas) dans mes différentes passions auxquelles vous adhérez (ou pas) ... Je vous avais promis l'Égypte antique ce serait la cancéro et l'oncogénétique... Je sais bien que vous avez cherché pas mal d'excuses pour éviter un nouvel exposé, mais le Canada c'était quand même rusé. Je vous aime quand même (et pleins de calins).

Merci à mes **grands-parents, oncles, tantes, cousins**, qui étaient là, si besoin, au soutien...pour un repas, un conseil, une écoute...

Une oncologue n'exerce jamais seule. Simple, Basique comme diraient certains.

Que serait une oncologue sans son acolyte pharmacien... **Ma Pompom**. Que dire sur ces 14 ans qui nous ont vu grandir, te voir devenir Docteur, me voir déménager dans le nord, être ma témoin, soutenir ma thèse et on est toujours là ... et j'espère que ça continuera longtemps.

... et une partenaire infirmière, Charlotte. Ta singularité, ton enthousiasme ont su faire écho en moi. Je suis contente que nos chemins se soient croisés au détour de quelques malentendus. Que cette route soit belle et longue, semée de soirées, balades, de Pyla, de semi, de piscine, de rires..

Merci à mes **co-internes, collègues**, ... qui sont devenus mes amis.

Audrey R., et nos aller-retours dans la brume rouennaise, le body challenge, les soirées jeux et les soirées fées ;

Delphine, et nos footings, piscines, apéros, instant mode, instant mariage, c'était mieux avant!

Pierre Em & Aude ... que notre route de l'amitié soit aussi longue qu'un Lisbonne-Stockholm en passant par Ankara.

Paul & Charlotte (pas de métaphore de jeu, tu risquerais de perdre...) merci pour toutes ces petites soirées, bouffes, ... et de m'avoir choisie en exemple pour votre fille !

Audrey G., et à nos après-midis, matins, soirées, poissards, améliorés de quelques karaokés et soirées vins... « S'il suffisait... »

... **Dingyu, Angélique, Maud**, ... les soirées kendji/tatoo...

Et tous mes autres co-internes que je ne citerais pas de peur d'en oublier un, pour ces moments de partages studieux et moins studieux...

Quand les liens de travail dépassent le cadre professionnel...

A mes amis de plus loin **Tutu** pour nos repas de famille nordistes, la team repêche, « Caen Caen Caen, j'irai faire mon internat... » ; pour ce moment où on est parti de Bordeaux, qu'on a dépassé Poitiers et qu'on s'est rendu compte qu'on était la moitié du chemin ; pour toutes les belles choses qui nous restent à vivre ...

Maxou, pour les vacances, les soirées, pour ton aide dans les moments joyeux, et dans les autres, pour ton côté vidéaste, nos week-ends normands, parisiens, au Pyla..., et m'avoir fait rencontrer **Clémence**...

Ma parisienne préférée, jumelle de goût... vivement la prochaine virée !

Quel plaisir de vous compter tous les deux parmi mes amis.

Petite pensée pour **Fifou**, nos sous-colles, les pizzas, les bières, les « petit-pâtés » ...

Il y en a aussi qui ont la dent dure, d'autres la dent noire. Merci à l'**Escapade** d'avoir été le ying de mon yang. Parce qu'un sage m'a dit un jour « ça ne sert à rien d'être 5^{ème} au concours de première année si t'es en retard à l'apéro » G.D.

Spéciale dédicace à **Claire Darget**, dont l'intelligence se mesure aux nombres de couches de peinture sur le visage... Que nos soirées restent colorées longtemps... On a toute la mort pour paraître intelligentes.

Merci à tous les personnels des services qui m'ont vu débiter, grandir, vieillir : le 7^{ème}, feu l'hémato au CFB, la radiothé, l'HdJ, l'équipe de Bayeux, feu le 5^{ème}, la RC, l'équipe de Bioticla.

Merci un peu spécial à l'équipe d'oncogénétique qui m'accompagne dans ce dernier semestre un peu particulier, et à l'UCP Uro qui va m'accueillir.

Une pensée pour tous ceux que j'ai croisé (étudiants, infirmières, aides-soignants, ASH, brancardiers, externes, internes, chefs, patients...) et qui ont contribué de près ou de loin à ce que je suis aujourd'hui.

Merci à Alphonse et Lucette.

Enfin, merci à mon poussin, Popiinou, mon tout, et nouvellement mon mari pour mon plus grand bonheur, pour l'avant, l'après, le présent. Merci Rémi pour ton aide précieuse, tes relectures, ton écoute, ton soutien, ta patience. A tous ces projets qu'on n'a pu faire et tous ceux qu'on n'a pas encore entrepris... To be continued...

ABREVIATIONS

- ACTH : adrénocorticotrophine (Adreno CorticoTrophic Hormone)
- ADN : acide désoxyribonucléique
- ARNdb : acide ribonucléique double brin
- ARNm : acide ribonucléique messenger
- ARN(s) : acide(s) ribonucléique(s)
- CBME : épithélioma médullaire du corps ciliaire (ciliar body meduloepithelioma)
- cERMS : rhabdomyosarcome embryonnaire du col de l'utérus
- CHU : centre Hospitalo-Universitaire
- DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge
- ETMR-like : tumeurs cérébrales mimant les tumeurs embryonnaires avec les rosettes multicouches
- FFPE : tissus fixés au formol et inclus en paraffine
- GAB : gynandroblastome
- GLOW : retard global de développement, kystes pulmonaires, troubles de la croissance, tumeurs de Wilms (Global developmental delay, Lung cysts, Overgrowth and Wilms tumor)
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- LOH : perte d'hétérozygotie (loss of heterozygosity)
- MAPK : RAS-mitogen activated protein kinase
- miARN(s) : micro-ARN(s)
- MLPA : test d'amplification de sonde à base de ligature multiplexe
- MNG : goitre multinodulaire
- PAZ : domaine Piwi Argonaute et Zwillle
- ORL : Oto-Rhino-Laryngologique
- PanIN : néoplasie pancréatique intraépithéliale (pancreatic intraepithelial neoplasia)
- PPB : pleuropneumoblastome
- pré-miARN : produit intermédiaire entre le précurseur priARN et le miARN
- PNET : tumeur neuro-ectodermal
- RISC : RNA-induced silencing complex
- RLC : RISC-loading complex
- RNase : ribonucléase
- siARN : ARN interférent
- SLCT : tumeurs à cellules de Sertoli et Leydig
- TCGA: The Cancer Genome Atlas
- TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

TABLEAUX ET FIGURES

1. Figures :

Figure 1 – Le gène DICER1 et les différents domaines fonctionnels

Figure 2 – Maturation des micro-ARNs

Figure 3 – Hypothèses de tumorigenèse selon le modèle de Knudson (A) et selon le modèle issu du syndrome DICER1 (B)

Figure 4 – Arbre familial

Figure 5 – Mutation constitutionnelle familiale du gène DICER1 observée chez le cas index

2. Tableaux :

Table 1 – Risques tumoraux dans le cadre du syndrome DICER1 rapportés dans la littérature, âges de présentation et taux de mutations constitutionnelles ou somatiques ainsi que nature du second évènement tumoral en fonction des différentes pathologies.

Table 2 – Tableau des surveillances publiées dans la littérature.

Table 3 – Tableau des indications publiées dans la littérature

Table 4 – Tableau des caractéristiques cliniques des apparentés

Table 5 – Tableau des évènements secondaires somatiques identifiés au sein des tumeurs développées chez les apparentés de la famille

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	4
TABLEAUX ET FIGURES	5
SOMMAIRE	6
INTRODUCTION.....	1
1. Aspects moléculaires de <i>DICER1</i>	1
a. Le gène	1
b. La protéine et ses fonctions	1
2. Le syndrome <i>DICER1</i>	3
a. Généralités.....	3
b. Les pleuropneumoblastomes.....	5
c. Atteintes gynécologiques	5
d. Atteintes rénales.....	6
e. Les tumeurs cérébrales	6
f. Les lésions thyroïdiennes	7
g. Le medulloepithelioma du corps ciliaires (CBME) et anomalies rétiniennes	7
h. Macrocéphalie.....	8
i. Autres	8
3. Surveillance	9
4. Indication d'analyse génétique.....	11
a. Modèle de Knudson	11
b. Modèle de <i>DICER1</i>	13
OBJECTIFS	14
MATERIELS & METHODES.....	14
1. Patients	14
2. Données recueillies.....	14
3. Analyses génétiques	15
4. Les analyses statistiques.....	16
5. Déclaration légale	16
RESULTATS	17
1. Caractéristiques des apparentés.....	17
2. Caractéristiques moléculaires.....	20
3. Surveillance	21
DISCUSSION	23
BIBLIOGRAPHIE	29
ANNEE DE SOUTENANCE : 2019	3
TITRE DE LA THESE : Syndrome <i>DICER1</i> : Caractérisation des altérations moléculaires du second allèle du gène <i>DICER1</i> au sein de tumeurs issues d'une même famille.....	3
TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :	3

CONTEXTE

Le syndrome DICER1 est un syndrome génétique récent, reporté pour la première fois en 1996 à travers une histoire de pleuropneumoblastomes (PPB) familiaux (1). Il a été ensuite rapporté comme une entité propre en 2009 (2). Ce syndrome rare prédispose précocement aux PPB, aux néphromes kystiques, aux tumeurs ovariennes à cellules de Leydig et de Sertoli (SLCT), aux lésions thyroïdiennes (nodules et/ou goitre multinodulaire [MNG]). Il prédispose plus rarement aux tumeurs pinéales et à différents types de sarcomes (3).

1. Aspects moléculaires de *DICER1*

a. Le gène

DICER1 est un gène localisé sur le chromosome 14q32 qui code pour une ARN ribonucléase III impliquée dans différentes fonctions biologiques. Ce gène est composé de 27 exons (**Figure 1**) (4,5). Il est exprimé de manière ubiquitaire (2,3,6).



Figure 1 - Le gène *DICER1* et les différents domaines fonctionnels. Le domaine hélicase 1/2, le domaine ATP-binding, le domaine hélicase, le domaine C-terminal, le domaine de dimérisation de DICER, le domaine PAZ (PAZ), les domaines ribonucléases IIIa et IIIb. – Inspiré de Roberston et al. – Cancer 2018.

b. La protéine et ses fonctions

La protéine DICER1 est composée de 1922 acides aminés, séparés en différents domaines fonctionnels dont un domaine hélicase, un domaine PAZ, deux domaines RNase III (IIIa et IIIB), deux domaines d'attache à l'ARN double-brin et un domaine C-terminal.

La fonction la plus connue de la protéine DICER1 concerne la maturation des ARNs non-codants. Les ARNs non-codants sont de petits ARNs d'une vingtaine de nucléotides qui ne sont pas traduits. Parmi ces ARNs, il y a des microARNs (miARNs) ou des ARNs interférents (siARNs). Ils ont une fonction régulatrice de la synthèse protéique, en ciblant un ou plusieurs ARNm par hybridation au niveau de séquences complémentaires. Ils permettent ainsi la régulation de l'expression génique (3,7).

La protéine DICER1 permet la transformation des précurseurs de miARNs (pré-miARN) qui ont une forme d'épingle à cheveux en miARNs matures (**Figure 2**) (8). Ils permettent aussi la maturation des siARNs en les libérant, par clivage, de leur brin sens inactivateur.

DICER1 aide ensuite à la charge des ARNs doubles brins (ARNdb) dans la protéine Argonaute pour induire le RNA Induced Silencer Complexe (RISC). La protéine Argonaute va couper ainsi le transcrit pour qu'il soit ensuite détruit.

DICER1 fonctionne également comme un lien pour différentes interactions dans les mécanismes de siARNs : entre les cofacteurs de siARNs dans le complexe de chargement RISC (RLC), le RISC lui-même et d'autres complexes impliqués dans les mécanismes de siARNs endogènes.

In vivo, la survenue d'une variation pathogène sur le gène *DICER1* est prédictive d'une prédisposition héréditaire : le syndrome DICER1.

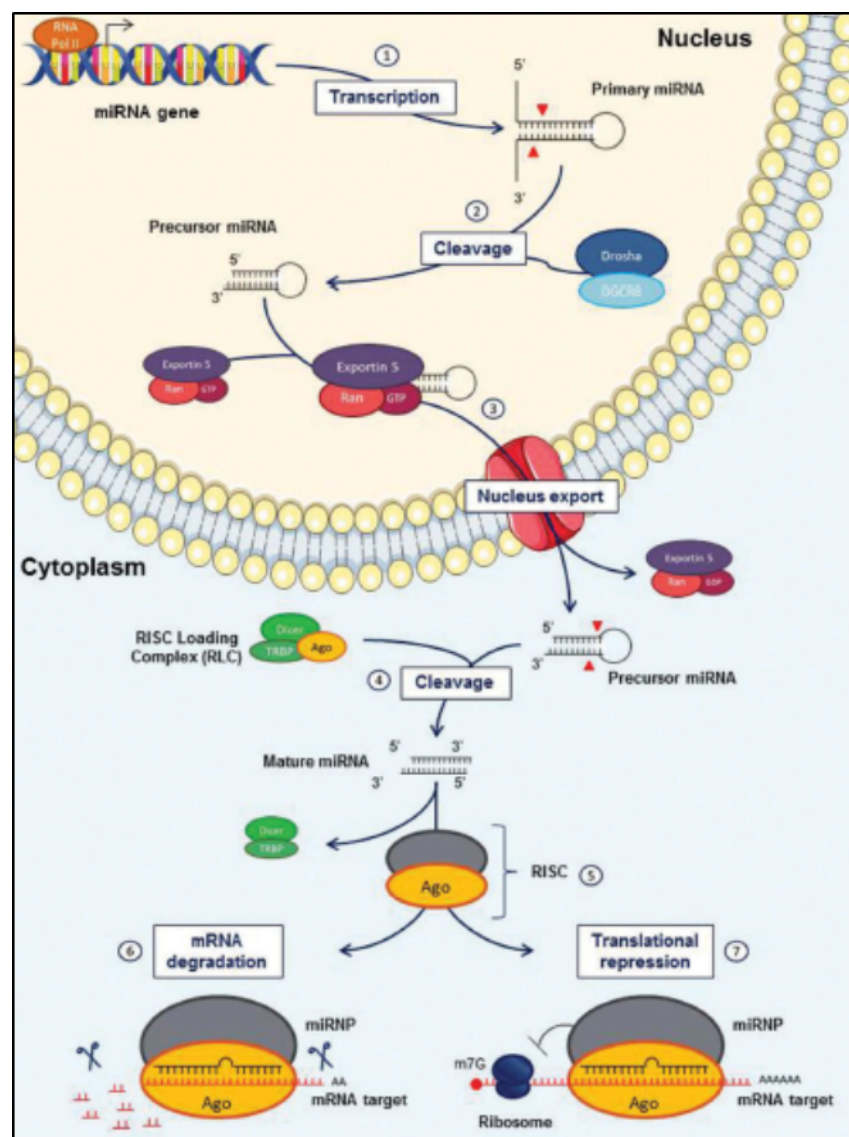


Figure 2- Maturation des micro-ARNs- Issu de Mandilaras et al.

c. Altérations pathogènes

Le syndrome DICER1 est induit par une altération constitutionnelle pathogène du gène *DICER1*. Il s'agit d'une prédisposition tumorale héréditaire rare, de transmission autosomique dominante. Dans ce syndrome, les variations pathogènes du gène *DICER1* concernent le plus souvent ses domaines hélicase, PAZ, de dimérisation et RNase III (9). Généralement les altérations entraînent une perte de fonction de la protéine et peuvent correspondre à des délétions complètes ou partielles du gène *DICER1*, dans ou hors du cadre de lecture, des insertions, des duplications ou des transitions (5). Certains cas de mosaïques ont été signalés (10). Ils correspondent à une mutation apparue à un stade post-zygotique, ce qui signifie que toutes les cellules d'un individu ne sont pas porteuses de la mutation constitutionnelle.

La perte de fonction de la protéine DICER1 entraîne un clivage aberrant des miARN-5p matures, ce qui provoque une altération de l'expression des ARNm avec un risque associé à divers types de cancers (11) (**Figure 2**).

2. Le phénotype du syndrome *DICER1*

a. Généralités

La prévalence d'une mutation pathogène de *DICER1* a été estimée à 1/10600 en population générale (12). Dans la cohorte du TCGA, qui est une cohorte de patients adultes présentant des cancers de 32 types différents, la prévalence d'une mutation de ce gène est estimée à 1/4600 (13).

La pénétrance est incomplète et variable en fonction du type de lésions, qu'elles soient bénignes ou malignes (14). Le risque cumulé de cancer à 60 ans a été estimé à partir d'une seule étude, qui nécessiterait d'être confirmée. Il est globalement de 31.5%, et plus précisément de 33,8% chez les femmes et 27,4 % chez les hommes (14). Les différents risques collectés dans la littérature, dont les pathologies sont développées ci-dessous, sont synthétisés dans le **Tableau 1**.

	Total	PPB	SLCT	GAB	cERMS	MNG	Cancer de la thyroïde	Néphromes kystiques	Tumeur de Wilms
Risques cumulés	65%	-	-			36,4% 32-75% de femme à 40 ans 13-17% des hommes à 40 ans	-	36,40%	-
Âges	-	-	2 – 61 ans (95% < 40ans)	-	4-45 ans	Début < 10ans 0 - 40 ans	Début < 10 ans âge médian 29 ans	0-48 mois	3-13 ans
Taux de mutation germinale (G) et somatique (S) de <i>DICER1</i>	-	(G) 66,9% (S) 92,4%	(G) 57,1%-61% (S) 44%-97%	(G) 75% (S) 100%	-	-	-	(G) 73,2% (S) 87,9%	(G) 5%
Nature du second événement	-	-	hotspots	hotspots	hotspots	hotspots	hotspots	-	-

	Lésions rétiniennes	CBME	Anomalies oculaires	Blastomes pituitaires	Pinéalo- blastomes	Tumeur EMTR-like	Polypes gastro- intestinaux	Macro- céphalie
Risques cumulés	11%	1-3%	22%	-	23,10%	-	-	42%
Âges	-	4-18 ans	-	0-24 mois	2-25 ans	-	Début < 10 ans 0-4 ans	-
Taux de mutation germinale (G) et somatique (S) de <i>DICER1</i>	-	-	-	(S) 100%	(S) 28,6%	-	-	-
Nature du second événement	-	-	-	LOH/ hotspots	-	hotspots	-	-

Tableau 1- Risques tumoraux dans le cadre du syndrome *DICER1* rapportés dans la littérature, âges au diagnostic et taux de mutations constitutionnelles (G) ou somatiques (S) ainsi que nature du second événement tumoral en fonction des différentes pathologies.

b. Les pleuropneumoblastomes

Les PPB représentent la tumeur la plus évocatrice du syndrome DICER1. Il s'agit d'un sarcome dysembryonnaire pédiatrique du parenchyme pulmonaire et/ou de la plèvre viscérale. Il survient le plus souvent avant l'âge de 6 ans et a une incidence de 0,35 à 0,65 cas pour 100 000 naissances. Il existe trois différents types (15). Le PPB de type I est constitué de lésions kystiques. Le type 2 a un aspect mixte avec des zones kystiques et solides, et enfin le type 3 avec uniquement des zones solides. Depuis 2006, il existe un type Ir pour les PPB de type I ayant régressé (16). Les PPB de type I et Ir sont de meilleur pronostic avec une survie globale de 91 % et nécessitent le plus souvent un traitement chirurgical seul (16). Les PPB de types II et III nécessitent, lors de la phase curative, un traitement par chirurgie et chimiothérapie adjuvante, du fait d'un pronostic plus sombre allant respectivement de 71 à 53% de survie globale.

Dans 25 à 30 % des cas, il existe un antécédent personnel et/ou familial de PPB (1,2). Parmi les patients présentant un PPB, 66% ont une altération constitutionnelle de *DICER1* (16). Dix à 20% des patients présentant un PPB et une altération de *DICER1* ont une mutation *de novo*, les autres étant héritées de manière autosomique dominante. Enfin, 10% de patients porteurs d'une mutation *DICER1* ont une forme mosaïque (9,17,18). A noter que 30% des patients avec PPB présentent un néphrome kystique (19,20).

c. Atteintes gynécologiques

Les tumeurs ovariennes à cellules de Leydig et de Sertoli (SLCT) et les gynandroblastomes (GAB) font partie des tumeurs des cordons sexuels qui représentent 8% des tumeurs ovariennes (21). Les SLCT représentent la majorité des tumeurs ovariennes développées dans le cadre du syndrome DICER1 (22). Le GAB est une tumeur mixte avec des cellules de Sertoli et de la granulosa.

Ces tumeurs peuvent présenter un aspect sécrétoire avec une symptomatologie à type de virilisation et d'aménorrhées. Elles surviennent dans 95 % des cas avant l'âge de 40 ans : avec un âge médian de 14,5 à 17 ans pour les SLCT et de 16 ans pour les GAB (22,23). Les tumeurs développées dans le cadre d'une prédisposition DICER1 sont diagnostiquées de manière plus précoce mais seraient de meilleur pronostic (11).

Parmi les patientes présentant des SLCT, environ 60% sont porteuses d'une mutation constitutionnelle du gène *DICER1* (22). Cette proportion est évaluée à 75 % pour les GAB (22).

D'autres tumeurs gynécologiques ont été rapportées dans le syndrome DICER1 comme des rhabdomyosarcomes embryonnaires (cERMS) du col utérin d'apparition précoce (âge médian 7.5 ans)

(11,14). Chez les patientes présentant un cERMS, 27% présenteraient une autre tumeur du spectre de DICER1 (14,24,25). Il existe cependant peu de données sur cette pathologie très rare, avec uniquement 2 séries publiées de 14 et 20 cas chez une majorité de patientes pédiatriques ou de jeunes adultes. Seulement 10% des patientes décèderaient de leur tumeur et les cERMS de stades les plus bas auraient une meilleure survie à 5 ans.

Un cas de tumeur neuro-ectodermal (PNET) du col et des cas de ERMS de l'ovaire ont aussi été rapportés (22,26).

d. Atteintes rénales

Les patients porteurs d'une mutation *DICER1* peuvent présenter différentes lésions du rein : des néphromes kystiques, des sarcomes anaplasiques ou encore des tumeurs de Wilms.

Les lésions les plus fréquentes au sein du syndrome DICER1 sont les néphromes kystiques qui sont des tumeurs bénignes rares du rein. Ils apparaissent préférentiellement chez l'enfant de moins de 10 ans ou chez l'adulte, entre 50 et 60 ans, avec une prédominance féminine (27). Le diagnostic est essentiellement anatomopathologique et constitue un des premiers diagnostics différentiels des tumeurs de Wilms. Chez les apparentés porteurs, les néphromes kystiques sont plus fréquents chez les enfants (28). Cette augmentation de risque n'a pas été observée à l'âge adulte.

L'autre tumeur présente dans le spectre du syndrome est la tumeur de Wilms. Ce sont les cancers du rein les plus fréquents chez l'enfant. Ils représentent 5 à 14% de l'ensemble des cancers de l'enfant (29). C'est une tumeur dite embryonnaire qui se développe majoritairement entre 1 et 5 ans. Son incidence est de 1/10000 naissances. Son pronostic est plutôt favorable avec une survie de plus de 90% (30). Récemment, il a été rapporté que 5% des tumeurs de Wilms étaient liées à une altération constitutionnelle du gène *DICER1* (31–33).

Il a aussi été rapporté 24 cas de sarcomes anaplasiques du rein (33–35). Ils correspondraient à l'évolution de néphromes kystiques comme l'évolution en trois phases des PPB (34).

Par ailleurs, 9% des personnes porteuses d'une mutation *DICER1* présentent une anomalie structurelle du rein à l'échographie, lithiase ou néphrocalcinose (28).

e. Les tumeurs cérébrales

Les tumeurs les plus communément rapportées dans le cadre du syndrome DICER1 sont les tumeurs pinéales (pinéoblastomes) et les blastomes pituitaires.

Les pinéoblastomes sont des tumeurs de l'hypothalamus dont le mode de révélation peut être un syndrome de Parinaud, une hydrocéphalie obstructive ou des troubles fonctionnels endocriniens. Elles sont systématiquement malignes.

Les blastomes pituitaires sont des tumeurs de l'hypophyse. Elles se développent avant l'âge de 2 ans. Elles sécrètent souvent de l'ACTH entraînant un syndrome de Cushing. Le pronostic est défavorable avec la moitié des patients qui décèdent à quelques mois du diagnostic (36–40).

Une cohorte de 12 patients, présentant un blastome pituitaire, dans un contexte de prédisposition DICER1, a été rapportée (36). L'âge médian au diagnostic était de 9 mois. Sur les 10 enfants testés, 9 étaient porteurs. Dans une autre cohorte, le taux de patients atteints de tumeur pinéales et porteurs d'une mutation constitutionnelle était plus bas de l'ordre de 33% (41).

D'autres lésions sont aussi rapportées comme les sarcomes (EMTR-like) ou les médulloblastomes de la fosse postérieure (39,42).

f. Les lésions thyroïdiennes

Les lésions thyroïdiennes les plus évocatrices du syndrome DICER1 sont les goitres multinodulaires (MNG). A 40 ans, 75% des femmes et 17% des hommes présentent un MNG ou thyroïdectomie (43).

Par ailleurs, il a été observé des cancers de la thyroïde. Ils ont une incidence plus rare chez les patients porteurs de la prédisposition : seulement 8 cas ont été rapportés. Les histologies les plus communément associées sont le carcinome papillaire de type folliculaire et le carcinome folliculaire. La médiane d'âge est 14,7 ans et il existe une prédominance féminine (70%) (44). Ce sont des tumeurs plutôt de bon pronostic.

La pénétrance des lésions thyroïdiennes est donc assez élevée mais seule une faible proportion des apparentés porteurs semble développer des carcinomes. Cependant ces données sont issues de rares cohortes et nécessiteraient d'être confirmées (14,43).

g. Le médulloépithélioma du corps ciliaire et anomalies rétinienne

Le médulloépithélioma du corps ciliaire (CBME) est une tumeur du revêtement du neuroépithélium ciliaire non pigmenté. C'est une tumeur intraoculaire rare, unifocale et unilatérale. Elle survient dans 75 à 90 % durant la première décennie (45). Quelques cas ont été décrits chez l'adulte. Cette tumeur peut être bénigne ou maligne mais métastase peu. Elle se complique dans la moitié des cas de glaucome, de cataracte ou de décollement rétinien. Il représente 1 à 3% des patients mutés (6,46). Elle constitue l'atteinte rétinienne la plus redoutée du syndrome DICER1.

Dans l'étude de Huryn, 11% des personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle de *DICER1* présentent des anomalies rétinienne (6). Les plus fréquentes sont les drusens et les anomalies de l'épithélium pigmenté.

Enfin, il a été rapporté deux cas de dégénérescence maculaire liés à l'âge (DMLA) chez des porteurs de mutations *DICER1*. Mais le lien entre le syndrome DICER1 et la DMLA est débattu (6).

h. Macrocéphalie

La définition de la macrocéphalie est le fait de présenter un périmètre crânien supérieur au 97^{ème} percentile de la norme : soit environ 58 centimètres pour les femmes et environ 60 centimètres pour les hommes. L'équipe de Khan a rapporté que 42 % patients porteurs d'un syndrome DICER1 présentaient une macrocéphalie contre 12% dans la population contrôle de son étude (47). Cette présentation se rapprocherait du syndrome de GLOW qui associe des organomégalies, un retard au développement, des kystes pulmonaires et une prédisposition aux tumeurs de Wilms. Klein *et al.* ont d'ailleurs rapporté que le syndrome de GLOW pouvait être expliqué par des mutations de points chauds (ou hotspots) du gène *DICER1* (48).

L'hypothèse, pour expliquer le lien entre une mutation *DICER1* et la macrocéphalie, est que la présence d'une mutation hotspot du gène *DICER1* provoquerait une activation de la voie PI3K/AKT/mtor. L'activation de cette voie est connue pour être associée à une macrocéphalie (48).

L'équipe de Khan a également identifié 10 candidats micro-ARN-3p dérégulés ciblant les régulateurs négatifs des voies de signalisation mtor, TGF- β et MAPK, incluant PTEN, TSC, et NF1. Ils supposent qu'un déséquilibre dans des microARN-3p spécifiques provenant des mutations de la RNase IIIb de *DICER1* entraîne une croissance excessive des cellules et des tissus ainsi qu'une prédisposition au cancer (47).

i. Autres

Dans le syndrome DICER1, d'autres lésions bénignes sont rapportées comme les hamartomes chondromésenchymateux nasaux, les hamartomes mésenchymateux du foie (49). L'incidence de ces tumeurs rares est peu connue chez les apparentés porteurs d'un syndrome DICER1.

Des polypes gastroduodénaux de type juvéniles ont été aussi rapportés (26). Ces polypes sont apparus avant l'âge de 10 ans. Ils peuvent se compliquer par une obstruction mécanique nécessitant une chirurgie.

Un cas de lymphome de Hodgkin a été recensé chez un jeune garçon de 11 ans présentant une mutation *DICER1* (50) .

3. Surveillance

Il existe peu de données sur ce syndrome et donc peu de recommandations. Quelques exemples de surveillances ont été publiés et sont rapportés dans le **Tableau 2**. De manière générale, un suivi par scanner pulmonaire low dose, accompagné de radiographies pulmonaires est recommandé dès la naissance et n'est plus indiqué à partir de l'âge de 12 ans. Des échographies abdominales pour les atteintes rénales, et pelviennes pour les atteintes gynécologiques sont recommandées dans l'enfance, mais l'âge de fin de surveillance n'est pas clairement défini. La surveillance thyroïdienne est recommandée mais les modalités de début et d'imagerie ne sont pas entièrement définies. Les examens ophtalmologiques, ORL ou les IRM cérébrales sont discutés au cas par cas.

Articles	PPB	Néphrologique	Gynécologique	Thyroïde	Ophtalmologique	Hématomes nasaux	Tumeurs cérébrales	Polypes coliques
Schultz <i>et al.</i> - Clin. Cancer Res. - 2018	Scanner thoracique à réaliser à la naissance et tous les 4-6 mois jusqu'à l'âge de 8 ans; tous les 12 mois entre 8 et 12 ans; réaliser une radiographie à 3 et 6 mois Si la mutation est détectée après 12 ans, réaliser un scanner thoracique ou un radiographie thoracique de référence.	Echographie abdominale tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 8 ans et tous les 12 ans jusqu'à l'âge de 12 ans. Si la mutation est détectée après 12 ans, réaliser une échographie pelvienne de base.	Pour les femmes, débiter la surveillance à 8-10 ans avec une échographie pelvienne tous les 6-12 mois jusqu'à l'âge de 40 ans. La fin de surveillance est discutée. Education des patientes aux signes d'appel à prévoir.	Echographie thyroïdienne de base est recommandée à l'âge de 8 ans puis tous les 3 ans en l'absence de symptômes ou d'anomalie à l'examen clinique, à rapprocher en présence de nodules	-	-	Examen clinique avec acuité visuelle et fond d'oeil annuel de 3 à 10 ans, à revoir en fonction de la situation clinique. Une IRM cérébrale doit être demandée en urgence devant tout symptôme neurologique central.	Education du patient aux signes d'appels.
Schultz <i>et al.</i> - Clin. Cancer Res. - 2017 (Childhood Cancer Predisposition Workshop)	Surveillance par scanner thoracique initial entre 3 et 6 mois puis une surveillance adaptée. En cas de scanner normal, un second scanner est recommandé entre 2,5 et 3 ans. Des radiographies thoraciques intermittentes devraient être proposées, de manière plus rapprochée chez l'enfant jeune. Proposition d'une radiographie thoracique tous les 6 mois vaant l'âge de 8 ans et tous les ans de 8 à 12 ans.	Surveillance abdominale par échographie mais l'âge de fin de surveillance n'a pas été établi. Proposition d'une surveillance biannuelle jusqu'à l'âge de 8 ans puis annuellement ensuite.	Surveillance par échographie pelvienne annuelle de la petite enfance à un âge avancé de l'adulte. A réaliser en même temps qu'échographie abdominale.	Echographie thyroïdienne à partir de l'âge de 8 ans puis tous les 3 ans si elle est normale. Si des nodules sont observés, le suivi standard est à déterminer selon les référentiels d'endocrinologie pédiatrique.	-	Examen ORL avec endoscopie nasale, proposé en cas de symptômes persistants d'obstruction nasale.	Surveillance par IRM cérébrale controversée, Proposition d'un recours urgent à l'IRM cérébrale en cas de symptomatologie cérébrale.	
van Engelen <i>et al.</i> - Pédiatr. Blood Cancer - 2017	Scanner thoracique de base à la naissance ou au diagnostic puis une radiographie thoracique tous les 6 mois jusqu'à 8 ans et annuellement jusqu'à 18 ans	Echographie abdomino-pelvienne de la naissance ou du diagnostic jusqu'à l'âge de 40 ans	Echographie abdomino-pelvienne de la naissance ou du diagnostic jusqu'à l'âge de 40 ans	Palpation thyroïdienne annuelle à partir de l'âge de 10 ans. En cas d'anomalies, prévoir une échographie thyroïdienne et un avis d'endocrinologue pédiatrique	Surveillance ophtalmologique avant 10 ans avec fond d'oeil à la recherche de signe de CBME, d'élargissement Du nerf optique et de modifications de l'épithélium rétinien	-	IRM cérébrale annuelle de la naissance ou du diagnostic jusqu'à l'âge de 25 ans	
Hurn <i>et al.</i> - 2018	-	-	-	-	-	-	-	-
Stewart <i>et al.</i> - JCO - 2019	Surveillance par scanner thoracique dans la 1ère année de vie et si il est normal, refaire un scanner à 2 ans. Des radiographies intermittentes durant l'enfance sont recommandées.	Echographie pelvienne de l'enfance jusqu'à l'âge adulte	Evaluation thyroïdienne tous les 3 ans ou moins en cas de détection de nodules. En cas de nodules, se référer aux recommandations établies par les sociétés d'endocrinologie.	-	-	-	-	-
Khan <i>et al.</i> - Pédiatr. Nephrol. - 2018	-	Echographie rénale chez les enfants	-	-	-	-	-	-

Tableau 2-Tableau des surveillances publiées dans la littérature

4. Indication d'analyse génétique

Le spectre du syndrome DICER1 étant encore mal défini, les critères de test génétique sont larges. Différents auteurs ont proposé leurs critères de sélection des patients pour une analyse génétique : ils proposent majoritairement de tester toute personne présentant une pathologie associée au spectre du syndrome DICER1.

Ils sont rapportés dans le **Tableau 3**.

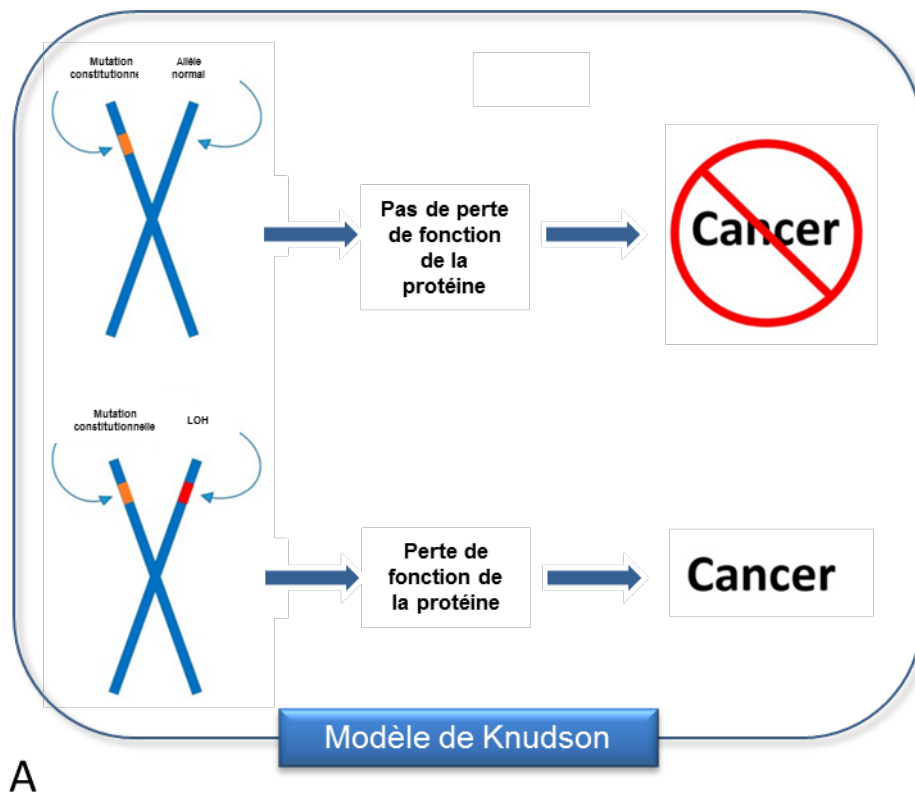
Articles	Critères
van Engelen <i>et al.</i> - <i>Pediatr. Blood Cancer</i> - 2017	Si le proposant ou un apparenté au premier degré a présenté : - PPB - MNG - Néphrome cystique - SLCT - Pinéaloblastome - Rhabdomyosarcome embryonnaire gynécologique ou vésical - CBME - Hamartome chondro-mesenchymateux nasal - Blastome pituitaire - Sarcome anaplasique du rein - Malformation congénitale de l'arbre bronchique - Tumeur juvénile à cellules de la granulosa - Gynandroblastome Si il a une histoire familiale évocatrice d'un syndrome de DICER1 ou une mutation identifiée de <i>DICER1</i>.
Schultz <i>et al.</i> - <i>Clin. Cancer Res.</i> - 2017 (Childhood Cancer Predisposition Workshop)	Indication pour un test génétique de DICER1: - un nouveau diagnostic du spectre, ou - toute tumeur infantile en association avec une histoire familiale de syndrome de DICER1.

Tableau 3- Tableau des indications publiées dans la littérature.

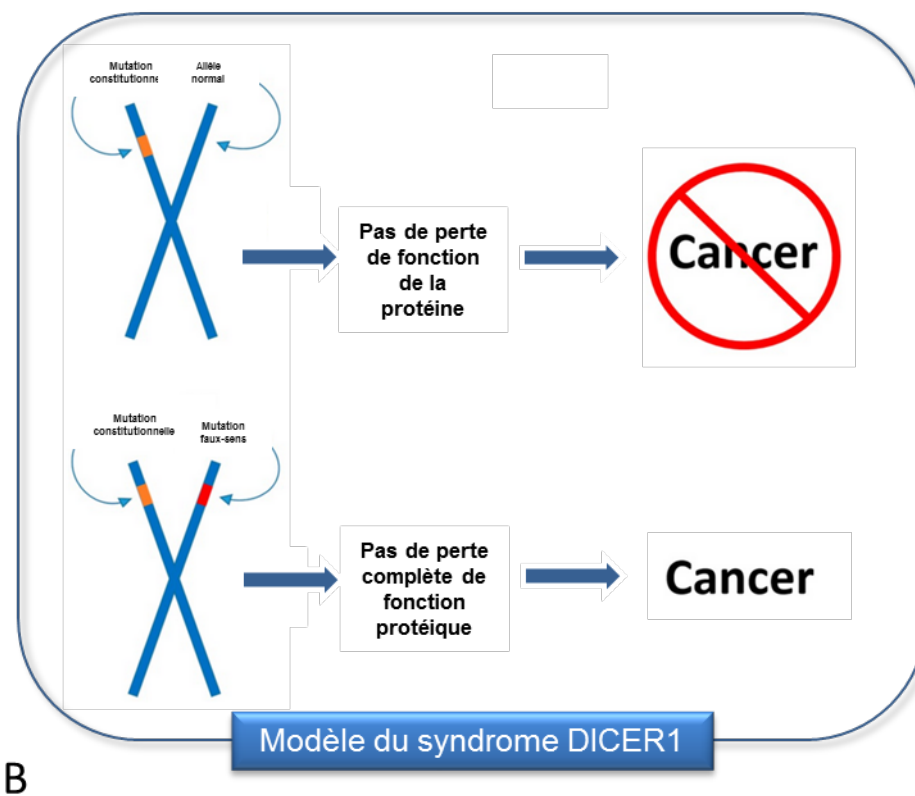
5. Oncogenèse

a. Modèle de Knudson

En général, la carcinogenèse suit le modèle décrit par Knudson en 1975 (51). Le principe est que, dans une cellule, il est nécessaire qu'une mutation du second allèle s'associe à une première mutation pour enclencher le mécanisme de tumorigenèse. La première mutation peut être constitutionnelle ou somatique. La seconde est toujours somatique. Le temps d'occurrence des cancers dépend du type de la première mutation : si elle est constitutionnelle, le temps d'apparition de la tumeur sera plus court. La multiplicité des lésions est aussi plus grande en cas de première mutation constitutionnelle. En cas d'organe fonctionnant par paire, le risque de bilatéralité y est aussi associé (**Figure 3-A**).



A



B

Figure 3-Hypothèses de tumorigenèse selon le modèle de Knudson (A) et selon le modèle issu du syndrome DICER1 (B) – Inspiré de Robertson et al.

b. Modèle de DICER1

Dans le syndrome DICER1, contrairement à l'hypothèse classique de Knudson, l'évènement sur le second allèle n'abroge pas complètement la fonction de la protéine DICER1 (3). Les mutations se trouvent au niveau de points chauds, ou hotspots, au niveau du domaine RNase IIIb, site de liaison avec le magnésium, nécessaire à la protéine pour s'attacher à l'ARN double brin. Il a été démontré qu'il interférait avec la capacité de DICER1 à traiter les extrémités 5' des précurseurs des miARNs, entraînant une diminution du nombre de miARNs-5p matures. Cela induit un déséquilibre du ratio de miARNs 5p/3p, ce qui contribue à initier l'oncogenèse (52–55) (**Figure 3-B**) (3).

Ce premier mécanisme a été rapporté notamment dans les SLCT, les GAB, les cERMS, des ETMR-like, les nodules des MNG et les carcinomes thyroïdiens. Les seconds évènements sont des mutations faux-sens sur des hotspots du gène *DICER1* (42,44,49,56–58). A noter qu'il a été rapporté que deux nodules thyroïdiens présents chez un même individu peuvent avoir un évènement secondaire différent (44,49,59).

Cependant, des mutations faux-sens du domaine RNase IIIb et des LOH ont été signalées comme seconde altération dans le blastome hypophysaire (39,60). Pour les tumeurs pinéales, il a été rapporté une perte d'hétérozygotie dans plusieurs cas, sans mutation hotspots du domaine RNase III (41). Ces observations suggèrent un mécanisme oncogénique différent des autres tumeurs ou des lésions thyroïdiennes.

A noter que des cas de LOH ont aussi été rapportés en cas de mosaïsme germinale (44).

Enfin, dans les différentes séries citées, il persiste un certain nombre de lésions pour lesquelles aucun second évènement n'a été retrouvé.

Ces résultats contrastent avec les premières données : les mécanismes de la cancérogenèse dans le syndrome DICER1 restent donc encore mal connus.

De ce fait, malgré des publications récentes, que ce soit au niveau de la définition des risques cliniques du syndrome, et notamment de son spectre élargi ou de la tumorigenèse, les données cliniques restent à compléter et la physiopathologie à préciser.

OBJECTIFS

L'objectif de ce travail est l'identification d'un deuxième évènement mutationnel dans des tumeurs présentées dans une famille française avec une mutation constitutionnelle de *DICER1* et d'aider ainsi à comprendre les mécanismes de carcinogénèse et le lien de causalité entre les tumeurs rares décrites et la mutation constitutionnelle.

Les objectifs secondaires sont la description des caractéristiques cliniques des apparentés porteurs (tumeurs, âge du diagnostic, pénétrance), et, à partir des recommandations de surveillance proposées dans cette famille selon le phénotype familial, de participer à la réflexion sur l'élaboration de recommandations nationales consensuelles.

MATERIELS & METHODES

1. Patients

La famille étudiée est originaire de Normandie (France). Toutes les personnes de la famille qui ont bénéficié d'une analyse génétique ou les porteurs obligatoires ont été incluses, soit 21 individus (**Figure 5**). De plus, tous les apparentés ayant bénéficié d'une analyse génétique, ou leurs parents s'ils étaient mineurs, ont signé un consentement éclairé après avoir été informés, conformément aux bonnes pratiques en génétique publiées par l'HAS, avant de réaliser les prélèvements sanguin et/ou buccaux. Les tumeurs ont été obtenues à partir des blocs conservés légalement.

2. Données recueillies

Les données rétrospectives ont été collectées depuis les dossiers médicaux du centre François Baclesse. Pour les apparentés qui n'étaient pas suivis au centre, des autorisations d'accès au dossier leur avaient été remises dans le cadre du conseil génétique et leur dossier médical avait été retrouvé.

Pour chaque apparenté, les renseignements collectés étaient :

- La date de naissance,
- Le périmètre crânien, s'il a été relevé,
- Le résultat des analyses constitutionnelles et l'âge au moment du test,
- Les antécédents, notamment la présence de lésions thyroïdiennes et de tumeurs, l'âge au diagnostic, le type histologique et les traitements reçus,
- Les analyses somatiques des tumeurs,
- La surveillance proposée.

3. Analyses génétiques

L'ensemble des analyses génétiques a été réalisé par le Dr Lisa Golmard et son équipe au sein du Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique de l'institut Curie (Paris).

Les analyses génétiques constitutionnelles du gène *DICER1* ont été réalisées à partir d'échantillons de sang et/ou de salive. L'ADN génomique a été extrait avec le kit QuickGene-610L (Fujifilm) à partir de 2 mL de sang total collecté sur tube EDTA. Le séquençage haut débit a été réalisé par enrichissement avec sondes de capture SureSelect QXT (Agilent) et séquençage sur NextSeq 500 (Illumina), selon les instructions des fournisseurs. L'analyse bioinformatique a été effectuée avec le pipeline Bioinfo UGC de l'Institut Curie : alignement avec Bowtie2, détection et annotation des variants avec VarScan2 et Annovar, respectivement, pour les variants ponctuels et de petite taille, Pindel pour les insertions/délétions, Melt pour les éléments répétés du génome, et DESeq pour les réarrangements de grande taille. Les régions génomiques analysées correspondent à la version 1 du panel de prédisposition génétique aux cancers du laboratoire de génétique constitutionnelle de l'Institut Curie, contenant 61 gènes diagnostiques ou de recherche. L'analyse bioinformatique permet un panel de lecture selon l'indication et pour le cas index, seules les régions du gène *DICER1* ont donc été explorées. Les critères de qualité requis pour l'analyse ont été définis comme suit : (i) une couverture de 100% de la région d'intérêt (ii) une profondeur minimale à chaque base de 30X.

La seconde analyse de confirmation, en cas de mutation identifiée, a été réalisée par séquençage Sanger.

Pour les analyses somatiques, six blocs tumoraux fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE), issus de 5 individus porteurs, étaient disponibles (oligodendrogliome, tumeur fibro-élastique cardiaque de la valve tricuspide, tumeurs gynécologiques, tumeur thyroïdienne).

Les analyses somatiques ont été effectuées à partir de l'ADN extrait des blocs tumoraux. L'ADN a été extrait à partir de lames blanches (issues de blocs FFPE), avec le kit Nucleospin (Macherey-Nagel), conformément aux instructions du fabricant.

Les mutations hotspots du gène *DICER1* au niveau tumoral ont été recherchées par PCR et séquençage Sanger des exons 24 et 25 du gène *DICER1*.

En l'absence de mutation hotspot, les banques ont été séquencées sur le séquenceur Illumina NextSeq et les données NGS ont été analysées selon le même protocole que pour les analyses constitutionnelles. Seules les régions du gène *DICER1* ont donc été explorées.

Les critères de qualité requis pour l'analyse étaient identiques que pour une analyse constitutionnelle : (i) une couverture de 100% de la région d'intérêt (ii) une profondeur minimale à chaque base de 30X.

Ont été signalés uniquement les variants pathogènes faux-sens hotspots et autres entraînant des altérations tronquantes de la protéine (non-sens, insertions, délétions, décalage du cadre de lecture, et

mutations d'épissage) ou des variants faux-sens considérés comme pathogènes, alors que les variants de signification inconnue étaient exclus.

4. Les analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du programme Excel. Les variables qualitatives ont été décrites à l'aide des effectifs et pourcentages, les variables quantitatives à l'aide de la moyenne (+/- écart-type), ou de la médiane et de l'étendue si l'hypothèse de normalité n'était pas vérifiée.

5. Déclaration légale

L'étude a été déclarée au CPP le 14 Août 2019.

RESULTATS

1. Caractéristiques des apparentés

Dans cette famille, 18 apparentés, soit 10 femmes et 9 hommes, ont bénéficié d'une analyse constitutionnelle du gène *DICER1* (**Figure 4**). Le résultat a été confirmé sur deux prélèvements distincts. Onze apparentés sont porteurs de la variation pathogène familiale. Trois apparentés, 2 femmes et 1 homme, n'ont pas réalisé d'analyse constitutionnelle mais sont porteurs obligatoires. Sur les 21 individus considérés dans cette famille, 14 sont donc porteurs de la mutation familiale.

L'âge médian des apparentés testés était de 44.2 ans, 48.3 ans chez les porteurs et 38.4 ans chez les non-porteurs. Les caractéristiques du cas index et des apparentés porteurs sont résumées dans le **Tableau 4**. Onze apparentés porteurs, soit 78.6%, ont présentés au moins une pathologie qu'elle soit tumorale ou thyroïdienne.

Au niveau thyroïdien, 11 apparentés porteurs (78.6%) ont présentés une pathologie thyroïdienne et 57.1% ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale ou partielle. Chez les apparentées porteurs, les 9 femmes porteuses avaient une pathologie thyroïdienne et 2 hommes sur 5 (40%). Les lésions thyroïdiennes étaient en grande majorité des nodules ou des MNG. Les premiers signes d'atteinte ont été répertoriés à l'âge de 12 ans, chez deux jumelles. A noter qu'une apparentée non porteuse a aussi présenté des nodules thyroïdiens.

Au niveau tumoral, 35,7% des apparentés porteurs ont présenté une pathologie tumorale : 5 femmes sur 9 soit 55.5% et aucun homme. Les 5 femmes porteuses ont développé 6 types de tumeurs différentes : une SLCT à 15 ans, un adénosarcome utérin à 30 ans, un pinéaloblastome à 12 ans, un oligodendrogliome à 37 ans, une tumeur fibro-élastique de la valve tricuspide à 18 ans et un cholangiocarcinome vers 56 ans. Si l'on ne considère que les tumeurs déjà décrites dans le spectre du syndrome de *DICER1*, seulement 2 apparentées ont présenté trois tumeurs, une SLCT et un adénosarcome utérin pour la première, et un pinéaloblastome pour la seconde, soit 22.2% des femmes porteuses et 14.3% du nombre total de porteurs. Seulement une apparentée a présenté 2 tumeurs soit une SLCT à l'âge de 15 ans, puis un adénosarcome utérin à 30 ans. On note que chaque apparentée ayant présenté une tumeur avait aussi une atteinte thyroïdienne. Aucun PPB, aucune atteinte oculaire ou nasale, et aucun carcinome thyroïdien n'ont été rapportés dans cette cohorte.

Un cas de macrocéphalie a été signalé chez un des 14 apparentés porteurs.

Dans cette famille, la pénétrance tumorale à 40 ans des personnes porteuses est de 45.4% pour les tumeurs tout venant, 18.2% pour le spectre élargi du syndrome DICER1. La pénétrance à 40 ans est de 90.9% en considérant les atteintes tumorale et thyroïdienne.

Critères	Total	Porteurs		Non-porteurs	
	n	n	%	n	%
Age médian (ans)	44,2	48,3		38,4	
Sexe					
Féminin	11	9	64,3	2	28,5
Masculin	10	5	35,8	5	71,4
Atteinte thyroïdienne					
Nodules/MNG	12	11	78,6	1	14,3
Thyroïdectomie	8	8	57,1	0	0
Première tumeur	5	5	35,7	0	0
Seconde Tumeur	1	1	7,1	0	0
Macrocéphalie	1	1	7,1	0	0

Tableau 4– Tableau des caractéristiques cliniques des apparentés, MNG: goitre multinodulaire; n : nombre d'apparenté.

2. Caractéristiques moléculaires

Dans cette famille, la variation pathogène du gène *DICER1* a été identifiée, chez la patiente ayant développé une SLCT et un adénosarcome plusieurs années après son décès. Il s'agit d'une mutation ponctuelle : c.4206+1G>A sur l'intron 22 du gène *DICER1* (**Figure 5**). Cette variation est située sur un site donneur d'épissage dans le domaine RNase IIIa. Cela provoque un épissage anormal puis un déficit biologique fonctionnel de la protéine. A noter que différentes analyses génétiques avaient été réalisées antérieurement chez le cas index : le caryotype et la recherche de mutation sur les gènes *TP53*, *STK11*, *PTEN* n'avaient pas identifié de prédisposition.

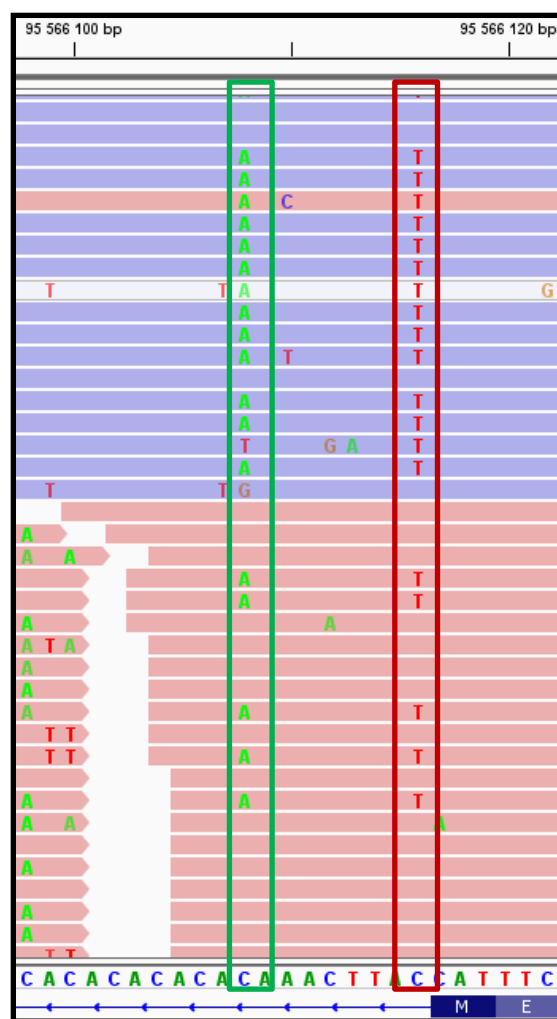


Figure 5 - Mutation constitutionnelle familiale du gène *DICER1* observée chez le cas index. Binary Alignment Map au niveau du gène *DICER1* observé sur le logiciel Integrative Genomics Viewer, identifiant une mutation en c.4206+1G>A, présente à 58,8%, pour une profondeur de 420X (cadre vert) ainsi polymorphisme en c.4206+9G>T (cadre rouge).

Six blocs tumoraux de FFPE ont pu être analysés. Il s'agit de l'adénosarcome utérin, de la SLCT ovarienne, de la tumeur fibro-élastique de la valve tricuspide, d'un oligodendrogliome et de deux lésions thyroïdiennes. Ils sont tous issus de 5 patientes porteuses de la mutation familiale.

Les altérations somatiques du gène *DICER1* identifiées dans les différentes lésions ont été synthétisées dans le **Tableau 5**.

Des mutations faux-sens de *DICER1* ont été retrouvées au sein des deux tumeurs thyroïdiennes, de la SLCT et de l'adénosarcome utérin. Elles correspondent à des mutations faux-sens hotspots du gène *DICER1*. Il n'a pas été identifié de mutation sur les exons 24 et 25 de *DICER1* dans l'oligodendrogliome et pas de mutation sur l'exon 24 dans la tumeur cardiaque.

L'oligodendrogliome a bénéficié d'un séquençage de l'ensemble du gène *DICER1*. Il a permis de mettre en évidence la mutation constitutionnelle, mais aucun second évènement (mutation faux-sens ou LOH) n'a été identifié.

Les analyses sur la tumeur cardiaque ont permis d'éliminer une mutation hotspot de l'exon 24 du gène *DICER1*. Cependant, elles n'ont pu être effectuées pour l'exon 25 et sont encore en cours.

Les blocs tumoraux du cholangiocarcinome n'étaient pas disponibles.

	N° Ind	1er événement	2ème événement
Tumeurs			
SLCT	38	c.4206+1G>A	c.5439G>T p.(Glu1813Asp)
Adénosarcome utérin	38	c.4206+1G>A	c.5439G>T p.(Glu1813Asp)
Oligodendrogliome		c.4206+1G>A	-
Tumeur cardiaque fibro-élastique	34	c.4206+1G>A	incomplète
Lésions thyroïdiennes			
MNG	7	c.4206+1G>A	c.5438A>G p.(Glu1813Gly)
MNG	47	c.4206+1G>A	c.5126A>G p.(Asp1709Gly)

Tableau 5- Tableau des évènements secondaires somatiques identifiés au sein des tumeurs développées chez les apparentés de la famille.

3. Surveillance

En l'absence de recommandations nationales et internationales pour les personnes présentant un syndrome *DICER1* avant 2018, le suivi des apparentés porteurs de la mutation familiale a été décidé après discussions lors de réunions de concertation multidisciplinaire.

Pour l'examen de la thyroïde, une palpation clinique et une échographie cervicale (en l'absence de thyroïdectomie totale) ont été recommandées à partir de l'âge 7-10 ans.

Pour les examens thoraciques, un scanner à faible dose a été recommandé à 6 mois ou au moment du diagnostic, suivi d'une radiographie tous les 4 mois jusqu'à 6 ans.

Pour les femmes, une échographie pelvienne est proposée chaque année de 10 à 25 ans, ou lors du diagnostic initial après 25 ans. Un examen gynécologique annuel est recommandé pour les adultes.

En raison des antécédents familiaux des tumeurs pinéales, une IRM cérébrale a été demandée à partir de l'âge de 7 ans ou lors du diagnostic génétique et tous les 2 à 5 ans. En effet, en plus de l'apparentée

porteuse et inclue dans notre étude, il existerait, sur des données d'anamnèse, deux autres cas de tumeurs pinéales chez des cousins, qui n'ont pas, à ce jour, réalisé d'analyse génétique.

Du fait de la rareté des tumeurs valvulaires, même s'il n'a pas été mis en évidence de lien de causalité avec la mutation *DICER1*, une échographie trans-thoracique a néanmoins été proposée à partir de l'âge de 10 ans, après discussion avec les cardiologues pédiatriques du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Caen.

Pour les lésions rapportées dans la littérature, aucun suivi n'a été proposé de manière systématique, en raison de l'absence de ces pathologies dans la famille, toutefois une imagerie sera réalisée en cas de symptômes (bilan ORL et ophtalmologique).

Dans la famille, la surveillance a permis de mettre en évidence des nodules thyroïdiens chez une jeune apparentée de 13 ans, dont la prise en charge est en cours de discussion. Elle a aussi permis de reprendre la surveillance de lésions thyroïdiennes connues chez une apparentée de 67 ans.

DISCUSSION

Cette famille est l'une des plus grandes familles porteuses du syndrome DICER1 rapportées à ce jour. Elle exprime un phénotype particulier, avec une pénétrance élevée pour les lésions thyroïdiennes, de nouvelles lésions non-décrites auparavant et l'absence de cas recensé de PPB.

En effet, au niveau clinique, le taux de lésions thyroïdiennes, dans cette famille, était de 78.6%, avec 100% d'atteinte chez les femmes et 40 % chez les hommes.

Ces données sont plus élevées dans notre famille que celles retrouvées dans la littérature. L'étude de Khan *et al.* a comparé une cohorte de 145 apparentés porteurs du syndrome DICER1 avec une cohorte de 135 apparentés non-porteurs (43). A 40 ans, 75% des femmes porteuses et 17% des hommes porteurs ont présenté des lésions thyroïdiennes avant et/ou après évaluation thyroïdienne. Ces taux étaient significativement plus élevés que ceux rapportés dans la cohorte des apparentés non-porteurs. De plus, ils ont rapporté que, à 40 ans, les porteurs du syndrome DICER1 ont un risque de cancer de la thyroïde, 16 fois plus élevé que leur groupe de contrôle.

Le taux particulièrement élevé d'atteinte thyroïdienne dans notre famille pourrait être expliqué, d'une part, par le faible effectif d'apparentés inclus, d'autre part, par le fait que les données proviennent d'une seule famille. Ceci pose en effet la question d'un biais éventuel lié à la mutation constitutionnelle ou l'existence de gènes modificateurs du risque. On note qu'une apparentée non porteuse a aussi présenté des nodules thyroïdiens. Il n'existe pas de données sur la relation génotype-phénotype dans le cadre du syndrome DICER1.

L'âge médian d'atteinte thyroïdienne dans notre famille est situé vers 15 ans. Les lésions thyroïdiennes sont effectivement rapportées avant l'âge de 30 ans dans la littérature (43,44,49).

En ce qui concerne les thyroïdectomies, la grande majorité des apparentés porteurs et présentant des lésions thyroïdiennes avaient réalisé une chirurgie totale ou partielle. Seules trois apparentées n'en ont pas bénéficié : une apparentée âgée de 13 ans, dont la prise en charge reste en cours de discussion, une apparentée de 67 ans qui était en phase de surveillance, et une apparenté décédée précocement d'un pinéaloblastome.

Par ailleurs, le fait que l'ensemble des apparentées, ayant présenté une tumeur, avait une atteinte thyroïdienne antérieure, pourrait présumer d'un éventuel caractère prédictif de l'atteinte thyroïdienne. Cette observation serait à vérifier dans la cohorte de l'équipe de Stewart ainsi que dans d'autres cohortes prospectives.

En ce qui concerne le risque de développer un cancer dans cette famille, le taux a été évalué à 37.5%. En regardant les risques en fonction du sexe, il était de 0% pour les hommes. Pour les femmes, le taux

d'atteinte était de 55.5% et, si l'on ne considère que les lésions du spectre étroit du syndrome DICER1, il était de 22.2%.

Ce résultat n'est pas tout à fait représentatif des risques rapportés par l'équipe Stewart (14). En effet, dans leur travail, ils ont évalué les risques de tumeurs dans une cohorte de 250 d'individus porteurs d'une mutation *DICER1*, dont 148 cas index. Ils estimaient alors le risque d'avoir développé une tumeur à 60 ans chez les porteurs du syndrome DICER1 à 31.5% : 33.8 % chez les femmes et 27.4% chez les hommes.

Il existe donc une différence entre ces deux cohortes, notamment pour les hommes. Cette différence peut être due à la méconnaissance de l'ensemble du spectre du syndrome DICER1. En effet, 3 tumeurs non décrites dans le spectre du syndrome DICER1 ont été rapportées sans que l'on puisse affirmer la causalité de ce syndrome dans leur développement. Comme précisé antérieurement, la différence peut être due d'une part au faible effectif de notre cohorte, d'autre part, aux caractéristiques de la mutation familiale. Cependant, l'impact des différents types de mutations constitutionnelles sur le phénotype n'a pas été décrit dans la littérature.

De plus, l'âge d'évaluation de la pénétrance a été arbitrairement placé à 40 ans, comme dans l'étude de Khan, et non comme l'étude de Stewart (14,43). Ce choix s'explique par le fait que la médiane d'âge chez les apparentés porteurs dans notre famille était de 48.3 ans. Du fait que l'atteinte tumorale soit un risque majoritairement pédiatrique, l'âge de 40 ans permettait donc d'inclure 11 apparentés porteurs sur 14. Il permettait aussi de couvrir la période la plus à risque au niveau tumoral, tout en pouvant comparer en partie l'incidence tumorale par rapport à la cohorte de l'équipe de Stewart et celle de l'équipe de Khan.

Enfin, notre cohorte rapporte un grand nombre d'apparentés par rapport au cas index (soit 13 apparentés pour 1 cas index) comparée la cohorte de Stewart *et al.*, dans laquelle la proportion d'apparenté par cas index est plus faible (avec 102 apparentés pour 148 cas index) (14). Il existe probablement un biais de sélection des patients dans la cohorte de Stewart qui entraîne une surestimation des risques tumoraux.

Dans cette famille, nous rapportons le deuxième cas d'adénosarcome utérin dans le cadre d'un syndrome DICER1 après l'équipe de Mullen (61). Ils avaient en effet décrit la survenue d'un adénosarcome chez une jeune fille de 27 ans, qui avait présenté un PPB Ir dans l'enfance et une hémithyroïdectomie pour un MNG. L'étude de Bean *et al.* rapporte les résultats du séquençage somatique de 19 adénosarcomes : 88% des adénosarcomes présentent des mutations somatiques de *DICER1* et ce d'autant plus s'ils présentent une composante rhabdosarcomatoïde (62).

En revanche, ce sont les premiers cas d'oligodendrogliome, de cholangiocarcinome et de tumeur fibro-élastique de la valve tricuspide qui ont été rapportés dans le cadre d'un syndrome de DICER1. Il existe en effet peu de données sur un spectre plus large du syndrome DICER1 : une seule cohorte d'apparentés

porteurs de ce syndrome et aucune prospective. Seule l'étude de Stewart *et al.*, déjà citée plus haut, rapporte une cohorte rétrospective de 148 cas index et 102 apparentés porteurs. L'objectif de l'étude était de quantifier le risque tumoral des apparentés porteurs (14).

En ce qui concerne la macrocéphalie, un seul apparenté présente une macrocéphalie dans notre famille. Ce chiffre est probablement sous-estimé. En effet, l'étude Khan *et al.* avait rapporté un taux de macrocéphalie de 42% chez 67 porteurs d'une mutation *DICER1* contre 12% chez les apparentés non porteurs contrôles.

Cependant il s'agit d'une étude récente et publiée après que la plupart des consultations et analyses a été réalisée dans notre famille. Cette information est en grande partie manquante dans le recueil de données car non relevée systématiquement lors de la consultation initiale.

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé d'antécédent de PPB, de lésions rétinienne, nasales ou oculaires dans cette famille. Ce manque d'observation peut être dû à l'absence de compte-rendu notamment des ophtalmologues ou une méconnaissance des signes cliniques évocateurs de l'existence de ce type de lésions. Pour les PPB, une grande partie des apparentés sont adultes sans radiographie systématiquement réalisée. De plus, certains PPB peuvent régresser spontanément.

Au niveau des recommandations de surveillance, il n'existe, à ce jour, qu'un seul référentiel de surveillance pour les personnes présentant un syndrome de *DICER1* publié par Schultz *et al.* en Janvier 2018, décrit dans le **Tableau 2** (63). Dans notre famille, les recommandations ont été adaptées en fonction du phénotype familial et de l'incertitude actuelle sur le spectre tumoral du syndrome *DICER1*.

D'un point de vue moléculaire, seulement 6 blocs tumoraux ont pu être analysés. En effet, dans la législation française, les blocs tumoraux doivent être conservés 10 ans après la biopsie ou le geste chirurgical, ils sont ensuite détruits. Dans notre famille, les principales atteintes tumorales ayant été développées dans l'enfance ou l'adolescence, et le diagnostic du syndrome héréditaire ayant été établi en 2016, le nombre de blocs tumoraux analysables était donc limité.

Les analyses somatiques réalisées sur les tumeurs gynécologiques (SLCT, l'adénosarcome utérin) et thyroïdiennes, retrouvent comme second évènement des mutations faux-sens hotspots. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature.

Effectivement pour les SLCT, Schultz et son équipe ont étudié une cohorte de 37 SLCT (11). Ils ont rapporté uniquement des seconds évènements à type de mutations faux-sens hotspots dans 36 SLCT sur 37. Le premier évènement est dans 61% des cas des pertes d'hétérozygotie germinales (LOH).

Pour la thyroïde, 4 études ont rapporté des résultats somatiques pour des nodules de MNG ou des carcinomes. Tout d'abord, l'équipe d'Apellaniz-Ruiz a analysé 6 lésions thyroïdiennes d'apparentés porteurs d'une délétion du gène *DICER1*, issus d'une même famille, et qui ont présenté un MNG (49). Quatre des 6 nodules thyroïdiennes présentaient des mutations hotspots de *DICER1*. Le second évènement des autres nodules n'a pas été identifié. Dans une deuxième étude, van der Tuin *et al.* ont analysé les lésions thyroïdiennes de 10 individus porteurs d'une mutation *DICER1* et d'un carcinome thyroïdien (44). Parmi les 18 échantillons tumoraux et les 17 nodules bénins, ils ont identifié 11 mutations faux-sens hotspots dans 31 lésions thyroïdiennes différentes. Dans une autre étude publiée par l'équipe de de Kock, une analyse de 15 nodules de MNG issus de 10 apparentés porteurs et 5 apparentés non porteurs de mutation constitutionnelle du gène *DICER1* a été réalisée (59). Des mutations hotspots ont été retrouvées dans 32 échantillons de lésions thyroïdiennes sur les 70 analysés : 14 échantillons étaient issus d'hyperplasie folliculaire, 16 d'hyperplasie colloïde et 2 de parenchyme thyroïdien inclassé. Les mutations ont uniquement été retrouvées chez les patients porteurs d'une mutation *DICER1* constitutionnelle. Ces mutations pouvaient être différentes d'une lésion à l'autre chez un même individu. (59). Enfin, l'équipe de Khan a publié, dans une étude déjà citée, les risques d'atteintes thyroïdiennes à l'âge de 40 ans (64). Parmi la cohorte de patients étudiés, 23 lésions thyroïdiennes, issues de 16 patients différents, ont été séquencées. Des mutations hotspots du gène *DICER1* ont été retrouvées dans 100% des lésions malignes et 84% de nodules de MNG.

Dans notre famille, le cas index était le seul individu à avoir présenté deux tumeurs, en plus de l'atteinte thyroïdienne. Cette patiente a présenté une SLCT puis un adénosarcome utérin. Ces deux tumeurs portaient le même second évènement mais était bien distinctes d'un point de vue histologique.

Il existe un autre cas dans la littérature d'une patiente, porteuse d'un syndrome *DICER1*, qui a présenté successivement une SLCT, un cERMS, puis deux polypes utérins dont un présentait des aspects de rhabdomyosarcome à son extrémité (65). La SCLT et le premier rhabdomyosarcome présentaient aussi la même mutation hotspot de *DICER1* ; mais il est intéressant de noter que les deux rhabdomyosarcomes présentaient deux mutations hotspots différentes de *DICER1*.

L'implication de la prédisposition *DICER1* n'a pu être démontrée pour le cholangiocarcinome, la tumeur fibro-élastique de la valve tricuspide et l'oligodendrogliome, Pour la première tumeur, le bloc n'était pas disponible, pour la seconde, les analyses sont incomplètes et toujours en cours, et enfin pour la dernière, aucun second évènement n'a été retrouvé.

Pour la tumeur cardiaque, l'ancienneté de la tumeur rend difficile les extractions et les premiers résultats ne sont analysables que pour l'exon 24 du gène *DICER1*. D'autres analyses sont en cours pour essayer de déterminer l'éventuel évènement secondaire.

Il faut noter que le séquençage complet du gène *DICER1* réalisé ne permet pas d'exclure un phénomène de délétion de l'allèle sauvage et duplication de l'allèle muté. Cette altération est difficilement détectable mais la protéine DICER1 est alors non fonctionnelle. Le ratio allélique au sein de la tumeur n'était pas en faveur de cette LOH dans la limite du faible taux de cellularité des prélèvements.

Deux hypothèses sont alors possibles. Soit il ne s'agit pas d'une tumeur dont la tumorigenèse est induite par le syndrome de DICER1, soit le second évènement n'a pu être retrouvé. Effectivement, dans la littérature, il n'a pas été identifié de second évènement dans toutes les tumeurs développées dans le cadre d'une tumeur DICER1 que ce soit au niveau cérébral ou extracérébral (11,39,44,49,59,66). Par exemple, Slade *et al.* ont rapporté le résultat du séquençage de huit tumeurs (3 PPB, 4 SLCT et 1 néphrome kystique), présentées par des patients porteurs d'une mutation germinale de *DICER1* (66). Ils n'ont retrouvé aucun second évènement.

De plus, l'existence d'autre type de second évènement a aussi été décrit dans les blastomes pituitaires comme les LOH (39).

Même si les cancers du pancréas n'ont jamais été décrits dans le syndrome DICER1, des travaux *in vitro* ont montré l'importance du gène *DICER1* dans l'homéostasie cellulaire des cellules pancréatiques. Wang *et al.* ont montré que la perte de *DICER1* induisait la perte de la polarité cellulaire, de l'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse et de l'apparition des métaplasies acino-canaliaires et/ou de PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia) des cellules acineuses pancréatiques (4,67).

De même, peu de données sont aussi disponibles pour les cellules oligodendrogiales. *In vitro*, le déficit de *DICER1* induirait une dégénérescence neuronale inflammatoire induisant la démyélinisation du système nerveux (68,69).

En revanche, aucune donnée n'est disponible pour le rôle de *DICER1* dans une éventuelle carcinogenèse des tumeurs cardiaques.

Les limites de ce travail résident, en premier lieu, dans son caractère rétrospectif.

Deuxièmement, les apparentés sont issus d'une même famille et il existe probablement un biais de phénotype propre à l'altération du gène DICER1 présente dans la famille ou aux gènes modificateurs l'accompagnant. Néanmoins il n'est pas possible aujourd'hui de d'établir une corrélation génotype-phénotype.

Troisièmement, il s'agit d'une cohorte de faible effectif ne permettant pas d'effectuer d'analyse statistique avec une puissance suffisante.

Enfin, les analyses somatiques n'ont pas permis de conclure sur l'imputabilité du syndrome DICER1 dans l'apparition de tumeurs dont certaines n'ont jamais été rapportées dans la littérature. Il serait intéressant d'étendre la recherche d'évènement secondaire à l'ensemble du gène *DICER1* et d'envisager une analyse épigénétique.

CONCLUSION

L'étude de cette grande famille a permis de mettre en évidence de nouvelles lésions tumorales, jamais rapportées à ce jour, de renforcer l'association de certaines lésions à ce syndrome, comme l'adénosarcome, et de conforter en partie les mécanismes de la carcinogenèse en lien avec la présence d'un syndrome DICER1.

Cette dernière hypothèse nécessite néanmoins d'être approfondie car elle n'explique pas la carcinogenèse de toutes les lésions développées au sein du syndrome. Des analyses somatiques plus globales au niveau génétique ou épigénétique pourraient permettre de déterminer les mécanismes de la carcinogenèse des différentes lésions développées au sein de ce syndrome et l'imputabilité de la présence d'une mutation constitutionnelle *DICER1* dans leur développement.

De nouvelles études prospectives dans le cadre de bases de données nationales ou internationales avec un recueil de données plus précis et systématique des apparentés porteurs seraient nécessaires pour mieux en définir les risques. Le but serait à terme d'établir des recommandations, notamment au niveau français pour la surveillance des apparentés.

Affiner l'étendue du spectre permettrait de mieux identifier ce syndrome, de proposer un dépistage plus systématique des familles concernées et de leur proposer des recommandations de surveillance adaptées dont l'efficacité restera à évaluer. Ces évaluations ne pourront se faire que par la mise en place de bases de données nationales et internationales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Priest JR, Watterson J, Strong L, Huff V, Woods WG, Byrd RL, et al. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr.* févr 1996;128(2):220-4.
2. Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, Gurnett CA, Dehner LP, Desruisseau D, et al. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science.* 21 août 2009;325(5943):965.
3. Foulkes WD, Priest JR, Duchaine TF. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat Rev Cancer.* oct 2014;14(10):662-72.
4. Solarski M, Rotondo F, Foulkes WD, Priest JR, Syro LV, Butz H, et al. DICER1 gene mutations in endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(3):R197-208.
5. Robertson JC, Jorcyk CL, Oxford JT. DICER1 Syndrome: DICER1 Mutations in Rare Cancers. *Cancers.* 15 mai 2018;10(5).
6. Huryn LA, Turriff A, Harney LA, Carr AG, Chevez-Barrios P, Gombos DS, et al. DICER1 Syndrome: Characterization of the ocular phenotype in a family-based cohort study. *Ophthalmology.* 16 oct 2018;
7. Cenik ES, Fukunaga R, Lu G, Dutcher R, Wang Y, Tanaka Hall TM, et al. Phosphate and R2D2 restrict the substrate specificity of Dicer-2, an ATP-driven ribonuclease. *Mol Cell.* 22 avr 2011;42(2):172-84.
8. Mandilaras V, Vernon M, Meryet-Figuière M, Karakasis K, Lambert B, Poulain L, et al. Updates and current challenges in microRNA research for personalized medicine in ovarian cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 3 août 2017;17(8):927-43.
9. Brennenman M, Field A, Yang J, Williams G, Doros L, Rossi C, et al. Temporal order of RNase IIIb and loss-of-function mutations during development determines phenotype in pleuropulmonary blastoma / DICER1 syndrome: a unique variant of the two-hit tumor suppression model. *F1000Research.* 2015;4:214.
10. de Kock L, Wang YC, Revil T, Badescu D, Rivera B, Sabbaghian N, et al. High-sensitivity sequencing reveals multi-organ somatic mosaicism causing DICER1 syndrome. *J Med Genet.* janv 2016;53(1):43-52.
11. Schultz KAP, Harris AK, Finch M, Dehner LP, Brown JB, Gershenson DM, et al. DICER1-related Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma: Clinical and genetic findings from the International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry. *Gynecol Oncol.* 2017;147(3):521-7.
12. Kim J, Field A, Schultz KAP, Hill DA, Stewart DR. The prevalence of DICER1 pathogenic variation in population databases. *Int J Cancer.* 15 2017;141(10):2030-6.
13. Kim J, Schultz KAP, Hill DA, Stewart DR. The prevalence of germline DICER1 pathogenic variation in cancer populations. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(3):e555.
14. Stewart DR, Best AF, Williams GM, Harney LA, Carr AG, Harris AK, et al. Neoplasm Risk Among Individuals With a Pathogenic Germline Variant in DICER1. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mars 2019;37(8):668-76.
15. Dommange-Romero F, Collardeau-Frachon S, Hameury F. [Child pleuropulmonary blastoma]. *Bull Cancer (Paris).* sept 2010;97(9):1047-52.
16. Messinger YH, Stewart DR, Priest JR, Williams GM, Harris AK, Schultz KAP, et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer.* 15 janv 2015;121(2):276-85.
17. Sabbaghian N, Digilio MC, Blue GM, Revil T, Winlaw DS, Foulkes WD. Analysis of DICER1 in familial and sporadic cases of transposition of the great arteries. *Congenit Heart Dis.* mai 2018;13(3):401-6.
18. Schultz KAP, Harris A, Messinger Y, Sencer S, Baldinger S, Dehner LP, et al. Ovarian tumors related to intronic mutations in DICER1: a report from the international ovarian and testicular stromal tumor registry. *Fam Cancer.* janv 2016;15(1):105-10.
19. Abbo O, Pinnagoda K, Bouchet L, Leobon B, Savagner F, Oliver I, et al. Wilms tumor, pleuropulmonary blastoma, and DICER1: case report and literature review. *World J Surg Oncol.* 10 août

2018;16(1):164.

20. Faure A, Atkinson J, Bouty A, O'Brien M, Levard G, Hutson J, et al. DICER1 pleuropulmonary blastoma familial tumour predisposition syndrome: What the paediatric urologist needs to know. *J Pediatr Urol*. févr 2016;12(1):5-10.

21. Fuller PJ, Leung D, Chu S. Genetics and genomics of ovarian sex cord-stromal tumors. *Clin Genet*. 2017;91(2):285-91.

22. Schultz KAP, Harris AK, Finch M, Dehner LP, Brown JB, Gershenson DM, et al. DICER1-related Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma: Clinical and genetic findings from the International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry. *Gynecol Oncol*. 2017;147(3):521-7.

23. Kapella M, Bakeland D, Blin V, Menzli A, Massri K. [Gynandroblastoma: a rare ovarian tumour. Case report]. *Gynecol Obstet Fertil*. mars 2007;35(3):228-31.

24. Kriseman ML, Wang W-L, Sullinger J, Schmeler KM, Ramirez PT, Herzog CE, et al. Rhabdomyosarcoma of the cervix in adult women and younger patients. *Gynecol Oncol*. sept 2012;126(3):351-6.

25. Stewart CJR, Charles A, Foulkes WD. Gynecologic Manifestations of the DICER1 Syndrome. *Surg Pathol Clin*. juin 2016;9(2):227-41.

26. Foulkes WD, Bahubeshi A, Hamel N, Pasini B, Asioli S, Baynam G, et al. Extending the phenotypes associated with DICER1 mutations. *Hum Mutat*. déc 2011;32(12):1381-4.

27. Échographie en urologie pédiatrique - EM[consulte [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/123166>

28. Khan NE, Ling A, Raske ME, Harney LA, Carr AG, Field A, et al. Structural renal abnormalities in the DICER1 syndrome: a family-based cohort study. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 3 sept 2018;

29. Néphroblastome [Internet]. Gustave Roussy. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/nephroblastome>

30. RESERVES IU--TD. Orphanet: Néphroblastome Tumeur de Wilms [Internet]. [cité 7 juill

2019]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=852&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=-tumeur-de-Wilms&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Nephroblastome--Tumeur-de-Wilms-&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=852&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=-tumeur-de-Wilms&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Nephroblastome--Tumeur-de-Wilms-&search=Disease_Search_Simple)

31. Doros L, Yang J, Dehner L, Rossi CT, Skiver K, Jarzembowski JA, et al. DICER1 mutations in embryonal rhabdomyosarcomas from children with and without familial PPB-tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. sept 2012;59(3):558-60.

32. Wu MK, Sabbaghian N, Xu B, Addidou-Kalucki S, Bernard C, Zou D, et al. Biallelic DICER1 mutations occur in Wilms tumours. *J Pathol*. juin 2013;230(2):154-64.

33. Doros LA, Rossi CT, Yang J, Field A, Williams GM, Messinger Y, et al. DICER1 mutations in childhood cystic nephroma and its relationship to DICER1-renal sarcoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. sept 2014;27(9):1267-80.

34. Yoshida M, Hamanoue S, Seki M, Tanaka M, Yoshida K, Goto H, et al. Metachronous anaplastic sarcoma of the kidney and thyroid follicular carcinoma as manifestations of DICER1 abnormalities. *Hum Pathol*. 2017;61:205-9.

35. Wu MK, Goudie C, Druker H, Thorner P, Traubici J, Grant R, et al. Evolution of Renal Cysts to Anaplastic Sarcoma of Kidney in a Child With DICER1 Syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1272-5.

36. de Kock L, Sabbaghian N, Plourde F, Srivastava A, Weber E, Bouron-Dal Soglio D, et al. Pituitary blastoma: a pathognomonic feature of germ-line DICER1 mutations. *Acta Neuropathol (Berl)*. juill 2014;128(1):111-22.

37. Rio Frio T, Bahubeshi A, Kanellopoulou C, Hamel N, Niedziela M, Sabbaghian N, et al. DICER1 mutations in familial multinodular goiter with and without ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *JAMA*. 5 janv 2011;305(1):68-77.

38. Caimari F, Korbonits M. Novel Genetic Causes of Pituitary Adenomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 oct 2016;22(20):5030-42.

39. de Kock L, Priest JR, Foulkes WD, Alexandrescu S. An update on the central nervous system manifestations of DICER1 syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)*. 5 avr 2019;
40. Scheithauer BW, Horvath E, Abel TW, Robital Y, Park S-H, Osamura RY, et al. Pituitary blastoma: a unique embryonal tumor. *Pituitary*. sept 2012;15(3):365-73.
41. de Kock L, Sabbaghian N, Druker H, Weber E, Hamel N, Miller S, et al. Germ-line and somatic DICER1 mutations in pineoblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)*. oct 2014;128(4):583-95.
42. Uro-Coste E, Masliah-Planchon J, Siegfried A, Blanluet M, Lambo S, Kool M, et al. ETMR-like infantile cerebellar embryonal tumors in the extended morphologic spectrum of DICER1-related tumors. *Acta Neuropathol (Berl)*. janv 2019;137(1):175-7.
43. Khan NE, Bauer AJ, Schultz KAP, Doros L, Decastro RM, Ling A, et al. Quantification of Thyroid Cancer and Multinodular Goiter Risk in the DICER1 Syndrome: A Family-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2017;102(5):1614-22.
44. van der Tuin K, de Kock L, Kamping EJ, Hannema SE, Pouwels M-JM, Niedziela M, et al. Clinical and Molecular Characteristics May Alter Treatment Strategies of Thyroid Malignancies in DICER1-syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 26 sept 2018;
45. Charif Chefchaoui M, El Bakkali M, Abdellah H, El Amarti A, Benchrifia F, Saidi O, et al. [Medulloepithelioma of the ciliary body. A case report]. *J Fr Ophtalmol*. févr 2000;23(2):165-9.
46. Priest JR, Williams GM, Manera R, Jenkinson H, Bründler M-A, Davis S, et al. Ciliary body medulloepithelioma: four cases associated with pleuropulmonary blastoma--a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Br J Ophthalmol*. juill 2011;95(7):1001-5.
47. Khan NE, Bauer AJ, Doros L, Schultz KAP, Decastro RM, Harney LA, et al. Macrocephaly associated with the DICER1 syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. févr 2017;19(2):244-8.
48. Klein S, Lee H, Ghahremani S, Kempert P, Ischander M, Teitell MA, et al. Expanding the phenotype of mutations in DICER1: mosaic missense mutations in the RNase IIIb domain of DICER1 cause GLOW syndrome. *J Med Genet*. mai 2014;51(5):294-302.
49. Apellaniz-Ruiz M, de Kock L, Sabbaghian N, Guaraldi F, Ghizzoni L, Beccuti G, et al. Familial multinodular goiter and Sertoli-Leydig cell tumors associated with a large intragenic in-frame DICER1 deletion. *Eur J Endocrinol*. févr 2018;178(2):K11-9.
50. Michael Canfarotaa, Michael Canfarotaa, Rebecca Riba-Wolmanb second, third ADO, Fabiola Balarezod fourth, Christine Finck. DICER1 syndrome and thyroid disease - ScienceDirect. [cité 7 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221357661630094X>
51. Knudson AG, Hethcote HW, Brown BW. Mutation and childhood cancer: a probabilistic model for the incidence of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. déc 1975;72(12):5116-20.
52. Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Shimamura T, Sato Y, Nishimura R, et al. Biallelic DICER1 mutations in sporadic pleuropulmonary blastoma. *Cancer Res*. 15 mai 2014;74(10):2742-9.
53. Wang Y, Chen J, Yang W, Mo F, Senz J, Yap D, et al. The oncogenic roles of DICER1 RNase IIIb domain mutations in ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Neoplasia N Y N*. août 2015;17(8):650-60.
54. Pugh TJ, Yu W, Yang J, Field AL, Ambrogio L, Carter SL, et al. Exome sequencing of pleuropulmonary blastoma reveals frequent biallelic loss of TP53 and two hits in DICER1 resulting in retention of 5p-derived miRNA hairpin loop sequences. *Oncogene*. 6 nov 2014;33(45):5295-302.
55. Rakheja D, Chen KS, Liu Y, Shukla AA, Schmid V, Chang T-C, et al. Somatic mutations in DROSHA and DICER1 impair microRNA biogenesis through distinct mechanisms in Wilms tumours. *Nat Commun*. 5 sept 2014;2:4802.
56. Moke DJ, Thomas SM, Hiemenz MC, Nael A, Wang K, Shillingford N, et al. Three synchronous malignancies in a patient with DICER1 syndrome. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. avr 2018;93:140-3.
57. Gullo I, Batista R, Rodrigues-Pereira P, Soares

- P, Barroca H, do Bom-Sucesso M, et al. Multinodular Goiter Progression Toward Malignancy in a Case of DICER1 Syndrome: Histologic and Molecular Alterations. *Am J Clin Pathol*. 29 mars 2018;149(5):379-86.
58. Fernández-Martínez L, Villegas JA, Santamaría Í, Pitiot AS, Alvarado MG, Fernández S, et al. Identification of somatic and germ-line DICER1 mutations in pleuropulmonary blastoma, cystic nephroma and rhabdomyosarcoma tumors within a DICER1 syndrome pedigree. *BMC Cancer*. 21 févr 2017;17(1):146.
59. de Kock L, Bah I, Revil T, Bérubé P, Wu MK, Sabbaghian N, et al. Deep Sequencing Reveals Spatially Distributed Distinct Hot Spot Mutations in DICER1-Related Multinodular Goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(10):3637-45.
60. Sahakitrungruang T, Srichomthong C, Pornkunwilai S, Amornfa J, Shuangshoti S, Kulawonganonchai S, et al. Germline and somatic DICER1 mutations in a pituitary blastoma causing infantile-onset Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2014;99(8):E1487-1492.
61. Mullen MM, Divine LM, Hagemann IS, Babb S, Powell MA. Endometrial adenocarcinoma in the setting of a germline DICER1 mutation: A case report. *Gynecol Oncol Rep*. mai 2017;20:121-4.
62. Bean GR, Anderson J, Sangoi AR, Krings G, Garg K. DICER1 mutations are frequent in müllerian adenocarcinomas and are independent of rhabdomyosarcomatous differentiation. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2019;32(2):280-9.
63. Schultz KAP, Williams GM, Kamihara J, Stewart DR, Harris AK, Bauer AJ, et al. DICER1 and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 mai 2018;24(10):2251-61.
64. Khan NE, Bauer AJ, Schultz KAP, Doros L, Decastro RM, Ling A, et al. Quantification of Thyroid Cancer and Multinodular Goiter Risk in the DICER1 Syndrome: A Family-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 2017;102(5):1614-22.
65. Cowan M, Suntum T, Olivas AD, Perpich M, Applebaum MA, Lastra RR, et al. Second primary rhabdomyosarcoma of the uterine cervix presenting with synchronous ovarian Sertoli-Leydig cell tumor: An illustrative case of DICER1 syndrome. *Gynecol Oncol Rep*. août 2018;25:94-7.
66. Slade I, Bacchelli C, Davies H, Murray A, Abbaszadeh F, Hanks S, et al. DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet*. avr 2011;48(4):273-8.
67. Wang YJ, McAllister F, Bailey JM, Scott S-G, Hendley AM, Leach SD, et al. Dicer is required for maintenance of adult pancreatic acinar cell identity and plays a role in Kras-driven pancreatic neoplasia. *PloS One*. 2014;9(11):e113127.
68. Shin D, Shin J-Y, McManus MT, Ptáček LJ, Fu Y-H. Dicer ablation in oligodendrocytes provokes neuronal impairment in mice. *Ann Neurol*. déc 2009;66(6):843-57.
69. Li T, Wang J, Wang H, Yang Y, Wang S, Huang N, et al. The deletion of dicer in mature myelinating glial cells causes progressive axonal degeneration but not overt demyelination in adult mice. *Glia*. 2018;66(9):1960-71.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : NEVIERE Zoé-Marie

TITRE DE LA THESE : Syndrome DICER1 : Caractérisation des altérations moléculaires du second allèle du gène DICER1 au sein de tumeurs issues d'une même famille

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction: Le syndrome DICER1 est une prédisposition rare dont le spectre et la carcinogenèse ne sont pas encore complètement définis.

Objectif: Déterminer la deuxième altération du gène DICER1 dans des tumeurs issues d'une même famille.

Matériel et méthodes: Étude rétrospective ayant inclus tous les apparentés testés ou porteurs obligatoires d'une même famille. Une analyse du gène DICER1 a été réalisée sur les blocs tumoraux disponibles par New Generation Sequencing.

Résultats: Sur les 21 individus inclus, 11 étaient porteurs de la mutation familiale du gène DICER1 et 3 étaient porteurs obligatoires. Parmi les apparentés porteurs, 78,6% avaient des lésions thyroïdiennes et 37,5% avaient présenté une tumeur. Certaines de ces tumeurs n'avaient jamais été rapportées dans le spectre du syndrome DICER1: une tumeur fibro-élastique, un oligodendrogliome et un cholangiocarcinome.

Six blocs tumoraux ont été collectés (1 tumeur à cellules de Sertoli et Leydig, 1 adénosarcome utérin, 1 oligodendrogliome et 1 tumeur cardiaque, 2 lésions thyroïdiennes). Des mutations faux-sens sur les hotspots du gène *DICER1* ont été identifiées comme deuxième événement génétique dans les lésions thyroïdiennes et les cancers gynécologiques. Aucun événement secondaire n'a pu être identifié sur l'oligodendrogliome et la tumeur cardiaque.

Conclusion : Les analyses somatiques confirment en partie l'hypothèse de tumorigenèse du syndrome de DICER1. D'autres analyses génétiques ou épigénétiques seraient nécessaires pour définir l'implication de l'altération du gène *DICER1* dans la carcinogenèse de l'oligodendrogliome et de la tumeur cardiaque. La présence de l'adénosarcome dans le spectre du syndrome DICER1 se confirme.

MOTS CLES : syndrome DICER1, carcinogenèse, tumeur cardiaque fibro-élastique, oligodendrogliome, pinéloblastome, tumeur à cellules de Leydig et de Sertoli, adénosarcome utérin, cholangiocarcinome

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS: DICER1 syndrome: Characterization of the somatic alterations of the second DICER1 gene in tumors from the same family

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: DICER1 syndrome is a rare predisposition whose spectrum and carcinogenesis are still not completely defined.

Objective: To determine the second *DICER1* gene alteration in tumors from the same family.

Material and methods: In this retrospective study, all tested kindreds or obligate carriers kindreds of this family were included. *DICER1* gene have been analyzed by New Generation Sequencing on all available tumors.

Results: Twenty-one kindred have been analyzed: 11 were carriers and 3 were mandatory carriers. Among carriers, 78.6% had thyroid lesions and 37.5% had presented tumors. Some of these tumors had never been reported in the DICER1 syndrome spectrum: a fibro-elastic tumor, an oligodendroglioma and a cholangiocarcinoma.

Six tumor blocks were collected (1 Sertoli and Leydig cell tumor, 1 uterine adenocarcinoma, 1 oligodendroglioma and 1 cardiac tumor, 2 thyroid lesions). *DICER1* hotspots mutations have been identified as second genetic event in the thyroid lesions and gynecological cancers. No secondary event could be identified on the oligodendroglioma and the cardiac tumor to date.

Conclusion: The somatic analyzes partially confirm the tumorigenesis hypothesis of DICER1 syndrome. Further genetic or epigenetic analyzes would be required to evaluate the implication of the *DICER1* gene mutation in the carcinogenesis of oligodendroglioma and cardiac tumor. Adenocarcinoma becomes a lesion suggestive of the DICER1 syndrome spectrum.

KEY WORDS: *DICER1* syndrom, fibro-elastic cardiac tumor, oligodendroglioma, pinealoblastoma, Leydig and Sertoli cells ovarian tumor, uterus adenocarcinoma, cholangiocarcinoma.