



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 juillet 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame KARANIAN Marie**

Titre de la thèse : « *Analyse Intégrative d'une série de 192 Rhabdomyosarcomes : définition de nouveaux groupes* »

Résumé

Les rhabdomyosarcome (RMS) sont les sarcomes des tissus mous les plus fréquents chez l'enfant. Selon la dernière classification de l'OMS, ces sarcomes sont subdivisés en 4 groupes : les RMS embryonnaires, le RMS alvéolaires, le RMS pléomorphes et les RMS à cellules fusiformes/sclérosants. Les RMS alvéolaires correspondent à des proliférations de cellules rondes monotones et sont caractérisé par des translocations chromosomiques récurrentes qui sont utilisées en pratique courante comme marqueurs diagnostiques. Cliniquement, le RMS alvéolaire survient chez les enfants plus âgés et suit une évolution agressive. Le RMS embryonnaire n'est pas associé à une anomalie moléculaire spécifique et peut présenter différentes caractéristiques morphologiques ; son diagnostic est souvent basé sur l'absence de translocation. Cliniquement, le RMS embryonnaire est souvent diagnostiqué chez des enfants plus jeunes et a un meilleur pronostic. Ces deux groupes, qui représentent la majorité des cas pédiatriques, sont maintenant divisés en tumeurs à fusion *FOXO1* positive et à fusion *FOXO1* négative. Le RMS à cellules fusiformes/sclérosant est un groupe hétérogène, comprenant probablement différents types de RMS avec des caractéristiques morphologiques et cliniques différentes. Le RMS pléomorphe est un sarcome au profil génétique complexe survenant principalement chez l'adulte et correspondant histologiquement à une prolifération cellulaire pléomorphe. Récemment, plusieurs études ont décrit deux types de RMS initialement inclus dans le groupe des RMS à cellules fusiformes/sclérosants : Les RMS avec réarrangement des gènes *VGLL2* ou *TEAD1* et les RMS avec une mutation du gène *MYOD1*. Les

RMS caractérisés par une fusion génique impliquant *VGLL2* ou *TEAD1* avec *NCOA2* ou *CITED2* apparaissent pendant la période néonatale et semblent être moins agressifs que les RMS classiques. Les RMS avec des mutations de *MYOD1* touchent l'enfant et chez l'adulte et ont un mauvais pronostic. Un nouveau type de RMS lié à une translocation a également été récemment rapporté : le RMS intra osseux avec un gène de fusion *EWSR1- ou FUS-TFCP2* (1) et *MEIS1-NCOA2*. Enfin, un nouveau groupe de tumeurs musculaires squelettiques borderline appelé " tumeur rhabdomyoblastique inflammatoire " a été identifié, les auteurs ajoutant une nouvelle catégorie de malignité intermédiaire dans le groupe des tumeurs musculaires squelettiques. Nous avons rapporté ici une série de 192 RMS avec leurs données cliniques, morphologiques et moléculaires. Nous avons décrit six nouveaux types de RMS : RMS avec réarrangement de *SRF*, RMS avec fusion *BRD4::LEUTX*, RMS avec fusion *EP300::VGLL3*, RMS avec réarrangement de *TBLIXR1*, RMS épithélioïde avec amplification de *MYC-1* et RMS avec réarrangement de Kinase. Nous avons décrit une grande série de groupes rares de RMS : RMS avec mutation *MYOD1* et tumeurs rhabdomyoblastiques inflammatoires.