

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1620

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
par

Marion JAFFRELOT

Interne des Hôpitaux

le 10 octobre 2019

**CARACTERISATION CLINIQUE ET PHENOTYPIQUE DES TUMEURS
D-MMR (DEFICIENT MISMATCH REPAIR) ATYPIQUES : ETUDE A
PARTIR D'UNE COHORTE DE 4948 CAS**

Directeur de thèse : Pr Rosine GUIMBAUD
Co-directeur de thèse : Pr Janick SELVES

JURY

Monsieur le Professeur J.P. DELORD	Président
Madame le Professeur R. GUIMBAUD	Assesseur
Madame le Professeur J. SELVES	Assesseur
Madame le Professeur E. URO-COSTES	Assesseur
Monsieur le Docteur N. FARES	Suppléant
Madame le Docteur A.P. LAURENTY	Membre invité

**CARACTERISATION CLINIQUE ET PHENOTYPIQUE DES TUMEURS D-MMR
(DEFICIENT MISMATCH REPAIR) ATYPIQUES : ETUDE A PARTIR D'UNE
COHORTE DE 4948 CAS**

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : le phénotype tumoral d-MMR est évalué par biologie moléculaire (BM) et/ou par immunohistochimie (IHC). Il est indiqué pour le screening des syndromes de Lynch, la stratification pronostique de certains cancers et la prédiction de l'efficacité de l'immunothérapie. Le profil typique d'une tumeur d-MMR est une perte d'expression en couple : MLH1/PMS2 ou MSH2/MSH6 en IHC et un statut MSI (Microsatellite Instability) en BM. Le but est de décrire la fréquence des cas d-MMR atypiques et de les caractériser.

Méthodes : tous les tests MMR réalisés sur notre plateforme entre 2007 et 2017 ont été revus. Les cas d-MMR pour lesquels les 2 analyses (BM et IHC) avaient été réalisées ont été retenus, puis les cas d-MMR atypiques relevés. La définition des cas atypiques était : les cas MSS (microsatellite stability) en BM avec perte protéique en IHC, les cas MSI avec perte protéique non en couple ou maintien des 4 protéines ; et les cas MSI-low.

Résultats : 4948 patients ont eu une analyse MMR, 3800 une analyse conjointe par BM et IHC. Parmi eux : 585 phénotypes d-MMR dont 97 cas atypiques. Après relecture des 97 cas, 8 ont pu être reclassés comme typiques ; avec au final 89 cas d-MMR atypiques (15,2%). Une forte corrélation avec des syndromes génétiques a été observée pour ces cas atypiques.

Caractérisation des cas atypiques :

BM \ IHC	Perte isolée PMS2 ou MSH6 n = 53	Maintien des 4 protéines n = 5	Perte en couple classique n = 16	Perte protéique aberrante n = 15
MSI	43	3		13
MSI low	1	2	8	0
MSS	9		8	2

Conclusion : 15% des tumeurs d-MMR ont un profil atypique. Ce diagnostic est difficile, nécessitant un contrôle des techniques. Le nombre de cas atypiques est plus élevé pour les cancers non colo-rectaux, avec une forte valeur diagnostique des syndromes génétiques.

TITLE : Characterization of atypical d-MMR (deficient Mismatch Repair) tumors: a study from a large cohort of 4948 cases

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : MMR, d-MMR atypique, syndrome de Lynch, immunohistochimie, Pentaplex PCR, cancer colorectal, oncogénétique, immunothérapie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Rosine GUIMBAUD, Co-directeur : Pr Janick SELVES