



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 octobre 2020**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame LASOLLE Hélène**

Titre de la thèse : « *Identification par CGHarray de gènes candidats impliqués dans la tumorigénèse et le pronostic des tumeurs hypophysaires* »

Résumé



L'objectif de ce travail était d'analyser le lien entre variations du nombre de copies (CNV) et pronostic des tumeurs hypophysaires.

Nous avons réalisé une analyse par CGHarray de 195 tumeurs hypophysaires (56 gonadotropes, 11 immunonégatives, 56 somatotropes, 39 lactotropes and 33 corticotropes) dont le suivi 5 ans après la chirurgie était disponible.

La première partie de ce travail a consisté à mettre en place une méthode de centralisation basée sur l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) suite à l'identification d'erreurs de centralisation. Les $\log_2(\text{ratios})$ bruts et les résultats de FISH différaient significativement pour 11 tumeurs.

Dans la seconde partie, le lien entre les altérations et la récurrence a été évalué à l'aide de modèles de régression logistique. La quantité d'altérations n'était pas associée au pronostic dans la cohorte complète, mais était associée au type tumoral : élevée dans les tumeurs lactotropes, elle était plus variable dans les tumeurs corticotropes et somatotropes, et très faible dans les tumeurs gonadotropes et immunonégatives. La quantité d'altérations était associée à plus de récurrences dans les tumeurs lactotropes, après ajustement sur l'invasion et la prolifération. Aucun CNV pronostique n'a été mis en évidence. Dans les tumeurs somatotropes et corticotropes, les mutations de *GNAS* et *USP8* n'étaient pas associées à la récurrence ni à la quantité de CNV.

En conclusion, l'instabilité génomique était associée au type tumoral, et à un pronostic défavorable dans les tumeurs lactotropes. Les mécanismes à l'origine de ces altérations ne sont pas entièrement compris et l'étude du microenvironnement pourrait être une piste de réflexion.