



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 septembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **PERRIER Flavie**

Titre de la thèse : « *Méthodes biostatistiques pour évaluer des profils de méthylation* »



Résumé

De par les centaines de milliers de données qui les caractérisent, les bases de données épigénétiques représentent actuellement un défi majeur. L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer la performance d'outils statistiques développés pour les données de grande dimension, en explorant l'association entre facteurs alimentaires reliés au cancer du sein (CS) et méthylation de l'ADN dans la cohorte EPIC.

Afin d'étudier les caractéristiques des données de méthylation, l'identification des sources systématiques de variabilité des mesures de méthylation a été effectuée par la méthode de la PC-PR2. Ainsi la performance de trois techniques de normalisation, très répandues pour corriger la part de variabilité non désirée, a été évaluée en quantifiant l'entendu de variabilité attribuée aux facteurs de laboratoire avant et après chaque méthode de correction.

Une fois la méthode de normalisation la plus appropriée identifiée, la relation entre le folate, l'alcool et la méthylation de l'ADN a été analysée par le biais de trois approches : une analyse individuelle des sites CpG, une analyse de DMR et la régression fused lasso. Les deux dernières méthodes visent à identifier des régions spécifiques de l'épigénome grâce aux corrélations possibles entre les sites proches. La méthylation globale a aussi été utilisée pour étudier la relation entre méthylation et risque de CS.

Grâce à une évaluation exhaustive d'outils statistiques révélant la complexité des données de méthylation de l'ADN, cette thèse offre un aperçu instructif de connaissances pour les études épigénétiques, avec une possibilité d'application de méthodologie similaire aux analyses d'autres types de données *-omiques*.

Mots-clés : Epigénétique, PC-PR2, méthylation, DMR, fused lasso, cancer du sein, EPIC.