DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MANGIANTE Lise**

Titre de la thèse : *« Caractérisation génomique des tumeurs rares thoraciques »*

Résumé

Les carcinoïdes pulmonaires (PCs) et les mésothéliomes pleuraux malins (MPMs) représentent les tumeurs rares thoraciques les plus fréquentes avec une incidence mondiale en augmentation. Les PCs comprennent les carcinoïdes typiques (TCs) et atypiques (ACs) de grade inférieur et intermédiaire, mais font tous deux partie du groupe des tumeurs neuroendocrines du poumon (LNETs). Ce groupe inclut aussi les carcinomes pulmonaires neuroendocriniens à grandes cellules (LCNECs) et les cancers du poumon à petites cellules (SCLCs), tous deux classés comme tumeurs de haut grade. Au sein des MPMs sont reconnus : les épithélioïdes, biphasiques et sarcomatoïdes avec un pronostic relativement meilleur, intermédiaire et mauvais, respectivement. Ces différents types tumoraux au sein des LNETs et des MPMs diffèrent par leur malignité et correspondent donc à des pronostics et à des stratégies thérapeutiques différentes.

Alors que leur classification appropriée est essentielle, il existe toujours une grande variabilité inter-observateur lors du diagnostic et les opportunités thérapeutiques restent limitées pour ces patients. En plus de ces limites, ces tumeurs restent sous-étudiées et pauvrement comprises. L'objectif de cette thèse vise à fournir les pièces manquantes à une meilleure caractérisation génomique afin de promouvoir une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à leur développement et d'informer leur classification pour un meilleur diagnostic et de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Lors de cette thèse, nous avons réuni des données omiques pour un total de 63 PCs, 20 LCNECs et 124 MPMs en plus de 74 PCs, 75 LCNECs, 66 SCLCs et 284 MPMs déjà publiées. Des analyses non-supervisées ont permis de comparer la classification histologique avec le profil moléculaire de ces tumeurs mettant en évidence l'existence de trois clusters de PC avec des profils moléculaires très spécifiques et d'un continuum moléculaires des types épithélioïdes jusqu'aux sarcomatoïdes en passant par les biphasiques. De plus, ces groupes et ce continuum ont une valeur pronostique, permettant l'identification des voies moléculaires sous-jacentes à ces différences d'agressivité. Une analyse intégrant les quatre types de LNET a révélé l'existence d'une nouvelle entité, appelée les "supra-carcinoïdes" correspondant à des tumeurs présentant la morphologie des PCs mais avec les caractéristiques moléculaires et cliniques des LCNECs. Une analyse intégrative des profils génomiques, transcriptomiques et du méthylome des MPMs a révélé quatre axes de variations moléculaires indépendants pouvant expliquer les différences de comportement des MPMs. Tous ensembles ces découvertes tendent à informer la classification de ces tumeurs basée sur une meilleure compréhension de leurs similarités et différences visant à une meilleure prédiction du pronostic et de nouvelles stratégies thérapeutiques.