

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **21 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MATHIAN Emilie**

Titre de la thèse : « *Tirer parti des nouvelles technologies, de l'apprentissage profond aux omiques spatiales: vers une nouvelle classification morpho-moléculaire cliniquement pertinentes des tumeurs neuroendocrines du pulmonaires* »



### Résumé

Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires touchent moins de 2 % des patients atteints de cancer du poumon et sont classées en carcinoïdes typiques ou atypiques sur la base de leur morphologie. Ce système présente toutefois des limites en termes de reproductibilité et de valeur pronostique. Comme les carcinoïdes typiques et atypiques se distinguent principalement par leur densité mitotique, nous avons étudié deux alternatives pour mesurer leur activité proliférative, à savoir l'expression de Ki-67 et de PHH3 mesurée par des pathologistes ou des modèles d'apprentissage profond. Bien que ces marqueurs aient été capables de reproduire la classification actuelle, ils n'ont que marginalement amélioré sa valeur pronostique, suggérant la nécessité d'intégrer des facteurs biologiques supplémentaires.

Parallèlement, la première caractérisation multi-omique des LNET a révélé l'existence de quatre groupes moléculaires, partiellement discordants avec les types morphologiques (Alcala et al. 2019). Nous avons affiné cette classification en caractérisant de manière exhaustive les supra-carcinoïdes agressifs et du micro-environnement de ces groupes.

La classification morpho-moléculaire devrait permettre une compréhension globale de la maladie, car les deux systèmes mesurent différents aspects de la même maladie. Les modèles d'apprentissage profond non supervisés ont suscité de nouveaux espoirs dans cette direction. Un modèle basé sur les jumeaux de Barlow (Quiros 2022) s'est avéré plus efficace pour prédire le groupe moléculaire des patients que leur type morphologique, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour la classification morpho-moléculaire.

L'établissement d'une classification fournissant des informations pronostiques et moléculaires précises pourrait combler le fossé entre les connaissances moléculaires confinées au monde académique et la pratique clinique, améliorant ainsi les soins aux patients.

**Mots-clés** : Tumeurs neuroendocrines du poumon, apprentissage profond non supervisé, multi-omiques, pathologie digitale



