



**HAL**  
open science

# Intérêt de la réduction de dimension pour évaluation de la fibrose hépatique en échographie : approche radiomique basée sur les contours du foie

Yann Teyssier

► **To cite this version:**

Yann Teyssier. Intérêt de la réduction de dimension pour évaluation de la fibrose hépatique en échographie : approche radiomique basée sur les contours du foie. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02954552

**HAL Id: dumas-02954552**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02954552>**

Submitted on 1 Oct 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année : 2019

**INTERET DE LA REDUCTION DE DIMENSION POUR EVALUATION DE LA  
FIBROSE HEPATIQUE EN ECHOGRAPHIE : APPROCHE RADIOMIQUE BASEE  
SUR LES CONTOURS DU FOIE**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Yann TEYSSIER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE

Le : 18/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Gilbert FERRETTI

Membres :

Monsieur le Professeur Ivan BRICAULT (Directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Arnaud ATTYE (Co-Directeur de thèse)

Monsieur le Professeur Thomas DECAENS

Monsieur le Professeur Alexandre MOREAU-GAUDRY

Monsieur le Docteur Felix RENARD

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2018-2019

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

<b>CORPS</b>	<b>NOM-PRENOM</b>	<b>Discipline universitaire</b>
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

<b>CORPS</b>	<b>NOM-PRENO</b>	<b>Discipline universitaire</b>
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

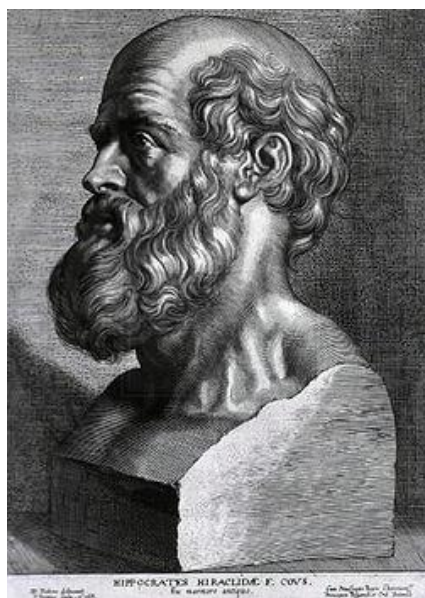
<b>CORPS</b>	<b>NOM-PRENO</b>	<b>Discipline universitaire</b>
PU-PH	<b>POLOSAN Mircea</b>	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	<b>PONS Jean-Claude</b>	Gynécologie obstétrique
PU-PH	<b>RAMBEAUD Jean-Jacques</b>	Urologie
PU-PH	<b>RAY Pierre</b>	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	<b>RENDU John</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	<b>RIALLE Vincent</b>	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	<b>RIGHINI Christian</b>	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	<b>ROMANET Jean Paul</b>	Ophthalmologie
PU-PH	<b>ROSTAING Lionel</b>	Néphrologie
MCU-PH	<b>ROUSTIT Matthieu</b>	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	<b>ROUX-BUISSON Nathalie</b>	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	<b>RUBIO Amandine</b>	Pédiatrie
PU-PH	<b>SARAGAGLIA Dominique</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	<b>SATRE Véronique</b>	Génétique
PU-PH	<b>SAUDOU Frédéric</b>	Biologie Cellulaire
PU-PH	<b>SCHMERBER Sébastien</b>	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	<b>SCOLAN Virginie</b>	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	<b>SEIGNEURIN Arnaud</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	<b>STAHL Jean-Paul</b>	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	<b>STANKE Françoise</b>	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	<b>STASIA Marie-José</b>	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	<b>STURM Nathalie</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	<b>TAMISIER Renaud</b>	Physiologie
PU-PH	<b>TERZI Nicolas</b>	Réanimation
MCU-PH	<b>TOFFART Anne-Claire</b>	Pneumologie
PU-PH	<b>TONETTI Jérôme</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	<b>TOUSSAINT Bertrand</b>	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	<b>VANZETTO Gérald</b>	Cardiologie
PU-PH	<b>VUILLEZ Jean-Philippe</b>	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	<b>WEIL Georges</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	<b>ZAOUI Philippe</b>	Néphrologie
PU-PH	<b>ZARSKI Jean-Pierre</b>	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale

**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*



## **REMERCIEMENTS**

### Aux membres du jury

À *Monsieur le Professeur Gilbert FERRETTI*, qui me faites l'honneur de présider ce jury. Vous agissez en vrai patron de la Radiologie, et rares sont les Professeurs de votre statut à rester aussi disponibles, et attentifs aux remarques de leurs équipes.

À *Monsieur le Professeur Ivan BRICAULT*, qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse et de me faire confiance pour ce sujet de recherche. Tu as été mon premier vrai contact avec l'univers de la radiologie, lorsque tu m'as encadré en 3<sup>ème</sup> année de Médecine. C'est là que j'ai découvert le monde de la radiologie interventionnelle, qui depuis est mon orientation de carrière. J'avais à cœur de pouvoir travailler avec toi, voilà chose faite. Pour tout cela, je te remercie.

À *Monsieur le Professeur Thomas DECAENS*, vous avez en quelque sorte été le premier à me solliciter pour un travail d'ampleur. Bien que nous ne nous soyons que peu côtoyés, vous dégagez ce sentiment de bienveillance, pour vos patients comme pour vos étudiants en formation. J'aurai grand plaisir à travailler avec vous ces prochaines années.

À *Monsieur le Professeur Alexandre MOREAU-GAUDRY*, encore une fois vous êtes l'un des membres de mon jury pour un diplôme clé de mon cursus. Merci d'avoir été attentif aux remarques concernant l'organisation de votre propre Master, mais vous l'avez un peu voulu en me désignant comme délégué...

À *Monsieur le Docteur Arnaud ATTYE*, qui m'a fait l'honneur d'être co-directeur officiel de cette thèse, malgré ton absence remarquée car à l'autre bout du monde. Arnaud, plus qu'un simple chef de Radiologie, tu es talentueux en plus d'être accessible, hyperactif, jamais le dernier pour nous soutenir et nous accompagner, au travail comme en dehors. Je ne m'étendrai pas sur les bons moments (et les bonnes soirées !) passé(e)s en ta compagnie, mais sache que j'éprouve autant de sympathie que d'admiration pour toi.

À *Monsieur le Docteur Felix RENARD*, je te remercie de tout le temps que tu as pris pour travailler avec moi d'arrache-pied sur ce sujet de thèse. Sans me connaître, tu as fait confiance à Arnaud et tu as toujours répondu présent à la moindre de mes (innombrables) sollicitations, pour expliquer du mieux que tu pouvais les méandres du machine learning au profane que je suis. Je ne pense pas que je pourrai assez te remercier de tes efforts.

### Aux personnes qui m'ont encadré et accompagné tout au long de ma formation

*Aux médecins des différents services de Radiologie du CHU*, merci à chacune et chacun d'entre vous d'avoir participé à me former, à m'apprendre chaque jour un peu plus le métier et les responsabilités de Radiologue. Quelle que soit l'unité dans laquelle vous travaillez, vous nous montrez différentes manières d'être et d'exercer, qui sachez-le nous façonnent pour notre future profession.

*Aux médecins de Radiopédiatrie*, vous êtes un exemple de force de pouvoir exercer dans le difficile milieu de la pédiatrie, et vous contribuez à votre façon à nous la

transmettre. *Aux médecins de Neuroradiologie*, merci d'avoir la patience de vous occuper très souvent des jeunes promotions, et vous le faites bien. *Aux médecins de Radiologie générale*, tout autant de personnalités que de façon de nous apprendre, il y a du bon à prendre chez chacun de vous. *Aux médecins de Radiologie interventionnelle*, merci de votre patience pour me former à ce magnifique métier (et vous savez qu'il en faut de la patience parfois !), j'espère être un jour au moins aussi compétent que vous.

*A l'équipe de radiologie d'Annecy*, même si ce n'était que pour 6 mois, c'était une belle parenthèse de mon internat. Votre sympathie et votre dynamisme sont des qualités indéniables pour votre cohésion d'équipe.

*A l'équipe du service de neurologie vasculaire*, merci de m'avoir accueilli (très) temporairement avant mon internat, pour me permettre de débiter dans le monde médical avec un peu plus de responsabilités. Olivier, Katia, Isabelle, vos internes et l'hôpital en général ont de la chance de vous compter parmi eux.

*Aux manip radio*, d'où que vous soyez. *En Radiopédiatrie*, merci de m'avoir fait connaître la roue d'Aimé et le Pigg'O Stat. *En Neuroradiologie*, merci pour cette ambiance de folie lors de ce semestre avec la meilleure équipe d'internes que vous n'ayez jamais eue. *En Radiologie générale*, tellement nombreux que je ne peux vous citer, et que je ne peux citer les autres en retour. Ce n'est jamais de tout repos de travailler avec vous, mais je peux vous assurer que ce serait bien triste sinon ! *En Radiologie interventionnelle*, heureusement que vous connaissez votre matériel et votre salle sur le bout des doigts, vous êtes un peu mes anges gardiens ;).

## Aux amis

*A Thomas et Théo*, les amis d'enfance ça existe pour de vrai, la fraternité sans lien du sang, on s'est connu avant même de voir le jour, c'était écrit.

*Théo*, même si t'es un peu loin ces dernières années, on sait qu'on ne s'oublie pas mon copain Méthéo, grandir ensemble laisse des souvenirs impérissables.

*Thomas*, garde cette sensibilité et cette gentillesse qui sont les tiennes, mais profite-en pour prendre soin de toi, et de ta dernière merveille en date, Cassie, dont tu m'as fait l'honneur d'être le parrain.

*A Machine*, je ne pensais pas qu'en voyant une telle solidité dans un corps d'homme portant une mallette assez petite pour faire ressortir tes pecs, nous deviendrions amis puis colocataires. Toi loin d'ici pendant un an, je ne sais pas qui va me tirer jusqu'à la salle, tes douces expressions « machinavesques » vont manquer... Les bons moments sont innombrables. Un ami, un confident, je suis content de t'avoir rencontré.

*A Clément*, un sacré pneumologue, tu nous manque un peu dans le climat grenoblois. Un mec simple et bien dans ses jeans Carhartt et sa Jag', mais qui dévoile un côté obscur passé une certaine heure... Tant de délires ensemble, on ne peut pas tous les citer, mais j'en attends bien d'autres de toi. J'te flingue.

*A Homologue*, je ne pensais pas qu'ils pourraient donner une thèse à un être aussi... chirurgien que toi. C'est marrant avec chirurgien on peut faire le nom d'un animal commun qui te correspond beaucoup... mais trêve d'égarement. Tu es plein de surprises malgré ton côté agaçant permanent, mais tu mérites qu'on soit (très, très

TRES) patient pour ne pas passer à côté. J'espère juste que tu apprendras un peu plus à écouter les autres ;)

A *Corentin*, à mon tour je te remercie pour ton amitié, c'est rare de trouver quelqu'un qui nous ressemble sur beaucoup de points, les bons comme les moins bons, la preuve on est tellement loquace sur notre vie qu'on sait tout l'un de l'autre... Par contre prépare toi car c'est toi qui vas perdre à SB. A *Andréa*, on est parti pour subir suivre un chemin similaire ces prochaines années, on va se soutenir mutuellement ! Je suis content d'avoir des voisins comme vous.

A *Pierre alias « la Tchaude »*, encore une belle rencontre transformée en amitié, de toute façon vous n'avez pas le choix je suis le copain de Maxou maintenant. Continue de nous envoyer de l'amour et du kiff en soirée. A *Gaëlle*, qui peut nous prouver qu'on peut se déplacer à 4h du matin avec une « toute petite charge » pour récupérer son homme trop plein d'amour. Ne croyez pas que vous allez vous échapper en partant de Grenoble. Ton épaule ne sera jamais assez loin ;).

A *Pierrot*, d'abord merci pour les lunettes. Mais en vrai je suis heureux d'avoir rencontré la gentillesse incarnée, un homme en or en plus d'être sculpté dans le béton armé. A *Marie Topitaupe*, pour notre amour des Ben et Nuts mais pas que. Comme pour le couple d'avant, ne croyez pas que les soirées jeux sont finies parce vous vous éloignez un peu, les meilleurs moments sont à venir.

A *Brutinou*, je suis content que tu nous reviennes dernièrement, même s'il va falloir être plus assidu au basket. On a un peu de temps perdu à rattraper donc on va en profiter, mon petit pachyderme ! Par contre étant désormais le plus vieux à être thésé d'entre nous, tu vas pouvoir trouver un remède pour ton imberbité, et il va falloir que tu bronzes un peu.

A *Natacha et Arnaud*, le « perfect couple », vous paraissez tellement différents que vous ne pouviez qu'être ensemble. Je vous souhaite tout le bonheur imaginable pour votre futur, c'est quand même bien parti avec la dernière merveille du groupe en date, Elisa. Les bons moments qu'on passera sont encore loin devant nous.

A *Marion et Andy*, je vous souhaite la même chose avec votre petite Izia. Continuez de nous faire croire que c'est trop « détente » d'avoir un bébé comme vous le faites.

A *Aline*, bien qu'on ait moins l'occasion de se voir, on va pouvoir se rattraper ces prochaines années de pur kiff total. Merci d'être ce que tu es, même si ça commence à faire pas mal de personnes avec des côtés obscurs que je côtoie... ça doit vouloir dire quelque chose.

A *Pouch*, le jumper de l'extrême, reste en un seul morceau, comme à chaque fin de soirée !

A *Noémie*, pour toujours réussir à prendre le meilleur de la vie comme tu le fais.

A *Lisa*, profite de ton trip sur l'île de mes racines pour parfaire ton créole, mais attention aux rhums pas assez arrangés.

A *Cloé*, content que tu nous reviennes bientôt, ton grain de folie manque.

A *Carote*, l'autre expatriée de neurologie, ça me manque de t'appeler Carlotta.

A *Cédric et Anaïs*, le retour de voyage est difficile, mais vous vous en sortez bien, continuez comme ça ! Mention spéciale au poète qui sommeille en Cédric.

A *Justine et Flo*, le couple hyperactif et possédant 350 de QI.

*A Gulay et Kursat*, et le premier bébé du groupe Elif, je vous souhaite du bonheur éternel.

*A Renaud*, ce grand malade, qui a failli me faire avoir un infarctus sur un col un peu trop ardu.

*Aux internes de Radiologie, Aliénor, Nico, Maxou, Stéphane-Jade, Antho, Pierre P, Cécile, Charlotte, Basset le solide, Eve, Alex, Pauline, Elliott, Brice, Clément, Shirin, Mariya, Emeric, Paul, Kevin, Corentin, Claire, Pierre B*, de belles rencontres. C'est bien de se retrouver dans des promotions intergénérationnelles, de voir ce soutien se faire naturellement entre nous, ce compagnonnage, et parfois ces amitiés naître.

*Aux Quinouilles, Romain, Cli, Dodie, Thomas, Pâté, Baptiste, Clémi, Laulau, Donzé, Cécile, Flo*, merci pour ces moments, et surtout d'accepter un tel homme de la montagne que moi dans vos escapades. Promis, je me tiendrai bien les prochaines fois dans le chalet.

*Aux autres rencontres*, ayant participé de près ou de loin à des moments de ma vie.

*Aux copains d'avant*, de la maternelle au lycée, et du basket à Aubenas, on s'est pour la plupart perdu de vue, mais vous étiez présents à des étapes importantes de ma vie, je ne vous oublie pas.

#### A ma famille :

*A ma Maman Hélène, mon Papa Joël*, merci pour tout, un enfant ne pourra jamais assez remercier ses parents. C'est grâce à vous si j'en suis là, vous m'avez toujours soutenu et avez toujours eu confiance en moi pour ce que je voulais faire. Un manuscrit ne pourrait suffire à vous exprimer ma gratitude, mais j'espère qu'il vous comblera de bonheur, même si vous ne comprendrez pas grand-chose à ce qui est écrit dedans ! Merci, je vous aime.

*A ma sœur Déborah*, grandir ensemble n'a pas été toujours facile, mais tu te renouvelles et me surprends constamment, aie confiance en toi et en ton avenir. *A tes deux petits monstres pleins de vie, Yihan et Elyes*, grandissez-bien, merci de votre fraîcheur, et prenez soin de votre Maman.

*A ma grand-mère Odette*, où que tu sois, j'espère que tu es fière de moi. Ton amour restera inébranlable.

*A ma grand-mère Irène, mes tantes, oncles, cousines et cousins*, qu'on soit en contact ou pas assez, les souvenirs communs restent gravés.

*A la famille Brunello*, vous êtes ma deuxième famille. *Claudie, Marc, Mick, Gaëlle, Cécile, Romain, Cédric, Paolo, Marius*. Merci de m'avoir accepté chez vous, avec toute cette gentillesse, tellement débordante qu'elle en est parfois indécente (n'est-ce pas Claudie !). Heureusement que vous savez bricoler les hommes (et Romain bientôt mieux que moi) ! Blagues à part, merci tout simplement.

*A Toi, oui Toi, Manon*. Femme d'une vie, femme de ma vie, il nous reste tellement de choses à vivre ensemble. Je vais faire en sorte chaque jour de te remercier et te combler pour tout ce que tu fais, et ce que tu es au quotidien, à mes côtés. Nos débuts ont été rocambolesques, cette folie ne doit jamais partir. Surtout, merci pour ton soutien indéfectible, merci d'avoir façonné l'homme que je suis même si je dois grandir un peu sur certains points, merci de supporter mon caractère parfois très (trop) borné et procrastinateur. La vie est devant nous, avec toutes ses belles surprises. En trois mots, simples et convenus, mais profondément sincères : je t'aime.

# **TABLES DES MATIERES**

<b>TABLES DES MATIERES.....</b>	<b>11</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE I : MISE AU POINT .....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION AU MACHINE LEARNING.....</b>	<b>14</b>
<b>Définition.....</b>	<b>14</b>
<b>Principes du machine learning.....</b>	<b>14</b>
<i>Apprentissage supervisé.....</i>	<i>15</i>
<i>Apprentissage non supervisé.....</i>	<i>17</i>
<b>Deep learning.....</b>	<b>17</b>
<i>Réseau de neurones.....</i>	<i>18</i>
<b>Segmentation d'images.....</b>	<b>21</b>
<b>Classification .....</b>	<b>24</b>
<b>NOTIONS DE RADIOMIQUE .....</b>	<b>27</b>
<b>Définition.....</b>	<b>27</b>
<b>APPLICATION DE L'ANALYSE DE TEXTURE A LA RECHERCHE DE CARACTERISTIQUES POUR LA CLASSIFICATION.....</b>	<b>27</b>
<i>Matrice de cooccurrence par niveau de gris (gray level cooccurrence matrix ou GLCM).....</i>	<i>29</i>
<b>Limites de la radiomique.....</b>	<b>32</b>
<b>REDUCTION DE DIMENSION.....</b>	<b>33</b>
<b>Espace de grande dimension .....</b>	<b>33</b>
<b>Réduction de dimensionnalité.....</b>	<b>33</b>
<i>Transformations linéaires.....</i>	<i>35</i>
<i>Transformations non linéaires.....</i>	<i>36</i>
<b>Atlas topologique .....</b>	<b>45</b>
<b>APPLICATION DU MACHINE LEARNING A L'IMAGERIE HEPATIQUE – ETAT DE L'ART .....</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE PARTIE I.....</b>	<b>54</b>
<b>PARTIE II : ARTICLE SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>56</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>56</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>58</b>

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>60</b>
<b>METHODS.....</b>	<b>62</b>
<b>Patients.....</b>	<b>62</b>
<b>US protocol .....</b>	<b>63</b>
<b>Image analysis.....</b>	<b>63</b>
<i>Region of interest (ROI) selection and subjective interpretation .....</i>	<i>63</i>
<i>Image segmentation .....</i>	<i>64</i>
<b>Feature extraction .....</b>	<b>65</b>
<i>Nonlinear dimensionality reduction .....</i>	<i>66</i>
<b>Statistical analysis .....</b>	<b>66</b>
<b>RESULTS .....</b>	<b>67</b>
<b>Patients characteristics .....</b>	<b>67</b>
<b>Subjective analysis.....</b>	<b>69</b>
<b>Software analysis.....</b>	<b>69</b>
<b>Classification with nonlinear dimensionality reduction.....</b>	<b>69</b>
<i>Binary classification: non-significant vs. significant fibrosis .....</i>	<i>72</i>
<i>Comparison between methods for binary classification .....</i>	<i>74</i>
<i>Multi-class classification.....</i>	<i>76</i>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>78</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAPHY.....</b>	<b>84</b>
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>86</b>
<b>APPENDIX 1 .....</b>	<b>87</b>
<b>APPENDIX 2 .....</b>	<b>88</b>

## **ABBREVIATIONS**

CV : Cross-validation

ReLU : Rectified linear unit

CNN : Convolutional neural network

2D/3D : Deux/trois dimensions

RSB : Rapport signal sur bruit

ROI : Region of interest

GLCM : Gray level cooccurrence matrix

PCA : Principal component analysis

MDS : Multidimensional scaling

t-SNE : t-distributed stochastic neighbor embedding

MNIST : Modified National Institute of Standards and Technology

UMAP : Uniform Manifold Approximation and Projection

k-NN : k-nearest neighbors

SVM : Support vector machine

ANOVA : ANalysis Of Variance

TDM : Tomodensitométrie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

AUROC : Area under receiver operating characteristic

ROC : Receiver operating characteristic

HBV : Hepatitis B virus

HCV : Hepatitis B virus

NAFLD : Non-alcoholic fatty liver disease

NASH : Non-alcoholic steato-hepatitis

US : Ultrasonography

CT : Computed tomography

MRI : Magnetic resonance imaging

ANN : Artificial neural network

CAD : Computer aided detection

# **PARTIE I : MISE AU POINT**

## **INTRODUCTION AU MACHINE LEARNING**

### **Définition**

Le Machine learning (ou Apprentissage automatique) est une discipline appartenant aux techniques d'intelligence artificielle (définie comme la science ayant pour but de permettre aux machines de simuler une forme d'intelligence humaine). Il consiste, sur la base d'algorithmes et de modèles statistiques, en l'apprentissage de tâches par des systèmes informatiques, sans qu'ils n'aient explicitement été programmés pour. Le but étant la construction d'un modèle mathématique à partir d'une base de données, qui permettra par la suite de faire des prédictions et de prendre des décisions.

### **Principes du machine learning**

L'étape préliminaire commune à toutes les méthodes de machine learning est la constitution d'une base de données (data), définissant les éléments d'entrée (input). Souvent, les données d'entrée doivent être prétraitées, afin de corriger les données non fiables, ou bruitées, ce qui est facilement concevable en imagerie (artefacts par exemple). Les données ainsi préparées vont être soumises au modèle informatique pour l'entraîner en vue de sa validation, l'étape ultime étant d'obtenir la capacité de reproductibilité du modèle, appelée généralisation.

Classiquement, on distingue deux principaux types de machine learning : l'apprentissage supervisé et l'apprentissage non supervisé.



## ***Apprentissage supervisé***

Les données d'entrée sont annotées, ce qui signifie que les sorties (output) sont connues. Le but du modèle est de prédire l'étiquette de nouvelles données après sa phase d'apprentissage. Les tâches vont ainsi être de la classification (prédiction d'une variable qualitative) ou de la régression (prédiction d'une variable quantitative).

Dans un premier temps, le modèle passe par une phase d'entraînement, sur un jeu de données appelé base d'apprentissage, issu de la base de données. Le modèle produit un résultat, qui est comparé à l'étiquette de sortie connue pour chaque donnée d'entrée. En fonction des résultats et de l'algorithme utilisé, les paramètres (ou poids) du modèle sont ajustés. Une des méthodes les plus employées en classification, nécessite de trouver au préalable les caractéristiques (« features ») pertinentes, qui sont des propriétés mesurables du phénomène observé. Celles-ci vont être extraites par diverses applications (étape dite d'extraction de caractéristiques), permettant de construire des valeurs informatives et non redondantes qui vont faciliter l'apprentissage ultérieur et les étapes de généralisation.

L'étape suivante est la sélection de caractéristiques parmi celles extraites, que l'on considère comme contenant l'information pertinente des données d'entrée. C'est sur la base de ces caractéristiques que l'algorithme va pouvoir opérer de la classification (ou de la régression) sur un autre jeu de données inconnues, lors d'une phase de validation ; il est alors appelé classifieur ou classificateur : il va attribuer à ces données une étiquette de sortie qu'il aura prédite. C'est notamment lors de cette phase que l'on vérifie l'absence de phénomène de surapprentissage (overfitting), dont nous parlerons plus loin. Ce jeu de données peut être soit issu du data d'entraînement (on parle alors de validation croisée, figure 1), soit indépendant (méthode « hold out »).

Enfin, si l'étape de validation est concluante, le modèle est soumis à une phase de test.

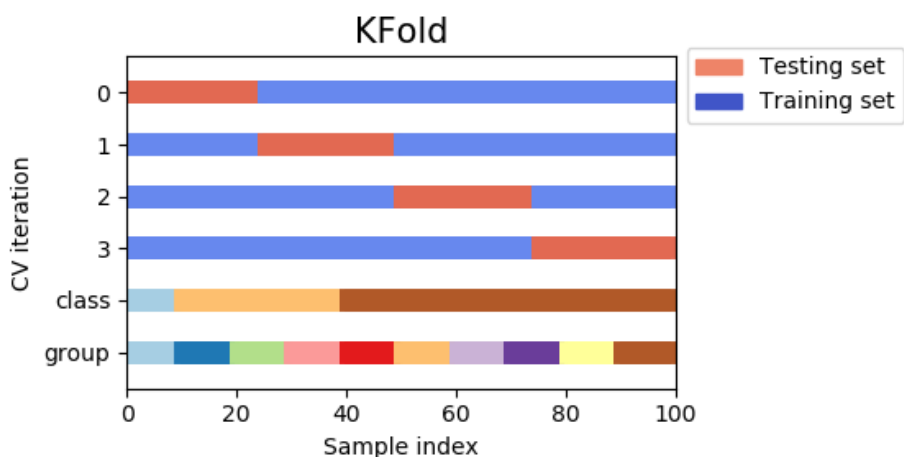
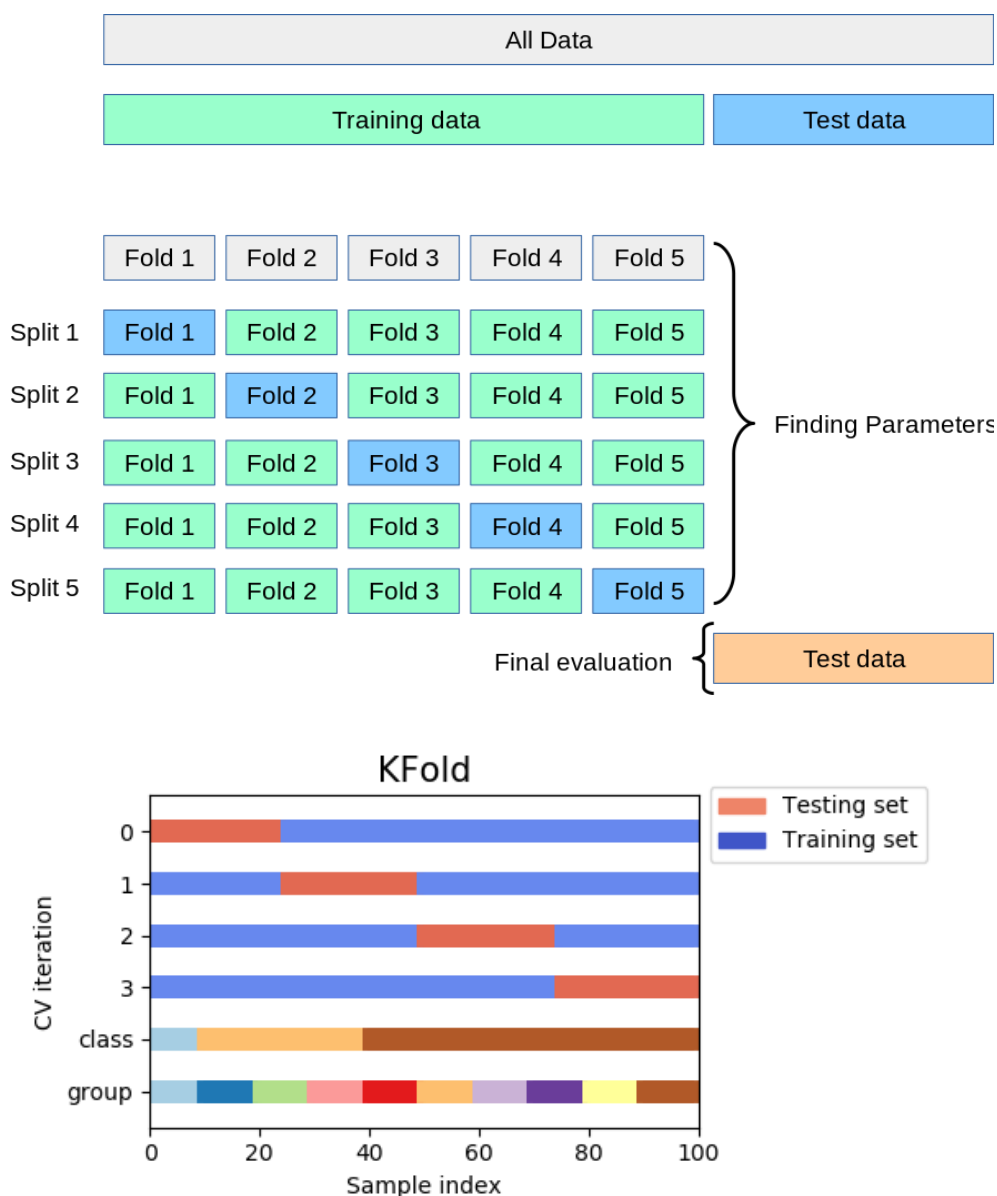


Figure 1. Tiré de [https://scikit-learn.org/stable/auto\\_examples/model\\_selection/plot\\_cv\\_indices.html](https://scikit-learn.org/stable/auto_examples/model_selection/plot_cv_indices.html). Illustration de la validation croisée (CV : cross-validation). L'itérateur divise la base de données en groupes d'échantillons. Dans le cas du KFold, la base est divisée en « k » groupes d'échantillons : la fonction de prédiction est entraînée sur « k - 1 » groupes, et validée sur le dernier groupe. L'opération est répétée « k » fois pour que chaque groupe d'échantillons ait été utilisé une fois comme groupe de validation, ce qui permet de calculer la moyenne des « k » erreurs pour estimer l'erreur de prédiction finale. En pratique, on utilise souvent  $k = 5$  ou  $k = 10$ .

Cette dernière étape n'est pas atteinte lorsqu'est constaté un surapprentissage : celui-ci se produit notamment si le nombre de données d'entrée est faible. Le modèle va alors identifier et extrapoler des relations apparentes entre les éléments du data d'entraînement, qui n'en sont pas. Le modèle contient alors plus de paramètres que ne peuvent le justifier les données. Cela est vérifié en contrôlant l'erreur lors de la phase de validation : si l'erreur augmente, alors il y a surapprentissage.

### ***Apprentissage non supervisé***

A la différence de l'apprentissage supervisé, les données d'entrée ne sont pas étiquetées : on ne connaît pas les sorties, que l'algorithme va devoir découvrir par lui-même. Là aussi, le but principal est de retrouver des classes d'appartenance (ou clusters). L'algorithme va alors rechercher des caractéristiques communes entre les données (appelée similarité), et définir des densités de probabilité d'appartenance d'une donnée à un groupe. Ainsi, le modèle va trouver une structure au sein des données.

Les principaux types d'apprentissage non supervisés sont l'analyse en clusters et le regroupement hiérarchique. La plupart des méthodes de réduction de dimensionnalité (exemple : Manifold learning, voir plus loin) sont également des techniques non supervisées.

### **Deep learning**

Le Deep learning, ou apprentissage profond, est un sous-type de machine learning, le plus souvent utilisé en mode supervisé. Cette méthode utilise plusieurs couches afin d'extraire progressivement des caractéristiques de plus hauts niveaux au fur-et-à-mesure des couches, à partir des données brutes d'entrée. Ce qui sous-tend l'absence

d'étapes préalables d'extraction et de sélection de caractéristiques, qui seront réalisées automatiquement par le modèle dans les couches successives. Là encore, le but est de prédire une étiquette de classe.

### ***Réseau de neurones***

Le modèle le plus connu d'apprentissage profond est le réseau de neurones artificiel, construit sur la base du fonctionnement du cerveau humain (1). Schématiquement, sur un neurone, les données d'entrée (signaux) arrivent aux dendrites neuronales, qui sont chacune multipliées par leur poids correspondant (chaque information arrivant aux dendrites n'ayant pas le même poids c'est-à-dire la même valeur). Les valeurs sont sommées puis multipliées. Une fonction mathématique dite d'activation est ensuite utilisée sur le résultat : si la résultante dépasse un certain seuil (phénomène similaire au potentiel d'action synaptique), une donnée de sortie est obtenue, correspondant à une donnée d'entrée du neurone de la couche suivante, et ainsi de suite. Actuellement, la fonction d'activation la plus communément employée est la fonction ReLU, pour « Rectified Linear Unit » (unité linéaire rectifiée), désignée par  $f(x) = \max(0, z)$ , qui malgré son nom est une fonction non linéaire.

Le réseau de neurones classique est composé de trois couches : une d'entrée, une de sortie, et une cachée entre les deux. Le perceptron multicouche possède lui de multiples couches cachées.

Les réseaux de neurones sont modélisés comme une succession de neurones connectés sous la forme d'un graphe acyclique orienté, où comme décrit précédemment les sorties des neurones des couches précédentes peuvent devenir les entrées des neurones des couches suivantes. Les neurones d'une même couche ne sont cependant pas connectés entre eux.

Un cas particulier des réseaux de neurones artificiels appliqué à l'étude d'image, est appelé Réseau neuronal convolutif (Convolutional neural network, ou CNN). Il s'agit d'une forme particulière de perceptron multicouche, inspirée du cortex visuel des mammifères (2), qui emploie lors des couches successives des opérations répétées de convolutions et de sous-échantillonnages (principalement par pooling, soit mise en commun) pour extraire les caractéristiques, avec application de la fonction ReLU. L'architecture est composée d'une séquence de couches, qui transforme le volume image en des classes de sorties. Le but de l'application successive des couches permet de diminuer l'information spatiale tout en augmentant les informations sur les caractéristiques. Quatre types de couches peuvent composer un tel réseau :

- Couche de convolution : couche principale, composée de filtres. L'application des filtres sur le volume image, définit pour chaque filtre une carte en deux dimensions représentant le résultat en tout point de l'espace sur lequel le filtre est appliqué.
- Couche de pooling : couche de sous-échantillonnage de la dimension spatiale. Ce type de couches est souvent intercalé entre les couches de convolution, afin de minimiser le nombre de paramètres et donc de calculs, et par conséquent limiter le surapprentissage. La fonction la plus utilisée est celle du pooling maximum : la valeur maximum de chaque groupe de neurones est utilisée comme prioritaire pour former un neurone dans la couche suivante.
- Couche de correction non-linéaire : utilisation d'une fonction d'activation, correspond à la fonction ReLU principalement.
- Couche entièrement connectée : cette couche est entièrement connectée aux résultats des activations de la couche précédente. Alors que les couches de convolution et de pooling agissent comme des extracteurs de caractéristiques, cette couche opère comme un classifieur.

- Couche de perte : dernière couche du réseau, elle estime l'écart entre le signal prévu et le signal réel. Une fonction de régression logistique classiquement utilisée est la fonction softmax (fonction exponentielle normalisée), définie par :

$$f_j(z) = \frac{e^{z_j}}{\sum_k e^{z_k}}$$

Cette fonction transforme le score de sortie de la couche entièrement connectée, en une probabilité d'appartenance à une des classes de sortie.

Parmi les modèles disponibles, un type d'agencement particulier de CNN est appelé U-Net (3), du fait de sa structure en forme de lettre « U », car composé d'une voie dite « contractante » correspondant à un CNN classique, puis de façon plus ou moins symétrique d'une voie dite « expansive » qui combine les informations de caractéristiques obtenues à des opérations de convolutions et de sur-échantillonnage (remplaçant dans cette voie les étapes de pooling maximum). L'illustration est présentée dans la figure 2. Il en résulte une carte de segmentation de l'image d'entrée. Dans cette architecture, il n'existe pas de couche entièrement connectée. La principale application est donc la segmentation d'images biomédicales, l'avantage étant que ce réseau nécessite un nombre moins élevé d'images d'entraînement.

# Network Architecture

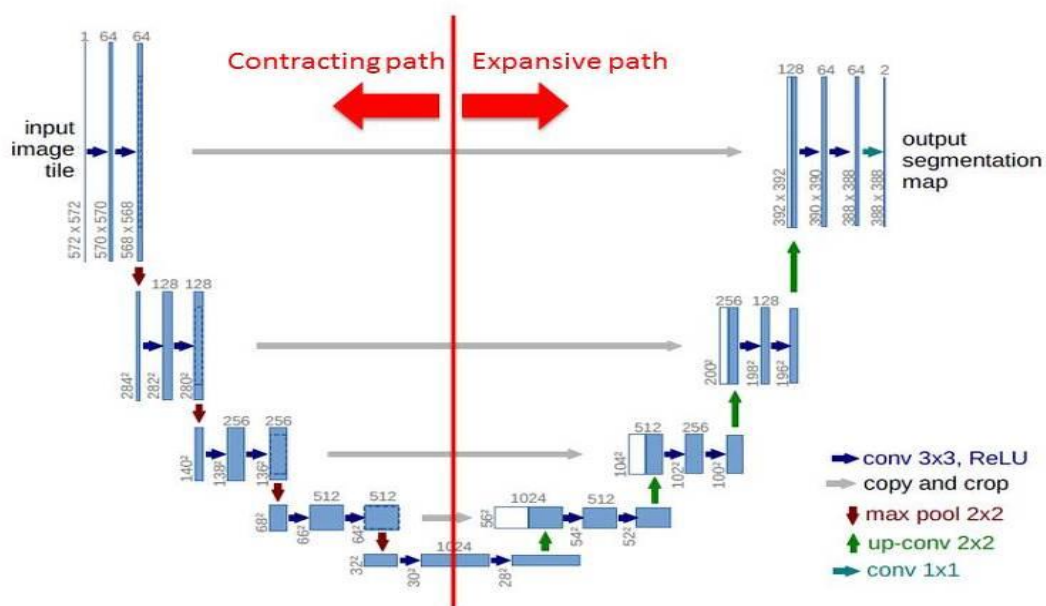


Figure 2. Tiré de (3) : exemple de l'architecture U-net pour une image 32 x 32 pixels.

C'est cette technique que nous avons employé pour réaliser de la segmentation des images échographiques hépatiques.

## Segmentation d'images

L'échographie étant une technique d'imagerie en coupe dynamique 3D (coupes en deux dimensions spatiales, acquise en temps réel, qui correspond à la troisième dimension), opérateur-dépendant et patient-dépendant, les images échographiques sont soumises plus que les autres modalités d'imagerie en coupes, aux bruits et artefacts, et ce notamment dans l'intensité des images : au cours d'un examen, l'opérateur peut être amené à modifier les paramètres afin d'optimiser subjectivement le contraste. Il en résulte une inhomogénéité lors de la constitution d'une base de données.

Comme vu pour toute technique de machine learning, il est nécessaire de nettoyer les données du bruit, afin de n'avoir que des données pertinentes, pour éviter le risque d'avoir une trop grande erreur notamment lors de l'étape de validation. En traitement d'images, le bruit est un paramètre indissociable de l'acquisition d'images, qui fait constamment appel au rapport signal sur bruit (RSB), qui doit être le plus proche de 1 pour obtenir une résolution spatiale satisfaisante. Il existe donc des techniques de traitement d'image permettant de corriger l'intensité (le contraste). Une image est décrite par le nombre et l'intensité de ses pixels, ce qui permet de représenter son histogramme.

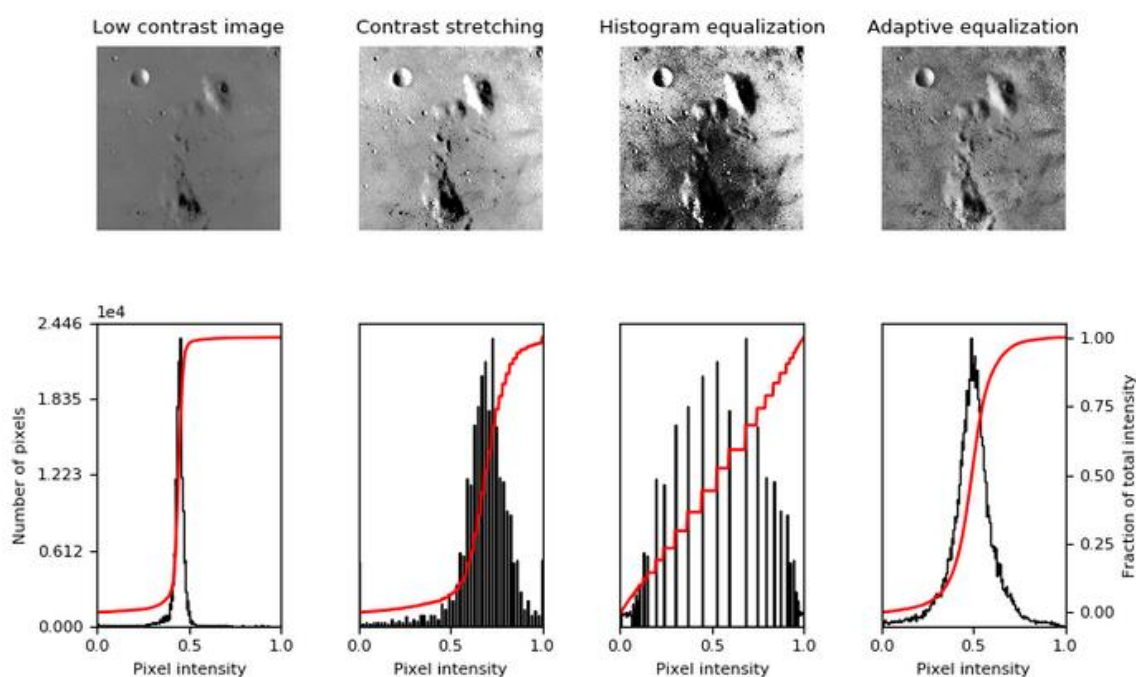


Figure 3. Techniques de correction d'intensité. [https://scikit-image.org/docs/stable/auto\\_examples/color\\_exposure/plot\\_equalize.html#sphx-glr-auto-examples-color-exposure-plot-equalize-py](https://scikit-image.org/docs/stable/auto_examples/color_exposure/plot_equalize.html#sphx-glr-auto-examples-color-exposure-plot-equalize-py)

Dans la figure 3, l'image de gauche est de trop faible contraste pour être analysée. Diverses techniques d'ajustement peuvent être employées afin d'améliorer cette résolution en contraste. Le « contrast stretching » (étirement en contraste), consiste à redimensionner l'image en incluant toutes les intensités contenues entre les 2<sup>e</sup> et 98<sup>e</sup> (ou 5<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup>) percentiles des valeurs de son histogramme. Il correspond



mathématiquement à l'application d'une fonction linéaire de redimensionnement de l'image.

Une deuxième méthode illustrée ici est celle de l'égalisation d'histogramme, qui revient à mieux répartir les intensités de pixels les plus fréquentes sur l'ensemble de la plage de valeurs possibles, en étalant l'histogramme.

Appliqué à nos images échographiques, le résultat est le suivant (Figure 4).

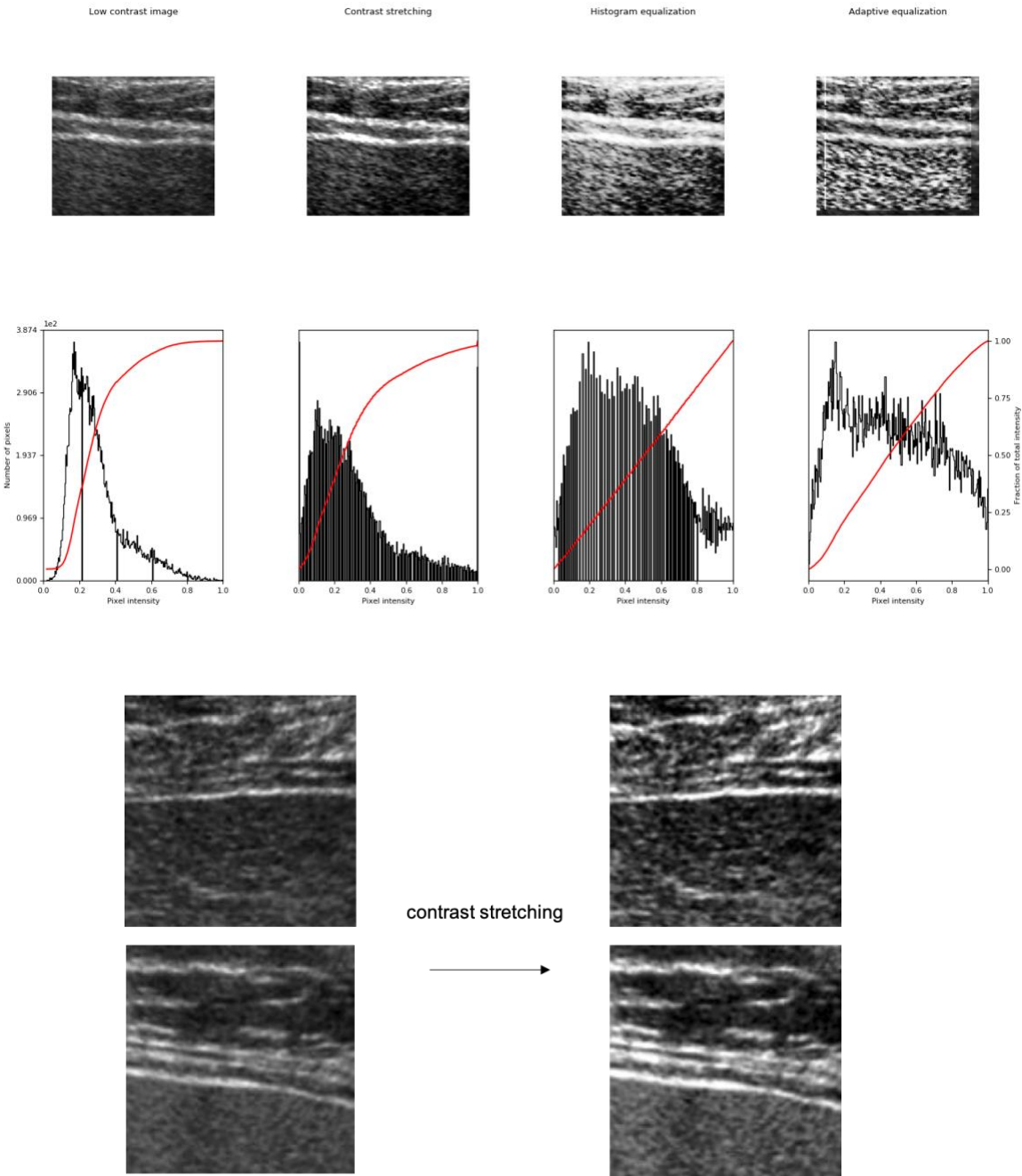
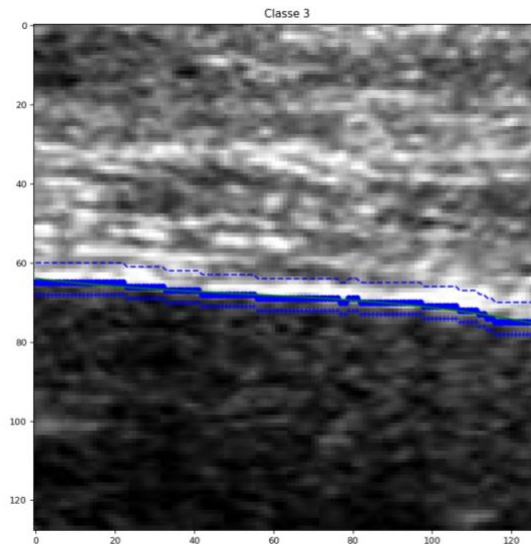


Figure 4. Application de la correction d'intensité aux images échographiques hépatiques

Après cette étape, en appliquant l'algorithme de deep learning U-Net, la segmentation obtenue est la suivante (Figure 5).



*Figure 5. Résultat après segmentation du contour par U-Net et application sur l'image native (trait plein).*

La ligne continue représente la segmentation de contours hépatiques obtenue. Les lignes pointillées correspondent aux délimitations pour application d'un algorithme d'analyse de texture, appelé matrice de cooccurrence par niveau de gris, sur lequel nous reviendrons.

## **Classification**

Nous avons vu dans les paragraphes précédents qu'une des principales applications du machine learning était la possibilité de classer des données. En apprentissage supervisé, on parle de classification, pour des données qualitatives (et de régression pour des données quantitatives) ; en apprentissage non supervisé, on emploie le terme de clustering. La problématique est d'identifier la catégorie à laquelle appartient une nouvelle observation, à partir de ses propriétés quantifiables que sont ses

caractéristiques. L'algorithme alors utilisé, est appelé classificateur ou classifieur. Le but est la reconnaissance de formes (forme dans le sens général du terme, ou motif), qui est l'assignation d'une valeur de sortie (étiquette) pour une valeur d'entrée donnée.

Un sous-type usuel est la classification probabiliste, qui va choisir la meilleure classe de sortie pour une donnée d'entrée parmi une liste de classes (prédéfinies ou non, selon que l'on soit en mode supervisé ou non), c'est à dire celle la plus probable, à partir d'une distribution de probabilité. Ces algorithmes vont utiliser ce que l'on appelle l'inférence statistique. Un exemple est l'inférence bayésienne, qui correspond au calcul de probabilités de diverses causes hypothétiques, à partir de l'observation d'événements connus. Elle est basée sur le théorème de Bayes (dit de probabilité des

causes) : la probabilité conditionnelle de A sachant B notée :

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) P(A)}{P(B)},$$

avec  $P(A)$  et  $P(B)$  probabilité a priori ou probabilité marginale de A et de B,  $P(B|A)$  : fonction de vraisemblance de B. Ainsi, chaque proposition a une valeur comprise entre 0 et 1. Si un événement a plus de deux issues possibles, alors on utilise une distribution de probabilités.

L'avantage des classifieurs probabilistes est que l'on obtient en sortie une valeur de confiance associée à la classe d'appartenance définie, et qu'ils peuvent s'abstenir de choisir une classe si cette valeur de confiance est trop faible. Cela permet de minimiser la propagation d'erreur.

En apprentissage supervisé, on peut schématiser les étapes de classification comme suit, comme vu précédemment :

- Entraînement à partir de données d'entrée connues dont on connaît les classes (étiquettes) de sortie, on compare les sorties obtenues (prédites par le classifieur) avec les sorties connues, ce qui permet d'estimer l'erreur, et

d'optimiser au besoin l'entraînement en corrigeant les poids (par exemple dans un réseau de neurones), tout en évitant le surapprentissage ;

- Validation à partir d'entrées inconnues dans un second temps, différentes des données d'entraînement, ce qui permet de vérifier la capacité de généralisation.

Les classifieurs peuvent être linéaires ou non. Le perceptron multicouche, par exemple, est un classifieur linéaire : chaque vecteur d'entrée est multiplié par un poids puis sommé, et la classe est reconnue si la somme dépasse un seuil. Des exemples de classifieurs non linéaires seront décrits plus loin, dans le chapitre de réduction de dimensionnalité.

## **NOTIONS DE RADIOMIQUE**

### **Définition**

La radiomique, par analogie avec la génomique (séquençage des gènes et détermination de leur fonction et de leur expression), correspond à l'extraction automatique d'un grand nombre de paramètres quantitatifs issus des images médicales. Le but est de déceler des caractéristiques qui ne seraient pas décrites par la seule visualisation des images à l'œil, et de les corrélérer au devenir des patients ainsi qu'aux profils d'expression génique.

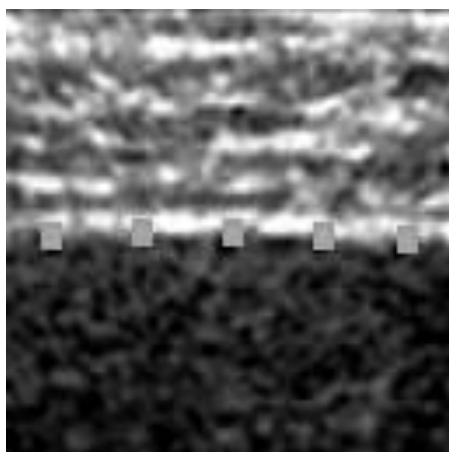
La radiomique suit les mêmes étapes que le machine learning : collecte des données avec extraction des caractéristiques, prétraitement par nettoyage des données, traitement des données en sélectionnant les paramètres pertinents afin de les corrélérer aux paramètres d'intérêt clinique.

Après une étape de segmentation des images, on va s'attacher à extraire différents types de descripteurs : forme, distribution d'intensité du signal, analyse de texture (4). L'étape suivante est de sélectionner les plus pertinents, notamment afin d'éliminer les paramètres redondants : par exemple, il n'est pas nécessaire de conserver les trois parmi diamètre, surface et volume, qui peuvent facilement être déduits les uns des autres.

### **Application de l'analyse de texture à la recherche de caractéristiques pour la classification**

Pour les besoins de notre étude, nous avons employé des techniques d'analyse de texture, afin d'extraire des caractéristiques au voisinage de la capsule hépatique (qui délimite les contours du foie), sur la base des niveaux de gris. Les images ont toutes

été redimensionnées au format de 128 x 128 pixels pour les besoins de l'algorithme U-Net. La capsule hépatique est visible sous la forme d'une ligne hyperéchogène, donc de valeur d'intensité de pixels plus élevée. Nous avons ainsi délimité plusieurs régions d'intérêt (ROI) sous la forme de « boîtes » rectangulaires de  $5 \times 8 = 40$  pixels, comme illustré ; les 8 pixels en y (hauteur) ont été répartis de manière à contenir le contour hépatique, avec 3 pixels en dessous de la capsule et 5 pixels prenant la capsule et au-dessus (Figure 6).



*Figure 6. Illustration des ROI choisies à la surface du foie. Chaque rectangle représente une ROI rectangulaire de 5 x 8 pixels.*

De cette manière nous avons pu appliquer des algorithmes de type matrices de distribution des pixels par niveau de gris : matrice de cooccurrence (Figure 7).

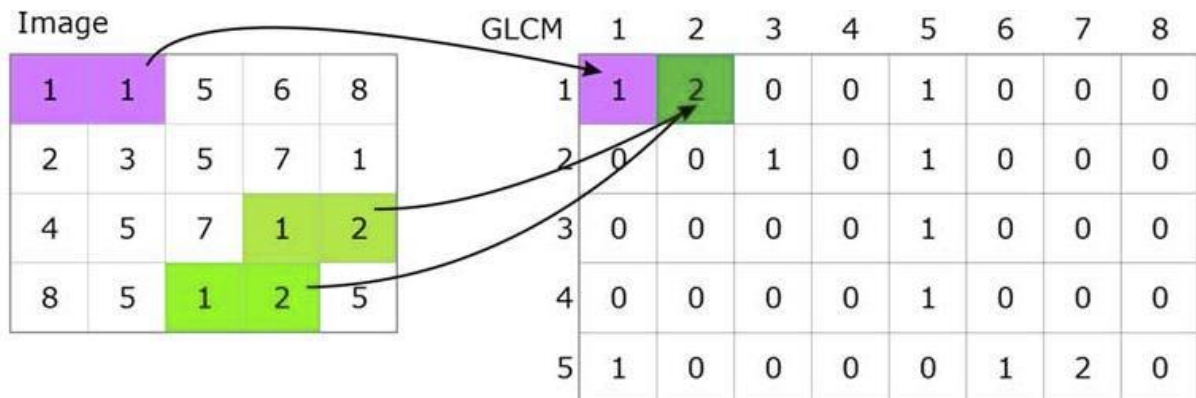


Figure 7. Illustration d'une matrice de cooccurrence à partir des valeurs de pixels  
 NB : (la partie inférieure de la matrice est manquante, elle est composée d'autant de lignes que de colonnes, soit 8 dans cet exemple ; elle a volontairement été exclue pour illustrer les premières lignes d'intérêt).

**Matrice de cooccurrence par niveau de gris (gray level cooccurrence matrix ou GLCM)**

La matrice GLCM s'intéresse aux relations qui existent entre les niveaux de gris des pixels de la texture, pour un déplacement  $d$  donné.

Soit une image décomposée en ses valeurs de pixels, chaque pixel ayant une valeur comprise entre 1 et  $L$ . Dans cet exemple, il y a  $L = 8$  valeurs (niveaux de gris) sur une plage de 4 x 5 pixels. La matrice GLCM est carrée, et de dimension  $L \times L$  (ici  $8 \times 8$ ) ; on reporte, pour des orientations données, généralement à  $0^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $90^\circ$  et  $135^\circ$ , le nombre d'occurrences de paires de pixels, notées  $p(i,j)$  (avec  $i$  la valeur du pixel en abscisse et  $j$  la valeur du pixel en ordonnée). La matrice est ainsi une matrice 2D, décrite par  $P_{d,\theta}(i,j)$ , avec  $d$  le déplacement (ou pas) et  $\theta$  l'angle d'orientation. Dans l'exemple ci-dessus, on observe à  $0^\circ$  pour un pas  $d = 1$ , une seule fois la paire 1-1, alors qu'on observe 2 fois la paire 1-2. On opère ainsi de suite pour toutes les paires, et dans toutes les directions voulues. On peut également faire varier le pas : ici  $d = 1$  car on n'observe que les paires distantes de 1 case. Mais on peut choisir de le faire pour un  $d$  supérieur,  $d = 2$  par exemple, comme illustré ci-contre (Figure 8).

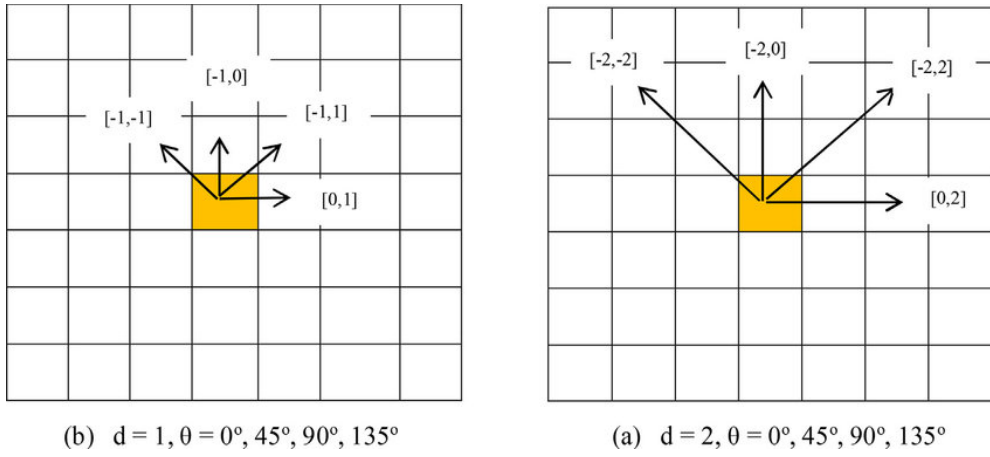


Figure 8. Illustration de GLCM pour des pas de 1 et de 2, dans les 4 directions communément étudiées.

De ces matrices vont pouvoir être extraites un certain nombre de caractéristiques, définies par des formules mathématiques, dont certaines sont montrées en exemple (Figure 9), et qui serviront de base pour l'analyse.

Contrast ( $f_2$ )	$f_2 = \sum_{n=0}^{N_g-1} n^2 \left\{ \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j) \mid  i - j  = n \right\}$
Correlation ( $f_3$ )	$f_3 = \frac{[\sum_i \sum_j (ij) p(i, j) - \mu_x \mu_y]}{[\sigma_x \sigma_y]}$
Cluster prominence ( $f_4$ )	$f_4 = \sum_i \sum_j (i + j - \mu_x - \mu_y)^4 p(i, j)$
Cluster shade ( $f_5$ )	$f_5 = \sum_i \sum_j (i + j - \mu_x - \mu_y)^3 p(i, j)$
Dissimilarity ( $f_6$ )	$f_6 = \sum_i \sum_j  i - j  \cdot p(i, j)$
Energy ( $f_7$ )	$f_7 = \sum_i \sum_j p(i, j)^2$
Entropy ( $f_8$ )	$f_8 = -\sum_i \sum_j p(i, j) \log(p(i, j))$

Figure 9. Tiré de (5) ;  $\mu$  : moyenne,  $\sigma$  : déviation standard.

Par exemple, on peut vérifier des caractéristiques que sont la corrélation et la dissimilarité des GLCM de pixels pris dans une photographie, dans cet exemple des pixels du ciel et des pixels de l'herbe. L'étude des GLCM permet de définir un cluster pour chaque type de pixels : les caractéristiques extraites nous permettent donc de faire de la classification (Figure 10).



## Grey level co-occurrence matrix features

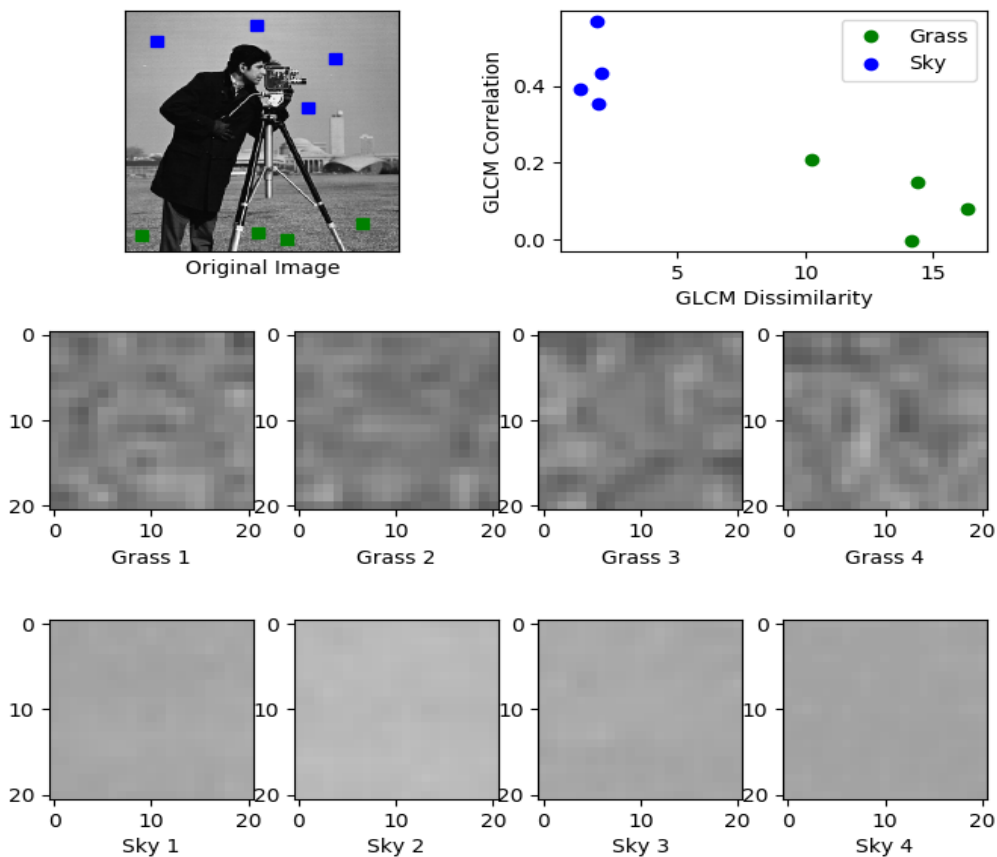


Figure 10. Tiré de [https://scikit-image.org/docs/dev/auto\\_examples/features\\_detection/plot\\_glm.html](https://scikit-image.org/docs/dev/auto_examples/features_detection/plot_glm.html). Les pixels gris de l'herbe et du ciel sont différenciés sur la base de leurs caractéristiques, calculées à partir de leur matrice de cooccurrence respective.

En appliquant cette matrice à l'analyse des patches définis dans les images, cela nous permet de déterminer, pour une distance  $d$ , 5 caractéristiques dans une direction, à partir du module « greycoprops » de scikit-image (<https://scikit-image.org/docs/dev/api/skimage.feature.html#skimage.feature.greycoprops>) : contraste, dissimilarité, homogénéité, énergie et corrélation. Pour un patch, avec des pas successifs  $d$  allant de 1 à 5 dans une direction, on obtient ainsi 25 caractéristiques ou radiomiques pour chaque patch sur une image. L'opération a été réalisée avec des angles de  $0^\circ$  puis  $90^\circ$ . Le nombre total de radiomiques est donc de  $5 \times 5 \times 2 \times 5 \times N_i$  par patient,  $N_i$  étant le nombre d'images par patient. Le nombre de caractéristiques est donc important, limitant une analyse dans ces multiples dimensions.

## Limites de la radiomique

Il est important de noter quelques limites dont il faut réussir à s'affranchir.

Tout d'abord, elles sont d'ordre technique, lors de l'étape d'extraction des données, qui nécessite parfois des puissances de calcul élevées. L'acquisition des images sur des appareils non uniformes (constructeurs et puissance différentes) eut également poser des problèmes de reproductibilité.

D'autre part, il existe des limites liées au domaine d'utilisation médicale. Prenant plusieurs établissements, le nombre de patients ainsi que les prises en charge vont différer selon le pays, et même selon l'endroit au sein d'un même pays. Il faut aussi prendre en compte la perpétuelle évolution des techniques d'imagerie et des traitements, soumis régulièrement à des révisions par les autorités de santé, notamment dans le domaine d'application principal de la radiomique, qui est l'oncologie.

Les techniques de machine learning, notamment pour la classification, vont parfois être limitées par le nombre important des paramètres à étudier, et ce même pour une petite image, car les dimensions (mathématiques) vont croître avec le nombre de données étudiées. Il existe, comme nous allons le décrire dans le prochain paragraphe, des techniques de réduction de dimension afin de pallier à ces analyses complexes et coûteuses, en moyens (puissance de calcul notamment) comme en temps.

## REDUCTION DE DIMENSION

### Espace de grande dimension

Les bases de données de grande dimension sont les données dont la représentation nécessite plus de deux ou trois dimensions. L'augmentation du nombre de dimensions augmente le volume de l'espace et donc le nombre de variables à analyser ; celles-ci sont alors éparées et dissimilaires, ce qui empêche les possibilités de regroupement. Le problème est notamment posé en machine learning : ce phénomène est connu sous le nom de fléau ou malédiction de la dimensionnalité, et survient lors des analyses statistiques.

Une des principales méthodes développées pour contrer ce phénomène est la réduction de dimensionnalité.

### Réduction de dimensionnalité

Ces approches peuvent relever de l'apprentissage supervisé comme non supervisé. Les explications qui suivent sont entre autres inspirées de l'ouvrage de E. Alpaydin, *Introduction to Machine Learning, Second Edition, MIT Press*.

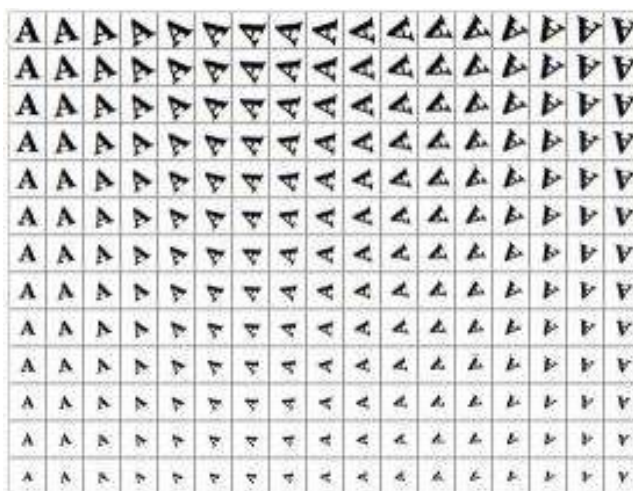
Nous avons déjà vu une méthode en apprentissage supervisé : la sélection de caractéristiques. Elle cherche les dimensions  $k$  issues des dimensions d'origine  $d$  ( $k < d$ ), qui donneront le plus d'informations ; les dimensions  $(d - k)$  sont écartées. Le meilleur choix de sous-ensemble de dimensions est celui qui en contient le moins, et les plus informatives. La sélection peut se faire de manière antérograde (ajout des variables de manière progressive à partir de zéro, jusqu'à ce que l'erreur ne puisse plus être réduite), ou rétrograde (à partir de toutes les variables, on retire celles qui réduisent le moins l'erreur). Dans les deux cas, il est nécessaire de passer par une

étape de validation (voir les sous-sections « apprentissage supervisé » et « classification »), car moins d'erreur d'entraînement ne signifie pas automatiquement moins d'erreur de validation.

L'extraction de caractéristiques est une méthode qui peut être ou non supervisée. Elle cherche à trouver un jeu de dimensions  $k$  qui sont des combinaisons des dimensions  $d$ .

En apprentissage non supervisé, les techniques vont être soit linéaires, soit non linéaires.

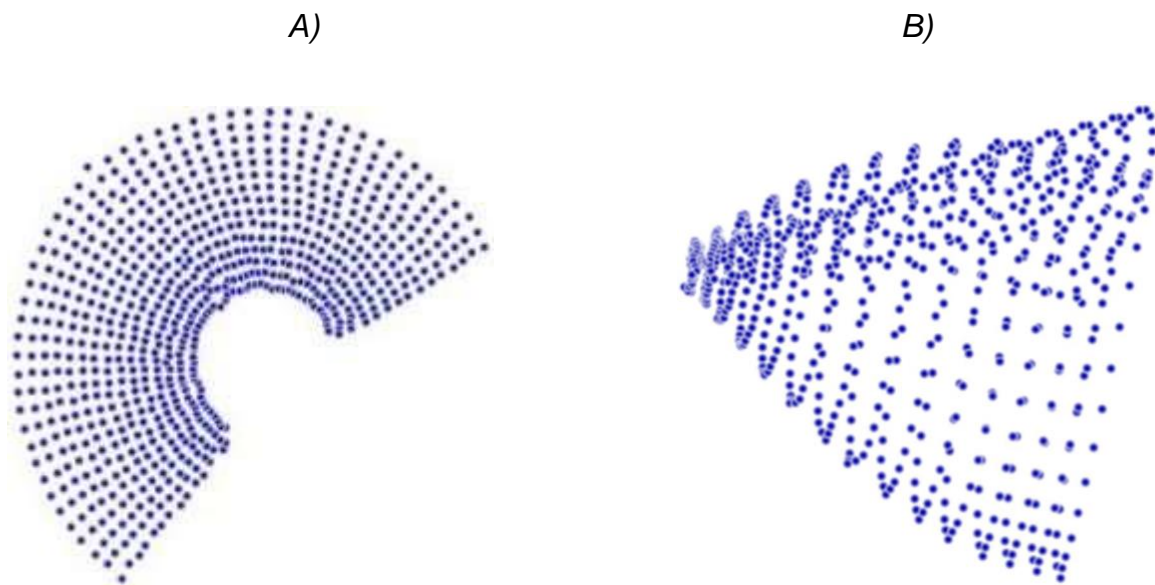
Afin d'illustrer les différences entre ces deux types de techniques, voici l'exemple d'un ensemble de données contenant différentes représentations de la lettre « A », de taille et de rotations diverses (Figure 11).



*Figure 11. Illustration tirée de Wikipédia*

Chaque image est composée de 32 x 32 pixels, et peut donc être représentée par un vecteur de 1024 pixels. La dimensionnalité intrinsèque est de deux, puisque deux variables ont été modifiées pour produire la base de données : la taille et la rotation. Les informations de la lettre A n'en font pas partie puisque son apparence est la même dans chaque case. La réduction de dimensionnalité non linéaire supprime les

informations corrélées (la lettre « A ») et récupère uniquement les variables intrinsèques : rotation et échelle de taille. On obtient une représentation de la dimension d'origine dans un espace de deux dimensions (Figure 12).



*Figure 12. Illustrations tirées de Wikipédia. A) : résultat de la transformation non linéaire ; B) : résultat de la transformation linéaire.*

Par comparaison, la méthode de réduction linéaire, ici analyse en composantes principales (PCA), la résultante est moins bien organisée, ce qui montre que les vecteurs de haute dimension (chacun représentant la lettre « A ») varient de manière non linéaire.

### ***Transformations linéaires***

On retrouve donc l'analyse en composantes principales, qui est une méthode d'extraction de caractéristiques, non supervisée car n'utilisant que les mesures, sans tenir compte des étiquettes de classe. Le but est d'obtenir une perte minimale d'information. Elle consiste à transformer des variables corrélées en nouvelles variables non corrélées, appelées composantes principales, au sein d'un espace géométrique Euclidien. Elle revient à extraire des vecteurs dans les directions de

variance maximale : la première composante est la direction de variance maximale ; la deuxième composante principale est la direction de variance maximale orthogonale à la première, et ainsi de suite (Figure 13).

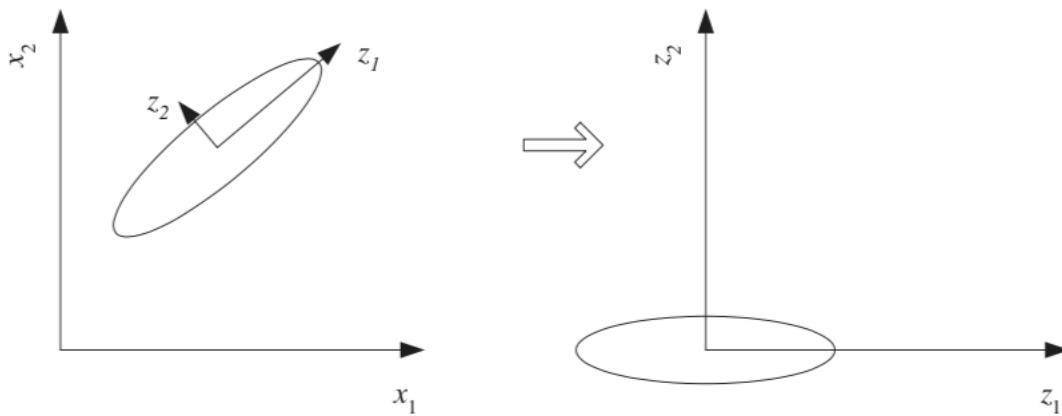


Figure 13. Tiré de E. Alpaydin, "Introduction to Machine Learning", 2<sup>nd</sup> edition, MIT Press, 2010.

Le centre de l'échantillon (ellipse) est défini, puis une rotation est effectuée selon les axes pour s'aligner sur les directions de plus haute variance. Si la variance sur  $z_2$  est trop faible, elle peut être ignorée, on obtient alors une réduction de dimension de deux à une.

Ainsi, la variance est maximisée en minimisant l'erreur en distance Euclidienne entre les données originales et la projection en espace de plus petite dimension.

### **Transformations non linéaires**

Celles-ci regroupent les méthodes d'apprentissage par variété, ou Manifold learning (manifold : variété, en anglais). Principalement non supervisées, elles sont catégorisées en deux groupes : celles qui fournissent une cartographie entre espaces de grande et de faible dimensions (s'apparentant ainsi à de l'extraction de caractéristiques), et celles donnant uniquement une visualisation (approximation par

mesure de distance dans un espace Euclidien). Les transformations linéaires montrent leurs limites lorsque les données ne sont pas homogènes, donc non linéaires. Ce qui entre alors en compte est la structure locale, interne des données : il s'agit de la distance le long de la variété, appelée distance géodésique, calculée comme la longueur du chemin le plus court entre deux points (Figure 14).

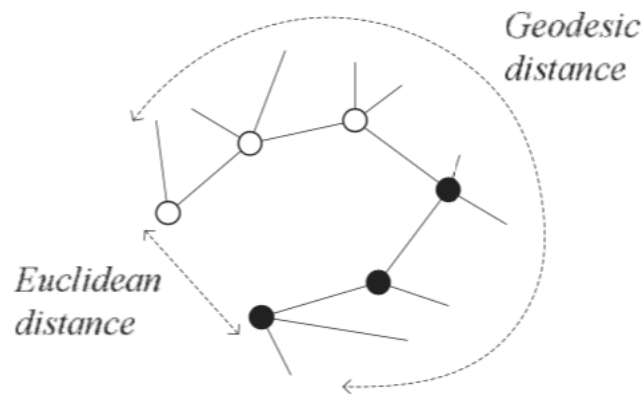


Figure 14. Tiré de E. Alpaydin, "Introduction to Machine Learning", 2e édition, MIT Press, 2010.

La distance géodésique est calculée le long de la variété, par opposition à la distance Euclidienne. Pour deux points non proches, on doit passer par un certain nombre de points intermédiaires, la distance géodésique est donc celle le long de la variété, elle est approximée par la somme des distance Euclidiennes entre les points intermédiaires.

Par exemple, un algorithme dénommé Isomap, prend en compte ces distances géodésiques, par un positionnement multidimensionnel (Multidimensional scaling ou MDS), après avoir calculé la distance entre les plus proches voisins. Ce MDS est un ensemble de techniques explorant les similarités dans les données. L'exemple le plus connu est celui du « swiss roll » ou « rouleau suisse » (Figure 15). Avec cet algorithme, même pour l'étude de la structure locale des données, on conserve la structure globale.

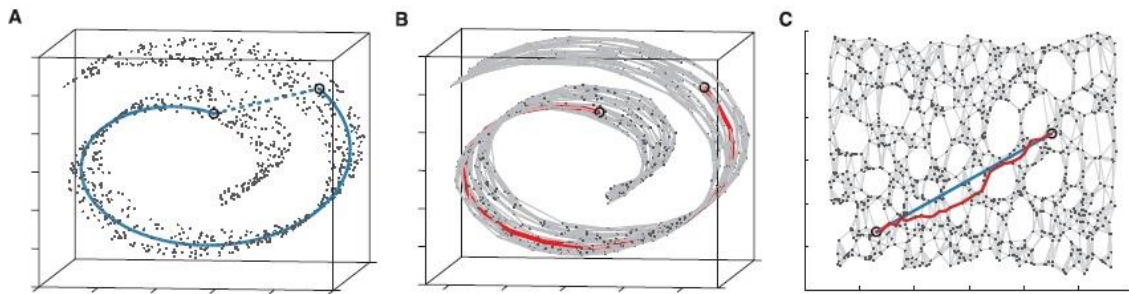


Figure 15. Tiré de (6). La distance géodésique finale, après réduction de dimension, est représentée en rouge, à la différence de la distance euclidienne en bleu.

Un autre type d'algorithme souvent employé est l'algorithme t-SNE, pour « t-distributed stochastic neighbor embedding ». Il s'agit d'un algorithme de visualisation. Sur la base d'une distribution de probabilité (selon la loi t de Student), il construit une nouvelle représentation de données de telle sorte que les données proches dans l'espace original aient une probabilité élevée d'avoir des représentations proches dans le nouvel espace de faible dimension. A l'inverse, les données éloignées dans l'espace original ont une probabilité faible d'avoir des représentations proches dans le nouvel espace. Cette opération de réduction de dimension, s'appelle « plongement » ou « intégration » (« embedding » en anglais). Il s'agit d'une recherche de minimum local, pas global, la structure globale étant facilement « perdue ». Ci-contre (Figures 16 et 17), un exemple d'application à la base de données MNIST, qui est une base de chiffres écrits à la main pour tester la reconnaissance de l'écriture manuscrite.



```

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2
3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3
4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4
5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5
6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6
7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7
8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8
9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9

```

Figure 16. Tiré de [https://fr.wikipedia.org/wiki/Base\\_de\\_donn%C3%A9es\\_MNIST](https://fr.wikipedia.org/wiki/Base_de_donn%C3%A9es_MNIST), depuis <http://yann.lecun.com/exdb/mnist/>

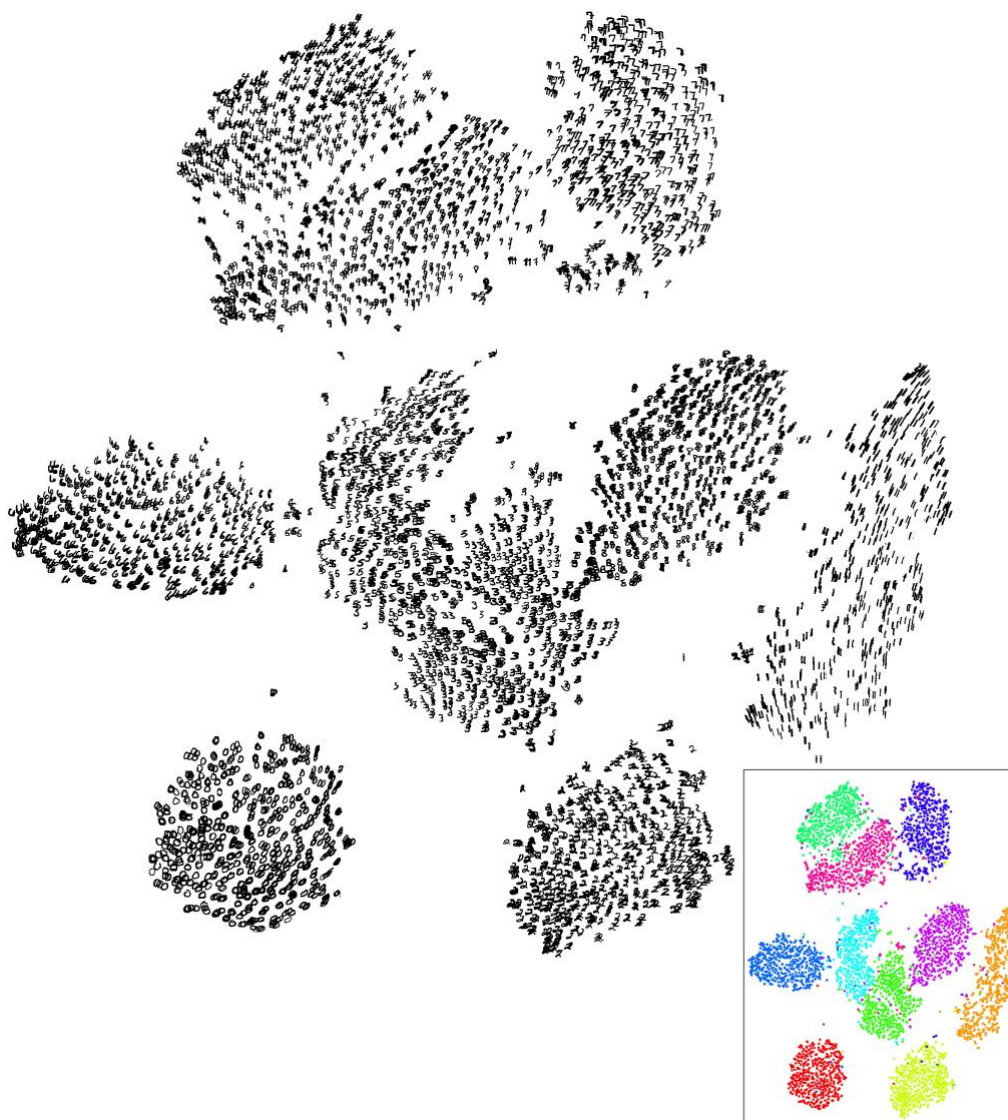


Figure 17. Dans cet exemple d'application d'un t-SNE à la base de données MNIST (en haut, chiffres de 0 à 10 écrits à la main), le résultat permet d'obtenir différents clusters séparant les chiffres de valeurs différentes (en bas, avec possibilité de différenciation par couleur). Tiré de <https://openclassrooms.com/fr/courses/4379436-explorez-vos-donnees-avec-des-algorithmes-non-supervises/4445116-decouvrez-une-variete-qui-favorise-la-structure-locale>

Dans notre étude, nous avons employé un algorithme de réduction de dimensionnalité proche du t-SNE, appelé UMAP pour « Uniform Manifold Approximation and Projection » (7). Il est basé sur l'analyse des variétés et prend des idées de l'analyse de données topologiques. Il cherche à apprendre la structure des variétés d'une base de données, et trouver une intégration en faible dimension qui préserve la structure topologique essentielle de la variété. Cet algorithme peut être utilisé tant en mode supervisé que non supervisé.

Il est fondé sur trois hypothèses :

- La base de données est uniformément distribuée sur la variété riemannienne : la géométrie riemannienne est la géométrie des espaces courbes. La variété riemannienne est une variété différentielle possédant une métrique appelée métrique riemannienne, permettant de calculer le produit scalaire de deux vecteurs tangents à la variété en un même point. Ainsi, il s'agit d'un espace courbe généralisant les courbes (de dimension 1) ou les surfaces (de dimension 2) à une plus grande dimension  $n$  quelconque, sur laquelle il est possible d'effectuer des calculs de longueurs ;
- La métrique riemannienne est localement constante (ou peut être approximée comme telle) ;
- La variété riemannienne est un espace localement connexe.

Par conséquent, il est possible de modéliser la variété avec une structure topologique floue. Pour rappel, la logique floue est une forme de logique multi-valuée, qui consiste à remplacer la valeur de vérité d'une proposition à choisir entre « vrai » et « faux » par un degré de vérité, par exemple un réel entre 0 et 1, ou une notation de 0 à 20.

L'intégration/le plongement se fait en recherchant une projection de faible dimension des données ayant la structure topologique floue équivalente la plus proche possible de celle de l'espace de grande dimension. Cette intégration peut être optimisée, en

utilisant des méthodes connues sous le nom de recherche approximative stochastique des (k) plus proches voisins, et la méthode de descente de gradient stochastique avec échantillonnage négatif.

Un mot sur les k plus proches voisins (« k-Nearest-Neighbors » ou k-NN) : c'est une méthode supervisée non paramétrique. Considérant une nouvelle entrée x, on prend en compte les k échantillons d'apprentissage dont l'entrée est la plus proche de x (Figure 18).

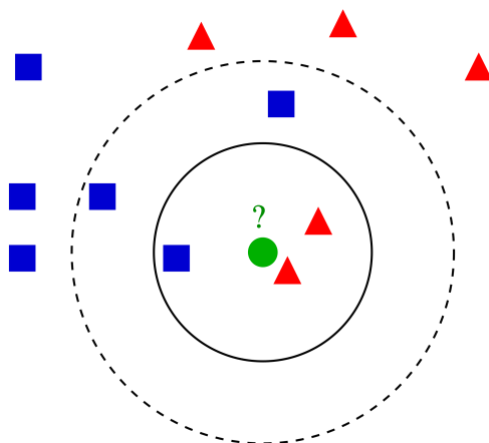


Figure 18. Tiré de Wikipédia, Antti Ajanki AnAj [CC BY-SA]. Exemple de classification k-NN. L'échantillon de test (cercle vert) pourrait être classé soit dans la première classe de carré bleu ou la seconde classe de triangles rouges. Si  $k = 3$  (cercle en ligne pleine) il est affecté à la seconde classe car il y a deux triangles et seulement un carré dans le cercle considéré. Si  $k = 5$  (cercle en ligne pointillée) il est assigné à la première classe (3 carrés face à deux triangles dans le cercle externe).

Reprenons avec UMAP. Un exemple est donné (<https://umap-learn.readthedocs.io/en/latest/supervised.html>) pour l'exploration de la base de données « Fashion-MNIST » issue des recherches sur le site web Zalando. Cette base contient les images d'objets de mode (robes, manteaux, chaussures, etc...), qui sont des images complexes, à la différence de la base MNIST classique (Figure 19).

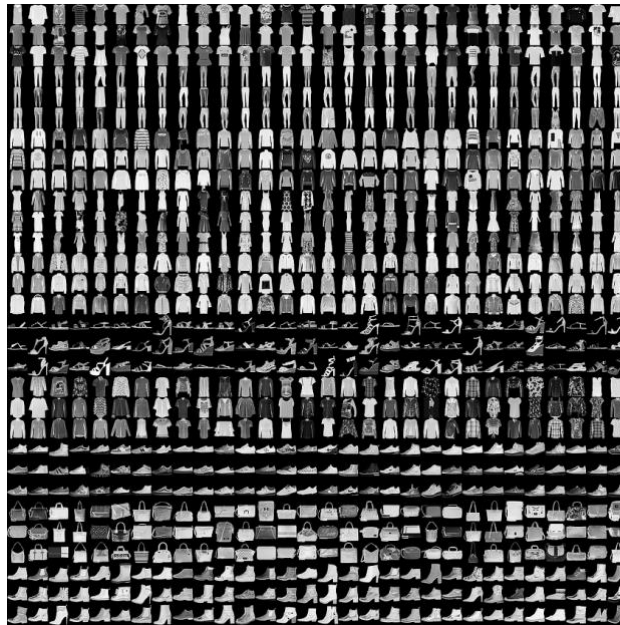


Figure 19. Tiré de <https://github.com/zalandoresearch/fashion-mnist>

Dans cet exemple, en mode non supervisé, en 1 minute et 26 secondes, la base de données constituée de 70000 points dans un espace à 784 dimensions est traitée et donne l'intégration suivante sur un espace à deux dimensions (Figure 20).

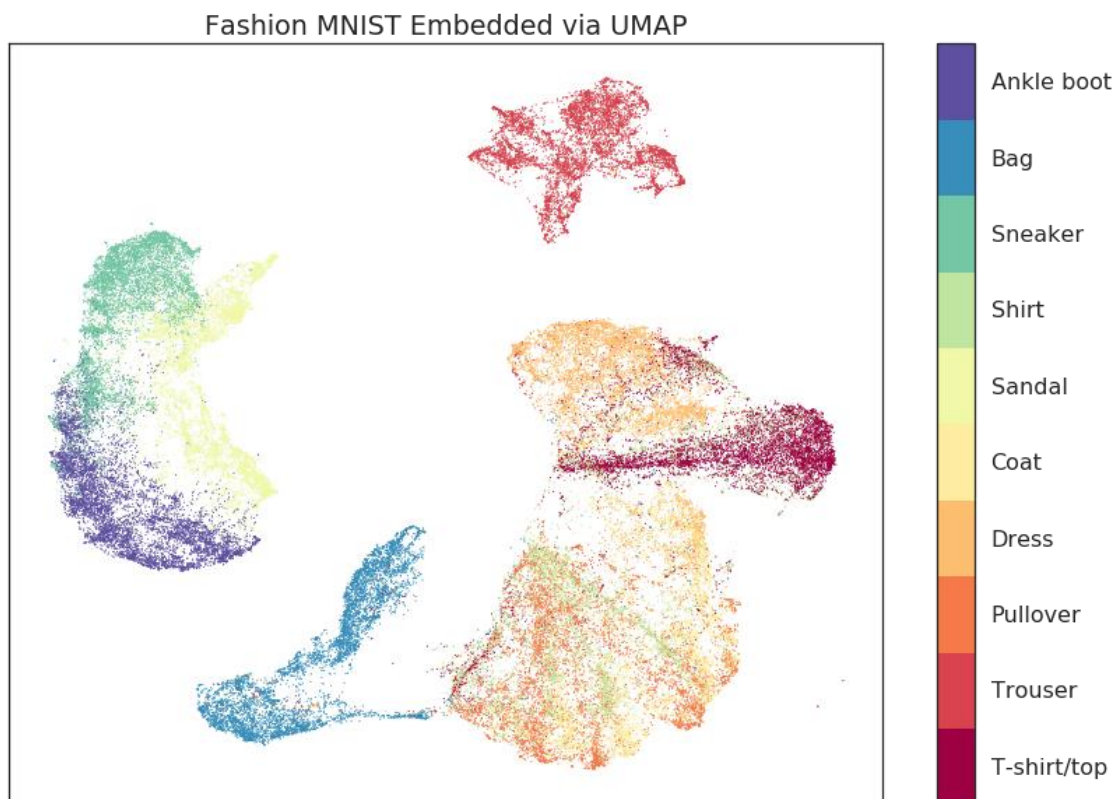


Figure 20. Tiré de (8). Résultat UMAP non supervisé sur la base de données Fashion MNIST.

On peut voir qu'un certain nombre de classes est défini, et que la structure globale est préservée (séparation des pantalons et chaussures des t-shirts, manteaux et robes). La séparation entre classes est cependant imparfaite.

En employant une réduction de dimension supervisée, puisque les étiquettes de sortie sont connues (classes = types d'articles), on obtient en un temps légèrement plus long (2min 45s, Figure 21).

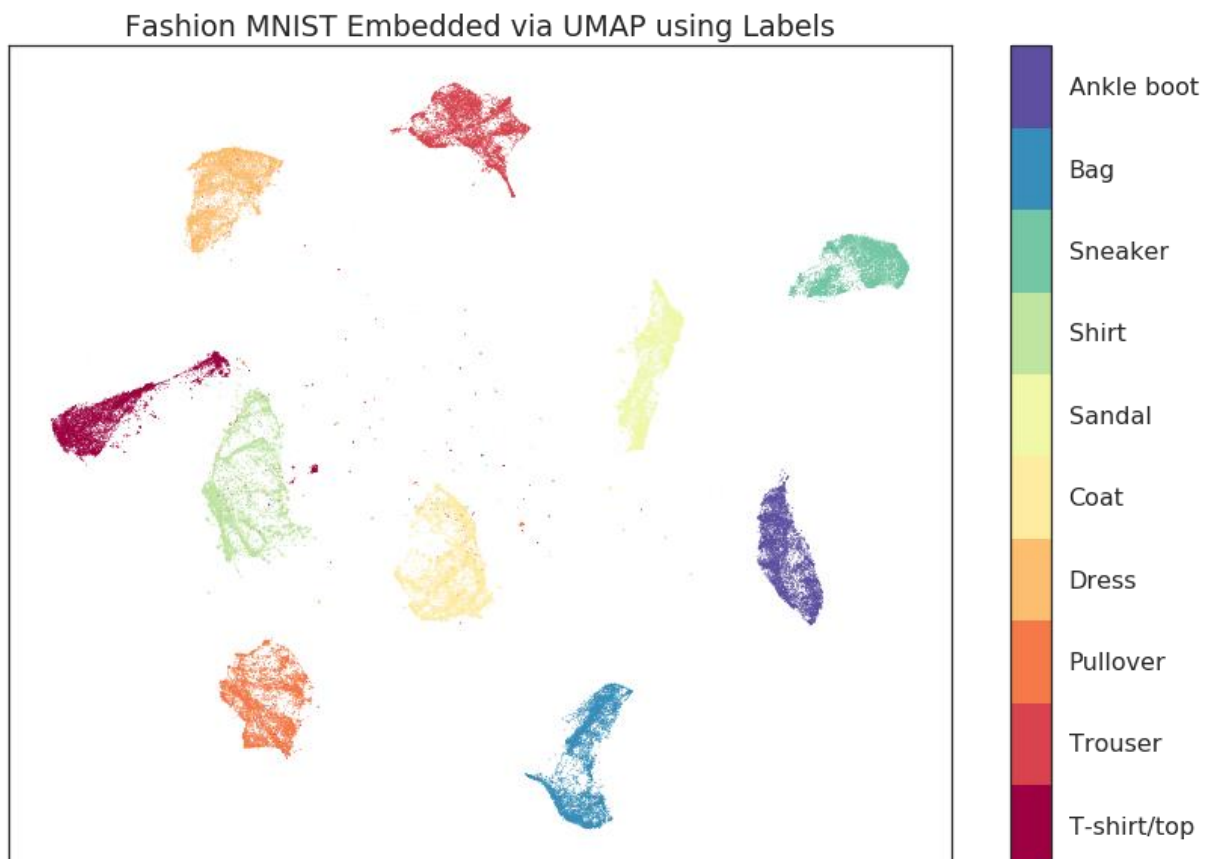


Figure 21. Tiré de <https://umap-learn.readthedocs.io/en/latest/supervised.html#using-labels-to-separate-classes-supervised-umap>. Application supervisée de UMAP sur Fashion MNIST.

On a ainsi des classes proprement séparées, avec respect des structures locale comme globale.

Cet exemple sert à démontrer la performance de cet algorithme dans la classification.

Par rapport aux algorithmes t-SNE, UMAP présente divers avantages : il est plus rapide ; il capture mieux la structure globale (comme vu dans l'exemple ci-dessus) ; il

n'est pas seulement un algorithme de visualisation (comme nous avons pu le voir il peut être utilisé dans le prétraitement et la classification en apprentissage automatique) ; il est construit sur des bases mathématiques et théoriques solides. Il s'agit cependant d'une technique très récente (introduite en 2018) qui doit encore faire ses preuves en médecine, mais apparaît très prometteuse.

Il existe des avantages théoriques par rapport au deep learning (supervisé), en médecine : les réseaux de neurones sont souvent très « gourmands » en données d'entrée, d'où des difficultés de généralisation à des pathologies plus rares, et un allongement du temps d'entraînement. De plus, il résulte du nombre important de couches « cachées », d'un effet dit « boîte noire », c'est-à-dire que leur fonctionnement n'est pas toujours facilement compris et explicite. A la différence, UMAP est un algorithme ouvert, dont on peut comprendre les étapes et les paramètres, rapide, et potentiellement plus apte à traiter des échantillons de données moins larges que le deep learning. Là où l'algorithme de deep learning classe sur la base de données d'apprentissage étiquetées sans permettre de visualiser les zones d'incertitude « entre les classes », les techniques de Manifold learning vont permettre de définir des classes sur la base de densités de probabilités (structure interne, en apprentissage non supervisé), en deux ou trois dimensions (axes  $x$ ,  $y$  +/-  $z$ ), avec caractérisation d'un continuum tenant compte de la variabilité de la base d'apprentissage. Par exemple, un algorithme de deep learning assignera à toutes les échographies hépatiques F0 l'étiquette « sujet sain » tandis qu'une analyse en manifold permettra d'identifier au sein de cette classe F0 un sous-groupe d'individus avec des modifications d'imagerie proches du stade de la fibrose débutante (F1).

Cette représentation constitue un référentiel constant, vérifiable. Une nouvelle entrée passant par l'algorithme, se verra ainsi localisée dans une approche basée atlas, sur une variété Riemanienne permettant au plus près de prédire l'évolutivité d'un

processus pathologique. Cette approche est particulièrement intéressante dans les applications cliniques, permettant d'estimer le stade de la pathologie, voire son potentiel évolutif si l'entrée se situe entre deux classes. Dans notre cas, l'existence d'une évolutivité entre les stades anatomopathologiques de fibrose, décrits par le score METAVIR, constitue un bon exemple en théorie.

Les inconvénients notables sont l'absence de signification spécifique des dimensions de l'espace d'intégration UMAP, comparativement aux algorithmes linéaires (PCA : variance prise en compte), mais ce problème est également retrouvé avec le t-SNE. UMAP peut aussi avoir tendance à trouver une structure de variété là où il n'en existe pas, notamment dans le bruit d'une base de données, d'où la nécessité de préparation des données, notamment en cas d'échantillons d'entrée de petite taille. Il faut enfin garder à l'esprit que cet algorithme représente avec précision la structure interne ou locale de la base de données, et mieux la structure globale que les autres algorithmes usuellement employés ; cependant, si la structure globale est l'objet d'intérêt, d'autres algorithmes sont plus indiqués pour effectuer la réduction de dimension.

### **Atlas topologique**

Il est nécessaire de terminer avec la définition d'atlas topologique : il s'agit de la représentation de la variété, constituée des différents graphes ou « cartes » (« charts » en anglais) la décrivant, chacun correspondant à une région de l'atlas. L'exemple le plus simple à appréhender par analogie, est celui de considérer le globe terrestre comme une variété : l'atlas est la famille de cartes locales qui recouvrent la variété « Terre », donc sa « surface ».

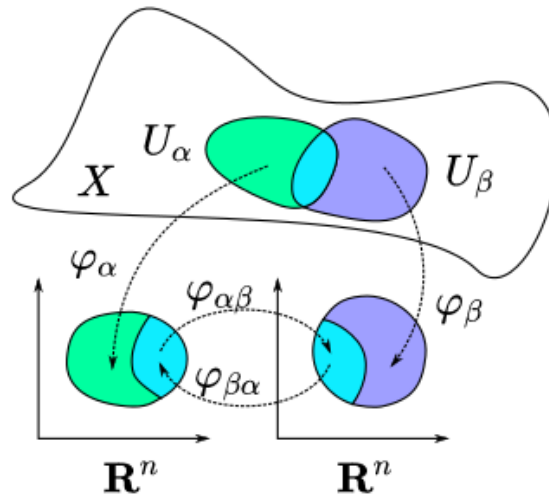


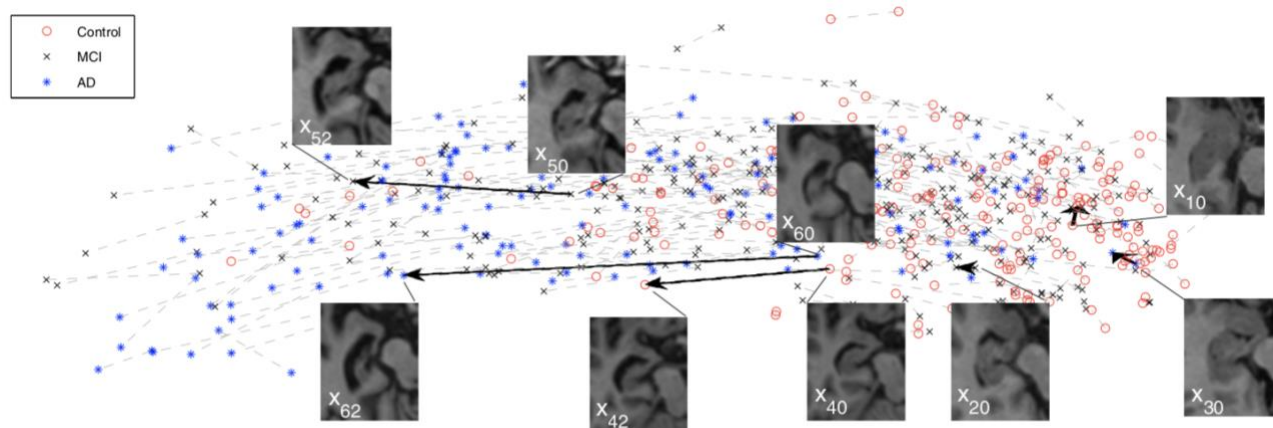
Figure 22. Tiré de Wikipédia, [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/06/Two\\_coordinate\\_charts\\_on\\_a\\_manifold.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/06/Two_coordinate_charts_on_a_manifold.svg). Illustration des cartes de transitions.

Dans la figure 22, deux cartes sont représentées dans leur espace d'origine  $X$ , et en deux dimensions dans l'espace Euclidien. On s'aperçoit que les deux se chevauchent (phénomène d'« overlapping »). L'exemple illustratif donné sur ce lien, toujours en prenant l'analogie avec la Terre, est de considérer  $U_\alpha$  comme l'Europe,  $U_\beta$  comme la Russie, alors la zone de transition entre les deux peut être interprétée comme la partie européenne de la Russie. Cela nous permet de mieux appréhender la visualisation en clusters donnée sur les cartes de densité de probabilité, espaces en deux (ou trois) dimensions résultant de l'application de l'algorithme UMAP sur notre espace de grande dimension.

La notion d'atlas issus de l'analyse de variété, a été appliquée ces dernières années à l'imagerie médicale, plus particulièrement en neuroradiologie, pour ce qui nous intéresse dans les domaines de segmentation d'images et de la classification. On peut prendre comme exemple l'identification de biomarqueurs radiologiques par application du manifold dans la maladie d'Alzheimer, en citant les travaux de Wolz et al(9) : en projetant dans un espace de faible dimension (2D) les données extraites des IRM cérébrales de patients sains, présentant un déclin cognitif modéré et une maladie d'Alzheimer, une cartographie de classification a été obtenue. Pour ces mêmes

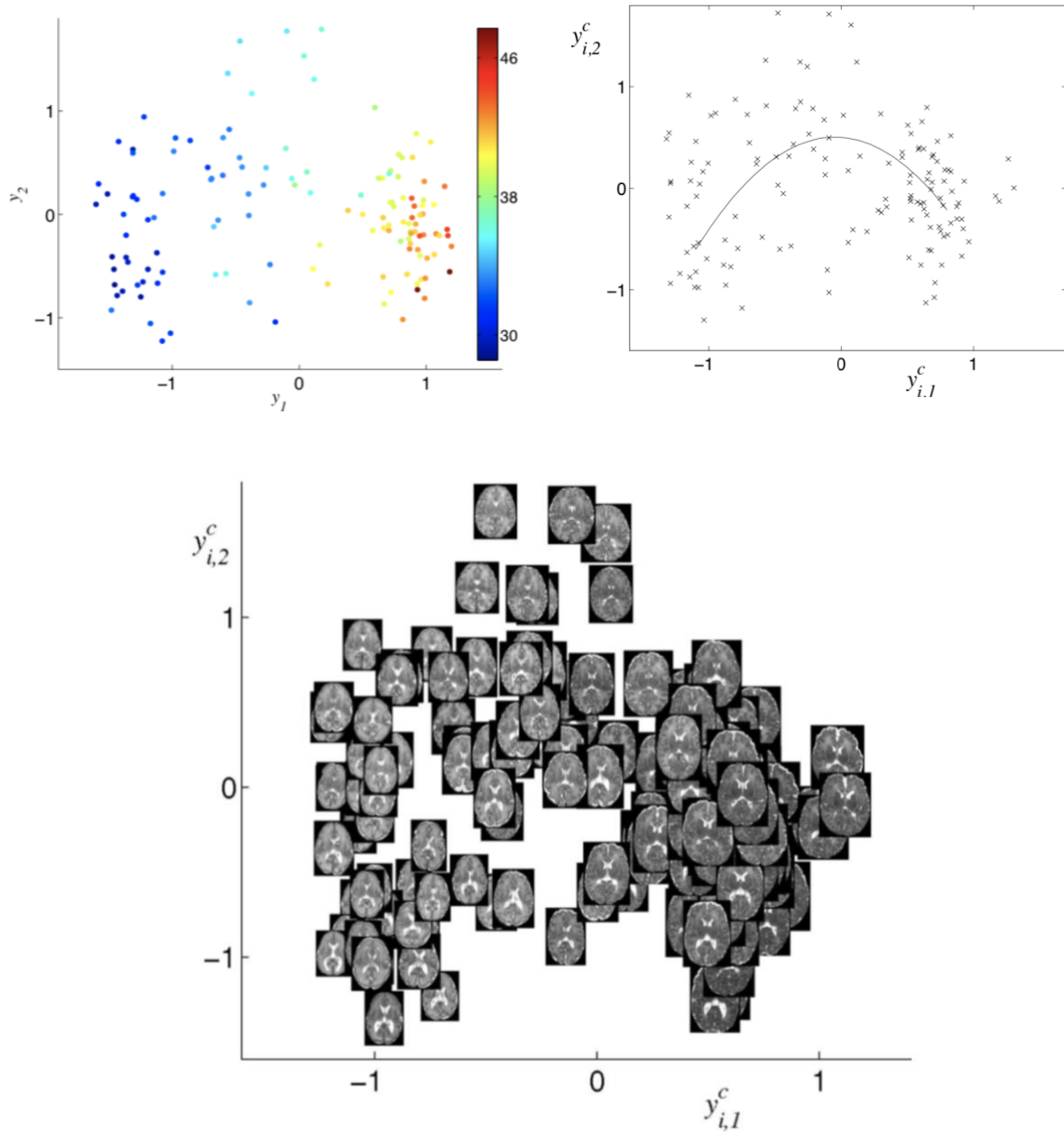


patients, un suivi longitudinal a été réalisé, afin d’observer les modifications structurelles de l’hippocampe, constituant les données d’entrée de l’algorithme d’apprentissage de variété. Est ainsi apparue la notion de « trajectoire », en estimant les distances entre les points des trois sous-groupes de patients projetés sur la carte 2D dans leur suivi, permettant d’observer l’évolution des caractéristiques de la maladie chez un même patient au fil du temps (Figure 23).



*Figure 23. Tiré de (9). Trajectoires des patients entre l’IRM de référence et l’évaluation à 24 mois (MCI : Mild Cognitive Impairment : déclin cognitif modéré ; AD : Alzheimer’s Disease).*

Un autre exemple (figure 24) est celui de l’application à l’étude du développement du cerveau néonatal, comme proposé par Aljabar et al(10). En étudiant les images IRM du cerveau fœtal puis post-natal, à partir de l’extraction de caractéristiques représentées secondairement sur un manifold 2D, se dessine une trajectoire en fonction de l’âge de réalisation de l’IRM.



*Figure 24. Tiré de (10). Projection en 2D de la distribution des images IRM cérébrales fœtales et post-natales, avec dessin d'une trajectoire entre images en fonction de l'âge (représenté en échelle de couleur).*

Ces travaux ont permis de réaliser des atlas 4D du développement du cerveau néonatal, présentés dans les travaux de Serag et al(11).

## APPLICATION DU MACHINE LEARNING A L'IMAGERIE HEPATIQUE – ETAT DE L'ART

L'application d'algorithmes à l'étude des pathologies hépatiques, notamment sur la base de l'imagerie médicale, n'est pas nouvelle. Depuis l'apparition des différentes modalités (échographie, tomodensitométrie TDM, imagerie par résonance magnétique IRM...) dans la pratique de l'imagerie médicale, la description des aspects normaux et pathologiques a été bien étudiée et décrite, sur la base des variations de forme et d'intensité de signal visualisées sur les images radiologiques.

En prenant l'exemple de la fibrose hépatique, il est connu depuis longtemps qu'au stade ultime qu'est la cirrhose, le foie va subir d'importantes modifications de sa morphologie, de sa texture et de son architecture par rapport au foie sain. D'un foie homogène aux contours lisses, apparaissent dans les stades de la maladie une dysmorphie avec hypotrophie du foie droit et hypertrophie du foie gauche, des contours grossiers, irréguliers puis bosselés, une hétérogénéité d'abord microscopique puis macroscopique altérant la structure du parenchyme, qui vont caractériser la cirrhose au stade le plus évolué. Ces anomalies peuvent être appréciées par l'échographie (12–15).

Parallèlement, les techniques informatiques se sont développées, et les méthodes d'apprentissage automatique des données ont fait leur apparition. Il n'a pas fallu longtemps pour que la discipline du traitement d'images, s'intéresse à l'analyse d'images médicales. Les algorithmes employés relèvent principalement de la classification par apprentissage supervisé (machines à support de vecteur ou « support vector machine » SVM ; forêts aléatoires), mais surtout du deep learning (16), notamment avec le développement des CNN. Les applications de ce type de

réseaux de neurones artificiels, parfois combinés à d'autres algorithmes, sont larges, comme le décrivent Zhou et al (17) :

- Détection de lésions hépatiques : lésions bénignes, tumeurs
- Stadification de la maladie hépatique : fibrose, stéatose
- Évaluation et classification de lésions hépatiques bénignes et malignes
- Segmentation du foie et de ses structures vasculaires ; volumétrie
- Prédiction de la réponse au traitement : carcinome hépatocellulaire
- Évaluation de la qualité des images

Pour ce qui concerne la classification des stades de la fibrose hépatique, la plupart des articles cherchent à différencier le foie sain de la cirrhose, étape ultime de l'évolution des hépatopathies chroniques.

Récemment, deux papiers de la même équipe, employant l'analyse d'images TDM(18) et IRM(19), se sont penchés sur la corrélation avec les différents stades anatomopathologiques de fibrose selon le score METAVIR, avec de bons résultats, meilleurs pour l'IRM après injection de produit de contraste gadoliné hépato-spécifique à la phase hépato-biliaire. Dans le même registre, une étude cette année a analysé les caractéristiques de radiomique sur la même technique d'IRM avec injection à la phase hépato-biliaire(20).

Plusieurs études, souvent publiées dans des revues de la littérature informatique ou mathématique, se sont intéressées à l'étude de la fibrose hépatique et/ou la cirrhose en recueillant des paramètres issus d'explorations échographiques, parfois associés à l'élastographie. Certaines d'entre elles se sont penchées sur l'analyse de texture, quelques-unes sur l'analyse des contours. On peut citer en exemples, les travaux suivants :

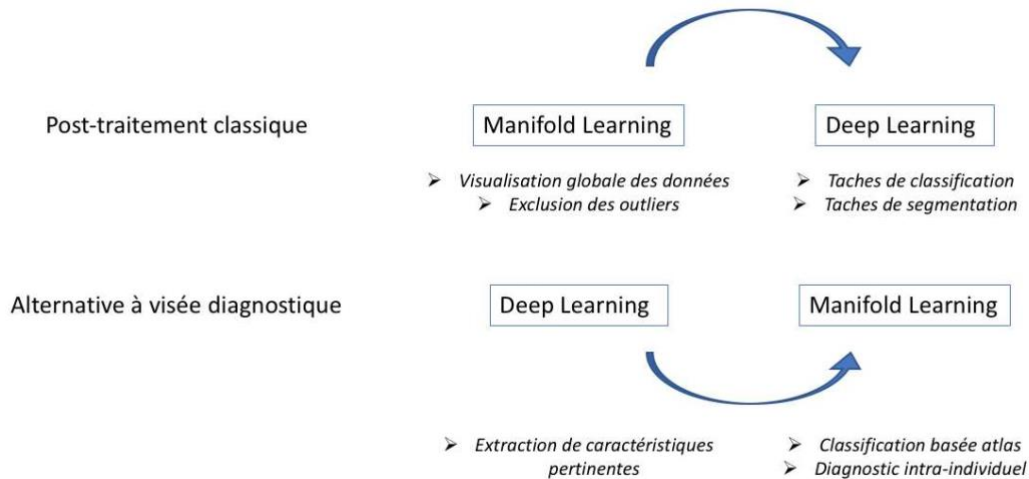
- Bharti et al (16) ont réalisé une revue des différentes méthodes d'apprentissage automatique employées dans la littérature pour caractériser les maladies chroniques du foie en échographie, prenant en compte l'évaluation des hépatites, de la stéatose et de la cirrhose. Peu d'études ont réellement étudié la fibrose. La plupart ont employé l'analyse de texture et notamment les GLCM pour l'extraction de caractéristiques ; la classification était principalement réalisée à l'aide des réseaux de neurones, puis des SVM.
- Zhang et al (21) ont comparé la fibrose (stades F1 à F3) à la cirrhose (F4), excluant les patients sains (F0), sur la base de paramètres morphologiques hépatiques et extra-hépatiques (ascite, épaisseur de la rate) et doppler (artériel, portal), à l'aide d'un réseau de neurones, entraîné par rétro-propagation de l'erreur. L'analyse des contours n'était cependant pas un paramètre significativement discriminant.
- Salca et al(22), Zhou et al(23), Cao et al(24) ont employé des méthodes d'extraction basées sur l'analyse de textures, puis en utilisant des classifieurs linéaires (Fisher, SVM) ou par méthode de votes (Kernel Fischer Discriminant, avec une bonne précision(22,24). Aucune distinction entre les stades de fibrose n'a cependant été faite dans ces études.
- D'Souza et al ont récemment créé un modèle expérimental de fibrose hépatique chez le rat (25), et recherché des radiomiques sur la base de l'étude échographique en mode B afin de différencier fibrose non significative (stades F0 et F1) et fibrose significative (F2 à F4). En prenant 4 à 8 ROI dans le parenchyme hépatique, les auteurs ont mesuré automatiquement par logiciel l'intensité, l'hétérogénéité, l'anisotropie et l'index hépato-rénal, utilisant une analyse de variance (ANOVA) puis une régression logistique multiparamétrique.

- Li et al(26) ont récemment développé un modèle multiparamétrique de radiomiques issus d'images échographiques pour la fibrose, l'activité et la stéatose, qu'ils ont appelé « ultrasomiques ». Ils ont employé trois catégories de radiomiques : conventionnelles (statistiques de premier ordre, analyse de texture, ondelettes) ; analyse de radiofréquence ; analyse après injection de produit de contraste échographique. Les auteurs ont comparé plusieurs classifieurs utilisés en machine learning, certains donnant de meilleurs performances (boosting adaptatif ou AdaBoost, forêts aléatoires, SVM) par rapport à d'autres (arbres de décision, régression logistique, réseaux de neurones). Le modèle multiparamétrique final obtenait de meilleurs performances d'AUROC par rapport aux autres techniques isolées d'évaluation des radiomiques, notamment pour détecter la fibrose significative (METAVIR  $\geq$  2).

En dehors de l'imagerie médicale, la réduction de dimension appliquée au foie pour la classification, sur la base d'algorithmes de manifold type t-SNE, a pu être employée en génomique et transcriptomique pour l'étude des caractéristiques cellulaires du foie. Le manifold permet de définir des clusters en 2D représentant les populations cellulaires, les plus proches étant celles avec un transcriptome similaire, considérant l'étude de l'environnement immunitaire du foie(27–29).

Le rationnel de notre étude est de tester un algorithme de réduction de dimension sur de l'imagerie hépatique, dans le but de tester la possibilité de récupérer la structure histologique dans un espace statistique permettant de mieux comprendre l'évolution de la fibrose hépatique. Premièrement, en se focalisant sur l'échographie, qui est le premier examen d'imagerie réalisé dans l'étude des hépatopathies, non irradiant et ne nécessitant pas d'injection de produit de contraste. D'autre part, en se servant de la

réduction de dimension non linéaire, avec l'algorithme récent UMAP. Enfin, en ayant une approche plus tournée vers la pratique médicale, en proposant une classification basée « atlas », nous semblant plus adaptée à la description des pathologies évolutives, dont fait partie la fibrose hépatique (Figure 25).



*Figure 25. Schéma de l'application de l'apprentissage automatique pour notre étude : à l'inverse des méthodes usuellement employées, qui passent par une couche « cachée » de réduction de dimension par Manifold learning, avant analyse en deep learning, nous avons débuté par une segmentation à l'aide des réseaux de neurones afin d'extraire des caractéristiques sur la base de l'analyse de texture, pour ensuite appliquer l'algorithme de manifold.*

## BIBLIOGRAPHIE PARTIE I

1. Soffer S, Ben-Cohen A, Shimon O, Amitai MM, Greenspan H, Klang E. Convolutional Neural Networks for Radiologic Images: A Radiologist's Guide. *Radiology*. 2019 Mar;290(3):590–606.
2. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015 May;521(7553):436–44.
3. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In: Navab N, Hornegger J, Wells WM, Frangi AF, editors. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2019 Sep 10]. p. 234–41. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24574-4\\_28](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24574-4_28)
4. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1973 Nov;SMC-3(6):610–21.
5. Kalyan K, Jakhia B, Lele RD, Joshi M, Chowdhary A. Artificial Neural Network Application in the Diagnosis of Disease Conditions with Liver Ultrasound Images. *Adv Bioinforma*. 2014;2014:1–14.
6. Tenenbaum JB. A Global Geometric Framework for Nonlinear Dimensionality Reduction. *Science*. 2000 Dec 22;290(5500):2319–23.
7. McInnes L, Healy J, Melville J. UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction. *ArXiv180203426 Cs Stat* [Internet]. 2018 Feb 9 [cited 2019 Sep 10]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1802.03426>
8. McInnes L, Healy J, Saul N, Großberger L. UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection. *J Open Source Softw*. 2018 Sep 2;3(29):861.
9. Wolz R, Aljabar P, Hajnal JV, Rueckert D. Manifold Learning for Biomarker Discovery in MR Imaging. In: Wang F, Yan P, Suzuki K, Shen D, editors. *Machine Learning in Medical Imaging* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cited 2019 Oct 3]. p. 116–23. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-15948-0\\_15](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-15948-0_15)
10. Aljabar P, Wolz R, Srinivasan L, Counsell SJ, Rutherford MA, Edwards AD, et al. A Combined Manifold Learning Analysis of Shape and Appearance to Characterize Neonatal Brain Development. *IEEE Trans Med Imaging*. 2011 Dec;30(12):2072–86.
11. Serag A, Aljabar P, Ball G, Counsell SJ, Boardman JP, Rutherford MA, et al. Construction of a consistent high-definition spatio-temporal atlas of the developing brain using adaptive kernel regression. *NeuroImage*. 2012 Feb;59(3):2255–65.
12. Choong C-C, Venkatesh SK, Siew EPY. Accuracy of Routine Clinical Ultrasound for Staging of Liver Fibrosis. *J Clin Imaging Sci*. 2012 Sep 25;2:58.
13. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology*. 1989 Aug;172(2):389–92.
14. Ferral H, Male R, Cardiel M, Munoz L, Quiroz y Ferrari F. Cirrhosis: Diagnosis by liver surface analysis with high-frequency ultrasound. *Gastrointest Radiol*. 1992 Dec;17(1):74–8.
15. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe Liver Fibrosis or Cirrhosis: Accuracy of US for Detection—Analysis of 300 Cases. *Radiology*. 2003 Apr;227(1):89–94.
16. Bharti P, Mittal D, Ananthasivan R. Computer-aided Characterization and Diagnosis of Diffuse Liver Diseases Based on Ultrasound Imaging: A



- Review. *Ultrason Imaging*. 2017 Jan;39(1):33–61.
17. Zhou L-Q, Wang J-Y, Yu S-Y, Wu G-G, Wei Q, Deng Y-B, et al. Artificial intelligence in medical imaging of the liver. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 14;25(6):672–82.
18. Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, Abe O, Kiryu S. Deep learning for staging liver fibrosis on CT: a pilot study. *Eur Radiol*. 2018 Nov;28(11):4578–85.
19. Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, Abe O, Kiryu S. Liver Fibrosis: Deep Convolutional Neural Network for Staging by Using Gadoteric Acid-enhanced Hepatobiliary Phase MR Images. *Radiology*. 2018 Apr;287(1):146–55.
20. Park HJ, Lee SS, Park B, Yun J, Sung YS, Shim WH, et al. Radiomics Analysis of Gadoteric Acid-enhanced MRI for Staging Liver Fibrosis. *Radiology*. 2019 Feb;290(2):380–7.
21. Zhang L, Li Q, Duan Y, Yan G, Yang Y, Yang R. Artificial neural network aided non-invasive grading evaluation of hepatic fibrosis by duplex ultrasonography. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012 Dec;12(1):55.
22. Salca V-E, Gordan M, Vlaicu A. A Multi-level Voting Scheme of Kernel Fisher Discriminant Classifiers for Liver Fibrosis Identification in Ultrasound Images. *PAMM*. 2011 Dec;11(1):861–2.
23. Zhou G, Wang Y, Wang W. Diagnosis of Hepatic Fibrosis by Ultrasonic Image Analysis. In: 2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology [Internet]. Macau, Macao: IEEE; 2012 [cited 2019 Sep 21]. p. 775–6. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6245235/>
24. Cao G, Shi P, Hu B. Liver fibrosis identification based on ultrasound images captured under varied imaging protocols. *J Zhejiang Univ Sci*. 2005 Nov;6B(11):1107–14.
25. D’Souza J, Sultan L, Hunt S, Schultz SM, Brice AK, Wood AKW, et al. B-mode ultrasound for the assessment of hepatic fibrosis: a quantitative multiparametric analysis for a radiomics approach. *Sci Rep*. 2019 Dec;9(1):8708.
26. Li W, Huang Y, Zhuang B-W, Liu G-J, Hu H-T, Li X, et al. Multiparametric ultrasomics of significant liver fibrosis: A machine learning-based analysis. *Eur Radiol*. 2019 Mar;29(3):1496–506.
27. MacParland SA, Liu JC, Ma X-Z, Innes BT, Bartczak AM, Gage BK, et al. Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations. *Nat Commun*. 2018 Dec;9(1):4383.
28. Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori J, Dora E, Henderson B, Taylor R, et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis using single-cell transcriptomics [Internet]. *Immunology*; 2019 Sep [cited 2019 Oct 3]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/766113>
29. Kaur S, Sehgal R, Shastry SM, McCaughan G, McGuire HM, Fazekas St de Groth B, et al. Circulating Endothelial Progenitor Cells Present an Inflammatory Phenotype and Function in Patients With Alcoholic Liver Cirrhosis. *Front Physiol*. 2018 May 22;9:556.

## **PARTIE II : ARTICLE SCIENTIFIQUE**

### **RESUME**

Yann TEYSSIER

### **INTERET DE LA REDUCTION DE DIMENSION POUR EVALUATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE EN ECHOGRAPHIE : APPROCHE RADIOMIQUE BASEE SUR LES CONTOURS DU FOIE**

**Objectif :** L'évaluation de la fibrose hépatique est un enjeu pour la prise en charge des hépatopathies chroniques. Le but était d'étudier la performance d'un modèle de réduction de dimension pour caractériser la fibrose hépatique significative, à partir de radiomiques extraits des contours du foie en échographie.

**Méthodes :** Dans cette étude rétrospective, 114 patients avec une biopsie hépatique pour hépatopathie ou une cirrhose cliniquement avérée, ont eu une échographie étudiant la surface du foie. Après segmentation du contour et extraction des radiomiques, les images ont été analysées par l'algorithme de réduction de dimension UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection) pour différencier fibrose non significative (groupe G0 = F0-1) et significative (G1 = F2-4) avec des cartes de densité de probabilité. Les résultats ont été comparés à l'analyse subjective d'un radiologue expert, à l'élastométrie Fibroscan® et à un logiciel d'analyse automatisée des contours, en estimant l'aire sous la courbe ROC (AUROC).

**Résultats :** 109 patients (G0 :  $n_0=56$  ; G1 :  $n_1=53$ ) ont été analysés avec UMAP. La précision de classification en apprentissage non supervisé avec réduction en 3

dimensions était de 67% (G0 : 69% ; G1 : 64%). L'AUROC était de 0,76, supérieure à l'interprétation de l'expert (0,67, p=0,02), non différente du Fibroscan® (0,8, p=0,483) et du logiciel (0,8, p=0,17).

**Conclusion :** La classification par réduction de dimension a des performances diagnostiques non différentes de l'état de l'art, proposant une approche basée atlas pouvant être augmentée de données non radiologiques, en vue de créer un outil prédictif de l'évolution de la fibrose hépatique.

**MOTS-CLÉS :** fibrose hépatique, machine learning, radiomique, réduction de dimension, UMAP, atlas, échographie

**FILIÈRE :** Médecine, spécialité Radiologie et Imagerie médicale

## ABSTRACT

Yann TEYSSIER

### NONLINEAR DIMENSIONALITY REDUCTION FOR ULTRASONOGRAPHIC HEPATIC FIBROSIS ASSESSMENT: A LIVER SURFACE-BASED RADIOMICS APPROACH

**Purpose:** Hepatic fibrosis assessment is a challenge for chronic liver disease medical care. The goal of this study was to investigate the performance of a dimensionality reduction model to assess significant hepatic fibrosis, based on radiomics extracted from ultrasonographic (US) images of liver surface.

**Methods:** In this retrospective study, 114 patients with a liver biopsy for liver disease or disorder, or a clinically diagnosed cirrhosis, had an US examination of the liver surface. After liver edge segmentation and radiomics extraction, images were analyzed using dimensionality reduction algorithm UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection) to distinguish non-significant (group G0 = F0-1) from significant fibrosis (G1 = F2-4), with probability density maps. Using area under receiver operating characteristic curve (AUROC) estimation, results were compared to the expert radiologist subjective reading, to transient elastography (Fibroscan®) and to a home software for automated surface irregularities assessment.

**Results:** 109 patients (G0:  $n_0=56$ ; G1:  $n_1=53$ ) were analyzed using UMAP. Using 3 dimensions reduction, global precision of unsupervised learning classification was 67% (G0: 69%; G1: 64%). AUROC was 0.76, better than the expert interpretation (0.67,  $p=0.02$ ), but not different from Fibroscan® (0.8,  $p=0.483$ ) or from the software (0.8,  $p=0.17$ ).

**Conclusion:** Dimensionality reduction classification allows performances that are not different from the state-of-the-art classification techniques. UMAP density maps establish an atlas to which non-radiologic data can be added, in order to develop a predictive tool of hepatic fibrosis evolution.

**Keywords:** ultrasonography, hepatic fibrosis, machine learning, radiomics, dimensionality reduction, UMAP, atlas

## INTRODUCTION

Hepatic fibrosis is a chronic liver disease, resulting from long-term injury, leading to chronic inflammation. Among the various causes of liver damage, chronic viral hepatitis (mainly hepatitis C HCV, over hepatitis B HBV), alcoholism and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are the most common ones. The response to this damage is accumulation of fibroblast and extracellular matrix, resulting in inflammatory lesions. Fibrosis is a reversible phenomenon if the cause is treated. If the aggression persists, it ends with liver parenchyma replacement by a scar tissue, formation of regenerative nodules surrounded by fibrotic septa and vascular architecture distortion, which define cirrhosis(1). Cirrhosis is accompanied with complications like liver function loss, hepatocellular carcinoma and increased mortality(1,2). Thus, fibrosis is an important characteristic to follow, being a major prognostic factor.

Liver biopsy is considered the gold-standard for liver histology assessment hence fibrosis staging, but it has some shortcomings: it is a costly and invasive procedure; there is a risk of severe complications about 0.5% and a mortality rate about 0.01%(3); sampling error can occur, because percutaneous biopsy only represents 1/50,000 of the liver, and there are inter- and intra-observer discrepancies. Fibrosis is assessed by histologic staging, METAVIR score being one of the most used scoring systems, describing 5 stages as follows: F0 no portal fibrosis; F1 portal fibrosis without septa (mild fibrosis); F2 portal fibrosis and few septa (moderate fibrosis); F3 numerous septa without cirrhosis (severe fibrosis); F4 cirrhosis(4). Significant fibrosis is defined by a METAVIR score  $\geq$  F2. Because of liver biopsy drawbacks, multiple non-invasive procedures have been developed in the past decades, which include clinical symptoms, biological tests and combination of serum markers consideration, along

with liver stiffness evaluation by transient elastography (Fibroscan ®)(5–10) or by magnetic resonance. All these techniques allow to avoid biopsy in some patients.

Meanwhile, radiologic modalities can also estimate fibrosis and cirrhosis. Ultrasonography (US) is the most commonly used for liver assessment, being safe, easily accessible and inexpensive, but its achievement and interpretation are subjective, operator-dependent. It is the first radiologic examination for following patients with chronic liver disease, being well recognized for hepatocellular carcinoma screening(11). Among the parameters assessed by US, liver surface irregularity explored using high frequency probes is a well-known criterion(12), that have high diagnostic accuracy for severe fibrosis and cirrhosis, but is less discriminant for lower degrees of fibrosis(13).

In parallel to the development of imaging techniques, advances occurred in artificial intelligence for image processing. Machine learning applications to medicine purposes began to emerge, with a particular interest in radiology. Deep learning, a subset of machine learning, has often been studied, notably with the development of artificial neural networks (ANN), including the most recent convolutional neural networks (CNN). Abdominal imaging, so liver imaging is one of the field of applications, for segmentation, detection and classification of lesions and chronic liver disease(14,15). Most of authors use texture analysis(16–18), to help extracting features from medical images, which are called radiomics(19,20).

One of the main issues in medical image analysis using machine learning algorithms, is the number of features one has to consider, which leads to a rapid increase of input dataset complexity, representing so many dimensions to compute. This problem is known as “the curse of dimensionality”. Some methods aim to reduce the high-dimensional space into two- or three-dimensional spaces, that are easier to

process(21). Non-linear dimensionality reduction includes manifold learning techniques, used to find low-dimensional structure hidden in high-dimensional data. They are mostly unsupervised learning algorithms. Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) is one of the most recent methods, and can be used for unsupervised as well as supervised learning tasks, to perform classification by clustering(22).

In this paper, we aim to evaluate the diagnostic performance of dimension reduction using UMAP to classify hepatic fibrosis based on liver surface analysis, after a CNN-based segmentation of ultrasonographic liver images. Unlike classical methods which use ANN with a hidden manifold layer, we suggest to first apply a deep learning algorithm, before using UMAP to get a classification atlas for hepatic fibrosis, then to compare the results with the subjective radiologist analysis, transient elastography and a homemade software for computer-aided detection (CAD) of liver irregularities(23).

## **METHODS**

### **Patients**

114 patients, with attested chronic liver disease or unexplained and persistent elevation of transaminases, were included in this retrospective monocentric study. 105 patients had a liver biopsy in the hepato-gastroenterology unit of the Grenoble-Alpes University Hospital, the remaining nine having a clinically confirmed cirrhosis. Liver biopsies were performed by two trained hepatologists after US examination, only one patient having a trans jugular biopsy because of hemostasis dysfunction. Fibrosis staging was assessed by an experimented pathologist, using the METAVIR scoring system from F0 to F4, and giving an equivalent scoring for non-viral etiologies. Data



were collected as part of a biological collection authorized by the Institutional Review Board and registered under the reference DC-2008-727.

Transient elastography was performed by the two trained hepatologists before biopsies. Results were expressed in kilopascals (kPa). Success rate was defined by the number of available measurements over total measures, between 5 and 10 were classically executed. To be valid, success rate had to be over 60%, and values ranging from 2.6 to 75kPa. Exam failure was defined after 10 attempts.

## **US protocol**

All patients underwent US liver surface analysis by a radiologist, using a 7.2 MHz probe from an Aplio ® (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) unit with automatic gain setting, between one and four hours after liver biopsy, or during hospitalization for the patients without biopsy. US cine loops of the right lobe were recorded by right lateral intercostal examination during one respiratory cycle, as liver biopsies were performed in this lobe. Left lobe was less scannable with reproducibility, and its liver capsule was not often parallel to the US probe, limiting its interpretation.

## **Image analysis**

### ***Region of interest (ROI) selection and subjective interpretation***

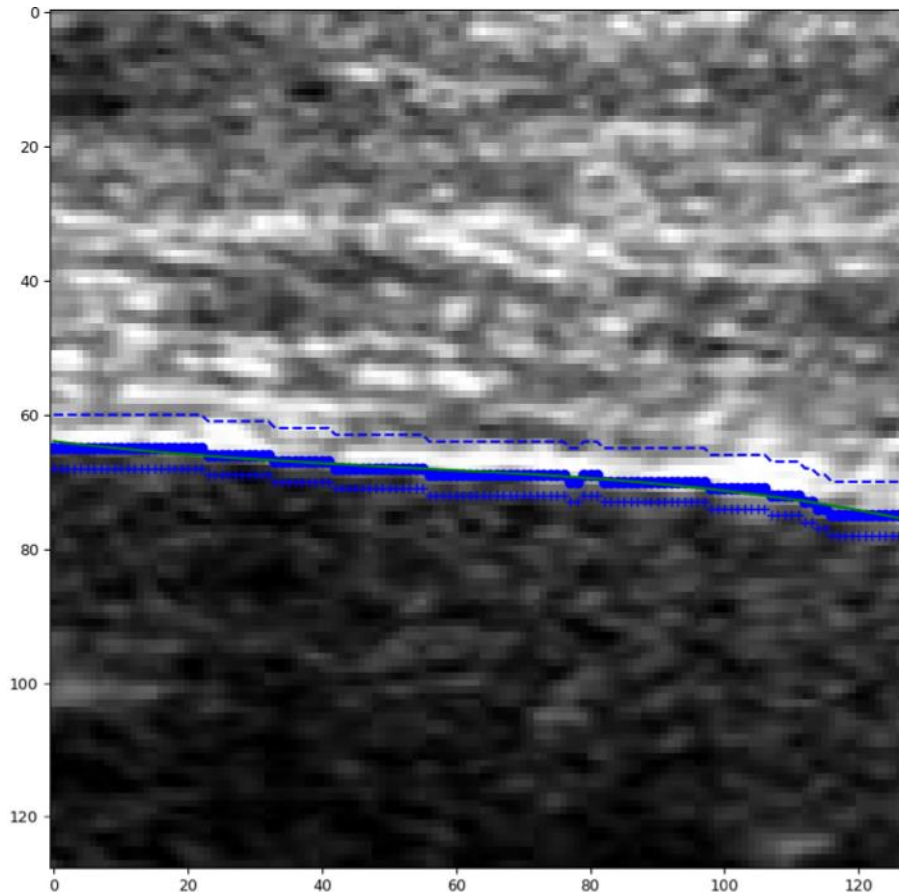
For each loop, a rectangular ROI comprising the liver capsule was selected, avoiding noisy artifacts as costal shadows, and choosing the ones where liver capsule was the most perpendicular to the US beam. Images were then interpreted by three radiologists: an expert in liver imaging, a general radiologist and a junior radiologist,

blinded to clinical condition and to histopathological assessment. They attributed a visual score ranging from 0 to 4: 0 for a smooth, thin and regular hyperechogenic surface; 1 for a nearly normal surface with some irregularities; 2 for intermediate; 3 for an irregular spotty surface; 4 for a totally irregular surface deformed by nodular architecture.

### ***Image segmentation***

The extracted ROIs were analyzed using algorithms. The images were first computed using the homemade software to automatically detect the liver surface. It is assimilable to a single dimension feature, being composed of a one-pixel-thick line, providing a simple segmentation on both sides of the liver surface. It applied a score ranging from 0% (smooth surface) to 100% (maximum irregularities).

In parallel, images were provided as input data for a CNN algorithm called U-Net, which has previously been well applied for biomedical images segmentation(24). Original images were resized to be 128 x 128 pixels each, and intensity rescaled from 256 to 64 gray levels. Segmentations were then applied on the original images to define the liver surface (Figure 1).



*Figure 1. Resized and rescaled image after liver surface segmentation using U-Net algorithm. Full line represents the surface after segmentation. Dashed lines represent the limits on both sides of the liver surface, for positioning the textural analysis patches.*

## **Feature extraction**

The second step was features (radiomics) extraction using texture analysis by gray-level co-occurrence matrices (GLCM), based on a scikit-learn module(25). It was applied on the U-Net segmented images. Five ROIs (patches) made up of eight pixels height and five pixels width were placed on the liver surface on each image. Matrices were computed using five distances ( $d \in \{1 - 5\}$  pixels) and two orientations ( $\theta \in \{0^\circ; 90^\circ\}$ ) for every patch. Giving one distance in one orientation, 5 types of radiomics were extracted for each patch: contrast, dissimilarity, homogeneity, energy and correlation. This operation was repeated for all five distances and for each of the two directions.

The result was extraction of a total of  $(5 \times 5 \times 2 \times 5 \times N_i)$  radiomics,  $N_i$  being the total image number for each loop (i.e. for each patient).

### ***Nonlinear dimensionality reduction***

All patches were processed using UMAP algorithm, to help getting a 3-dimensional (3D) and a 2-dimensional (2D) space representation from the high-dimensionality space made up of all the features. Population was divided in training and testing samples, following a 5-fold cross validation.

Assessment was processed using unsupervised then supervised learning, as input and output labels were known. For supervised application, the radiomics combinations were confronted to the histopathologic scoring to define patches ranging from F0 to F4 stages. For each loop, all  $(5 \times N_i)$  patches were staged, giving a global combination, the majority value giving the final class (stage) prediction. Patches projection from all training loops in the low-dimensional space defined clusters representing the fibrosis stages on maps, based on probability density. The results were shown on so-called maps arising from an embedding, giving a projection of the input data in the 3D (or 2D) space.

### **Statistical analysis**

Classification was binary for significant fibrosis (group G0 = F0 + F1, vs. group G1 = F2 + F3 + F4), and multi-class between the five fibrosis stages. Classifier precision (or positive predictive value), recall (or sensitivity) and F1-score (harmonic mean of the precision and recall) were computed. Results from unsupervised and supervised

UMAP, the homemade software, Fibroscan® and the expert radiologist interpretation were compared using area under the ROC curve (AUROC) analysis. Fibroscan® threshold for binary classification was 7.65 kPa for significant fibrosis according to a meta-analysis of fifty studies(26). The homemade software threshold was selected to be 25% for non-significant vs. significant fibrosis discrimination, according to the previous study(23), with respective sensitivity and specificity of 89% and 61%.

Correlations between liver surface irregularity scores (subjective and CAD) and fibrosis stages were evaluated by a non-parametric Spearman's correlation coefficient ( $\rho$ ). Correlations between UMAP classification and fibrosis stages were evaluated using confusion matrices. The kappa test was used to evaluate radiologists' interobserver agreement for significant fibrosis.

## **RESULTS**

### **Patients characteristics**

A total of 49 women and 65 men (mean age  $51 \pm 10.6$  years old, range 18-82 years), were included. Table 1 shows patients distribution considering etiology of liver disorder and fibrosis stage. 50% of the patients had significant fibrosis, whom 44% had cirrhosis.

Biopsy sizes ranged from 13 to 50mm (mean  $26.2 \pm 25.5$ mm), whom 86% were at least 20mm long and composed of 7 portal spaces.

Transient elastography was performed for 104 patients. Success rate was 85.6% (89/104). Measurements were available for 78% patients (25/114).

US loops were available for all patients. Total number of images was 9,138 (mean 80,2  $\pm$  37,8, range 16-188), with a total of 45,690 patches (mean 400,8  $\pm$  188,8, range 80-940).

	<b>F0</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>Total</b>	
<b>HCV</b>	0	17	19	8	8	52	45,6%
<b>HBV</b>	6	15	1	2	0	24	21,1%
<b>Autoimmune hepatitis</b>	0	5	2	0	0	7	6,1%
<b>NASH</b>	3	1	1	0	0	5	4,4%
<b>Hemochromatosis</b>	0	0	1	2	0	3	2,6%
<b>Sclerosing cholangitis</b>	0	1	1	1	1	4	3,5%
<b>Primary biliary cirrhosis</b>	0	1	0	1	1	3	2,6%
<b>Alcohol</b>	0	0	0	0	8	8	7,0%
<b>Others</b>	6	2	0	0	0	8	7,0%
<b>Total</b>	15	42	25	14	18	114	
<b>Total</b>	13,2%	36,8%	21,9%	12,3%	15,8%		

*Table 1. Liver disease etiologies and corresponding fibrosis stages according to the METAVIR score in the population. HCV: hepatitis C virus; HBV: hepatitis B virus; NASH: non-alcoholic steato-hepatitis. "Others" include abnormal liver tests results, portal thrombosis, scleroderma.*

### **Subjective analysis**

Kappa coefficients ranged from 0.16 to 0.22 for irregularity scores, and from 0.25 to 0.37 for significant fibrosis. Only expert radiologist's interpretation was significantly correlated to fibrosis stage ( $\rho$ : 0.300,  $p < 0.001$ ).

### **Software analysis**

110/114 (96.5%) videos were considered to be of enough good quality to be evaluated by the software for analysis. Scores of surface irregularities ranged from 11% to 89%, mean  $33.2 \pm 14.8\%$ . Irregularity scores were significantly correlated to fibrosis stage ( $\rho$ : 0.508,  $p < 0.001$ ).

### **Classification with nonlinear dimensionality reduction**

A total of 2,284,500 radiomics (mean  $20,039 \pm 9,442$ , range 4,000-47,000) were extracted. 109/114 (95,6%) patients were used as input data. For 5 patients, U-Net segmentation failed.

Fibrosis assessment was made between non-significant and significant fibrosis, then between the five fibrosis stages, using 3D and 2D reduction. Probability density maps were obtained for each projection. Performance results for binary and multi-class predictions are shown in Table 2.

<b>Significant fibrosis</b>					
	<b>Label</b>	<b>n</b>	<b>Precision</b>	<b>Recall</b>	<b>F1-score</b>
<b>3D unsupervised</b>	G0	56	0.69	0.62	0.65
	G1	53	0.64	0.70	0.67
<b>2D unsupervised</b>	G0	56	0.70	0.62	0.66
	G1	53	0.64	0.72	0.68
<b>3D supervised</b>	G0	56	0.63	0.73	0.68
	G1	53	0.66	0.55	0.60
<b>2D supervised</b>	G0	56	0.61	0.73	0.67
	G1	53	0.64	0.51	0.57
<b>Multiclass</b>					
	<b>Label</b>	<b>n</b>	<b>Precision</b>	<b>Recall</b>	<b>F1-score</b>
<b>3D unsupervised</b>	F0	15	0.21	0.20	0.21
	F1	41	0.65	0.59	0.62
	F2	25	0.21	0.16	0.18
	F3	13	0.26	0.46	0.33
	F4	15	0.25	0.27	0.26
<b>2D unsupervised</b>	F0	15	0.21	0.20	0.21
	F1	41	0.67	0.59	0.62
	F2	25	0.24	0.20	0.22
	F3	13	0.19	0.31	0.24
	F4	15	0.24	0.27	0.25
<b>3D supervised</b>	F0	15	0.33	0.07	0.11
	F1	41	0.48	0.73	0.58
	F2	25	0.44	0.32	0.37
	F3	13	0.00	0.00	0.00
	F4	15	0.10	0.13	0.11
<b>2D supervised</b>	F0	15	0.50	0.07	0.12
	F1	41	0.48	0.76	0.58
	F2	25	0.32	0.40	0.36
	F3	13	0.00	0.00	0.00
	F4	15	0.20	0.13	0.16

Table 2. Classification results for unsupervised and supervised UMAP.



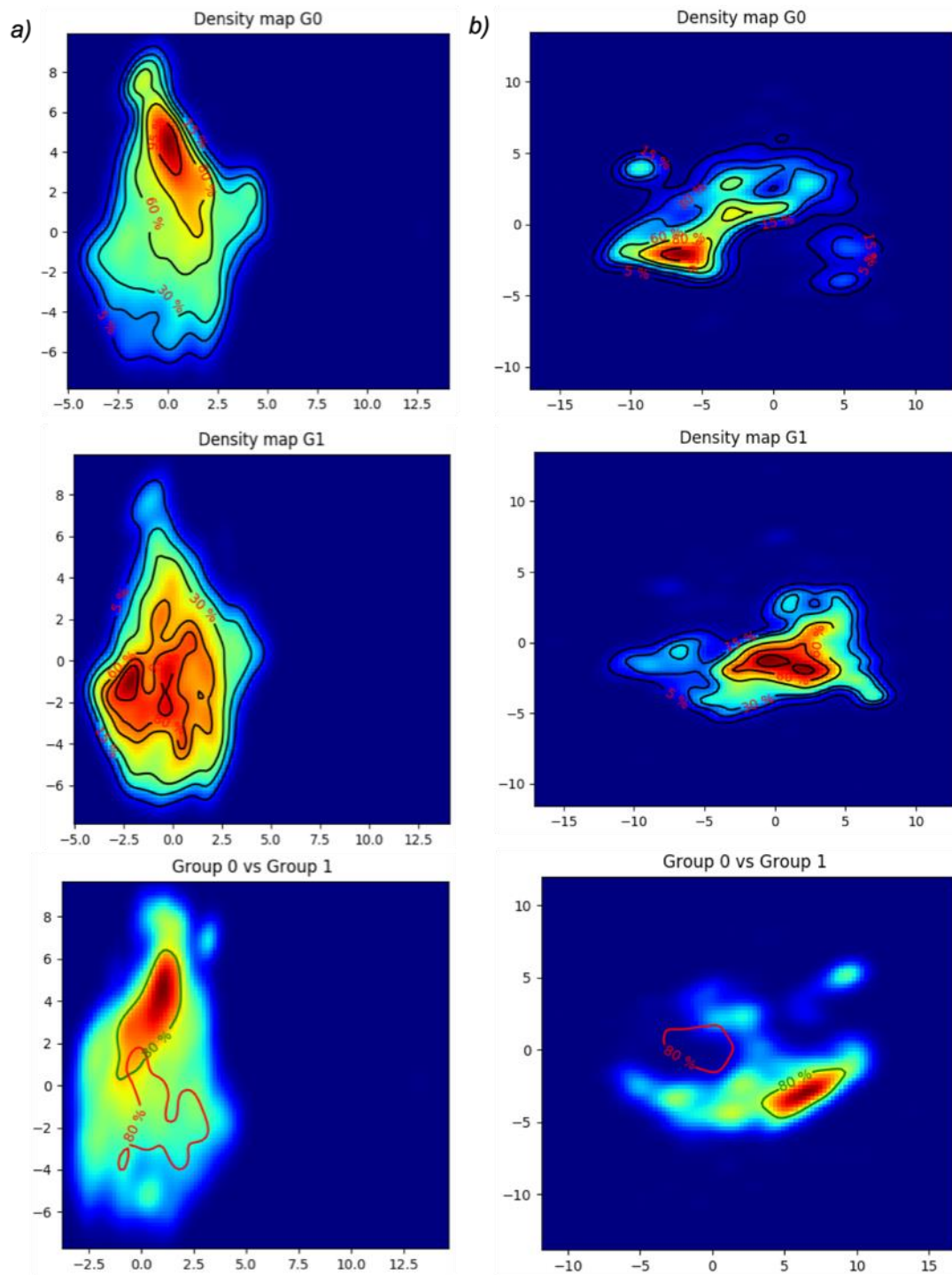


Figure 2. Probability density maps for binary classification of non-significant (G0) vs. significant (G1) fibrosis, after training. a) unsupervised learning; b) supervised learning. Projections of both groups on a single map are on the bottom, according to G0 map, with: green isoline: G0; red isoline: G1 (projections do not exactly correspond to the previous location of clusters from the two upper images; this is due to a new projection).

Isolines with percentages represent frontiers of patches distribution. Distribution ranges from minimum (0%, dark blue) to maximum (100%, dark red).

### ***Binary classification: non-significant vs. significant fibrosis***

There was respectively  $n_0 = 56$  and  $n_1 = 53$  patients in G0 and G1 groups. 2D density maps for both unsupervised and supervised classification between G0 and G1 are represented on Figure 2. Patches number was 22,110 and 21,990 respectively.

Figure 3 illustrates examples of good and bad predictions on the 2D supervised map, based on the true fibrosis stages (true class). Corresponding US images, before and after image analysis, are represented below the patients maps. Each dot represents one patch. Maximum density of the patches' projection on the map, depending on the nearest G0 or G1 cluster, gave the group prediction.

Classification global precision was 67%, with 69% and 64% for G0 and G1 respectively. 2D reduction did not significantly affected the results, with a global precision of 67% to (70% and 64% respectively).

Supervised 3D and 2D reductions were responsible for non-significant precision decrease, with global precision of 65% and 63% respectively. In the same way, recall and F1-score were non-significantly affected.

Ascites was present for 3 patients, with 100% prediction precision (F4 stage, prediction group: G1).

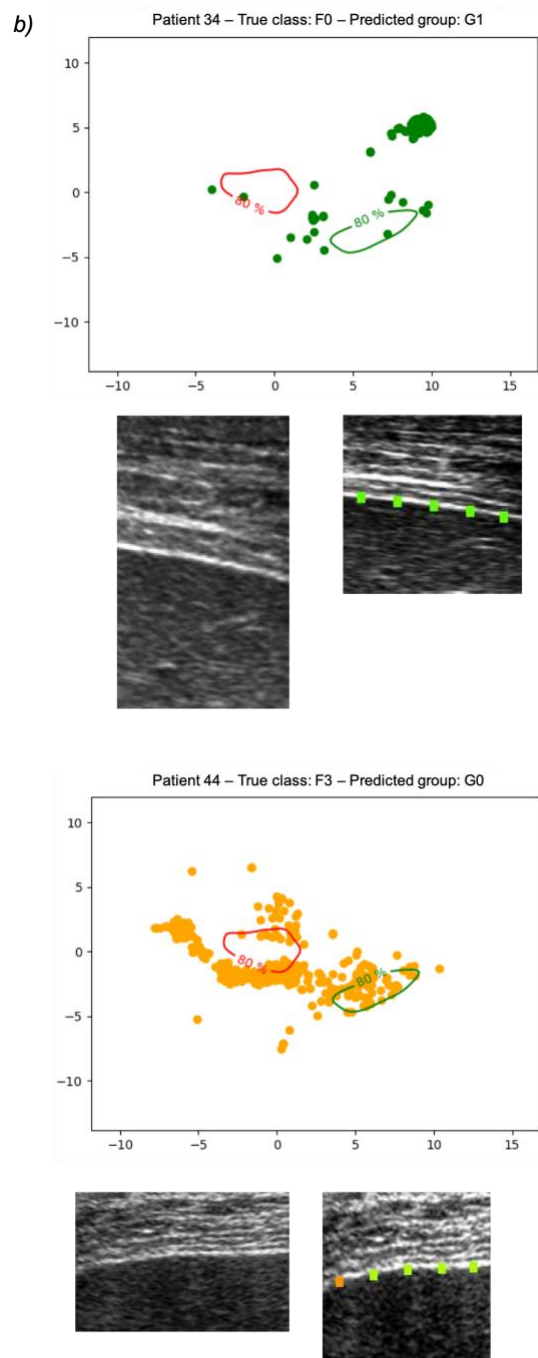
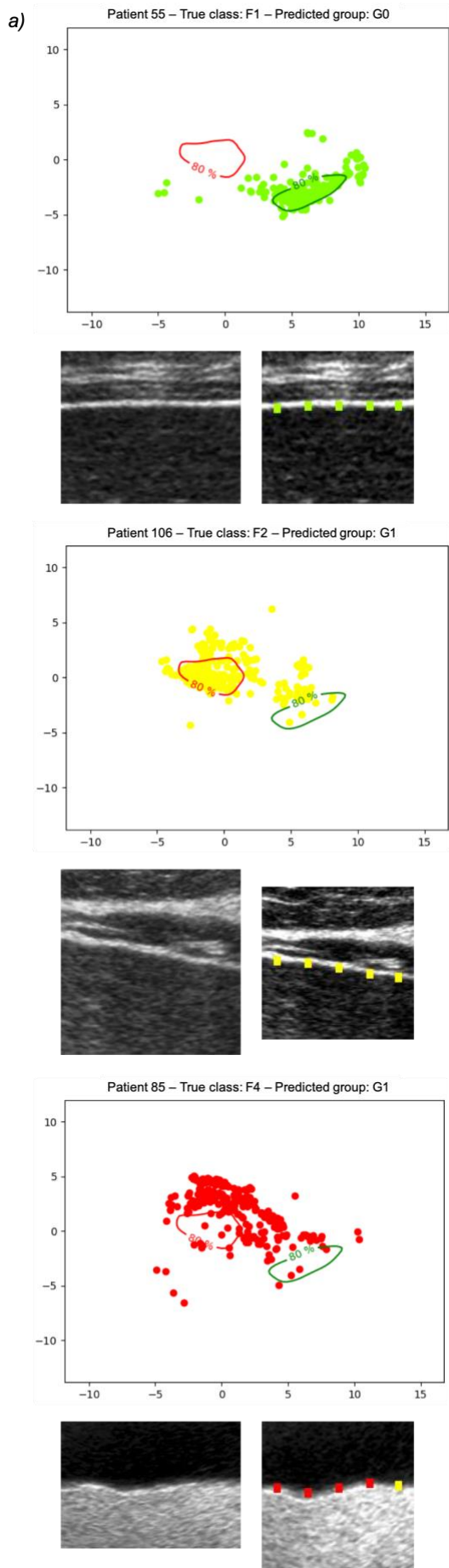


Figure 3. Illustrative examples of good (a) and bad (b) predictions for binary classification (0 or 1) on 2D reduction supervised map, depending on fibrosis stage ("true class") and patches distribution, with their corresponding US images. Dots (patches) color legend: dark green: F0; light green: F1; yellow: F2; orange: F3; red: F4. Note that ascites was not responsible for misclassification.

## Comparison between methods for binary classification

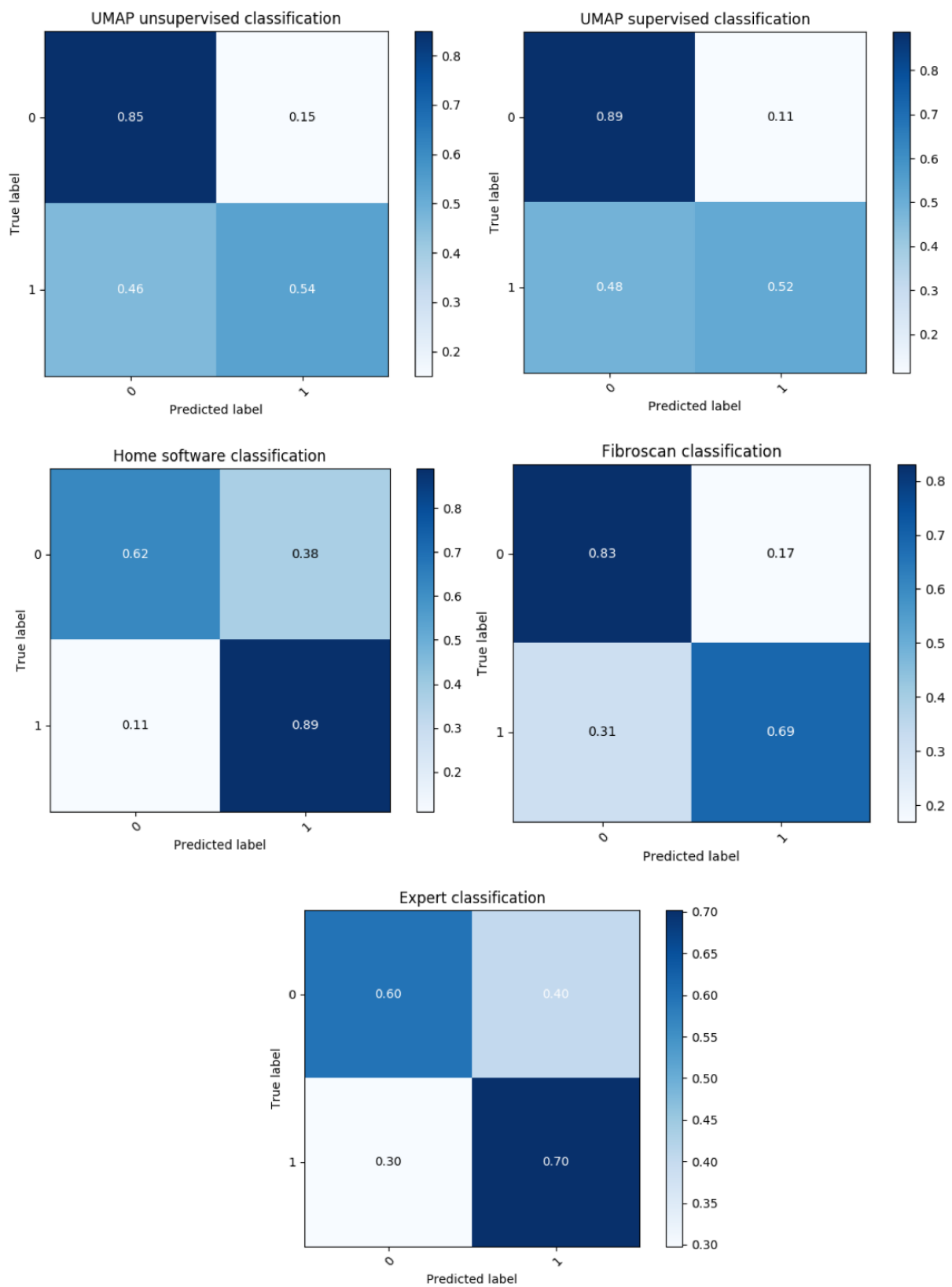
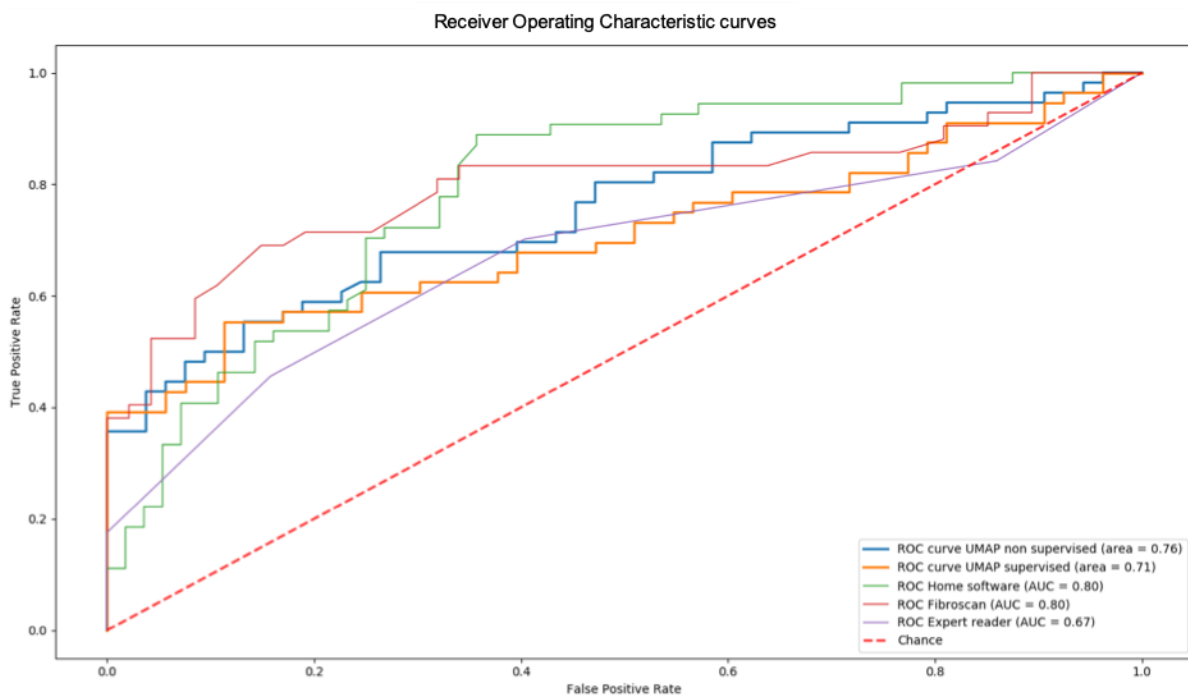


Figure 4. Confusion matrices for significant fibrosis. Sum of the lines is 1.

Confusion matrices are presented on Figure 4. AUROC were estimated for all assessment techniques from ROC curves, as shown in Figure 5.

AUROC values for unsupervised and supervised learning using UMAP were 0.76 and 0.71 respectively, without significant difference ( $p = 0.22$ ). As a comparison, AUROC for Fibrosan® and the homemade software were both of 0.80 ( $p = 0.5$ ).

Expert interpretation was significantly lower (AUROC 0.67) than other methods:  $p$  values were  $p = 0.02$  for unsupervised UMAP vs. expert,  $p = 0.01$  for supervised UMAP vs. expert,  $p = 0.008$  for Fibrosan® vs. expert and  $p = 0.001$  for the home software vs. expert.



*Figure 5. ROC curves for unsupervised (blue) and supervised (orange) UMAP, Fibrosan® (red), CAD software (green) and expert radiologist (violet). Dashed red line represents random (AUC = 0.50).*

ROC curves analyses showed no significant differences between unsupervised UMAP and Fibrosan® ( $p = 0.483$ ), unsupervised UMAP and the homemade software ( $p =$

0.17), supervised UMAP and Fibroscan® (p = 0.31), supervised UMAP and the home software (p = 0.08).

**Multi-class classification**

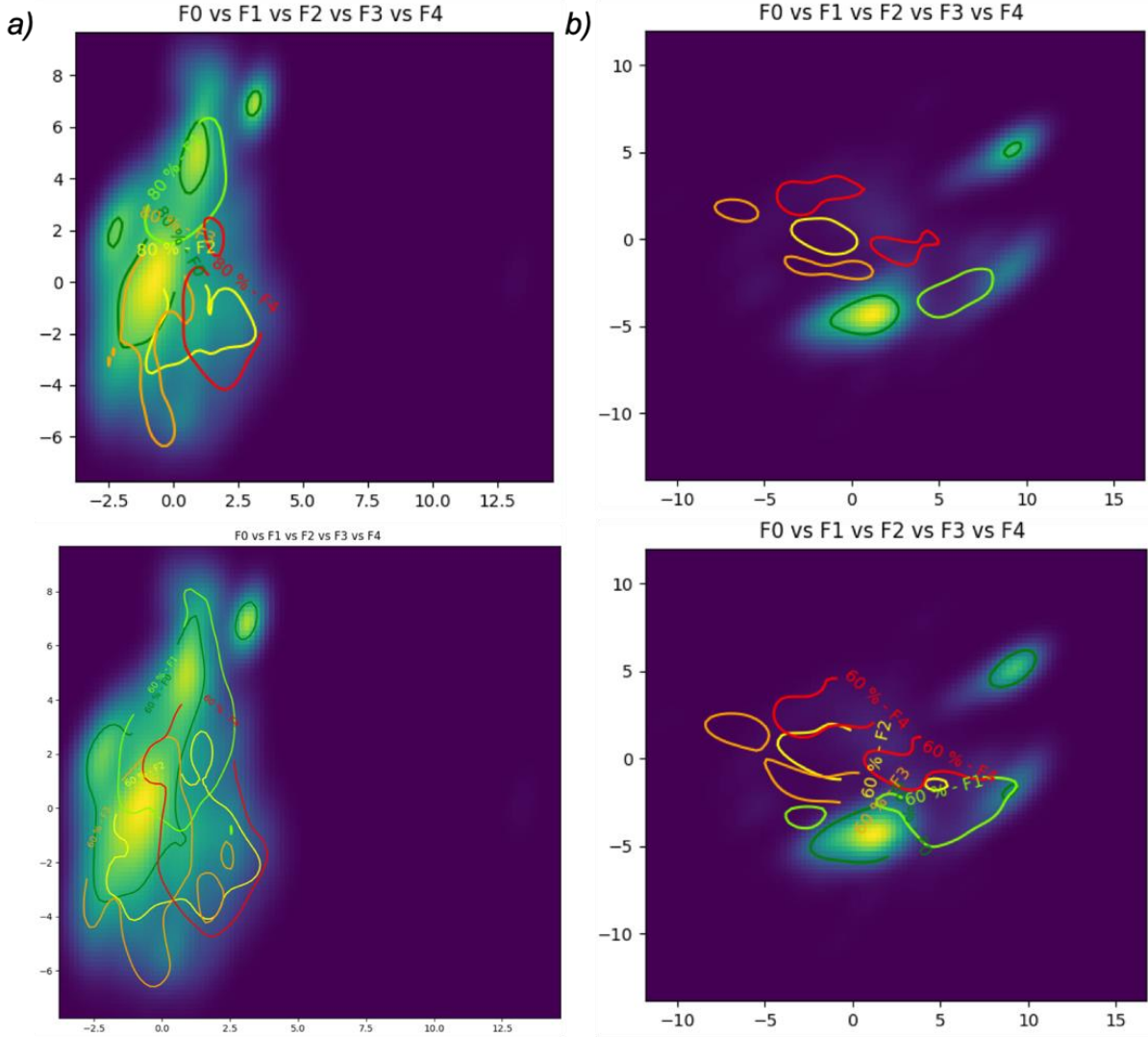


Figure 6. Probability density maps for multiclass classification of fibrosis stages according to METAVIR, after training. a) unsupervised learning; b) supervised learning. Projection according to F0 map.

On the top: with 60% isolines; on the bottom: with 80% isolines.

Color legend: dark green: F0; light green: F1; yellow: F2; orange: F3; red: F4.

Results for multi-class classification are represented on Table 2. Density maps are shown in Figure 6. Detailed maps for each fibrosis stage can be found in Appendices 1 and 2.

Patients distribution was  $n_{F0} = 15$  for F0,  $n_{F1} = 41$  for F1,  $n_{F2} = 25$  for F2,  $n_{F3} = 13$  for F3 and  $n_{F4} = 15$  for F4. Patches distribution according to fibrosis stages was: F0: 6,820; F1: 15,290; F2: 10,145; F3: 5,765; F4: 6,080.

Confusion matrices are shown in Figure 7. Except for F1 stage, precision was only slightly elevated in comparison to random classification (20%), with both 3D and 2D unsupervised analyses. Using 3D and 2D supervised UMAP, precision was better for non-severe fibrosis ( $\leq F2$ ), but was equally or less precise than random for cirrhosis (F4), and gave null results for F3.

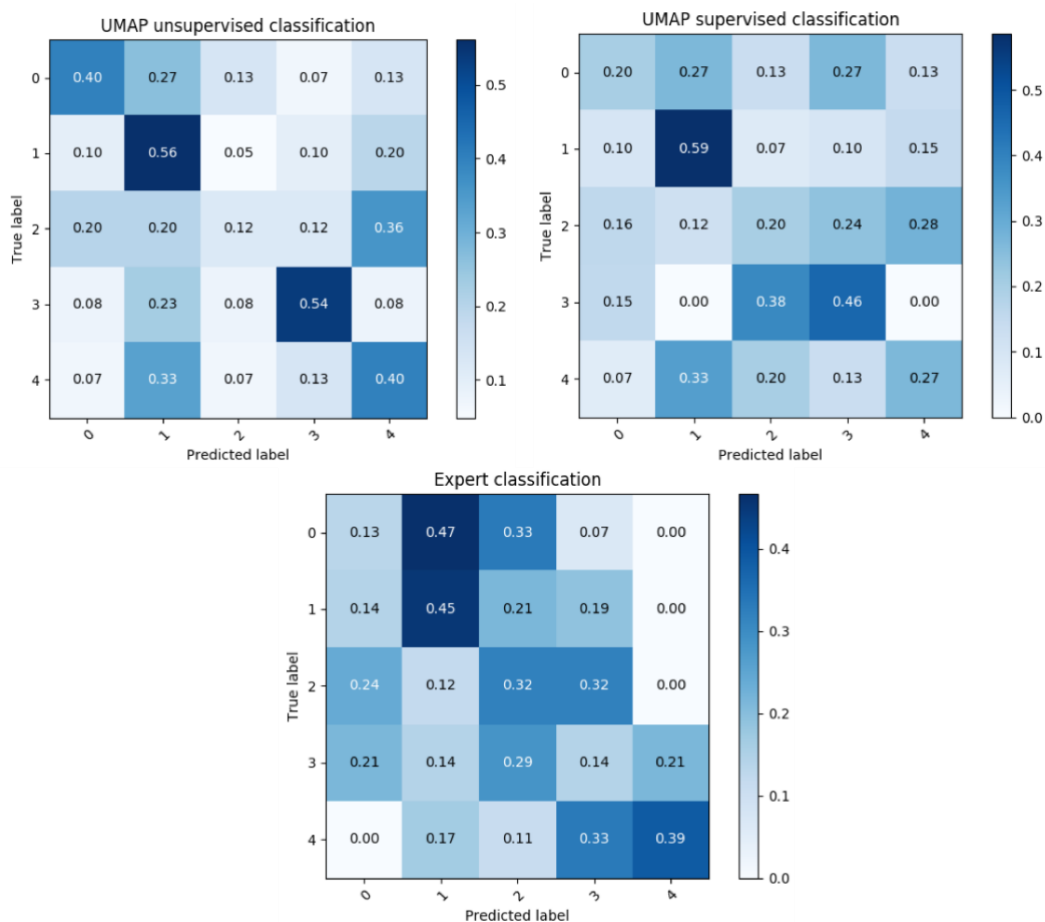


Figure 7. Confusion matrices for multi-class analysis, for UMAP and the expert radiologist.

## DISCUSSION

Nonlinear dimensionality reduction using manifold UMAP algorithm, after deep learning segmentation and textural analysis radiomics extraction using GLCM, had good performances to distinguish non-significant from significant fibrosis. Even not knowing data details, unsupervised UMAP was able to find its global and local structures, confirmed after supervised learning with known labels, and only using few data inputs (small patches from ultrasonographic images of the liver surface).

AUROC comparison showed no significant differences between UMAP classification and Fibroscan® (0.76 vs 0.80 respectively,  $p = 0.691$ ). Fibroscan® is a daily-used non-invasive method for significant fibrosis assessment in clinical practice. It has been validated in various studies for HCV(10,27), and HIV-HCV co-infection, and has shown interesting results for HBV and alcoholic-related liver disease. Its performances are well recognized for cirrhosis estimation. In our study, its performance for significant fibrosis discrimination was similar to the literature, with AUROC of 0.84(26). However, because stiffness cutoffs depend on the etiology, giving our diversified population, we could not consider a multiclass classification based on transient elastography in order to compare it to UMAP. Another limit is that it can be difficult to perform for overweight and obese patients' assessment, and when there is ascites, although the latter is a sign of cirrhosis. For the 3 patients with ascites, binary classification precision was 100%; although it is a small number, it is encouraging to see that textural analysis is not penalized by ascites.

UMAP classification of hepatic fibrosis stages was significantly better than the expert radiologists' with both unsupervised and supervised classifiers ( $p = 0.02$  and  $0.01$



respectively), so far better than the resident and the general ones: the expert reading was the only subjective interpretation to be significantly correlated to the fibrosis stages. In common clinical practice, apart from reference centers, liver sonography is in most cases carried out by general radiologists. From this viewpoint, with few data information, this algorithm could help non-experienced practitioners enhancing their US interpretation.

Most of machine learning-based approaches for liver fibrosis try to distinguish the normal liver from cirrhosis. Zhang et al (21) compared fibrosis (stages F1 to F3) with cirrhosis (F4) in 239 patients, excluding healthy patients (F0), based on hepatic and extrahepatic morphological parameters (ascites, spleen thickness) and Doppler (arterial and portal), using a neural network, with 88% accuracy. The contour analysis was not significantly different ( $p = 0.224$ ) between the two groups.

Few papers attempted to classify the different stages, although it is of important concern for patients' follow-up, because liver fibrosis is a chronic and evolutive disease. Recent studies had good to high performances using Computed Tomography (CT scan)(28) and Magnetic Resonance Imaging (MRI)(29,30) for fibrosis stage assessment. In the first paper, using supervised deep convolutional neural network, results were similar to our study, with AUROC of 0.74 for diagnosing significant fibrosis. The same author applied its deep learning method on MRI, using gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase, with better AUROC (from 0.83 to 0.85 for significant fibrosis). The last paper used the same MRI phase with gadoxetic agent injection to extract radiomics features, using histogram (first order statistics) and textural analysis with GLCM and gray-level run-length matrices. The authors extracted many more information than in our study, and got AUROC of 0.91 and accuracy of 81% for significant fibrosis diagnosis. However, fibrosis groups were unbalanced, with a

majority of F0 and F4 stages. Some drawbacks can be noted, as CT is irradiant, and both CT and MRI are more expensive, with imaging protocols necessitating contrast agent injection, whereas US fibrosis estimation is non-invasive and inexpensive.

In another recent study(31), the authors extracted features they called “ultrasomics” from US examination, comprising conventional radiomics, original radiofrequency and contrast-enhanced micro-flow to build a multiparametric model. They compared six machine learning methods. They achieved mean AUROC values ranging from 0.78 to 0.85 to discriminate significant fibrosis, using Adaptive boosting, Random forest and Support vector machine (SVM). Some limitations were the lack of steatosis in their population, and only HBV-infected patients’ inclusion, which is not the most common cause of chronic liver disease in the occidental world.

The true basis of radiomics is that it is a radiologic signature of pathologies. It can be associated with non-radiologic parameters, as clinical or biological ones, to assess a personalized profile to a patient. In oncologic applications, the concept of radiogenomics has been described, and was correlated with overall survival(32,33). Our classification could be considered as an atlas representation of liver fibrosis. Binary classification density maps, considering 60% and 80% isolines, visually distinguish non-significant from significant fibrosis, drawing a trajectory between the two status. The results are less intuitive for five-stage classification. However, this manifold atlas classification may benefit from other radiologic and non-radiologic data, which can be added into the UMAP algorithm, and may improve clusters separation on maps. By projecting radiomics or other features from a random patient on the map, we could be able to assess its fibrosis stage, and its evolutionary potential. Thus, we can imagine a F1 stage patient, projected on the map between F1 and F2 clusters: the patient would be more at risk of being F2 during its follow-up, than another F1 stage patient projected

between F0 and F1 clusters. By this mean, it opens the way for the development of a predictive tool of hepatic fibrosis evolution, in order to adjust a personalized medical care for patients suffering from chronic liver disease.

Our study suffers from some limitations. First, our results are good but far from excellent. There are some overlap areas responsible for misclassification, which is most apparent for multi-class analysis. Causes of misclassification can be various. Fibrosis groups were unbalanced, notably between F0 and F1, with  $n_{F0} = 15$  and  $n_{F1} = 41$ , leading to a G0 map considering projection of significantly more F1 patches (6,820 vs 15,290 respectively). This could be responsible for F0 higher misclassification rate, not being embedded on F1 cluster, as shown on Figure 3b, unlike F0 better classification precision using multi-class. Table 2 showed better F0 classification precision using supervised UMAP, ranging from 0.33 to 0.50. Even if not very precise, unsupervised classification confusion matrix (Figure 7) showed that concordance was better for F0 classification with a 40% rate of true prediction, maintaining high rate and precision for F1 classification (56% rate of true prediction, precision 0.65 – 0.67).

Secondly, our population is small, and with heterogenous etiologies for chronic liver disease. Results extrapolation is difficult because of the lack of some pathologies' distribution such as auto-immune ones. It is known that fibrosis distribution is different depending on the cause of the chronic liver damage(1), and commercialized tests are validated in some but not all etiologies, with different precision results.

Furthermore, retro-analysis of US loops showed that images with kinetic artifacts were more prone to bad patch prediction, whereas static liver was better classified. These artifacts are inherent to our US pictures acquisition methodology, with loop registration during one respiratory cycle. It is nevertheless a benefit, considering a dynamic study of the liver is closer to everyday practice of liver ultrasound. To the best of our

knowledge, no study has ever studied entire loops of liver US images for machine learning classification.

Supervised learning using UMAP did not improve classification performances, with a small and non-significant decrease in precision. It may be due to the spatially limited liver exploration, and once again the dynamic nature of ultrasonographic loop registration, which is responsible for artifacts and noisy picture signal. Still, biopsy only analyzes 1/50,000 of the liver, and Fibroscan® even though exploring 1/500 of the liver (4cm long for 1cm diameter), does not assess as much liver as US examination.

Results interpretation has to be considered with the entire US examination, which may improve subjective classification. Indeed, we only analyzed the liver surface, but some other liver morphology abnormalities are assessed by liver US.

Another cause of error may be due to an overlap between fibrosis and steatosis, because of a “fatty-fibrotic pattern”(34). 3 NASH patients were overestimated as significant fibrosis by the home software and by the expert radiologist, whereas their stage was F0 or F1. The 3 F0 stage NASH patients were also overestimated by UMAP binary classification, the remaining 2 (one F1 stage and one F2 stage) being nonetheless well classified.

At last, there are some difficulties to validate a diagnostic machine learning-based algorithm in comparison to the reference tests. It is easier to compare algorithms between them. Physicians may remain critical when it comes to results interpretation, considering a global medical care for patients.

## **CONCLUSION**

Manifold UMAP US radiomics-based classification of liver fibrosis gave encouraging results using only textural analysis of the liver surface for radiomics extraction. Performances are not different from non-invasive transient elastography Fibroscan® and better than the expert subjective interpretation, but further studies are needed to precisely evaluate the predictive nature of our atlas model for the assessment of hepatic fibrosis evolution.

## BIBLIOGRAPHY

1. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of Liver Fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011 Feb 28;6(1):425–56.
2. Zhou W-C. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7312.
3. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):1017–44.
4. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289–93.
5. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*. 2001 Apr;357(9262):1069–75.
6. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518–26.
7. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet M-C, Konaté A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005 Dec;42(6):1373–81.
8. Adams LA. Hepascore: An Accurate Validated Predictor of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Infection. *Clin Chem*. 2005 Oct 1;51(10):1867–73.
9. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705–13.
10. Castera L. Noninvasive Methods to Assess Liver Disease in Patients With Hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1293-1302.e4.
11. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182–236.
12. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology*. 1989 Aug;172(2):389–92.
13. Choong C-C, Venkatesh SK, Siew EPY. Accuracy of Routine Clinical Ultrasound for Staging of Liver Fibrosis. *J Clin Imaging Sci*. 2012 Sep 25;2:58.
14. Soffer S, Ben-Cohen A, Shimon O, Amitai MM, Greenspan H, Klang E. Convolutional Neural Networks for Radiologic Images: A Radiologist's Guide. *Radiology*. 2019 Mar;290(3):590–606.
15. Zhou L-Q, Wang J-Y, Yu S-Y, Wu G-G, Wei Q, Deng Y-B, et al. Artificial intelligence in medical imaging of the liver. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 14;25(6):672–82.
16. Kalyan K, Jakhia B, Lele RD, Joshi M, Chowdhary A. Artificial Neural Network Application in the Diagnosis of Disease Conditions with Liver Ultrasound Images. *Adv Bioinforma*. 2014;2014:1–14.
17. Shuang G, Yuhua P, Huizhi G, Weifeng L, Tianxin G, Yuanqing X, et al. Texture analysis and classification of ultrasound liver images. *Biomed Mater Eng*. 2014;(1):1209–1216.
18. Xu SS-D, Chang C-C, Su C-T, Phu PQ. Classification of Liver Diseases Based on

Ultrasound Image Texture Features. *Appl Sci*. 2019 Jan 19;9(2):342.

19. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(4):441–6.
20. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016 Feb;278(2):563–77.
21. Tenenbaum JB. A Global Geometric Framework for Nonlinear Dimensionality Reduction. *Science*. 2000 Dec 22;290(5500):2319–23.
22. McInnes L, Healy J, Melville J. UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction. *ArXiv180203426 Cs Stat [Internet]*. 2018 Feb 9 [cited 2019 Sep 10]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1802.03426>
23. Huet N, Denis I, Martino A, Gallix B, Sturm N, Leroy V, et al. Ultrasonographic assessment of liver fibrosis with computer-assisted analysis of liver surface irregularities. *Diagn Interv Imaging*. 2015 Sep;96(9):941–6.
24. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In: Navab N, Hornegger J, Wells WM, Frangi AF, editors. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015 [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2019 Sep 10]. p. 234–41. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24574-4\\_28](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24574-4_28)
25. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *ArXiv12010490 Cs [Internet]*. 2012 Jan 2 [cited 2019 Sep 25]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1201.0490>
26. Friedrich–Rust M, Ong M, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):960-974.e8.
27. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343–50.
28. Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, Abe O, Kiryu S. Deep learning for staging liver fibrosis on CT: a pilot study. *Eur Radiol*. 2018 Nov;28(11):4578–85.
29. Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, Abe O, Kiryu S. Liver Fibrosis: Deep Convolutional Neural Network for Staging by Using Gadoteric Acid–enhanced Hepatobiliary Phase MR Images. *Radiology*. 2018 Apr;287(1):146–55.
30. Park HJ, Lee SS, Park B, Yun J, Sung YS, Shim WH, et al. Radiomics Analysis of Gadoteric Acid–enhanced MRI for Staging Liver Fibrosis. *Radiology*. 2019 Feb;290(2):380–7.
31. Li W, Huang Y, Zhuang B-W, Liu G-J, Hu H-T, Li X, et al. Multiparametric ultrasomics of significant liver fibrosis: A machine learning-based analysis. *Eur Radiol*. 2019 Mar;29(3):1496–506.
32. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014 Sep;5(1):4006.
33. Segal E, Sirlin CB, Ooi C, Adler AS, Gollub J, Chen X, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat Biotechnol*. 2007 Jun;25(6):675–80.
34. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):17–35.

# CONCLUSION GENERALE

THÈSE SOUTENUE PAR : Yann TEYSSIER

TITRE :  
INTERET DE LA REDUCTION DE DIMENSION POUR EVALUATION DE LA  
FIBROSE HEPATIQUE EN ECHOGRAPHIE : APPROCHE RADIOMIQUE BASEE  
SUR LES CONTOURS DU FOIE

## CONCLUSION :

L'évaluation de la fibrose hépatique est un enjeu important pour adapter la prise en charge des patients souffrant d'hépatopathie chronique. Sa caractérisation est histologique, mais de multiples méthodes d'exploration non invasives ont vu le jour afin d'éviter la biopsie chez certains patients.

L'imagerie intervient à tous les stades d'évolution des maladies du foie. L'échographie occupe une place centrale dans le suivi, et peut tenter de caractériser la fibrose. Les modifications morphologiques du foie, dont l'apparition d'irrégularités des contours, sont appréciables par cette modalité, mais leur analyse reste sujette à l'interprétation subjective. En parallèle, le développement de l'intelligence artificielle fait émerger de nouvelles compétences dans le traitement d'images médicales, avec la naissance du concept de radiomique. Les applications sont initialement oncologiques, mais s'étendent dernièrement aux maladies chroniques. Les approches classiques font appel aux réseaux de neurones pour faire entre autres de la classification. Cependant leur emploi nécessite la disponibilité d'importantes bases de données ainsi que l'extraction d'un nombre élevé de variables à analyser, ce qui expose au problème de « fléau de la dimension ».

Sur la base de ce rationnel, nous avons proposé une classification de la fibrose par l'emploi d'un algorithme de réduction de dimension non linéaire récemment développé appelé UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection), qui permet d'obtenir une représentation type atlas de la maladie, concordante avec les descriptions histopathologiques. Par la seule étude des contours hépatiques, les résultats ont permis de cartographier en deux dimensions les différents stades de fibrose, révélant comme en pratique clinique des chevauchements entre les stades pathologiquement proches.

Sachant que l'approche utilisée peut également permettre la prise en compte d'autres données radiologiques comme non radiologiques, ce travail ouvre la voie du développement d'un outil prédictif de l'évolution de la maladie, pour s'orienter vers une prise en charge personnalisée des patients atteints d'hépatopathie chronique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 21/01/19

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND  
Président  
par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

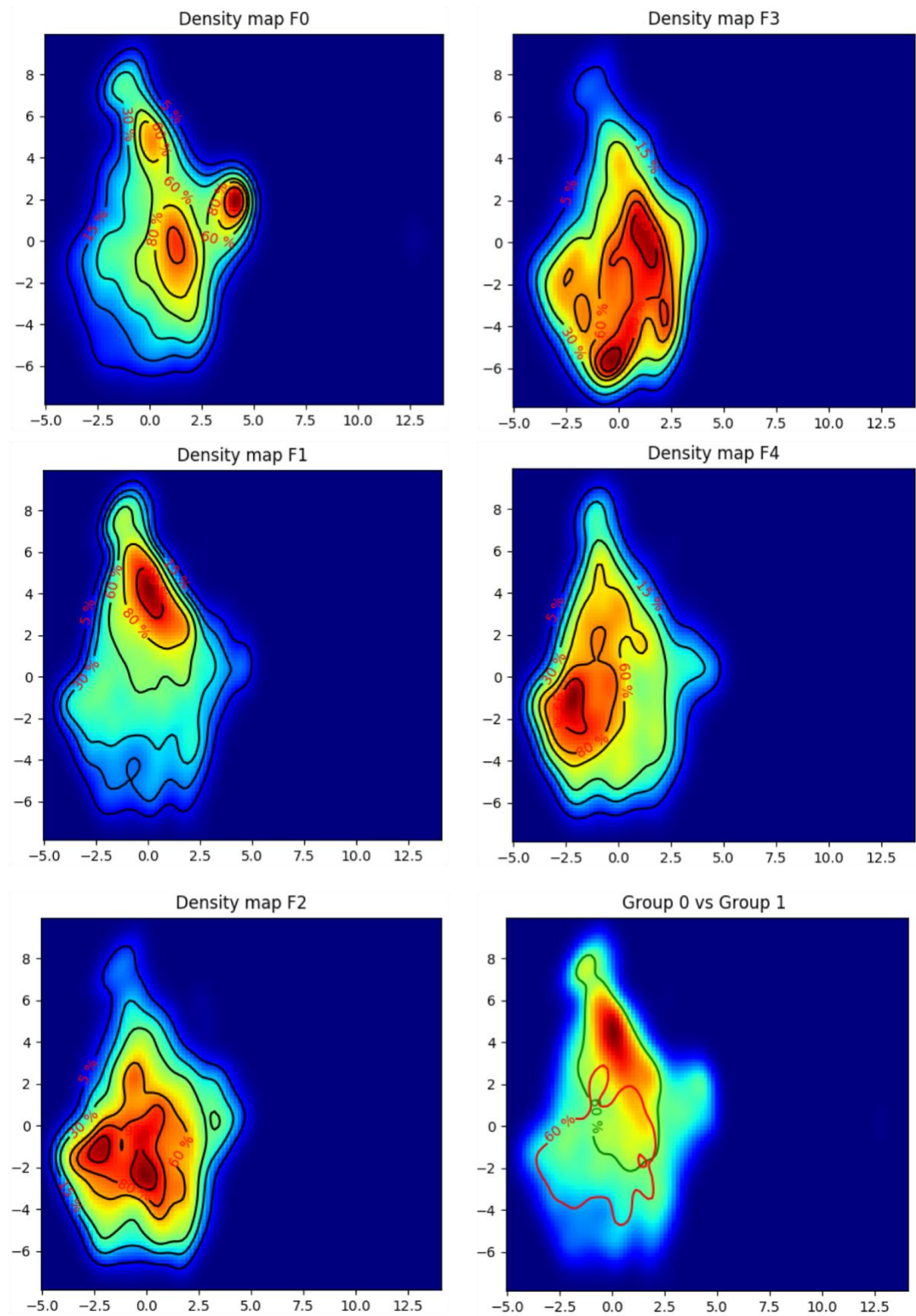


Pr. Gilbert FERRETTI



# APPENDIX 1

## Unsupervised density maps for each fibrosis stage



## APPENDIX 2

### Supervised density maps for each fibrosis stage

