



**HAL**  
open science

# Évaluation des performances de différentes méthodes de classification par analyse de texture en IRM pour différencier adénome hépatocellulaire et hyperplasie nodulaire focale

Nicolas de Abreu

► **To cite this version:**

Nicolas de Abreu. Évaluation des performances de différentes méthodes de classification par analyse de texture en IRM pour différencier adénome hépatocellulaire et hyperplasie nodulaire focale. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03281769

**HAL Id: dumas-03281769**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03281769v1>**

Submitted on 8 Jul 2021

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

DE ABREU Nicolas

Présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 2021

Evaluation des performances de différentes méthodes de classification par analyse de texture en IRM pour différencier adénome hépatocellulaire et hyperplasie nodulaire focale

Directeur de thèse : Monsieur MAGNIN Benoit, Praticien Hospitalier Universitaire, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur BOYER Louis, Professeur, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur GARCIER Jean-Marc, Professeur, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand

Monsieur ABERGEL Armand, Professeur, Hépato-gastro-entérologie, CHU Clermont-Ferrand

Madame HORDONNEAU Constance, Praticien Hospitalier, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont- Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

DE ABREU Nicolas

Présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 2021

Evaluation des performances de différentes méthodes de classification par analyse de texture en IRM pour différencier adénome hépatocellulaire et hyperplasie nodulaire focale

Directeur de thèse : Monsieur MAGNIN Benoit, Praticien Hospitalier Universitaire, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur BOYER Louis, Professeur, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur GARCIER Jean-Marc, Professeur, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand

Monsieur ABERGEL Armand, Professeur, Hépto-gastro-entérologie, CHU Clermont-Ferrand

Madame HORDONNEAU Constance, Praticien Hospitalier, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN

: **CLAVELOU** Pierre

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard – Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAL Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOUX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

#### **CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et
Technologies de Communication	
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option
Clinique	
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine

M. CLAVELOU Pierre  
M. GILAIN Laurent  
M. LEMAIRE Jean-Jacques  
M. CAMILLERI Lionel  
M. DAPOIGNY Michel  
M. LLORCA Pierre-Michel

Neurologie  
O.R.L.  
Neurochirurgie  
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Psychiatrie d'Adultes

M. PEZET Denis  
M. SOUWEINE Bertrand  
M. BOISGARD Stéphane  
Mme DUCLOS Martine  
M. SCHMIDT Jeannot  
M. BERGER Marc  
M. GARCIER Jean-Marc  
M. ROSSET Eugénio  
M. SOUBRIER Martin  
M. ABERGEL Armando  
Mlle BARTHELEMY Isabelle  
M. RUIVARD Marc

Chirurgie Digestive  
Réanimation Médicale  
Chirurgie Orthopédique et Traumatologie  
Physiologie  
Médecine d'Urgence  
Hématologie  
Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale  
Chirurgie Vasculaire  
Rhumatologie  
Hépatologie  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Médecine Interne

### **1ère CLASSE**

M. CAILLAUD Denis  
M. VERRELLE Pierre  
M. D'INCAN Michel  
Mme JALENQUES Isabelle  
GERBAUD Laurent  
et Prévention  
M. TAUVERON Igor  
M. MOM Thierry  
M. RICHARD Ruddy  
M. SAPIN-DEFOUR Vincent  
M. BAY Jacques-Olivier  
M. COUDEYRE Emmanuel  
Mme GODFRAIND Catherine  
M. LAURICHESSE Henri  
M. TOURNILHAC Olivier  
M. CHIAMBARETTA Frédéric  
FILAIRE Marc  
Cardio-Vasculaire  
M. GALLOT Denis  
M. GUY Laurent  
M. TRAORE Ousmane  
M. ANDRE Marc  
M. BONNET Richard  
M. CACHIN Florent  
M. COSTES Frédéric

Pneumo-phtisiologie  
Radiothérapie option Clinique  
Dermatologie -Vénérologie  
Psychiatrie d'Adultes  
Epidémiologie, Economie de la Santé  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Physiologie  
Biochimie et Biologie Moléculaire  
Cancérologie  
Médecine Physique et de Réadaptation  
Anatomie et Cytologie Pathologiques  
Maladies Infectieuses et Tropicales  
Hématologie  
Ophtalmologie  
Anatomie – Chirurgie Thoracique et  
Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Hygiène Hospitalière  
Médecine Interne  
Bactériologie, Virologie  
Biophysique et Médecine Nucléaire  
Physiologie

M. FUTIER Emmanuel  
Mme HENG Anne-Elisabeth  
M. MOTREFF Pascal  
Mme PICKERING Gisèle  
M. RABISCHONG Benoît  
M. CHABROT Pascal  
M. DESCAMPS Stéphane  
Mme HENQUELL Cécile  
M. POMEL Christophe

Anesthésiologie-Réanimation  
Néphrologie  
Cardiologie  
Pharmacologie Clinique  
Gynécologie Obstétrique  
Radiologie et Imagerie Médicale  
Chirurgie Orthopédique et Traumatologique  
Bactériologie Virologie  
Cancérologie – Chirurgie Générale

### **2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle  
M. FAICT Thierry  
KANOLD LASTAWIECKA Justyna  
M. TCHIRKOV Andréï  
M. CORNELIS François  
M. LESENS Olivier  
M. AUTHIER Nicolas  
M. BROUSSE Georges  
M. BUC Emmanuel  
M. LAUTRETTE Alexandre  
Mme BRUGNON Florence  
la Reproduction  
M. ESCHALIER Romain  
M. MERLIN Etienne  
Mme TOURNADRE Anne  
M. DURANDO Xavier  
M. DUTHEIL Frédéric  
Mme FANTINI Maria Livia  
M. SAKKA Laurent  
M. BOURDEL Nicolas  
M. GUIEZE Romain  
M. POINCLOUX Laurent  
M. SOUTEYRAND Géraud  
M. EVRARD Bertrand  
M. POIRIER Philippe  
Mme PHAM DANG Nathalie  
Mme SARRET Catherine

Biochimie et Biologie Moléculaire  
Médecine Légale et Droit de la Santé Mme  
Pédiatrie  
Cytologie et Histologie  
Génétique  
Maladies Infectieuses et Tropicales  
Pharmacologie Médicale  
Psychiatrie Adultes/Addictologie  
Chirurgie Digestive  
Néphrologie Réanimation Médicale  
Biologie et Médecine du Développement et de  
  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Cancérologie  
Médecine et Santé au Travail  
Neurologie  
Anatomie – Neurochirurgie  
Gynécologie-Obstétrique  
Hématologie  
Gastroentérologie  
Cardiologie  
Immunologie  
Parasitologie et Mycologie  
Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie  
Pédiatrie

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

### **1ère CLASSE**

M. CLEMENT Gilles  
M. VORILHON Philippe

Médecine Générale  
Médecine Générale



**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

**2ème CLASSE**

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne

Nutrition Humaine

**PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne

Médecine Générale

M. CAMBON Benoît

Médecine Générale

M. TANGUY Gilles

Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -**

**PRATICIENS HOSPITALIERS**

**HORS CLASSE**

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

Mme BOUTELOUP Corinne

Nutrition

Mme FOGLI Anne

Biochimie Biologie Moléculaire

Mle GOUAS Laetitia

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

**1ère CLASSE**

M. MORVAN Daniel

Biophysique et Traitement de l'Image

Mle GOUMY Carole

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. MARCEAU Geoffroy

Biochimie Biologie Moléculaire

Mme MINET-QUINARD Régine

Biochimie Biologie Moléculaire

M. ROBIN Frédéric

Bactériologie

Mle VERONESE Lauren

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. DELMAS Julien

Bactériologie

Mle MIRAND Audrey

Bactériologie Virologie

M. OUCHCHANE Lemlih

Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric

Pharmacologie Médicale

Mle COSTE Karen

Pédiatrie

Mle AUMERAN Claire

Hygiène Hospitalière

Mme CASSAGNES Lucie

Radiologie et Imagerie Médicale

M. LEBRETON Aurélien

Hématologie

M. BUISSON Anthony

Gastroentérologie

M. BOUVIER Damien

Biochimie et Biologie Moléculaire

M. MAQDASY Salwan

Endocrinologie, Diabète et Maladies  
Métaboliques

Mme NOURRISSON Céline

Parasitologie - Mycologie

Mme PONS Hanaë

Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction

### **2ème CLASSE**

M. JABAUDON-GANDET Matthieu

Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale

M. COLL Guillaume

Neurochirurgie

M. GODET Thomas

Anesthésiologie-Réanimation et

Médecine Péri-Opératoire

M. LACHAL Jonathan

Pédopsychiatrie

M. MOUSTAFA Farès

Médecine d'Urgence

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

### **1ère CLASSE**

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène

Médecine Générale

### **2ème CLASSE**

Mme LAPORTE Catherine

Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

### **HORS CLASSE**

M. BLANCHON Loïc

Biochimie Biologie Moléculaire

M. MARCHAND Fabien

Pharmacologie Médicale

Mme VAURS-BARRIERE Catherine

Biochimie Biologie Moléculaire

### **CLASSE NORMALE**

M. BAILLY Jean-Luc

Bactériologie Virologie

Mle AUBEL Corinne

Oncologie Moléculaire

Mle GUILLET Christelle

Nutrition Humaine

M. BIDEY Yannick

Oncogénétique

M. DALMASSO Guillaume

Bactériologie

M. PIZON Frank

Santé Publique

M. SOLER Cédric

Biochimie Biologie Moléculaire

M. GIRAUDET Fabrice

Biophysique et Traitement de l'Image

M. LOLIGNIER Stéphane

Neurosciences – Neuropharmacologie

Mme MARTEIL Gaëlle  
M. PINEL Alexandre

Biologie de la Reproduction  
Nutrition Humaine

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

M. BERNARD Pierre  
Mme ESCHALIER Bénédicte  
Mme RICHARD Amélie  
M. TESSIERES Frédéric  
Mme ROUGE Laure

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

**A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

**À Monsieur le Professeur BOYER Louis,**

Cher Professeur, cher Maître, Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.  
Vous m'avez offert l'opportunité d'exercer un travail passionnant, je vous remercie de votre  
bienveillance au cours de ces dernières années.

Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre enseignement, ainsi que de votre  
implication auprès de chacun d'entre nous. Votre passion pour notre spécialité est un  
exemple à suivre pour tous.

Recevez par ce travail le témoignage de mon profond respect.

## A NOTRE JURY DE THESE

### À Monsieur le Professeur GARCIER Jean-Marc,

Cher Professeur, cher Maître, c'est pour moi un honneur de pouvoir vous compter dans mon jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service où j'ai eu la chance de pouvoir profiter de votre enseignement en radio-pédiatrie, en anatomie et en contrepèterie.

Merci pour votre humanité, votre gentillesse, votre humour et votre capacité à enseigner.

Recevez par ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

### À Monsieur le Professeur ABERGEL Armand,

Cher Professeur, cher Maître, Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Recevez par ce travail le témoignage de mon sincère respect.

### À Monsieur le Docteur MAGNIN Benoit, mon directeur de thèse

Je te suis sincèrement reconnaissant, merci pour tout. Merci de diriger ce travail et d'avoir eu confiance en moi. Merci d'avoir gardé foi en notre travail malgré les obstacles auxquels nous avons dû faire face.

Ton exemplarité, ta gentillesse et ton implication au travail devraient être un modèle pour nous tous, je te souhaite d'atteindre tes objectifs de carrière.

Enfin merci pour ces 6 mois passé auprès de toi.

J'espère pouvoir par ce travail te témoigner ma profonde admiration.

### À Madame le Docteur HORDONNEAU Constance,

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de participer à ce travail de thèse et à mon jury.

Merci également pour ces 6 mois où j'ai eu la chance de profiter de ton enseignement. Tu es pour moi un exemple de rigueur et de conscience professionnelle.

Ce serait un réel plaisir de retravailler auprès de toi.

J'espère pouvoir te témoigner par ce travail mon profond respect et ma reconnaissance.

## *DEDICACES PERSONNELLES*

A toi Estelle qui me supporte depuis toutes ces années et qui devra encore le faire ...

A ma famille, mes parents, mes grands-parents, mes frères, ma sœur, mes oncles et tantes, qui m'auront soutenu et qui ont toujours cru en moi

A mes co-internes de radiologie, vous êtes un rayon de soleil quotidien, notamment Margot, Valentine, Constance, John, Sami, Guillaume, Arnaud, Julien...

A mes co-internes qui ne sont pas radiologues mais qui sont quand même géniaux, notamment Rémi, Antoine, Guillaume.

Merci à mes chefs successifs qui entre quelques bêtises m'auront également appris la beauté de notre métier de radiologue, Antoine, Arnaud, Pierre, Anne flore, Sonia, Camélia, Mihai, Rim, Clément, Greg, Chris, Raph, Marie, Benoit C, Laura, Manu, Rahim, Eli, Quentin, Philippe, Paul et tous les autres,

A mes collègues de l'externat qui ont su rester présents ces dernières années, Benji, François, Dara, Olivier, Flo.

Aux manipulateurs radio et à mes autres collègues de ces cinq dernières années.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>17</b>
<b>PARTIE I : ETAT DES LIEUX HNF ET ADENOMES</b> .....	<b>18</b>
HNF .....	18
<i>Epidémiologie</i> .....	18
<i>Pathogénie et anatomopathologie</i> : .....	18
<i>Facteurs de risque</i> : .....	19
<i>Complications</i> : .....	19
ADENOME .....	20
<i>Epidémiologie</i> : .....	20
<i>Pathogénie et anatomopathologie</i> : .....	20
<i>Facteurs de risque</i> : .....	25
<i>Complications</i> : .....	25
IMAGERIE .....	26
<i>IRM</i> .....	26
<i>Autres types d'imagerie</i> .....	31
STRATEGIE DIAGNOSTIQUE.....	32
<i>HNF</i> .....	32
<i>Adénome</i> .....	33
STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE.....	34
<i>HNF</i> : .....	34
<i>Adénome</i> : .....	35
<b>PARTIE II : LA RADIOMIQUE</b> .....	<b>36</b>
DEFINITION .....	36
METHODOLOGIE.....	36
<i>Etape 1 : l'acquisition des images</i> .....	37
<i>Etape 2 : Segmentation</i> .....	37
<i>Etape 3 : Pré-traitement</i> .....	38
<i>Etape 4 : Extraction des données</i> .....	38
<i>Etape 5 : Sélection des paramètres</i> .....	42
<i>Etape 6 : La classification</i> .....	42
<i>Etape 7 : La validation</i> .....	44
LIMITES : .....	45
<b>PARTIE III : ARTICLE</b> .....	<b>46</b>
INTRODUCTION .....	46
MATERIEL ET METHODES .....	47
<i>Population</i> .....	47
<i>Acquisition IRM</i> .....	49
<i>Etude qualitative des images</i> .....	49
<i>Segmentation</i> .....	50
<i>Extraction de paramètres de texture</i> .....	50
<i>Reproductibilité et sélection de paramètres</i> .....	51
<i>Validation croisée – séparation des données</i> .....	51
<i>Correction de l'effet multi IRM</i> .....	51
<i>Equilibration des classes</i> .....	51

<i>Normalisation des paramètres</i> .....	51
<i>Sélection de paramètres</i> .....	52
<i>Classification</i> .....	52
<i>LLCER</i> .....	54
<i>Traitement des données et analyse statistique</i> .....	54
RESULTATS .....	54
<i>Population de l'étude</i> .....	54
<i>Analyse qualitative des images</i> .....	55
<i>Reproductibilité</i> .....	56
<i>Performance des méthodes de classification HNF vs adénome</i> .....	56
<i>Performance du sous typage d'adénomes</i> .....	58
<i>Performance LLCER</i> .....	58
DISCUSSION.....	58
CONCLUSION .....	60
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE :</b> .....	<b>63</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>69</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>72</b>



## TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : COUPES HISTOLOGIQUE D'UNE HNF RETROUVANT UNE CICATRICE STELLAIRE AVEC DES ARTERES EPAISSIES (*) ET DES TRAVEES FIBREUSES (FLECHES).(9) .....	19
FIGURE 2 : ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE D'UN ADENOME STEATOSIQUE. NT : FOIE NON TUMORAL, T : LESION TUMORALE. ABSENCE D'EXPRESSION DE L-FABP EN FAVEUR D'UNE MUTATION HNF-1-A (B) (21) .....	21
FIGURE 3 : SUREXPRESSION TUMORALE (T) DE CRP COMPRATIVEMENT AU FOIE NON TUMORAL (NT) (21) .....	22
FIGURE 4 : ADENOME PRESENTANT UN BANDE DE FORTE SUREXPRESSION DE GLUTAMINE SYNTHETASE (21) ....	23
FIGURE 5 : ADENOME PRESENTANT UNE SUREXPRESSION PEU MARQUEE ET HETEROGENE DE GLUTAMINE SYNTHETASE(21).....	23
FIGURE 6: ASPECT TYPIQUE EN IRM D'UNE HNF. PONDERATION T2 FS (A), T1 SANS IV (B) A LA PHASE ARTERIELLE (C) ET A LA PHASE PORTALE (D) (36).....	27
FIGURE 7 : ASPECT TYPIQUE EN IRM D'UN ADENOME STEATOSIQUE. PONDERATION T1 EN PHASE ET EN OPPOSITION DE PHASE (A ET B) RETROUVANT UNE CHUTE HOMOGENE DU SIGNAL. FAIBLE REHAUSSEMENT ARTERIEL (C) ET UN WASHOUT PORTAL (D) (18) .....	28
FIGURE 8 : ASPECT TYPIQUE EN IRM D'UN ADENOME INFLAMMATOIRE. PONDERATION T2 (A), T1 SANS IV (B), A LA PHASE ARTERIELLE (C), PORTALE (D) ET HEPATOBILIAIRE. (18) .....	29
FIGURE 9 : EXEMPLE DE "L'ATOLL SIGN" EN PONDERATION T2(18) .....	29
FIGURE 10 : IRM A LA PHASE HEPATOBILIAIRE. HYPERSIGNAL D'UNE HNF (A). HYPOSIGNAL D'UN ADENOME (B)(41) .....	31
FIGURE 11 : ASPECT TYPIQUE EN ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE D'UNE HNF(47) .....	31
FIGURE 12 : STRATEGIE DIAGNOSTIQUE POUR UNE HNF SELON L'EASL(4) .....	33
FIGURE 13 : STRATEGIE DIAGNOSTIQUE POUR LES ADENOMES SELON L'EASL(4) .....	34
FIGURE 14: RESUME DES ETAPES METHODOLOGIQUES DE RADIOMIQUE .....	37
FIGURE 15 : EXEMPLE DE SEGMENTATION AVEC LE LOGICIEL 3D-SLICER.....	38
FIGURE 16 : EXEMPLE D'EXTRACTION DES PARAMETRES DE TEXTURE A L'AIDE DU LOGICIEL 3D SLICER.....	39
FIGURE 17 : ILLUSTRATION DES PARAMETRES DE TEXTURE DE PREMIER ORDRE(53).....	40
FIGURE 18 : ILLUSTRATION DE LA MATRICE GLCM.....	41
FIGURE 19 : ILLUSTRATION DE LA MATRICE GLSZM .....	41
FIGURE 20: ILLUSTRATION DE LA MATRICE GLRLM.....	41
FIGURE 21: ILLUSTRATION DE L'ALGORITHME KNN(70) .....	44
FIGURE 22: ORGANIGRAMME DE LA SELECTION DE LA POPULATION FINALE (FNH : HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE ; HCA : ADENOME HEPATOCELLULAIRE) .....	49
FIGURE 23 : EXEMPLE DE SEGMENTATION D'UN ADENOME INFLAMMATOIRE A L'AIDE DU LOGICIEL 3D SLICER ..	50
FIGURE 24 : SCHEMA DU MODELE METHODOLOGIQUE .....	53

## TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU I : RESUME DES DIFFERENTS SOUS-TYPES D'ADENOME (18) .....	25
TABLEAU II : PARAMETRES QUALITATIFS DES HNF ET ADENOMES.....	56
TABLEAU III : RESUME DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DU CLASSIFICATEUR KNN [ACC MIN= PERFORMANCE MINIMALE (NOMBRE DE LESIONS BIEN CLASSEES/ NB TOTAL DE LESION) ; SEN MIN = SENSIBILITE MINIMALE ; SPE MIN = SPECIFICITE MINIMALE ; BAL ACC MIN = MOYENNE DES SENSIBILITE ET SPECIFICITE MINIMALE]	57
TABLEAU IV : FREQUENCE ET VALEUR DES 10 PARAMETRES DE TEXTURE LES PLUS FREQUEMMENT SELECTIONNEES APRES NORMALISATION (SUR 27 SELECTIONS MAXIMALES POSSIBLES).....	58
TABLEAU V : RESUME DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DU RAPPORT LLCER [ACC MIN= PERFORMANCE MINIMALE (NOMBRE DE LESIONS BIEN CLASSEES/ NB TOTAL DE LESION) ; SEN MIN = SENSIBILITE MINIMALE ; SPE MIN = SPECIFICITE MINIMALE ; BAL ACC MIN = MOYENNE DES .....	58

## ABREVIATIONS

ADC : Apparent Diffusion Coefficient  
ACC : accuracy, performance  
AUROC : Area Under the ROC Curve  
B-HCA : Adénome avec mutation du gène  $\beta$ -caténine  
B-IHCA : Adénome mixte  $\beta$ -caténine et inflammatoire  
CHC : carcinome hépatocellulaire  
DICOM : Digital Imaging and Communication in Medicine  
GLCM : Grey Level Co-occurrence Matrix  
GLRLM : Grey Level Run Length Matrix  
GLDM : Grey Level Dependence Matrix  
HBP : phase hépatobiliaire  
HCA : adénome hépatocellulaire  
H-HCA : Adénome avec mutation Hépatocyte Nuclear Factor 1  $\alpha$   
HNF : Hyperplasie nodulaire focale  
HNF-1- $\alpha$  : Hépatocyte Nuclear Factor 1  $\alpha$   
I-HCA : Adénome inflammatoire  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
K-NN : K-nearest neighbors  
LASSO : Least Absolute Shrinkage and Selection Operator  
LLCER : lesion-to-liver contrast enhancement ratio  
mRMR : Min-Redundancy, Max-relevance  
NGLDM : Neighborhood Grey-Level Different Matrix  
RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumor  
RF : Random Forest  
ROI : region d'intérêt  
Se : sensibilité  
Sh-HCA : adénome de type « sonic hedgehog »  
Sp : spécificité  
SVM : Support Vector Machine  
TDM : tomodensitométrie  
2D : deux dimensions  
3D : trois dimensions

# Introduction

Les adénomes et les hyperplasies nodulaires focales (HNF) constituent deux types de tumeurs hépatocytaires bénignes. Bien que radicalement différentes elles présentent aussi des similitudes, notamment d'un point de vue iconographique.

Ce travail de thèse se propose d'en un premier temps de faire une mise au point des connaissances actuelles avant d'exposer l'intérêt diagnostique de la radiomique pour différencier ces deux lésions.

# Partie I : Etat des lieux, HNF et adénomes

## HNF

### Epidémiologie

L'HNF représente 8% des tumeurs hépatiques primitives.(1)

C'est la seconde tumeur hépatique bénigne la plus fréquente après l'hémangiome avec une prévalence de 0.4-3% (2,3).

Il existe une nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 9 pour 1 (4)

Elle se présente à tout âge mais est nettement plus fréquente au cours des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> décennies.

La découverte est généralement fortuite, rarement dans le cadre d'une symptomatologie abdominale aspécifique.

Il n'existe pas de de perturbation du bilan hépatique en lien avec la lésion.

L'HNF évolue très peu dans le temps, notamment pendant la grossesse ou à l'arrêt de la prise de contraceptifs oraux (5). On note parfois une diminution de taille au long terme notamment après la ménopause (6).

C'est une lésion souvent multiple (20-30%) et associée dans 20% des cas à des hémangiomes (7-9).

### Pathogénie et anatomopathologie :

L'HNF est une prolifération hépatocellulaire polyclonale réactionnelle à une augmentation de l'apport artériel et une diminution de l'apport portal.

Il ne s'agit pas d'un processus néoplasique et il n'y a pas de mutation génétique retrouvée.

Macroscopiquement c'est une tumeur lobulée, aux limites nettes mais non encapsulée.

On retrouve une réorganisation focale du parenchyme hépatique fait de 3 éléments :

1. Une architecture anormale composée d'hépatocytes fonctionnels organisés en nodule et séparés par des septas fibreux qui présentent une irradiation centrale jusqu'à former une cicatrice fibreuse stellaire.
2. Des vaisseaux artériels anormalement épais au sein des septas. Il n'y a pas d'apport portal et le drainage veineux se fait par la périphérie.
3. Une prolifération cholangiolaire au sein des septas, sans canaux biliaires normaux.

Les hépatocytes sont généralement normaux mais peuvent être discrètement stéatosique dans 60% des cas (9).

Des atypies sont possibles notamment en cas de lésion de petite taille inférieure à 3cm (absence de cicatrice centrale).

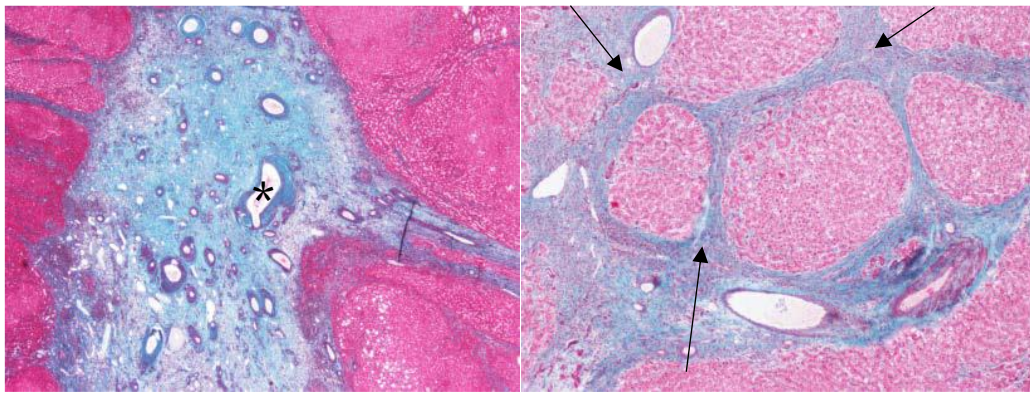


Figure 1 : Coupes histologique d'une HNF retrouvant une cicatrice stellaire avec des artères épaissies (\*) et des travées fibreuses (flèches).(9)

## Facteurs de risque :

Il n'y a pas de prédisposition familiale.

Le risque lié à l'exposition hormonale est débattu mais la large prédisposition féminine laisse suggérer un rôle favorisant mais non démontré.

Les affections entraînant une perte de l'apport portal et une augmentation de l'apport artériel hépatique tel que le syndrome de Budd-Chiari, la maladie de Rendu Osler ou les thromboses portales, sont fréquemment pourvoyeuses d'HNF mais elles restent peu fréquentes dans la population (10–13).

## Complications :

Elles sont exceptionnelles et correspondent essentiellement à des torsions de lésion pédiculée.

Quelques cas d'infarctus et d'hémorragie ont été décrits (14,15).

# Adénome

## Epidémiologie :

C'est une tumeur rare et il existe peu de donnée épidémiologique. Son incidence et sa prévalence ne sont pas clairement établis.

Dans la dernière étude épidémiologique, datant de 1979, l'incidence annuelle était estimée à 0.1/100 000 dans la population (16)

Une étude plus récente de 2017, a retrouvé un taux d'incidence d'adénomes confirmés à 0.07/100 000 (0.02 pour les hommes et 0.13 pour les femmes). L'étude n'étudiant que les adénomes confirmés, l'incidence réelle doit donc être probablement plus élevée (17).

Il existe une forte prédominance de femmes jeunes avec un sexe ratio de 9 pour 1 (18), notamment chez celles utilisant des contraceptifs oraux (19).

L'âge au diagnostic se situe généralement entre 30 et 40 ans

Les circonstances de découverte sont plus variables que pour l'HNF. Des douleurs abdominales aiguës en lien avec un saignement intra-tumoral ou un hématome sous capsulaire sont possibles, notamment si la lésion fait plus de 5 cm.

Pour les lésions de plus petite taille le diagnostic est souvent fortuit.

La biologie est anormale dans 50% des cas associant de façon variable un syndrome inflammatoire, une cholestase anictérique, une élévation des phosphatases alcalines ou des transaminases(19).

## Pathogénie et anatomopathologie :

Les adénomes sont secondaires à une prolifération bénigne d'hépatocytes monoclonaux.

Le caractère monoclonal est constant et les travaux génétiques des 20 dernières années ont permis de mettre en évidence la présence de 6 sous-groupes distincts, chacun caractérisé par une mutation génétique aboutissant à une expression phénotypique et un aspect morphologique différents.

Macroscopiquement, la lésion présente généralement des contours ronds et rarement une capsule.

Les hépatocytes sont bien différenciés, hypertrophiés, riches en glycogène ou en lipides, mais non fonctionnels. Il n'y a pas d'espace porte complètement constitué.

Les adénomes sont uniques dans 80% des cas mais cela varie en fonction des sous-types (18).

L'adénomatosose correspond historiquement à la présence de plus de dix nodules et présente les mêmes caractéristiques lésionnelles que les nodules isolés.

## Sous types d'adénomes

Groupe 1 : Adénomes avec mutation Hépatocyte Nuclear Factor 1  $\alpha$  (H-HCA)

Ce groupe représente 30 à 40% des adénomes. La prédominance féminine est encore plus marquée, estimée à 94% (18).

Ces adénomes sont souvent appelés, comme dans le reste de ce travail, adénomes stéatosiques.

Il est caractérisé par une mutation bi-allélique inactivant le gène TCF1 qui code la protéine HNF-1  $\alpha$  impliquée dans la différenciation des hépatocytes.

L'inactivation du gène TCF1 est directement responsable d'altérations métaboliques et d'une activation de la lipogénèse (20) aboutissant à une accumulation lipidique conduisant à une stéatose lésionnelle homogène.

L'immuno-histochimie, par marquage L-FABP, permet une identification presque parfaite avec une sensibilité et une spécificité proche de 100%(21).

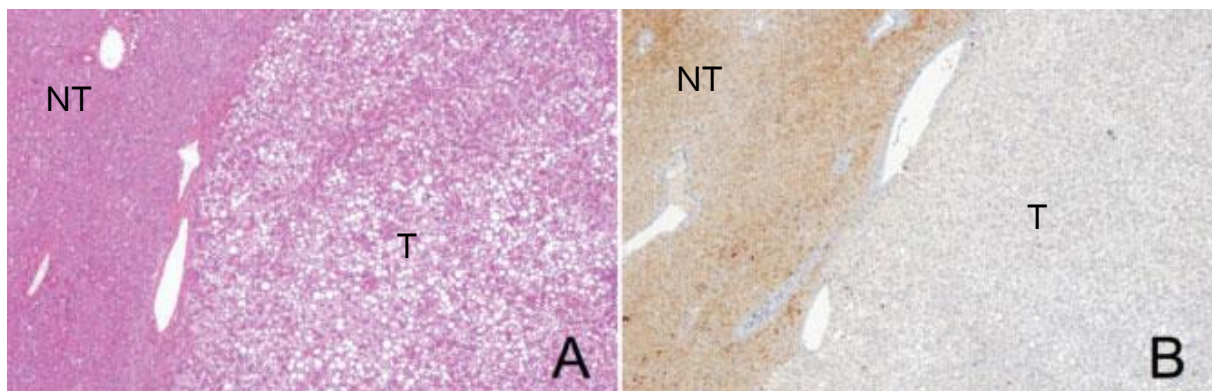


Figure 2 : Etude immunohistochimique d'un adénome stéatosique. NT : foie non tumoral, T : lésion tumorale. Absence d'expression de L-FABP en faveur d'une mutation HNF-1- $\alpha$  (B) (21)

Le risque de transformation maligne est rare, estimé à 2% dans la plus grosse série (22).

Une forme familiale est décrite, associée au diabète de type MODY 3 (23).

Groupe 2 : Adénomes inflammatoires, anciennement télangiectasiques (I-HCA)



Ce groupe est le plus fréquent et représente 40 à 50 % de l'ensemble des adénomes (18).

Il est caractérisé par une mutation activatrice d'un des facteurs de transcription de la voie de signalisation IL6/STAT3, entraînant une surexpression de plusieurs protéines inflammatoires (sérum amyloïde A, CRP).

L'étude histologique retrouve des hépatocytes entourés de tractus fibreux contenant de petites artères épaissies, des dilatations sinusoidales et un infiltrat inflammatoire lymphocytaire. Il existe parfois quelques atypies cellulaires et une stéatose lésionnelle.

L'étude immunohistochimique retrouve une surexpression des protéines inflammatoires des hépatocytes (CRP et serum amyloïde A).

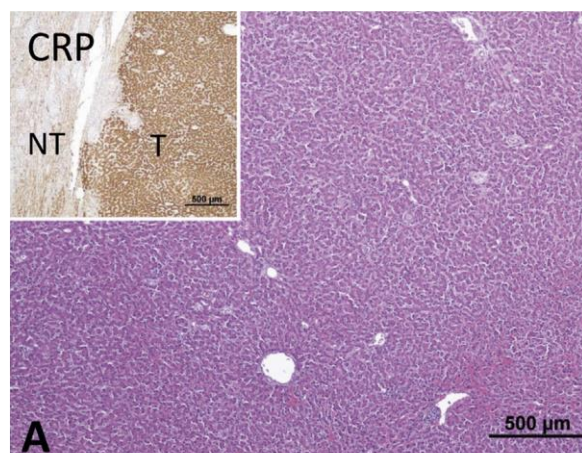


Figure 3 : surexpression tumorale (T) de CRP comparativement au foie non tumoral (NT) (21)

La biologie peut retrouver un discret syndrome inflammatoire.

Une stéatose hépatique est fréquemment associée, en lien avec un index de masse corporelle souvent supérieure à 25 et non avec la stéatose lésionnelle.

Il est plus fréquent en cas de pathologie vasculaire hépatique et volontiers multiple dans ce cas-là (24,25).

Le risque hémorragique est accru et le taux de dégénérescence est estimé à 11% (26).

Groupe 3 et 4 : Adénomes avec mutation du gène  $\beta$ -caténine ( $\beta$ -HCA)

La  $\beta$ -caténine est une protéine ayant un important rôle oncogène hépatique. Elle est codée par le gène CTNNB1.

À la suite de mutations du gène CTNNB1, la phosphorylation de la  $\beta$ -caténine va être inhibée et la protéine, normalement membranaire, va migrer dans le noyau où elle agira comme facteur de transcription

L'étude immunohistochimique est caractérisée par une accumulation nucléaire de la  $\beta$ -caténine et une surexpression de la glutamine synthétase.

2 types de mutations ont été identifiées :

1. Adénomes avec mutation ou délétion de l'exon 3

Ils représentent 10-15% des adénomes (22,27) et sont caractérisés par une forte activation de la voie de signalisation de la  $\beta$ -caténine.

L'étude immunohistochimique retrouve une forte surexpression de la glutamine synthétase et une accumulation nucléaire de  $\beta$ -caténine.

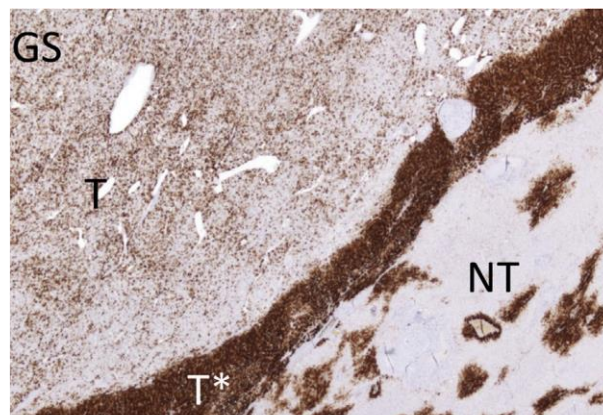


Figure 4 : Adénome présentant un bande de forte surexpression de glutamine synthétase (T\*) (21)

Cette mutation est fortement associée à un risque de transformation maligne surtout chez l'homme, évalué jusqu'à 30% (22,24).

2. Adénomes avec mutation des exons 7 ou 8

Ils représentent 7-10 % des adénomes (22,27). L'activation de la voie de signalisation de la  $\beta$ -caténine est nettement moins marquée.

L'étude immunohistochimique retrouve une faible expression de la glutamine synthétase et une absence d'accumulation nucléaire de  $\beta$ -caténine.

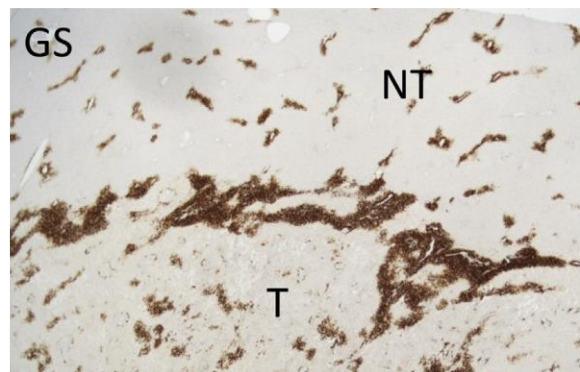


Figure 5 : Adénome présentant une surexpression peu marquée et hétérogène de glutamine synthétase(21)

Le risque de transformation maligne est nettement moins décrit (28).

Les adénomes  $\beta$ -caténine mutés sont plus souvent uniques.

Le diagnostic différentiel avec un carcinome hépatocellulaire bien différencié est difficile compte tenu de la fréquence d'anomalies cytologiques et architecturales proches et du fait que les mutations  $\beta$ -caténines sont également une particularité des CHC.

On note enfin une proportion d'homme bien plus importante, estimée à 40% (22).

Groupe 5 : Adénomes hépato-cellulaire "sonic hedgehog" sh-HCA

Ils représentent environ 5 % des adénomes (18) et sont secondaire à une surexpression de GLI1, facteur de transcription de la voie de signalisation sonic hedgehog.

L'étude immunohistochimique retrouve une surexpression de prostaglandine D2 synthetase.

Ce sous-type est plus fréquent en cas de surpoids et présente un risque accru de remaniement hémorragiques.

Groupe 6 : Adénomes inclassés

Ce sont des adénomes inclassables, sans caractéristique propre, moléculaire ou immunohistochimique.

Ils représentent moins de 7 % des adénomes(18)

Adénomes mixtes  $\beta$ -caténine et inflammatoire b-IHCA

Des adénomes mixtes ont également été décrit, ils présentent les caractéristiques des deux catégories.

Molecular definitions	<b>HNF1A inactivation</b> HNF1A mutations	<b>Weak <math>\beta</math>-catenin activation</b> CTNNB1 mutations exon 7 or 8	<b>JAK/STAT Pathway activation</b> IL5T, STAT3, FRK, GNAS, JAK1, ROS1 mutations	<b><math>\beta</math>-catenin activation</b> CTNNB1 mutations exon 3 Rare APC mut.	<b>Sonic Hedgehog activation</b> INBHE/GLI1 fusion	No mutations
HCA classification	<b>HNF1A</b> 34%	<b><math>\beta</math>-catenin exon 7/8</b> 3%	<b>Inflammation</b> 34%	<b><math>\beta</math>-catenin exon 3</b> 7%	<b>Sonic hedgehog</b> 4%	<b>Unclassified</b> 7%
Risk Factors	HNF1A germline		Obesity Alcohol, Glycogenosis	Androgen Liver vascular disease	Obesity	No association
Clinical presentation	Female Liver adenomatosis	Unique tumor Young patient	Older patient Asymptomatic Less pain High GGT and Alk Pal Inflammatory syndrome	<b>Malignant transformation</b> Male Unique tumor Young patient	<b>Bleeding</b>	No association
Histology	Tumor steatosis Microadenoma Less haemorrhage	Haemorrhage Cytological atypia without malignant transformation Cholestasis	Inflammatory infiltrate Sinusoïsal dilatation Dystrophic arteries Non tumor steatosis	Cytological atypia Cholestasis Size > 5 cm	Haemorrhage Non tumor steatosis	No association
Immuno staining	FABP neg.	Faint glutamine synthase	SAA and CRP pos.	Glutamine synthase pos. Few nuclear $\beta$ -catenin pos.	PGDS Pos.	No association

Tableau i : Résumé des différents sous-types d'adénome (18)

## Facteurs de risque :

L'exposition hormonale est le principal facteur de risque : activité génitale, prise de contraceptifs oraux (29,30).

Il existe également d'autres facteurs favorisant mais moins fréquents dans la population :

- L'obésité et le syndrome métabolique(31),
- La prise de stéroïdes androgéniques,
- Les glycogénoses type I ou III, le diabète de type Mody 3, la tyrosinémie, la galactosémie (32,33)

## Complications :

Les deux principales complications sont le saignement et la transformation maligne.

Le risque dépend essentiellement de la taille mais également du sous-type d'adénome.

Il est quasi nul si la lésion est inférieure à 2cm et exceptionnel si inférieure à 5cm (18).

Le risque de transformation varie de 2 à 30 % selon sous types.

# Imagerie

## IRM

L'IRM est la modalité d'imagerie recommandée pour faire le diagnostic (4).

### HNF :

C'est une lésion homogène, en dehors de l'élément central, bien limitée, non encapsulée, souvent lobulée.

On peut parfois voir une pseudo-capsule en lien avec l'effet de masse sur le parenchyme sain adjacent.

Avant injection l'HNF est peu différente du parenchyme sain en pondération T1 et T2. Elle est en iso-hypersignal T1 et isosignal ou discret hypersignal T2 (34,35).

Dans 80% des cas un élément central est individualisable, en hyposignal T1 et hypersignal T2, en lien avec la zone central fibreuse et la prolifération cholangiolaire (36,37).

La cinétique de rehaussement est typique lorsqu'il existe une intense prise de contraste artérielle suivi d'une homogénéisation au reste du parenchyme hépatique aux temps portal et tardif. L'élément central présente un rehaussement progressif au cours du temps en raison de la composante fibrotique (36,37).

Les séquences de diffusion retrouvent un hypersignal à b élevé mais sans restriction de l'ADC (38).

Des atypies peuvent exister, les plus fréquentes étant la stéatose lésionnelle, un hypersignal T2 intense secondaire à des distensions sinusoidales, une pseudo-capsule, l'absence de cicatrice voir un washout.

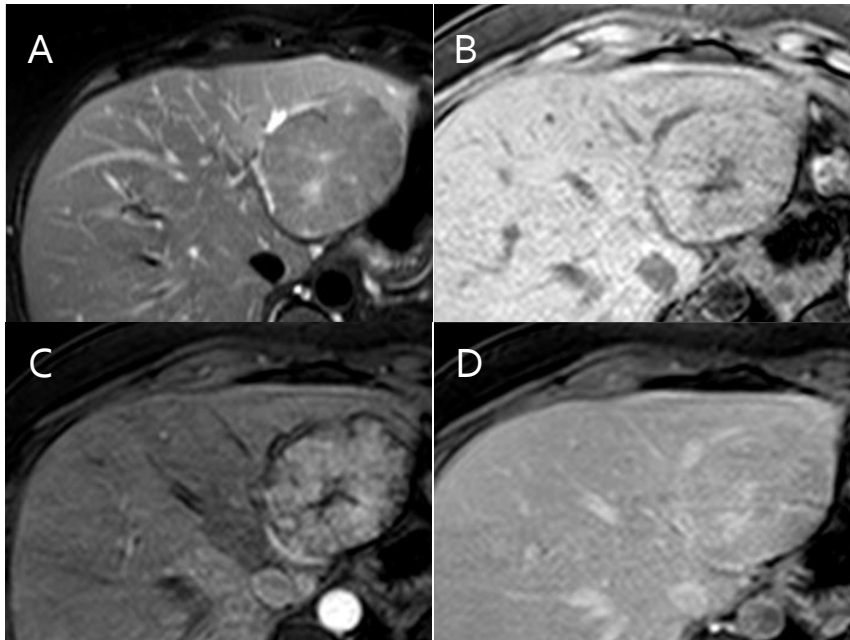


Figure 6: Aspect typique en IRM d'une HNF. Pondération T<sub>2</sub> FS (A), T<sub>1</sub> sans IV (B) à la phase artérielle (C) et à la phase portale (D) (36)

## Adénomes :

L'imagerie va varier en fonction des caractéristiques phénotypiques.

C'est une tumeur le plus souvent hypervascularisée, homogène ou non selon la taille

Adénomes avec mutation HNF-1- $\alpha$

C'est une lésion très homogène même lorsqu'elle est volumineuse.

Les séquences clefs sont celles en pondération T1 en phase et en opposition de phase. Elles permettent de mettre en évidence le contingent stéatosique de la lésion sous forme d'une chute du signal marquée et homogène en opposition de phase avec une sensibilité à 87% et une spécificité à 100% (39).

En pondération T2 avec saturation de la graisse la lésion peut présenter un discret hypersignal.

En général le rehaussement est modéré voir absent et il peut exister un lavage au temps portal.

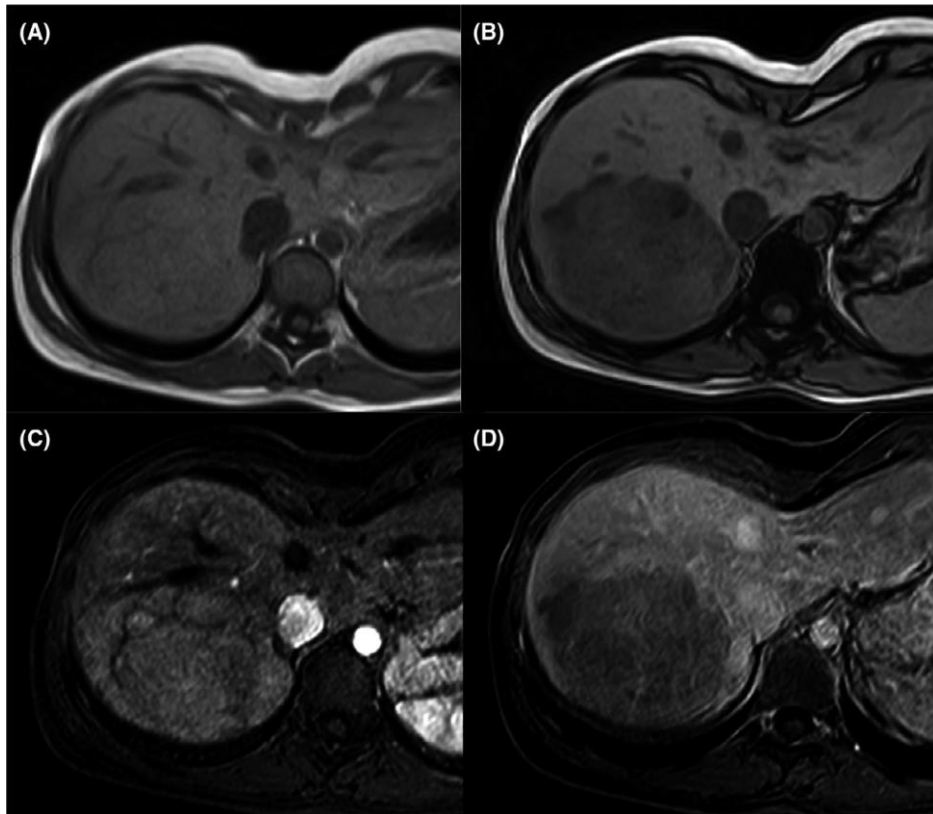


Figure 7 : Aspect typique en IRM d'un adénome stéatosique. Pondération T<sub>1</sub> en phase et en opposition de phase (A et B) retrouvant une chute homogène du signal. Faible rehaussement artériel (C) et washout portal (D) (18)

## Adénomes inflammatoires

Ils sont bien limités, non encapsulés et plus souvent volumineux.

Ils présentent un franc hypersignal T2, parfois périphérique (« atoll sign ») et un isosignal ou hyposignal T1.

Il n'y a pas de chute du signal en opposition de phase.

La cinétique de rehaussement est caractéristique avec une franche prise de contraste artérielle persistant aux temps portal et tardif, en lien avec la dilatation sinusoidale.

L'association d'un franc hypersignal T2 et d'une cinétique de rehaussement typique permet d'obtenir une VPP de 90% (39).

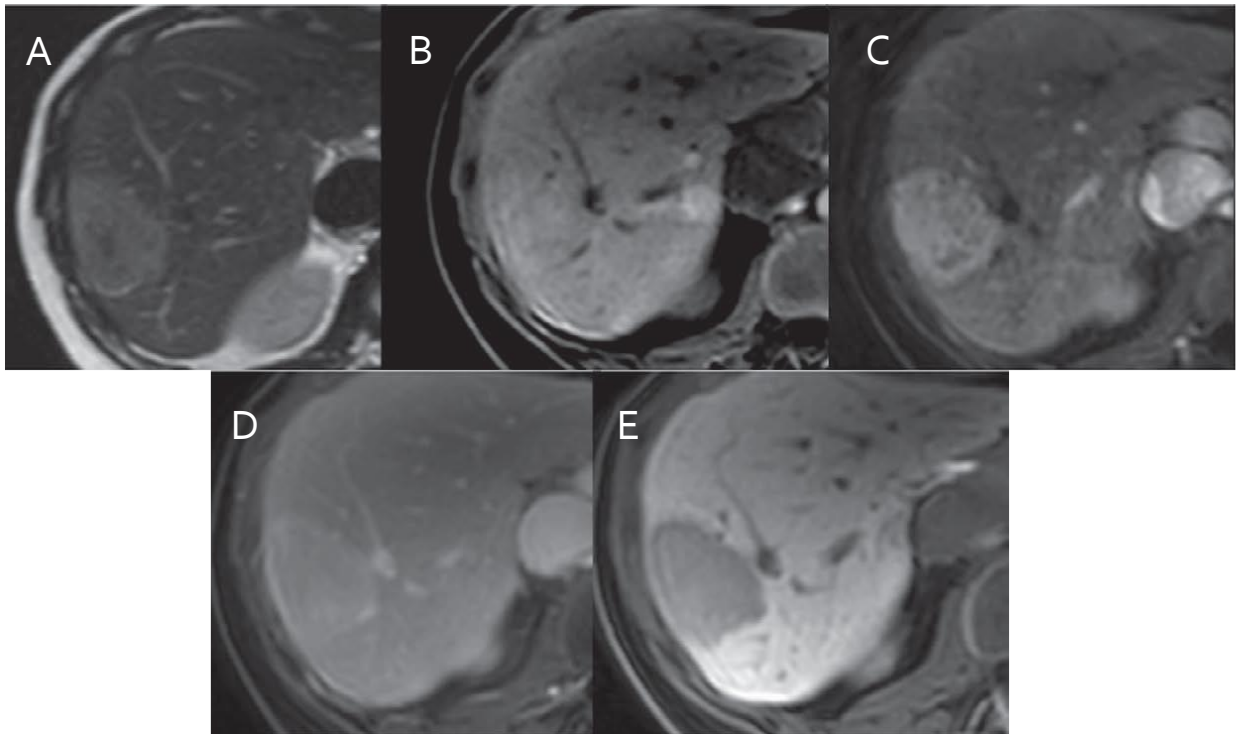


Figure 8 : Aspect typique en IRM d'un adénome inflammatoire. Pondération T<sub>2</sub> (A), T<sub>1</sub> sans IV (B) et aux phases artérielle (C), portale (D) et hépatobiliaire. (18)

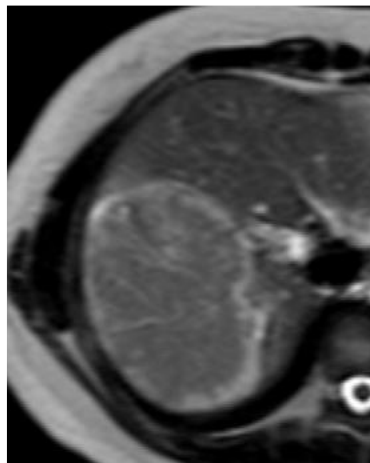


Figure 9 : exemple de "l'atoll sign" en pondération T<sub>2</sub>(18)

### Adénomes avec mutation $\beta$ -caténine

L'imagerie est moins caractéristique et peu spécifique. Un des éléments rapportés est la présence de stéatose hétérogène(40).

Les lésions sont souvent hétérogènes, rehaussées au temps artériel. Un washout est possible aux temps portal ou tardif.

### Les autres adénomes

Pas d'imagerie spécifique. Ils présentent les caractéristiques générales des adénomes.



Le but de l'IRM pour le sous typage des adénomes est donc celui d'identifier les adénomes avec mutation HNF-1- $\alpha$ , les adénomes inflammatoires, et de savoir évoquer une mutation  $\beta$ -caténine devant une stéatose hétérogène ; la distinction des autres sous-types n'est pas envisageable en IRM.

## Phase hépatobiliaire et analyse quantitative

Les agents de contraste dit hépatospécifiques sont capables de fournir un rehaussement vasculaire et interstitiel mais ils présentent également la propriété d'être captés par les hépatocytes via les récepteurs OATP, avant d'être en partie excrétés dans la bile au travers des canaux canaliculaires.

Les produits actuellement disponibles incluent le Gadolinium EOB-DTPA (Primovist®) et le Gadolinium BOPTA (Multihance®), les deux ayant obtenu l'AMM en France (décembre 2020 pour le Primovist®).

Cette phase est obtenue 20 min après l'injection pour le Gadolinium EOB-DTPA et une heure après l'injection de Gadolinium BOPTA.

La phase hépatobiliaire présente un intérêt particulier dans la caractérisation des lésions hépatiques. Elle permet notamment de distinguer les lésions surexprimant les récepteurs OATP comme les HNF des lésions dépourvues de surexpression de l'OATP comme les adénomes.

Classiquement les HNF (hépatocytes fonctionnels et canalicules borgnes) présenteront un isosignal ou hypersignal, notamment périphérique, alors que les adénomes (hépatocytes non fonctionnels) seront en hyposignal (41,42) .

La phase hépatobiliaire avec du gadolinium BOPTA permet de différencier HNF et adénome en se basant sur l'intensité en phase hépatobiliaire avec une exactitude de 92-96 % (41,43,44).

L'étude quantitative de cette prise de contraste avec le rapport LLCER, évaluée par la formule  $100 \times [(SIT_{post} / SILV_{post}) - (SIT_{pre} / SILV_{pre})] / (SIT_{pre} / SILV_{pre})$  (où  $SIT_{post}$  et  $SILV_{post}$  sont respectivement l'intensité moyenne du signal (SI) de la tumeur et du foie sur les séquences HBP, et  $SIT_{pre}$  et  $SILV_{pre}$  sont les SI respectifs de la tumeur et du foie avant injection sur la même séquence T1 avant et après contraste), permet d'augmenter encore la puissance diagnostique avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 96.2%(45). Cette quantification est notamment utile lorsque la lésion est en hypersignal T1 spontané, ce qui rend difficile l'interprétation de la phase hépatobiliaire.

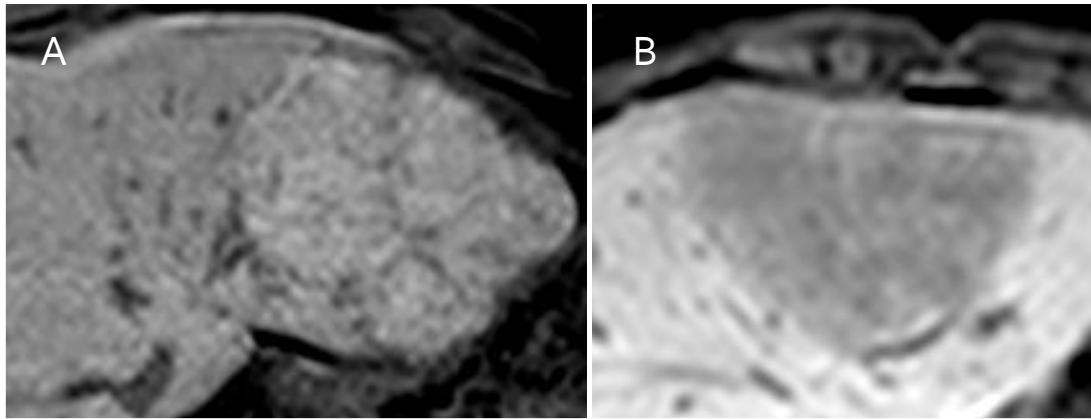


Figure 10 : IRM à la phase hépatobiliaire. Hypersignal d'une HNF (A). Hyposignal d'un adénome (B)(41)

## Autres types d'imagerie

HNF :

### Echographie de contraste :

La lésion est hypo- ou isoéchogène. La détection se fait parfois seulement grâce à l'effet de masse sur les structures environnantes.

La cicatrice, quand elle est visible, est discrètement hyperéchogène.

L'étude en Doppler couleur peut mettre en évidence une artériole centrale.

La prise de contraste est typique avec une artère centrale se distribuant en rayon de roue suivi d'un rehaussement intense, homogène et centrifuge sans lavage.

L'échographie de contraste est plus performante que l'IRM pour les petites lésions et inversement, avec notamment des performances de l'échographie de contraste chutant drastiquement pour des tailles supérieures à 3 cm (46).

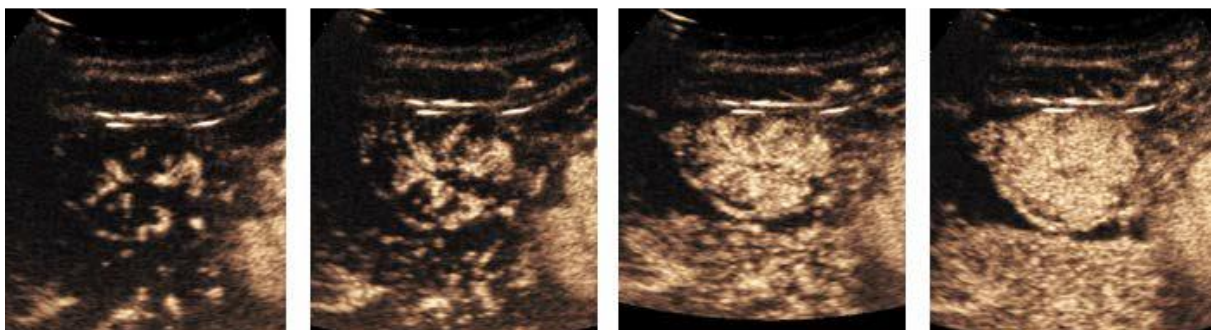


Figure 11 : Aspect typique de la cinétique de rehaussement d'une HNF en échographie de contraste (47)

### Tomodensitométrie :

Lésion isodense ou discrètement hypodense, lobulée, non encapsulée, très rarement siège de calcification centrale.

La cinétique de rehaussement est identique à celle décrite en IRM.

## Adénome avec mutation HNF-1alpha

### Echographie de contraste :

Lésion hyperéchogène, bien limitée, peu vascularisée présentant parfois un lavage.

### Tomodensitométrie :

Lésion hypodense en contraste spontané.

La cinétique de rehaussement est similaire à celle décrite en IRM.

## Adénome inflammatoire

### Echographie de contraste :

Sa présentation est variée, on note une vascularisation plus importante en Doppler. La cinétique de rehaussement reste néanmoins aspécifique.

### Tomodensitométrie :

Souvent hétérogène avec de potentiels remaniements hémorragiques.

La cinétique de rehaussement est identique à celle décrite en IRM.

# Stratégie diagnostique

## HNF

Toutes les modalités d'examen peuvent poser le diagnostic mais l'IRM a la meilleure sensibilité.

L'association des différents critères décrit ci-dessus aboutit à une très bonne spécificité.

Le problème se pose quand il manque un ou plusieurs critères, notamment pour les petites lésions.

Dans ces cas-là il y a un réel intérêt à la réalisation d'un second examen, notamment une échographie de contraste.

La biopsie est indiquée seulement en cas d'imagerie atypique après la réalisation d'au moins deux examens non invasifs différents. Elle se réalise en ciblant le centre la lésion afin d'avoir un maximum d'argument histologique.

Elle permettra de faire le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs hépatiques artérialisées comme les adénomes, les CHC, les tumeurs neuroendocrines, les hémangio-endothéliomes ....

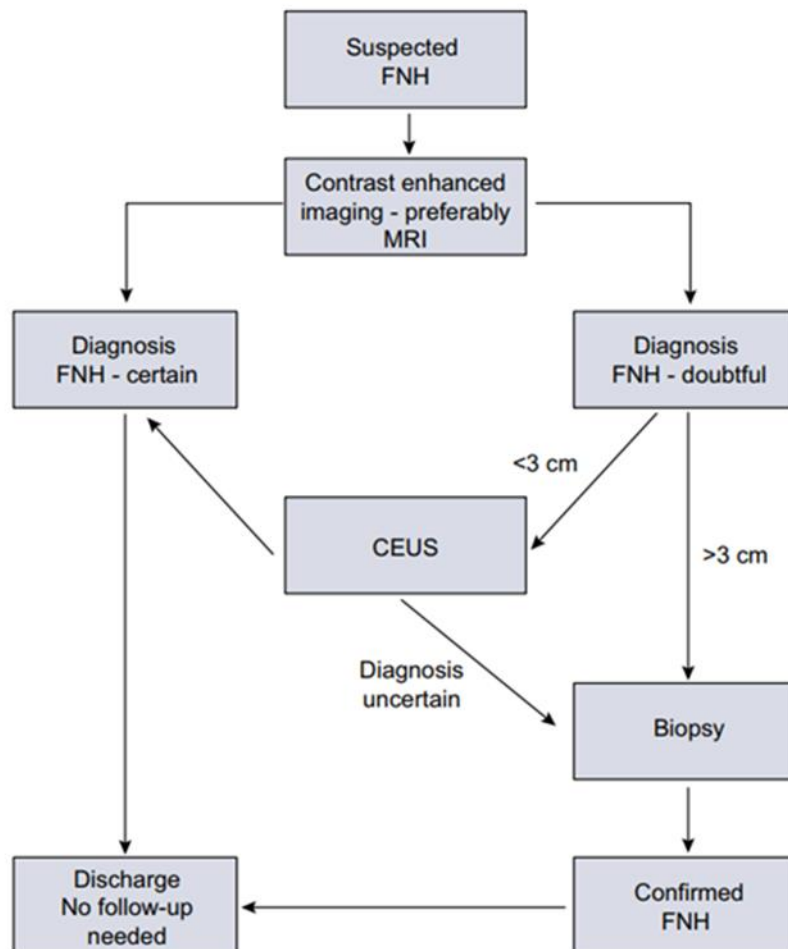


Figure 12 : Stratégie diagnostique pour une HNF selon l'EASL(4)

## Adénome

L'IRM présente un rôle fondamental dans la prise en charge des adénomes. Il permet habituellement de poser le diagnostic et de suggérer un sous-typage. Dans la majorité des cas, une confirmation histologique reste nécessaire.

En cas de diagnostic iconographique typique d'adénome stéatosique ou inflammatoire, ou s'il existe une indication chirurgicale de première intention, la biopsie n'est pas forcément réalisée.

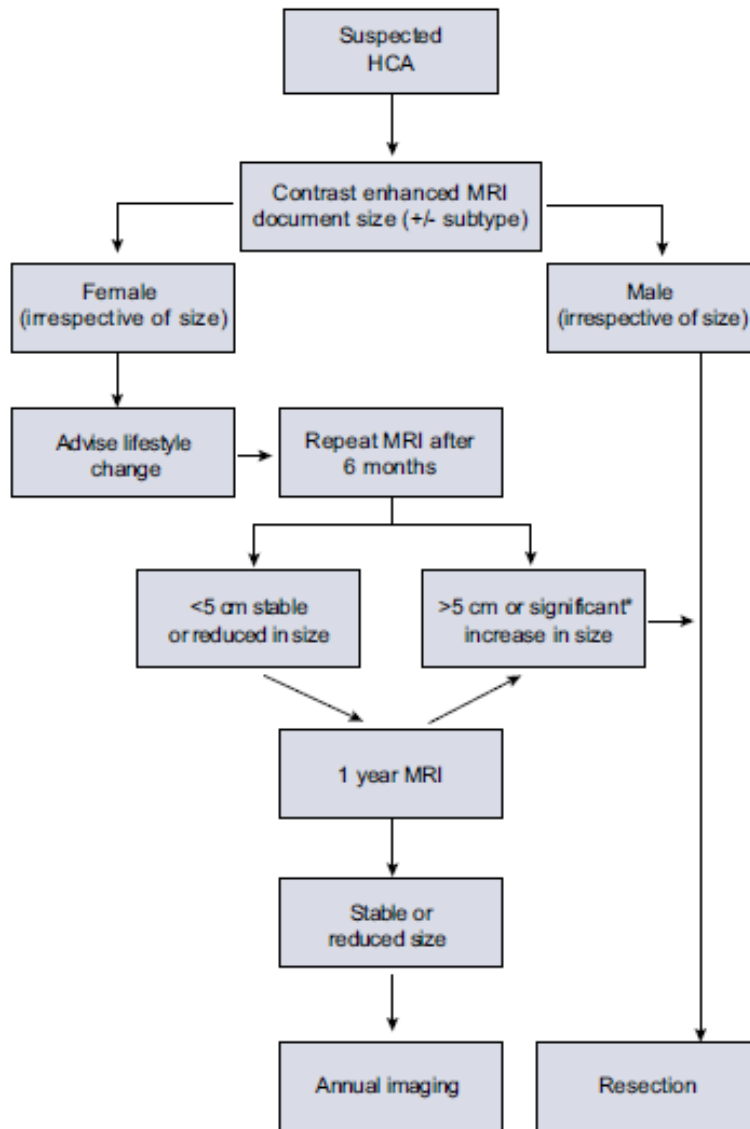


Figure 13 : Stratégie diagnostique pour les adénomes selon l'EASL(4)

## Stratégie de prise en charge

### HNF :

Devant le très faible taux de complication le traitement reste conservateur. Il n'y a pas lieu de réaliser de résection prophylactique ni de surveillance, y compris pendant la grossesse.

Exceptionnellement une exérèse chirurgicale peut être proposé dans le cadre de douleurs sur une tumeur pédiculée.

Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de contraceptifs oraux ni à la réalisation d'une grossesse (4).

## **Adénome :**

Historiquement la contraception orale est contre indiquée. Cette recommandation est actuellement à nuancer compte tenu des très faibles doses en œstrogènes des pilules microdosées ou des pilules purement progestatives.

Il existe plusieurs indications à un traitement curatif (4) :

- Un adénome chez un homme devant le risque élevé de transformation,
- Un adénome symptomatique,
- Un adénome de plus de 5cm (à nuancer en cas d'adénome stéatosique) ou ayant augmenté en taille (>20% selon les critères Recist 1.1) (48),
- Un adénome  $\beta$ -caténine muté devant le risque élevé de transformation.

Un adénome ne remplissant pas ces critères peut être surveillé.

De façon moins consensuelle, on peut également proposer une surveillance pour les adénomes de sous-types HNF-1- $\alpha$ , inflammatoire et  $\beta$ -caténine négatif chez la femme. Le risque de cette surveillance est fonction du sous-type. Il y a par exemple un fort degré d'assurance en cas de suivi d'un adénome HNF-1- $\alpha$  muté, alors qu'un adénome non classé fera craindre une mutation méconnue.

En cas de surveillance une imagerie de contrôle, par échographie ou IRM, sera réalisée à 6 puis 12 mois pour établir le profil évolutif, puis de façon annuelle(4).

A noter que chez la femme enceinte la surveillance se fera de manière rapprochée par échographie toutes les 6-12 semaines compte tenu du risque accru d'augmentation de taille et de rupture (4,49).

En cas de résection, le gold standard est la résection chirurgicale.

Une embolisation artérielle sera proposée en cas de saignement aigue nécessitant une prise en charge urgente (50).

Les traitements ablatifs percutanés sont aussi possible mais exposent à un risque de récidence et ne sont donc proposés que chez les patients non éligible à la chirurgie (51).

# Partie II : La radiomique

## Définition

La radiomique occupe une place importante dans la littérature depuis une dizaine d'années avec un nombre d'articles croissant. (52)

Calquée sur la génomique, elle consiste en une méthode d'étude scientifique basée sur les données quantitatives de l'image ayant pour but final de générer des marqueurs iconographiques comme outil d'aide diagnostic ou décisionnel (53,54).

Elle étudie d'avantage d'informations détenues dans l'image que l'œil humain, et permet par une approche non invasive, d'analyser la structure tumorale et son environnement.

La mesure quantitative des paramètres de texture permet d'étudier l'hétérogénéité tumorale et donc semble émerger comme un véritable biomarqueur tumoral, au même titre que l'étude histologique, immunohistochimique ou même génétique (55,56).

De plus cette étude peut être répétée dans le temps afin d'appréhender les modifications temporelles de la texture de l'image.

Son utilisation pourrait donc permettre de développer des biomarqueurs d'imageries afin d'évaluer la nature biologique d'un tissu, la réponse thérapeutique ou encore le pronostic d'une lésion tumorale.

Cette technique relativement nouvelle doit cependant être standardisée afin d'assurer une certaine reproductibilité.

## Méthodologie

En pratique la radiomique comporte plusieurs étapes distinctes que nous allons détailler par la suite.

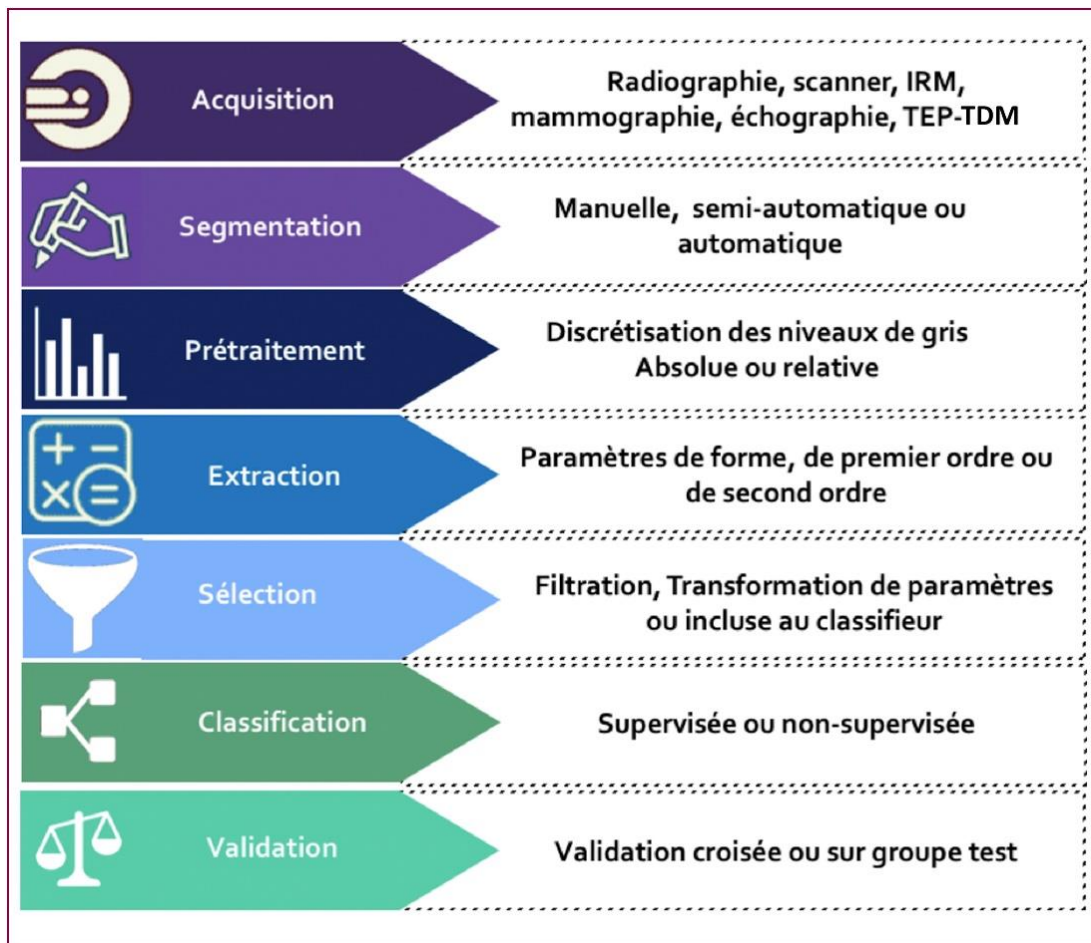


Figure 14: Résumé des étapes méthodologiques de radiomique

## Etape 1 : l'acquisition des images

La radiomique s'applique à toutes les modalités d'examens (IRM, TDM, échographie, TEP...).

Il est important de faire attention au post-traitement immédiat des images, potentiellement pourvoyeur d'une modification des paramètres de textures (protocole de réduction du bruit par exemple).

En IRM, les études multi-machines exposent à un risque accru d'erreur compte tenu de la reproductibilité hétérogène des paramètres de texture (57–59).

## Etape 2 : Segmentation

La segmentation permet de définir la région d'intérêt, classiquement il s'agit de la lésion tumorale étudiée.

Elle peut se réaliser manuellement ou automatiquement. La méthode la plus reproductible étant celle semi-automatisée (60).



La segmentation peut également se faire sur un volume entier ou sur une seule coupe en 2D (61–63).

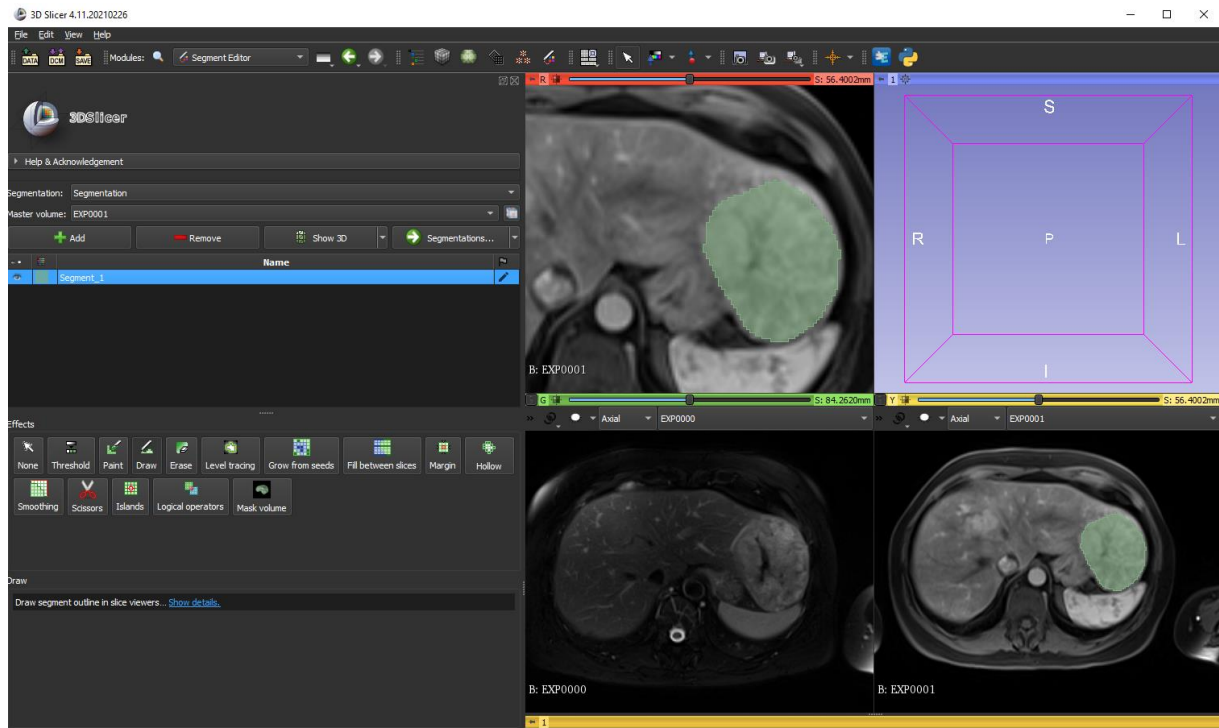


Figure 15 : Exemple de segmentation 2D avec le logiciel 3D-Slicer

## Etape 3 : Pré-traitement

C'est une étape nécessaire afin de permettre d'avoir des paramètres comparables entre eux.

En effet les images, par exemple en cas d'acquisition sur plusieurs machines, peuvent avoir des paramètres d'acquisitions différents. On peut notamment rendre des voxels de même taille par interpolation en cas de taille initialement différentes.

On peut également alléger les images afin de faciliter des calculs plus complexes, comme par la discrétisation de niveau de gris qui va permettre de diminuer le nombre de niveau de gris.

## Etape 4 : Extraction des données

De nombreux logiciels existants permettent l'extraction des différentes données. Certains sont en accès libre et validés par la communauté scientifique comme LifeX ou 3D Slicer(64).



Figure 16 : Exemple d'extraction des paramètres de texture à partir d'une segmentation 2D sur le logiciel 3D Slicer

## Les paramètres de forme :

Ils sont très dépendants de la segmentation et vont décrire les caractéristiques morphologiques de la lésion comme ses contours, sa forme, ses dimensions (ex : surface, plus grand axe, sphéricité, allongement ...).

Il n'étudie pas la distribution des pixels dans l'image.

## Les paramètres de texture de premier ordre :

Les paramètres de texture de premier ordre permettent d'étudier la distribution des niveaux de gris à partir de l'histogramme d'intensité de pixel dans la région d'intérêt.

Ils correspondent, par exemple, à la densité moyenne ou maximale, à la déviation standard (variance autour de la valeur moyenne), à l'entropie (irrégularité de l'histogramme), à l'asymétrie de l'histogramme ou encore au kurtosis (pic/planéité de l'histogramme).

Ils ne prennent pas en compte la localisation des pixels ni l'inter-relation spatiale.

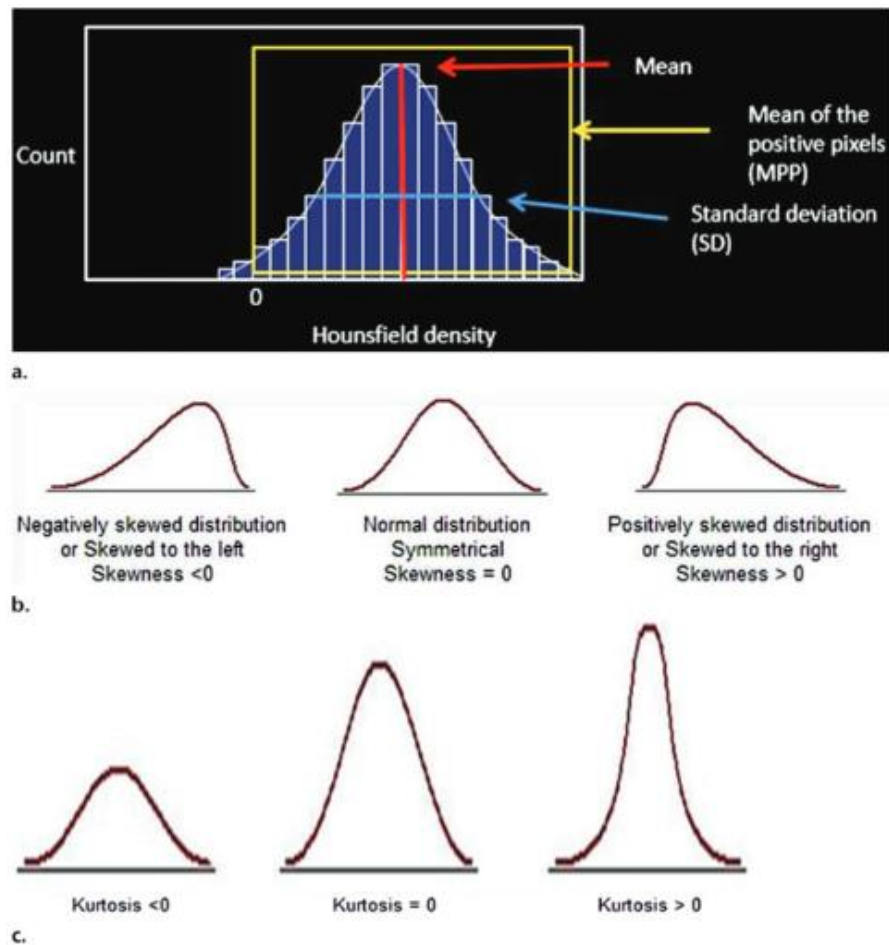


Figure 17 : illustration des paramètres de texture de premier ordre(53)

## Les paramètres de second ordre et d'ordre supérieur :

Ils permettent de décrire l'organisation spatiales des pixels en analysant leur situation les uns par rapports aux autres.

Plusieurs méthodes de descriptions existent.

### Matrice de co-occurrence des niveaux de gris (GLCM)

Elle caractérise les relations d'intensités entre les couples de voxels voisins en mesurant la probabilité pour qu'un couple de niveaux de gris vérifiant une loi spatiale donnée apparaisse dans l'image.

Elle est construite en comptant le nombre de fois que 2 pixels apparaissent à une distance donnée dans une direction donnée.

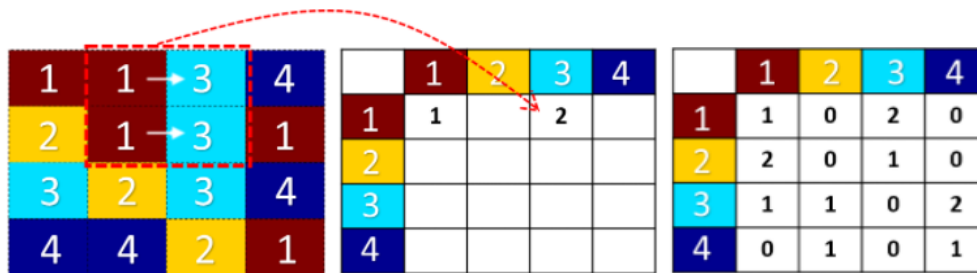


Figure 18 : Illustration de la matrice GLCM

La matrice de longueur des zones homogènes de niveaux de gris (GLSZM)

Elle donne la longueur des zones ayant la même intensité dans une direction donnée.

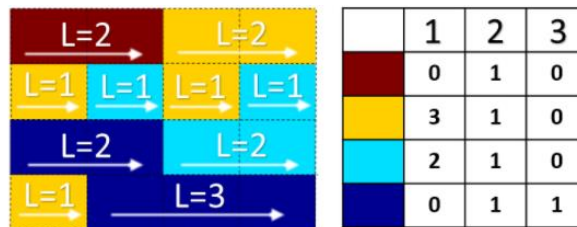


Figure 19 : Illustration de la matrice GLSZM

La matrice de différence des niveaux de gris de voisinage (NGTDM)

Elle décrit les différences d'intensités entre voisins dans n'importe quelle direction.

La matrice de longueurs de plages homogènes (GLRLM)

Elle décrit la longueur des plages de même intensité.

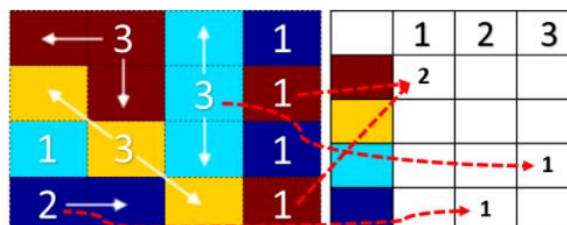


Figure 20 : Illustration de la matrice GLRLM

La matrice de dépendance de niveaux de gris (GLDM)

Elle quantifie les dépendances de niveau de gris dans une image. Une dépendance de niveau de gris est définie comme le nombre de voxels connectés pour une distance et une différence de niveau de gris donnée.

## **Etape 5 : Sélection des paramètres**

L'analyse de texture génère l'acquisition de plusieurs centaines de paramètres par image. Cette situation conduit à une forte probabilité d'obtenir des résultats faussement positifs ou à l'impossibilité de convergence des méthodes de classification.

La réduction de donnée par sélection de paramètre, les ajustements pour comparaison multiples et le contrôle de fausse découverte sont des méthodes permettant de s'affranchir de ce risque.

Le nombre important de variable entraîne également un risque de surapprentissage, rendant le modèle parfait sur l'échantillon de population exploré mais non exploitable sur un autre jeu de données.

Il est donc indispensable de sélectionner les données pertinentes.

La sélection de paramètre peut se faire par filtrage en fonction de leurs caractéristiques (reproductibilité, redondance...), par transformation des paramètres (création d'une nouvelle variable par combinaison de plusieurs variables) ou par une méthode directement incluse dans la phase de classification comme dans le cadre des réseaux neuronaux profond.

A titre d'exemple, voici quelques algorithmes utilisables pour la sélection de paramètres :

- La méthode LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator), inventée par Tibshirani en 1996 (65) correspond à une contraction des coefficients de la régression.
- L'algorithme Boruta est une méthode de sélection de variables de type enveloppe basée sur un algorithme de classification de forêt d'arbres, développé en 2010 (66).
- " Min-Redundancy, Max-relevance" (mRMR) est une méthode de filtrage pour la sélection de caractéristiques basée sur des mesures statistiques classiques dont le but est de minimiser la redondance entre les variables et de maximiser la pertinence (67).

## **Etape 6 : La classification**

Cette étape permet d'obtenir un algorithme permettant d'identifier l'appartenance à un groupe.

Les paramètres du groupe d'entraînement sont utilisés pour développer un algorithme de classification, qui sera ensuite appliqué au groupe d'essai pour évaluer sa performance.

L'apprentissage peut être supervisé ou non.

S'il est supervisé, l'entraînement se fait à partir d'un groupe connu et étiquetés caractérisés par une base de données contenant les paramètres descriptifs. Une fois entraîné, l'algorithme sera capable de déterminer la catégorie d'un nouvel individu.

S'il est non supervisé, l'algorithme n'a pas de cible pour corrélérer les données et doit trouver un modèle mathématique permettant de regrouper les données semblables et séparer les données différentes (clustering).

Les méthodes de classifications classiquement utilisées sont :

- L'algorithme K-NN (K-nearest neighbors), c'est une méthode d'apprentissage supervisé. Son fonctionnement peut être assimilé à l'analogie suivante "dis-moi qui sont tes voisins, je te dirais qui tu es...". Dans ce cadre, on dispose d'une base de données d'apprentissage constituée de N couples « entrée-sortie ». Pour estimer la sortie associée à une nouvelle entrée x, la méthode des k plus proches voisins consiste à prendre en compte (de façon identique) les k échantillons d'apprentissage dont l'entrée est la plus proche de la nouvelle entrée x, selon une distance à définir. (68)  
Puisque cet algorithme est basé sur la distance entre les données, la normalisation peut améliorer sa précision.
- L'algorithme Random Forest (RF), proposé par Leo Breiman en 2001(69), c'est un algorithme qui se base sur l'assemblage d'arbres de décision
- Les machines à vecteurs de support ou séparateurs à vaste marge (Support Vector Machine) (70), ce sont des classificateurs qui reposent sur deux idées clés.  
La première idée clé est la notion de marge maximale. La marge est la distance entre la frontière de séparation et les échantillons les plus proches.  
La deuxième idée clé est de transformer l'espace de représentation des données d'entrées en un espace de plus grande dimension (possiblement de dimension infinie), dans lequel il est probable qu'il existe une séparation linéaire.
- LASSO (uniquement dans le cas d'une sélection préalable de paramètres par LASSO)
- Naive Bayes, c'est une collection d'algorithmes de classification basés sur le théorème de Bayes. Ce n'est pas un algorithme unique, mais une famille d'algorithmes qui partagent tous un principe commun, à savoir que chaque caractéristique classée est indépendante de la valeur de toute autre caractéristique.  
Cependant, les caractéristiques ne sont pas toujours indépendantes, ce qui est souvent perçu comme un inconvénient de l'algorithme Naive Bayes et c'est pourquoi il est appelé « naïf ».

## kNN Algorithm

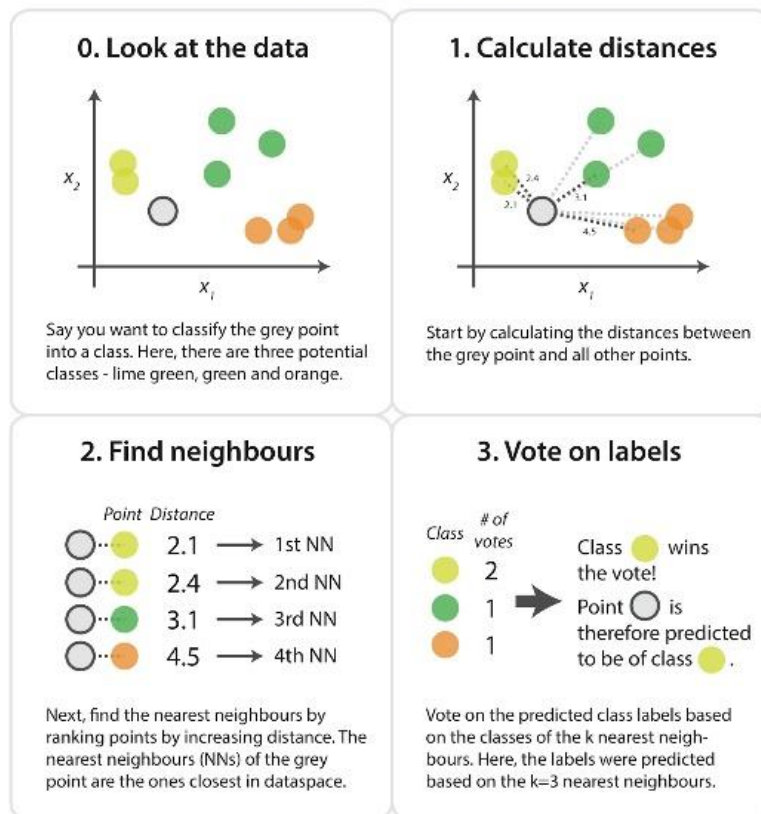


Figure 21: Illustration de l'algorithme KNN(71)

## Etape 7 : La validation

Plus il y a de données dans un modèle plus celui-ci est précis sur la population étudiée mais moins le modèle est généralisable sur une autre population, ceci est appelé surapprentissage.

Pour valider le modèle générer la méthode la plus simple est celle de réaliser un groupe test qui n'a pas servi à l'apprentissage du modèle. La population initiale est séparée en deux groupes (entraînement et test), généralement aux proportions de 70/30 %.

Le groupe d'entraînement sert à la création du modèle et le groupe test à la validation de ses performances.

Si la population n'est pas suffisamment grande une méthode de validation croisée est possible. La population est séparée en plusieurs groupes qui vont chacun leur tour servir d'entraînement puis de test. La performance globale est obtenue en moyennant les résultats de chaque partie. On peut aussi être plus exigeant en s'intéressant aux valeurs minimales sur tous les tests.

Une validation externe est également nécessaire afin qu'un modèle de classification puisse prétendre à une application clinique.

## **Limites :**

La principale limite de la radiomique est sa reproductibilité, notamment en lien avec les paramètres d'acquisitions des images et les différences méthodologiques.

En effet des changements de paramètres lors de l'acquisition des images, l'utilisation de machine différentes (notamment en IRM) ou bien la présence d'artéfact sur les images peuvent rendre discutable la comparaison des textures lésionnelles.

De plus la méthodologie complexe et non uniformisée génère une importante limitation à l'application courante des algorithmes développés.

Cependant, les contraintes de publications actuelles font tendre vers une méthodologie plus stricte et consensuelle permettant d'espérer une simplification de l'application des résultats obtenus dans le futurs.



# Partie III : Article

Nicolas De Abreu<sup>1</sup>, Constance Hordonneau<sup>1</sup>, Fanny Beltzung<sup>2</sup>, Louis Boyer<sup>1,3</sup>, Armand Abergel<sup>3,4</sup>, Jean-Marc Garcier<sup>1,3,5</sup>, Benjamin Bucharth<sup>3,4</sup>, Benoît Magnin<sup>1,3,5</sup>

1 : Service de Radiologie, CHU Clermont-Ferrand

2 : Service d'Anatomopathologie, CHU-Clermont-Ferrand

3 : Institut Pascal, UMR 6602 CNRS, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France.

4 : Service de Médecine Digestive, CHU Clermont- Ferrand

5 : Département d'Anatomie, UFR Médecine, Université Clermont Auvergne

## Introduction

Les adénomes et les hyperplasies nodulaires focales constituent deux types de tumeurs hépatocytaires bénignes essentiellement rencontrées chez la femme jeune. Les HNF sont beaucoup plus fréquentes que les adénomes, avec une prévalence estimée à 0.4-3% (2,3) contre 0.001- 0.004% (72,73).

Bien qu'ayant une pathogénie radicalement différentes ces lésions présentent des similitudes notamment d'un point de vue iconographique. Leur différenciation reste néanmoins primordiale compte tenu des implications cliniques.

L'HNF est une tumeur généralement asymptomatique, à risque exceptionnel de complication et sans risque de transformation maligne. C'est une tumeur qui évolue peu dans le temps et qui ne nécessite ni suivi ni adaptation de traitement (5,6,14,15).

A l'inverse les adénomes peuvent être symptomatiques et présentent un risque de complications hémorragiques et de transformation maligne (18). Ce risque est directement lié au sous-type d'adénome et à leur taille, il est le plus élevé chez les adénomes  $\beta$ -caténine mutés (21,22,24).

L'IRM avec injection de produit de contraste hépatospécifique est l'examen non invasif de référence pour le diagnostic différentiel entre ces lésions.

Au-delà des caractéristiques morphologiques sur les pondérations classiques, c'est la phase hépatobiliaire qui présente un intérêt particulier. Classiquement les HNF présenteront un isosignal ou hypersignal, notamment périphérique, alors que les adénomes seront en hyposignal (41,42).

La différenciation entre HNF et adénome après injection de de Gadobenate de dimeglumine (Gd-BOPTA) a montré de très bonne performances dans plusieurs études (41,74,75), mais néanmoins imparfaites car d'autres publications ont montré que 3 à 10% des HNF étaient hypointenses (41,75,76) et 7 à 26% des adénomes étaient iso- ou hyperintenses (43,77,78).

Cette prise de contraste hépatobiliaire peut être quantifiée afin d'augmenter les performances diagnostiques avec le rapport LLCER (lesion-to-liver contrast enhancement ratio).

La radiomique est une méthode d'analyse mathématique de l'image. Elle étudie d'avantage d'informations détenue dans l'image que l'œil humain. Elle permet, par une approche non invasive, d'analyser la structure tumorale et son environnement.

La mesure quantitative des paramètres de texture permet d'étudier l'hétérogénéité tumorale et semble émerger comme un véritable biomarqueur, au même titre que l'étude histologique, immunohistochimique ou même génétique (55,56).

Nous sommes donc partis du principe que ces deux tumeurs, histologiquement bien différentes, devraient présenter des paramètres de textures significativement différents.

Le but de notre étude était de proposer un algorithme de classification par analyse de texture pour différencier adénome et HNF en se basant sur les images IRM après injection de Gadobenate de dimeglumine.

Dans un second temps nous avons également étudié les capacités de ces algorithmes pour sous-typé les adénomes et les performances du rapport LLCER.

## **Matériel et méthodes**

Cette étude rétrospective monocentrique a été approuvée par notre comité d'examen institutionnel et ne nécessitait pas de consentement éclairé.

### **Population**

L'inclusion a été réalisé en 3 phases de manière rétrospective entre janvier 2010 et décembre 2020 chez des patients porteurs d'HNF ou d'adénome ayant réalisé une IRM hépatique avec phase hépatobiliaire.

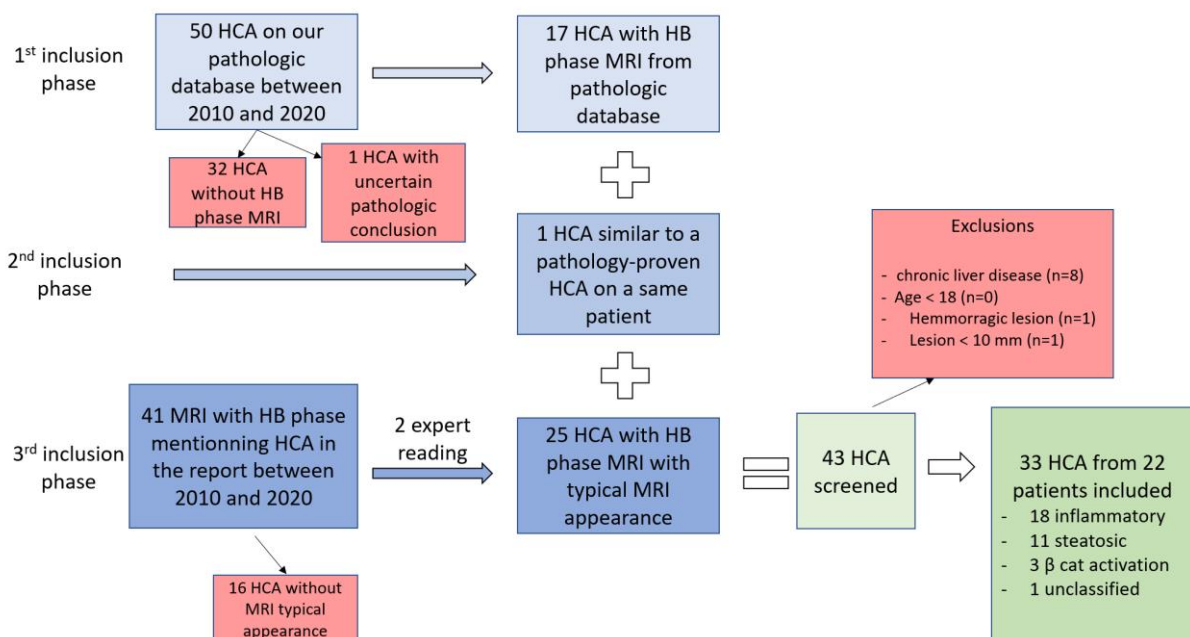
La première phase d'inclusion de patients a été faite sur preuve histologique : en partant de la base de données du département d'anatomopathologie du CHU de Clermont-Ferrand montrant une anatomopathologie d'adénome hépatique ou d'HNF sur la période, nous avons inclus toutes les lésions pour lesquelles nous disposions d'une IRM à la phase hépatobiliaire.

La deuxième phase de sélection a été faite par similarité : s'il existait chez un même patient des lésions similaires à une lésion incluse dans la première phase (preuve histologique), nous les avons incluses.

La troisième phase d'inclusion a été faite par un aspect typique en IRM. Nous avons listé toutes les IRM réalisées au CHU de Clermont Ferrand sur la période avec phase hépatobiliaire évoquant un adénome hépatique ou une HNF (recherche par mots clés sur les compte rendus). Ces IRM ont ensuite été relues en aveugle du compte rendu et du dossier clinique, indépendamment, par deux radiologues expérimentés en imagerie hépatique (CH, 7 ans de post internat spécialisé ; BM 6 ans de post internat spécialisé). Les lésions n'étaient incluses qu'en cas d'aspect typique selon les 2 radiologues (pas d'inclusion en cas de discordance).

Les critères d'exclusion étaient la présence d'une hépatopathie sous-jacente, un âge inférieur à 18 ans, la présence de remaniements hémorragiques récents intra lésionnels et une taille inférieure à 10 mm

128 lésions (95 HNF et 33 adénomes) ont été ainsi incluses chez 91 patients dont 34 avec une preuve histologique (11 adénomes et 23 HNF).



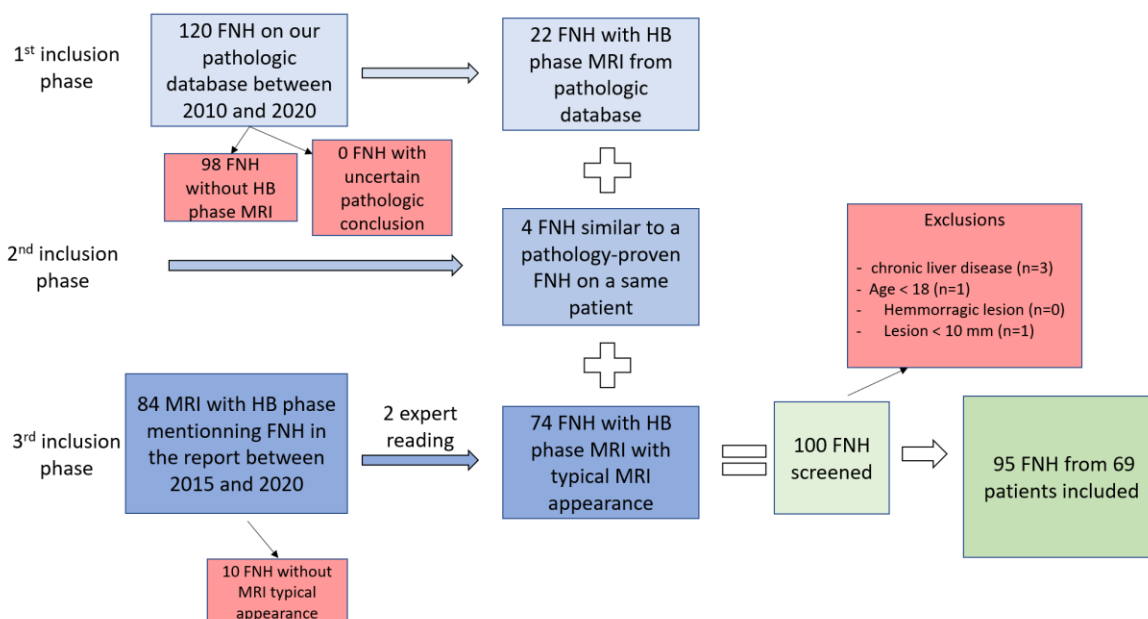


Figure 22: Organigramme de sélection de la population finale (FNH : hyperplasie nodulaire focale ; HCA : adénome hépatocellulaire)

## Acquisition IRM

Les acquisitions ont été réalisées sur 7 machines d'IRM différentes (General Electric Optima 1,5 T (nombre de lésions n=90), General Electric Signa Artist 1,5T (n=21), Siemens Magnetom Aera 1,5 T 1 (n=10), Siemens Magnetom Vida 3T (n=2), Siemens Avanto (n=2), Phillips Ingenia Elition X 3T (n=2), Siemens Magnetom Aera 1,5 T 2 (n=1)).

Les protocoles étaient similaires et associaient des séquences en écho de spin pondérées en T2 et saturées en graisse, des séquences de diffusion avec cartographie d'ADC et des séquences 3D en écho de gradient pondérées en T1 (LAVA GE Healthcare, VIBE Siemens, 3D Thrive Philips) sans puis après injection de Gadobénate de diméglumine (Multihance®) avec notamment des phases artérielle, portale et hépatobiliaire (à 1h30 après l'injection de produit de contraste).

## Etude qualitative des images

Une analyse qualitative des images a été réalisée en aveugle en parallèle de l'analyse de texture par 2 radiologues spécialisés en imagerie digestive, sans connaissance des résultats histologiques.

Pour chaque lésion plusieurs paramètres ont été dénombrés tel que la taille, l'intensité de la prise de contraste artérielle, l'intensité du signal à la phase portale, l'intensité du signal à la phase hépatobiliaire, la présence d'un hypersignal T1, l'intensité du signal T2 spontané, la présence d'un « Atoll sign » (hypersignal T2 périphérique), la présence d'une cicatrice centrale

en hypersignal T2, la présence d'une prise de contraste de la cicatrice centrale, la présence de graisse intra-lésionnelle et l'hétérogénéité de la lésion.

La présence de stéatose hépatique en dehors de la lésion a également été notifiée.

## Segmentation

La segmentation et l'extraction des paramètres de texture a été réalisé à l'aide du logiciel en open source 3D SLICER, version 4.11.20210226 (64).

La segmentation de la lésion a été réalisée en 2D sur les séquences T2 FAT SAT, 3D T1 LAVA aux phases artérielles et hépatobiliaires et sur la cartographie ADC. Elle a été réalisée manuellement, par une forme libre, en marge interne, au niveau du plus grand diamètre lésionnel par un interne en radiologie (8 semestres).

Une ROI a également été segmentée sur le foie non lésionnel en pondération T1 sans injection puis à la phase hépatobiliaire.

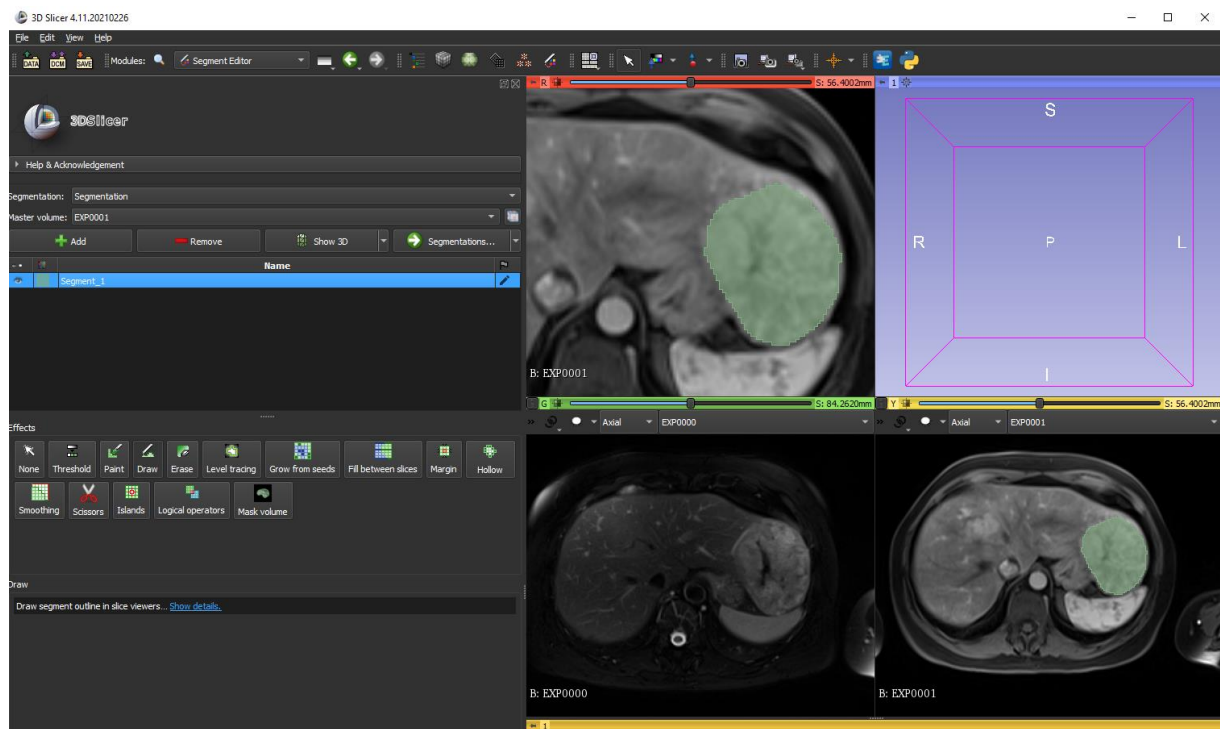


Figure 23 : Exemple de segmentation d'un adénome inflammatoire à l'aide du logiciel 3D Slicer

## Extraction de paramètres de texture

Le module SlicerRadiomic de 3D Slicer a été utilisé pour l'extraction des paramètres de texture, utilisant la librairie pyradiomics (79).

Les paramètres de textures de premier (Shape, Entropy, Energy, Kurtosis, Skewness, Uniformity....) et de second ordre (matrices GLDM, GLRLM, GLSZM et NGTDM) ont

été extraits, avec les paramètres par défaut. Environ 740 paramètres par lésions ont été ainsi extraits.

## **Reproductibilité et sélection de paramètres**

Un total de 10% de toutes les lésions a été segmenté une deuxième fois sur les 6 séquences, 2 mois plus tard, en aveugle de la première segmentation. Des paramètres de texture ont été extraits une seconde fois, et la reproductibilité a été évaluée pour chaque paramètre sur chaque séquence en utilisant la corrélation de concordance de Lin. Pour chaque séquence, seuls ont été sélectionnés les paramètres ayant une corrélation de concordance de Lin supérieure ou égale à 0,95.

## **Validation croisée – séparation des données**

Les données ont été aléatoirement séparés en trois groupes de même taille afin de réaliser une validation croisée en 3 plis (3-fold cross validation). A chaque itération de cette validation croisée, un groupe (un tiers des données) était pris comme groupe de test sur lequel était évalué la méthode développée sur les deux autres groupes (deux tiers des données) en tant que groupe d'entraînement

## **Correction de l'effet multi IRM**

Afin de corriger la variabilité des paramètres du fait d'acquisitions sur des machines d'IRM différentes, nous avons utilisé la procédure de correction ComBat (80,81). Cette procédure ComBat a été appliquée séparément aux groupes d'entraînement et de test.

## **Equilibration des classes**

Comme le nombre d'HNF et d'adénomes n'est pas équilibré dans notre population (comme dans la population générale), nous avons utilisé la technique synthétique de suréchantillonnement des minorités (SMOTE) (82) pour équilibrer nos données. Nous l'avons utilisé pour sous-échantillonner notre classe minoritaire HNF (notée SMOTE1) ou pour sur-échantillonner notre classe majoritaire adénome (notée SMOTE2). Nous avons aussi gardé les classes telles quelles (pas de SMOTE)

## **Normalisation des paramètres**

Certains paramètres peuvent avoir des valeurs absolues très différentes des autres, ce qui peut avoir une influence sur certaines méthodes de sélection des données ou de classification. Nous avons utilisé les paramètres soit inchangés, soit normalisés par la formule  $x_{Norm} = (x -$

$\frac{\min(x)}{(\max(x)-\min(x))}$  (où  $x$  est le paramètre,  $\min(x)$  et  $\max(x)$  sont les valeurs minimales et maximales de  $x$  dans le groupe étudié (entraînement ou test))

## Sélection de paramètres

Du fait du nombre de séquences et du nombre de paramètres de texture par séquence, chaque lésion peut être représentée par plus de 700 paramètres.

Nous avons utilisé les données sans réduction du nombre de paramètres, soit en utilisant une des méthodes de sélection de paramètres

- LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) (65)
- Boruta (66)
- mRMRe (Minimum Redundancy, Maximum Relevance Ensemble Feature Selection)(67)

## Classification

Les paramètres du groupe d'entraînement ont été ensuite utilisés pour développer une méthode de classification, qui a été ensuite appliquée au groupe d'essai pour évaluer sa performance (Perf, Sen, Spe)

Les méthodes de classifications utilisées ont été :

- KNN (K Nearest Neighbors) avec comme nombre  $k$  de plus proches voisins à prendre en compte  $k=(\text{nombre de paramètres})^{-1/2}$  (68)
- Random Forest (RF) (69)
- SVM (Support Vector Machine) avec un noyau Radial Basis Function et une optimisation des paramètres Gamma et C par recherche sur une grille entre  $2^{-25}$  et  $2^{25}$  (70)
- LASSO (uniquement dans le cas d'une sélection préalable de paramètres par LASSO)
- Naive Bayes

En combinant la normalisation des données (oui ou non), l'équilibrage des classes (pas de SMOTE, SMOTE1, SMOTE2), la sélection de paramètres (pas de sélection, LASSO, BORUTA, mRMR), les méthodes de classification (KNN, RF, SVM, Naive Bayes et LASSO en cas de sélection des paramètres par LASSO), nous avons obtenu 102 résultats de classification.

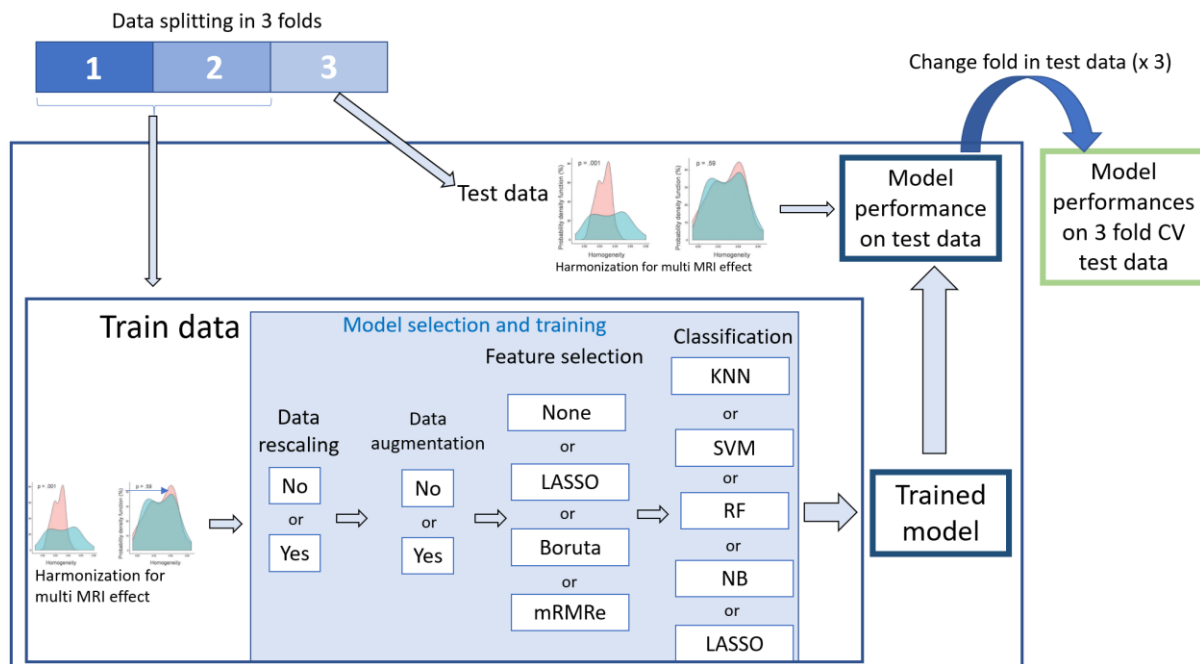


Figure 24 : Schéma du modèle méthodologique. Lasso (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator), mRMRe (Minimum Redundancy, Maximum Relevance Ensemble Feature Selection), KNN (K Nearest Neighbors), SVM (Support Vector Machine), RF (Random Forest), NB (Naive Bayes).

## Sous typages des adénomes

Des modèles ont été testés afin d'essayer de classifier selon les sous-types d'adénome. Les nodules étaient donc classés en HNF, adénome stéatosique, adénome inflammatoire, adénome  $\beta$ -caténine muté ou adénome non classable.

La même démarche a été utilisée que celle décrite ci-dessus (validation croisée sur 3 plis, correction de l'effet multi IRM, normalisation des données, sélection de paramètres, classification, puis évaluation du modèle sur la population test).

Néanmoins, du fait de la présence de plus de 2 classes il n'a pas été réalisé d'étape d'équilibrage des données, la méthode de sélection des données LASSO n'a pas pu être utilisée. De plus, nous n'avons utilisé que la classification KNN, et ce uniquement sur des données normalisées.

L'évaluation a été faite par classification selon :

- performance globale : nombre de lésions correctement classées/ nombre total de lésions
- performance de la classe : nombre de lésions correctement classées dans cette classe / nombre total de lésions dans cette classe



## LLCER

Le rapport de contraste lésion-foie (LLCER) (83) est connu pour aider à distinguer adénome et HNF. Il a été évalué par la formule  $100 \times [(SI_{Tpost}/SI_{LVpost}) - (SI_{Tpre}/SI_{LVpre})] / (SI_{Tpre}/SI_{LVpre})$  (où  $SI_{Tpost}$  et  $SI_{LVpost}$  sont respectivement l'intensité moyenne du signal (SI) de la tumeur et du foie sur les séquences HBP, et  $SI_{Tpre}$  et  $SI_{LVpre}$  sont les SI respectifs de la tumeur et du foie avant injection sur la même séquence T1 avant et après contraste). L'intensité moyenne du signal étant extraite avec les autres paramètres de texture sur les mêmes segmentations.

La reproductibilité du LLCER a été évaluée sur 10% des lésions après une seconde segmentation en utilisant la corrélation de concordance de Lin.

Un seuil optimal du LLCER pour distinguer HNF et adénome a été défini sur le groupe d'entraînement puis évalué sur le groupe de test pour estimer ses performances (Acc, Sen, Spe).

## Traitement des données et analyse statistique

Les étapes de correction de l'effet multi IRM, de normalisation, de sélection des données et de classification ont été réalisées par un algorithme développé localement en langage R.

Les différences de caractéristiques démographiques, de texture ou des paramètres qualitatifs ont été testées avec les tests du  $\chi^2$  et de Kruskal Wallis avec un seuil de significativité à 0,05.

## Résultats

### Population de l'étude

La population finale incluse pour l'étude était composée de 91 patients (moyenne d'âge 44 ans, tranche d'âge 19-82 ans). Il y avait 33 adénomes chez 22 patients (21 femmes et 1 homme) et 95 HNF chez 69 patients (57 femmes et 12 hommes).

19 patients avaient des HNF multiples (moyenne 2.36, rang 2-4) et 50 avaient des lésions uniques. 7 patients avaient des adénomes multiples (moyenne 2.57, rang 2-4) et 15 des lésions uniques.

Il n'y avait pas de différence de taille lésionnelle entre les deux groupes ( $p=0.2746$ , Kruskal Wallis)

La stéatose hépatique était présente dans 24,21 % des foies porteurs d'HNF et 21.21% des foies porteurs adénomes ( $p = 0.91$ ).

Concernant les sous types d'adénome, notre population était composée de 55% d'adénomes inflammatoires (n=18), de 33% d'adénomes avec mutation HNF-1- $\alpha$  (n=11), de 9 % d'adénomes  $\beta$ -caténine mutés (n=3) et de 3% d'adénomes inclassés (n=1).

## Analyse qualitative des images

Les caractéristiques iconographiques des lésions incluses sont résumées dans le tableau 1.

La prise de contraste artérielle était toujours présente en cas d'HNF (n=95) et présente dans 78.79% des adénome (n=26 ; p = <0.001). Une hypointensité en phase portale était retrouvée dans 27.27 % des adénomes (n=9) et seulement dans 1.05% des HNF (n=1 ; p <0.001).

Le signal en phase hépatobiliaire était significativement différent entre les deux groupes (p <0.001) mais dans notre série, 2.11% des HNF restaient hypointenses et 15.15 % des adénomes étaient iso- ou hyperintenses (2 adénomes inflammatoires et 3 adénomes  $\beta$ -caténine mutés).

<i>Sémiologie IRM</i>		<i>FNH (n = 95)</i>		<i>HCA (n = 33)</i>		<i>P value</i> <i>(test du Chi<sup>2</sup>)</i>
<i>Taille (mm)</i>	Moyenne	32.94		35.06		
	Rang	10 - 99		10 - 140		
<i>Stéatose hépatique</i>	Présente	23	24,21%	7	21,21%	0,9109836
	Absente	72	75,79%	26	78,79%	
<i>Prise de contraste artérielle</i>	Absent	0	0,00%	7	21,21%	6,98E-06
	Modérée	74	77,89%	24	72,73%	
<i>Signal à la phase portale</i>	Fort	21	22,11%	2	6,06%	
	Hypo-intense	1	1,05%	9	27,27%	7,99E-06
	Iso-intense	28	29,47%	8	24,24%	
	Hyper-intense	66	69,47%	16	48,48%	
<i>Signal à la phase hépatobiliaire</i>	Hypo-intense	2	2,11%	28	84,85%	4,84E-21
	Iso-intense	42	44,21%	3	9,09%	
	Hyper-intense	51	53,68%	2	6,06%	
<i>Hypersignal en cocarde</i>		69	72,63%	1	3,03%	1,86E-11
<i>Hypersignal T1</i>		3	3,16%	9	27,27%	0,00017842
Absent		19	20,00%	11	33,33%	0,02775628

<i>Hypersignal T2</i>	Modéré	73	76,84%	18	54,55%	
	Fort	3	3,16%	4	12,12%	
« Atoll sign »		0	0,00%	10	30,30%	1,87E-07
<i>Cicatrice centrale</i>	T2	31	32,63%	0	0,00%	0,00040968
	Prise de contraste	38	40,00%	0	0,00%	3,93E-05
<i>Graisse intra-lésionnelle</i>		0	0,00%	11	33,33%	3,29E-08
<i>Lésion hétérogène</i>		4	4,21%	3	9,09%	0,536626

Tableau ii : Paramètres qualitatifs des HNF et adénomes

## Reproductibilité

### Paramètre de texture

Un total de 772 paramètres a été extrait par lésion. Parmi ceux-là, seuls ont été conservés les 345 dont le coefficient de corrélation de Lin était supérieur ou égal à 0.95

### LLCER

Dans notre étude le rapport LLCER était peu reproductible avec un coefficient de corrélation de Lin à 0,33.

## Performances des méthodes de classification pour différencier HNF et adénome

Plusieurs modèles de classification combinant la normalisation des données, l'équilibrage des classes, la sélection de paramètres et les méthodes de classification ont permis de trouver des résultats significatifs.

Les meilleurs résultats ont été obtenus après normalisation des données et utilisation de la méthode de classification KNN dont les résultats sont résumés dans le tableau 2 et l'annexe 1, notamment lorsqu'on utilise une sélection des paramètres (Performance minimale moyenne 0.95 ; range 0,91-1). Les autres résultats sont reportés en annexe 2 et 3.

Sélection	Normalisation	SMOTE	Classif	ACC_Min	Sen_Min	Spe_Min	Bal Acc_Min
Boruta	1	0	KNN	1	1	1	1
Lasso	1	0	KNN	1	1	1	1
Lasso	1	SMOTE1	KNN	0,97674419	1	0,96428571	0,98214286
Lasso	1	SMOTE2	KNN	0,97674419	0,85714286	1	0,92857143
mRMRe	1	0	KNN	0,95348837	0,85714286	1	0,92857143
mRMRe	1	SMOTE2	KNN	0,93023256	1	0,89285714	0,94642857
Boruta	1	SMOTE1	KNN	0,90697674	1	0,85714286	0,92857143
Boruta	1	SMOTE2	KNN	0,90697674	0,57142857	0,96428571	0,7718254
mRMRe	1	SMOTE1	KNN	0,90697674	1	0,85714286	0,92857143
Tous	1	0	KNN	0,65116279	0	1	0
Tous	1	SMOTE1	KNN	0,55813953	0	0,60714286	0,45454545
Tous	1	SMOTE2	KNN	0,30232558	0,90909091	0,07142857	0,53571429

Tableau iii : Résumé des performances diagnostiques du classificateur KNN [Acc min= performance minimale sur les 3 itérations de la validation croisée (nombre de lésions bien classées/ nb total de lésion) ; Sen min = sensibilité minimale ; Spe min = spécificité minimale ; Bal acc min = minimum des moyennes de Sensibilité et Spécificité]

Une seconde analyse s'est intéressée aux paramètres les plus fréquemment sélectionnés après normalisation, par les 3 méthodes de sélection de paramètres soit sur un total de 27 tirages (selon les 3 types d'augmentation de données). Les 10 paramètres de textures les plus fréquents sont résumés dans le tableau 3. Seul 5 sont significativement différent entre les groupes adénome et HNF : HAP\_original\_shape\_Sphericity ; HBP\_original\_firstorder\_10Percentile ; HBP\_original\_firstorder\_Median ; HAP\_original\_glcm\_InverseVariance ; T1\_glcm\_InverseVariance.

Paramètre de texture	Fréquence (sur 27 tirages)	p (Kruskall Wallis)
HAP_original_shape_Sphericity	15	0,005514
HBP_original_glszm_LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	13	0,5841
HBP_original_firstorder_10Percentile	12	0,04273
ADC_original_glszm_SizeZoneNonUniformity	11	0,3363

<i>HBP_original_firstorder_Median</i>	11	0,02662
<i>HBP_original_firstorder_Minimum</i>	11	0,0785
<i>ADC_original_gldm_GrayLevelNonUniformity</i>	10	0,09077
<i>ADC_original_shape_SurfaceArea</i>	10	0,1436
<i>HAP_original_glcm_InverseVariance</i>	10	0,001921
<i>T1_glcm_InverseVariance</i>	10	0,01071

Tableau iv : Fréquence et valeur des 10 paramètres de texture les plus fréquemment sélectionnées après normalisation (sur 27 sélections maximales possibles)

## Performance du sous typage d'adénomes

Enfin nous avons étudié les performances de classification pour les sous-types d'adénomes stéatosiques et inflammatoires. La performance diagnostique moyenne a été évaluée après normalisation, sélection des paramètres par Boruta et classification par KNN à 0.94 (range 0.83-1).

Du fait de la répartition aléatoire des données en 3 plis, les classes adénomes  $\beta$ -caténine mutés (n=3) et inclassables (n=1) n'ont pas pu être évaluées : ces classes étaient soit entièrement dans la population d'entraînement soit entièrement dans la population de test.

## Performance LLCER

Les performances de classification du LLCER ont été évaluée en moyenne à 0.80 et au minimum à 0.77.

	<i>Acc min</i>	<i>Sen min</i>	<i>Spe min</i>	<i>Bal Acc min</i>
<i>LLCER</i>	0,767442	0,533333	0,833333	0,713095

Tableau v : Résumé des performances diagnostiques du rapport LLCER [*Acc min*= performance minimale (nombre de lésions bien classées/ nb total de lésion) ; *Sen min* = sensibilité minimale ; *Spe min* = spécificité minimale ; *Bal acc min* = minimum des moyennes de Sensibilité et Spécificité)

## Discussion

La différenciation entre adénome et HNF en IRM est un vrai défi et a de réelles implications cliniques, les HNF étant indolentes et ne nécessitant pas de suivi contrairement aux adénomes qui peuvent présenter des complications hémorragiques ou une transformation maligne

(4,18). Notre étude propose des modèles (sélection de données et classification), qui, appliqués aux paramètres de texture, ont de très bonnes performances pour distinguer ces deux lésions.

Malgré les bonnes performances d'une analyse qualitative seule de l'IRM, notamment avec une phase hépatobiliaire, le diagnostic ne peut pas être toujours établi. En effet, dans la littérature, jusqu'à 10% des HNF étaient hypointenses à la phase hépatobiliaire (41,75,76) et jusqu'à 26% des adénomes étaient iso- ou hyperintenses (43,77,78). Notre série est en accord avec ces données car 2.11% des HNF restaient hypointenses et 15.15 % des adénomes étaient iso- ou hyperintenses.

Dans notre population, cet iso- ou hypersignal n'était que sur des adénomes de type inflammatoire ou  $\beta$ -caténine muté. Ceci est concordant avec la méta-analyse de Guo et al (84) où 100% des adénomes mutés HNF-1- $\alpha$  étaient hypointenses contre 75 % des adénomes inflammatoires, 57% des adénomes  $\beta$ -caténine mutés et 92% des adénomes non classés.

Concernant l'analyse de texture nous avons voulu par cette étude tester différents modèles de classification pour différencier adénome et HNF à l'aide de paramètres de premier et second ordre.

Les performances de l'analyse de texture pour différencier adénome et HNF en IRM ont été très peu étudiées dans la littérature. A notre connaissance seul Cannella et al (85) ont étudié la question. Ils ont montré que l'analyse de texture de premier ordre retrouvait des différences significatives entre différents paramètres de texture, sans supériorité des performances diagnostiques. Ils ont également réalisé une régression logistique en combinant les paramètres de texture significativement différents et la présence d'une hypointensité à la phase hépatobiliaire. Le modèle résultant a montré de bonnes performances supérieures à l'étude qualitative seule (AUROC à 0.941).

Cependant leur étude présentait comme biais principal l'absence de population d'entraînement et donc de validation interne. Ils n'ont pas non plus étudié la distribution spatiale et l'interdépendance des voxels entre eux (paramètres de 2ème ordre). On note de plus que cette analyse a été réalisée avec un produit de contraste différent (Gadolinium EOB-DTPA).

Notre étude a voulu tester de façon systématique des combinaisons d'équilibrage de données, de sélection de paramètres et de méthodes de classification.

Le modèle KNN après normalisation des paramètres a montré dans notre étude de très bonnes performances avec toutes les méthodes de sélection de paramètres et d'équilibrage des données (performance minimale moyenne sur les sélections de données et équilibrage des données 0.95 ; range 0,91-1).

Ces très bonnes performances de KNN en comparaison aux méthodes de classification n'est pas évidente à expliquer, possiblement liée à la distribution des données particulièrement adaptée à KNN. La performance du modèle KNN chute néanmoins drastiquement en l'absence de normalisation, ce qui est cohérent compte tenu de la dépendance de ce modèle aux valeurs absolues des variables qui doivent contribuer dans la même dimension. De plus, comme

attendu, en l'absence de sélection des paramètres, les performances de KNN sont aussi abaissées ; en effet, cette méthode est très sensible à la dimension des données, qui est élevée en l'absence de sélection (345).

Nous avons également pu remarquer au cours de la validation croisée en 3 plis (3-fold cross validation) que les paramètres sélectionnés par les algorithmes (KNN et tous les autres) et leur nombre étaient extrêmement variable en fonction de l'échantillon d'entraînement. Ceci pose la question de la stabilité des modèles de radiomique et de leur reproductibilité. Néanmoins, rares sont les études qui ont recherché ce type de variation ; la majorité des études se contente d'un apprentissage sur population d'entraînement et une validation sur une population test, ce qui ne permet pas de mettre en évidence une telle variabilité.

Parmi les paramètres les plus sélectionnés, deux sont attendus et explicables : HBP\_original\_firstorder\_10Percentile et HBP\_original\_firstorder\_Median, qui sont donc le 10<sup>e</sup> percentile et la médiane de l'histogramme sur la phase hépatobiliaire. Ils reflètent bien les différences de signal entre les 2 groupes à la phase hépatobiliaire.

Deux paramètres traduisant les caractéristiques de l'image ont été aussi sélectionnés, HAP\_original\_glcm\_InverseVariance et T1\_glcm\_InverseVariance. L'interprétation de ces paramètres reste néanmoins plus difficile.

La seconde partie de l'étude étudiant la classification des adénomes selon leur sous-type par le classificateur KNN a montré des résultats encourageants mais encore limité, notamment du fait d'un nombre très faible d'adénomes  $\beta$ -caténine mutés.

Les performances diagnostiques sont dans notre série correctes pour classer les sous types stéatosiques et inflammatoires mais non évaluable pour les adénomes  $\beta$ -caténine mutés et non classés du fait de leur faible représentation dans l'effectif (n=4). Des études complémentaires sur de plus grand effectifs seraient certainement plus informatives.

Nous avons également pu tester le rapport LLCER. Dans notre série sa reproductibilité était mauvaise avec un coefficient de corrélation de Lin à 0,33. Cette reproductibilité apparaît nettement inférieure à celle décrite dans la littérature (ICC=0,8(83)). Ses performances diagnostiques étaient correctes mais il semble moins performant que notre modèle basé sur l'analyse de texture.

Enfin, notre étude présente comme limite principale son caractère rétrospectif et surtout monocentrique. Une validation externe sur une autre population permettrait d'envisager une application clinique de ces méthodes de sélection.

## Conclusion

L'analyse de texture en complément de l'étude qualitative de l'IRM avec phase hépatobiliaire présente un réel intérêt pour la différenciation des adénomes et des HNF. En effet les méthodes de classifications à l'aide de la méthode KNN après normalisation des paramètres

ont montré dans notre étude de très bonnes performances (Performance minimale moyenne 0.95 ; range 0,91-1).

Les performances de la radiomique pour la classification des sous-types d'adénomes sont, déjà dans ce travail, encourageantes mais nécessitent des études supplémentaires avec une plus grande population de sous-types.



# CONCLUSION

Les adénomes et les hyperplasies nodulaires focales constituent deux types de tumeurs hépatocytaires bénignes essentiellement rencontrées chez la femme jeune.

Bien qu'ayant une pathogénie radicalement différente, ces lésions présentent des similitudes notamment d'un point de vue iconographique. Cependant leur différenciation reste primordiale compte tenu des implications cliniques et pronostiques.

Le but de notre étude était de proposer un algorithme de classification par analyse de texture pour différencier adénome et HNF en se basant sur les images IRM après injection de Gadobenate de dimeglumine.

Dans un second temps nous avons étudié les capacités de ces algorithmes pour sous-typer les adénomes.

Enfin nous avons également analysé les performances du rapport LLCER (lesion-to-liver contrast enhancement ratio) qui permet une étude quantitative de la prise de contraste à la phase hépatobiliaire.

Plusieurs modèles de classification combinant la normalisation des données, l'équilibrage des classes, la sélection de paramètres et les méthodes de classification ont permis de trouver des résultats significatifs.

Les meilleurs résultats ont été obtenus après normalisation des données et utilisation de la méthode de classification KNN (Performance minimale moyenne 0.95 ; range 0,91-1).

Pour la classification des sous-types d'adénomes stéatosiques et inflammatoires la performance a été évaluée à 0.94 (range 0.83-1).

Les performances de classification du LLCER ont été évaluées en moyenne à 0.80 et au minimum à 0.77.

En conclusion, l'analyse de texture en complément de l'étude qualitative de l'IRM avec phase hépatobiliaire présente un réel intérêt pour la différenciation des adénomes et des HNF. En effet, les méthodes de classification à l'aide du modèle KNN après normalisation des paramètres ont montré, dans notre étude, de très bonnes performances (Performance minimale moyenne 0.95 ; range 0,91-1).

L'intérêt de l'analyse de texture dans la classification des sous-types d'adénomes nécessite des investigations supplémentaires mais montre déjà dans cette étude des résultats encourageants.

Clermont-Ferrand le

Pierre CLAVELOU

Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand le

Louis BOYER

Le président du Jury,

9.6.21

# Bibliographie :

1. Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia. *European Journal of Radiology*. mai 2006;58(2):236-45.
2. Marrero JA, Ahn J, Reddy RK. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions. *American Journal of Gastroenterology*. sept 2014;109(9):1328-47.
3. Rubin RA, Mitchell DG. EVALUATION OF THE SOLID HEPATIC MASS. *Medical Clinics of North America*. sept 1996;80(5):907-28.
4. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *Journal of Hepatology*. août 2016;65(2):386-98.
5. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology*. mars 2000;118(3):560-4.
6. Kuo et al. - 2009 - Natural course of hepatic focal nodular hyperplasi.pdf.
7. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Blachar A, Peterson MS, Thaete L. Focal Nodular Hyperplasia: CT Findings with Emphasis on Multiphasic Helical CT in 78 Patients. *Radiology*. avr 2001;219(1):61-8.
8. Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, Federle MP, Zappa M, Menu Y. Prevalence of Hepatic Hemangioma in Patients with Focal Nodular Hyperplasia: MR Imaging Analysis. *Radiology*. oct 2003;229(1):75-9.
9. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol*. déc 1999;23(12):1441-54.
10. Cazals-Hatem D, Vilgrain V, Genin P, Denninger M-H, Durand F, Belghiti J, et al. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers. *Hepatology*. mars 2003;37(3):510-9.
11. Gincul R, Lesca G, Gelas-Dore B, Rollin N, Barthelet M, Dupuis-Girod S, et al. Evaluation of previously nonscreened hereditary hemorrhagic telangiectasia patients shows frequent liver involvement and early cardiac consequences. *Hepatology*. nov 2008;48(5):1570-6.
12. Kim T, Murakami T, Sugihara E, Hori M, Wakasa K, Nakamura H. Hepatic nodular lesions associated with abnormal development of the portal vein. *AJR Am J Roentgenol*. nov 2004;183(5):1333-8.
13. Bureau C, Péron JM, Sirach E, Selves J, Otal P, Vinel JP. Liver nodules resembling focal nodular hyperplasia after portal vein thrombosis. *J Hepatol*. sept 2004;41(3):499-500.
14. Bathe OF, Mies C, Franceschi D, Casillas J, Livingstone AS. Massive hemorrhage and infarction complicating focal nodular hyperplasia of the liver. *HPB (Oxford)*. 2003;5(2):123-6.
15. Demarco MP, Shen P, Bradley RF, Levine EA. Intraoperative hemorrhage in a patient with hepatic focal nodular hyperplasia. *Am Surg*. juin 2006;72(6):555-9.

16. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA*. 17 août 1979;242(7):644-8.
17. Bossen L, Grønbaek H, Lykke Eriksen P, Jepsen P. Men with biopsy-confirmed hepatocellular adenoma have a high risk of progression to hepatocellular carcinoma: A nationwide population-based study. *Liver Int*. juill 2017;37(7):1042-6.
18. Klompenhouwer AJ, Man RA, Dioguardi Burgio M, Vilgrain V, Zucman-Rossi J, Ijzermans JNM. New insights in the management of Hepatocellular Adenoma. *Liver Int*. juill 2020;40(7):1529-37.
19. Valla D-C. Tumeurs bénignes du foie: hyperplasie nodulaire focale et adénomes. In: Greff M, éditeur. *Post'U FMC-HGE* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2009 [cité 25 mai 2021]. p. 138-46. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-2-287-99247-6\\_18](http://link.springer.com/10.1007/978-2-287-99247-6_18)
20. Rebouissou S, Imbeaud S, Balabaud C, Boulanger V, Bertrand-Michel J, Tercé F, et al. HNF1 $\alpha$  Inactivation Promotes Lipogenesis in Human Hepatocellular Adenoma Independently of SREBP-1 and Carbohydrate-response Element-binding Protein (ChREBP) Activation. *Journal of Biological Chemistry*. mai 2007;282(19):14437-46.
21. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc J-F, Saric J, Sa Cunha A, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology*. sept 2007;46(3):740-8.
22. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Van Nhieu JT, Scoazec J-Y, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: New classification and relationship with HCC. *Hepatology*. mars 2006;43(3):515-24.
23. Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, Jeannot E, Scotto B, Branchereau S, et al. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  inactivation. *Gastroenterology*. nov 2003;125(5):1470-5.
24. Nault J-C, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc J-F, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology*. mars 2017;152(4):880-894.e6.
25. Barbier L, Nault J-C, Dujardin F, Scotto B, Besson M, de Muret A, et al. Natural history of liver adenomatosis: A long-term observational study. *J Hepatol*. déc 2019;71(6):1184-92.
26. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: what is new in 2008. *Hepatol Int*. sept 2008;2(3):316-21.
27. Rebouissou S, Franconi A, Calderaro J, Letouzé E, Imbeaud S, Pilati C, et al. Genotype-phenotype correlation of *CTNNB1* mutations reveals different  $\beta$ -catenin activity associated with liver tumor progression: *Hepatology*, Vol. XX, No. X, 2016 Rebouissou, Franconi, et al. *Hepatology*. déc 2016;64(6):2047-61.
28. Klompenhouwer AJ, Thomeer MGJ, Dinjens WNM, Man RA, Ijzermans JNM, Doukas M. Phenotype or Genotype: Decision-Making Dilemmas in Hepatocellular Adenoma. *Hepatology*. nov 2019;70(5):1866-8.
29. Baum JK, Bookstein JJ, Holtz F, Klein EW. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet*. 27 oct 1973;2(7835):926-9.

30. Baek S, Sloane CE, Futterman SC. Benign liver cell adenoma associated with use of oral contraceptive agents. *Ann Surg.* mars 1976;183(3):239-42.
31. Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, Balabaud C. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. *Liver Int.* sept 2012;32(8):1217-21.
32. Matern D, Starzl TE, Arnaout W, Barnard J, Bynon JS, Dhawan A, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr.* nov 1999;158(S2):S043-8.
33. See KL, See M, Gluud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver.* 10 déc 2008;12(2):73-9.
34. Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* mars 1996;16(2):369-88.
35. Vilgrain V, Fléjou JF, Arrivé L, Belghiti J, Najmark D, Menu Y, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR imaging and pathologic correlation in 37 patients. *Radiology.* sept 1992;184(3):699-703.
36. Mortelé KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, Kunnen M, Ros PR. CT and MR Imaging Findings in Focal Nodular Hyperplasia of the Liver: Radiologic—Pathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology.* sept 2000;175(3):687-92.
37. Kehagias D, Mouloupoulos L, Antoniou A, Hatzioannou A, Smyrniotis V, Trakadas S, et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *European Radiology.* 16 janv 2001;11(2):202-12.
38. Agnello F, Ronot M, Valla DC, Sinkus R, Van Beers BE, Vilgrain V. High- *b* -Value Diffusion-weighted MR Imaging of Benign Hepatocellular Lesions: Quantitative and Qualitative Analysis. *Radiology.* févr 2012;262(2):511-9.
39. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: Magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology.* sept 2008;48(3):808-18.
40. Zulfiqar M, Sirlin CB, Yoneda N, Ronot M, Hecht EM, Chernyak V, et al. Hepatocellular adenomas: Understanding the pathomolecular lexicon, MRI features, terminology, and pitfalls to inform a standardized approach. *J Magn Reson Imaging.* juin 2020;51(6):1630-40.
41. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate Differentiation of Focal Nodular Hyperplasia from Hepatic Adenoma at Gadobenate Dimeglumine-enhanced MR Imaging: Prospective Study. *Radiology.* juill 2005;236(1):166-77.
42. Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme I-B, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, et al. Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics. *Magn Reson Imaging.* juin 2013;31(5):755-60.
43. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, et al. Hepatocellular Adenoma and Focal Nodular Hyperplasia: Value of Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging in Differential Diagnosis. *Radiology.* févr 2012;262(2):520-9.
44. Suh CH, Kim KW, Kim GY, Shin YM, Kim PN, Park SH. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* avr 2015;25(4):950-60.

45. Roux M, Pigneur F, Calderaro J, Baranes L, Chiaradia M, Tselikas L, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: Role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI: Quantitative Gd-BOPTA MRI of FNH and HCA. *J Magn Reson Imaging*. nov 2015;42(5):1249-58.
46. Bertin C, Egels S, Wagner M, Huynh-Charlier I, Vilgrain V, Lucidarme O. Contrast-enhanced ultrasound of focal nodular hyperplasia: a matter of size. *Eur Radiol*. oct 2014;24(10):2561-71.
47. Uggowitz MM, Kugler C, Mischinger HJ, Gröll R, Ruppert-Kohlmayr A, Preidler KW, et al. Echo-enhanced Doppler sonography of focal nodular hyperplasia of the liver. *J Ultrasound Med*. juill 1999;18(7):445-51; quiz 453-4.
48. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. janv 2009;45(2):228-47.
49. Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, Kok NFM, de Man RA, Terkivatan T, et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol*. mars 2011;54(3):553-8.
50. Huurman VAL, Schaapherder AFM. Management of ruptured hepatocellular adenoma. *Dig Surg*. 2010;27(1):56-60.
51. van Vledder MG, van Aalten SM, Terkivatan T, de Man RA, Leertouwer T, IJzermans JNM. Safety and Efficacy of Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Adenoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. juin 2011;22(6):787-93.
52. Limkin EJ, Sun R, Dercle L, Zacharaki EI, Robert C, Reuzé S, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol*. 1 juin 2017;28(6):1191-206.
53. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *RadioGraphics*. sept 2017;37(5):1483-503.
54. Vande Perre S, Duron L, Milon A, Nougaret S, Fournier L, Thomassin-Naggara I. Radiomique : mode d'emploi. *Méthodologie et exemples d'application en imagerie de la femme. Imagerie de la Femme*. mars 2019;29(1):25-33.
55. 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*. 3 juin 2014;5:4006.
56. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. févr 2016;278(2):563-77.
57. Bologna M, Corino V, Mainardi L. Technical Note: Virtual phantom analyses for preprocessing evaluation and detection of a robust feature set for MRI-radiomics of the brain. *Med Phys*. nov 2019;46(11):5116-23.
58. Rai R, Holloway LC, Brink C, Field M, Christiansen RL, Sun Y, et al. Multicenter evaluation of MRI-based radiomic features: A phantom study. *Med Phys*. juill 2020;47(7):3054-63.

59. Bianchini L, Santinha J, Loução N, Figueiredo M, Botta F, Origgi D, et al. A multicenter study on radiomic features from T2 -weighted images of a customized MR pelvic phantom setting the basis for robust radiomic models in clinics. *Magn Reson Med.* mars 2021;85(3):1713-26.
60. Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH, et al. Robust Radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *PLoS One.* 2014;9(7):e102107.
61. Zhao B, Tan Y, Tsai W-Y, Qi J, Xie C, Lu L, et al. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep.* 24 mars 2016;6:23428.
62. Ng F, Kozarski R, Ganeshan B, Goh V. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? *Eur J Radiol.* févr 2013;82(2):342-8.
63. Ortiz-Ramon R, Larroza A, Arana E, Moratal D. A radiomics evaluation of 2D and 3D MRI texture features to classify brain metastases from lung cancer and melanoma. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* juill 2017;2017:493-6.
64. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging.* nov 2012;30(9):1323-41.
65. Tibshirani R. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* 1996;58(1):267-88.
66. Kursa MB, Rudnicki WR. Feature Selection with the Boruta Package. *Journal of Statistical Software.* 16 sept 2010;36(1):1-13.
67. Peng H, Long F, Ding C. Feature Selection Based On Mutual Information: Criteria of Max-Dependency, Max-Relevance, and Min-Redundancy. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence.* 1 sept 2005;27:1226-38.
68. Cover T, Hart P. Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Transactions on Information Theory.* janv 1967;13(1):21-7.
69. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning.* 1 oct 2001;45(1):5-32.
70. Shawe-Taylor J, Bartlett PL, Williamson RC, Anthony M. Structural risk minimization over data-dependent hierarchies. *IEEE Transactions on Information Theory.* sept 1998;44(5):1926-40.
71. Intro to Machine Learning in R (K Nearest Neighbours Algorithm) [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://ourcodingclub.github.io/tutorials/machine-learning/>
72. Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis.* mai 2012;16(2):271-83.
73. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol.* févr 1986;39(2):183-8.
74. Bieze M, van den Esschert JW, Nio CY, Verheij J, Reitsma JB, Terpstra V, et al. Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia:

- prospective study of the additional value of gadoxetate disodium. *AJR Am J Roentgenol.* juill 2012;199(1):26-34.
75. Pirovano G, Vanzulli A, Marti-Bonmati L, Grazioli L, Manfredi R, Greco A, et al. Evaluation of the accuracy of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging in the detection and characterization of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol.* oct 2000;175(4):1111-20.
  76. An HS, Park HS, Kim YJ, Jung SI, Jeon HJ. Focal nodular hyperplasia: characterisation at gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol.* août 2013;86(1028):20130299.
  77. Grieser C, Steffen IG, Kramme I-B, Bläker H, Kilic E, Fernandez CMP, et al. Gadoxetic acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA: a single centre experience. *Eur Radiol.* juin 2014;24(6):1339-48.
  78. Glockner JF, Lee CU, Mounajjed T. Inflammatory hepatic adenomas: Characterization with hepatobiliary MRI contrast agents. *Magn Reson Imaging.* avr 2018;47:103-10.
  79. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res.* 1 nov 2017;77(21):e104-7.
  80. Orlhac F, Lecler A, Savatovski J, Goya-Outi J, Nioche C, Charbonneau F, et al. How can we combat multicenter variability in MR radiomics? Validation of a correction procedure. *Eur Radiol.* avr 2021;31(4):2272-80.
  81. Orlhac F, Frouin F, Nioche C, Ayache N, Buvat I. Validation of A Method to Compensate Multicenter Effects Affecting CT Radiomics. *Radiology.* avr 2019;291(1):53-9.
  82. Chawla NV, Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique. *Journal of Artificial Intelligence Research.* 1 juin 2002;16:321-57.
  83. Roux M, Pigneur F, Calderaro J, Baranes L, Chiaradia M, Tselikas L, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: Role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI: Quantitative Gd-BOPTA MRI of FNH and HCA. *J Magn Reson Imaging.* nov 2015;42(5):1249-58.
  84. Guo Y, Li W, Xie Z, Zhang Y, Fang Y, Cai W, et al. Diagnostic Value of Gd-EOB-DTPA-MRI for Hepatocellular Adenoma: A Meta-Analysis. *J Cancer.* 2017;8(7):1301-10.
  85. Cannella R, Rangaswamy B, Minervini MI, Borhani AA, Tsung A, Furlan A. Value of Texture Analysis on Gadoxetic Acid-Enhanced MRI for Differentiating Hepatocellular Adenoma From Focal Nodular Hyperplasia. *American Journal of Roentgenology.* mars 2019;212(3):538-46.

# Annexes

Sélection	Normalisation	SMOTE	Classif	ACC_Min	ACC_moy	ACC_Max	Sen_Min	Sen_moy	Sen_Max
Boruta	1	0	KNN	1	1	1	1	1	1
Lasso	1	0	KNN	1	1	1	1	1	1
Lasso	1	SMOTE1	KNN	0,97674419	0,99224806	1	1	1	1
Lasso	1	SMOTE2	KNN	0,97674419	0,99224806	1	0,85714286	0,95238095	1
mRMRe	1	0	KNN	0,95348837	0,97674419	1	0,85714286	0,90793651	1
mRMRe	1	SMOTE2	KNN	0,93023256	0,97674419	1	1	1	1
Boruta	1	SMOTE1	KNN	0,90697674	0,96899225	1	1	1	1
Boruta	1	SMOTE2	KNN	0,90697674	0,96124031	1	0,57142857	0,85714286	1
mRMRe	1	SMOTE1	KNN	0,90697674	0,96899225	1	1	1	1
Tous	1	0	KNN	0,65116279	0,74215578	0,8372093	0	0	0
Tous	1	SMOTE1	KNN	0,55813953	0,6799557	0,76744186	0	0,30707071	0,46666667
Tous	1	SMOTE2	KNN	0,30232558	0,37541528	0,42857143	0,90909091	0,96969697	1

Sélection	Normalisation	SMOTE	Classif	Spe_Min	Spe_moy	Spe_Max	Bal Acc_Min	Bal Acc_moy	Bal Acc_Max
Boruta	1	0	KNN	1	1	1	1	1	1
Lasso	1	0	KNN	1	1	1	1	1	1
Lasso	1	SMOTE1	KNN	0,96428571	0,98809524	1	0,98214286	0,99404762	1
Lasso	1	SMOTE2	KNN	1	1	1	0,92857143	0,97619048	1
mRMRe	1	0	KNN	1	1	1	0,92857143	0,95396825	1
mRMRe	1	SMOTE2	KNN	0,89285714	0,96428571	1	0,94642857	0,98214286	1
Boruta	1	SMOTE1	KNN	0,85714286	0,95238095	1	0,92857143	0,97619048	1
Boruta	1	SMOTE2	KNN	0,96428571	0,97883598	1	0,7718254	0,91798942	1
mRMRe	1	SMOTE1	KNN	0,85714286	0,95238095	1	0,92857143	0,97619048	1
Tous	1	0	KNN	1	1	1	0	0,33333333	0,5
Tous	1	SMOTE1	KNN	0,60714286	0,77675371	0,91666667	0,45454545	0,48326118	0,53690476
Tous	1	SMOTE2	KNN	0,07142857	0,16538658	0,25806452	0,53571429	0,67604618	0,90909091

Annexe 1 : Performances de l'analyse de texture avec le classificateur KNN



selection	rescaled	SMOTE	classif	ACC_Min	ACC_moy	ACC_Max	Sen_Min	Sen_moy	Sen_Max	Spe_Min	Spe_moy	Spe_Max	Bol_Acc_Min	Bol_Acc_moy	Bol_Acc_Max
Boruto	1	0	KNN	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Lasso	1	0	KNN	0,97674419	0,99224806	1	1	1	1	0,96428571	0,98809524	1	0,98214286	0,99404762	1
Lasso	1	SMOTE1	KNN	0,97674419	0,99224806	1	1	1	1	0,96428571	0,98809524	1	0,98214286	0,99404762	1
Lasso	1	SMOTE2	KNN	0,97674419	0,99224806	1	1	1	1	0,96428571	0,98809524	1	0,98214286	0,99404762	1
mMRE	1	0	KNN	0,953488372	0,97674419	1	1	0,95238095	0,97093651	1	1	1	0,92857143	0,97619048	1
mMRE	1	SMOTE1	KNN	0,953488372	0,97674419	1	1	0,95238095	0,97093651	1	1	1	0,92857143	0,97619048	1
mMRE	1	SMOTE2	KNN	0,953488372	0,97674419	1	1	0,95238095	0,97093651	1	1	1	0,92857143	0,97619048	1
Boruto	1	SMOTE1	KNN	0,90697674	0,96124031	1	1	0,85714286	0,91798942	1	1	1	0,7718254	0,91798942	1
mMRE	1	SMOTE1	KNN	0,90697674	0,96124031	1	1	0,85714286	0,91798942	1	1	1	0,7718254	0,91798942	1
Tous	0	0	RF	0,70588235	0,73830369	0,77647059	0,11588462	0,25058275	0,55555556	0,80597015	0,87759033	0,98305085	0,31818182	0,52246439	0,68076285
Tous	0	RF	RF	0,70588235	0,73830369	0,77647059	0,11588462	0,25058275	0,55555556	0,80597015	0,87759033	0,98305085	0,31818182	0,52246439	0,68076285
Lasso	1	0	SVM	0,69767442	0,79069767	0,8372093	0,3968254	0,3968254	0,42857143	0,89285714	0,96428571	0,96428571	0,92857143	0,97619048	1
Lasso	1	RF	RF	0,69767442	0,79069767	0,8372093	0,3968254	0,3968254	0,42857143	0,89285714	0,96428571	0,96428571	0,92857143	0,97619048	1
mMRE	1	0	KNN	0,6744186	0,68752307	0,69767442	0,11766032	0,28571429	0,77777778	0,90442055	0,95520646	0,95333333	0,22727273	0,45041208	0,62396352
mMRE	1	SMOTE1	KNN	0,6744186	0,68752307	0,69767442	0,11766032	0,28571429	0,77777778	0,90442055	0,95520646	0,95333333	0,22727273	0,45041208	0,62396352
Tous	0	0	SVM	0,6744186	0,78294574	0,8372093	0,53650794	0,57424887	0,78571429	0,85449735	0,88888889	0,88888889	0,52619048	0,69550265	0,73015873
Lasso	0	0	RF	0,65882353	0,7380301	0,80232558	0,19230769	0,41090391	0,72222222	0,64179104	0,87018035	0,94915254	0,31818182	0,5921141	0,68200663
mMRE	0	0	RF	0,65882353	0,7380301	0,80232558	0,19230769	0,41090391	0,72222222	0,64179104	0,87018035	0,94915254	0,31818182	0,5921141	0,68200663
Tous	0	0	KNN	0,65116279	0,74215778	0,8372093	0,33333333	0,33333333	0,33333333	0,74628686	0,85680707	0,94915254	0,33333333	0,33333333	0,5
Tous	0	0	KNN	0,65116279	0,74215778	0,8372093	0,33333333	0,33333333	0,33333333	0,74628686	0,85680707	0,94915254	0,33333333	0,33333333	0,5
Lasso	1	SMOTE1	Lasso	0,65116279	0,69545958	0,72093023	0	0,0952381	0,28571429	0,86111111	0,94295102	1	0	0,35780423	0,5734127
Lasso	1	SMOTE2	Lasso	0,65116279	0,69545958	0,72093023	0	0,0952381	0,28571429	0,86111111	0,94295102	1	0	0,35780423	0,5734127
Lasso	1	0	Lasso	0,65116279	0,74215778	0,8372093	0	0	0	0	0	0	0,31018159	0	0,5
Lasso	1	0	Lasso	0,65116279	0,74215778	0,8372093	0	0	0	0	0	0	0,31018159	0	0,5
Lasso	0	0	Lasso	0,65116279	0,74215778	0,8372093	0,45310245	0,57142857	0,82142857	0,85266257	0,90322281	0,97222222	0,45454545	0,57810245	0,70238095
Lasso	0	0	Lasso	0,65116279	0,74215778	0,8372093	0,45310245	0,57142857	0,82142857	0,85266257	0,90322281	0,97222222	0,45454545	0,57810245	0,70238095
Tous	1	0	SVM	0,65116279	0,66666667	0,69767442	0,33333333	0,68253968	0,85714286	0,61111111	0,70502646	0,89285714	0,51309524	0,66978307	0,73412698
Tous	1	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,66666667	0,69767442	0,33333333	0,68253968	0,85714286	0,61111111	0,70502646	0,89285714	0,51309524	0,66978307	0,73412698
Tous	1	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,66666667	0,69767442	0,33333333	0,68253968	0,85714286	0,61111111	0,70502646	0,89285714	0,51309524	0,66978307	0,73412698
Tous	1	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,7751938	0,8372093	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5
Tous	1	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,7751938	0,8372093	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5
Tous	1	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,7751938	0,8372093	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5
Tous	1	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,7751938	0,8372093	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE1	SVM	0,65116279	0,79069767	0,86046512	0,57142857	0,62539683	0,71428571	0,63888889	0,69973545	0,82142857	0,61071429	0,65462963	0,6755873
Tous	0	SMOTE2	SVM	0,65116279	0,79069767										



# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, 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 gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne 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.

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.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## **Evaluation des performances de différentes méthodes de classification par analyse de texture pour différencier adénome hépatocellulaire et hyperplasie nodulaire focale**

### **CONTEXTE**

Les adénomes et les hyperplasies nodulaires focales (HNF) constituent deux types de tumeurs hépatocytaires bénignes. Bien qu'ayant une pathogénie différente, ces lésions présentent des similitudes. Leur différenciation est primordiale compte tenu des implications cliniques. La mesure quantitative des paramètres de texture permet d'étudier l'hétérogénéité tumorale et semble émerger comme un véritable biomarqueur tumoral.

### **OBJECTIF**

Le but de notre étude est de proposer un algorithme de classification par analyse de texture pour différencier adénome et HNF en se basant sur les images IRM après injection de Gadobenate de dimeglumine.

Nous avons également étudié les capacités de ces algorithmes pour sous-typer les adénomes.

### **MATERIEL ET METHODES**

Cette étude monocentrique rétrospective a analysé 128 lésions chez 91 patients. 4 méthodes de sélection (LASSO, Boruta, Relief, mRMRe et aucune) et 5 méthodes de classification (SVM, Random Forest, KNN, LASSO, Naive Bayes) ont été comparées, avec ou sans normalisation des données. Les performances des meilleures méthodes de classification ont également été testées pour sous-typer les adénomes. Enfin nous avons testé les performances du rapport LLCER.

### **RESULTATS**

Les meilleurs résultats ont été obtenus après normalisation des données et utilisation de la méthode de classification KNN (Performance minimale moyenne 0.95 ; range 0,91-1).

Les performances de classification pour les sous-types d'adénomes stéatosiques et inflammatoires ont été calculées à 0.94 (range 0.83-1).

Les performances de classification du LLCER ont été évaluées en moyenne à 0.80.

### **CONCLUSION**

L'analyse de texture en complément de l'étude qualitative de l'IRM avec phase hépato-biliaire présente un réel intérêt pour la différenciation des adénomes et des HNF. En effet les méthodes de classification à l'aide du modèle KNN après normalisation des paramètres ont montré dans notre étude de très bonnes performances (Performance minimale moyenne 0.95 ; range 0,91-1).

L'intérêt pour la classification des sous types d'adénome nécessite des investigations supplémentaires mais montre déjà dans cette étude des résultats encourageants.

### **Mots-clés :**

Analyse de texture, Adénome hépatocellulaire, Hyperplasie nodulaire focale, IRM