



HAL
open science

Apport de l'analyse de texture pour le sous-typage des adénomes hépatocellulaires

Guillaume Delclaux

► **To cite this version:**

Guillaume Delclaux. Apport de l'analyse de texture pour le sous-typage des adénomes hépatocellulaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03439101

HAL Id: dumas-03439101

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03439101>

Submitted on 22 Nov 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.

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine

Spécialité Imagerie Médicale

par

Guillaume DELCLAUX

Né le 28 janvier 1994 à Suresnes

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2021

Thèse n° 3155

Apport de l'analyse de texture en IRM pour le sous-typage des adénomes hépatocellulaires

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Hervé Trillaud

Rapporteur : Monsieur le Professeur Alain Luciani

Jury :

Monsieur le Professeur Thomas Tourdias

Monsieur le Professeur Charles Balabaud

Madame le Professeur Paulette Bioulac-Sage

Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc

Madame le Docteur Nora Frulio

Président

Membre du jury

Membre du jury

Membre du jury

Membre du jury



Remerciements

La thèse de doctorat est un travail s'inscrivant dans la durée, fil conducteur de l'internat de médecine, marquant la fin du cursus étudiant et l'aube de la carrière médicale. De nombreuses personnes ont collaboré, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail. Je tiens à exprimer ma gratitude pour l'ensemble d'entre elles, et mettre en avant certaines dans ces remerciements.

Au Professeur Thomas Tourdias, pour sa disponibilité et d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je le remercie également pour l'investissement et l'humanité avec lesquels vous enseignez la neuroradiologie. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon estime.

Aux membres du jury, les Professeurs Charles Balabaud, Paulette Bioulac-Sage, Jean-Frédéric Blanc, et le docteur Nora Frulio qui ont accepté de lire et de discuter de mon travail de thèse. C'est un grand honneur qu'ils me font d'être dans mon jury et je les remercie pour cela. Je remercie tout particulièrement le Docteur Nora Frulio et le Professeur Bioulac-Sage pour leurs conseils éclairés et toutes les discussions scientifiques que nous avons pu avoir ensemble.

A mon directeur de thèse, le professeur Hervé Trillaud, qui a activement et patiemment dirigé ce travail, pour son soutien, pour ses précieux conseils, pour ses avis éclairés et pour sa disponibilité. Merci d'avoir offert la possibilité de réaliser ma thèse de doctorat sous votre direction. Je remercie également Baudouin Denis de Senneville, chercheur à l'Institut Mathématique de Bordeaux, pour son aide, pour m'avoir fait part de son expérience, pour son soutien et son optimisme indéfectible tout au long de ce travail.

Je remercie le professeur Alain Luciani de me faire l'honneur de rapporter cette thèse.

Mes remerciements se tournent également vers Céline Julien, pour son aide et ses conseils, à Arnaud Ducatel, pour les échanges intéressants que nous eûmes. Je tiens encore à saluer et remercier toutes les personnes qui croisèrent ma route de près ou de loin pendant ces années ; co-internes ; praticiens hospitaliers et professeurs universitaires, pour leur enseignement, leur excellence ; manipulateurs radio, pour leur sympathie et leur aide a quotidien, vers mon ami Yohan, pour toutes ces aventures vécues ensemble.

Je remercie ma famille pour leur amour, pour leur soutien, depuis les bancs de la PACES jusqu'à maintenant. A ma mère, Nathalie, qui m'apprit à cultiver mon cœur et ma persévérance. A mon père, François, qui m'apprit à penser, et à quitter Paris. A mes

sœurs, Emilie et Alizée, à mes grand-parents, André, Micheline, Georges et Monique, pour leur amour et leur soutien. A mon oncle, Pascal, pour son excellent sens clinique ; j'espère pouvoir apprendre encore à ses côtés.

Je tiens enfin à remercier Emmanuelle, pour son soutien, son aide et son amour infailible pendant toutes ces nuits et journées de travail.



Retrancher un instrument, c'est encore améliorer la méthode

Pierre-Joseph Desault

Table des matières

Introduction	10
1 Les adénomes hépatocellulaires	12
1.1 Définition	13
1.2 Epidémiologie	13
1.2.1 Exposition œstrogénique	13
1.2.2 Exposition androgénique	14
1.2.3 Obésité	14
1.2.4 Les maladies de surcharge du glycogène	14
1.2.5 Autres facteurs de risques	15
1.3 Mode de révélation	15
2 La classification des adénomes	16
2.1 Adénomes HNF1- α (H-HCA)	17
2.1.1 Adénomatoses HNF1- α - diabète MODY 3	18
2.2 Adénomes inflammatoires (I-HCA)	18
2.3 Adénomes β -caténine (β -HCA)	20
2.4 Adénomes β -caténine-inflammatoire (β I-HCA)	21
2.5 Adénomes Sonic-Hedgehog (sh-HCA)	21
3 Aspect en IRM des adénomes	23
3.1 Séquences réalisées en IRM hépatiques	23
3.2 Produit de contraste	24
3.3 Adénomes HNF1 α	25
3.4 Adénomes inflammatoires	26
3.5 Adénomes β -caténine	27
3.6 Adénomes β -caténine-inflammatoires	29
3.7 Adénomes sonic-hedgehog	30
3.8 Adénomes inclassés	30
3.9 Distinction entre adénome et carcinome hépato-cellulaire	31
3.10 Distinction entre hyperplasie nodulaire focale et adénome	31
3.11 Distinction entre hémangiome et HCA	33

4	Prise en charge des adénomes hépatiques	34
4.1	Une approche multidisciplinaire	35
4.2	Elements de prise en charge : exemple	36
4.2.1	Le sexe	36
4.2.2	La taille	36
4.2.3	Le sous-type	36
4.3	Méthodes de traitement	37
4.3.1	Chirurgie	37
4.3.2	Méthodes non chirurgicales	37
4.3.3	Grefe hépatique	37
4.3.4	Traitement médicamenteux	38
4.4	Adénome hépatocellulaire et grossesse	38
5	Analyse de textures	39
5.1	Analyse statistique des paramètres de texture	39
5.2	Recueil des données	40
5.3	Discrétisation et choix de la dimension	42
5.3.1	La dimension	42
5.3.2	La méthode de discrétisation	42
5.3.3	Sources de variabilité non maîtrisables	43
5.4	Analyse en composante principale	43
5.5	Apprentissage supervisé	44
6	Travail de thèse	46
6.1	Article de recherche	47
6.1.1	ABSTRACT	47
6.1.2	INTRODUCTION	48
6.1.3	MATERIALS AND METHODS	51
6.1.3.1	Study design and population	51
6.1.3.2	Histological analysis	51
6.1.3.3	Classification of adenoma lesional types	51
6.1.3.4	Clinical features	53
6.1.3.5	MR protocols	53
6.1.3.6	MRI Postprocessing	53
6.1.3.7	MRI-radiomics feature extraction	54
6.1.3.8	Statistical analysis	54
6.1.3.9	Diagnostic performance	54
6.1.4	RESULTS	55
6.1.4.1	Demographic characteristics	55
6.1.4.2	Statistical analysis	56
6.1.4.3	Diagnostic performance	56
6.1.5	DISCUSSION	57
6.1.5.1	Limits	58

TABLE DES MATIÈRES

6.1.6	CONCLUSION	58
6.1.7	CONFLICTS OF INTEREST	59
6.1.8	LIST OF FIGURES	59
Conclusion et perspectives		65
I.	Discussion	65
I. I.	Limites	66
Bibliographie		69
Annexes		83
Annexe 1 . Analyse univariée		83
1 . 1 .	La rate	84
1 . 2 .	Le foie sain	84
Annexe 2 . Paramètres machine		86
Annexe 3 . Exemple d’algorithme de prise en charge des adénomes.		88
Annexe 4 . Analyse univariée de la stéatose et travaux secondaires		89
4 . 1 .	Etude stéatose univariée	89
4 . 2 .	Recherche de paramètres prédictifs de dégénérescence	90
4 . 3 .	Cartes paramétriques	90
Annexe 5 . Méthodes de calcul des paramètres		91
Annexe 6 . Checklist TRIPOD		100

Introduction

Les adénomes hépatiques sont des tumeurs bénignes du foie, développées à partir d'hépatocytes. Ce sont des tumeurs rares, avec une incidence entre 1 et 4/100 000[EAS16]. Dans la décennie 1970, ces lésions connurent un regain d'incidence, rattachée à l'introduction de la contraception œstroprogestative[Hug76]. Ces tumeurs bénignes sont sujettes à deux complications : la transformation carcinomateuse et l'hémorragie.

Dans le milieu de la décennie 2000, la compréhension des adénomes fut bouleversée par l'identification de sous-types d'adénomes, transformant une entité unique et hétérogène, en de multiples entités distinctes, homogènes[ZRJVN⁺06]. A l'heure actuelle, 6 différents sous-types d'adénomes sont identifiés, présentant leurs propres facteurs de risque, aspects en imagerie, risque hémorragique et risque de transformation carcinologique. La meilleure compréhension des adénomes s'est accompagnée d'une modification de leur prise en charge. Actuellement, les principaux éléments de décision thérapeutique sont la taille, le sous-type et le sexe du patient. L'identification du sous-type d'adénome est une condition *sine qua non* de l'abstention thérapeutique.

L'anatomopathologie, avec une étude immunohistochimique, une analyse en biologie moléculaire et parfois une analyse du protéome permet l'identification du sous-type, nécessitant un geste invasif.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'imagerie centrale pour le diagnostic et le suivi de ces lésions. Elle permet le plus souvent de faire la distinction entre les adénomes et d'autres tumeurs hépatiques, et permet d'identifier avec une bonne

sensibilité et spécificité 2 des 6 sous-types d'adénomes.

Les examens radiologiques constituent un champ de donnée colossal, propice à l'essor de la radiomique. L'analyse de données est un domaine incontournable de notre époque, sinon sa caractéristique principale. Elle est omniprésente, révolutionnaire ; nous percevons jour après jour son impact sur nos sociétés et nos vies. Désormais, les outils statistiques dont nous disposons ajoutent une strate à notre conception du monde : la datasphère. La radiomique est un domaine d'étude récent, né du rapprochement entre l'analyse de données et la radiologie. Elle consiste à analyser l'image informatiquement afin d'en extraire des grandes quantités de données (high-throughput radiomics), et d'en extraire une information, dans le but d'élaborer des biomarqueurs d'imagerie, à visée diagnostique, pronostique ou prédictive[GKH15a].

L'analyse de texture est un sous-domaine de la radiomique, qui consiste à évaluer quantitativement l'hétérogénéité d'une tumeur avec de multiples critères, en analysant mathématiquement la distribution et la relation des niveaux de gris dans une image radiologique. L'intérêt de l'analyse de texture fut démontré dans les carcinomes hépatocellulaires pour la prédiction du grade histologique, du pronostic et de la survie, pour la distinction des tumeurs hépatiques bénignes et malignes, et pour la distinction de lésions hépatiques bénignes[SHF⁺19a, SMW⁺18, LPH⁺19]

Jusqu'à présent, aucune étude n'a évalué le potentiel de l'analyse de texture dans la prédiction du sous-type d'adénome. L'identification non-invasive des sous-types d'adénomes demeure un défi. L'objet de cette thèse fut de développer un modèle diagnostique utilisant des paramètres de texture IRM et des paramètres cliniques simples, et d'évaluer sa capacité à différencier les sous-types d'adénomes.

Chapitre 1

Les adénomes hépatocellulaires

Sommaire

1.1 Définition	13
1.2 Epidémiologie	13
1.2.1 Exposition œstrogénique	13
1.2.2 Exposition androgénique	14
1.2.3 Obésité	14
1.2.4 Les maladies de surcharge du glycogène	14
1.2.5 Autres facteurs de risques	15
1.3 Mode de révélation	15

Les tumeurs bénignes du foie sont un ensemble hétérogène de lésions, regroupant 3 principales entités. Elles sont par ordre de fréquence :

- les hémangiomes caverneux, plus vulgairement dénommés angiomes.
- les hyperplasies nodulaires focales.
- les adénomes hépatocellulaires.

1.1 Définition

Adénome n.m. (1858) : Tumeur bénigne d'une glande.

Ce mot est formé du préfixe grec *adên* « glande » et du suffixe -ome, désignant les tumeurs bénignes. Les adénomes hépatocellulaires sont une des néoplasies bénignes, monoclonales, composées de cellules ressemblant aux hépatocytes normaux. Edmonson en 1958, définit les adénomes comme des excroissances ne contenant pas de canaux biliaires [HA58].

1.2 Epidémiologie

Les adénomes hépatocellulaires sont des tumeurs rare, survenant principalement chez la femme jeune, avec un pic d'incidence autour de 35 - 40 ans. La prévalence de ces lésions est estimée entre 1 et 4/100 000. Le terme d'adénomatosose a été proposé par Lejou *et al.* comme la présence dans le foie de plus de 3 (souvent plus de 10) adénomes[FBM⁺85]. Le mécanisme d'apparition des adénomes n'est pas encore compris. Toutefois, de multiples facteurs de risque ont été identifiés. Ainsi, le lien entre adénome hépatocellulaires et contraception œstroprogestative a été établi par des études cas-témoins dans les années 1970. Dix ans plus tard, un lien était fait entre les maladies de surcharge du glycogène et la survenue d'adénome hépatocellulaires[L93].

1.2.1 Exposition œstrogénique

Les adénomes hépatocellulaires sont principalement observés chez des femmes en âge de procréer, le sex ratio est estimé à 8 : 1. L'incidence avec une incidence évaluée à 3 ou 4 /100 000 chez les patientes observant une contraception œstroprogestative au long cours; et une incidence de 1 /1 000 000 chez les patientes n'observant pas de contraception, ou depuis moins de 2 ans. Ainsi, l'incidence est multipliée par 40 chez les femmes prenant une contraception œstroprogestative. L'incidence augmente

également avec le dosage en œstrogènes de la pilule. L'arrêt de la contraception a parfois un effet réversif : elle s'accompagne d'une régression de la taille des adénomes [HAE77]. Une étude rétrospective de Rabe et al.[TR94] réalisée en 1994 en Allemagne sur 233 adénomes soulève l'importance de la génération de pilule : l'association entre tumeur hépatique et pilule contraceptive se portait principalement sur les première et deuxième génération. La grossesse est également un facteur favorisant la croissance et la rupture des adénomes[ea19].

1.2.2 Exposition androgénique

L'utilisation de substances anaboliques, notamment d'androgènes chez les culturistes, est associée à une plus forte incidence d'adénomes. Celle-ci augmente également avec l'usage médical des androgènes, par exemple en cas d'aplasie médullaire ou d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Comme pour les œstrogènes, l'arrêt des androgènes peut permettre une réduction des tumeurs [SJA⁺07].

1.2.3 Obésité

L'obésité est associée avec la survenue d'adénomes de sous-type inflammatoire et sonic-hedgehog (voir ci-après). C'est également un phénomène partiellement réversible : dans un tiers des cas, la perte de poids s'accompagne d'une diminution de taille des tumeurs[DB15].

1.2.4 Les maladies de surcharge du glycogène

Les glycogénoses sont un ensemble de maladies caractérisées par une surcharge intracellulaire de glycogène, liée à un déficit enzymatique de la glycogénolyse. Le lien entre la survenue d'adénomes et ces maladies de surcharge n'est pas compris.

1.2.5 Autres facteurs de risques

Parmi les multiples autres facteurs de risque identifiés, il existe des causes toxiques (consommation excessive d'alcool), médicamenteuses (carbamazepine, anti-œstrogènes[CBPB84]), génétiques (syndrome de Gardner, diabète MODY3). Citons également les maladies vasculaires du foie, les tumeurs ovariennes virilisantes, le syndrome de Klinefelter et les β -thalassémies [CDL⁺81], pour apercevoir la variété des conditions favorisant la survenue de ces tumeurs.

1.3 Mode de révélation

Ces tumeurs sont révélées par des douleurs (37%), une hémorragie symptomatique (14%), une anomalie du bilan hépatique (14%), un syndrome inflammatoire biologique (5%) ou de façon fortuite (35%). Ces proportions sont issues d'une cohorte de 411 patients [NCB⁺17].

Chapitre 2

La classification des adénomes

Sommaire

2.1 Adénomes HNF1-α (H-HCA)	17
2.1.1 Adénomatoses HNF1- α - diabète MODY 3	18
2.2 Adénomes inflammatoires (I-HCA)	18
2.3 Adénomes β-caténine (β-HCA)	20
2.4 Adénomes β-caténine-inflammatoire (βI-HCA)	21
2.5 Adénomes Sonic-Hedgehog (sh-HCA)	21

Avant les années 2000, les adénomes constituaient une entité unique, dont les caractéristiques morphologiques étaient hétérogènes. A cette époque, les adénomes étaient pour la plupart réséqués en raison de leur évolution incertaine. Dans les années 2000, les avancées de la génétique et de l'immunohistochimie améliorèrent radicalement cette approche. Désormais, les adénomes sont séparés en multiples sous-groupes, établis en fonction de la modification de l'activation de voies de signalisation moléculaire. Quatre voies de signalisations furent identifiées :

- la voie de signalisation HNF1- α
- la voie de signalisation WNT/ β -caténine
- la voie de signalisation inflammatoire (JAK/STAT)
- la voie de signalisation Sonic-Hedgehog

L'altération de ces voies de signalisation permet classer les adénomes selon leur pathogénèse ; de mieux préciser leur pronostic et risque de complication ; de les regrouper selon leur aspects morphologiques.

2.1 Adénomes HNF1- α (H-HCA)

Les adénomes HNF1- α [ZRJVN⁺06] se caractérisent par une inactivation de la voie de signalisation HNF1- α . Ils représentent 30-40% des adénomes. Le gène TCF1, code pour HNF1- α , agit comme un gène suppresseur de tumeur. C'est un facteur de transcription impliqué dans la régulation tissu-spécifique de l'expression de plusieurs gènes hépatiques. La mutation inactivatrice de HNF1- α est responsable de la répression du gène L-FABP, qui intervient dans le métabolisme des acides gras. C'est également un activateur faible du gène de l'insuline-I. Cela suggère que la stéatose caractéristique de ce sous-type d'adénome est en rapport avec la perturbation du métabolisme intracellulaire des acides gras. Sur le plan histologique, les adénomes mutés pour HNF1- α sont associés avec une stéatose marquée, sans anomalie cytologique ou infiltrat inflammatoire.

2.2. ADÉNOMES INFLAMMATOIRES (I-HCA)

2.1.1 Adénomatose HNF1- α - diabète MODY 3

La mutation germinale d'un allèle de TCF1 est à l'origine d'un quart des diabète génétiques dits « MODY » *maturity onset diabetes of the young*. [YOK⁺96] Ces diabètes se caractérisent par une transmission génétique, autosomique dominante, et une survenue chez l'adolescent et l'adulte jeune. La mutation germinale de TCF1 entraîne un diabète MODY 3, une glycosurie indépendante de l'hyperglycémie, et une adénomatose HNF1- α . Dans ce cas, les adénomes sont plus volumineux (taille moyenne 14 vs 7 cm), plus nombreux, l'âge de survenue est plus précoce (23 vs 40 ans). Ces adénomes ne dégénèrent qu'exceptionnellement : sur une série de 511 adénomes HNF1- α typiques à l'IRM, sans biopsie, aucune transformation maligne ne fut observée [NCB⁺17].

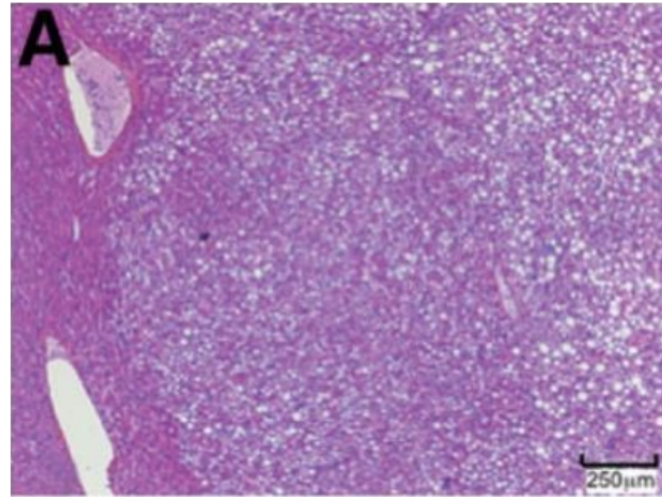


FIGURE 2.1 – Adénome HNF1-A, aspect typique en histologique, avec une stéatose marquée, pas d'anomalie cytologique ni infiltrat inflammatoire (adénomatose chez une femme de 42 ans)

2.2 Adénomes inflammatoires (I-HCA)

Les adénomes inflammatoires sont un groupe hétérogène d'adénomes, regroupant l'ensemble des mutations activatrices de la voie de signalisation JAK-STAT, pour "Janus-kinase - Transducteur du signal et activateurs de la transcription". Ils représentent 40-55% des adénomes. Ces mutations ont été identifiées sur différents gènes : IL6ST, FRK, STAT3, GNAS et JAK1 dans respectivement 65%, 10%, 5%, 5% et 2% des cas. Une seule mutation activatrice est le plus souvent retrouvée. Les adénomes inflammatoires

surviennent plus fréquemment chez des patients obèses ou avec un syndrome métabolique, et également dans des contextes d'intoxication alcoolique. Ils s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire biologique, avec augmentation de la concentration plasmatique de la protéine C réactive (CRP) et du fibrinogène. Ces anomalies biologiques peuvent régresser après chirurgie d'exérèse[CBL⁺07]. Ces adénomes ont été initialement dénommés *hyperplasies nodulaires focales télangiectasiques*, puis adénomes *télangiectasiques*. Histologiquement, ils se caractérisent par une dilatation des sinusoides, des infiltrats inflammatoires, des vaisseaux le plus souvent artériels à parois épaisses, dystrophiques, et une réaction ductulaire plus ou moins marquée. Ces adénomes sont très souvent remaniés, avec de larges plages nécrotico-hémorragiques, à l'origine de plages fibreuses, et peuvent parfois comporter une stéatose modérée. En immunohistochimie, ces tumeurs expriment 2 protéines de la voie de signalisation STAT3, la CRP et la SAA (serum amyloid protein).

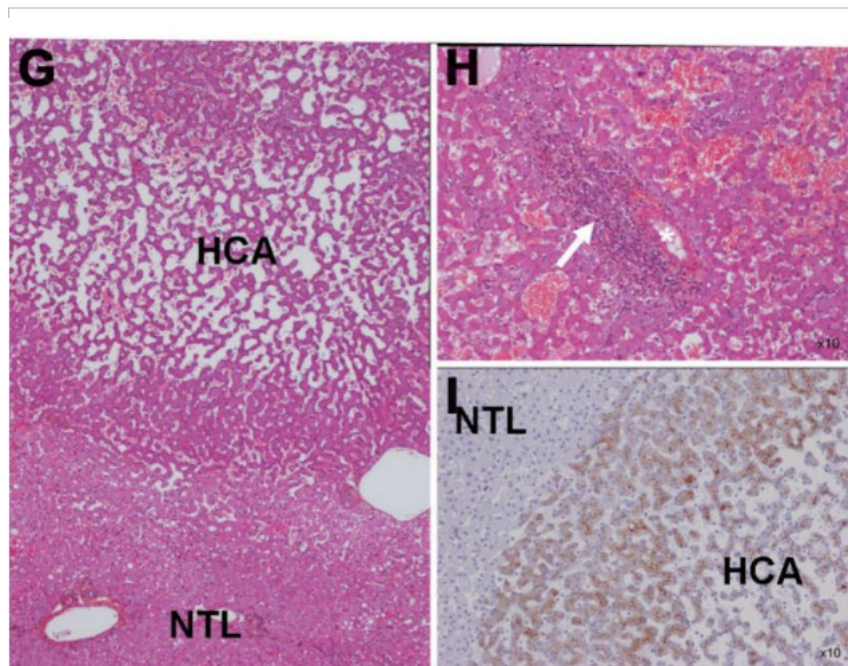


FIGURE 2.2 – Adénome inflammatoire, avec en (G) une dilatation sinusoidale marquée comparativement au foie non tumoral (HCA vs NTL); (H) un infiltrat de cellules inflammatoires (flèche) autour d'artères épaissies (astérisque) (h); (I) en immunohistochimie, les cellules adénomateuses surexpriment le SAA [HL08]

2.3 Adénomes β -caténine (β -HCA)

La β -caténine[ZRJVN⁺06] est une protéine oncogène bien connue. Elle a un rôle dans l'adhésion cellulaire, la signalisation et la transcription. Des mutations activatrices de la voie β -caténine sont observées dans 25% des carcinomes hépatocellulaires [PLP01] et dans 25% des adénomes hépatocellulaires. Les mutations activatrices se situent sur le gène *CTNNB1* (Catenin Beta 1). L'activation de cette voie entraîne la surexpression de deux gènes étudiés en immuno-histochimie, *GS* et *GPR49*, codant respectivement la glutamine synthétase et un récepteur nucléaire orphelin. Ce sous-type d'adénome est plus fréquent chez les hommes. Sur le plan histologique, les adénomes β -caténine présentent des caractéristiques spécifiques :

- les anomalies cytologiques sont fréquentes, avec des formations pseudo-glandulaires
- la stéatose est moins marquée
- ils ont plus souvent un caractère borderline avec les carcinomes hépatocellulaires

En biologie moléculaire, les mutations de *CTNNB1* sont séparées en deux catégories, selon leur localisation sur l'exon 3 ou sur les exons 7 ou 8 du gène : l'activation de la voie β -caténine est plus importante dans les mutations portant sur l'exon 3. Les adénomes mutés pour l'exon 3 de la β -caténine sont à risque carcinologique, tandis que ceux mutés pour les exons 7 ou 8 à risque hémorragique [JLBT⁺21].

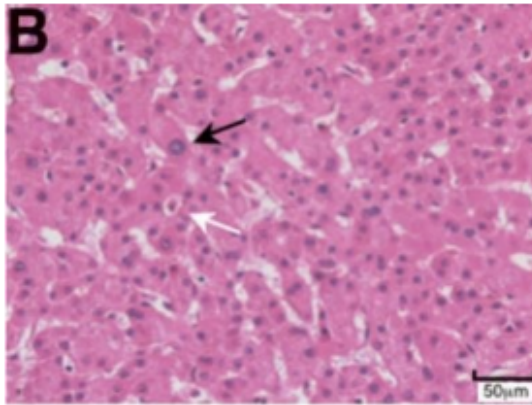


FIGURE 2.3 – Adénome β -caténine. Adénome muté pour β caténine, présentant une formation pseudo glandulaire (flèche blanche), et des anomalies cytotogiques, avec un noyau hyperchromatique (flèche noire), chez un adolescent de 14 ans observant une thérapie androgénique

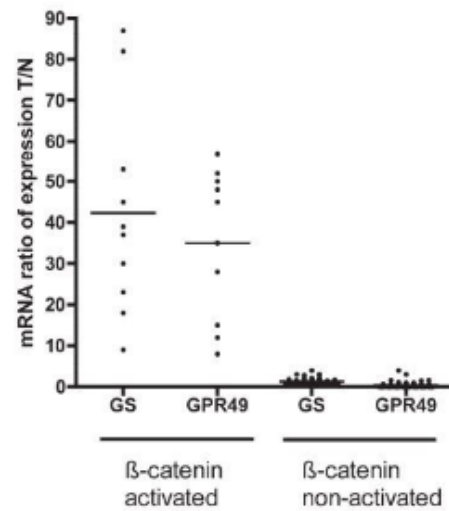


FIGURE 2.4 – Analyse quantitative de l'expression de GS et GPR49 par réaction de polymérisation en chaîne après rétrotranscription (RT-PCR quantitative)[ZRJVN⁺06]. L'activation de la voie β -caténine dans des adénomes hépatocellulaires entraîne la surepression de gènes cibles, GS et GRP49. Le niveau moyen d'expression est symbolisé par un trait horizontal.

2.4 Adénomes β -caténine-inflammatoire (β I-HCA)

Les mutations activatrices de JAK/STAT et de la voie β -caténine peuvent co-exister dans un adénome. Il s'agit du seul cas où plusieurs voies d'activation co-existent ; les autres cas de figures sont exceptionnels.

2.5 Adénomes Sonic-Hedgehog (sh-HCA)

En 2017, l'analyse et le séquençage des exomes (ARN) de 533 adénomes a permis l'identification d'un nouveau sous-type d'adénome : les adénomes activés pour la voie

2.5. ADÉNOMES SONIC-HEDGEHOG (SH-HCA)

de signalisation sonic-hedgehog[NCB⁺17]. La voie Sonic-Hedgehog est impliquée dans la régénération et le métabolisme des lipides ; son rôle dans la tumorigenèse n'est pas compris, mais identifié dans la carcinogenèse de multiples organes (poumon, peau, pancréas, etc.)[JK20]. Les mutations activatrices de cette voie sont multiples, avec le plus souvent des délétions somatiques du gène *INHBE*, entraînant des fusions *INHBE-GLI1*. Cette catégorie représente 4% des adénomes. Ce sous-groupe est associé avec une forte obésité, et associé à un fort risque hémorragique.

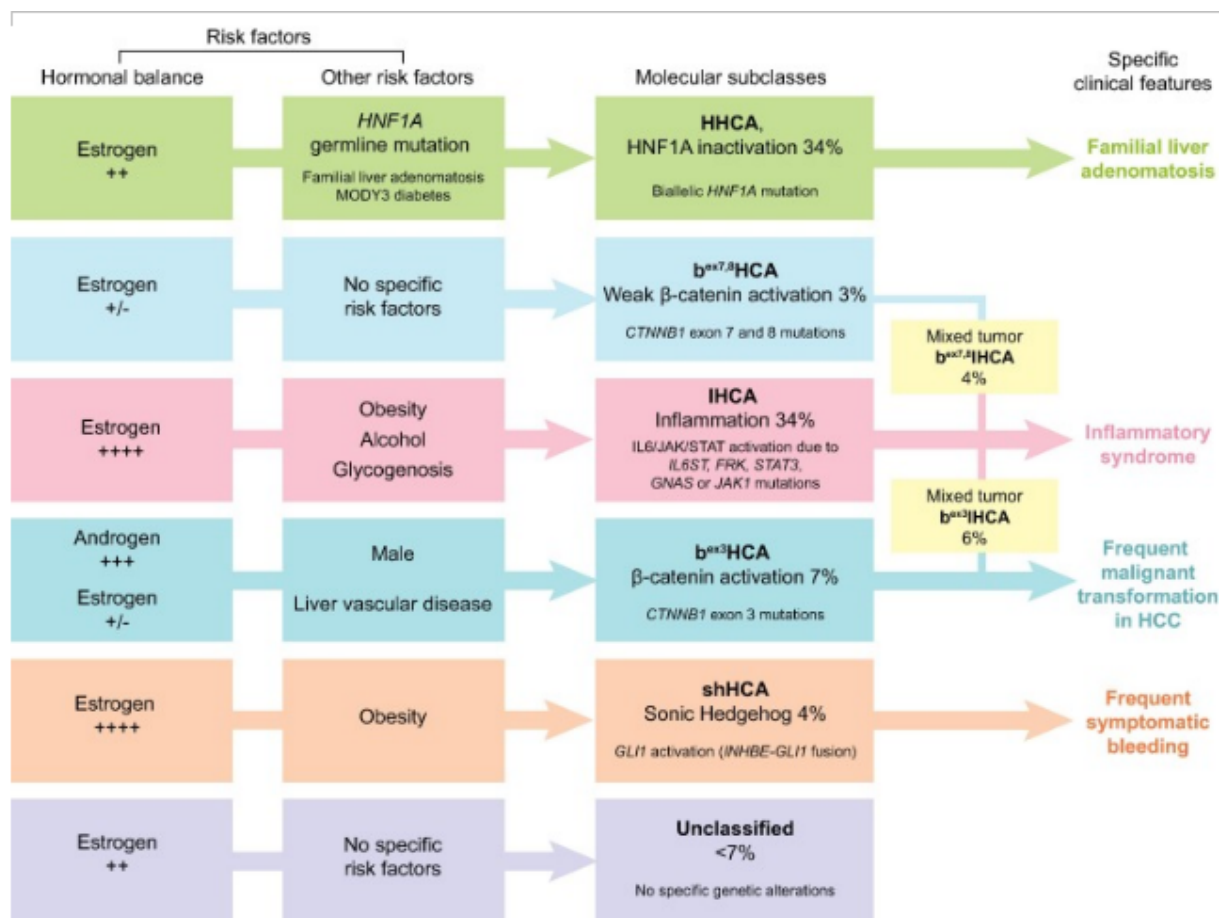


FIGURE 2.5 – Classification génotypique et phénotypique des adénomes hépatocellulaires. Les principaux sous-types moléculaires sont représentés avec leurs facteurs de risque spécifiques, caractéristiques cliniques et risques de complications. Des formes mixtes entre inflammatoire (IHCA) et muté pour -caténine (exon 3 ou exon 7-8) sont décrites[NCB⁺17]

Chapitre 3

Aspect en IRM des adénomes

Sommaire

3.1 Séquences réalisées en IRM hépatiques	23
3.2 Produit de contraste	24
3.3 Adénomes HNF1 α	25
3.4 Adénomes inflammatoires	26
3.5 Adénomes β -caténine	27
3.6 Adénomes β -caténine-inflammatoires	29
3.7 Adénomes sonic-hedgehog	30
3.8 Adénomes inclassés	30
3.9 Distinction entre adénome et carcinome hépato-cellulaire	31
3.10 Distinction entre hyperplasie nodulaire focale et adénome	31
3.11 Distinction entre hémangiome et HCA	33

3.1 Séquences réalisées en IRM hépatiques

Plusieurs séquences apportent des informations utiles [DFCCA17]. Le protocole d'IRM hépatique comprend habituellement des séquences suivantes :

3.2. PRODUIT DE CONTRASTE

- en pondération pondération T2, avec des protocoles d'acquisition non-sensibles aux mouvements (HASTE) pour une vision anatomique.
- d'écho de spin rapide en pondération T2 avec saturation du signal de la graisse, à la recherche d'une modification du contraste foie / lésion.
- en pondération T1 en phase et en opposition de phase (IP-OP), appelées séquences de déplacement chimique. Les séquences IP-OP recherchent une chute de signal en opposition de phase, liée à la présence de graisse intracellulaire.
- de diffusion, pour détecter et caractériser les lésions de petite taille
- en pondération T1 écho de gradient avec saturation spectrale de la graisse, avant et après injection de produit de contraste ; ces séquences d'acquisition rapide étudient le rehaussement du foie et sa vascularisation. Elles sont acquises sans injection, puis après injection à la phase artérielle (20 - 30 secondes), portale (60-80 secondes), d'équilibre (3- 5 minutes), et à la phase hépatobiliaire (voir ci-après).

3.2 Produit de contraste

En IRM, les principaux agents utilisés sont les chélates de gadolinium. Ces produits de contraste sont injectés par voie intraveineuse et peuvent être utilisés sur l'ensemble du corps humain. Grâce à leurs propriétés paramagnétiques, les chélates de gadolinium augmentent la vitesse de résonance. Deux types de chélate de gadolinium peuvent être utilisés en IRM hépatique :

- des chélates de gadolinium standard, à distribution extracellulaire exclusive, qui ne franchissent pas les membranes cellulaires. (Figure 3.1)
- des chélates de gadolinium hépato-spécifiques (Gadolinium EOB-DTPA, *Primovist* ; Gadolinium BOPTA, *Multihance*) qui possèdent la capacité d'être captés par les hépatocytes fonctionnels via les récepteurs OATP (organic anionic transporting polypeptides) puis excrétés dans les canalicules biliaires. La phase hépato-biliaire

se situe à 20/30 minutes après injection pour le *Primovist* et 1h à 2h pour le *Multihance* (Figure 3.2).

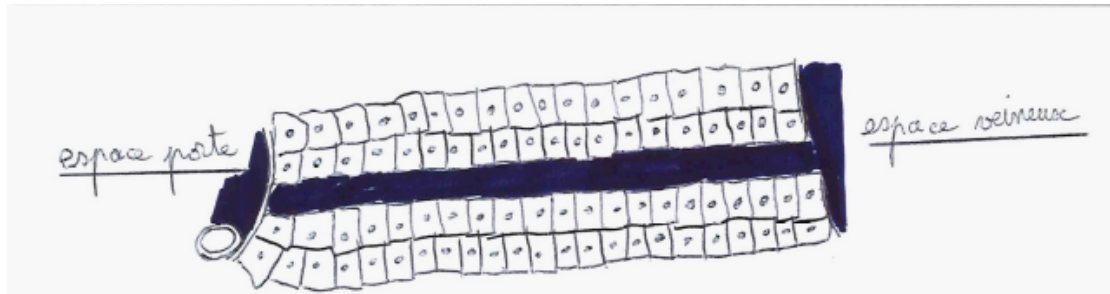


FIGURE 3.1 – Gadolinium à distribution extracellulaire, cheminant dans un sinusoiide hépatique

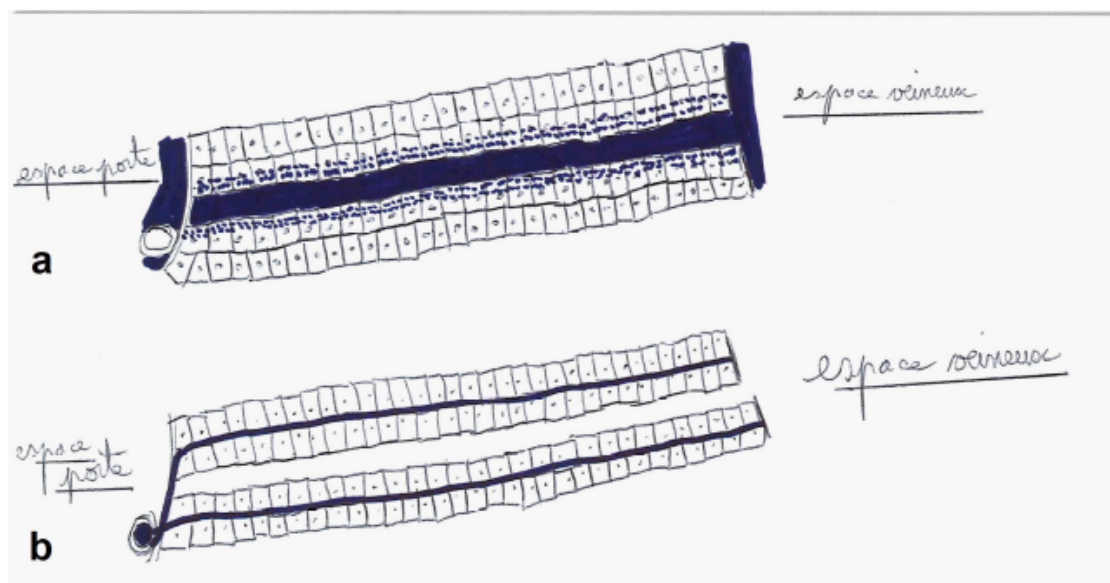


FIGURE 3.2 – Gadolinium hépatos-spécifique. a) captation du gadolinium par les hépatocytes pendant son passage dans un sinusoiide b) excrétion du gadolinium dans les canalicules biliaires à la phase hépato-biliaire

3.3 Adénomes HNF1 α

Les adénomes HNF1- α présentent 2 caractéristiques permettant de les reconnaître en IRM. La première est la chute de leur signal sur les séquences en opposition de phase

3.4. ADÉNOMES INFLAMMATOIRES

comparativement aux séquences en phase (séquences T1 IP-OP). Cette chute de signal est diffuse et homogène ; elle traduit l'existence d'hépatocytes graisseux (figure 3.3). Toutefois, environ 5% des adénomes HNF1- α sont pauvres en graisse et 2% en sont dépourvu. Des adénomes inflammatoires peuvent présenter un contingent graisseux, toutefois hétérogène et focale. Sur une série de 51 adénomes, la valeur prédictive positive de ce premier critère est de 100% et sa valeur prédictive négative est de 95%[HL08].

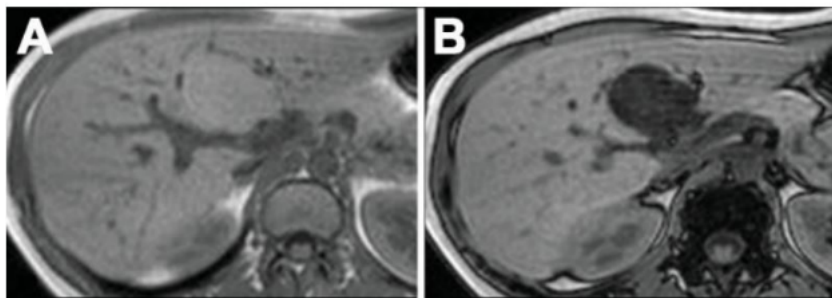


FIGURE 3.3 – Adénome HNF1- α du segment IV avec forte composante graisseuse, présentant un léger hypersignal en pondération T1 (A) et une forte chute de signal en pondération T1 opposition de phase (B)

Le second est leur caractère "hypovasculaire" : la tumeur est hypointense en pondération T1 avec saturation de la graisse, comparativement au foie non tumoral, se rehausse faiblement au temps artériel et redevient hypointense sur les phases plus tardives, sans persistance de prise de contraste (figure 3.4). Ce caractère hypovasculaire est visible sur les adénomes HNF1- α pauvres en graisse, et n'est pas retrouvé avec les adénomes inflammatoires. Sur une série de 43 adénomes HNF1- α , l'association de ces 2 critères a une sensibilité de 88% et une spécificité de 97%. Pour les tumeurs de moins de 5 cm, la sensibilité et la sensibilité sont de 100% [BFH⁺18]

3.4 Adénomes inflammatoires

L'existence de signes de dilatation sinusoidale est très spécifique des adénomes inflammatoires. Une dilatation sinusoidale de tout l'adénome se traduit par un franc hypersignal T2 homogène, et une prise de contraste artérielle persistant au temps tardif

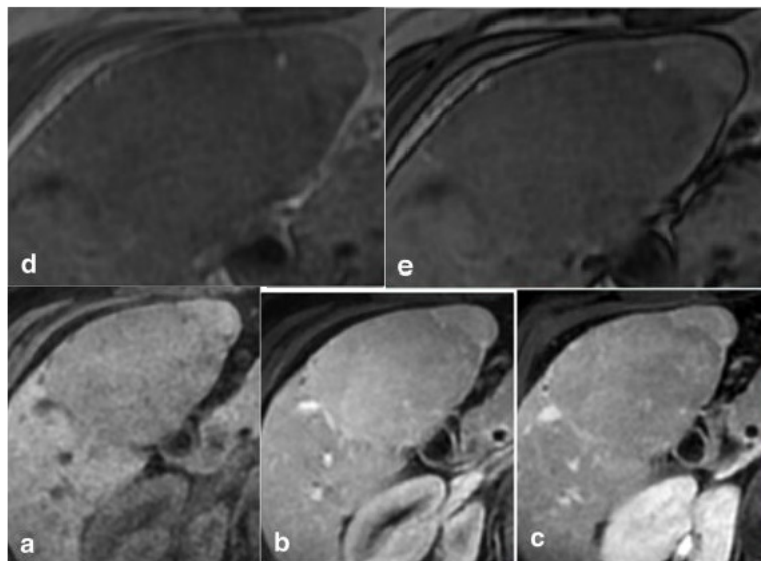


FIGURE 3.4 – Adénome HNF1- α pauvre en graisse. Les séquences de déplacement chimique en phase (d) et en opposition de phase (e) montrent une minime chute de signal. En pondération T1 fat sat est en hyposignal spontané (a), avec un faible rehaussement au temps artériel (b) ne persistant pas au temps portal (c) [HL08].

(Figure 3.5) Une dilatation sinusoidale périphérique se traduit par un franc hypersignal T2 périphérique, en couronne, avec prise de contraste artérielle persistant au temps tardif, avec un centre homogène et isointense au foie non tumoral. Cette dilatation périphérique a été dénommée "signe de l'atoll" (Figure 3.6).

Une dilatation sinusoidale périphérique incomplète, se traduisant par un franc hypersignal T2 périphérique partiel, une prise de contraste artérielle persistant aux temps plus tardifs. Cette dilatation a été dénommée "signe du croissant" (Figure 3.7). Ces 3 degrés de dilatation sinusoidale sont présentés dans ces figures.

3.5 Adénomes β -caténine

La caractérisation en IRM des adénomes β -caténine pose plus de difficultés en IRM. Van Aalten et al. décrivaient en 2011 une cicatrice centrale, et une pseudo-capsule sur une série de 4 patients [vATT⁺11]. Ces signes ne sont pas retrouvés sur des séries plus

3.5. ADÉNOMES β -CATÉNINE

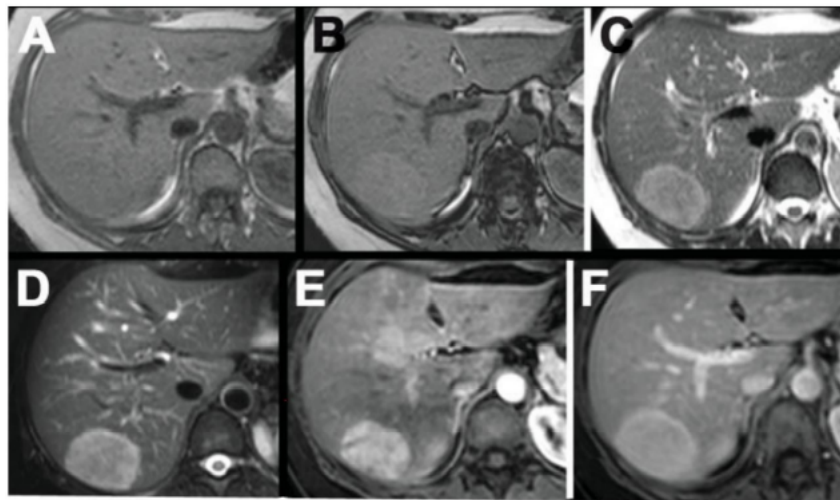


FIGURE 3.5 – Adénome inflammatoire avec dilatation sinusoidale globale. Il est iso-intense sur les séquences T1 en phase (a) sans chute de signal en opposition de phase (b). L'adénome est en hypersignal T2 (c) et T2 avec saturation de la graisse (d). Après injection, la lésion se rehausse fortement au temps artériel (e), persistant au temps tardif (f) [HL08].

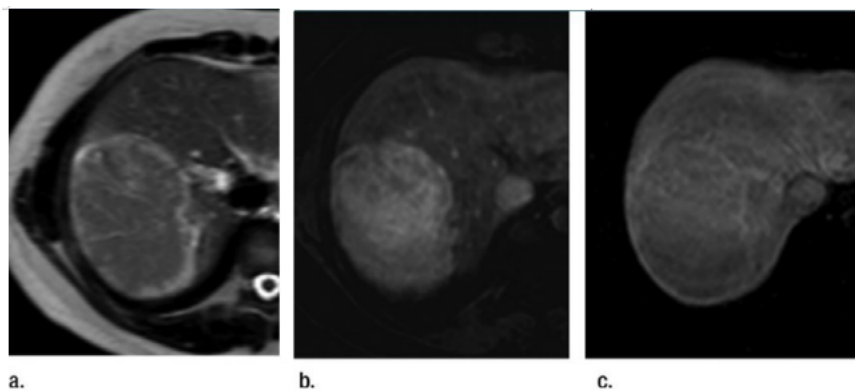


FIGURE 3.6 – Adénome inflammatoire avec signe de l'atoll, présentant sur les séquences T2 un hypersignal périphérique en bande et un centre en isosignal au foie (a) ; après injection de produit de contraste, la région périphérique se rehausse au temps tardif (c) [HL08].

grandes[BFH⁺18]. Des études plus récente montrent que les adénomes β -caténine présentent une captation de contraste à la phase hépatobiliaire avec du produit de contraste hépato-spécifique. Une analyse quantitative a été proposée avec l'utilisation d'un ratio de prise de contraste tumeur/foie (LLCER), étudiant le rapport signal tumoral / signal du foie sain, avant et après injection. La positivité du LLCER (i.e. > 0%) était prédictive

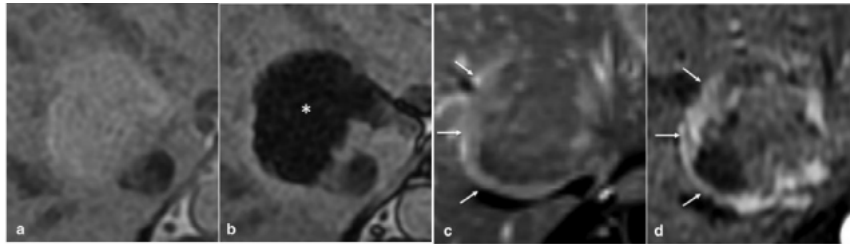


FIGURE 3.7 – Adénome inflammatoire avec signe de l’atoll, présentant sur les séquences T2 un hypersignal périphérique en bande et un centre en isosignal au foie (a) ; après injection de produit de contraste, la région périphérique se rehausse au temps tardif (c) [HL08].

d’une mutation β -caténine.

$$\text{LLCER (\%)} = 100 \times \frac{\text{rapport au temps hépatobiliaire- rapport sans injection}}{\text{rapport sans injection}}$$

Plus simplement dit, les tumeurs β -caténine se distinguent des autres car au temps biliaire, elles capturent le contraste davantage que le foie sain (Figure 3.8). Cette caractéristique n’a été établie que sur les mutations portant sur l’exon 3 du gène *CTNNB1*. Des découvertes biochimiques permettent de comprendre cette caractéristique [BAF⁺15] : les hépatocytes normaux captent le contraste avec un transporteur, OATP1B1. Ensuite, le contraste sort de la cellule ou bien vers l’espace biliaire avec le transporteur MRP2, ou bien vers l’espace sinusoidal avec le transporteur MRP3. Les adénomes sont des tumeurs cholestatiques : ils n’ont pas la capacité d’excréter du produit de contraste dans l’arbre biliaire (altération de MRP2, canalicules biliaires borgnes), et conservent le transporteur membranaire OATP1B1 permettant de faire entrer le contraste dans la cellule.

- Certains adénomes conservent le transporteur MRP3, et se lavent au temps tardif.
- Les adénomes β -caténine ne conservent pas MRP3, et le contraste est piégé dans l’hépatocyte.

3.6 Adénomes β -caténine-inflammatoires

Les adénomes β -caténine-inflammatoires présentent à la fois les caractéristiques des adénomes β -caténine et des adénomes inflammatoires : dilatation sinusoidal et capta-

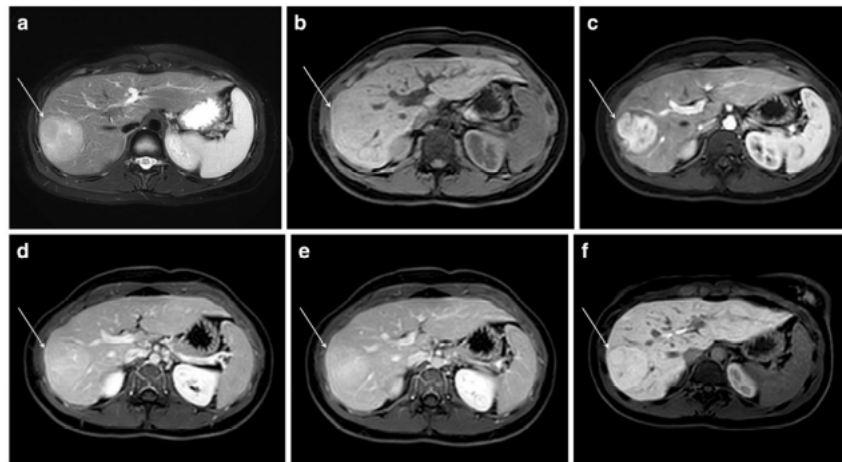


FIGURE 3.8 – Adénome β -caténine-inflammatoire du foie droit. La lésion est en hypersignal T2 (a), iso-intense en pondération T1 fat sat sans injection (b), avec un rehaussement hétérogène au temps artériel, persistant au temps portal (d) et tardif (e). A la phase hépatobiliaire, la tumeur est hyperintense et homogène (f). Le LLCER est de 3% [RE21].

tion supérieure au foie du produit de contraste intracellulaire.

3.7 Adénomes sonic-hedgehog

Il n'existe pas à l'heure actuelle de critère IRM identifié pour les adénomes sonic-hedgehog. Cette identification est l'objet de travaux actuels.

3.8 Adénomes inclassés

Les adénomes inclassés ne présentent pas de caractéristique particulière.

3.9 Distinction entre adénome et carcinome hépatocellulaire

La séméiologie des carcinomes hépatocellulaires les distingue des adénomes sur plusieurs points[BFL⁺14]. Ce sont des tumeurs plus hétérogènes, qui présentent un rehaussement artériel intense avec un lavage au temps portal; de plus, ces tumeurs croissent. Il existe des cas ambigus. La présence d'un carcinome hépatocellulaire dans un adénome est un phénomène bien décrit dans la littérature. Le risque est estimé entre 5 et 9%[SCdJD10, FFD⁺11]. La transformation maligne des adénomes procède en plusieurs étapes, parmi lesquelles la mutation β -caténine survient précocement. Certains auteurs préconisent un stade intermédiaire lorsqu'un adénome présente des caractéristiques atypiques mais insuffisantes pour être classé en hépatocarcinome, proposant le terme de "néoplasie hépatocellulaire atypique" [CK18, EGFK12].

3.10 Distinction entre hyperplasie nodulaire focale et adénome

Les hyperplasies nodulaires focales (HNF) sont des tumeurs survenant préférentiellement chez l'adulte, avec une nette prédominance féminine (sex ratio 9/1), avec un âge moyen de diagnostic entre 35 et 50 ans. Ces tumeurs sont environ 10 fois plus fréquentes que les adénomes. Dans la plupart des cas, les HNF sont solitaires et mesurent moins de 5 centimètres. Ces tumeurs sont le plus souvent de découverte fortuite, et d'évolution bénigne : elles sont stables en taille, sans complication hémorragique, nécrose ou transformation maligne. A l'histologie, ces lésions sont formées de travées d'hépatocytes hypertrophiées, de deux cellules d'épaisseur, séparés par des septa fibreux. Ces septa fibreux peuvent donner un aspect de cicatrice centrale, contenant des vaisseaux artériels dystrophiques. Elles n'ont pas de vascularisation portale. En imagerie, les HNF sont des tumeurs homogènes, à l'exception de la cicatrice centrale ; elles sont

3.10. DISTINCTION ENTRE HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE ET ADÉNOME

légèrement différentes du parenchyme hépatique adjacent ; leur rehaussement est caractéristique, intense à la phase artérielle et s'homogénéisant au temps portal. Le diagnostic d'HNF repose sur une combinaison de critères d'imagerie[Vil06]. L'IRM présente la meilleure sensibilité (80%) avec une spécificité proche de 100%. Les signes sont les suivants :

- lésion homogène sans capsule
- isosignal T2 ou discret hypersignal T2 au foie adjacent
- cicatrice centrale en hyposignal T1 et hypersignal T2
- rehaussement intense au temps artériel et homogénéisation aux temps portal et tardif
- rehaussement de la zone centrale au temps tardif

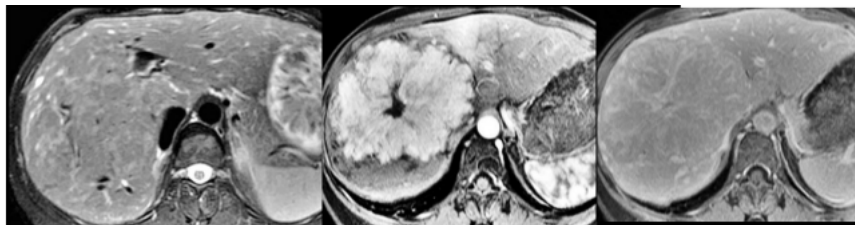


FIGURE 3.9 – Hyperplasie nodulaire focale en IRM. En pondération T2 (à gauche) la tumeur est en isosignal. Après injection, elle se rehausse intensément au temps artériel (au centre) et s'homogénéise au temps portal (à droite).

Certaines atypies peuvent rendre le diagnostic plus difficile, auquel cas une biopsie per-cutanée peut être envisagée ; notamment dans le cas des HNF stéatosiques pouvant faire évoquer un adénome hépatocellulaire[HL08]. Les hyperplasies nodulaires focales présentent comme les adénomes β -caténine un LLCER positif, rendant la distinction parfois difficile. Ba-Ssalamah et al. mentionnent 2 différences : la rétention des hyperplasies nodulaires focales est homogène dans 90% des cas, tandis que celle des adénomes est plutôt hétérogène ; et les adénomes sont plus en hypersignal T2 que les HNF [BAF⁺15].

	Hyperplasie nodulaire focale	Adénomes
Prévalence	0,03 – 0,9 %	0,001 – 0,004 %
Rôle des œstrogènes/progestatifs	Non	Oui
Clonalité	Polyclonal	Monoclonal
Déterminant	Déséquilibre d'apport artériel/portal	Mutation
Symptômes	Rares	Fréquents
Complications	Aucune	Hémorragie et dégénérescence
Résection à envisager	Non	Oui

TABLE 3.1 – Caractéristiques opposants HNF et HCA

3.11 Distinction entre hémangiome et HCA

Cette distinction est très aisée en imagerie du fait des grandes différences de nature de ces tumeurs.

Chapitre 4

Prise en charge des adénomes hépatiques

Sommaire

4.1	Une approche multidisciplinaire	35
4.2	Elements de prise en charge : exemple	36
4.2.1	Le sexe	36
4.2.2	La taille	36
4.2.3	Le sous-type	36
4.3	Méthodes de traitement	37
4.3.1	Chirurgie	37
4.3.2	Méthodes non chirurgicales	37
4.3.3	Grefe hépatique	37
4.3.4	Traitement médicamenteux	38
4.4	Adénome hépatocellulaire et grossesse	38

4.1 Une approche multidisciplinaire

Les recommandations les plus récentes furent publiées en 2016, par la *European Association for the Study of the Liver (EASL)* [EAS16] suivies de quelques actualisations. L'ancien dogme d'opérer la totalité des adénomes hépatocellulaire est tombé. Désormais, une approche conservatrice est possible dans certains cas [EAS16, AWM⁺11]. La prise en charge demeure encore sujette à controverse, en raison du manque de fort niveau de preuve dans les données de la littérature. La Figure 4.1 résume les différents éléments de considération pour la prise en charge des adénomes. Ils sont de nature clinique, chirurgicale, radiologique, anatomopathologique. Le sous-typage de l'adénome occupe une place centrale. Le caractère multidisciplinaire explique l'intérêt d'une prise en charge en centre spécialisé [DPV⁺09].

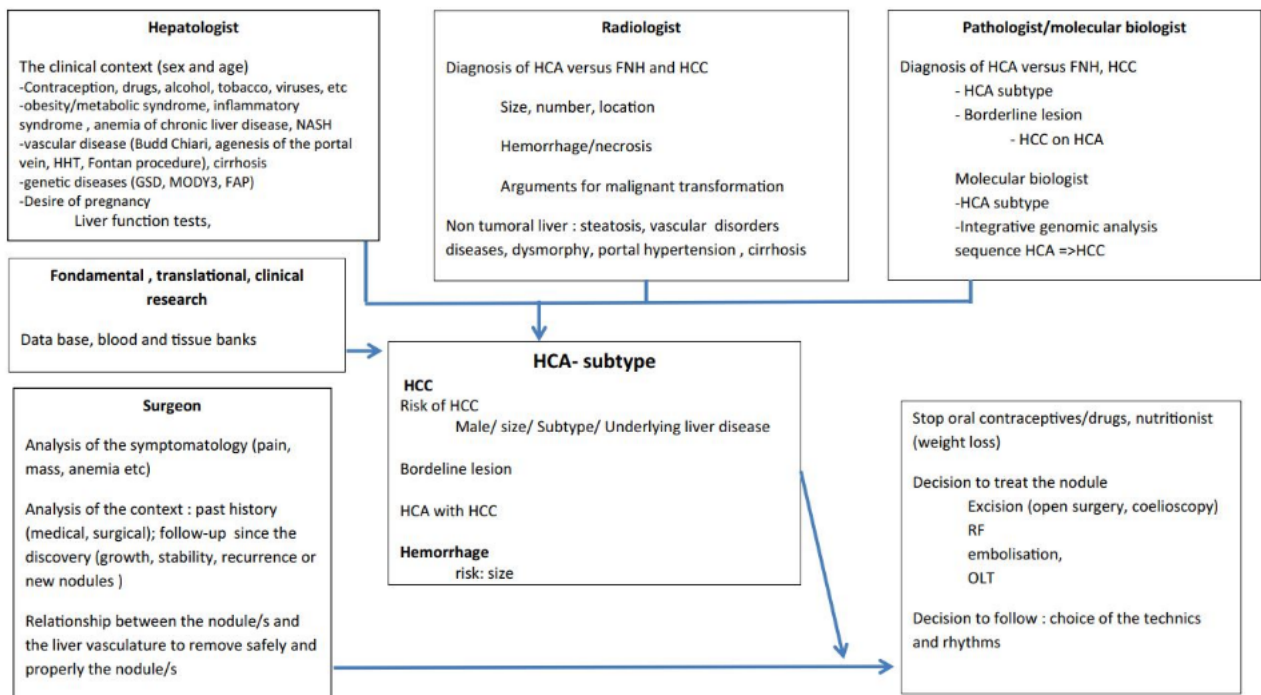


FIGURE 4.1 – Interaction des différents spécialistes dans la prise en charge et le suivi des adénomes [BFL⁺14]

4.2 Elements de prise en charge : exemple

Le risque de complication des adénomes repose sur 3 facteurs principaux : le sexe, la taille, et le sous-type. En premier lieu, les facteurs de risque doivent être maîtrisés : une prise en charge diététique est proposée pour aider à la perte de poids ; et la contraception œstroprogestative est arrêtée.

4.2.1 Le sexe

Chez les hommes, tous les adénomes doivent être opérés ou traités, en raison d'un risque de transformation maligne plus élevée[FFD⁺11]. Chez les femmes, le faible risque hémorragique et carcinologique permet une abstention thérapeutique ou un suivi dans certains cas.

4.2.2 La taille

Les adénomes de plus de 5 cm de grand axe, ou exophytiques, sont plus à risque de saignement et un traitement curatif doit être envisagé[AMIT12]. Un adénome augmentant de taille sur deux contrôles successifs est à risque de carcinome hépatocellulaire, et doit faire envisager une résection.

4.2.3 Le sous-type

Une prise en charge chirurgicale ou curative est recommandée pour tous les adénomes β -caténine et sonic-hegdehog en raison du risque carcinologique pour les uns et hémorragique pour les autres. Les adénomes inflammatoires et HNF1 α de moins de 5 cm peuvent bénéficier d'une simple surveillance, à la recherche d'une éventuelle croissance. Il n'existe pas de données fiables permettant de définir un rythme de suivi. L'EASL propose une surveillance annuelle, biennale après 5 ans de stabilité. Dans le cas des adénomes inflammatoire, une biopsie est nécessaire pour rechercher une mutation

β -caténine associée. En revanche, devant un aspect typique en IRM, une preuve histologique n'est pas indispensable pour les adénomes HNF1- α . Un algorithme de prise en charge est présenté dans l'annexe 5. Il n'est pas consensuel, et est présenté à titre d'exemple. Notamment, certains auteurs proposent un suivi pour les adénomes HNF1- α de plus de 5 cm. Dans tous les cas, plusieurs solutions sont possibles, et doivent être discutées de façon pluridisciplinaire.

4.3 Méthodes de traitement

4.3.1 Chirurgie

Comparativement à la laparotomie, la méthode coelioscopique est associée à moins de morbidité, de saignement per-opératoire et de besoin transfusionnel, une durée d'hospitalisation plus courte et une moindre séquelle esthétique chez des patientes souvent jeunes.

4.3.2 Méthodes non chirurgicales

En alternative à la chirurgie, des méthodes de radiologie interventionnelles peuvent être proposées, telles que l'embolisation, pour des lésions de grande taille, ou l'ablation percutanée, pour les lésions de petite taille (classiquement < 4cm). Ces méthodes sont particulièrement intéressantes pour les mauvais candidats chirurgicaux. A la différence de la chirurgie, l'ablation percutanée ne permet pas l'identification du sous-type ; une biopsie préalable doit toujours être envisagée.

4.3.3 Greffe hépatique

La greffe hépatique reste très marginale dans la prise en charge des adénomes. Elle peut être proposée dans le cas d'une adénomatoses, sans résection possible, avec une

maladie hépatique sous-jacente. Ce cas de figure s'observe par exemple dans les glycosés IA [CDA⁺16].

4.3.4 Traitement médicamenteux

Il n'existe pas à ce jour d'autorisation de mise sur le marché de thérapeutiques médicamenteuses pour le traitement des adénomes hépatocellulaires. Ceci pourrait évoluer prochainement : la caractérisation moléculaire des adénomes et la compréhension de l'activation de voie de signalisation constituent des cibles thérapeutiques potentielles. Naut et al. évoquent des thérapeutiques ciblées comme le GANT-61, inhibiteur de GLI1, qui pourrait cibler les adénomes sonic-hedgehog, ou le ruxolotinib ciblant la voie d'activation IL6/JAK/STAT, activée dans certains adénomes inflammatoires [NCB⁺17].

4.4 Adénome hépatocellulaire et grossesse

Les adénomes hépatocellulaires ne sont pas une contre-indication à la grossesse ; des séries récentes montrent un risque de saignement faible ou inexistant [AWM⁺11]. Toutefois, lorsque cela est possible, un avis multidisciplinaire est souhaitable au préalable. Un suivi échographique de l'adénome peut être proposé. Dans le cas d'adénome de moins de 5 cm, il n'existe pas d'argument dans la littérature pour préconiser une césarienne plutôt qu'un accouchement par voie basse

Chapitre 5

Analyse de textures

Sommaire

5.1	Analyse statistique des paramètres de texture	39
5.2	Recueil des données	40
5.3	Discrétisation et choix de la dimension	42
5.3.1	La dimension	42
5.3.2	La méthode de discrétisation	42
5.3.3	Sources de variabilité non maîtrisables	43
5.4	Analyse en composante principale	43
5.5	Apprentissage supervisé	44

5.1 Analyse statistique des paramètres de texture

Pour reprendre les termes de S. Halligan, Y. Menu et S. Mallet dans leur article intitulé : *Pourquoi European Radiology refusa mon article de radiomique [DPV⁺09] ?*, la différence est tenue entre le *Big Data* et le *Bad Data*.

Devant la déferlante d'articles de radiomique, ces auteurs tracent les principes d'un travail de radiomique de qualité. En effet, malgré les multiples publications, les applica-

tions cliniques concrètes des marqueurs radiologiques présentés demeurent marginale. La conception de biomarqueurs d'imagerie s'articule autour de questions simples.

1. Quel est le but recherché et comment procéder ?
2. Quels facteurs doivent être inclus dans le modèle ?
3. Les données nécessaires au développement du modèle sont-elles suffisantes ?
4. Comment développer et évaluer le modèle ?
5. L'équation du modèle est-elle présentée dans l'article ? Est-elle facile à utiliser et à comprendre ?
6. La recherche est-elle rapportée correctement ?
7. Le modèle est-il diagnostique, pronostic ou prédictif ?
8. Faut-il créer ou améliorer un modèle existant ?
9. Dois-on utiliser les revues systématiques et des méta-analyses pour identifier des biomarqueurs potentiels ?

Ces questions guideront la discussion ci-après.

5.2 Recueil des données

L'analyse radiomique de texture peut se faire à partir d'un logiciel de traitement d'image dédié, et un ordinateur de configuration classique, tel que ceux utilisés en routine en milieu hospitalier.

Les paramètres de texture sont calculés sur une zone d'intérêt donnée, avec une méthode standardisée, décrite dans la littérature et reproductible. On peut distinguer les paramètres de premier ordre et les paramètres d'ordre supérieur, nécessitant la création de calculs intermédiaires.

Les paramètres du 1er ordre sont des métriques dérivant de la structure de l'histogramme des intensités, telles que l'aplatissement ou la dissymétrie. Aucune information spatiale n'est traduite dans ces paramètres. Les paramètres d'ordres plus élevés

sont dérivés des matrices de texture, calculés à partir des images originales (paramètre du 2ème ou 3ème ordre), ou d'images transformées (paramètre d'ordres supérieurs). Contrairement aux paramètres basés sur l'histogramme, ils reflètent l'arrangement spatial des intensités des voxels, et permettent de décrire l'hétérogénéité tumorale. Quatre matrices ont été calculées pour l'extraction de paramètres de texture (Figure 5.1) :

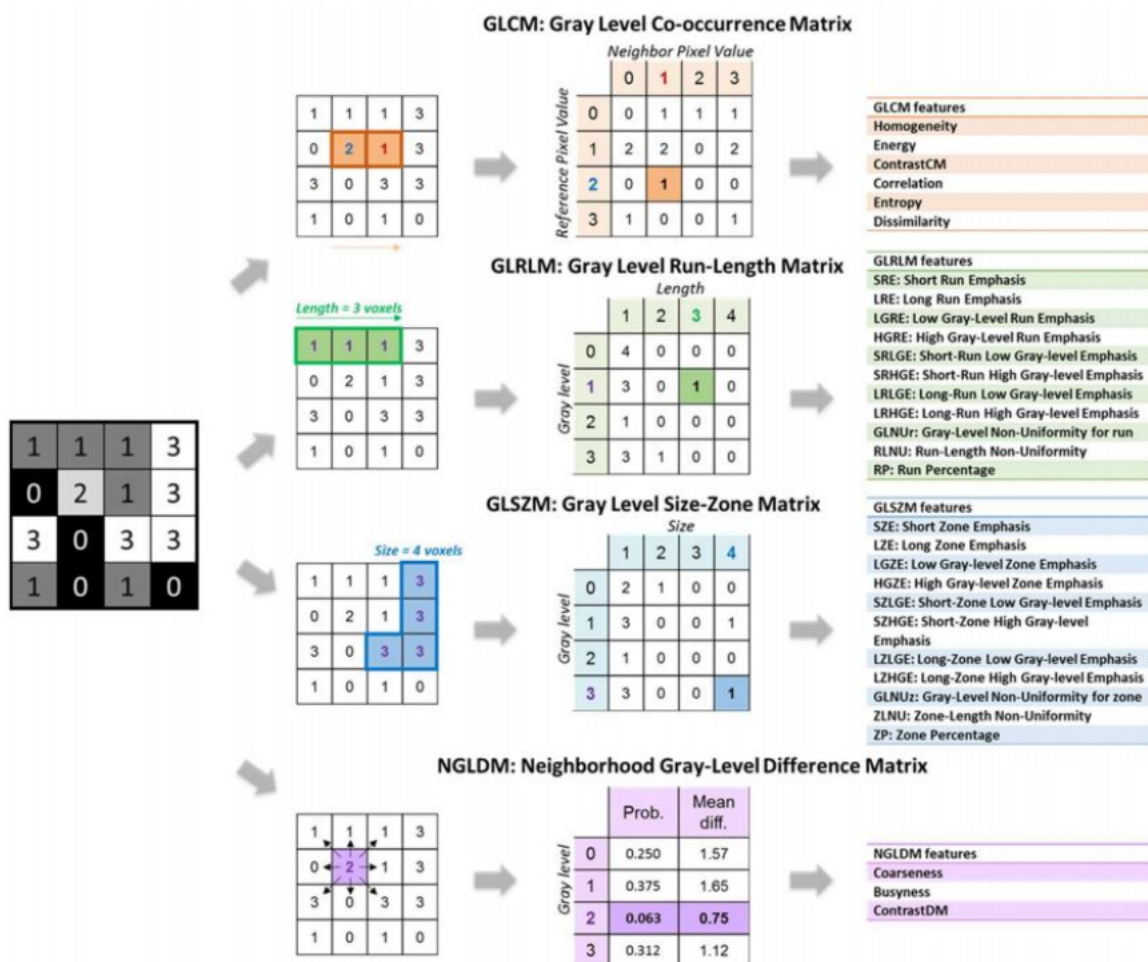


FIGURE 5.1 – Matrices de texture et paramètres de texture dérivés

- La matrice de co-occurrence (GLCM : Gray Level Co-occurrence Matrix) représente la probabilité d'observer un couple de valeurs dans des voxels à une distance donnée, et dans une direction donnée[Har90].
- La matrice de longueur des séries homogènes (GLRLM : Gray Level Run-Length

5.3. DISCRÉTISATION ET CHOIX DE LA DIMENSION

Matrix) mesure le nombre de voxels consécutifs avec la même valeur, alignés dans une direction donnée pour chaque valeur d'intensité.[XKFR04].

- c) La matrice des tailles de zones homogènes (GLSZM : Gray Level Size-Zone Matrix) mesure le nombre de voxels voisins de même intensité, pour chaque valeur d'intensité[TFN⁺09]..
- d) La matrice de différence des niveaux de gris voisins (NGDLM : Neighborhood Gray-Level Difference Matrix) mesure la différence des intensités entre des voxels voisins[AK98]

Ces 38 paramètres radiomiques sont présentés dans l'annexe 6.

5.3 Discrétisation et choix de la dimension

Les sources de variabilité des paramètres de textures sont nombreuses, et l'impact est variable d'un paramètre à l'autre.

5.3.1 La dimension

Les paramètres de texture peuvent être calculés en deux dimensions (2D) dans une seule coupe d'intérêt, trois dimensions (3D) dans un volume, ou encore en moyennant les valeurs des paramètres 2D sur toutes les coupes du volume d'intérêt (méthode 2,5D). Il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus dans la littérature sur la méthode à adopter.

5.3.2 La méthode de discrétisation

La nécessité d'une même méthode de discrétisation est illustrée dans la figure 5.2. Elle reporte le paramètre de texture Entropy sur des IRM d'une base de données publique mesuré sur 5 machines différentes, en utilisant une discrétisation absolue (A) et

discrétisation relative en 32, 64, 128 et 256 niveaux de gris (B). Les volumes d'intérêt sont placés la substance blanche cérébrale.

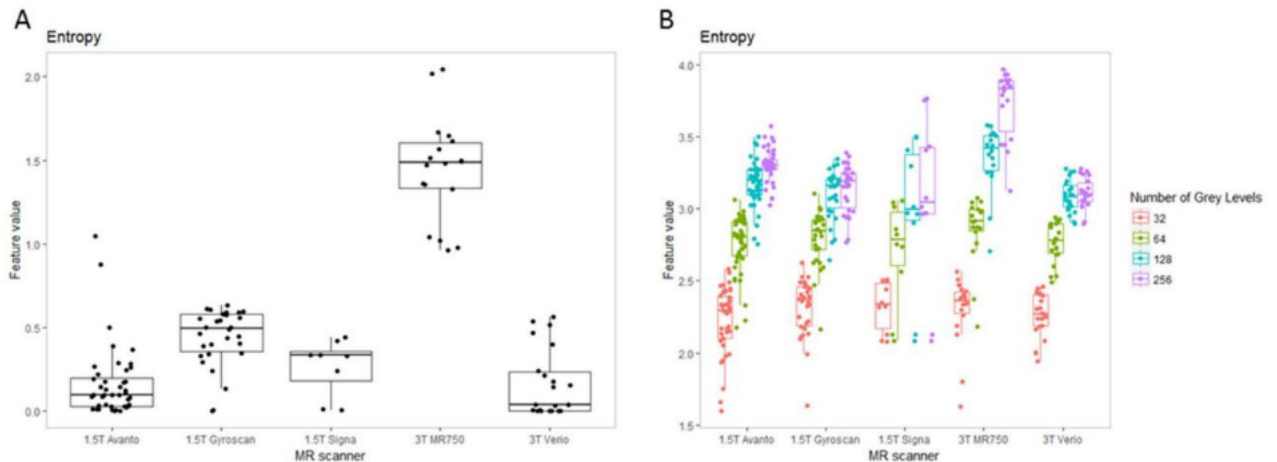


FIGURE 5.2 – Variations de l'index Entropy entre cinq modèles d'IRM et selon la méthode de discrétisation. A : discrétisation absolue, 256 niveaux de gris entre 0 et 32767 ; B : discrétisation relative, de 32 à 256 niveaux de gris [Reu18]

5.3.3 Sources de variabilité non maîtrisables

Les résultats de texture sont fortement dépendants de l'intensité du champ magnétique, de la méthode d'acquisition et du rapport signal/bruit [HLBT11, MGPBMG⁺16, MSJ⁺09]. La taille des voxels a également un impact important [MGPBMG⁺17, MSJ⁺09, HLBT11].

5.4 Analyse en composante principale

Dans les différents champs d'application « -omiques » (radiomique, génomique, protéomique), le nombre de variables testées est souvent supérieur au nombre de patients. Cette situation accroît le risque de sur-apprentissage (overfitting) : la construction d'un modèle fonctionnant sur les données d'apprentissage, mais inefficace sur des données indépendantes.

Une méthode pour se prémunir de l'overfitting est de diminuer la valeur-p à mesure que le nombre de paramètre testé augmente (correction de Bonferroni). L'analyse en composante principale est une autre approche, qui de diminue le nombre de variables testées : un vecteur unique caractéristique de la tumeur est calculé à partir des valeurs de ses différents paramètres radiomiques. (Figure 5.3)

5.5 Apprentissage supervisé

Un lien est ensuite recherché entre ce vecteur et le paramètre diagnostic d'intérêt. Les méthodes supervisées apprennent à prédire une variable à partir de données annotées (cohorte d'apprentissage) en utilisant des méthodes d'optimisation. Différents algorithmes supervisés existent : linéaires (régression logistique) [PGB⁺15], les arbres de décisions tels que les forêts aléatoires ou random forests, et les machines à vecteurs de support, également appelés séparateurs à vastes marges (support vector machine) (SVM) (Figure 5.3).

L'analyse de texture manque de robustesse et de consensus méthodologique : ce sont les principaux freins à sa mise en pratique clinique.

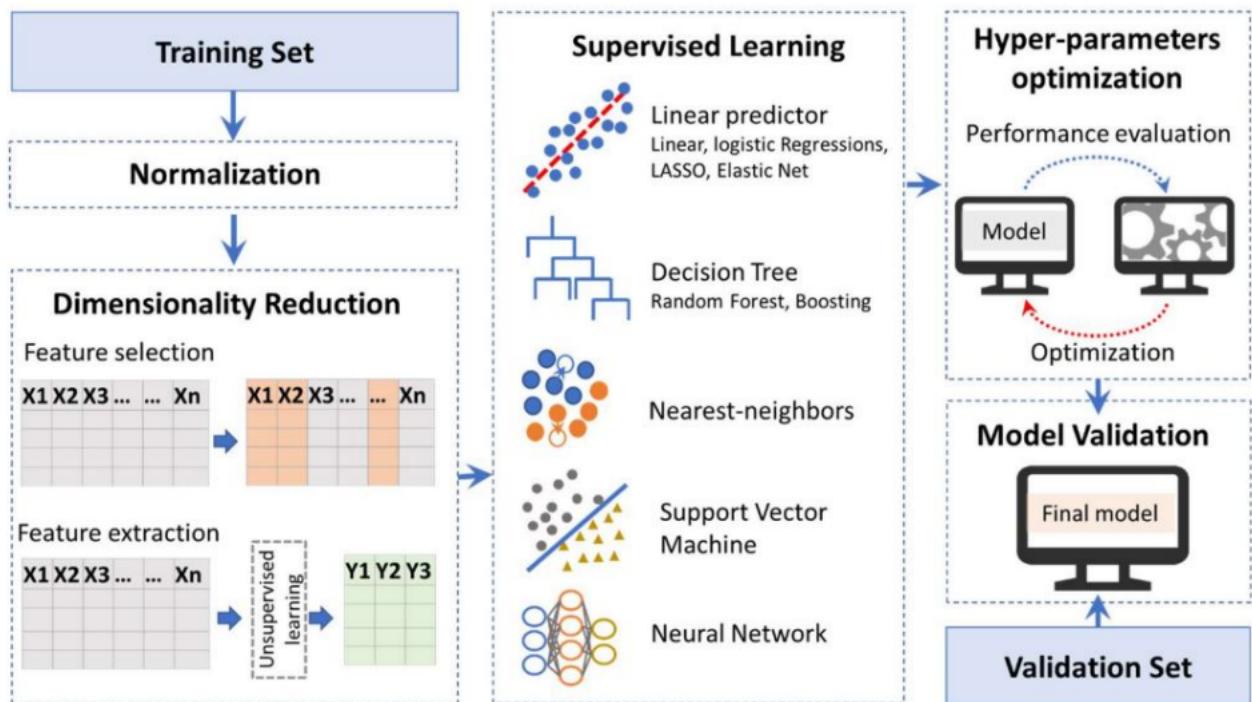


FIGURE 5.3 – Construction et validation d’un modèle statistique. Après la normalisation des variables et une réduction de la dimension, différentes méthodes d’apprentissage supervisé peuvent être utilisées pour établir un modèle. Ce modèle doit être testé sur un second jeu de données, idéalement acquis dans un centre extérieur sur une machine différente, afin d’être validé.

Chapitre 6

Travail de thèse

Sommaire

6.1 Article de recherche	47
6.1.1 ABSTRACT	47
6.1.2 INTRODUCTION	48
6.1.3 MATERIALS AND METHODS	51
6.1.4 RESULTS	55
6.1.5 DISCUSSION	57
6.1.6 CONCLUSION	58
6.1.7 CONFLICTS OF INTEREST	59
6.1.8 LIST OF FIGURES	59

L'analyse de texture offre une quantité d'information supplémentaire par rapport à l'œil nu. Ces informations sont-elles utiles pour catégoriser le sous-type d'adénome ? C'est l'hypothèse que nous avons testée. Ce travail fut possible grâce au recrutement nombreux d'adénomes au CHU de Bordeaux.

Il est présenté ci-après, suivi d'une discussion.

6.1 Article de recherche

Development of a multivariable
model using MRI-Radiomics,
age and sex for
the classification of
hepatocellular adenoma subtype

6.1.1 ABSTRACT

Objectives : Non-invasive subtyping of hepatocellular adenomas (HCA) remains a challenge for some subtypes, carrying different levels of risks and management. We aim to develop a multivariable diagnosis model, using MRI-radiomics combined to basic clinical features (i.e., age/sex), in order to evaluate its diagnosis performance.

Methods : This case-control single-center retrospective study included 69 adenoma in 49 patients (median age : 38 years). Four MR-sequences (T2W, axial T1 fat-saturation before and after injection at arterial and portal/veinous phase) were used on each patient. Volumes-of-interest (VOIs) were manually drawn in hepatocellular adenomas. VOIs were manually propagated to extract 39 radiomics features (RF) including quantification of the volume, the histogram of intensities and the texture of the tumor from the four MR-scans (LIFEx, v5.10). Mann-Whitney U-tests were used to detect categorical variables (including clinical features such as age and sex, and RF) correlating with four adenoma lesional types : pure inflammatory adenomas (IHCA), β -catenin mutated

adenomas (β -HCA), β -catenin mutated inflammatory adenomas (β -IHCA) and Sonic Hedgehog adenomas (sh-HCA). HNF1 α -inactivated adenomas were not included. Prognostic scores of classification models including clinical features (CF model), volume feature (VF), MRI-radiomics features (RF model) and both (CF+RF model) were assessed using a cross-validated Logistic Regression algorithm.

Results : Different HCA subgroups could be separated with balanced accuracies of 80.1% ($[\beta$ -HCA+ β -IHCA] versus IHCA; CF+RF model), 85.2% (IHCA versus sh-HCA; CF+RF model), 83.9% ($[\beta$ -HCA+ β -IHCA] versus sh-HCA; CF+RF model), and 80.4% (β -IHCA versus IHCA; RF model).

Conclusion : Using a model including MRI-radiomics and clinical features, we could distinguish HCA subtypes, especially IHCA from β -IHCA. This study was done on a small number of patients and needs to be validated on larger series.

Keywords : Texture analysis, radiomics, biomarkers, hepatocellular adenoma, MRI, subtyping.

6.1.2 INTRODUCTION

Hepatocellular adenomas (HCA) are rare, benign tumors of the liver, with an incidence reported between 1/100,000 and 4/100,000[EAS16]. They are hormon-driven tumors, frequently diagnosed in women in their reproductive age, with a female :male ratio of 10 :1, and typically develop in the setting of a hormonal or metabolic abnormality, such as long-term use of oral contraceptive pills, androgen exposure or obesity[BHBK74, SZL⁺05]. Complication such as hemorrhage (15-20%) or malignant transformation (5%) increase with tumor size, leading to the recommendation to resect

all HCAs > 5cm and all HCAs on male patients[KHN⁺16, AMIT12, KAvR⁺19, BGEJ17]. In other cases, identification of the adenoma subtype is a key step in the management of adenoma.

Hepatocellular adenomas encompass various monoclonal hepatocellular proliferation, that can be classified into 4 major subtypes, strongly associated with risk factors, clinical features and complications, as well as their histological, immunohistochemical and radiologic features[NBSZR13, BSLC⁺09, NCB⁺16]. These subtypes are HNF1 α adenomas, inflammatory adenomas, β -catenin adenomas, β -catenin-inflammatory adenomas and Sonic-Hedgehog adenomas.

HNF1 α mutated HCA (H-HCA) are characterized by a fatty phenotype and negative liver fatty acid-binding protein expression (LFABP). They comprise 30 to 40% of HCA and bleed in only rare cases. Inflammatory adenomas (IHCA) are characterised by various mutations activating the Janus kinase / signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) pathway. They account for 40 to 55% of HCA. β -catenin activated HCA (β -HCA) are defined by β -catenin activation within the tumours, resulting in an increased risk of malignant transformation or hemorrhage[JLBT⁺21, VSZN18]. A subgroup of HCA shares both inflammatory phenotype and activating mutations of the WNT/ β -catenin pathway (β -IHCA). Sonic-Hedgehog adenomas (sh-HCA) is an emerging subtype of HCA, with distinct clinicopathological features, including increased bleeding risk. They are characterized by an activation of the Sonic-Hedgehog pathway due to focal deletions that fuse the promoter of INHBE with GLI1, resulting in the overexpression of GLI1, which is the key transcription factor of the sonic hedgehog pathway. They account for 4% of HCA[NCB⁺16]. Finally, 5-10% HCA lacks the characteristics of other subtypes (U-HCA). MRI has been widely used for diagnosis and follow-up of HCA. Several studies have reported multiples histological and immunohistochemical differences between HCA subtypes. In some cases, based only on established MRI criteria (T1w in phase and out phase images, T2w images and dynamic CE-enhanced T1w images), HCA have characteristics that allow their identification in MRI : H-HCA can be recognized by its fatty component and hypovascular enhancement,

with a good sensitivity and specificity. Signs of sinusoidal dilatation are very specific for IHCA, this dilatation may involve the entire adenoma, or only its peripheral portion, with atoll and crescent signs[JLBT⁺21, HL08, RE21]. With those criteria, only 11,6% of H-HCA and 12% of IHCA remain non-diagnosed. Recently, the hepatospecific contrast uptake on hepatobiliary phase was discovered to be strongly associated with marked activation of the β -catenin pathway[SCdJD10]. Despite the accuracy of these criteria, MRI fails to classify subtypes in other situations, in particular for identifying β -HCA and sh-HCA, and to distinguish β -IHCA from IHCA[xviiiixix]. Anatomopathology, with immunohistochemistry, molecular analysis, and more recently, proteome analysis, allows this identification. This method requires a liver biopsy, with a risk of bleeding reported at 7% on a large cohort[SMW⁺18]. Radiomics is a recently emerging field involved with image analysis using high-throughput data from quantitative imaging features to obtain diagnostic, prognostic, and predictive information[GKH15b]. High-throughput radiomics has recently emerged as a powerful approach for identifying of imaging biomarkers that can be used to build decision-support systems. The recent explosion of medical imaging data has created a fertile environment for machine learning and medical informatics[LJC⁺17, CEG⁺17, ELZ⁺17]. Radiomic features may include quantitative measures about the shape of the volume of interest and image intensities. In particular, texture analysis is a field of radiomics which refers to a variety of criteria that can be used to quantitatively evaluate heterogeneity of a tumor by mathematically analyzing the spatial distribution and relationships of grey levels in medical images[DYL⁺12]. It has been successfully applied in liver tumors in prediction of histologic grade, prognosis, and survival in patients with hepatocellular carcinoma[LHT21, MWG⁺19, SHF⁺19b], differentiating benign hepatic lesions from malignant tumors[WLC⁺19, SMW⁺18, NWP⁺20, LPH⁺19, LMH⁺17], or differentiating benign hepatic lesion (including hepatocellular adenomas and focal nodular hyperplasia)[CBM⁺19]. To the best of our knowledge, no study has yet assessed the potential usefulness of radiomics features to predict adenoma classification. The identification of adenoma subtypes in a non-invasive way is still a challenge, as is it a key-step

in their management, either surgical, surveillance, or abstention ; this is especially true for adenomas with inflammatory phenotypes, sometimes mutated for β -catenin, sometimes not.

6.1.3 MATERIALS AND METHODS

6.1.3.1 Study design and population

From January 2003 to April 2018, all consecutive patients with at least one confirmed HCA on liver specimen were retrospectively identified within our pathological database from our institution and from affiliated hospitals. We included patients whose hepatocellular adenoma subtypes were β -catenin, inflammatory, β -catenin, inflammatory, and Sonic-Hedgehog adenomas. Because H-HCA are easily identifiable with MRI criteria, we did not include them in our model. This single-center observational study was Institutional Review Board (IRB)-approved. Informed consent was waived due to its retrospective nature. The IRB number is *CRM-2103-143*.

6.1.3.2 Histological analysis

To classify HCA, the analysis was performed for all tissue specimens by two experienced readers, blinded to clinical and radiological data. Subtyping was performed by immunohistochemistry and molecular analysis on the surgical parts, and only immunohistochemistry on biopsy samples. When molecular analysis could not be performed due to an alteration of sample, proteomic analysis could also be performed[DJT⁺21]. Any adenoma without its own histological evidence was excluded from the analysis.

6.1.3.3 Classification of adenoma lesional types

Adenomas had been classified into 5 subgroups as follows (Figure 9.6) :

1. A pure inflammatory group – referred to as “IHCA” throughout the rest of the manuscript – composed by adenomas without inflammatory remodeling. This group

6.1. ARTICLE DE RECHERCHE

includes 28 adenomas in 17 patients.

2. A group – referred to as “ β -HCA” – composed by mutated β -catenin adenomas with a risk of degeneration into hepatocellular carcinoma. This group includes 6 adenomas in 6 patients.
3. A group – referred to as “ β -IHCA” – composed by mutated β -catenin inflammatory adenomas with a risk of degeneration into hepatocellular carcinoma. This group includes 19 adenomas in 14 patients.
4. A Sonic Hedgehog group – referred to as “sh-HCA” – which includes 16 adenomas in 13 patients.
5. Due to their small number, we could not analyze β -HCA and β -IHCA separately. β -HCA and β -IHCA have been merged into a new group – referred to as “[β -HCA+ β -IHCA]” – which includes 25 adenomas in 20 patients.

The four following tests were built up (Figure 6.1) :

1. A “[β -HCA+ β -IHCA] versus IHCA” test (Test#1) which aims at identifying differences between IHCA, for which surgery is not systematically performed, from [β -HCA+ β -IHCA] that need treatment because of malignant or hemorrhage risk. The diagnostic of a [β -HCA+ β -IHCA] case is here considered as a “positive case”.
2. A “IHCA versus sh-HCA” test (Test#2) which aims at identifying difference between IHCA, for which surgery is not systematically performed, from sh-HCA, which carry a risk of bleeding. The diagnostic of a IHCA case is here considered as a “positive case”.
3. A “[β -HCA+ β -IHCA] versus sh-HCA” test (Test#3) which aims at distinguishing β -catenin adenomas, inflammatory or not, from sh-adenomas. The diagnostic of a [β -HCA+ β -IHCA] case is here considered as a “positive case”.
4. A “ β -IHCA versus IHCA” test (Test#4) which aims at distinguishing β -catenin-inflammatory adenomas from inflammatory-adenomas. Practically, we repeated Test1 excluding non-inflammatory β -HCA. The diagnostic of a β -IHCA case is here considered as a “positive case”.

6.1.3.4 Clinical features

Clinical features of patients were retrospectively collected from our institution records when available : while age and sex were included in our study, BMIs, which were not known for all patients, were not taken into account.

6.1.3.5 MR protocols

All of our 49 patients underwent a 1.5 Tesla liver-MRI, in our center or outside, from 2003 to 2018. All of the MRI includes T1-weighted gradient echo images (T1W GRE) with fat-signal suppression, before and after intravenous injection of gadolinium-based contrast medium with different phases : pre-contrast phase, arterial phase (30-40 seconds), and portal phase (90-120 seconds). T2 weighted sequences, without fat-signal suppression, were also analyzed, for a total of 4 sequences.

MRI models and protocol details are summed-up in supplementary Table 6.1. Briefly, MRI were performed in our institution in 22 cases, and outside in 27 cases. All machines had a magnetic field of 1.5 T, consisting of 11 different models of MRI from 3 different constructors. T2-weighted sequences were acquired with various protocols ; the fat suppression in T1W GRE sequences was obtained by chemical shift selective method (CHESS, i.e. FatSat) in 45 cases and Spectral Attenuated Inversion Recovery (SPAIR) in 4 cases.

6.1.3.6 MRI Postprocessing

A slice-by-slice 3D-delineation (volume-of-interest (VOI)) was manually (freehand) made on each tumor by a radiology resident using LIFEx freeware (version 5.10, Inserm, Orsay, France, www.lifexsoft.org) [NOB⁺18]. An illustration is shown in figure 9.6. Prior to feature extraction, additional image standardization was conducted to avoid inhomogeneity. For each image, the intensity range of the images was normalized through Z-scoring [mean \pm 3 DS]. Image intensities were discretized into 128 fixed bins.

6.1.3.7 MRI-radiomics feature extraction

A total of 39 textural radiomics features (RF) were calculated from each VOI using the LIFEx freeware including : 1 volume feature (in mL), 6 histogram-based features and 32 second-order texture features from grey-level co-occurrence matrix (GLCM, N=7, with a 1-voxel distance to neighbors), grey-level run lengthmatrix (GLRLM, N=11), neighborhood grey-level different matrix (NGLDM, N=3), and grey-level zone length matrix (GLZLM, N=11). RFs were individually centered and scaled beforehand. As recommended by Jolliffe and al., a Principal component analysis (PCA) was employed to create a single combined RF variable in order to reduce dimensionality of RF-features while preserving its information [Jol21].

6.1.3.8 Statistical analysis

The statistical analysis was conducted with the commercial software Matlab (©1994–2021 The MathWorks, Inc.)/“Statistics and Machine Learning” toolbox. Four categorical variables were individually analyzed including two clinical features (age and sex), the volume feature and the RF-combined variable. Using each of categorical variables as an input, we performed an univariable analysis to detect variables differentiating adenoma lesional types for the four above-mentioned adenoma classification tests. Differences in adenoma types were assessed using a Mann-Whitney U-test. A p-value < 0.05 was considered to reflect statistical significance.

6.1.3.9 Diagnostic performance

Four classifier models were built up and studied :

- A multivariable model (denoted by CF) including the two clinical features (i.e., age and sex) as inputs.
- A univariable model (denoted by VF) including the tumoral volume feature alone as an input.

- An univariable model (denoted by RF) including the RF-combined variable as an input.
- A multivariable model (denoted by CF+RF) including the three categorical variable (age, sex and the RF-combined variable) as inputs.

The classifier was the Logistic Regression machine-learning algorithm and default hyperfeatures in the Matlab implementation were employed. The diagnostic performance of the multivariable classifiers was evaluated through 10-fold-stratified cross-validation (the data set was randomly partitioned into complementary 90%-training and 10%-test subsets). The balanced accuracies, area under the ROC curve (AU-ROC), sensitivity, specificity, positive predictive values (PPVs), negative predictive values (NPVs), false predictive rate (FPRs) and false negative rate (FNRs) were recorded. The cross-validation steps were repeated 1000 times with random shuffling of the folds [Koh01, CK00]. Test metric averages calculated were calculated with standard deviations and 95% confidence intervals.

6.1.4 RESULTS

6.1.4.1 Demographic characteristics

We enrolled 127 patients based on pathological results. 76 patients without pre-operative MRI or without adequate MRI data (71 had no MRI, 5 patients had MRIs without the required sequences) were excluded. 2 patients were further excluded because of lesional hemorrhage that masked the tumor. 49 patients were analysed. One patient had 2 adenoma subtypes, β -IHCA and IHCA (Figure ??). Tissue specimens were obtained from surgical specimens in 63 cases and biopsies in 6 cases. Of the 6 patients with liver biopsies, 3 had curative treatments by interventional radiology and 3 were followed up by MRI. A total of 69 HCA from 49 patients were analyzed. The clinical and histological features were similar to those reported in series of resected HCA; they are reported in Table 6.1. Median age was 38 years, with a large predominance of females

(female/male ratio = 7), with OC identified in 80% of female; mean BMI was 28,9 kg/m², no patient had glycogen storage disease, and 5 patients had diabetes. HCA were discovered by chance (27%), by pain (41%), symptomatic bleeding (16%) or abnormal liver tests (14%). Median HCA size, measured on MRI, was 47mm (12 - 162 mm).

6.1.4.2 Statistical analysis

Ages and sexes of the different subgroups, compared with the Mann-Whitney U-test, were not significantly different (Table 1, Figure 9.6). For the record, in the sh-HCA subgroup, there were only women, and older ones, with no significant difference. The volume feature (VF) were significantly different in Test 2 (Table 6.2) using a T2W sequence, with a p-value of 0.05. The single RF-combined features, obtained by Principal component analysis, were significantly different in 3 out of our 4 tests (Table 2) as follows. The most significant difference between groups [β -HCA+ β -IHCA] and IHCA (Test 1) was found using a T1W sequence before injection (p-value=0.02). The most significant difference between groups IHCA and sh-HCA (Test 2) was found on T2W sequence, with a P-value of 0.003. No significant difference was found between groups [β -HCA+ β -IHCA] and sh-HCA (Test 3) using any of the 4 sequences studied. The most significant difference between groups β -IHCA and IHCA (Test 4) and IHCA was found on T1W sequence before injection (p-value=0.01).

6.1.4.3 Diagnostic performance

The diagnostic performance of our model using either clinical features, or a single RF-combined features or their combination is presented in Table 6.3. The top-predictive classifier for each test is presented in Table 6.4 and Figure 6.4. The best diagnosis performance between [β -HCA+ β -IHCA] and IHCA (Test 1) was obtained using a combination of clinical and radiomics features, at portal phase. The balanced accuracy was 80.1 % \pm 15.2 (79.2–81.1). The best diagnosis performance between IHCA and sh-HCA (Test #2) was obtained using a combination of clinical and radiomics features, at arterial phase.

The accuracy was $85.2 \% \pm 19.7$ (83.9–86.5). The best diagnosis performance between [β -HCA+ β -IHCA] and sh-HCA (Test #3) was obtained using only clinical features, with an accuracy of 83.9 ± 18.2 (82.8–85.1). The combination with texture features did not improve diagnosis accuracy. The best diagnosis performance between β -IHCA and IHCA (Test #4) was obtained using only radiomics features, on T1w sequences before injection, with a balanced accuracy of $80.4 \% \pm 15.7$ (79.4–81.4). The combination with clinical features did not improve accuracy of the model

6.1.5 DISCUSSION

We developed a MRI-based radiomics model for the diagnosis of hepatic adenoma histological subtype. Indeed, texture analysis allowed us to further refine the accuracy of MRI in the HCA subgrouping, especially for subgroups without morphological criterion, betacatenin and sonic hedgehog subgroups. This model can differentiate groups β -IHCA and I-HCA (Test 4) , with a sensibility and specificity of 79 and 82%; which has been challenging until now : both show inflammatory features, but have different management, invasive or non-invasive. With this result, we believe that texture analysis can be added to diagnostic tools in the near future, increasing the importance of non-invasive techniques over invasive techniques; in fine, reducing bleeding risks and costs related to biopsy. Besides, in case of multiples adenomas showing inflammatory features, it could help determine which one to biopsy. In this multivariate analysis, the addition of clinical variables improved the accuracy of texture parameters. Tumor volume did not improve the accuracy of the model; this is consistent with the actual knowledge. Surprisingly, the tumor volume was significantly different on only one analysed sequence (T2w). This result could be related to a different visibility of the tumors from one sequence to another. As underlined by Jolliffe and al sufficient patients are needed to avoid underpowering and avoid "noise discovery"[Jol21]. Ten patients per individual predictor investigated are thereby advised. To avoid the underpowering issue, we used a Principal Component Analysis (PCA) to create a single combined radiomic

predictor, as suggested by Halligan and al[HMM21].

This model was established with liver MRIs from different imaging centers, which is common in the daily practice as benign liver tumor reference centers. This is one of the largest hepatocellular adenomas MRI series reported to date, in which all HCAs are histologically documented. On the top of that, all operative specimens were proofread by experts (radiologist and pathologist) to the light of current knowledge, and updated if necessary. These updates are essential to avoid biases linked to the evolution of knowledge on the pathology over the recruitment period, starting in 2003. Texture analysis is a suitable tool on small tumors (<5 cm), which can be difficult cases. Last but not least, it is an easy to access and free tool.

6.1.5.1 Limits

Not only we do not have sufficient numbers in our β -HCA subgroup to analyse them separately, but also β -catenin categories were too few to be separated according to the location of the β -catenin gene mutation (exon 3 or exons 7-8). Patients' BMIs were not included in the multivariate analysis, because they were not always known. This parameter could be relevant in a future statistical model. Further, we performed our analysis on few sequences : diffusion imaging, or fat saturation on T2w sequences were waived due to insufficient data. Similarly, gadoteric acid-enhanced MRI were too small in number to analyze the hepato-biliary phase. Now, diffusion radiomics has been used to distinguish hepatocellular carcinoma from those benign hepatic nodules, and intracellular contrast media have shown specific characteristics on hepatobiliary-phase, especially for β -catenin-activated hepatocellular adenoma[BAF⁺15, YMK⁺12]. They are an interesting avenue for further work .

6.1.6 CONCLUSION

The statistical model we established allows the use of MRI texture features for the non-invasive subtyping of hepatocellular adenomas, and as a result to distinguish β -

catenin-inflammatory HCA from inflammatory adenoma. Its validity should be confirmed by studies with larger numbers, if possible prospectively.

6.1.7 CONFLICTS OF INTEREST

The authors disclose no conflicts

6.1.8 LIST OF FIGURES

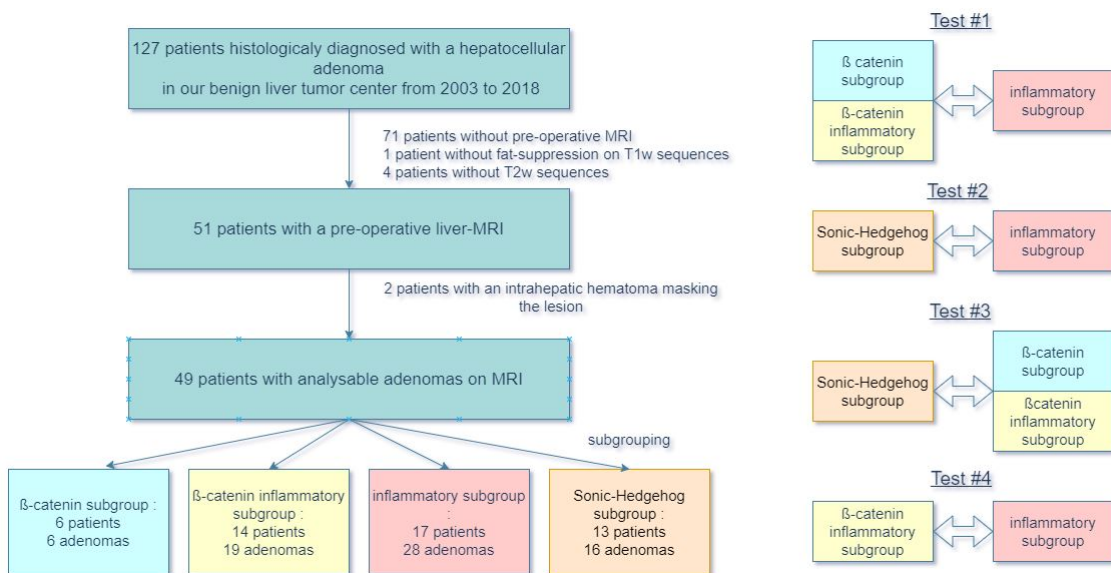


FIGURE 6.1 – Flowchart and tests conducted.

6.1. ARTICLE DE RECHERCHE

	Total	Sonic-Hedgehog HCA (sh-HCA)	Inflammatory HCA (IHCA)	β -catenin-inflammatory HCA (β -IHCA)	β -catenin HCA (β -HCA)
# of patients	50	13	17	14	6
Age [year] median (min-max)	38(21-58)	40.5	38	36.5	31
# of female :male	44 :6	13 :0	15 :2	10 :4	6 :0
Women : children ?					
yes # (mean)	19 (2.1)	5 (1.6)	6 (2.3)	3 (3)	3 (1.7)
no	14	5	5	3	1
not available	13	3	4	4	2
Women : OCP intake history ?					
yes	35	11	13	8	3
no	2	0	1	1	0
not available	7	2	1	1	3
BMI [kg/m ²] mean (range)*	28.9 (19-45)	32.6	28.1	25.1	29
Diabetes	5	4	1	0	0
Revelation mode	44	12	14	13	5
Chance	12	2	7	3	0
Liver biology abnormalities	6	0	4	1	1
Pain	18	6	3	9	0
Bleeding	7	4	0	0	3
Inflammatory syndrome	0	0	0	0	0
Other : eclampsia	1	0	0	0	0
# of HCA on MRI					
1	35	9	10	10	6
[2-4]	11	3	5	3	0
[5-10]	3	1	1	1	0
>10	1	0	1	0	0
Size of lesion [mm] median (range)	47 (12 - 162)	60,5 (28 - 138)	38 (12 - 144)	50 (13 - 100)	108 (43 - 162)

TABLE 6.1 – Demographic characteristics and phenotype correlation according to HCA subgroups.

Indicator	Test#1 [β -HCA+ β -IHCA] versus IHCA	Test#2 IHCA versus sh-HCA	Test#3 [β -HCA+ β -IHCA] versus sh-HCA	Test#4 β -IHCA versus IHCA
Clinical features				
Age	0.38	0.64	0.05	0.92
Sex	0.52	0.22	0.1	0.26
Volume feature				
T2 no fat saturation	0.16	0.05(*)	0.35	0.5
T1 no injection	0.38	0.14	0.54	0.58
T1 arterial	0.34	0.26	0.81	0.53
T1 portal	0.39	0.28	0.7	0.55
RF-combined variable				
T2 no fat saturation	0.09	0.003(**)	0.19	0.41
T1 no injection	0.02(*)	0.01(*)	0.70	0.01(*)
T1 arterial	0.04(*)	0.001(**)	0.22	0.18
T1 portal	0.04(*)	0.01(*)	0.17	0.42

TABLE 6.2 – Statistical analysis of the differences between adenoma lesional types (univariable study) for each lesion classification test (Test1-4). The p-value of a Mann-Whitney U-test was calculated using clinical features (age/sex) and radiomic features. Significant (< 0.05) and highly significant (< 0.01) p-values are ranked by “*” and “**”, respectively, and emphasized with bold characters

6.1. ARTICLE DE RECHERCHE

Indicator	Test#1 [β -HCA+ β -IHCA] versus IHCA	Test#2 IHCA versus sh-HCA	Test#3 [β -HCA+ β -IHCA] versus sh-HCA	Test#4 β -IHCA versus IHCA
Clinical features				
Age + Sex	0.76 ± 0.16 (0.75–0.77)	0.77 ± 0.19 (0.76–0.78)	0.82 ± 0.18 (0.81–0.83)	0.76 ± 0.16 (0.75–0.77)
Volume feature				
T2 no fat saturation	0.75 ± 0.17 (0.74–0.76)	0.79 ± 0.18 (0.78–0.80)	0.76 ± 0.18 (0.74–0.77)	0.72 ± 0.17 (0.71–0.73)
T1 no injection	0.74 ± 0.16 (0.73–0.75)	0.78 ± 0.18 (0.77–0.79)	0.74 ± 0.18 (0.73–0.75)	0.73 ± 0.17 (0.72–0.75)
T1 arterial	0.75 ± 0.17 (0.74–0.76)	0.78 ± 0.18 (0.77–0.79)	0.76 ± 0.18 (0.75–0.77)	0.74 ± 0.17 (0.73–0.75)
T1 portal	0.75 ± 0.17 (0.74–0.76)	0.77 ± 0.18 (0.76–0.79)	0.75 ± 0.18 (0.74–0.76)	0.75 ± 0.17 (0.73–0.76)
RF-combined variable				
T2 no fat saturation	0.74 ± 0.16 (0.73–0.75)	0.82 ± 0.18 (0.81–0.84)	0.76 ± 0.18 (0.75–0.77)	0.72 ± 0.16 (0.71–0.73)
T1 no injection	0.75 ± 0.16 (0.74–0.76)	0.81 ± 0.18 (0.80–0.82)	0.76 ± 0.18 (0.75–0.77)	0.78 ± 0.17 (0.77–0.79)
T1 arterial	0.75 ± 0.16 (0.74–0.76)	0.82 ± 0.18 (0.81–0.84)	0.73 ± 0.18 (0.72–0.74)	0.71 ± 0.15 (0.70–0.72)
T1 portal	0.76 ± 0.16 (0.75–0.77)	0.76 ± 0.16 (0.75–0.77)	0.74 ± 0.18 (0.73–0.75)	0.72 ± 0.15 (0.71–0.73)
CF+RF				
T2 no fat saturation	0.75 ± 0.16 (0.74–0.76)	0.82 ± 0.18 (0.81–0.83)	0.79 ± 0.18 (0.78–0.80)	0.73 ± 0.16 (0.72–0.74)
T1 no injection	0.76 ± 0.16 (0.75–0.77)	0.83 ± 0.19 (0.82–0.84)	0.83 ± 0.18 (0.82–0.85)	0.76 ± 0.16 (0.75–0.77)
T1 arterial	0.74 ± 0.16 (0.73–0.75)	0.85 ± 0.19 (0.84–0.86)	0.82 ± 0.18 (0.81–0.83)	0.72 ± 0.16 (0.71–0.73)
T1 portal	0.77 ± 0.17 (0.76–0.78)	0.81 ± 0.19 (0.80–0.82)	0.78 ± 0.18 (0.76–0.79)	0.73 ± 0.16 (0.72–0.74)

TABLE 6.3 – Diagnostic performance obtained by the automatic classifier. Classification results are reported after 10-fold cross-validation by the Logistic Regression algorithm. CF : multivariable model including two clinical features (age and sex), VF : univariable model including the tumoral volume feature, RF : univariable model including the RF-combined variable (volume feature, histogram-based features and second-order texture features), CF+RF : multivariable model including three categorical variables (age, sex and RF-combined variables). Averaged AUROCs are shown with standard deviations and 95% confidence intervals in parentheses. For each Test#1-4, best performances are emphasized with bold characters.

Best classifier	Test#1 [β -HCA+ β -IHCA] versus IHCA	Test#2 IHCA versus sh-HCA	Test#3 [β -HCA+ β -IHCA] versus sh-HCA	Test#4 β -IHCA versus IHCA
Model	CF+RF	CF+RF	CF+RF	RF
MR-protocol	T1 portal	T1 arterial	T1 no injection	T1 no injection
Balanced accuracy (%)	80.1 ± 15.2 (79.2–81.1)	85.2 ± 19.7 (83.9–86.5)	83.9 ± 18.2 (82.8–85.1)	80.4 ± 15.7 (79.4–81.4)
AUROC	0.77 ± 0.17 (0.76–0.78)	0.85 ± 0.19 (0.84–0.86)	0.83 ± 0.18 (0.82–0.85)	0.78 ± 0.17 (0.77–0.79)
Sensitivity (%)	77.0 ± 31.0 (75.1–79.0)	76.9 ± 35.7 (74.6–79.1)	73.4 ± 36.9 (71.1–75.7)	79.2 ± 31.7 (77.2–81.2)
Specificity (%)	83.4 ± 26.0 (81.8–85.0)	94.4 ± 15.3 (93.5–95.4)	94.1 ± 15.7 (93.1–95.1)	81.7 ± 26.4 (80.0–83.3)
PPV (%)	81.5 ± 28.8 (79.7–83.3)	80.1 ± 36.4 (77.7–82.4)	78.9 ± 37.0 (76.5–81.3)	81.4 ± 29.0 (79.6–83.3)
NPV (%)	82.5 ± 21.9 (81.1–83.8)	89.6 ± 16.9 (88.5–90.7)	88.1 ± 16.0 (87.0–89.1)	81.6 ± 24.8 (80.1–83.2)

TABLE 6.4 – Diagnostic performance of top-predictive classifiers for each Test1-4. Balanced accuracies, sensitivities, specificities, PPVs, and NPVs are shown in percentages.

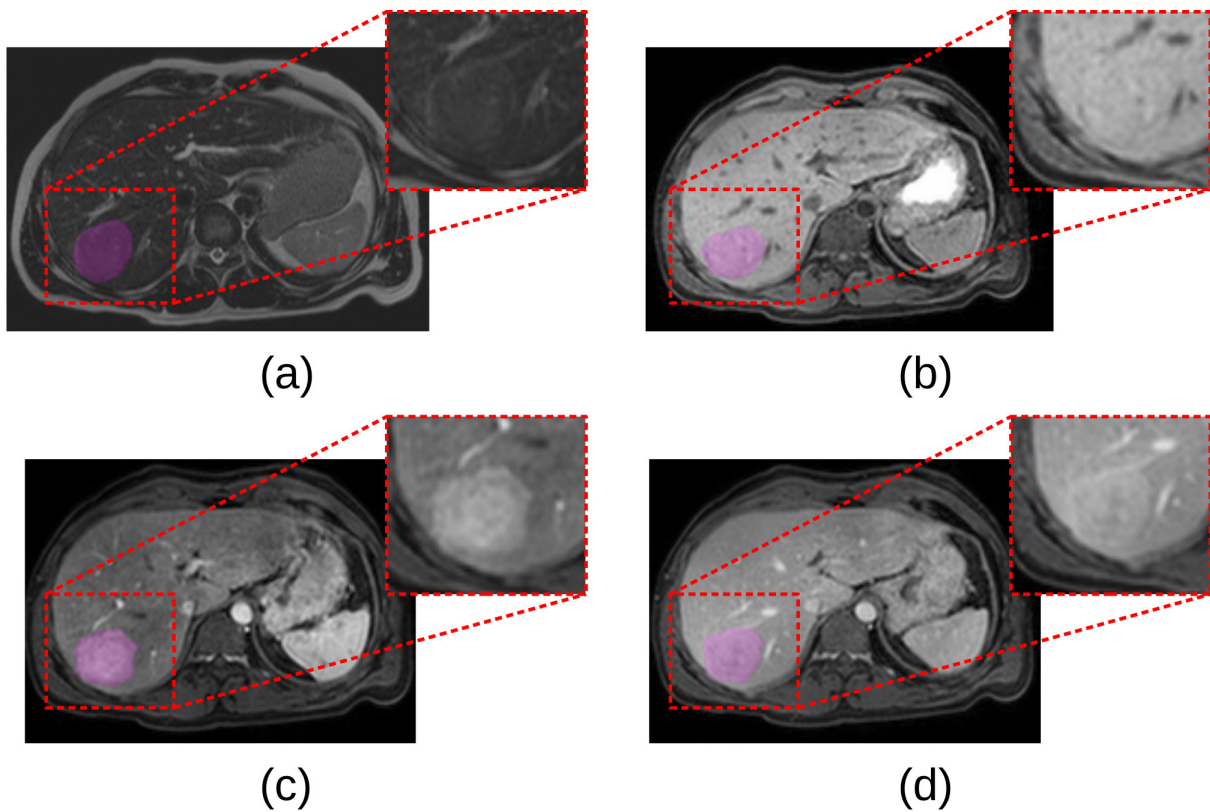


FIGURE 6.2 – Example of segmentation of a β -I-HCA segment VII, on T2W sequence (a), T1 fat sat (b), T1 fat sat at arterial (c) and portal (d) phase.

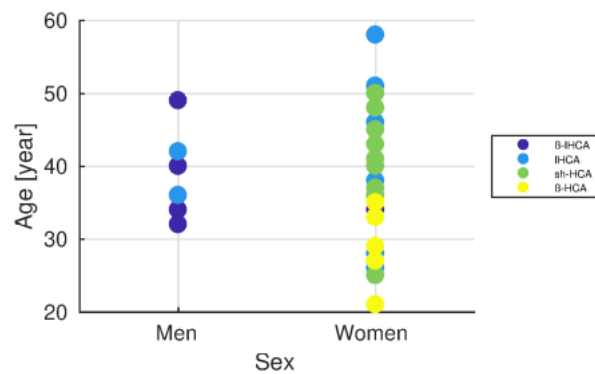


FIGURE 6.3 – Distribution of age and sex according to HCA subtype

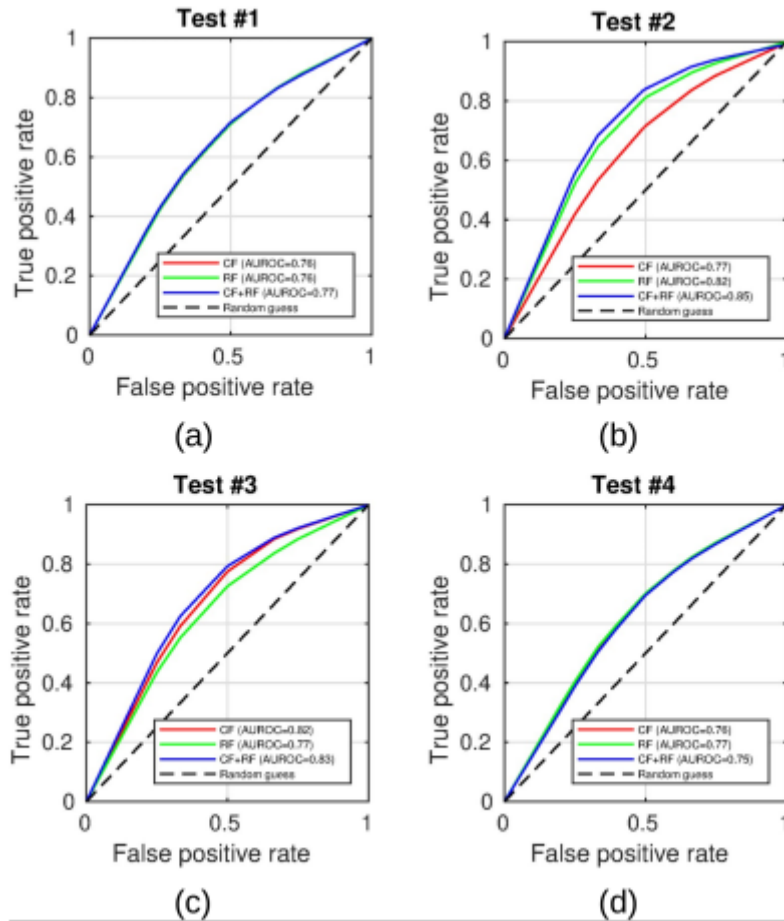


FIGURE 6.4 – ROC-curves of the implemented automatic classifier obtained for each Test1-4 after 10-fold cross-validation. CF : multivariable model including two clinical features (age and sex), RF : univariable model including the RF-combined variable, CF+RF : multivariable model including three categorical variables (age, sex and RF-combined variables). (a) : [β -HCA+ β -IHCA] versus IHCA, (b) : IHCA versus sh-HCA, (c) : [β -HCA+ β -IHCA] versus sh-HCA, (d) : β -IHCA versus IHCA.

Conclusion et perspectives

Sommaire

I. Discussion	65
I. I. Limites	66

I. Discussion

Nous avons créé un modèle diagnostique non-invasif de sous-groupes d'adénomes hépatocellulaires fondé sur l'analyse de texture d'IRM hépatique. Les paramètres de textures contenus dans les IRM hépatiques apportent donc une information supplémentaire, utile pour prédire les sous-groupes d'adénomes.

Les performances de ce modèle sont légèrement meilleures lorsque le sous-type sh-HCA est comparé, ce peut être lié au fait que ces adénomes se comportent plus différemment que les autres. Ce modèle est renforcé par l'addition de critères cliniques simples dans 3 des 4 comparaisons effectuées : la radiomique y est donc un facteur prédictif indépendant de l'âge et du sexe. L'intérêt majeur de ce modèle est la distinction entre les sous-groupes β -I-HCA et I-HCA, avec une précision de $80\% \pm 15.7$ (79.4–81.4). Cette distinction, qui est difficile en IRM, est particulièrement importante dans la prise en charge, puisque les β -I-HCA doivent bénéficier d'un traitement radical. Avec ce résultat, nous espérons que l'analyse de texture aura sa place parmi les méthodes diagnostiques dans un futur proche ; qu'elle contribuera à l'amélioration des performances diagnos-

tiques non-invasives ; *in fine* qu'elle permettra de diminuer le recours aux biopsies. Pour mémoire, dans la cohorte bordelaise, les biopsies d'adénomes se compliquèrent d'hémorragie dans 7% des cas. En outre, devant patient porteur de multiples adénomes, l'analyse de texture peut orienter sur les probabilités de sous-type, et le cas échéant aider au choix de l'adénome à biopsier. Le recrutement varié en IRM est à la fois une force et une limite de l'étude : certains paramètres de textures sont peu reproductibles d'un modèle de machine à un autre, mais cela renforce la validité externe du résultat. De plus, un recrutement multicentrique correspond à la pratique quotidienne en centre spécialisé. Pour évaluer le biais lié à l'hétérogénéité des IRM, des régions d'intérêt furent segmentées dans la rate, et les paramètres de textures calculés de la même façon, et analysés de manière univariée. Aucune différence significative ne fut trouvée (annexe 1). Si les paramètres machines retentissaient de façon significativement différente entre 2 groupes, cette différence aurait été constatée entre les rates des différents groupes.

L'analyse de texture est un outil qui convient aux tumeurs de petite taille (< 5cm). Enfin, cet outil est accessible et gratuit.

I . I . Limites

La principale limite du modèle est le faible recrutement. En effet, les adénomes sont des tumeurs rares, et chaque sous-type l'est davantage. La séparation des adénomes β -caténine en fonction du siège de la mutation, exon 3 ou exon 7-8 a des répercussions majeures sur le comportement de ces tumeurs, et n'a pu être effectuée. Nous ne disposons pas d'IRM en nombre suffisant pour analyser les séquences de diffusion ni les séquences injectées à la phase hépatobiliaire. Le comportement particulier des adénomes β -caténine au temps hépato-biliaire laisse supposer le grand intérêt d'une analyse de texture à ce temps ; de même, les séquences de diffusion apportent des informations d'une autre nature, intéressantes à étudier. Voici les réponses aux interrogations méthodologiques évoquées ci-devant.

Question 1 : Quel est le but recherché et comment procéder ?

Le but recherché est d'évaluer l'information supplémentaire apportée par l'analyse de texture dans les IRM d'adénome hépatique, et de l'utiliser pour prédire le sous-type histologique.

Question 2 : Quels facteurs doivent être inclus dans le modèle ?

L'âge et sexe ne permettent qu'une approche très partielle. Beaucoup de facteurs sont proposés dans la littérature, par exemple :

- sur le plan clinique, l'IMC et l'existence d'une exogénose.
- sur le plan de l'imagerie, la quantification d'une stéatose.
- sur le plan biologique, la concentration sanguine en CRP.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueur biologique pour les adénomes. Cette piste pourrait être intéressante. L'exemple du Fibrotest est éloquent pour illustrer la force des marqueurs biologiques : un modèle permettant de quantifier la fibrose hépatique à partir de 5 marqueurs sanguins, sans recours à l'imagerie !

Question 3 : Les données nécessaires au développement du modèle sont-elles suffisantes ?

Le nombre de patient est une des principales limites de l'étude, notamment sur les adénomes β -caténine qui n'ont pas pu être étudiés individuellement. Le nombre de patient minimum peut-être approximé à 10. Dans le test β -I-HCA vs I-HCA, le nombre de patient est suffisant. Dans l'étude secondaire foyers dystrophiques vs. pas de foyer dystrophique, le nombre de 6 patients dans le premier bras est indubitablement la cause d'une faible puissance (annexe 4.2).

Question 4 : Comment développer et évaluer le modèle ?

L'analyse en composante principale est un moyen statistique efficace de tester un grand nombre de variable et de minimiser le risque de trouver une association liée au hasard. L'évaluation du modèle s'étant faite en interne, par validation croisée, ces résultats doivent être confirmés sur une cohorte externe pour gagner en validité.

Les paramètres analysés pourrait également être obtenu avec une autre méthode : les réseaux de neurones conventionnels [KXO⁺20]. Cette méthode semble présenter l'intérêt d'une moindre sensibilité à la variation de méthode d'acquisition : certains auteurs constatèrent que les paramètres de radiomiques de scanners de fantômes, obtenus avec cette approche, étaient plus reproductibles que ceux calculés classiquement [ZRH⁺21].

.

Question 5 : L'équation du modèle est-elle présentée dans l'article ? Est-elle facile à utiliser et à comprendre ?

L'équation n'est pas présentée dans le modèle. L'utilisation d'une analyse en composante principale présente l'inconvénient de reproductibilité : cette composante est construite à partir de 39 paramètres, ce qui n'est pas simple à reproduire, sauf à utiliser le même logiciel ou bien un logiciel intégrant le calcul de ces 39 paramètres.

La réalisation d'une analyse en composante principale nécessite un logiciel tiers (ici, Matlab) ainsi qu'une maîtrise des mathématiques dépassant le niveau du baccalauréat. Le modèle présenté est donc de reproduction difficile.

Question 6 : La recherche est-elle rapportée correctement ?

La liste de vérification TRIPOD pour le rapport de modèle de prédiction est présentée en annexe 6. Elle énumère les différents éléments à faire figurer dans chaque paragraphe de l'article.

Question 7 : Le modèle est-il diagnostic, pronostic ou prédictif ?

Le modèle est diagnostic.

Question 8 : Faut-il créer ou améliorer un modèle existant ?

Il n'existe pas à notre connaissance de modèle prédictif du sous-type d'adénome en IRM.

Question 9 : Dois-je utiliser les revues systématiques et les méta-analyses pour identifier des biomarqueurs potentiels ?

Cette question est destinée aux domaines pour lesquels des revues systématiques et des méta-analyses existent.

Bibliographie

- [AK98] M. Amadasun and R. King. Textural features corresponding to textural properties. *Trans. Syst. Man. Cybern.*, 19 :1264–1274, 01 1998.
- [AMIT12] Susanna Aalten, Robert Man, Jan Ijzermans, and Türkan Terkivatan. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *The British journal of surgery*, 99 :911–6, 07 2012.
- [AWM⁺11] Susanna Aalten, Caroline Witjes, Robert Man, Jan Ijzermans, and Türkan Terkivatan. Can a decision-making model be justified in the management of hepatocellular adenoma? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 32 :28–37, 10 2011.
- [BAF⁺15] Ahmed Ba’ssalamah, Celia Antunes, Diana Feier, Nina Bastati, Jacqueline Hodge, Judith Stift, Maria Cipriano, Friedrich Wrba, Michael Trauner, Christian Herold, and Filipe Caseiro-Alves. Morphologic and molecular features of hepatocellular adenoma with gadoxetic acid-enhanced mr imaging. *Radiology*, 277 :142366, 05 2015.
- [BFH⁺18] Sylvain Bise, Nora Frulio, Arnaud Hocquelet, Nicolas Alberti, Jean-Frédéric Blanc, Christophe Laurent, Hervé Laumonier, Charles Balabaud, Paulette Bioulac-Sage, and Trillaud Herve. New mri features improve subtype classification of hepatocellular adenoma. *European Radiology*, 29, 12 2018.

- [BFL⁺14] Jean Blanc, Nora Frulio, Chiche Laurence, Christine Sempoux, Laurence Annet, Catherine Hubert, Annette Gouw, Koert de Jong, Paulette Bioulac-Sage, and Charles Balabaud. Hepatocellular adenoma management : Call for shared guidelines and multidisciplinary approach. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 39, 11 2014.
- [BGEJ17] Lars Bossen, Henning Grønbaek, Peter Eriksen, and Peter Jepsen. Men with biopsy-confirmed hepatocellular adenoma have a high risk of progression to hcc : A nationwide population-based study. *Liver International*, 37, 03 2017.
- [BHBK74] JANET BAUM, FRED HOLTZ, JOSEPH BOOKSTEIN, and EDWARD KLEIN. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Obstetrical Gynecological Survey*, 29 :269–271, 04 1974.
- [BSLC⁺09] Paulette Bioulac-Sage, Hervé Laumonier, Gabrielle Couchy, Brigitte Le Bail, Antonio Cunha, Anne Rullier, Christophe Laurent, Jean-Frédéric Blanc, Gaelle Cubel, Trillaud Herve, Jessica Zucman-Rossi, Charles Balabaud, and Jure Šarić. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification : the bordeaux experience. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 50 :481–9, 08 2009.
- [CBL⁺07] Antonio Cunha, Jean-Frédéric Blanc, E Lazaro, L Mellottee, Brigitte Le Bail, Jessica Zucman-Rossi, Charles Balabaud, and P Bioulac-Sage. Inflammatory syndrome with liver adenomatosis : The beneficial effects of surgical management [5]. *Gut*, 56 :307–9, 03 2007.
- [CBM⁺19] Roberto Cannella, Amir Borhani, Marta Minervini, Allan Tsung, and Alessandro Furlan. Evaluation of texture analysis for the differential diagnosis of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma on contrast-enhanced ct images. *Abdominal Radiology*, 44, 04 2019.

- [CBPB84] Dalila Carrasco, M Barrachina, Martín Prieto, and Juan Berenguer. Clo-miphene citrate and liver-cell adenoma. *The New England journal of medicine*, 310 :1120–1, 05 1984.
- [CDA⁺16] Laurence Chiche, Anaëlle David, Rene Adam, M. Oliverius, Jürgen Klempnauer, Eric Vibert, Michele Colledan, Jan Lerut, V. Mazzafero, Stefano Di-sandro, Christophe Laurent, Vincenzo Scuderi, Bertrand Suc, Roberto Troisi, Phillipe Bachelier, Jérôme Dumortier, Jean Gugenheim, Jean-Yves Mabrut, Ignacio González-Pinto, and Paulette Bioulac-Sage. Liver transplantation for adenomatosis : European experience. *Liver Transplantation*, 22 :516–526, 04 2016.
- [CDL⁺81] Richard Cannon, Geoffrey Dusheiko, John Long, Kamal Ishak, Sudesh Kapur, Kathryn Anderson, and Arthur Nienhuis. Hepatocellular adenoma in a young woman with beta-thalassemia and secondary iron overload. *Gastroenterology*, 81 :352–5, 09 1981.
- [CEG⁺17] Patrick Christ, Florian Ettliger, Felix Grün, Mohamed Elshaera, Jana Lipkova, Sebastian Schlecht, Freba Ahmaddy, Sunil Tatavarty, Marc Bickel, Patrick Bilic, Markus Rempfler, Felix Hofmann, Melvin D’Anastasi, Seyed-Ahmad Ahmadi, Georgios Kaissis, Julian Holch, Wieland Sommer, Rickmer Braren, Volker Heinemann, and Bjoern Menze. Automatic liver and tumor segmentation of ct and mri volumes using cascaded fully convolutional neural networks. 02 2017.
- [CK00] Scott Cantor and Michael Kattan. Determining the area under the roc curve for a binary diagnostic test. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*, 20 :468–70, 10 2000.
- [CK18] Won-Tak Choi and Sanjay Kakar. Atypical hepatocellular neoplasms : Review of clinical, morphologic, immunohistochemical, molecular, and cytogenetic features. *Advances In Anatomic Pathology*, 25 :1, 04 2018.

- [DB15] Safi Dokmak and Jacques Belghiti. Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 35, 07 2015.
- [DFCCA17] Henrique Donato, Manuela França, Isabel Candelária, and Filipe Caseiro-Alves. Liver mri : From basic protocol to advanced techniques. *European Journal of Radiology*, 93, 05 2017.
- [DJT⁺21] Cyril Dourthe, Céline Julien, Sylvaine Tommaso, Jean-William Dupuy, Nathalie Dugot-Senant, Brochard Alexandre, Brigitte Le Bail, Jean-Frédéric Blanc, Laurence Chiche, Charles Balabaud, Paulette Bioulac-Sage, Frédéric Saltel, and A.-A Raymond. Proteomic profiling of hepatocellular adenomas paves the way to new diagnostic and prognostic approaches. *Hepatology*, 03 2021.
- [DPV⁺09] Safi Dokmak, Valérie Paradis, Valérie Vilgrain, Alain Sauvanet, Olivier Farges, Dominique Valla, Pierre Bedossa, and Jacques Belghiti. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology*, 137 :1698–705, 08 2009.
- [DYL⁺12] Fergus Davnall, Connie Yip, Gunnar Ljungqvist, Mariyah Selmi, Francesca Ng, Bal Sanghera, Balaji Ganeshan, Ken Miles, Gary Cook, and Vicky Goh. Assessment of tumor heterogeneity : An emerging imaging tool for clinical practice? *Insights into imaging*, 3, 10 2012.
- [ea19] Gaspersz et al. Growth of hepatocellular adenoma during pregnancy : A prospective study. *Journal of Hepatology*, 72, 09 2019.
- [EAS16] European EASL. Easl clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours. *Journal of Hepatology*, 65, 04 2016.
- [EGFK12] Kimberley Evason, James Grenert, Linda Ferrell, and Sanjay Kakar. Atypical hepatocellular adenoma-like neoplasms with -catenin activation

- show cytogenetic alterations similar to well-differentiated hepatocellular carcinomas. *Human pathology*, 44, 10 2012.
- [ELZ⁺17] Steven Esses, Xiaoguang Lu, Tiejun Zhao, Krishna Shanbhogue, Bari Dane, Mary Bruno, and Hersh Chandarana. Automated image quality evaluation of t2 -weighted liver mri utilizing deep learning architecture. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 47, 06 2017.
- [FBM⁺85] Jean-Francois Flejou, Janine Barge, Yves Menu, Claude Degott, Henri Bismuth, Francois Potet, and Jean-Pierre Benhamou. Liver adenomatosis. *Gastroenterology*, 89 :1132–1138, 11 1985.
- [FFD⁺11] Olivier Farges, Nelio Ferreira, Safi Dokmak, Jacques Belghiti, Pierre Bedossa, and Valérie Paradis. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut*, 60 :85–9, 01 2011.
- [GKH15a] Robert Gillies, Paul Kinahan, and Hedvig Hricak. Radiomics : Images are more than pictures, they are data. *Radiology*, 278 :151169, 11 2015.
- [GKH15b] Robert Gillies, Paul Kinahan, and Hedvig Hricak. Radiomics : Images are more than pictures, they are data. *Radiology*, 278 :151169, 11 2015.
- [HA58] Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. *Atlas of Tumor Pathology. Washington, Armed Forces Institute of Pathology*, 18 :section 7 fascicle 25, 1958.
- [HAE77] B Henderson B Benton H A Edmondson, T B Reynolds. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Annals of Internal Medicine*, 86(2) :180–182, 1977. PMID : 835939.
- [Har90] Robert Haralick. Texture features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics - TSMC*, 01 1990.
- [HL08] Christophe Laurent Jessica Zucman-Rossi Charles Balabaud Hervé Trillaud Hervé Laumonier, Paulette Bioulac-Sage. Hepatocellu-

- lar adenomas : magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology*, 3 :808–18, 09 2008.
- [HLBT11] Shelley Henderson, Richard Lerski, Luc Bidaut, and Alastair Thompson. The influence of field strength and different clinical breast mri protocols on the outcome of texture analysis using foam phantoms. *Medical physics*, 38 :5058–66, 09 2011.
- [HMM21] Steve Halligan, Yves Menu, and Sue Mallett. Why did european radiology reject my radiomic biomarker paper? how to correctly evaluate imaging biomarkers in a clinical setting. *European Radiology*, 05 2021.
- [Hug76] A. Hugh. Edmondson, brian henderson. liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med*, 294 :470–472, 01 1976.
- [JK20] Lin SS Jeng KS, Chang CF. Sonic hedgehog signaling in organogenesis, tumors, and tumor microenvironments. *Int J Mol Sci*. 2020, 3 :808–18, 1 2020.
- [JLBT⁺21] Céline Julien, Brigitte Le-Bail, Kevin Touhami, Nora Frulio, Jean-Philippe Adam, Christophe Laurent, Charles Balabaud, Paulette Bioulac-Sage, and Laurence Chiche. Hepatocellular adenoma risk factors of hemorrhage : Size is not the only concern ! single center retrospective experience of 261 patients. *Annals of surgery*, Publish Ahead of Print, 07 2021.
- [Jol21] Ian Jolliffe. Principal component analysis / i. t. jolliffe. *SERBIULA (sistema Librum 2.0)*, 08 2021.
- [KA_vR⁺19] Anne Klompenhouwer, Maaïke Alblas, Belle van Rosmalen, Martijn Haring, Esmee Venema, Michail Doukas, Maarten Thomeer, Bart Takkenberg, Joanne Verheij, Vincent Meijer, Thomas Gulik, Hester Lingsma, Robert Man, and Jan Ijzermans. Development and validation of a model to predict regression of large size hepatocellular adenoma. *The American Journal of Gastroenterology*, 114 :1, 03 2019.

- [KHN⁺16] Wing Kwok, Satoru Hagiwara, Naoshi Nishida, Tomohiro Watanabe, Toshiharu Sakurai, Hiroshi Ida, Yasunori Minami, Masahiro Takita, Tomohiro Minami, Mina Iwanishi, Hirokazu Chishina, Masashi Kono, Kazuomi Ueshima, Yoriaki Komeda, Tadaaki Arizumi, Eisuke Enoki, Takuya Nakai, Tsutomu Kumabe, Osamu Nakashima, and Masatoshi Kudo. Malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Oncology*, 92 Suppl 1, 12 2016.
- [Koh01] Ron Kohavi. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. 14, 03 2001.
- [KXO⁺20] Ivan S. Klyuzhin, Yixi Xu, Anthony Ortiz, Juan M. Lavista Ferres, Ghasan Hamarneh, and Arman Rahmim. Testing the ability of convolutional neural networks to learn radiomic features. September 2020.
- [L93] Bianchi L. Glycogen storage disease 1 and hepatocellular tumours. *European journal of pediatrics*, 152 :63–70, 1993.
- [LHT21] Sara Lewis, Stefanie Hectors, and Bachir Taouli. Radiomics of hepatocellular carcinoma. *Abdominal Radiology*, 46, 01 2021.
- [LJC⁺17] June-Goo Lee, Sanghoon Jun, Yongwon Cho, Hyunna Lee, Guk Kim, Joon Beom Seo, and Namkug Kim. Deep learning in medical imaging : General overview. *Korean Journal of Radiology*, 18 :570, 07 2017.
- [LMH⁺17] Zhenjiang Li, Yu Mao, Wei Huang, Hongsheng Li, Jian Zhu, Wanhu Li, and Baosheng Li. Texture-based classification of different single liver lesion based on spair t2w mri images. *BMC Medical Imaging*, 17, 07 2017.
- [LPH⁺19] Sara Lewis, Steven Peti, Stefanie Hectors, Michael King, Ally Rosen, Amita Kamath, Juan Putra, Swan Thung, and Bachir Taouli. Volumetric quantitative histogram analysis using diffusion-weighted magnetic resonance imaging to differentiate hcc from other primary liver cancers. *Abdominal Radiology*, 44, 03 2019.

- [MGPBMG⁺16] David Molina-García, Julián Pérez Beteta, Alicia Martínez-González, Juan Martino, Carlos Velásquez, Estanislao Arana, and Víctor Pérez-García. Influence of gray level and space discretization on brain tumor heterogeneity measures obtained from magnetic resonance images. *Computers in Biology and Medicine*, 78, 09 2016.
- [MGPBMG⁺17] David Molina-García, Julián Pérez Beteta, Alicia Martínez-González, Juan Martino, Carlos Velásquez, Estanislao Arana, and Víctor Pérez-García. Lack of robustness of textural measures obtained from 3d brain tumor mris impose a need for standardization. *PLOS ONE*, 12 :e0178843, 06 2017.
- [MSJ⁺09] Marius Mayerhoefer, Pavol Szomolanyi, Daniel Jirak, Andrzej Materka, and Siegfried Trattnig. Effects of mri acquisition parameter variations and protocol heterogeneity on the results of texture analysis and pattern discrimination : An application-oriented study. *Medical physics*, 36 :1236–43, 05 2009.
- [MWG⁺19] Xiaohong Ma, Jingwei Wei, Dongsheng Gu, Yongjian Zhu, Bing Feng, Meng Liang, Shuang Wang, Xinming Zhao, and Jie Tian. Preoperative radiomics nomogram for microvascular invasion prediction in hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced ct. *European Radiology*, 29, 02 2019.
- [NBSZR13] Jean-Charles Nault, Paulette Bioulac-Sage, and Jessica Zucman-Rossi. Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology*, 144, 02 2013.
- [NCB⁺16] Jean-Charles Nault, Gabrielle Couchy, Charles Balabaud, Guillaume Morcrette, Stefano Caruso, Jean-Frédéric Blanc, Yannick Bacq, Julien Calderaro, Valérie Paradis, Jeanne Ramos, Jean-Yves Scoazec, Viviane Gnemmi, Nathalie Sturm, Catherine Guettier, Monique Fabre, Eric Savier, Laurence Chiche, Philippe Labrune, Janick Selves, and Jessica

- Zucman-Rossi. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. *Gastroenterology*, 152, 12 2016.
- [NCB⁺17] Jean-Charles Nault, Gabrielle Couchy, Charles Balabaud, Guillaume Morcrette, Stefano Caruso, Jean-Frederic Blanc, Yannick Bacq, Julien Calderaro, Valérie Paradis, Jeanne Ramos, Jean-Yves Scoazec, Viviane Gnemmi, Nathalie Sturm, Catherine Guettier, Monique Fabre, Eric Savier, Laurence Chiche, Philippe Labrune, Janick Selves, Dominique Wendum, Camilla Pilati, Alexis Laurent, Anne De Muret, Brigitte Le Bail, Sandra Rebouissou, Sandrine Imbeaud, Christophe Laurent, Jean Saric, Nora Frulio, Claire Castain, Fanny Dujardin, Zin Benchellal, Pascal Bourlier, Daniel Azoulay, Alain Luciani, Georges-Philippe Pageaux, Jean-Michel Fabre, Valerie Vilgrain, Jacques Belghiti, Brigitte Bancel, Emmanuel Boleslawski, Christophe Letoublon, Jean Christophe Vaillant, Sophie Prévôt, Denis Castaing, Emmanuel Jacquemin, Jean Marie Peron, Alberto Quaglia, François Paye, Luigi Terraciano, Vincenzo Mazzaferro, Marie Christine Saint Paul, Benoit Terris, Paulette Bioulac-Sage, Eric Letouzé, and Jessica Zucman-Rossi. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. *Gastroenterology*, 152(4) :880–894.e6, 2017.
- [NOB⁺18] Christophe Nioche, Fanny Orhac, Sarah Boughdad, Sylvain Reuzé, Jessica Goya-Outi, Charlotte Robert, Claire Barakat, Michael Sossan, Frederique Frouin, and Irene Buvat. Lifex : A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Research*, 78 :canres.0125.2018, 06 2018.
- [NWP⁺20] Pei Nie, Ning Wang, Jing Pang, Guangjie Yang, Shaofeng Duan, Jing-

- jing Chen, and Wenjian Xu. Ct-based radiomics nomogram : A potential tool for differentiating hepatocellular adenoma from hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *Academic Radiology*, 28, 05 2020.
- [PGB⁺15] Chintan Parmar, Patrick Grossmann, Johan Bussink, Philippe Lambin, and Hugo Aerts. Machine learning methods for quantitative radiomic biomarkers. *Scientific reports*, 5 :13087, 08 2015.
- [PLP01] O Bluteau J Belghiti-D Franco F Binot G Monges G Thomas P Bioulac-Sage J Zucman-Rossi P Laurent-Puig, P Legoix. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology*, pages 1763–73, 06 2001.
- [RE21] Ghosn M Calderaro J Frulio N Bioulac-Sage P Trillaud H Vilgrain V Paradis V-Luciani A. Reizine E, Ronot M. Hepatospecific mr contrast agent uptake on hepatobiliary phase can be used as a biomarker of marked -catenin activation in hepatocellular adenoma. *Eur Radiol.*, 3 :3417–3426, 5 2021.
- [Reu18] Sylvain Reuzé. *Extraction et analyse de biomarqueurs issus des imageries TEP et IRM pour l'amélioration de la planification de traitement en radiothérapie*. Theses, Université Paris Saclay (COMUE), October 2018.
- [SCdJD10] Jan Stoot, Robert Coelen, Mechteld de Jong, and Cornelis Dejong. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas : A systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 12 :509–22, 10 2010.
- [SHF⁺19a] Quan-yuan Shan, Hang-Tong Hu, Shi-ting Feng, Zhen-peng Peng, Shu-ling Chen, Qian Zhou, Xin Li, Xiao-yan Xie, Ming-De Lu, Wei Wang, and Ming Kuang. Ct-based peritumoral radiomics signatures to pre-

- dict early recurrence in hepatocellular carcinoma after curative tumor resection or ablation. *Cancer Imaging*, 19, 12 2019.
- [SHF⁺19b] Quan-yuan Shan, Hang-Tong Hu, Shi-ting Feng, Zhen-peng Peng, Shu-ling Chen, Qian Zhou, Xin Li, Xiao-yan Xie, Ming-De Lu, Wei Wang, and Ming Kuang. Ct-based peritumoral radiomics signatures to predict early recurrence in hepatocellular carcinoma after curative tumor resection or ablation. *Cancer Imaging*, 19, 12 2019.
- [SJA⁺07] Magali Svrcek, Emmanuelle Jeannot, Lionel Arrive, Raoul Poupon, Gaelle Fromont, Jean-Francois Flejou, Jessica Zucman-Rossi, Philippe Bouchard, and Dominique Wendum. Regressive liver adenomatosis following androgenic progestin therapy withdrawal : a case report with a 10-year follow-up and a molecular analysis. *European Journal of Endocrinology eur j endocrinol*, 156(6) :617 – 621, 01 Jun. 2007.
- [SMW⁺18] Daniel Stocker, Herman Marquez, Matthias Wagner, Dimitri Raptis, Pierre-Alain Clavien, Andreas Boss, Michael Fischer, and Moritz Wur-nig. Mri texture analysis for differentiation of malignant and benign hepatocellular tumors in the non-cirrhotic liver. *Heliyon*, 4 :e00987, 11 2018.
- [SZL⁺05] L Socas, Manuel Zumbado, Octavio Luzardo, A Ramos, C Pérez, J.R. Hernández, and Luis Boada. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders : A report of two cases and a review of the literature. *British journal of sports medicine*, 39 :e27, 06 2005.
- [TFN⁺09] Guillaume Thibault, Bernard FERTIL, Claire Navarro, Sandrine Pereira, Nicolas Lévy, Jean Sequeira, and Jean-Luc Mari. Texture indexes and gray level size zone matrix application to cell nuclei classification. 11 2009.

- [TR94] K Grunwald B Runnebaum T Rabe, K Feldmann. Liver tumours in women on oral contraceptives. *Lancet (London, England)*, 344,8936 :1568–9, 1994.
- [vATT⁺11] S. M. van Aalten, M. Thomeer, T. Terkivatan, R. Dwarkasing, J. Verheij, R. D. de Man, and J. Ijzermans. Hepatocellular adenomas : correlation of mr imaging findings with pathologic subtype classification. *Radio-logy*, 261 1 :172–81, 2011.
- [Vil06] Valérie Vilgrain. Focal nodular hyperplasia. *European journal of radio-logy*, 58 :236–45, 06 2006.
- [VSZN18] Anne-Laure Védie, Olivier Sutter, Marianne Ziol, and Jean-Charles Nault. Molecular classification of hepatocellular adenomas : impact on clinical practice. *Hepatic Oncology*, 5, 04 2018.
- [WLC⁺19] Jingjun Wu, Ailian Liu, Jingjing Cui, Anliang Chen, Qingwei Song, and Lizhi Xie. Radiomics-based classification of hepatocellular carcinoma and hepatic haemangioma on precontrast magnetic resonance images. *BMC Medical Imaging*, 19, 03 2019.
- [XKFR04] Dong-Hui Xu, Arati Kurani, Jacob Furst, and Daniela Raicu. Run-length encoding for volumetric texture. *The 4th IASTED International Conference on Visualization, Imaging, and Image Processing*, 01 2004.
- [YMK⁺12] Norihide Yoneda, Osamu Matsui, Azusa Kitao, Kazuto Kozaka, Toshifumi Gabata, Motoko Sasaki, Yasuni Nakanuma, Kiyoshi Murata, and Toru Tani. Beta-catenin-activated hepatocellular adenoma showing hyperintensity on hepatobiliary-phase gadoxetic-enhanced magnetic resonance imaging and overexpression of oatp8. *Japanese journal of radiology*, 30, 08 2012.
- [YOK⁺96] K Yamagata, N Oda, PJ Kaisaki, Stephan Menzel, H Furuta, Martine Vaxillaire, Lorraine Southam, Roger Cox, GM Lathrop, VV Boriraj, XN Chen, NJ Cox, Y Oda, Hideki Yano, MM LeBeau, Satoru Yamada,

-
- H Nishigori, Jungo Takeda, SS Fajans, and GI Bell. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (mody3). *Nature*, 384, 01 1996.
- [ZRH⁺21] Sebastian Ziegelmayer, Stefan Reischl, Felix Harder, Marcus Makowski, Rickmer Braren, and Joshua Gawlitza. Feature robustness and diagnostic capabilities of convolutional neural networks against radiomics features in computed tomography imaging. *Investigative Radiology*, Publish Ahead of Print, 09 2021.
- [ZRJVN⁺06] Jessica Zucman-Rossi, Emmanuelle Jeannot, Jeanne Tran Van Nhieu, Jean-Yves Scoazec, Catherine Guettier, Sandra Rebouissou, Yannick Bacq, Emmanuelle Leteurtre, Valérie Paradis, Sophie Michalak, Dominique Wendum, Laurence Chiche, Monique Fabre, Lucille Mellottee, Christophe Laurent, Christian Partensky, Denis Castaing, Elie Serge Zafrani, Pierre Laurent-Puig, Charles Balabaud, and Paulette Bioulac-Sage. Genotype–phenotype correlation in hepatocellular adenoma : New classification and relationship with hcc. *Hepatology*, 43(3) :515–524, 2006.

Annexes

Sommaire

Annexe 1 . Analyse univariée	83
1 . 1 . La rate	84
1 . 2 . Le foie sain	84
Annexe 2 . Paramètres machine	86
Annexe 3 . Exemple d’algorithme de prise en charge des adénomes. . . .	88
Annexe 4 . Analyse univariée de la stéatose et travaux secondaires	89
4 . 1 . Etude stéatose univariée	89
4 . 2 . Recherche de paramètres prédictifs de dégénérescence	90
4 . 3 . Cartes paramétriques	90
Annexe 5 . Méthodes de calcul des paramètres	91
Annexe 6 . Checklist TRIPOD	100

Annexe 1 . Analyse univariée

Dans la conception de l’étude, il fut décidé dans un premier temps de procéder à une analyse univariée. Des régions d’intérêt furent tracées dans les adénomes, et également dans le foie sain et dans la rate.

1 . 1 . La rate

Pour évaluer le biais lié à l'hétérogénéité des IRM, des régions d'intérêt témoins furent tracées dans la rate. La rate a été choisie pour 2 raisons : d'abord, elle était présente chez tous les patients de notre étude, et ses dimensions sont du même ordre de grandeur que les adénomes étudiés.

1 . 2 . Le foie sain

Des régions d'intérêt furent également tracées dans le foie sain. Elles furent analysées comme les adénomes. Un objectif secondaire qui nous semblait intéressant, et très facile à mettre en œuvre était de rechercher une éventuelle différence de texture entre les parenchymes hépatiques selon les adénomes. Les régions d'intérêt furent placées à distance des principales structures vasculaires.

Les 38 paramètres de texture furent analysés de façon univariée avec le U-test de Mann Whitney, et analysées avec les méthodes supervisées précédemment listées (linear regression, random forest, support vector machine) sur chacune des séquences. Pour chacune des comparaisons, le seuil de significativité fut arbitrairement fixé à $p=0,005$.

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans la figure 9.6. Les 4 tests effectués donnèrent des résultats significatifs dans les adénomes, sur différentes séquences :

- **T1 au temps portal** pour les tests 1, 2 et 4
- **T2** pour les tests 2 et 3
- **T1 sans injection** pour le test 4.

Dans le foie sain, seul le test 2 était significatif, sur la séquence T2. Dans la rate, aucun ne retrouvait résultat significatif.

Ce premier résultat univarié nous conforta dans l'hypothèse que des paramètres de textures différents existaient entre les différents sous-groupes d'adénomes. L'absence de différence significative entre les rates est un argument intéressant en faveur de la comparabilité des IRM.

L'existence d'une différence significative entre les foies sains des groupes I-HCA et sh-HCA fut d'interprétation plus difficile. Est-ce du bruit? Est-ce lié à une différence significative de texture entre ces foies?

Observed region	Test #1 IHCA versus B-(I)HCA	Test #2 IHCA versus sh-HCA	Test #3 B-(I)HCA versus sh-HCA	Test #4 IHCA versus B-IHCA
Tumor				
T2 no fat saturation	NS	0.003 (GLZLM_LGZE)	0.003 (GLRLM_SRLGE)	NS
T1 no injection	NS	NS	NS	0.001 (GLRLM_HGRE)
T1 arterial	NS	NS	NS	NS
T1 portal	0.004 (GLCM_Correlation)	0.0001 (HISTO_Skewness)	NS	0.004 (GLCM_Correlation)
Liver				
T2 no fat saturation	NS	0.003 (NGLDM_Coarseness)	NS	NS
T1 no injection	NS	NS	NS	NS
T1 arterial	NS	NS	NS	NS
T1 portal	NS	NS	NS	NS
Spleen				
T2 no fat saturation	NS	NS	NS	NS
T1 no injection	NS	NS	NS	NS
T1 arterial	NS	NS	NS	NS
T1 portal	NS	NS	NS	NS

FIGURE 9.5 – Analyse statistique des différences entre chaque groupe testé dans les 4 tests. La valeur p du test U de Mann-Whitney est reportée pour les régions d'intérêt placées dans la tumeur, dans le foie sain et dans la rate. La valeur de p la plus faible est associée avec le paramètre de texture utilisé entre parenthèse. NS : absence de différence significative obtenue (i.e. $p > 0,005$)

Annexe 2 . Paramètres machine

Les constructeurs et les modèles des 49 IRM étudiées sont renseignées dans le tableau ci-dessous.

Constructeur	Model	Effective
Philips	Achieva	19
Siemens	Magnetom Aera	4
	Magnetom Espree	2
	Magnetom Symphony	1
	Sonata	5
	Avanto	6
General Electric	Signa HdxT	2
	Signa EXCITE	4
	Genesis Signa	1
	Optima MR450w	3
	Optima MR360	2
IRM au CHU de Bordeaux	22	
IRM hors du CHU de Bordeaux	27	
Phase hépatobiliaire		
absente	45	
présente	4	
Acquisition T2	49	
plan axial	48	
plan coronal	1	
pas d'acquisition T2	0	

TABLE 9.5 – Paramètres machine 1/2

Technique de T2	
T2 spin echo	33
ultra fast spin echo	24
fast spin echo	7
multispin echo	2
T2 gradient echo	2
ultrafast gradient echo	1
gradient echo	1
T2 propeler	9
non précisée	5
Acquisition T1	49
T1 sans injection	49
T1 injectée au temps artériel	49
T1 injectée au temps portal	49
technique de T1	
EG ultra fast	49
ultrafast écho de gradient inversion-récupération	6
ultrafast écho de gradient fat sat	43
Antennes	
Inconnue	49
Sense XL Torso	16
Sense body	12
Multicoil	3
HD Body Full	2
Body Array 34	2
Body 24 AA2	2
Body 48 AA	1
Torso PA	1
8 Ch body Upper	3
8 Ch body full FOV	1
8 Cardiac	1
Body	1
HD Body Upper	1

TABLE 9.6 – Paramètres machine 2/2

Annexe 3 . Exemple d'algorithme de prise en charge des adénomes.

Celui-ci est donné à titre d'exemple.

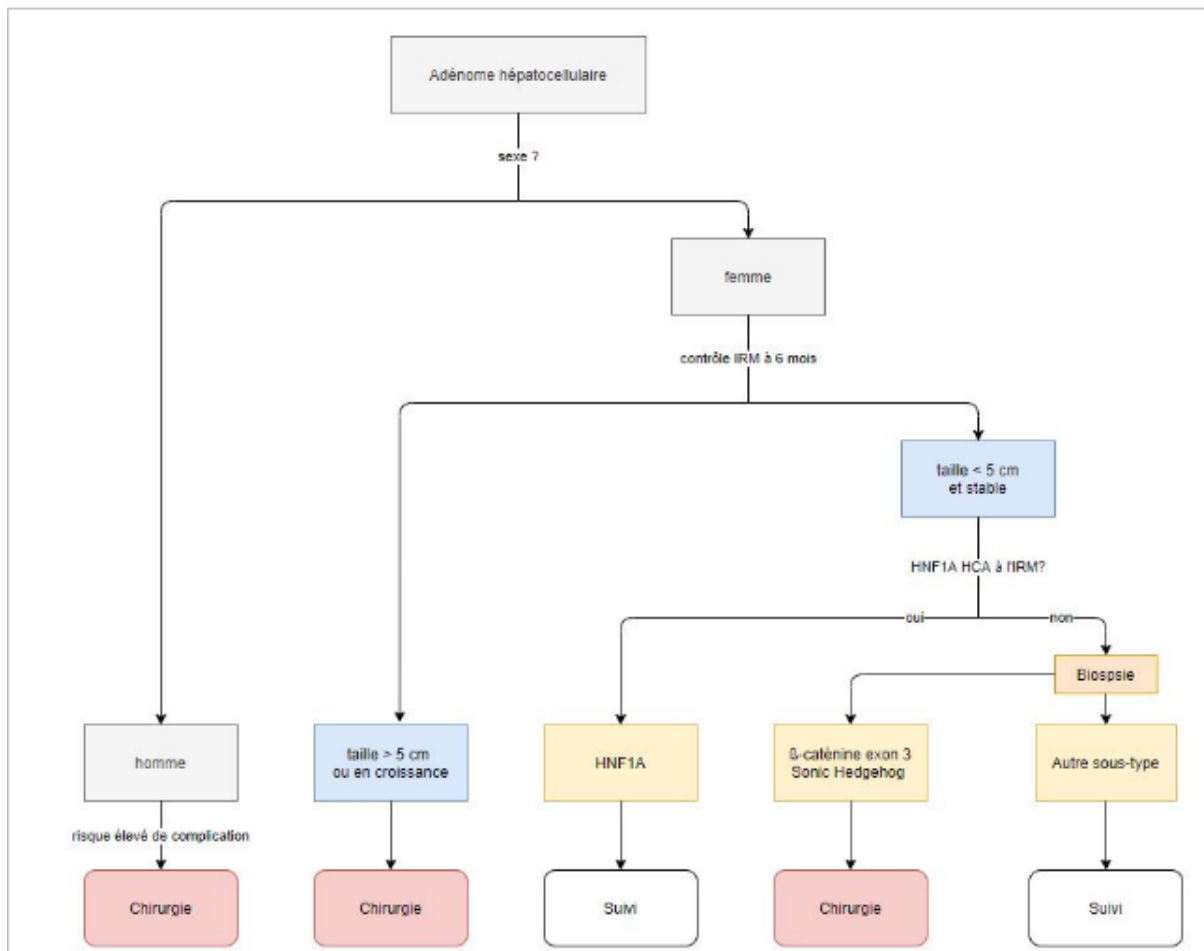


FIGURE 9.6 – Prise en charge des adénomes selon le sexe, la taille et le sous-type proposée par A-L Védie, J-C Nault et al. Molecular classification of hepatocellular adenomas : impact on clinical practice. Hepatic Oncology, online (2018).

Annexe 4 . Analyse univariée de la stéatose et travaux secondaires

4 . 1 . Etude stéatose univariée

L'analyse univariée objectivait une différence significative du paramètre de texture NDLGM_Coarseness des VOI placés dans le foie sain, entre sh-HCA et I-HCA (Figure 9.6). Nous émîmes l'hypothèse que cette différence était en rapport avec de la stéatose, très marquée chez patients sh-HCA. L'analyse de texture permet-elle de séparer des foies stéatosiques des foies non stéatosiques? Cette hypothèse fut testée dans un travail secondaire. Nous avons réalisâmes une comparaison sur 25 patients ayant réalisé une IRM hépatique dans notre institution, sur la même machine, avec des séquences T1 en phase et en opposition de phase permettant de mesurer le ratio de signal dans le foie ; des VOI furent placés dans le foie sain sur les séquences pondérées T2. Les patients furent séparés en 2 bras : 1 bras stéatose, regroupant 11 patients, et 1 bras sans-stéatose, regroupant 14 patients. Le paramètre de texture le plus significatif GLCM_Entropy log 10, est significativement plus élevé dans le groupe stéatose, et il semble exister une corrélation positive avec la valeur du ratio du signal T1 en phase/opposition de phase (Figure 9.7).

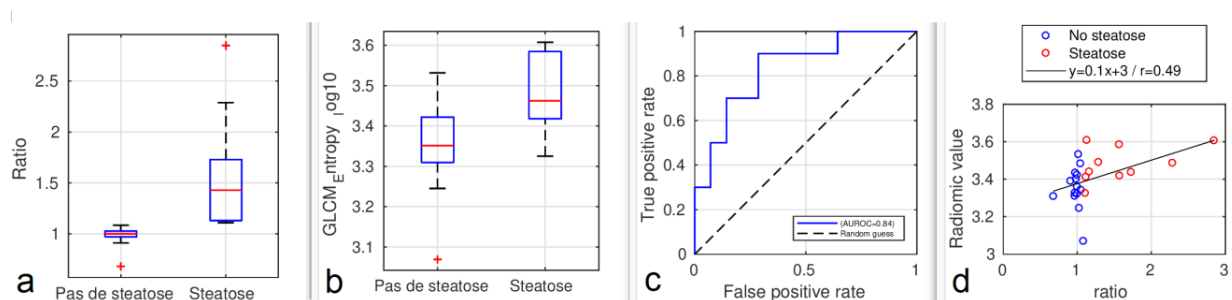


FIGURE 9.7 – Analyse des différences de texture en pondération T2 sur des foies stéatosiques et non-stéatosiques. (a) Ratio du signal T1 en phase/opposition de phase (b) Valeur du paramètre de texture GLCM_Entropy_log10 (c) Courbe ROC (d) Valeur du paramètre GLCM-Entropy en fonction du ratio de signal T1 en phase/en opposition de phase.

4 . 2 . Recherche de paramètres prédictifs de dégénérescence

Une autre approche statistique fut essayée : séparer les patients sur la présence ou absence à l'histologie de foyers dysmorphiques ou carcinomateux ; indépendamment du sous-groupe. La séparation fut effectuée à partir des observations des compte-rendus d'anatomopathologie. 6 patients furent placés dans le bras "présence de foyers dysmorphiques", et furent comparés au reste des patients. Aucune différence significative ne fut trouvée en analyse univariée entre ces deux groupes.

4 . 3 . Cartes paramétriques

Des cartes paramétriques à partir des matrices de co-occurrence de niveaux de gris (GLCM), pour les paramètres Homogeneity, Energy, Contrast, Entropy et Dissimilarity. Les résultats visuels obtenus ne sont pas satisfaisants et ne seront pas développés ici.

Annexe 5 . Méthodes de calcul des paramètres

First Order Features - Histogram

Histogram calculation

To build a histogram, it is necessary to determine a bin width ("bin" parameter). The indices derived from the histogram will depend on this bin width parameter.

This dependence, similar to that found in texture index calculations, is often overlooked in publications.

In LIFEx, with the absolute model the histogram is built a number of bins equal to that entered by the user in the "number of grey level" and "size of bin" or "bin width" (*bw*) fields of the resampling menu.

$$bw = \frac{max - min}{nbGreyLevel}$$

where *max* is maximum of intensity (in ROI), *min* is minimum of intensity (in ROI) and *nbGreyLevel* is the number of grey level.

In LIFEx, with the relative model the histogram is built only with "number of grey level" fields of the resampling menu that entered by the user and min and max are extracted values of each ROI.

DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log10 reflects the randomness of the distribution.

$$DISCRETIZED_HISTO_Entropy_{log10} = - \sum_i p(i) \cdot \log_{10}(p(i) + \varepsilon)$$

where $p(i)$ is the probability of occurrence of voxels with intensity i and $\varepsilon = 2e-16$

Be aware of the logarithm used in the formula. We use the logarithm with base 10 in LIFEx but the logarithm base 2 is sometimes used in other software ; see `_log2` formula.

DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log2 reflects the randomness of the distribution.

$$DISCRETIZED_HISTO_Entropy_{log2} = - \sum_i p(i) \cdot \log_2(p(i) + \varepsilon)$$

where $p(i)$ is the probability of occurrence of voxels with intensity i and $\varepsilon = 2e-16$

DISCRETIZED_HISTO_Energy reflects the uniformity of the distribution.

$$DISCRETIZED_HISTO_Energy = \sum_i p(i)^2$$

DISCRETIZED_AUC_CSH reflects the cumulative intensity of histograms $p(i)$ produce by a per cent volume of a

ROI (derived from ROI semi-automatic ROI delineation methods) with an intensity above a certain threshold is plotted against that threshold value j , which is varied from 1 to number of grey [Van Velden 2011].

The area under of this new histogram (DISCRETIZED_AUC_CSH feature) is a quantitative index of tracer uptake heterogeneity and/or heterogeneous response where lower values correspond with increased heterogeneity. In this case DISCRETIZED_AUC_CSH is independent of value max (here, number of grey).

$$DISCRETIZED_AUC_CSH = \sum_j \sum_{i \geq j} p(i) * bw$$

where $p(i)$ is the probability of occurrence of voxels with intensity i , j is the number of grey and bw the width of one bin.

[Van Velden 2011] Floris H. P. van Velden, Patsuree Cheebsumon, Maqsood Yaqub, Egbert F. Smit, Otto S. Hoekstra, Adriaan A. Lammertsma, Ronald Boellaard. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies ; Eur J Nucl Med Mol Imaging (2011) 38:1636-1647. DOI 10.1007/s00259-011-1845-6 ; <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-011-1845-6>

Grey Level Co-occurrence Matrix (GLCM)

The grey level co-occurrence matrix (GLCM) [Haralick] takes into account the arrangements of pairs of voxels to calculate textural indices. The GLCM is calculated from 13 different directions in 3D with a δ -voxel distance ($\|\vec{d}\|$) relationship between neighbored voxels. The index value is the average of the index over the 13 directions in space (X, Y, Z). Six textural indices can be computed from this matrix. An entry (i, j) of GLCM for one direction is equal to:

$$GLCM_{\Delta x, \Delta y}(i, j) = \frac{1}{Pairs_{ROI}} \sum_{p=1}^{N-\Delta x} \sum_{q=1}^{M-\Delta y} \begin{cases} 1 & \text{if } (I(p, q) = i, I(p + \Delta x, q + \Delta y) = j) \\ & \text{and } I(p, q), I(p + \Delta x, q + \Delta y) \in ROI \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

where $I(p, q)$ corresponds to voxel (p, q) in an image (I) of size $N * M$. The vector $\vec{d} = (\Delta x, \Delta y)$ covers the 4 directions (D1, D2, D3, D4, in 2D space or 13 directions (D1, D2, ..., D13, in 3D space and $Pairs_{ROI}$

Cost-effective creation of a transposed matrix

To reduce runtime calculation of GLCM matrix involving 26 directions in 3D (8 directions in 2D) the transposed matrix accounting for 13 directions calculated in 3D (and 4 in 2D) is added to the original matrix.

The GLCM describes the distribution of co-occurring pixel values at a given offset. This offset (Δ) set to 1 by default, meaning that only neighbour voxels are used to calculate GLCM. It is possible to change this default value from 1 to 10 in the "Distance with neighbours" box, which is in the "Textural Parameters" dialog box, GLCM subpart.

Be careful: if the distance is too large for small ROIs, some entries of the GLCM matrix will not have any meaning. This is detected and the corresponding results in the output Excel file are noted NaN! or Num!

GLCM_Homogeneity is the homogeneity of grey-level voxel pairs.

$$GLCM_Homogeneity = \text{Average over 13 directions} \left(\sum_i \sum_j \frac{GLCM(i, j)}{1 + |i - j|} \right)$$

GLCM_Energy also called Uniformity or Second Angular Moment, is the uniformity of grey-level voxel pairs.

$$GLCM_Energy = \text{Average over 13 directions} \left(\sum_i \sum_j GLCM(i, j)^2 \right)$$

GLCM_Contrast also called Variance or Inertia, is the local variations in the GLCM.

$$GLCM_Contrast = \text{Average over 13 directions} \left(\sum_i \sum_j (i - j)^2 \cdot GLCM(i, j) \right)$$

GLCM_Correlation is the linear dependency of grey-levels in GLCM.

$$GLCM_Correlation = \text{Average over 13 directions} \left(\sum_i \sum_j \frac{(i - \mu_i) \cdot (j - \mu_j) \cdot GLCM(i, j)}{\sigma_i \cdot \sigma_j} \right)$$

where μ_i or μ_j corresponds to the average on row i or column j and σ_i and σ_j correspond to the variance on row i or column j .

GLCM_Entropy_log10 is the randomness of grey-level voxel pairs.

$$GLCM_Entropy_{log10} = \text{Average over 13 directions} \left(- \sum_i \sum_j GLCM(i, j) \cdot \log_{10}(GLCM(i, j) + \epsilon) \right)$$

where $\epsilon = 2e-16$

Be aware of the logarithm used in the formula. We use the logarithm with base 10 in LIFEx but the logarithm base 2 is sometimes used in other software ; see `_log2` formula.

GLCM_Entropy_log2 is the randomness of grey-level voxel pairs.

$$GLCM_Entropy_{log2} = \text{Average over 13 directions} \left(- \sum_i \sum_j GLCM(i, j) \cdot \log_2(GLCM(i, j) + \epsilon) \right)$$

where $\epsilon = 2e-16$

GLCM_Dissimilarity is the variation of grey-level voxel pairs.

$$GLCM_Dissimilarity = \text{Average over 13 directions} \left(\sum_i \sum_j |i - j| \cdot GLCM(i, j) \right)$$

Grey-Level Run Length Matrix (GLRLM)

The grey-level run length matrix (GLRLM) gives the size of homogeneous runs for each grey level. This matrix is computed for the 13 different directions in 3D (4 in 2D) and for each of the 11 texture indices derived from this matrix, the 3D value is the average over the 13 directions in 3D (4 in 2D). The element (i, j) of GLRLM corresponds to the number of homogeneous runs of j voxels with intensity i in an image and is called $GLRLM(i, j)$ thereafter.



vs. pyRadiomic.

We must highlight that comparisons of results with other software supporting texture analysis should be performed with great care. The calculation of the texture indices resulting from the matrix GLRLM can differ between software. For instance, in pyRadiomics (v1.1.1), after the calculation of the matrix GLRLM and before the extraction of the textural indices, the matrix is cropped (grey-level axis of GLRLMs cropped between minimum and maximum observed grey-levels and run-length axis of GLRLMs cropped to maximum observed run-length). This moves indexes (i, j) of the matrix and thus the values of the resulting textural indices.

In LIFEX, we do not shift the index so that i corresponds to grey level i , and j corresponds to the number of run j and to comply with the formulations defined below.

GLRLM_SRE, GLRLM_LRE, Short-Run Emphasis or Long-Run Emphasis is the distribution of the short or the long homogeneous runs in an image.

$$GLRLM_SRE = \text{Average over 13 directions} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i, j)}{j^2} \right)$$

$$GLRLM_LRE = \text{Average over 13 directions} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j GLRLM(i, j) \cdot j^2 \right)$$

where H corresponds to the number of homogeneous runs in the Volume of Interest.

GLRLM_LGRE, GLRLM_HGRE, Low Gray-level Run Emphasis or High Gray-level Run Emphasis is the distribution of the low or high grey-level runs.

$$GLRLM_LGRE = \text{Average over 13 directions} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i, j)}{i^2} \right)$$

$$GLRLM_HGRE = \text{Average over 13 directions} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j GLRLM(i, j) \cdot i^2 \right)$$

GLRLM_SRLGE, GLRLM_SRHGE, Short-Run Low Gray-level Emphasis or Short-Run High Gray-level Emphasis is the distribution of the short homogeneous runs with low or high grey-levels.

$$GLRLM_SRLGE = \text{Average over 13 directions} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i, j)}{i^2 \cdot j^2} \right)$$

$$GLRLM_SRHGE = \text{Average over 13 directions} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i, j) \cdot i^2}{j^2} \right)$$

GLRLM_LRLGE, GLRLM_LRHGE, Long-Run Low Gray-level Emphasis or Long-Run High Gray-level Emphasis is the distribution of the long homogeneous runs with low or high grey-levels.

$$GLRLM_LRLGE = \text{Average over 13 directions} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i, j) \cdot j^2}{i^2} \right)$$

$$GLRLM_LRHGE = \text{Average over 13 directions} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j GLRLM(i, j) \cdot i^2 \cdot j^2 \right)$$

GLRLM_GLNUR, GLRLM_RLNU, Gray-Level Non-Uniformity for run or Run Length Non-Uniformity is the non-uniformity of the grey-levels or the length of the homogeneous runs.


$$GLRLM_GLNUR = \text{Average over 13 directions} \left(\frac{1}{H} \sum_i \left(\sum_j GLRLM(i, j) \right)^2 \right)$$

$$GLRLM_RLNU = \text{Average over 13 directions} \left(\frac{1}{H} \sum_j \left(\sum_i GLRLM(i, j) \right)^2 \right)$$

GLRLM_RP, Run Percentage, measures the homogeneity of the homogeneous runs.

$$GLRLM_RP = \text{Average over 13 directions} \left(\frac{H}{\sum_i \sum_j (j \cdot GLRLM(i, j))} \right)$$

Grey-Level Zone Length Matrix (GLZLM)

The grey-level zone length matrix (GLZLM) provides information on the size of homogeneous zones for each grey-level in 3 dimensions. It is also named Grey Level Size Zone Matrix (GLSZM). 

From this matrix, 11 texture indices can be computed. Element (i, j) of GLZLM corresponds to the number of homogeneous zones of j voxels with the intensity i in an image and is called $GLZLM(i, j)$ thereafter.

GLZLM_SZE, GLZLM_LZE, Short-Zone Emphasis or Long-Zone Emphasis is the distribution of the short or the long homogeneous zones in an image.

$$GLZLM_SZE = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLZLM(i, j)}{j^2}$$

$$GLZLM_LZE = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j GLZLM(i, j) \cdot j^2$$

where H corresponds to the number of homogeneous zones in the Volume of Interest.

GLZLM_LGZE, GLZLM_HGZE, Low Gray-level Zone Emphasis or High Gray-level Zone Emphasis is the distribution of the low or high grey-level zones.

$$GLZLM_LGZE = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLZLM(i, j)}{i^2}$$

$$GLZLM_HGZE = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j GLZLM(i, j) \cdot i^2$$

GLZLM_SZLGE, GLZLM_SZHGE, Short-Zone Low Gray-level Emphasis or Short-Zone High Gray-level Emphasis is the distribution of the short homogeneous zones with low or high grey-levels.

$$GLZLM_SZLGE = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLZLM(i, j)}{i^2 \cdot j^2}$$

$$GLZLM_SZHGE = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLZLM(i, j) \cdot i^2}{j^2}$$

GLZLM_LZLGE, GLZLM_LZHGE, Long-Zone Low Gray-level Emphasis or Long-Zone High Gray-level Emphasis is the distribution of the long homogeneous zones with low or high grey-levels.

$$GLZLM_LZLGE = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLZLM(i, j) \cdot j^2}{i^2}$$

$$GLZLM_LZHGE = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j GLZLM(i, j) \cdot i^2 \cdot j^2$$

GLZLM_GLNU_z, **GLZLM_ZLNU**, Gray-Level Non-Uniformity for zone or Zone Length Non-Uniformity is the non-uniformity of the grey-levels or the length of the homogeneous zones.

$$GLZLM_GLNU_z = \frac{1}{H} \sum_i \left(\sum_j GLZLM(i, j) \right)^2$$

$$GLZLM_ZLNU = \frac{1}{H} \sum_j \left(\sum_i GLZLM(i, j) \right)^2$$

GLZLM_ZP, Zone Percentage measures the homogeneity of the homogeneous zones.

$$GLZLM_ZP = \frac{H}{\sum_i \sum_j (j \cdot GLZLM(i, j))}$$

Neighborhood Grey-Level Difference Matrix (NGLDM)

The neighborhood grey-level difference matrix (NGLDM) corresponds to the difference of grey-level between one voxel and its 26 neighbours in 3 dimensions (8 in 2D). Three texture indices can be computed from this matrix. An element $(i, 1)$ of NGLDM corresponds to the probability of occurrence of level i and an element $(i, 2)$ is equal to:

$$NGLDM(i, 2) = \sum_p \sum_q \begin{cases} |\bar{M}(p, q) - i| & \text{if } I(p, q) = i \\ 0 & \text{else} \end{cases}$$

where $\bar{M}(p, q)$ is the average of intensities over the 26 neighbour voxels of voxel (p, q) .

NGLDM_Coarseness is the level of spatial rate of change in intensity.

$$NGLDM_Coarseness = \frac{1}{\sum_i NGLDM(i, 1) \cdot NGLDM(i, 2)}$$

NGLDM_Contrast is the intensity difference between neighbouring regions.

$$NGLDM_Contrast = \left[\sum_i \sum_j NGLDM(i, 1) \cdot NGLDM(j, 1) \cdot (i - j)^2 \right] \cdot \frac{\sum_i NGLDM(i, 2)}{E \cdot G \cdot (G - 1)}$$

where E corresponds to the number of voxels in the Volume of Interest and G the number of grey-levels.

NGLDM_Busyness is the spatial frequency of changes in intensity.

$$NGLDM_Busyness = \frac{\sum_i NGLDM(i, 1) \cdot NGLDM(i, 2)}{\sum_i \sum_j |i \cdot NGLDM(i, 1) - j \cdot NGLDM(j, 1)|}$$

with $NGLDM(i, 1) \neq 0, NGLDM(j, 1) \neq 0$

Annexe 6 . Checklist TRIPOD



TRIPOD Checklist: Prediction Model Development

Section/Topic	Item	Checklist Item	Page
Title and abstract			
Title	1	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	
Abstract	2	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	
Introduction			
Background and objectives	3a	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	
	3b	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	
Methods			
Source of data	4a	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	
	4b	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	
Participants	5a	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	
	5b	Describe eligibility criteria for participants.	
	5c	Give details of treatments received, if relevant.	
Outcome	6a	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	
	6b	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	
Predictors	7a	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	
	7b	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	
Sample size	8	Explain how the study size was arrived at.	
Missing data	9	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	
Statistical analysis methods	10a	Describe how predictors were handled in the analyses.	
	10b	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	
	10d	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	
Risk groups	11	Provide details on how risk groups were created, if done.	
Results			
Participants	13a	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	
	13b	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	
Model development	14a	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.	
	14b	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.	
Model specification	15a	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	
	15b	Explain how to use the prediction model.	
Model performance	16	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	
Discussion			
Limitations	18	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	
Interpretation	19b	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, and results from similar studies, and other relevant evidence.	
Implications	20	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	
Other information			
Supplementary information	21	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	

We recommend using the TRIPOD Checklist in conjunction with the TRIPOD Explanation and Elaboration document.

Titre : Apport de l'analyse de texture en IRM pour le sous-typage des adénomes hépatocellulaires

Contexte : Les adénomes hépatocellulaires (HCA) sont des tumeurs sujettes à deux complications : la transformation carcinomateuse et l'hémorragie. 6 différents sous-types d'adénome sont identifiés, présentant leurs propres épidémiologie, aspects en imagerie, risque hémorragique et risque de transformation carcinologique. L'identification du sous-type d'adénome est une condition *sine qua non* de l'abstention thérapeutique : l'identification non-invasive des sous-types d'adénome demeure un défi.

Technique : Dans ce travail cas-témoin rétrospectif, 69 adénomes prouvés furent inclus chez 49 patients ayant effectué des IRM pré-thérapeutique. 39 paramètres furent calculés, incluant le volume tumoral, les dérivés d'histogramme de gris, et des paramètres de texture (LIFEx, version 5.10). Quatre sous-types d'adénomes furent comparés avec une analyse en composante principales : inflammatoires purs (I-HCA), mutés par la β -caténine (β -HCA), inflammatoires mutés par la β -caténine (β -IHCA) et Sonic-Hedgehog (sh-HCA). Les adénomes inactivés par HNF1 α et inclassés n'ont pas été inclus. Les adénomes furent comparés de 3 différentes manières : une n'incluant que les caractéristiques cliniques (modèle CF), une que les caractéristiques IRM-radiomiques incluant le volume (modèle RF), et leur association (modèle CF+RF).

Résultats : Différents sous-groupes d'HCA purent être distingués avec des précisions équilibrées de 80,1% ([β -HCA+ β -IHCA] vs. I-HCA ; modèle CF+RF), 85,2% (I-HCA vs sh-HCA ; modèle CF+RF), 83,9% ([β -HCA+ β -IHCA] vs. sh-HCA ; modèle CF+RF) et 80,4% (β -IHCA vs. I-HCA ; modèle RF).

Conclusion : Ce modèle rétrospectif incluant les caractéristiques cliniques et des paramètres de texture d'IRM est capable distinguer les sous-types d'HCA, en particulier les β -IHCA des I-HCA. Cette étude rétrospective sur faible effectif doit être validée sur de plus grandes séries, et pourrait permettre à l'avenir d'améliorer les capacités de sous-typage non-invasif des adénomes hépatocellulaires.