



HAL
open science

Approche radiomique en IRM multiparamétrique pour la prédiction du grade, du type histologique et de la survie dans les tumeurs cérébrales pédiatriques

Sivadji Vingadassalom

► **To cite this version:**

Sivadji Vingadassalom. Approche radiomique en IRM multiparamétrique pour la prédiction du grade, du type histologique et de la survie dans les tumeurs cérébrales pédiatriques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03439546

HAL Id: dumas-03439546

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03439546v1>

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Approche radiomique en IRM multiparamétrique pour la prédiction du
grade, du type histologique et de la survie dans les tumeurs cérébrales
pédiatriques**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 26 Octobre 2021

Par Monsieur Sivadji VINGADASSALOM

Né le 17 juin 1993 à Le Port (LA REUNION)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur GIRARD Nadine

Président

Monsieur le Professeur SCAVARDA Didier

Assesseur

Monsieur le Docteur TESTUD Benoît

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) STELLMANN Jan-Patrick

Directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

**A mon Maître et Président du jury,
Madame le Professeur Nadine GIRARD,**

Vous me faites l'immense honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie sincèrement.

Vous avez contribué à me faire aimer la neuroradiologie et à me donner l'envie de poursuivre dans ce domaine par la suite. Merci pour votre enseignement et votre confiance.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Didier SCAVARDA,

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

Votre présence et votre avis sur ce travail sont primordiaux puisqu'il s'agit, pour la plupart, de patients que vous et votre équipe avez pris en charge et suivez. Votre expertise dans le domaine des tumeurs cérébrales pédiatriques est reconnue.

Veillez recevoir l'assurance de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jan-Patrick STELLMANN,

Je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer dans l'élaboration de cette thèse et de m'avoir accompagné depuis maintenant plus d'un an tout au long de ce travail. Ta grande disponibilité, ton écoute et ta bienveillance m'ont particulièrement marqué. Je suis très heureux d'avoir croisé ta route, en espérant avoir à nouveau l'occasion de collaborer avec toi.

A Monsieur le Docteur Benoit TESTUD,

Je suis enchanté de pouvoir soutenir ce travail de thèse à tes côtés. Merci pour ta relecture rigoureuse de l'article et tes précieux conseils. J'admire ton énergie et ton efficacité au travail. C'est un plaisir de travailler avec toi.

« Il faut tout un village pour élever un enfant »
Proverbe Africain

Ainsi ce projet de recherche est le fruit d'un travail collectif. Je voudrais ici remercier, outre chaque membre du jury :

Maxime Draï dont je reprends les conclusions de l'excellente thèse sur la segmentation cérébrale et tumorale en population pédiatrique et Dr Gilles Brun qui a initié et supervisé plusieurs travaux de recherche dans le service.

Le Dr Loïc Duron de la Fondation Rothschild à Paris, spécialiste en intelligence artificielle, pour ses conseils sur les aspects techniques complexes d'une analyse radiomique.

Le Dr Romain Appay, de l'équipe d'anatomie pathologique et de neuropathologie des Pr Figarella-Branger et Daniel, pour ses conseils sur les classifications histologiques en perpétuelle actualisation.

A la radiologie marseillaise

Je n'avais jamais mis les pieds à Marseille lorsque j'ai choisi l'internat de radiologie ici. Pierre Gach, en me souhaitant la bienvenue, m'a dit « tu verras, la radiologie marseillaise c'est une grande famille ». Et il avait raison. J'ai trouvé ici une grande et belle famille où chacun s'entraide et transmet ce qu'il a reçu.

A mes maîtres :

Les Professeurs Bartoli, Moulin, Jacquier, Vidal, Petit, Chagnaud, Varoquaux, Chaumoître, Panuel, Gorincour, Gaubert, Champsaur, Le Corroller et les Docteurs Pasquali et Piana. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans vos services et fait bénéficier de vos savoirs.

Aux praticiens hospitaliers et assistants (actuels et anciens) qui m'ont accompagné durant mon internat :

Les Docteurs Guillaume Louis, Pierre-Antoine Barral, Anaïs Grob, Mélinda Kheiri, Farouk Tradi, Alexia Dabadie, Harmony Pico, Catherine Desvignes, Nathalie Colavolpe, Audrey Aschero, Jérôme Soussan, Basile Puech, Marie Bourachot, Alexandre Allary, Paul Habert, Clémentine Simon, Elodie Santiago, Sarah Pagliano, Camille Touzery, François Arnaud, Laure Martin, François Poullain, Paul Knoepflin, Lisa Calderon, Axel Bartoli et Maxime Castelli.

Au service de neuroradiologie de la Timone du Pr Nadine Girard :

L'équipe de NRI avec les Docteurs Hervé Brunel, Pierre Lehman, Philippe Dory-Lautrec, Anthony Reyre (aussi bon avec le Sofia qu'aux platines) et Xavier Carle.

Aux brillantes Aurélie alias « Josi » et Charlotte qui même après le 8e polytrauma pédiatrique (véridique) ne laisse pas passer le moindre tassement vertébral.

A l'inspirant duo Jean-François et Benoît : vous me donnez envie de refaire un choix de neuroradio juste pour être avec vous !

Il me faut également citer Dr Stéphanie Coze, grande globe-trotteuse, ses memes, son humour au 10^e degré, ses surnoms.

Aux chefs de la Conception :

Pr Chagnaud et Varoquaux, Rémi, Ana, Samia, Julian et Sébastien. Grâce à vous, l'apprentissage se fait toujours dans la bonne humeur. Les confinements nous auront permis de découvrir une autre facette du service le soir, et on n'a jamais aussi bien mangé que pendant ce choix, alternant entre healthy food et kebabs.

A l'équipe de l'institut Paoli-Calmettes :

Aux Docteurs Gilles Piana, Jean Izaaryène, Serge Brunelle, Valéria De Luca, à mes assistants géniaux Pierre et Mika, aux mammographeuses de l'extrême Capucine, Firdaous, Anne-Claire et Antonia. Ces 6 mois avec vous sont passés beaucoup trop vite !

Au service de radiologie du CH de Salon-de-Provence :

Aux Docteurs Rémi Pasquali, Mihaela Busuioc, Alexandra Coca, et Niccolo Piaggio ainsi qu'à toutes les secrétaires et les manipulateurs. Je garde un excellent souvenir de ce stage où j'ai beaucoup appris en tant que jeune interne.

A toutes les équipes de manipulateurs radio, nos partenaires de travail si indispensables. Même si je ne pourrai pas citer tout le monde, je ne peux pas ne pas en nommer certains :

Aux manips de scanner et de l'IRM de la Timone avec qui j'ai partagés tant de nuits blanches et de week-ends de garde ces trois dernières années : Angélique, Coline, Marine, Caro, Xav, Karim, Marc-Antoine, Romain, Adri, Nico, Aurélie, Ornella, Elisa, Dalilah, Laura, Délia (recrutée par le FC IPC depuis), Marion, les Emilie, Clémence, Julia la plus ancienne de la radio.

Les manips de l'angio Timone : Petite et Grande Fanny, Adeline, Amande', Barbara, Marion, Popo, Anas, Cédric, Anne-So', Céline, Sandrine, François, Jenn', Mag', et les anciens Renaud, Paulin, J-Eudes.

En radiopédiatrie : Lucile et Julie (à la Cabane des Amis la nuit et aux cystographies le jour), Ahmed et Dom (forces tranquilles du service), Marie-Christine, les filles de l'accueil, et Sandra.

Les manips de la Conception et les apéros en fin de vacation ainsi que Véro et Marie-Jo

Toutes les équipes de l'IPC avec une mention particulière à la super équipe du BRIO : Nelly, Marion, Mia, Jordan, Ludo, Kelly, Mélissa, Sarah, Soraia, Anto, Hugo-fré, et nos ASH. Vous avez ma certification (et elle vaut au moins autant que celle de la HAS) !

A tous mes co-internes devenus des amis :

Merci à ma promo, « à jamais les premiers soclis ». Certes je ne suis pas objectif, mais c'est tout de même la meilleure des promos !

A Léa, qui nous entraîne à chaque soirée jusqu'au bout de la nuit. A n'en pas douter tu as adoré ces 6 mois sur mon île (les photos et les messages Whatsapp à 2h du matin l'attestent !). Reviens-nous vite quand même !

A Christelle, la plus rebelle d'entre nous, toujours partante pour une sortie, tu es le centre de gravité de cette promo. Tu finiras par tous nous attirer avec toi dans le Var !

A Blandine, avec tous les stages passés ensemble on commence à bien se connaître (un peu trop même, mes plaisanteries ne fonctionnent plus avec toi !). Merci pour ta spontanéité, ta furie débordante mais toujours pour la bonne cause, et surtout pour ta grande gentillesse.

A Laurent, Marseillais singulier et loin des clichés, « le meilleur d'entre nous » aurait dit Jacques Chirac de toi et je suis d'accord avec lui. Ton mélange de flegme et d'humour nous régale.

A Quentin, lieutenant et bientôt major, spécialiste des hystérogaphies et des échos péd, pour le maté de coca, les cookies de Dubble, tes cheveux, et ton sens de l'auto-dérision.

A Antoine MC, que de chemin parcouru ensemble depuis le voyage à Perth au collège, notre rituel de l'américain-sarcives toutes les semaines avec Gauthier sur le banc près du lycée, les plages de la Saline et le chalet dans la neige, le rues de de Téhéran et le pont de Ispahan. Que de souvenirs ! Il faut que je garde des choses à dire pour un prochain fameux évènement mais sache que je suis très fier d'être ton ami.

A Antoine P, « le garçon à la mèche blonde » (je ne fais que reprendre les mots de Blandine), leader sur le terrain et dans le vestiaire. C'est en grande partie grâce à toi que nous sommes depuis le début une promo si soudée.

A Julien, la valeur sûre, avec qui passer du temps est toujours un plaisir, surtout si c'est pour voir une défaite du PSG ou une victoire de la France.

A Timothé et Abdelmajid, vous allez l'air si épanouis dans vos nouvelles spécialités. Même si la radiologie ne vous manque pas, vous nous manquez.

A Laura, Marie C, Marie D, Marine, Fred et Nathan, après tous ces moments partagés ensemble vous faites aussi partie de la promo.

Aux anciens de la promo 2015 que je n'ai pas déjà cités : Thomas V (les PL), Remzy (la passion des belles voitures et des plantes vertes), Lilia, Mathieu Dibi (pour les débats interminables en garde), Christo, Justine, Chloé et Geoffrey (dont je vais bientôt retrouver l'humour ravageur à Toulon).

A la promo 2016 : Clara (la Bonne-Mère), Maxime D et Morgane (mieux que le guide Michelin), Ahmed le président, Margaux Rivious (« ciao les nazes je pars faire le tour du monde »), Margaux Stoppi et son sourire (« on a les co-internes qu'on mérite »), Mathieu Graber et Kawtar (toujours d'un bon soutien), Thomas L (les cacahuètes), Farah (l'Américaine), Clotilde alias Clo-Clo, Géraldine (et ses chiens hypoallergéniques) et Idir K (la nouvelle star d'Instagram après Kim K).

A la promo 2018 : Maurin et Marchi (j'en arrive à aimer les chants corses avec vous), Noëline (l'amour du téléphone), Louis le zé, Moutiez le lillois, Mohamed (dit Momo le S), Benjamin (le couz), JF (le frétot), Mélanie (membre à part entière du Club du 5^e étage de l'internat). Et Hector (mon cher co-externe en hépato-gastro à Montpellier, les plages de l'Almanarre nous attendent !)

A la promo 2019 que j'ai vu grandir : Oinis, JP, Baptiste L, Consti, Romain, Thibault, Alexis, Rayid et Judith, passant de brillants socles à internes accomplis.

Aux nouvelles promos que je connais moins mais que j'aurai plaisir à retrouver.

Une mention particulière à certains co-internes venus de d'autres villes qui m'ont marqué et avec qui nous avons passé de bons moments : Arnaud Gallon, Tanguy, Agnès et Anne-Lise.

Aux co-internes venus d'encore plus loin : Amar l'Emir et Badr le prince saoudien.

A mes amis

« De tout ce que la sagesse procure en vue du bonheur, le plus important est la possession de l'amitié »
Epicure

Tout d'abord, à celles qui apportent gaieté et réconfort dans ma vie à Marseille,

A Jouwa, pour ton amitié fidèle, ton énergie communicative, tes paroles qui savent me remotiver lorsqu'il le faut,

A Laetitia, pour les potins et tes talents de cuisinière et de pâtissière dont tu nous fais profiter,

A Camille, pour tous les bons moments partagés et les longues discussions à toute heure,

Heureusement que vous êtes là, merci de pouvoir compter sur vous quand j'en ai besoin et vous savez que c'est réciproque !

Aux amis rencontrés à Marseille, Raphaël, Maelis, Marion, Myriam, Estelle, Valentin, Mélou.

A tous les membres du Club du 5 de l'internat, si soudé dans les moments de fêtes et dans les terribles épreuves comme devant l'affreuse et injuste disparition de Charlotte : courage à vous !

A mes colocs de Salon Jessy et Romain avec qui nous avons faits les 400 coups, et Niccolo que je suis obligé de citer également ici tellement il nous a accompagné ! En souvenir de cette nuit d'été dans un château en ruines sur la colline.

A la team CDLM de Montpellier : Flavien, Rodolphe, Krishna et Pitchou, rejoints par Emilie, Adèle, Aïcha, Mondissa et Vanessa. Avec vous, les moments difficiles de l'externat ont été vite balayés grâce à beaucoup d'entraide et de solidarité. Merci pour ces trois belles années où nous avons tout partagé !

A tous les autres de la team Centrale fac : Thomas alias Yunous, Kimberley et son auberge, Matthias exilé à Lille, Freddy à Limoges, Kévin et Marine, Anne-Sophie, Marjorie, Laetitia L, Loukman, Camille R, Béné. En souvenirs de nos meilleures années à Saint-Pierre.

A mes amis d'enfance, Gauthier, Guillaume, Alex, Romain, Inayat. Même si les occasions de se voir sont rares avec la distance, j'ai toujours plaisir à avoir de vos nouvelles et à suivre vos aventures.

A ma famille

« L'esprit de famille, n'est pas pour moi un arbre isolé. Il procure à ceux qui le désirent et s'arrêtent à ses côtés, ombrage, refuge et oxygène. Et lui aussi a besoin de son entourage, il s'en nourrit. »

Janine Boissard

A mes parents, merci pour votre soutien indéfectible tout au long du chemin parcouru et votre amour inconditionnel que je mesure encore à chaque instant. A ma mère, pour avoir pris soin de nous. A mon père, pour les valeurs transmises et m'avoir poussé toujours plus haut. J'espère vous rendre fiers.

A mon petit frère, cet être unique, pour tous ces merveilleux souvenirs et ceux que nous allons encore créer. Tu pourras toujours compter sur moi.

A ma grand-mère à La Réunion, à qui je pense très souvent.

A toute ma grande famille, aux tantes et oncles, aux cousines et cousins, éparpillés sur plusieurs continents et océans, mais qui gardent une grande place dans mon cœur.

A ma petite île natale de La Réunion, confetti de verdure dans l'immensité de l'Océan Indien, et à Marseille ma ville d'adoption, cité aux mille nuances de couleurs.

Table des matières

PARTIE 1 : Mise au point sur le sujet

I. LES TUMEURS CEREBRALES PEDIATRIQUES	4
A. Généralités.....	4
B. Stratégie diagnostique et limites	4
II. LA RADIOMIQUE, NOUVEAU DOMAINE DE RECHERCHE EN IMAGERIE.....	6
A. Définition de la radiomique	6
B. Etapes d'une étude radiomique	7
1) L'acquisition des images	7
2) La segmentation des images.....	8
3) Le pré-traitement des images.....	8
4) L'extraction des paramètres	9
5) La sélection des paramètres	12
6) Développement d'un modèle et validation	13
C. Intérêt de la radiomique en oncologie	14
D. Applications de la radiomique en neuro-oncologie.....	16
1) Prédiction du grade OMS	16
2) Prédiction de marqueurs moléculaires des gliomes.....	16
3) Prédiction de la survie	17
4) Différencier pseudo-progression et vraie progression.....	17
5) Différencier radionécrose et progression/récidive	18
III. OBJECTIFS DE L'ETUDE	19
REFERENCES.....	20

PARTIE 2 : Article original traduit en français

RESUME.....	25
INTRODUCTION.....	27
MATERIELS ET METHODES	28
<i>Population d'étude</i>	<i>28</i>
<i>Acquisition des images</i>	<i>30</i>
<i>Segmentation et traitement des images.....</i>	<i>30</i>
<i>Extraction des paramètres radiomiques.....</i>	<i>32</i>
<i>Statistiques.....</i>	<i>32</i>

RESULTATS	33
<i>Analyse radiomique différentielle</i>	33
<i>Exploration non supervisée des paramètres</i>	35
<i>Sélection des paramètres pour les signatures radiomiques</i>	37
DISCUSSION	39
CONCLUSION	42
REFERENCES	43
Matériel supplémentaire	46

PARTIE 3 : Original research

ABSTRACT	52
INTRODUCTION	53
MATERIALS AND METHODS	54
<i>Participants</i>	54
<i>Image acquisition</i>	55
<i>Image segmentation and processing</i>	55
<i>Radiomic feature extraction</i>	55
<i>Statistics</i>	56
RESULTS	57
<i>Differential radiomics analysis</i>	57
<i>Unsupervised exploration of features</i>	57
<i>Feature selection for signatures</i>	58
DISCUSSION	59
CONCLUSION	62
REFERENCES	63
Tables	66
Figures	67
Supplemental material	71

PARTIE 4 : Conclusion de thèse et perspectives

On ne voit bien qu'avec le cœur. L'essentiel est invisible pour les yeux.

Antoine de Saint-Exupéry, Le Petit Prince

Le visible ne suffit pas pour comprendre ce qui est vu.

Le visible ne s'interprète qu'en référant à l'invisible.

Pascal Quignard, Sur le jadis

PARTIE 1 : MISE AU POINT SUR LE SUJET

I. LES TUMEURS CEREBRALES PEDIATRIQUES

A. Généralités

Les tumeurs cérébrales forment le deuxième groupe le plus fréquent de cancers chez les enfants (après les leucémies chez les moins de 15 ans). On dénombre ainsi, selon les données 2017 de l'Institut National du Cancer, en moyenne 438 nouveaux cas par an en France, ce qui représente 24,9% de l'ensemble des cancers de l'enfant.

Il s'agit pour l'immense majorité de lésions primitives et représentent un ensemble très hétérogène. Concernant leur topographie, la fréquence des localisations varie selon l'âge. Les tumeurs de la fosse postérieure (incluant astrocytomes pilocytiques, médulloblastomes, épendymomes, gliomes infiltrants et tumeurs rhabdoïdes térétoïdes atypiques) sont plus fréquentes entre 3 et 11 ans mais les proportions de tumeurs infra-tentorielles et supra-tentorielles sont globalement équivalentes en population pédiatrique tous âges confondus.¹

Elles sont regroupées selon la classification des tumeurs du système nerveux central de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en différents grades et types histologiques. Les tumeurs de grades 1 et 2 sont considérées bénignes et celles de grades 3 et 4 sont malignes. La 4^{ème} édition révisée en 2016² puis la 5^{ème} édition publiée en 2021³ intègrent à la fois des paramètres histologiques et moléculaires.

B. Stratégie diagnostique et limites

Le pronostic des tumeurs cérébrales et leur traitement (comprenant généralement une prise en charge chirurgicale associée à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie) dépendent du type histologique et du sous-type moléculaire, tels que définis par l'OMS, obtenus après analyse anatomopathologique et biomoléculaire de biopsies ou de pièces de résection. Il est cependant important d'obtenir un diagnostic pré-opératoire fiable par imagerie. Il est ainsi en

premier lieu indispensable de s'assurer qu'il s'agisse bien d'une lésion tumorale et non d'une pseudo-tumeur (lésion démyélinisante, infectieuse etc.). De plus, la connaissance préalable du type histologique et du niveau d'agressivité de la tumeur permet de mieux préparer le geste chirurgical ou de guider les biopsies. Une tumeur présumée maligne sur l'imagerie ne sera ainsi pas considérée de la même manière qu'une tumeur présumée bénigne, notamment en ce qui concerne les marges chirurgicales dans certaines localisations.

Bien qu'un radiologue expérimenté puisse faire dans la plupart des cas la distinction entre les différents types de tumeurs, il persiste un large degré d'incertitude car les caractéristiques peuvent se recouper entre les différents groupes et chaque type de tumeur peut apparaître sous différents aspects. Une étude rétrospective⁴ montrait ainsi qu'en se basant uniquement sur des séquences IRM conventionnelles pour analyser une cohorte de tumeurs cérébrales pédiatriques, des radiologues trouvaient le diagnostic correct dans 63% des cas. Dans 10% des cas, le bon diagnostic était cité parmi les diagnostics différentiels et dans 27% des cas, le diagnostic était incorrect. Les techniques d'imagerie avancées en IRM telles que les séquences de diffusion^{5,6}, de perfusion^{7,8} ou de spectroscopie^{9,10} offrent des informations supplémentaires pour la caractérisation tumorale. L'analyse combinée de toutes ces séquences constitue à ce jour la meilleure approche en imagerie mais fournit encore des résultats inégaux selon le grade et le type histologique de la tumeur.¹¹

De nouvelles approches destinées à améliorer le diagnostic en imagerie doivent être explorées.

II. LA RADIOMIQUE, NOUVEAU DOMAINE DE RECHERCHE EN IMAGERIE

A. Définition de la radiomique

Le concept de radiomique, tel qu'il a été introduit dans la littérature par Lambin et al. en 2012¹², correspond à l'extraction à haut-débit et à l'analyse d'un grand nombre de paramètres quantitatifs à partir d'images radiologiques. Ces paramètres (*features*), également appelés indices radiomiques ou descripteurs radiomiques, sont ensuite sélectionnés par des méthodes statistiques pour déduire des hypothèses cliniques. De même que pour les autres domaines de recherche médicale de la famille des « -omiques » basés sur l'exploitation d'une grande quantité de données comme la génomique ou la protéomique, les études radiomiques sont de type *data-driven research* et vont donc à l'encontre des approches scientifiques classiques qui cherchent à confirmer ou infirmer une hypothèse scientifique déjà formulée (*theory-driven research*).

Comme suggéré par la formule de R.Gillies «*images are more than pictures, they are data* »¹³, la radiomique repose sur le postulat suivant : les altérations dues à une pathologie à l'échelle tissulaire et cellulaire voire moléculaire peuvent se retrouver dans les images radiologiques. Ces dernières reflètent donc la physiopathologie sous-jacente et contiennent des informations qui sont imperceptibles par l'œil humain et donc inaccessibles à l'analyse visuelle traditionnelle des images. Appliquée au domaine de l'oncologie, la radiomique permettrait de convertir ces images en paramètres quantitatifs de forme, de taille, de volume, d'intensité de signal ou de texture, propres aux tumeurs. Plusieurs études à la base de cette nouvelle discipline ont ainsi rapporté un lien étroit entre la signature radiomique d'une tumeur, son phénotype et son microenvironnement.¹⁴⁻¹⁶

Les indices radiomiques sont extraits des images médicales (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique ou tomographie par émission de positons) grâce à des algorithmes mathématiques. Les plus pertinents et reproductibles d'entre eux, obtenus après analyses statistiques de classification et de régression, pourraient servir de nouveaux biomarqueurs et être combinés à d'autres paramètres tels que des données cliniques,

biologiques ou génomiques, afin de développer des modèles susceptibles d'améliorer la précision diagnostique et pronostique et la prédiction thérapeutique.¹⁷

B. Etapes d'une étude radiomique

Une étude radiomique est un processus complexe dont les différentes étapes sont résumées par la figure 1 et détaillées dans les paragraphes suivants :

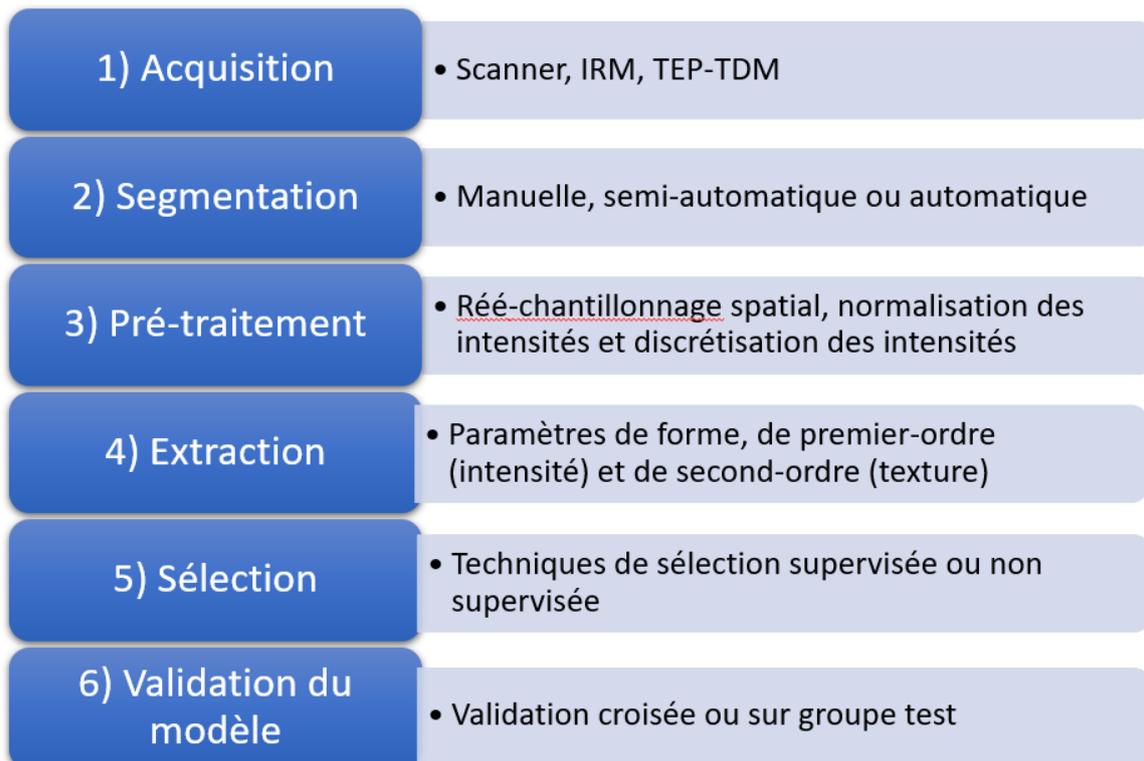


Figure 1 : Etapes d'une étude radiomique

1) L'acquisition des images

Une approche radiomique peut porter tout aussi bien sur des images acquises par tomodensitométrie, que par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par tomographie par émission de positons (TEP).

2) La segmentation des images

La délimitation correcte de la région d'intérêt (ROI) en deux dimensions ou en trois dimensions est importante car elle définit la zone ou le volume de l'image à partir duquel les descripteurs radiomiques vont être calculés. La segmentation des tumeurs peut être réalisée manuellement, de manière semi-automatique ou totalement automatique. Les segmentations manuelles ou semi-automatiques (avec une correction manuelle, comme dans l'exemple de la figure 2) sont les plus utilisées mais sont chronophages et sont responsables de variations intra- et inter-opérateurs pouvant être à l'origine de biais.¹⁸ Les méthodes de segmentation automatique permettent d'éviter ces variations mais nécessitent des algorithmes d'intelligence artificielle ou de deep-learning qui soient validés et transposables à différentes populations.¹⁹

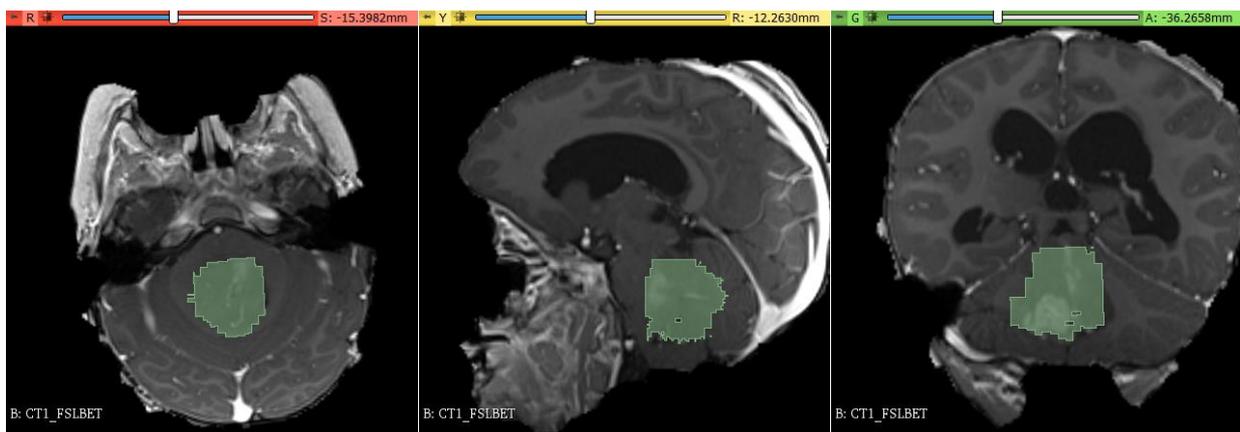


Figure 2 : Exemple de segmentation semi-automatique d'une tumeur de la fosse postérieure (médulloblastome) avec le logiciel libre 3D Slicer

3) Le pré-traitement des images

Pour obtenir des indices radiomiques reproductibles et ainsi créer des modèles qui soient généralisables, plusieurs étapes de pré-traitement des images sont nécessaires avant l'extraction des données. Cela est d'autant plus important lorsqu'on utilise des cohortes d'images provenant de différentes machines avec différents protocoles d'acquisition. Ce travail d'homogénéisation des images comprend entre autres^{20,21} :

- un ré-échantillonnage spatial : une étape d'interpolation est nécessaire pour permettre une comparaison en particulier entre des séquences d'IRM acquises dans des plans différents.

Les images IRM doivent être ré-échantillonnées dans l'espace pour obtenir des voxels isotropes constants (généralement de 1 x 1 x 1 mm ou 2 x 2 x 2 mm).

- une normalisation des intensités : elle permet une standardisation des intensités au sein de chacune des ROIs en excluant des niveaux de gris qui se trouvent au-delà d'un seuil calculé à partir des intensités moyennes et des écarts-types.

- une discrétisation des intensités : elle consiste à créer des histogrammes d'intensités pour regrouper les niveaux de gris proches en définissant soit un nombre de niveaux de gris (*fixed bin number*), soit une largeur de groupe d'échantillonnage constante pour toutes les images (*fixed bin width*). Choisir l'une ou l'autre des méthodes est dépendante de la modalité d'imagerie et une étude récente suggère de privilégier la méthode de *fixed bin width* en IRM.²²

4) L'extraction des paramètres

L'extraction des indices radiomiques correspond au calcul de données quantitatives à partir des informations contenues dans les régions étudiées. Alors que de multiples équations mathématiques ont été proposées pour calculer chacun de ces indices, une nomenclature et des définitions consensuelles ont été proposées au niveau international par l'Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI).²³ Ainsi, respecter les recommandations de l'IBSI permet de pallier au manque de reproductibilité des indices radiomiques entre différentes études. Le logiciel libre PyRadiomics (version 3.0.1)²⁴ utilisé par la suite dans notre étude permet d'extraire des paramètres radiomiques conformes aux définitions de l'IBSI.

Ces paramètres sont regroupés en trois catégories :

- **les paramètres de forme** : ils décrivent de manière quantitative les propriétés géométriques de la tumeur segmentée, telles que le diamètre maximal, l'aire de surface, le volume, la sphéricité ou l'indice de compacité.
- **les paramètres de premier-ordre ou d'intensité (tableau 1)** : ils se basent sur l'histogramme des intensités et décrivent la distribution des valeurs d'intensité au sein de la ROI, sans tenir compte de l'orientation et de la relation spatiale des voxels.

Quelques exemples sont la moyenne, la médiane, le minimum, le maximum, l'entropie ou caractère aléatoire, l'uniformité, l'asymétrie (*skewness*) ou l'aplatissement (*kurtosis*) qui évalue le caractère gaussien de la distribution.

Noms des paramètres	
	Energy
	Total Energy
	Entropy
	Minimum
	10th percentile
	90th percentile
	Maximum
	Mean
	Median
	Interquatile Range
	Range
	Mean Absolute Deviation (MAD)
	Robust Mean Absolute Deviation (rMAD)
	Root Mean Squared (RMS)
	Standard Deviation
	Deviation
	Skewness
	Kurtosis
	Variance
	Uniformity

Tableau 1 : Liste des paramètres de premier ordre (d'intensité) de l'IBSI extraits avec le logiciel PyRadiomics

- **les paramètres de second-ordre ou de texture (tableau 2) :** dérivés de matrices de niveaux de gris, ils représentent les relations spatiales entre les voxels selon leur niveau d'intensité et donnent ainsi des informations quantitatives sur l'hétérogénéité de la tumeur.

Plusieurs matrices sont utilisées dont sont issus différents paramètres de texture :

- la matrice de co-occurrence des niveaux de gris (*grey-level cooccurrence matrix*, GLCM)

- la matrice de taille des zones homogènes de niveaux de gris (*grey-level size zone matrix*, GLSZM)
- la matrice de longueur des plages de niveaux de gris (*grey-level run length matrix*, GLRLM)
- la matrice de différence des niveaux de gris de voisinage (*neighborhood grey-tone difference matrix*, NGTDM)
- la matrice de dépendance des niveaux de gris (*grey-level dependence matrix*, GLDM)

Types de paramètres	Noms des paramètres
Grey-level cooccurrence matrix (GLCM)	Autocorrelation Joint Average Cluster Prominence Cluster Shade Cluster Tendency Contrast Correlation Difference Average Difference Entropy Difference Variance Joint Energy Joint Entropy International Measure of Correlation 1 (IMC1) International Measure of Correlation 2 (IMC2) Inverse Difference Moment (IDMN) Inverse Difference Inverse Difference Normalized Inverse Variance Maximum Probability Sum Entropy Sum of Squares
Grey-level size zone matrix (GLSZM)	Small Area Emphasis Large Area Emphasis Grey Level Non-Uniformity (GLN) Grey Level Non-Uniformity Normalized (GLNN) Size-Zone Non-Uniformity (SZN) Size-Zone Non-Uniformity Normalized (SZNN) Zone Percentage Grey Level Variance Zone Variance Zone Entropy Low Grey Level Zone Emphasis High Grey Level Zone Emphasis Small Area Low Grey Level Emphasis Small Area High Grey Level Emphasis

	Large Area Low Grey Level Emphasis Large Area High Grey Level Emphasis
Grey-level run length matrix (GLRLM)	Short Run Emphasis Long Run Emphasis Grey Level Non-Uniformity (GLN) Grey Level Non-Uniformity Normalized (GLNN) Run Length Non-Uniformity (RLN) Run Length Non-Uniformity Normalized (RLNN) Run Percentage Grey Level Variance Run Variance Run Entropy Low Grey Level Run Emphasis High Grey Level Run Emphasis Short Run Low Grey Level Emphasis Short Run High Grey Level Emphasis Long Run Low Grey Level Emphasis Long Run High Grey Level Emphasis
Neighborhood grey-tone difference matrix (NGTDM)	Coarseness Contrast Busyness Complexity Strength
Grey-level dependence matrix (GLDM)	Small Dependence Emphasis Large Dependence Emphasis Grey Level Non-Uniformity (GLN) Dependence Non-Uniformity (DN) Dependence Non-Uniformity Normalized (DNN) Grey Level Variance Dependence Variance Dependence Entropy Low Grey Level Emphasis High Grey Level Emphasis Small Dependence Low Grey Level Emphasis Small Dependence High Grey Level Emphasis Large Dependence Low Grey Level Emphasis Large Dependence High Grey Level Emphasis

Tableau 2 : Liste des paramètres de second ordre (de texture) de l'IBSI extraits avec le logiciel PyRadiomics

5) La sélection des paramètres

Les logiciels d'analyse radiomique permettent d'extraire de grandes quantités de descripteurs (souvent plus d'une centaine par examen). Cependant, la plupart de ces

paramètres sont constants entre les examens, redondants ou non pertinents. Avant de créer des modèles prédictifs, il est nécessaire de réduire ce nombre de paramètres afin de diminuer le risque de surapprentissage du modèle (*overfitting*) lié à un nombre insuffisant de patients par rapport à un trop grand nombre de variables. Plusieurs méthodes de réduction des paramètres peuvent être employées pour ne sélectionner que les plus pertinents.²⁵ Des techniques de sélection supervisée ou non supervisée des paramètres sont également utilisées. Parmi les techniques de sélection non supervisée, l'analyse par *clustering* est celle qui a été choisie dans notre étude : elle permet de regrouper les paramètres donnant une information similaire dans des *clusters* et de séparer les données les plus différentes.

6) Développement d'un modèle et validation

Après avoir éliminé les descripteurs radiomiques redondants et sélectionné les plus pertinents, un modèle mathématique peut être construit pour établir un lien avec un fait connu tel que le diagnostic histologique établi par l'examen anatomopathologique ou une mutation génétique. Les algorithmes les plus populaires en radiomique sont les réseaux neuronaux, les arbres de décisions de type forêts aléatoires, les machines à vecteurs de support ou ceux qui ont été choisis dans notre étude, c'est-à-dire les régressions linéaires et logistiques ainsi que les modèles de risques proportionnels de Cox pour le cas des données de survie censurées.

Idéalement, les modèles créés sont finalement validés avec un groupe test. La population d'étude peut être dès le départ divisée en deux groupes : un groupe d'entraînement à partir duquel est développé le modèle radiomique et un groupe test qui permet d'évaluer les performances et la fiabilité du modèle. Cependant, si le nombre de patients inclus dans l'étude est trop faible pour raisonnablement diviser la population en deux cohortes, des méthodes statistiques peuvent être appliquées pour estimer les performances du modèle sans recourir à un ensemble de données de test indépendant. Ainsi, dans notre étude où nous ne disposons pas d'une population suffisante pour créer un groupe test, nous avons choisi de réaliser une méthode de validation croisée 10 fois (*10-fold cross-validation*) comme représentée dans la figure 3.

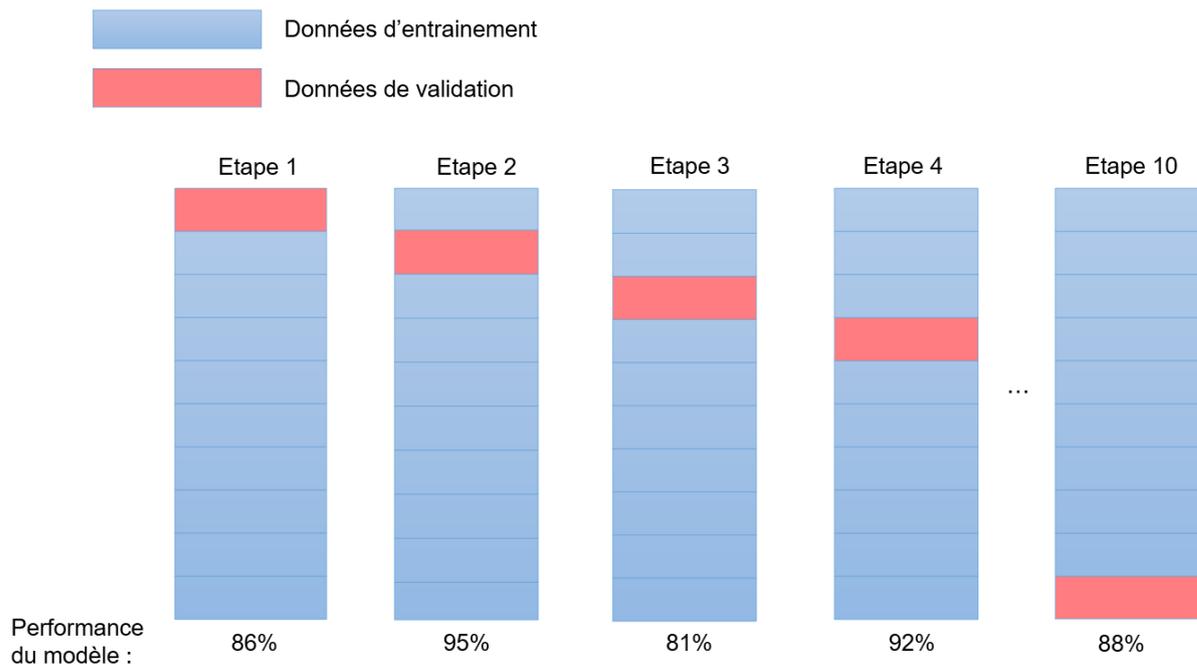


Figure 3 : Méthode de validation croisée 10 fois (10-fold cross validation). L'ensemble des données est divisé en dix sous-ensembles de taille égale. Un sous-ensemble est retenu comme données de validation (en rouge) tandis que les neuf autres sont utilisés comme données d'entraînement (en bleu). Le processus est répété dix fois, chaque sous-ensemble étant utilisé une fois comme données de validation. Les performances du modèle (dans notre cas, la précision de classification correcte) à chaque itération sont ensuite moyennées pour produire une seule estimation de la performance finale du modèle.

C. Intérêt de la radiomique en oncologie

La radiomique constitue donc une méthode de recherche récente en imagerie qui s'applique parfaitement au domaine de l'oncologie où elle pourrait permettre de mieux caractériser les tumeurs et de proposer une prise en charge plus personnalisée et optimale. Elle présente l'avantage, outre son caractère non-invasif, d'analyser la tumeur dans son intégralité et pourrait être un complément à la biopsie qui ne représente qu'un échantillon. Elle offre également la possibilité d'analyser la tumeur à plusieurs reprises en répétant simplement l'imagerie et de surveiller ainsi les variations dans le temps des caractéristiques tumorales.

Bien que certaines techniques d'imagerie avancées en IRM puissent être évaluées de manière semi-quantitative, telles que la valeur du coefficient apparent de diffusion (ADC)^{26,27}, les paramètres de perfusion^{7,8,28} ou la mesure des pics de métabolites en spectroscopie^{10,29},

l'analyse traditionnelle des images médicales repose toujours essentiellement sur l'inspection visuelle par le radiologue. Ce dernier va décrire la tumeur par des termes finalement subjectifs : « contours réguliers ou irréguliers », « majoritairement kystique ou solide », « rehaussement homogène ou hétérogène » etc. et son interprétation dépendra en grande partie de ses connaissances et de son expérience. La radiomique, quant à elle, fournit des paramètres quantitatifs qui seront, en-dehors du cas d'une segmentation manuelle, moins sujets à une variabilité inter-observateurs. Ces indices radiomiques vont, entre autres, décrire quantitativement la régularité ou l'irrégularité des contours de la tumeur en se basant sur une segmentation bi- ou tri-dimensionnelle³⁰ et quantifier l'hétérogénéité intra-tumorale par des indices de texture.³¹

Un nombre croissant d'articles dans la littérature rapporte l'utilisation d'approches radiomiques dans de multiples cancers tels que ORL³², pulmonaires^{33,34}, mammaires³⁵ ou prostatiques³⁶ entre autres, avec des résultats prometteurs dans le diagnostic, le pronostic et la prédiction de la réponse aux traitements. Cependant, les descripteurs radiomiques reposent, comme nous l'avons vu, sur des définitions et des formules mathématiques complexes détaillées par l'IBSI²³. Avant leur éventuelle application en pratique courante, le principal défi sera de réussir à faire un lien direct entre chaque paramètre radiomique et un phénomène physiologique ou physiopathologique concret, en particulier pour les paramètres de premier et de deuxième ordre.

D. Applications de la radiomique en neuro-oncologie

Les analyses radiomique en neuro-oncologie dans la littérature sont essentiellement basées sur des acquisitions IRM et visent divers objectifs :

1) Prédiction du grade OMS

La caractérisation histologique initiale et l'évaluation de l'agressivité des tumeurs jouent toujours un rôle important au moment du diagnostic. Ainsi plusieurs études radiomiques se sont intéressées à la détermination du grade OMS des tumeurs gliales. Cho et al³⁷ en 2018, utilisant des IRM de 285 patients comprenant des séquences T1, T2, FLAIR et T1 après gadolinium, ont extrait un total de 486 paramètres radiomiques. Les 5 paramètres les plus significatifs ont été sélectionnés et ont permis grâce à une analyse de régression logistique de différencier les gliomes de bas grade des gliomes de haut grade avec une exactitude de 0,90. La même année, l'étude de Tian et al³⁸ portant sur 153 patients mais incluant, en plus des séquences conventionnelles, des séquences de diffusion et de perfusion « arterial spin labelling » (ASL) a montré une aire sous la courbe de 0,97. Plus récemment encore, Vamvakas et al³⁹ ont inclus moins de patients (40) mais ont travaillé sur des séquences IRM conventionnelles ainsi qu'une imagerie en tenseur de diffusion et des paramètres de perfusion et de spectroscopie par résonance magnétique. 22 indices radiomiques ont été retenus dans un modèle de type machine à vecteurs de supports et ont permis d'obtenir une précision de classification de 96% entre gliomes de bas et haut grade.

2) Prédiction de marqueurs moléculaires des gliomes

Les récentes avancées dans la caractérisation moléculaire des tumeurs cérébrales se sont traduites, dans la révision de la classification des tumeurs du système nerveux central de l'OMS en 2016² puis dans la 5^{ème} édition publiée en 2021³, par l'intégration de marqueurs moléculaires d'intérêts diagnostiques et pronostiques majeurs. Les plus importantes altérations moléculaires sont pour les tumeurs gliales la présence de mutation dans les gènes isocitrate déshydrogénase (*IDH*) et la codélétion-1p/19q. On distingue ainsi les gliomes *IDH*-mutés avec codélétion-1p/19q (dits « gliomes oligodendrogliaux »), les gliomes *IDH*-mutés

sans codélétion-1p/19q (dits « gliomes astrocytaires ») et les gliomes sans mutation *IDH* (essentiellement des astrocytomes et des glioblastomes de plus mauvais pronostic).

Si la détermination de ces marqueurs moléculaires nécessite l'analyse de biopsies chirurgicales, certaines études radiomiques ont tenté de les prédire de manière non-invasive. Han et al⁴⁰ ont utilisé une classification par forêts aléatoires pour générer une signature radiomique à partir de séquences IRM conventionnelles chez 227 patients avec gliomes de bas grade. Leur modèle final a montré une aire sous la courbe de 0,89 dans le groupe d'entraînement et de 0,76 dans le groupe test pour prédire la codélétion-1p/19q. Wu et al⁴¹ ont évalué plusieurs modèles utilisant des indices radiomiques issus d'IRM conventionnelles et prédisant la mutation *IDH* avec une exactitude allant de 82 à 88%.

3) Prédiction de la survie

Dans une population de glioblastomes, Bae et al⁴² ont proposé un modèle composé de 18 indices radiomiques permettant de prédire la survie globale et la survie sans progression avec des aires sous la courbe de 0,65 et 0,59 respectivement. Ils ont également montré que combiner ce modèle à des données cliniques telles que l'âge, le score de Karnofsky mesurant le degré d'autonomie du patient, l'étendue de la résection chirurgicale, le traitement post-opératoire ainsi que le génotype de la tumeur, permettait d'améliorer significativement cette prédiction du pronostic.

4) Différencier pseudo-progression et vraie progression

La pseudo-progression correspond à une augmentation de prise de contraste dans les 12 semaines suivant le traitement le plus souvent utilisé dans les gliomes de haut grade associant résection chirurgicale, radiothérapie et chimiothérapie avec témozolomide⁴³. Savoir différencier ce phénomène lié à une augmentation transitoire de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et une vraie progression est un enjeu crucial dans le suivi post-thérapeutique précoce par imagerie pour éviter des reprises chirurgicales inutiles.

La radiomique pourrait apporter des arguments supplémentaires pour aider au diagnostic. Ainsi Kim et al.⁴⁴ ont récemment créé un modèle à partir de 12 paramètres

radiomiques issues de séquences IRM conventionnelles et avancées de diffusion et de perfusion qui atteint une aire sous la courbe de 0,89 dans le groupe test. Ils montrent également que ce modèle radiomique obtient de meilleures performances que des modèles basés uniquement sur les cartographies ADC ou du volume sanguin cérébral (CBV).

5) Différencier radionécrose et progression/récidive

Les métastases cérébrales sont fréquemment traitées par radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique et l'apparition de nécrose radio-induite dans les suites n'est pas rare (elle concerne environ 10% des patients traités)⁴⁵. La radionécrose se manifeste typiquement de 3 mois à 3 ans après la fin du traitement par des symptômes cliniques et un aspect en imagerie proches de ceux d'une progression ou d'une récurrence tumorale locale. La prise en charge étant radicalement différente, réussir à les distinguer de manière fiable est un défi diagnostique auquel la radiomique pourrait aider à répondre.

Zhang et al⁴⁶ ont inclus rétrospectivement 87 patients avec des métastases cérébrales traitées par radiochirurgie Gamme knife et qui ont présenté par la suite une radionécrose (24 lésions) ou une progression tumorale (73 lésions) établies soit par l'analyse histopathologique après résection soit par le suivi en imagerie. 285 indices radiomiques ont été extraits de 4 séquences IRM (T1 sans et après gadolinium, T2 et FLAIR) et leur variabilité entre deux examens de suivi consécutifs a été étudiée. Une signature radiomique combinant 5 indices provenant des séquences T1 après gadolinium et T2 a finalement permis d'obtenir une précision diagnostique de 73%.

III. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les tumeurs cérébrales pédiatriques sont le plus souvent des tumeurs primitives très différentes mais avec parfois un aspect morphologique et fonctionnel très similaire en imagerie. Le diagnostic de certitude repose donc uniquement sur l'analyse histologique et biomoléculaire d'une biopsie ou de la pièce tumorale réséquée. Si l'IRM multiparamétrique combinant séquences conventionnelles et avancées fournit déjà des informations pertinentes dans la caractérisation tumorale, il serait intéressant de proposer des modèles encore plus précis et reproductibles en pré-opératoire.

Comme nous l'avons vu, la radiomique, en tant que nouvelle méthode d'analyse des images, offre déjà des résultats très prometteurs en oncologie et particulièrement en neuro-oncologie. Elle pourrait donc constituer une aide précieuse aussi bien pour la caractérisation initiale de la tumeur que pour évaluer le pronostic en pré-opératoire. L'objectif de notre étude, présentée à la suite, sur les tumeurs cérébrales pédiatriques a ainsi été de développer des modèles radiomiques pour distinguer les tumeurs de bas grade des tumeurs de haut grade, les classer en différents groupes histologiques et prédire la survie globale.

REFERENCES

1. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol* 2009;92:87–98.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803–20.
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology* 2021;23:1231–51.
4. Shiroishi MS, Panigrahy A, Moore KR, et al. Combined MRI and MRS improves pre-therapeutic diagnoses of pediatric brain tumors over MRI alone. *Neuroradiology* 2015;57:951–6.
5. Sui Y, Wang H, Liu G, et al. Differentiation of Low- and High-Grade Pediatric Brain Tumors with High *b*-Value Diffusion-weighted MR Imaging and a Fractional Order Calculus Model. *Radiology* 2015;277:489–96.
6. Bull JG, Saunders DE, Clark CA. Discrimination of paediatric brain tumours using apparent diffusion coefficient histograms. *Eur Radiol* 2012;22:447–57.
7. Dallery F, Bouzerar R, Michel D, et al. Perfusion magnetic resonance imaging in pediatric brain tumors. *Neuroradiology* 2017;59:1143–53.
8. Testud B, Brun G, Varoquaux A, et al. Perfusion-weighted techniques in MRI grading of pediatric cerebral tumors: efficiency of dynamic susceptibility contrast and arterial spin labeling. *Neuroradiology* 2021;63:1353–66.
9. Panigrahy A, Nelson MD, Blüml S. Magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology: clinical and research applications. *Pediatr Radiol* 2010;40:3.
10. Öz G, Alger JR, Barker PB, et al. Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders. *Radiology* 2014;270:658–79.
11. Koob M, Girard N, Ghattas B, et al. The diagnostic accuracy of multiparametric MRI to determine pediatric brain tumor grades and types. *J Neurooncol* 2016;127:345–53.
12. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer* 2012;48:441–6.
13. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016;278:563–77.
14. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 2014;5:4006.
15. Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging* 2012;30:1234–48.
16. Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative Imaging in Cancer Evolution and Ecology. *Radiology* 2013;269:8–14.

17. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:749–62.
18. Baeßler B, Weiss K, Pinto dos Santos D. Robustness and Reproducibility of Radiomics in Magnetic Resonance Imaging: A Phantom Study. *Investigative Radiology* 2019;54:221–8.
19. Havaei M, Davy A, Warde-Farley D, et al. Brain tumor segmentation with Deep Neural Networks. *Medical Image Analysis* 2017;35:18–31.
20. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, et al. Radiomics in medical imaging—“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging* 2020;11:91.
21. Carré A, Klausner G, Edjlali M, et al. Standardization of brain MR images across machines and protocols: bridging the gap for MRI-based radiomics. *Sci Rep* 2020;10:12340.
22. Goya-Outi J, Orhac F, Calmon R, et al. Computation of reliable textural indices from multimodal brain MRI: suggestions based on a study of patients with diffuse intrinsic pontine glioma. *Phys Med Biol* 2018;63:105003.
23. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology* 2020;295:328–38.
24. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res* 2017;77:e104–7.
25. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp* 2018;2:36.
26. Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, et al. Evaluating Pediatric Brain Tumor Cellularity with Diffusion-Tensor Imaging. *American Journal of Roentgenology* 2001;177:449–54.
27. Porto L, Jurcoane A, Schwabe D, et al. Differentiation between high and low grade tumours in paediatric patients by using apparent diffusion coefficients. *European Journal of Paediatric Neurology* 2013;17:302–7.
28. Kikuchi K, Hiwatashi A, Togao O, et al. Correlation between arterial spin-labeling perfusion and histopathological vascular density of pediatric intracranial tumors. *J Neurooncol* 2017;135:561–9.
29. Vicente J, Fuster-Garcia E, Tortajada S, et al. Accurate classification of childhood brain tumours by in vivo 1H MRS – A multi-centre study. *European Journal of Cancer* 2013;49:658–67.
30. Ismail M, Hill V, Statsevych V, et al. Shape Features of the Lesion Habitat to Differentiate Brain Tumor Progression from Pseudoprogression on Routine Multiparametric MRI: A Multisite Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39:2187–93.
31. Prasanna P, Mitra J, Beig N, et al. Radiographic-Deformation and Textural Heterogeneity (r-DepTH): An Integrated Descriptor for Brain Tumor Prognosis. In: Descoteaux M, Maier-Hein L, Franz A, et al., eds. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2017*. Vol 10434. Lecture Notes in Computer Science. Cham: Springer International Publishing; 2017:459–67.

32. Wong AJ, Kanwar A, Mohamed AS, et al. Radiomics in head and neck cancer: from exploration to application. *Transl Cancer Res* 2016;5:371–82.
33. Yoon HJ, Sohn I, Cho JH, et al. Decoding Tumor Phenotypes for ALK, ROS1, and RET Fusions in Lung Adenocarcinoma Using a Radiomics Approach. *Medicine* 2015;94:e1753.
34. Kalpathy-Cramer J, Mamomov A, Zhao B, et al. Radiomics of Lung Nodules: A Multi-Institutional Study of Robustness and Agreement of Quantitative Imaging Features. *Tomography* 2016;2:430–7.
35. Parekh VS, Jacobs MA. Integrated radiomic framework for breast cancer and tumor biology using advanced machine learning and multiparametric MRI. *npj Breast Cancer* 2017;3:43.
36. Shiradkar R, Ghose S, Jambor I, et al. Radiomic features from pretreatment biparametric MRI predict prostate cancer biochemical recurrence: Preliminary findings. *J Magn Reson Imaging* 2018;48:1626–36.
37. Cho H-H, Lee S-H, Kim J, et al. Classification of the glioma grading using radiomics analysis. *PeerJ* 2018;6:e5982.
38. Tian Q, Yan L-F, Zhang X, et al. Radiomics strategy for glioma grading using texture features from multiparametric MRI: Radiomics Approach for Glioma Grading. *J Magn Reson Imaging* 2018;48:1518–28.
39. Vamvakas A, Williams SC, Theodorou K, et al. Imaging biomarker analysis of advanced multiparametric MRI for glioma grading. *Physica Medica* 2019;60:188–98.
40. Han Y, Xie Z, Zang Y, et al. Non-invasive genotype prediction of chromosome 1p/19q co-deletion by development and validation of an MRI-based radiomics signature in lower-grade gliomas. *J Neurooncol* 2018;140:297–306.
41. Wu S, Meng J, Yu Q, et al. Radiomics-based machine learning methods for isocitrate dehydrogenase genotype prediction of diffuse gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145:543–50.
42. Bae S, Choi YS, Ahn SS, et al. Radiomic MRI Phenotyping of Glioblastoma: Improving Survival Prediction. *Radiology* 2018;289:797–806.
43. Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *JCO* 2017;35:2439–49.
44. Kim JY, Park JE, Jo Y, et al. Incorporating diffusion- and perfusion-weighted MRI into a radiomics model improves diagnostic performance for pseudoprogression in glioblastoma patients. *Neuro-Oncology* 2019;21:404–14.
45. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol* 2011;6:48.
46. Zhang Z, Yang J, Ho A, et al. A predictive model for distinguishing radiation necrosis from tumour progression after gamma knife radiosurgery based on radiomic features from MR images. *Eur Radiol* 2018;28:2255–63.

PARTIE 2

Thèse article

Article original traduit en français

**Approche radiomique en IRM
multiparamétrique pour la prédiction du grade,
du type histologique et de la survie
dans les tumeurs cérébrales pédiatriques**

LISTE DES ABREVIATIONS

ADC : Apparent Diffusion Coefficient : Coefficient apparent de diffusion

ASL : Arterial Spin Labelling

AUC : Area Under the Curve : Aire sous la courbe

DSC : Dynamic Susceptibility Contrast : perfusion de premier passage T2EG

DTI : Diffusion-Tensor Imaging : Imagerie de tenseur de diffusion

DWI : Diffusion-Weighted Imaging : Imagerie pondérée en diffusion

FLAIR : Fluid-attenuated Inversion Recovery

GLCM : Gray Level Co-occurrence Matrix : Matrice de co-occurrence de niveaux de gris

GLRLM : Grey Level Run-Length Matrix : Matrice des longueurs de niveaux de gris

MD : Mean Diffusivity : Diffusivité moyenne

MNI : Montreal Neurological Institute

ROC : Receiver Operating Characteristic

ROI : Region Of Interest : Région d'intérêt

RESUME

Contexte et objectif : L'évaluation qualitative des images en IRM montre des limites dans la caractérisation initiale des tumeurs cérébrales pédiatriques en raison de la grande variabilité histologique. Notre objectif était d'évaluer une approche radiomique pour classer les grades et les types de tumeurs et prédire la survie dans une cohorte hétérogène de tumeurs cérébrales pédiatriques.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective a évalué les IRM préopératoires chez 40 enfants atteints de tumeurs cérébrales récemment diagnostiquées. Les images ont été acquises avec différentes IRM et comprenaient des séquences conventionnelles (T1, T2, FLAIR, T1 avec injection de gadolinium) et une séquence pondérée en diffusion. A partir de segmentations manuelles et entièrement automatisées, les paramètres radiomiques ont été extraits et testés par le biais d'une analyse progressive de type ROC (Receiver Operating Characteristic), puis d'un algorithme de regroupement hiérarchique (clustering) et d'une sélection de paramètres basée sur une analyse linéaire avec méthode de validation croisée 10 fois. Des modèles ont ainsi été construits en incluant les signatures radiomiques et des données cliniques.

Résultats : Sur un total de 10670 paramètres extraits, ceux obtenus à partir de l'imagerie de diffusion et de l'imagerie T1 avec injection de gadolinium ont révélé des performances supérieures à la fois dans la classification des grades et des groupes histologiques et dans la prédiction de la survie. Les paramètres sélectionnés étaient soit des indices de premier ordre, soit des indices de texture tels que la matrice de co-occurrence de niveaux de gris (GLCM) ou la matrice de longueur des niveaux de gris (GLRLM). Ils ont été utilisés pour définir des signatures radiomiques qui ont permis une bonne discrimination entre les tumeurs de bas et de haut grade, une corrélation modérée avec les groupes histologiques et une bonne prédiction de la survie. Un modèle incluant les paramètres radiomiques avec l'âge et l'histologie a surpassé le modèle clinique seul pour les résultats de survie (concordance de 0,92 contre 0,79).

Conclusion : L'application d'une approche radiomique aux images IRM de routine dans une cohorte non sélectionnée de tumeurs cérébrales pédiatriques est faisable et pourrait aider à une meilleure caractérisation tumorale initiale.

INTRODUCTION

Les tumeurs cérébrales sont les cancers solides les plus fréquents chez les enfants, représentant plus de 20 % de tous les cancers de l'enfant¹ et sont également la principale cause de décès par cancer dans ce groupe d'âge.² Afin de prévoir les traitements chirurgicaux et médicamenteux les plus appropriés, une tumeur cérébrale doit être classée parmi un large éventail de types, conformément à la classification définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).³ L'IRM est la technique d'imagerie la plus importante pour la visualisation et la caractérisation des tumeurs cérébrales de l'enfant. Cependant, l'examen anatomopathologique de tissus obtenus par biopsie chirurgicale ou résection de la tumeur reste la référence actuelle. En effet, différencier les grades et les principaux types histologiques de tumeurs cérébrales en utilisant uniquement l'évaluation qualitative de l'IRM est difficile en raison du chevauchement des caractéristiques radiologiques. Néanmoins, l'estimation précoce du grade tumoral et du pronostic basée sur l'imagerie reste essentielle pour le conseil aux patients et aux parents avant même la biopsie ou la chirurgie.

La radiomique est une approche émergente qui implique l'extraction d'un grand nombre de paramètres quantitatifs à partir d'images, tels que des caractéristiques morphologiques (forme et volume), des caractéristiques d'intensité (de premier ordre) et des caractéristiques texturales (de second ordre), afin d'évaluer l'ensemble du phénotype tumoral⁴⁻⁶. En particulier, l'analyse de texture a été appliquée avec succès à la classification diagnostique des tumeurs de la fosse postérieure les plus communes chez les enfants à l'aide de paramètres extraits d'images conventionnelles pondérées en T1 et T2⁷⁻⁹.

En outre, on sait que les tumeurs cérébrales pédiatriques présentent des caractéristiques distinctes en imagerie pondérée en diffusion (DWI), les valeurs du coefficient apparent de diffusion (ADC) étant inversement corrélées à la cellularité de la tumeur.^{10,11} Certaines études basées uniquement sur les valeurs ADC ont montré une sensibilité et une spécificité élevées pour classer les principaux types histologiques de tumeurs pédiatriques de la fosse postérieure^{12,13} mais d'autres ont montré des limites pour distinguer les médulloblastomes des épendymomes¹⁴ ou les médulloblastomes des tumeurs

tératoïdes/rhabdoïdes atypiques.¹⁵ Récemment, certaines études ont testé des signatures radiomiques pour prédire la survie dans une cohorte sélectionnée de médulloblastomes¹⁶ et de gliomes infiltrant du tronc cérébral¹⁷ et ont validé des modèles plus performants que les variables cliniques seules dans ces cohortes représentatives.

Malgré les résultats encourageants des études radiomiques rapportés dans la littérature neuro-oncologique,^{18,19} très peu de travaux ont étudié l'application en pratique clinique de routine avec des populations et des machines IRM hétérogènes. Le but de cette étude était d'explorer la faisabilité de la création de modèles radiomiques utilisant l'IRM conventionnelle et l'imagerie de tenseur de diffusion (DTI) pour la prédiction du grade OMS, du type histologique et de la survie dans une cohorte non sélectionnée de patients pédiatriques avec des tumeurs cérébrales nouvellement diagnostiquées.

MATERIELS ET METHODES

Population d'étude

Les patients inclus dans cette étude rétrospective ont effectué une IRM initiale pré-thérapeutique entre avril 2014 et décembre 2019 dans notre institution (hôpital de la Timone, Marseille). Tous les patients étaient âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic et ont été nouvellement diagnostiqués pour une tumeur cérébrale. Ils ont été sélectionnés en utilisant les critères d'inclusion suivants : disponibilité d'une IRM multiparamétrique, comprenant des séquences pondérées en T1, T2, FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), T1 après injection de chélates de gadolinium (CT1) et des cartographies du coefficient apparent de diffusion (ADC) générées à partir de l'imagerie de tenseur de diffusion (DTI) avec une qualité d'image suffisante sans artéfacts significatifs, déterminée par des neuroradiologues expérimentés (GB, BT et MD). Sur un total de 44 patients, quatre ont été exclus car ils avaient des antécédents de chirurgie ou de traitement antérieur (n=2) ou n'avaient pas été sélectionnés en raison du refus des parents de biopsie ou de chirurgie (n=2). Les informations clinicopathologiques comprenant l'âge, le sexe et l'histologie ont été obtenues à partir du dossier médical et résumées dans le tableau 1.

	N = 40
Age année médiane (écart-type)	6,0 (0,6 - 17)
Sexe nombre (%)	
Féminin	17 (42,5%)
Masculin	23 (57,5%)
Localisation n (%)	
Infratentorielle	23 (57,5%)
Supratentorielle	17 (42,5%)
Classification histologique	
Gliomes de haut grade	10
▪ Gliome diffus de la ligne médiane	6
▪ Glioblastome	3
▪ Gliome de haut grade inclassable	1
Tumeurs embryonnaires	14
• Medulloblastome	8
• Tumeur rhabdoïde térétoïde atypique	3
• Pineablastome (tumeurs pinéales)	1
• Tumeur embryonnaire du spectre FOX-R2	1
• Germinome (tumeurs à cellules germinales)	1
Tumeurs épendymaires	5
• Ependymome anaplasique	5
Tumeurs gliales ou glioneuronales de bas grade	11
• Astrocytome pilocytique	8
• DNET	1
• Tumeur glioneuronale	1
• Astrocytome pilomyxoïde	1
Grade OMS n (%)	
Bas grade (I et II)	13 (32,5%)
Haut grade (III et IV)	27 (67,5%)
Champ magnétique de l'IRM n (%)	
1,5 Tesla	26 (65,0%)
3 Tesla	14 (35,0%)

Tableau 1 – Démographie

Deux tiers des tumeurs incluses étaient de haut grade (telles que des glioblastomes et des médulloblastomes) et elles étaient principalement situées en infratentorial. Sur la base de l'histologie et de l'aspect biologique, nous avons classé les tumeurs selon la nomenclature de l'OMS de 2021³ en quatre sous-groupes : gliomes de haut grade, tumeurs gliales ou glioneuronales de bas grade, tumeurs épendymaires et tumeurs embryonnaires. Cette étude rétrospective a été approuvée par le comité d'éthique de notre établissement (RGPD/AP-HM 2020-79).

Acquisition des images

Les examens ont été acquis soit sur une IRM 1,5 T (Aera, Siemens, Erlangen, Allemagne) avec une antenne tête à 20 canaux, soit sur une IRM 3 T (Skyra, Siemens, Erlangen, Allemagne) avec une antenne tête à 32 canaux. Les protocoles d'imagerie comprenaient les séquences standard suivantes : T1 sagittale, T2 axiale, FLAIR coronale ou 3D, axiale DTI et T1 3D après injection de gadolinium (CT1). Les paramètres d'acquisition variaient selon les IRM, reflétant l'hétérogénéité des données d'imagerie dans la pratique clinique. Toutes les données IRM ont été extraites du système d'archivage et ont ensuite été anonymisées avant toute analyse.

Segmentation et traitement des images

Une vue d'ensemble du processus de traitement et d'analyse radiomique est présentée dans la figure 1. Les images ont été traitées avec la bibliothèque logicielle d'imagerie fonctionnelle (FSL, version 5.0, www.fmrib.ox.ac.uk). Les images ont été réorientées dans l'espace standard MNI (repère spatial du Montreal Neurological Institute) et les images T1, T2 et FLAIR ont été enregistrées à partir du repère de l'image CT1. Les données de diffusion ont été prétraitées avec FSL, et nous avons calculé les cartes de diffusivité moyenne (MD) pour l'extraction des paramètres. Nous avons défini deux régions d'intérêt (ROI) pour chaque tumeur : la ROI CE comprend la partie de la tumeur qui prend le contraste, tandis que la ROI SOLID fait référence aux anomalies de signal T2 sans prise de contraste.

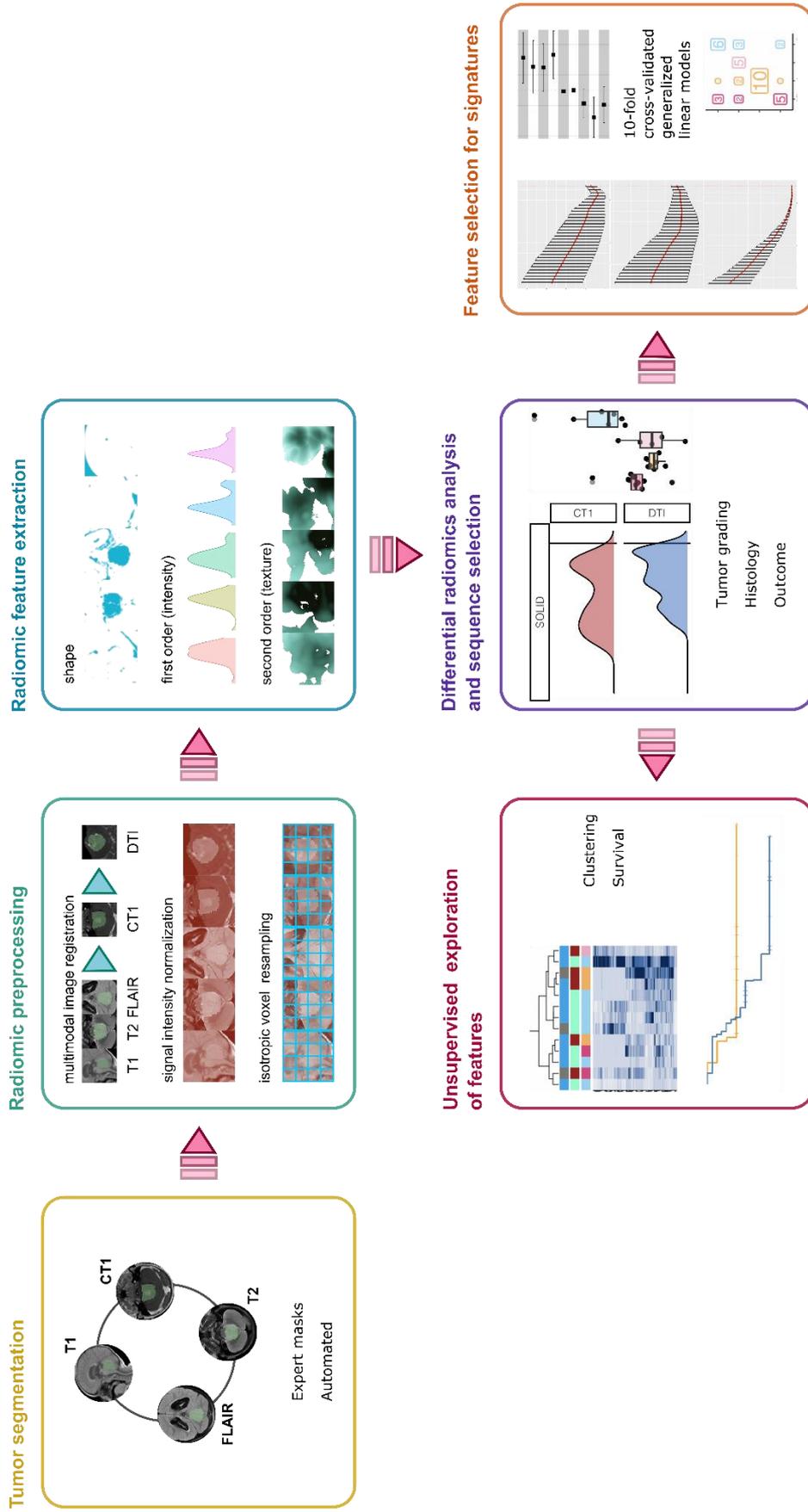


Figure 1 – Vue d'ensemble du processus de traitement et d'analyse radiomique

Le processus (*pipeline*) comprend la segmentation de la tumeur à l'aide de masques automatisés et dessinés manuellement par des experts, le prétraitement de l'image, l'extraction de paramètres radiomiques et l'analyse radiomique afin de sélectionner des paramètres capables de distinguer les tumeurs de bas et de haut grade, de classer les groupes histologiques et de prédire la survie. Ensuite, des modèles avec des signatures radiomiques ont été construits.

Tous les masques ont été dessinés manuellement par deux évaluateurs expérimentés (MD et GB). En outre, nous avons également évalué une segmentation entièrement automatisée basée sur l'algorithme HD-GLIOMA avec une précision moindre.²⁰ Nous avons émis l'hypothèse que des résultats cohérents entre les masques dessinés manuellement par des experts et ceux automatisés pourraient indiquer une robustesse des signatures radiomiques, c'est-à-dire des signatures qui sont moins influencées par les variations de prétraitement.

Extraction des paramètres radiomiques

Les paramètres radiomiques ont été extraits des masques de segmentation tumorale à l'aide du logiciel libre PyRadiomics (v3.0.1)²¹ avec les paramètres suivants (sigma : 2, 3, 4 et 5 mm ; binWidth : 6). Avant l'extraction des paramètres, les images ont été normalisées (échelle de normalisation = 100) et ré-échantillonnées en voxels isotropes de 2 mm. L'extraction des paramètres radiomiques a été effectuée dans l'espace CT1, à l'exception des mesures de diffusivité moyenne qui ont été extraites dans l'espace de diffusion natif. Pour ce faire, nous avons utilisé un recalage non linéaire entre le CT1 et l'image B0 pour transformer tous les masques dans l'espace de diffusion.

Statistiques

Nous avons effectué des statistiques descriptives de la cohorte et résumé les données sous forme de médiane (avec écart-type) ou de nombre (avec proportion). L'analyse des données radiomiques comprenait trois étapes et suivait principalement les méthodes mises en œuvre dans le package RadaR de R (Radiomics Analysis with R).²² Pour toutes les analyses, nous avons utilisé les données normalisées. Tout d'abord, nous avons effectué une analyse radiomique différentielle sur toutes les caractéristiques de chacun des deux ROIs de cinq séquences. Pour les résultats de grading (bas grade ou haut grade) et de survie à la fin de l'étude (oui ou non), nous avons utilisé l'aire sous la courbe (AUC) pour mesurer la capacité discriminative de chaque paramètre. Pour les groupes histologiques, nous avons appliqué le test de Kruskal-Wallis. La deuxième partie correspondait à un regroupement hiérarchique des paramètres radiomiques en différents clusters (à partir d'un nombre réduit de séquences) en

utilisant les corrélations de Spearman pour la matrice de distance. Les tableaux de contingence ont été comparés avec le test exact de Fisher et nous avons utilisé les courbes de Kaplan-Meier pour illustrer la survie dans les clusters. La troisième étape comprenait une sélection de paramètres basée sur des analyses linéaires avec méthode de validation croisée 10 fois (binomiale pour le classement, multinomiale pour l'histologie et de risques proportionnels de Cox pour la survie). La robustesse des signatures de paramètres a également été évaluée avec les données issues de la segmentation entièrement automatisée. Nous avons finalement construit des modèles incluant les paramètres radiomiques et les données cliniques. Ces modèles ont fait l'objet d'une sélection progressive des variables sur la base du critère d'information d'Akaike (AIC). La pertinence et la faisabilité des modèles binomiaux et multinomiaux ont été évaluées par le nombre de prédictions correctes tandis que nous avons utilisé l'indice de concordance pour les analyses de survie. Toutes les analyses ont été effectuées avec Statistics in R (v4.0.3) incluant les packages RadaR (v0.1.3.6) et glmnet (v4.1-2).

RESULTATS

Analyse radiomique différentielle

Tout d'abord, nous avons cherché à identifier les paramètres radiomiques permettant de distinguer les tumeurs de bas et de haut grade dans notre population. Nous avons appliqué une analyse ROC et utilisé l'aire sous la courbe (AUC) comme critère de sélection. Sur un total de 10670 paramètres extraits (2134 par séquence), 163 avaient une AUC supérieure à 0,9 (Figure 2 A et D, les 6 meilleurs paramètres dans le tableau supplémentaire S1). Presque tous les paramètres provenaient de deux séquences : CT1 avec 108 paramètres (66,3 %) et DTI avec 54 paramètres (33,1 %). Les parties non rehaussées de la tumeur étaient globalement plus informatives avec 141 paramètres retenus contre 22 paramètres représentant les parties rehaussées (22 paramètres). Près de deux tiers des paramètres étaient des indices de premier ordre (52 soit 31,9 %) ou des mesures dérivées de la matrice de cooccurrence en niveau de gris (46 soit 28,2 %).

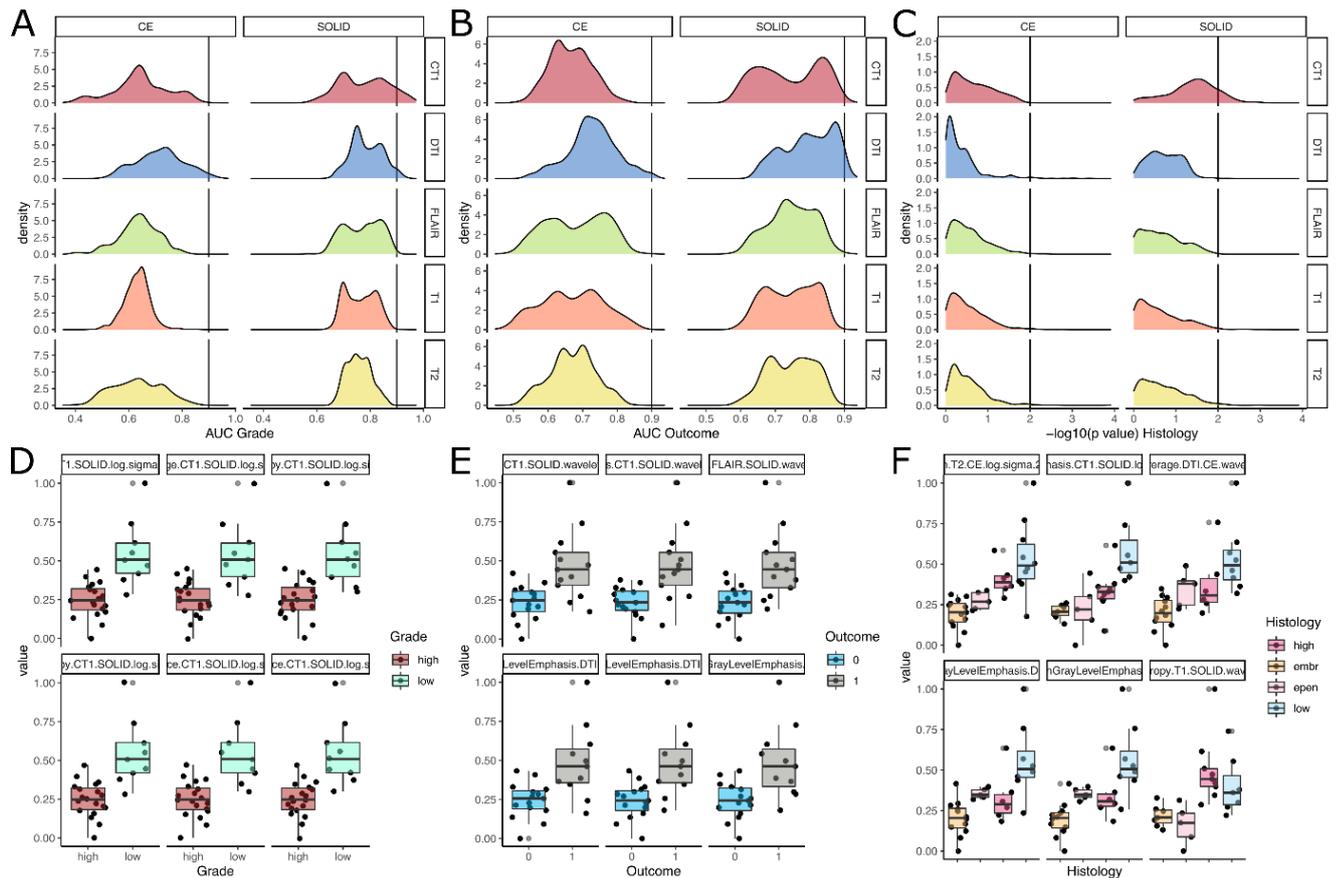


Figure 2 – Sélection des séquences : paramètres avec des capacités discriminantes

Caractéristiques des paramètres et leur capacité à séparer les tumeurs de bas et haut grade (à gauche, **A et D**), à prédire la survie (au milieu, **B et E**) et les groupes histologiques (à droite, **C et F**). Les diagrammes de densité en haut montrent les valeurs d'aire sous la courbe (AUC) de tous les paramètres pour le grading (**A**) et la survie (**B**). La ligne noire indique une bonne performance à un seuil de 0,9. Pour (**C**), le graphique de densité montre les valeurs p - $-\log_{10}$ du test de Kruskal-Wallis, les valeurs les plus élevées indiquant des valeurs p plus faibles. La ligne noire indique une valeur p de 0,001, c'est-à-dire de 2 sur l'échelle transformée.

Les boxplots du bas illustrent la distribution des valeurs normalisées pour les 6 meilleurs paramètres déterminés par l'AUC (voir les **tableaux supplémentaires S1-3** pour plus de détails sur les paramètres).

En utilisant la survie comme critère d'évaluation (Figure 2 B et E, les 6 meilleurs paramètres dans le tableau supplémentaire S2), 36 paramètres avaient une AUC supérieure à 0,9 provenant principalement de la séquence DTI (28 indices soit 77,8 %). Là encore, les paramètres extraits de parties de tumeurs non rehaussées étaient plus fréquents (25 soit 69,4 %) que ceux extraits de segments de tumeurs rehaussées (11 soit 30,6 %).

En explorant la capacité à séparer les groupes histologiques, nous avons retenu 6 paramètres ($p < 0,001$, Figure 2 C et F, tableau supplémentaire S3). Parmi ceux-ci, quatre paramètres ont été extraits de portions non rehaussées de tumeurs et deux de portions rehaussées. Sur la base de ces résultats, nous avons réduit la complexité et exclu tous les indices issus des séquences T1, T2 et FLAIR.

Exploration non supervisée des paramètres

Ensuite, nous avons effectué un regroupement hiérarchique des 4 269 paramètres restants en appliquant un algorithme de *clustering*. Les résultats sont résumés dans la figure 3 A. Sur la base de l'inspection visuelle de la *heatmap* des corrélations, nous avons décidé de définir quatre clusters (C I : 8, C II : 7, C III : 13, C IV : 12). Les clusters tendaient à différer concernant la distinction entre tumeurs de bas grade et tumeurs de haut grade ($p = 0,009$) et séparaient bien les sous-types histologiques ($p < 0,001$). La survie dans le cluster C I était plus faible que dans les autres clusters (Figure 3 B, $p < 0,001$).

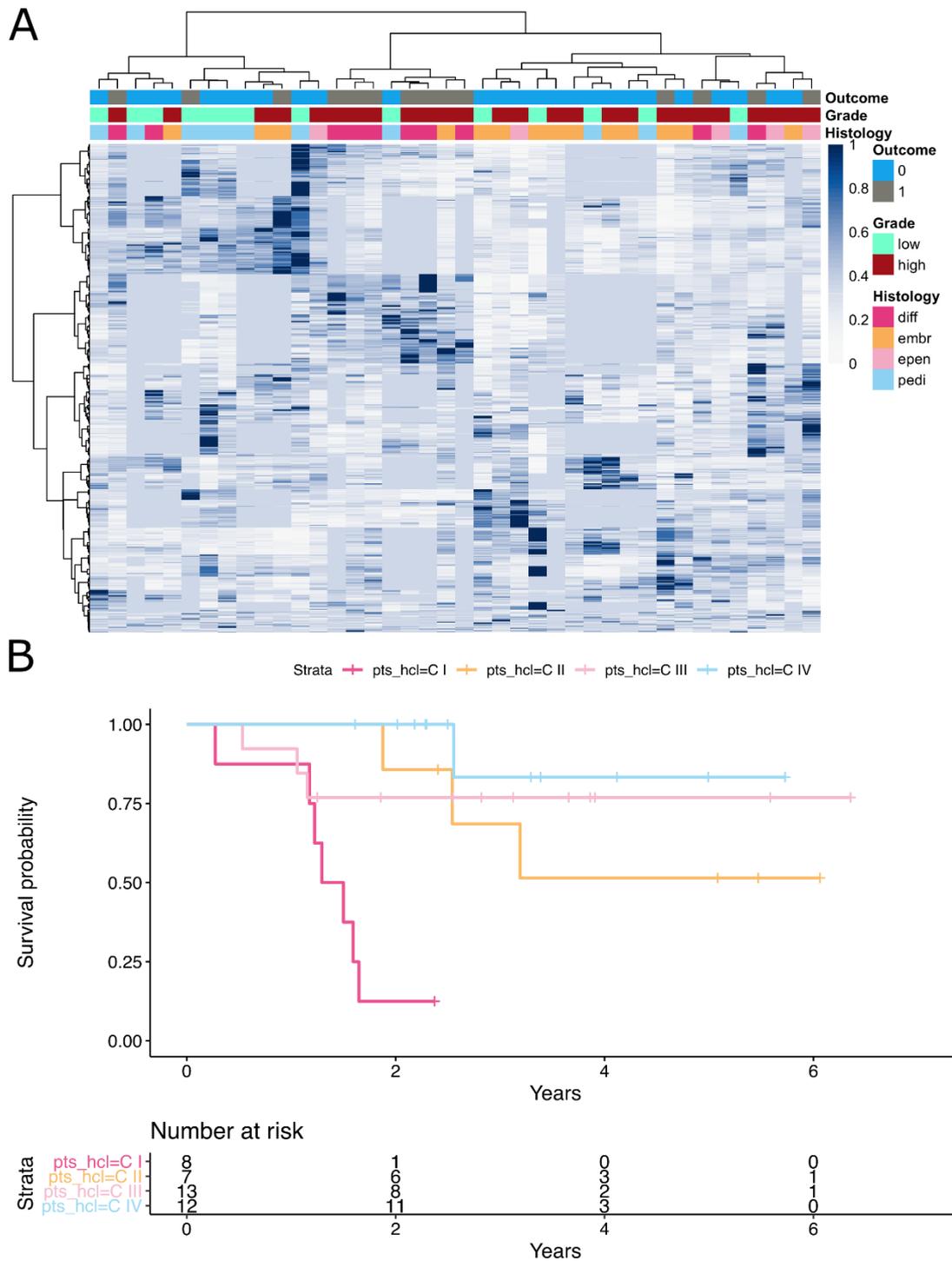


Figure 3 – Regroupement non supervisé par *clustering* des paramètres et survie

Exploration des clusters basée sur les corrélations de Spearman :

- (A)** *Heatmap* des paramètres radiomiques avec regroupement des patients (en haut) et des paramètres (à gauche). Les barres de couleur en haut indiquent une classification clinique ou histopathologique importante.
- (B)** Courbes de Kaplan-Meier illustrant la survie entre les clusters définis par les paramètres.

Sélection des paramètres pour les signatures radiomiques

Pour définir des signatures radiomiques (c'est-à-dire un ensemble d'indices radiomiques pertinents) pour le grading, l'histologie et la survie, nous avons effectué une sélection de paramètres puis une exploration de la faisabilité en les appliquant aux segmentations entièrement automatisées.

Pour la classification en tumeurs de bas et haut grade, nous avons identifié 15 paramètres (tableau supplémentaire S4). Une réduction finale du modèle par étapes - en commençant par 15 paramètres et l'âge comme variable clinique - a permis d'obtenir un modèle simplifié avec une capacité prédictive similaire (33 prédictions correctes) avec seulement quatre paramètres (tableau supplémentaire S4). Nous avons également utilisé les deux modèles pour prédire le grade en se basant sur les paramètres issus de la segmentation automatique. Dans ce cas, nous avons observé 34 gradations correctes pour le modèle complet ($p < 0,001$, figure 4 A) et 33 correctes pour le modèle réduit ($p < 0,001$, figure 4 B).

Une première signature pour les quatre groupes histologiques comprenait 24 paramètres avec une capacité modérée à prédire l'histologie sur la base des ROIs manuelles (24 classifications correctes). Après une réduction progressive des variables, le modèle final comprenait six paramètres avec presque la même capacité prédictive (22 classifications correctes, tableau supplémentaire S5). Sur la base des ROIs automatisées, une classification histologique correcte a été observée dans 27 cas dans le modèle complet ($p < 0,001$, figure 4 C) tandis que le modèle réduit a donné des résultats corrects dans 22 cas ($p = 0,006$, figure 4 D).

La survie pouvait être prédite grâce à une signature de neuf paramètres qui présentait une bonne concordance de 0,89. L'application de la signature dans l'ensemble de données des ROIs automatisées a légèrement réduit la concordance à 0,82. Enfin, nous avons combiné cette signature avec l'âge et l'histologie dans une régression de Cox et avons effectué une sélection par étapes des variables. Le modèle réduit comprenait quatre paramètres en plus de l'âge et de l'histologie (figure 4 E, tableau supplémentaire S6). Ce modèle combiné incluant les paramètres radiomiques et cliniques présentait une meilleure concordance qu'un modèle

simple incluant uniquement les variables cliniques que sont l'âge et l'histologie (0,92 contre 0,79).

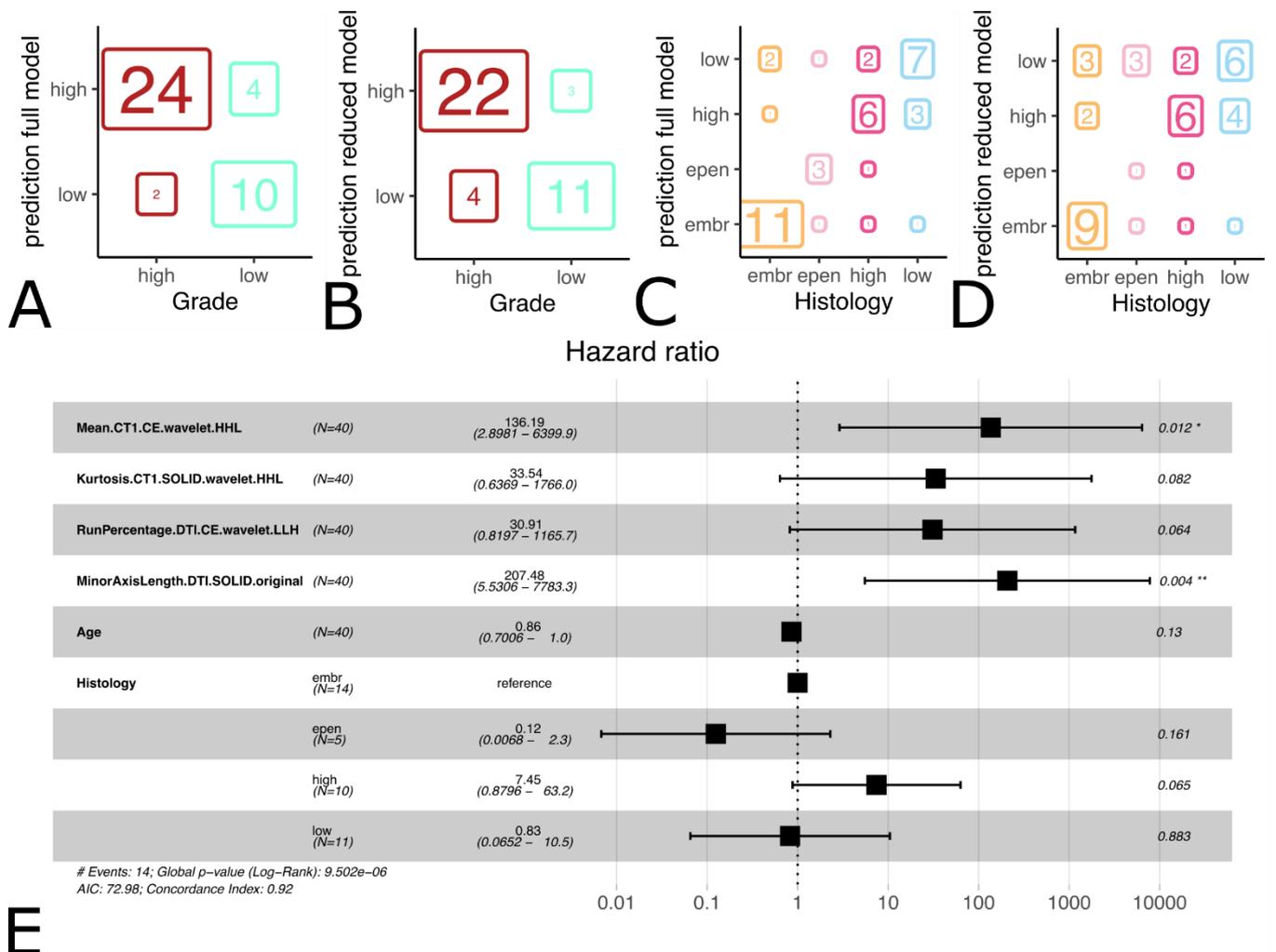


Figure 4 – Signatures radiomiques et capacités prédictives des modèles

Confrontation entre la prédiction des modèles complets et réduits utilisant les segmentations automatiques (en ordonnées) et les résultats de l'analyse anatomopathologique (en abscisses) pour le grade (**A et B**) et le groupe histologique (**C et D**).

Le diagramme (forest plot) du modèle de risque proportionnel de Cox (**E**) résume les *hazard ratios* du modèle de survie final incluant quatre paramètres radiomiques et les variables cliniques (âge et histologie).

DISCUSSION

Cette étude guidée par les données (*data-driven*) a mis en évidence plusieurs paramètres radiomiques IRM qui peuvent être utilisées pour distinguer les tumeurs de bas et de haut grade, pour séparer les groupes histologiques et pour prédire la survie dans une cohorte hétérogène de tumeurs cérébrales pédiatriques représentant la pratique clinique.

Des études radiomiques antérieures menées chez des adultes atteints de gliomes de bas et de haut grade ont indiqué que l'extraction de paramètres de plusieurs séquences IRM améliorerait de manière significative la performance de prédiction des grades de gliomes²³ et de la survie des patients.²⁴ Dans cette étude, nous avons extrait des paramètres radiomiques de quatre séquences IRM conventionnelles (T1, T2, FLAIR et CT1) et de la DTI utilisées dans les examens préopératoires de routine avant d'effectuer des analyses statistiques. Cependant, nos résultats ont montré que les paramètres les plus significatifs (avec une AUC supérieure à 0,9) ont été extraits de deux séquences seulement : les cartes ADC générées à partir de l'imagerie de tenseur de diffusion et l'imagerie pondérée en T1 avec injection de gadolinium. Ces résultats sont conformes à des études antérieures montrant que les paramètres des séquences d'IRM de diffusion étaient plus performants pour le diagnostic du type de tumeur que les caractéristiques texturales dérivées de l'imagerie conventionnelle.^{12,15} Il convient de noter qu'ici, les parties non rehaussées de la tumeur ont fourni à chaque fois plus d'informations discriminantes que les parties rehaussées. Alors que le rehaussement sur les séquences injectées est généralement associé à l'agressivité de la tumeur chez les adultes, les tumeurs cérébrales chez les enfants peuvent être des exceptions. Ainsi, il a été rapporté que 89 % des tumeurs de bas grade (principalement l'astrocytome pilocytique) présentent un rehaussement.²⁵

Après une exploration non supervisée des paramètres de ces deux séquences, nous avons défini différentes signatures radiomiques pour prédire le grade, les groupes histologiques et la survie. Presque tous les paramètres sélectionnés étaient soit des indices statistiques de premier ordre utilisant la distribution de l'intensité de l'image, soit des indices

statistiques de second ordre (caractéristiques texturales) tels que la matrice de co-occurrence des niveaux de gris ou la matrice de longueur des plages de niveaux de gris. Les caractéristiques texturales représentant les relations statistiques entre les niveaux d'intensité des pixels voisins sont connues pour quantifier l'hétérogénéité intratumorale.⁶ Des études antérieures ont montré que les caractéristiques texturales de l'IRM sont capables de déterminer le grade du gliome^{23,26} et de séparer les tumeurs principales de la fosse postérieure^{8,9} et qu'elles peuvent être utilisées comme marqueurs prédictifs de la survie globale des gliomes diffus de la ligne médiane chez l'enfant.²⁷ Néanmoins, peu d'études se sont intéressées aux mécanismes sous-jacents et la signification biologique de chaque caractéristique radiomique reste obscure.

Ensuite, plusieurs modèles utilisant des paramètres sélectionnés ont été construits pour classer les tumeurs en bas ou haut grade et en quatre groupes histologiques différents. La plus grande précision pour le grading des tumeurs a été obtenue avec 15 paramètres extraits de ROIs automatisées (85%). En ce qui concerne l'histologie des tumeurs, le meilleur modèle prédictif obtenu avec 24 paramètres extraits de ROIs automatisées a révélé une précision plus faible (67,5%). La précision diagnostique n'est pas aussi élevée que celle observée dans la littérature. Dans une analyse des caractéristiques texturales sur des séquences T1 et T2, Fetit et al⁹ ont trouvé une précision de classification de 72% pour les principales tumeurs de la fosse postérieure. Récemment, Novak et al¹⁵ ont rapporté un taux global de classification de 85 % basé sur les mesures de l'histogramme ADC, également pour les tumeurs de la fosse postérieure. Contrairement à la plupart des études précédentes, la nôtre est basée sur une cohorte hétérogène proche des données épidémiologiques²⁸ : outre des tumeurs différentes en termes de localisation et d'histologie, nous avons utilisé des données provenant de différentes IRM (champ magnétique de 1,5 et 3T) et de différents protocoles d'acquisition. Cependant, notre objectif était d'identifier les paramètres radiomiques diagnostiques qui étaient préservés malgré l'hétérogénéité des données d'image.

Enfin, nous avons développé un modèle multiparamétrique incorporant quatre paramètres radiomiques et des variables cliniques incluant l'âge et l'histologie pour prédire la survie globale. Il a fourni une meilleure valeur de précision par rapport à un modèle simple incluant uniquement les paramètres cliniques âge et histologie. Ces dernières années, de nombreuses études ont déjà évalué et démontré la valeur pronostique des modèles radiomiques pour améliorer la prédiction de la survie dans des cohortes sélectives de médulloblastomes¹⁶, de gliomes infiltrants du tronc cérébral¹⁷, de gliomes de bas grade²⁹ et de glioblastomes.^{24,30}

Il est intéressant de noter que les performances de classification des tumeurs dans cette étude étaient similaires que ce soit en utilisant des segmentations automatisées ou des segmentations dessinées manuellement par des experts. Cela corrobore le fait que les paramètres radiomiques sont globalement stables malgré les variations de la segmentation.³¹ Pour garantir la fiabilité de nos caractéristiques quantitatives d'imagerie, nous avons effectué un prétraitement des images en trois étapes, conformément aux recommandations des études radiomiques : rééchantillonnage en voxels isotropes constants, normalisation de l'intensité dans la région segmentée et discrétisation de l'intensité avec une largeur de bande fixe.^{32,33} En outre, les paramètres radiomiques extraits à l'aide du logiciel libre PyRadiomics sont conformes aux définitions standardisées proposées par l'Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI).³⁴

Limites : Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, le nombre relativement faible de patients inclus dans la cohorte par rapport au grand nombre de paramètres extraits dans une approche radiomique pourrait entraîner des problèmes de surapprentissage ou *overfitting* et créer des faux positifs. Un échantillon de plus grande taille permettrait d'améliorer les performances des modèles prédictifs. Deuxièmement, la robustesse des paramètres et des signatures a été testée en utilisant une validation croisée 10 fois, ce qui est moins idéal qu'une validation avec une cohorte externe. Ils doivent être testés prospectivement sur des données indépendantes avant de généraliser les résultats. Troisièmement, les techniques d'IRM

avancées telles que la spectroscopie par résonance magnétique et l'imagerie de perfusion (dynamic susceptibility contrast DSC et arterial spin labeling ASL) n'ont pas été incluses malgré leur grande précision diagnostique pour la classification des tumeurs pédiatriques.³⁵⁻³⁷

La faisabilité de l'ajout de cartes de volume sanguin cérébral provenant de la perfusion DSC dans un modèle radiomique a été rapportée en particulier dans les glioblastomes²⁴ mais nous nous sommes spécifiquement concentrés sur les protocoles d'IRM consensuels car les paramètres d'imagerie de perfusion de premier passage ne sont pas standardisés. Quatrièmement, aucune analyse approfondie de la génétique des tumeurs ou des sous-types moléculaires n'a été réalisée en raison des limites de la puissance statistique.

Implications dans la prise en charge des patients : Comme les modèles développés dans cette étude sont basés sur des protocoles d'IRM cérébrales de routine, aucune séquence ou réglage technique supplémentaire n'est nécessaire pour améliorer l'efficacité de la procédure de diagnostic. Une plus grande précision dans la prédiction des grades et éventuellement des types histologiques des tumeurs en préopératoire permettrait de mieux planifier l'étendue de la résection chirurgicale et de mieux guider le traitement.

CONCLUSION

Cette étude évalue la faisabilité de l'utilisation d'une approche radiomique basée sur des IRM multiparamétriques dans une cohorte hétérogène de tumeurs cérébrales pédiatriques avec une segmentation manuelle et automatisée. En appliquant une analyse guidée par les données, nous avons trouvé des paramètres d'intensité et de texture qui ont permis une bonne différenciation entre les tumeurs de bas et de haut grade, une corrélation modérée avec les types histologiques et une meilleure prédiction des résultats de survie. De futures recherches sont nécessaires pour comprendre leur signification biologique et évaluer leur utilisation potentielle comme biomarqueurs non invasifs en clinique.

REFERENCES

1. Legler JM, Ries LAG, Smith MA, et al. Brain and Other Central Nervous System Cancers: Recent Trends in Incidence and Mortality. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 1999;91:1382–90.
2. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood—a review. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2004;199:118–31.
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology* 2021;23:1231–51.
4. Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging* 2012;30:1234–48.
5. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016;278:563–77.
6. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:749–62.
7. Orphanidou-Vlachou E, Vlachos N, Davies NP, et al. Texture analysis of T_1 - and T_2 -weighted MR images and use of probabilistic neural network to discriminate posterior fossa tumours in children: discrimination of paediatric brain tumours by MR image texture analysis. *NMR Biomed* 2014;27:632–9.
8. Fetit AE, Novak J, Peet AC, et al. Three-dimensional textural features of conventional MRI improve diagnostic classification of childhood brain tumours: 3D TA of MRI to improve classification of childhood brain tumours. *NMR Biomed* 2015;28:1174–84.
9. Fetit AE, Novak J, Rodriguez D, et al. Radiomics in paediatric neuro-oncology: A multicentre study on MRI texture analysis. *NMR in Biomedicine* 2018;31:e3781.
10. Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, et al. Evaluating Pediatric Brain Tumor Cellularity with Diffusion-Tensor Imaging. *American Journal of Roentgenology* 2001;177:449–54.
11. Schneider JF, Confort-Gouny S, Viola A, et al. Multiparametric differentiation of posterior fossa tumors in children using diffusion-weighted imaging and short echo-time 1H-MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1390–8.
12. Rodriguez Gutierrez D, Awwad A, Meijer L, et al. Metrics and Textural Features of MRI Diffusion to Improve Classification of Pediatric Posterior Fossa Tumors. *American Journal of Neuroradiology* 2014;35:1009–15.
13. Zitouni S, Koc G, Doganay S, et al. Apparent diffusion coefficient in differentiation of pediatric posterior fossa tumors. *Jpn J Radiol* 2017;35:448–53.
14. Bull JG, Saunders DE, Clark CA. Discrimination of paediatric brain tumours using apparent diffusion coefficient histograms. *Eur Radiol* 2012;22:447–57.
15. Novak J, Zarinabad N, Rose H, et al. Classification of paediatric brain tumours by diffusion weighted imaging and machine learning. *Sci Rep* 2021;11:2987.

16. Yan J, Zhang S, Li KK-W, et al. Incremental prognostic value and underlying biological pathways of radiomics patterns in medulloblastoma. *EBioMedicine* 2020;61:103093.
17. Tam LT, Yeom KW, Wright JN, et al. MRI-based radiomics for prognosis of pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: an international study. *Neuro-Oncology Advances* 2021;3:vdab042.
18. Zhou M, Scott J, Chaudhury B, et al. Radiomics in Brain Tumor: Image Assessment, Quantitative Feature Descriptors, and Machine-Learning Approaches. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39:208–16.
19. Beig N, Bera K, Tiwari P. Introduction to radiomics and radiogenomics in neuro-oncology: implications and challenges. *Neuro-Oncology Advances* 2020;2:iv3–14.
20. Draï M, Brun G, Girard N, et al. What we can learn from adults: Usability of two AI algorithms for Brain and tumor segmentation in a pediatric population. In: *ISMRM*; 2021:3263.
21. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res* 2017;77:e104–7.
22. Benelli M, Barucci A, Zoppetti N, et al. Comprehensive Analysis of Radiomic Datasets by RadAR. *Cancer Res* 2020;80:3170–4.
23. Tian Q, Yan L-F, Zhang X, et al. Radiomics strategy for glioma grading using texture features from multiparametric MRI: Radiomics Approach for Glioma Grading. *J Magn Reson Imaging* 2018;48:1518–28.
24. Park JE, Kim HS, Jo Y, et al. Radiomics prognostication model in glioblastoma using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Sci Rep* 2020;10:4250.
25. Porto L, Jurcoane A, Schwabe D, et al. Conventional magnetic resonance imaging in the differentiation between high and low-grade brain tumours in paediatric patients. *European Journal of Paediatric Neurology* 2014;18:25–9.
26. Skogen K, Schulz A, Dormagen JB, et al. Diagnostic performance of texture analysis on MRI in grading cerebral gliomas. *European Journal of Radiology* 2016;85:824–9.
27. Szychoł E, Youssef A, Ganeshan B, et al. Predicting outcome in childhood diffuse midline gliomas using magnetic resonance imaging based texture analysis. *Journal of Neuroradiology* 2021;48:243–7.
28. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol* 2009;92:87–98.
29. Choi YS, Ahn SS, Chang JH, et al. Machine learning and radiomic phenotyping of lower grade gliomas: improving survival prediction. *Eur Radiol* 2020;30:3834–42.
30. Kickingreder P, Neuberger U, Bonekamp D, et al. Radiomic subtyping improves disease stratification beyond key molecular, clinical, and standard imaging characteristics in patients with glioblastoma. *Neuro-Oncology* 2018;20:848–57.
31. Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, et al. Robust Radiomics Feature Quantification Using Semiautomatic Volumetric Segmentation. Woloschak GE, ed. *PLoS ONE* 2014;9:e102107.

32. Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol* 2016;61:R150–66.
33. Um H, Tixier F, Bermudez D, et al. Impact of image preprocessing on the scanner dependence of multi-parametric MRI radiomic features and covariate shift in multi-institutional glioblastoma datasets. *Phys Med Biol* 2019;64:165011.
34. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology* 2020;295:328–38.
35. Vicente J, Fuster-Garcia E, Tortajada S, et al. Accurate classification of childhood brain tumours by in vivo ¹H MRS – A multi-centre study. *European Journal of Cancer* 2013;49:658–67.
36. Koob M, Girard N, Ghattas B, et al. The diagnostic accuracy of multiparametric MRI to determine pediatric brain tumor grades and types. *J Neurooncol* 2016;127:345–53.
37. Testud B, Brun G, Varoquaux A, et al. Perfusion-weighted techniques in MRI grading of pediatric cerebral tumors: efficiency of dynamic susceptibility contrast and arterial spin labeling. *Neuroradiology* 2021;63:1353–66.

Matériel supplémentaire

Tableau S1 – Analyse radiomique différentielle : Top 6 des paramètres pour le grading

Paramètre	Type d'image	Type de paramètre	Définition du paramètre	AUC
Contrast	CT1.SOLID.log.sigma.5.0.m m.3D	grey_level_co- occurrence_matrix	Une mesure de la variation locale de l'intensité, favorisant les valeurs éloignées de la diagonale $i=j$. Une valeur plus grande est corrélée à une plus grande disparité des valeurs d'intensité entre les voxels voisins.	0,97
DifferenceVariance	CT1.SOLID.log.sigma.5.0.m m.3D	grey_level_co- occurrence_matrix	Une mesure de l'hétérogénéité qui accorde une pondération plus élevée aux paires de niveaux d'intensité différents qui s'écartent davantage de la moyenne.	0,97
DifferenceEntropy	CT1.SOLID.log.sigma.5.0.m m.3D	grey_level_co- occurrence_matrix	Une mesure du caractère aléatoire/variable des différences de valeurs d'intensité de voxels voisins.	0,97
DifferenceVariance	CT1.SOLID.log.sigma.4.0.m m.3D	grey_level_co- occurrence_matrix	Une mesure de l'hétérogénéité qui accorde une pondération plus élevée aux paires de niveaux d'intensité différents qui s'écartent davantage de la moyenne.	0,97
DifferenceEntropy	CT1.SOLID.log.sigma.4.0.m m.3D	grey_level_co- occurrence_matrix	Une mesure du caractère aléatoire/variable des différences de valeurs d'intensité de voxels voisins.	0,96
DifferenceAverage	CT1.SOLID.log.sigma.5.0.m m.3D	grey_level_co- occurrence_matrix	Mesure la relation entre les occurrences de paires de voxels ayant des valeurs d'intensité similaires et les occurrences de paires de voxels ayant des valeurs d'intensité différentes.	0,96

Tableau S2 – Analyse radiomique différentielle : Top 6 des paramètres pour prédire la survie globale

Paramètre	Type d'image	Type de paramètre	Définition du paramètre	AUC
LargeAreaHighGray LevelEmphasis	DT1.SOLID.wavelet.LLH	grey_level_size_zone_matri x	Mesure la proportion dans l'image de la distribution conjointe des zones de plus grande taille avec des valeurs de niveau de gris plus élevées.	0,94
LargeDependenceH ighGrayLevelEmph asis	DT1.SOLID.wavelet.HLL	grey_level_dependence_ma trix	Mesure la distribution conjointe de la dépendance avec des valeurs de niveau de gris plus élevées.	0,93
LargeAreaHighGray LevelEmphasis	DT1.SOLID.wavelet.HLL	grey_level_size_zone_matri x	Mesure la proportion dans l'image de la distribution conjointe des zones de plus grande taille avec des valeurs de niveau de gris plus élevées.	0,93
Kurtosis	CT1.SOLID.wavelet.HHL	first_order_statistics	Mesure de la pente de la distribution des valeurs dans le ROI de l'image. Un aplatissement plus élevé signifie que la majorité de la distribution est concentrée vers la ou les queues plutôt que vers la moyenne. Un aplatissement plus faible implique l'inverse : la majorité de la distribution est concentrée vers un pic proche de la valeur moyenne.	0,92
Kurtosis	FLAIR.SOLID.wavelet.HHH	first_order_statistics	Mesure de la pente de la distribution des valeurs dans le ROI de l'image. Un aplatissement plus élevé signifie que la majorité de la distribution est concentrée vers la ou les queues plutôt que vers la moyenne. Un aplatissement plus faible implique l'inverse : la majorité de la distribution est concentrée vers un pic proche de la valeur moyenne.	0,92
Idmn	CT1.SOLID.wavelet.HHL	grey_level_co- occurrence_matrix	L'Inverse Difference Moment Normalized (IDMN) est une mesure de l'homogénéité locale d'une image.	0,92

Tableau S3 – Analyse radiomique différentielle : Top 6 des paramètres pour prédire le groupe histologique

Paramètre	Type d'image	Type de paramètre	Définition du paramètre
Correlation	T2.CE.log.sigma.2.0.mm.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	Est une valeur comprise entre 0 (non corrélé) et 1 (parfaitement corrélé) montrant la dépendance linéaire des valeurs de niveau de gris à leurs voxels respectifs dans le GLCM.
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LLL	grey_level_dependence_matrix	Mesure la distribution conjointe de la dépendance avec des valeurs de niveau de gris plus élevées.
SumEntropy	T1.SOLID.wavelet.LLL	grey_level_co-occurrence_matrix	Une somme des différences de valeurs d'intensité des voxels voisins.
HighGrayLevelEmphasis	CT1.SOLID.log.sigma.5.0.mm.3D	grey_level_dependence_matrix	Mesure la distribution des valeurs de niveau de gris les plus élevées, une valeur plus élevée indiquant une plus grande concentration de valeurs de niveau de gris élevées dans l'image.
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LLL	grey_level_size_zone_matrix	Mesure la proportion dans l'image de la distribution conjointe des zones de plus grande taille avec des valeurs de niveau de gris plus élevées.
JointAverage	DTI.CE.wavelet.LLL	grey_level_co-occurrence_matrix	Renvoie l'intensité moyenne du niveau de gris de la distribution.

Tableau S4 – Signatures radiomiques pour le grading tumoral

Paramètre	Type d'image	Type de paramètre	Définition du paramètre	Remained in the reduced model
Correlation	CT1.CE.wavelet.LLH	grey_level_co-occurrence_matrix	Est une valeur comprise entre 0 (non corrélé) et 1 (parfaitement corrélé) montrant la dépendance linéaire des valeurs de niveau de gris à leurs voxels respectifs dans le GLCM.	YES
JointAverage	DTI.CE.wavelet.LLL	grey_level_co-occurrence_matrix	Renvoie l'intensité moyenne du niveau de gris de la distribution.	YES
Mean	DTI.SOLID.wavelet.LLL	first_order_statistics	L'intensité moyenne du niveau de gris dans la ROI.	YES
Minimum	DTI.SOLID.log.sigma.2.0.mm.3D	first_order_statistics	Niveau de gris minimum dans la ROI	YES
Correlation	DTI.CE.log.sigma.2.0.mm.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	Est une valeur comprise entre 0 (non corrélé) et 1 (parfaitement corrélé) montrant la dépendance linéaire des valeurs de niveau de gris à leurs voxels respectifs dans le GLCM.	
Correlation	DTI.CE.original	grey_level_co-occurrence_matrix	Est une valeur comprise entre 0 (non corrélé) et 1 (parfaitement corrélé) montrant la dépendance linéaire des valeurs de niveau de gris à leurs voxels respectifs dans le GLCM.	
DifferenceVariance	CT1.SOLID.log.sigma.4.0.mm.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	Une mesure de l'hétérogénéité qui accorde une pondération plus élevée aux paires de niveaux d'intensité différents qui s'écartent davantage de la moyenne.	
Idmn	DTI.CE.wavelet.HHL	grey_level_co-occurrence_matrix	L'Inverse Difference Moment Normalized (IDMN) est une mesure de l'homogénéité locale d'une image.	
InterquartileRange	CT1.SOLID.wavelet.HLL	first_order_statistics	P75-P25 ; P25 et P75 sont respectivement le 25e et le 75e percentile de la matrice d'images.	
InverseVariance	CT1.CE.log.sigma.5.0.mm.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	Evalue les variations d'intensité des voxels proches les uns des autres et quantifie donc un autre aspect de l'homogénéité.	

LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LLH	grey_level_size_zone_matrix	Mesure la proportion dans l'image de la distribution conjointe des zones de plus grande taille avec des valeurs de niveau de gris plus faibles.	
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LL	grey_level_dependence_matrix	Mesure la distribution conjointe de la dépendance avec des valeurs de niveau de gris plus élevées.	
Median	DTI.CE.wavelet.HL	first_order_statistics	L'intensité médiane dans la ROI.	
Skewness	DTI.CE.wavelet.HL	first_order_statistics	Mesure l'asymétrie de la distribution des valeurs autour de la valeur moyenne. Selon l'endroit où la queue est allongée et où la majorité de la distribution est concentrée, cette valeur peut être positive ou négative.	
SumSquares	CT1.SOLID.log.sig.ma.5.0.mm.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	Une mesure de la distribution des paires de niveaux d'intensité voisins autour du niveau d'intensité moyen dans le GLCM.	

Tableau S5 – Signatures radiomiques pour les groupes histologiques

Paramètre	Type d'image	Type de paramètre	Définition du paramètre	Remained in the reduced model
Correlation	CT1.CE.wavelet.HH	grey_level_co-occurrence_matrix	Est une valeur comprise entre 0 (non corrélé) et 1 (parfaitement corrélé) montrant la dépendance linéaire des valeurs de niveau de gris à leurs voxels respectifs dans le GLCM.	YES
DifferenceVariance	CT1.SOLID.log.sig.ma.5.0.mm.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	Une mesure de l'hétérogénéité qui accorde une pondération plus élevée aux paires de niveaux d'intensité différents qui s'écartent davantage de la moyenne.	YES
Idmn	CT1.SOLID.original	grey_level_co-occurrence_matrix	L'Inverse Difference Moment Normalized (IDMN) est une mesure de l'homogénéité locale d'une image..	YES
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LL	grey_level_dependence_matrix	Large Dependence Low Gray Level Emphasis (LDLGLE)	YES
Skewness	DTI.CE.wavelet.HLL	first_order_statistics	Mesure l'asymétrie de la distribution des valeurs autour de la valeur moyenne. Selon l'endroit où la queue est allongée et où la majorité de la distribution est concentrée, cette valeur peut être positive ou négative.	YES
Skewness	CT1.CE.wavelet.HLL	first_order_statistics	Mesure l'asymétrie de la distribution des valeurs autour de la valeur moyenne. Selon l'endroit où la queue est allongée et où la majorité de la distribution est concentrée, cette valeur peut être positive ou négative.	YES
Entropy	CT1.SOLID.wavelet.LLL	first_order_statistics	Spécifie l'incertitude/le caractère aléatoire des valeurs de l'image. Il mesure la quantité moyenne d'informations nécessaires pour coder les valeurs de l'image.	
Idn	CT1.SOLID.wavelet.HLL	grey_level_co-occurrence_matrix	L'Inverse Difference Normalized est une autre mesure de l'homogénéité locale d'une image. Contrairement à l'Homogénéité ¹ , IDN normalise la différence entre les valeurs d'intensité voisines en la divisant par le nombre total de valeurs d'intensité discrètes.	
Kurtosis	CT1.SOLID.wavelet.LHL	first_order_statistics	Mesure de la pente de la distribution des valeurs dans le ROI de l'image. Un aplatissement plus élevé signifie que la majorité de la distribution est concentrée vers la ou les queues plutôt que vers la moyenne. Un aplatissement plus faible implique l'inverse : la majorité de la distribution est concentrée vers un pic proche de la valeur moyenne.	
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LL	grey_level_size_zone_matrix	Mesure la proportion dans l'image de la distribution conjointe des zones de plus grande taille avec des valeurs de niveau de gris plus élevées.	
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	DTI.SOLID.wavelet.HLL	grey_level_size_zone_matrix	Mesure la proportion dans l'image de la distribution conjointe des zones de plus grande taille avec des valeurs de niveau de gris plus élevées.	
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LL	grey_level_dependence_matrix	Mesure la distribution conjointe de la dépendance avec des valeurs de niveau de gris plus élevées.	
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	DTI.CE.original	grey_level_dependence_matrix	Large Dependence Low Gray Level Emphasis (LDLGLE)	

LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	DTI.SOLID.original	grey_level_dependence_matrix	Large Dependence Low Gray Level Emphasis (LDLGLE)	
-------------------------------------	--------------------	------------------------------	---	--

Tableau S6 – Signatures radiomiques pour prédire la survie globale

Paramètre	Type d'image	Type de paramètre	Définition du paramètre	Remained in the reduced model
Kurtosis	CT1.SOLID.wavelet.HHL	first_order_statistics	Mesure de la pente de la distribution des valeurs dans le ROI de l'image. Un aplatissement plus élevé signifie que la majorité de la distribution est concentrée vers la ou les queues plutôt que vers la moyenne. Un aplatissement plus faible implique l'inverse : la majorité de la distribution est concentrée vers un pic proche de la valeur moyenne.	YES
Mean	CT1.CE.wavelet.HHL	first_order_statistics	L'intensité moyenne du niveau de gris dans la ROI.	YES
MinorAxisLength	DTI.SOLID.original	first_order_shape	la longueur du deuxième plus grand axe de l'ellipsoïde entourant le ROI. Elle est calculée en utilisant la plus grande composante principale lambda mineure. L'analyse en composantes principales est effectuée en utilisant les coordonnées physiques des centres des voxels définissant la ROI. Elle prend donc en compte l'espacement, mais n'utilise pas le maillage de la forme.	YES
RunPercentage	DTI.CE.wavelet.LLH	grey_level_run_length_matrix	Mesure la finesse de la texture en prenant le rapport entre le nombre de courses et le nombre de voxels dans la ROI. Les valeurs sont comprises entre $N_p \leq RP \leq 1$, les valeurs les plus élevées indiquant qu'une plus grande partie de la ROI est constituée de courts passages (ce qui indique une texture plus fine). N_p est le nombre de voxels dans l'image.	YES
Correlation	CT1.CE.wavelet.HHL	grey_level_co-occurrence_matrix	Est une valeur comprise entre 0 (non corrélé) et 1 (parfaitement corrélé) montrant la dépendance linéaire des valeurs de niveau de gris à leurs voxels respectifs dans le GLCM.	
Idmn	CT1.SOLID.wavelet.HHL	grey_level_co-occurrence_matrix	L'Inverse Difference Moment Normalized (IDMN) est une mesure de l'homogénéité locale d'une image.	
Idn	DTI.SOLID.log.sigma.3.0.mm.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	L'Inverse Difference Normalized est une autre mesure de l'homogénéité locale d'une image. Contrairement à l'Homogénéité ¹ , IDN normalise la différence entre les valeurs d'intensité voisines en la divisant par le nombre total de valeurs d'intensité discrètes.	
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	DTI.SOLID.wavelet.HLL	grey_level_size_zone_matrix	Mesure la proportion dans l'image de la distribution conjointe des zones de plus grande taille avec des valeurs de niveau de gris plus élevées.	
RunPercentage	DTI.CE.wavelet.HLH	grey_level_run_length_matrix	Mesure la finesse de la texture en prenant le rapport entre le nombre de courses et le nombre de voxels dans la ROI. Les valeurs sont comprises entre $N_p \leq RP \leq 1$, les valeurs les plus élevées indiquant qu'une plus grande partie de la ROI est constituée de courts passages (ce qui indique une texture plus fine). N_p est le nombre de voxels dans l'image.	

PARTIE 3

Thèse article – Original research

Feasibility of a MRI radiomics approach for the prediction of grade, histological type, and survival in pediatric brain tumors

Title page

Feasibility of a MRI radiomics approach for the prediction of grade, histological type, and survival in pediatric brain tumors

Sivadji Vingadassalom¹, Benoit Testud^{1,2,3}, Maxime Draï¹, Gilles Brun¹, Jean-Francois Hak^{1,4,5}, Romain Appay^{6,7}, Didier Scavarda^{8,9}, Nadine Girard^{1,2}, Jan-Patrick Stellmann^{1,2,3}

Affiliations :

¹ APHM La Timone, Department of diagnostic and interventional neuroradiology, Marseille, France

² Aix-Marseille University, CNRS, CRMBM, UMR 7339, Marseille, France

³ APHM La Timone, CEMEREM, Marseille, France

⁴ Aix-Marseille University, LIIE, Marseille, France

⁵ Aix-Marseille University, CERIMED, Marseille, France

⁶ APHM La Timone, Department of pathology and neuropathology, Marseille, France

⁷ Aix-Marseille University, CNRS, INP, Inst Neurophysiopathol, Marseille, France

⁸ APHM La Timone, Department of pediatric neurosurgery, Marseille, France

⁹ Aix Marseille University, Inserm, INS, Institute Neurosciences Systems, Marseille, France

Corresponding author :

Sivadji VINGADASSALOM

ORCID : 0000-0002-8222-5187

Mail : sivadji.vingadassalom@ap-hm.fr

Street address: APHM La Timone, Department of diagnostic and interventional neuroradiology, 264 Saint Pierre Street, 13385 Marseille CEDEX 05, France

Phone: +33782782893

Funding information: There was no specific funding for this study.

Manuscript Type: Original Research

Being submitted to the American Journal of Neuroradiology

ABSTRACT

Background and purpose: Qualitative assessment of MR imaging stills shows limitations in pediatric brain tumors initial characterization due to great histological variability. Our goal was to assess a radiomics approach for classifying tumor grades and types and predicting survival in a heterogeneous pediatric brain tumors cohort.

Material and methods: This retrospective study evaluated preoperative MRI in 40 children with newly diagnosed brain tumors. Images were acquired with different MRI systems and included conventional sequences (T1, T2, FLAIR, contrast-enhanced T1) and diffusion-weighted imaging. After manual and fully automated segmentation, radiomic features were extracted and tested through a stepwise analysis with Receiver Operating Characteristic (ROC) statistics, then a hierarchical clustering algorithm and a feature selection based on 10-fold cross-validated linear analysis. Models were thus built including the feature signatures and clinical parameters.

Results: From a total of 10670 extracted features, those obtained from diffusion imaging and contrast-enhanced T1 revealed superior performance in both classifying tumor grades and types and in predicting survival. Selected features were either first-order statistics or textural features such as grey level co-occurrence matrix or grey level run-length matrix. They were used to define radiomic signatures that provided good discrimination between low- and high-grade tumors and moderate correlation to histological types with an accuracy of 85 and 67,5% respectively. A model including radiomic features with age and histology outperformed the clinical-only model for survival outcome (concordance of 0.92 vs. 0.79).

Conclusion: Applying a radiomics approach to routine MR images in an unselected cohort of pediatric brain tumors is feasible and could help to a better initial tumor characterization.

Abbreviations: AUC = area under the ROC curve; CT1 = T1-weighted contrast-enhanced imaging, ROC = receiver operating characteristic

INTRODUCTION

Brain tumors are the most common solid cancers in children, representing more than 20% of all childhood cancers,¹ and are also the largest cause of death from cancer in this age group.² In order to use the most suitable surgery and drug-based therapy, a brain tumor must be categorized as one of a wide range of types, as per the classification defined by the World Health Organization (WHO).³ MRI is the most important imaging technique for the visualisation and characterization of children brain tumors. However, histopathological examination of tissue samples obtained through either surgical biopsy or tumor resection is still the current gold standard. Indeed, differentiating grades and histological main types of brain tumors using only qualitative assessment of MRI is challenging due to overlapping radiological characteristics. Nevertheless, early prognostic estimation and grading based on imaging remains essential for patient and parents counselling already before biopsy or surgery.

Radiomics is an emerging approach which involves the extraction of a large number of quantitative features from images, such as morphologic features (shape and volume), intensity features (first-order) and textural features (second-order), to assess the entire tumor phenotype⁴⁻⁶. In particular, texture analysis has been successfully applied to diagnostic classification of common posterior fossa tumors in children using features extracted from conventional T1- and T2-weighted images⁷⁻⁹.

Besides, pediatric brain tumors are known to display distinct morphologic characteristics on diffusion-weighted imaging (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) values inversely correlated with tumor cellularity^{10,11}. Some studies based only on ADC values found high sensitivity and specificity to classify main histological types of pediatric posterior fossa tumors^{12,13} but others showed limitations to discriminate medulloblastomas and ependymomas¹⁴ or medulloblastomas and atypical teratoid/rhabdoid tumors.¹⁵ Recently, some studies investigated radiomics signatures for predicting survival in selected cohort of medulloblastomas¹⁶ and diffuse intrinsic pontine gliomas¹⁷ and validated models which perform better than clinical variables alone in those representative cohorts.

Despite the positive results of radiomics studies reported in neuro-oncology literature,^{18,19} very little work is available on studying the translation to routine clinical practice with heterogenous cohort and MRI systems. The purpose of this study was to explore the feasibility of defining radiomics models using conventional and DTI-weighted MRI for prognosis of WHO grade, histological type and survival in an unselected cohort of pediatric patients newly diagnosed with brain tumors.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Patients enrolled in this retrospective study underwent an initial pre-therapeutic MRI protocol between April 2014 and December 2019 in our institution (La Timone hospital, Marseille). All patients were below 18 years old at diagnosis and were newly diagnosed for brain tumor. They were selected using the following inclusion criteria: availability of multi-parameter MRI, including pre-contrast T1-weighted imaging (T1), T2-weighted imaging (T2), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging, apparent diffusion coefficient (ADC) maps generated from acquired diffusion tensor imaging (DTI), contrast-enhanced T1 (CT1) and availability of sufficient image quality without significant artifacts, as determined by experienced neuroradiologists (GB, BT and MD). Clinicopathologic information including age, sex and histology was obtained from the medical record and summarized in table 1. Two-thirds of the included tumors were high-grade (e.g., glioblastoma and medulloblastoma) and they were mostly located infratentorially. Diagnostics were established and were classified in four subgroups according to the 2021 WHO classification of central nervous system tumors³ : high grade gliomas, low grade glial or glioneuronal tumors, ependymal tumors and embryonal tumors. This retrospective study was approved by our institutional review board (RGPD/AP-HM 2020-79).

Image acquisition

MRI brain scans were acquired either on a 1.5 T system (Aera, Siemens, Erlangen, Germany) using a 20-channel head coil or on a 3.0 T system (Skyra, Siemens, Erlangen, Germany) using a 32-channel head coil. Imaging protocols included the following standard sequences: pre-contrast sagittal T1, axial T2, coronal or 3D FLAIR, DTI, and Gadolinium-enhanced 3D T1 (CT1). Parameters sequences varied between MRI systems reflecting the heterogeneity of image data in clinical practice. All MR imaging data were extracted from the picture archiving and communication system and were then de-identified before any analyses occurred.

Image segmentation and processing

An overview of the radiomics processing and analysis pipeline is shown in Figure 1. Images were processed with the functional imaging software library (FSL, version 5.0, www.fmrib.ox.ac.uk). Images were reoriented to standard MNI space and T1, T2 and FLAIR images were registered to the CT1 image. Diffusion data were pre-processed with FSL, and we computed mean diffusivity (MD) maps for the feature extraction. We defined two ROIs for each tumour: CE ROI included the contrast-enhancing part of the tumor while the SOLID ROI refers to non-enhancing T2-signal abnormalities. All masks were manually drawn by two experienced raters (MD and GB). In addition, we explored also a fully automated ROI definition based on the HD-GLIOMA pipeline with lower precision.²⁰ We hypothesized that consistent findings between expert and automated masks could indicate a robustness of the radiomic signatures, i.e., signatures which are less influenced by pre-processing variations.

Radiomic feature extraction

Radiomic features were extracted from within the segmented tumor masks using the open-source PyRadiomics (v3.0.1) software²¹ with the following parameters (sigma: 2, 3, 4 and 5mm ; binWidth: 6). Prior to feature extraction, images were normalized (normalize scale = 100) and resampled to isotropic 2 mm voxels. Extraction of radiomic features was performed in CT1 space except for the mean diffusivity metrics which were extracted in the native diffusion

space. To follow this aim, we used non-linear registration between CT1 and the B0 image to transform all masks into the diffusion space.

Statistics

We performed descriptive statistics of the cohort and summarised the data either as mean (sd) or n (%). The analysis of the radiomics data included three steps and followed mainly the methods as implemented in the RadaR package in R (Radiomics Analysis with R).²² For all analyses we used the normalized data. First, we performed a differential radiomics analysis over all features from each of the two ROIs of five sequences. For the outcomes grading (low vs. high) and survival (yes vs. no), we used the AUC as a measure of differential abilities. For the histology groups, we applied the Kruskal-Wallis Test. The second part included an unbiased hierarchical clustering of radiomic features (from a reduced number of sequences) using Spearman correlations for the distance matrix. Contingency tables were compared with Fisher's exact test, and we used Kaplan-Meier curves to illustrate the survival in the clusters. The third step included a feature selection based on 10-fold cross-validated generalized linear models (binomial for grading, multinomial for histology and Cox proportional hazard for survival). The feature signatures were explored for their robustness in the data from the fully automated feature extraction. To combine clinical and radiomics features, we finally constructed models including the feature signatures and clinical parameters. These models underwent a stepwise selection of variables based on the Akaike Information Criterion (AIC). Quality and feasibility of binomial and multinomial models were assessed with the number of correct predictions while we used the concordance index for the survival analyses. All analyses were performed with Statistics in R (v4.0.3) including the packages RadaR (v0.1.3.6) and glmnet (v4.1-2).

RESULTS

Differential radiomics analysis

First, we aimed to characterise features with an ability to separate between low- and high-grade tumors in our population. We applied ROC statistics and used the AUC as selection criteria. Out of a total of 10670 extracted features (2134 per sequence), 163 had an AUC above 0.9 (Figure 2 A and D, top 6 features in supplemental table S1). Nearly all features came from two sequences: CT1 with 108 features (66.3 %) and DTI with 54 features (33.1 %). Features from non-enhancing tumor parts were overall more informative (141 features) compared to the ROI representing the enhancing parts (22 features). Nearly two thirds of the features were either first order statistics (52, 31.9 %) or grey level co-occurrence matrix derived metrics (46, 28.2%).

Using survival as outcome (Figure 2 B and E, top 6 features in supplemental table S2), 36 features had an AUC above 0.9 deriving mainly from DTI (28 features, 77.8%). Again, features extracted from non-enhancing tumor parts were more common (25, 69.4%) than from enhancing tumor segments (11, 30.6%).

Exploring the ability to separate between histology groups, we found 6 features (p -threshold <0.001 , Figure 2 C and F, top 6 features in supplemental table S3). Among these, four features were extracted from non-enhancing tumor parts and two from enhancing tumor segments. Based on these results, we reduced the complexity and excluded all features from T1, T2 and FLAIR images.

Unsupervised exploration of features

Next, we performed an unbiased exploration of the remaining 4269 features by applying a clustering algorithm and visually inspecting heatmaps of correlations. Results are summarised in Figure 3 A. Based on the visual inspection of the heatmap, we decided to define four clusters (C I: 8, C II: 7, C III: 13, C IV: 12). The clusters tended to differ concerning low versus high

grade tumors ($p = 0.009$) and separated well between histology subtypes ($p < 0.001$). Survival in cluster C I was worse than for the other clusters (Figure 3 B, $p < 0.001$).

Feature selection for signatures

To define feature signatures for grading, histology, and survival, we performed a feature selection and an exploration of the feasibility by applying the signatures to the fully automated ROI features. For the classification in low- and high-grade tumors, we identified 15 features (Supplemental table S4). Performing a final stepwise model reduction - starting with 15 features and age as clinical variable - resulted in a simplified model with similar predictive feasibility (33 correct predictions) with only four features (Supplemental table S4). We used both models to predict the grading based on the automated feature extraction. We observed 34 correct gradings for the full model ($p < 0.001$, Figure 4 A) and 33 correct labels for the reduced model ($p < 0.001$, Figure 4 B).

A first signature for the four histology subgroups included 24 features with a moderate capability to predict the histology based on the manual ROIs (24 correct classifications). After stepwise reduction of variables, the final model included six features with nearly the same predictive feasibility (22 correct, Supplemental table S5). Based on the automated ROIs, correct histology classification was observed in 27 cases in the full model ($p < 0.001$, Figure 4 C) while the reduced model performed correct in 22 cases ($p = 0.006$, Figure 4 D).

Survival was predictable through a signature of nine features which had a good concordance of 0.89. Applying the signature in the automated ROIs dataset reduced the concordance slightly to 0.82. Finally, we combined this signature with age and histology in a Cox regression and performed a stepwise selection of variables. The reduced model included four features besides age and histology (Figure 4 E, Supplemental table S6). The combined model including radiomic features had a better concordance than a simple model including only the clinical parameters age and histology (0.92 vs. 0.79).

DISCUSSION

This data-driven study highlighted several MRI radiomic features that can be used to discriminate between low- and high-grade tumors, to separate histology groups and to predict survival in an heterogeneous cohort of pediatric brain tumors representing clinical practice.

Former radiomics investigations in adults patients with low- and high-grade gliomas have reported that extracting features from multiple MRI sequences significantly improved the prediction performance for glioma grades²³ and patient survival.²⁴ In this study, we extracted radiomic features from four conventional MRI sequences (T1, T2, FLAIR and CT1) and DTI used in routine pre-operative examinations and performed statistical analysis. However, our results showed that most significant features (with an AUC above 0.9) were extracted from only two sequences: ADC maps generated from diffusion-tensor imaging and T1-weighted contrast-enhanced imaging. These findings are in line with previous studies showing that features from diffusion MRI sequences were more performant for diagnosis of tumor type than textural features derived from conventional imaging.^{12,15} It is worth noting that here non-enhancing tumor parts provided each time more discriminative information than contrast-enhanced parts. While tumor enhancement on CT1 images is usually associated with tumor aggressiveness in adults, brain tumors in children can be exceptions. Thus, it has been reported that 89% of low-grade tumors (mostly pilocytic astrocytoma) show enhancement.²⁵

After an unsupervised exploration of the features from these two sequences, we defined different radiomic signatures to predict grading, histology groups and survival. Almost all selected features were either first-order statistics features using the image intensity distribution or second-order statistics features (textural features) such as grey level co-occurrence matrix or grey level run-length matrix. Textural features representing statistical relationships between intensity levels of neighboring pixels are known to quantify the intratumoral heterogeneity.⁶ Previous studies showed that MRI texture features are able to determine glioma grade^{23,26} and to separate main posterior fossa tumors^{8,9} and can be used as predictive markers of overall survival in childhood diffuse midline gliomas.²⁷ Nevertheless,

few studies inquired into underlying mechanisms and the biological meaning of each radiomic feature remains elusive.

Following that, several models using selected features were built to classify tumors in low versus high grade and in four different histology groups. The highest accuracy for tumor grading was obtained with 15 features extracted from automated ROIs (85%). Concerning tumor typing, the best predictive model obtained with 24 features extracted from automated ROIs revealed lower accuracy (67,5%). Diagnostic accuracy is not high as previously seen in the literature. In a textural features analysis on T1 and T2 sequences, Fetit et al⁹ found a classification accuracy of 72% for main posterior fossa tumors. Recently, Novak et al¹⁵ reported an overall classification rate of 85% based on ADC histogram metrics also in posterior fossa tumors. Unlike most previous studies, ours is based on heterogeneous cohort close to epidemiological data²⁸: Besides different tumors with regard to localization and histology, we used data from different MRI systems (1.5 and 3T field strength) and acquisition protocols. However, our goal was to identify diagnostic features that were preserved despite heterogeneity in image data.

Finally, we developed a multiparametric model incorporating four radiomic features and clinical variables including age and histology to predict overall survival. It provided better accuracy value compared to a simple model including only the clinical parameters age and histology. In recent years, numerous studies already assessed and demonstrated the prognostic value of radiomics models to improve survival prediction in selective cohorts of medulloblastoma¹⁶, pediatric diffuse intrinsic pontine glioma¹⁷, low-grade glioma²⁹ and glioblastoma^{24,30}.

It is interesting to note that performance for tumor classification in this study were similar using automated and expert manually drawn segmentations. This corroborates that radiomic features are comparably stable despite the variations in delineation³¹. To ensure the reliability of our quantitative imaging features, we performed image preprocessing in three steps following recommendations on radiomics studies : resampling to isotropic voxel spacing, intensity normalization in the segmented region and intensity discretization with fixed bin width.

^{32,33} Furthermore, quantitative features extracted with the open-source PyRadiomics software are consistent with the standardized radiomic features as defined by the Image Biomarker Standardization Initiative.³⁴

Limitations: There are several limitations concerning this study. First, the relatively small number of patients included in the current cohort compared to the large number of extracted features in a radiomics approach could lead to overfitting problems and create false positives. A larger sample size would improve the performance of the predictive models. Second, the robustness of features and signatures were tested using 10-fold crossvalidation, which is less ideal than a validation with an external cohort. They need to be prospectively tested on independent data before generalizing the results. Third, advanced MRI techniques such as magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging (dynamic susceptibility contrast and arterial spin labeling) were not included despite their high diagnostic accuracy for pediatric tumor classification.³⁵⁻³⁷ Feasibility of adding cerebral blood volume maps from dynamic susceptibility contrast into MRI radiomics model has been reported in particular in glioblastomas²⁴ but we specifically focused on consensual MRI protocols as perfusion-weighted imaging parameters are not standardized. Fourth, no in-depth analysis of the tumors genetics or molecular subtypes has been conducted due to limitations of statistical power.

Implications for patient care: Because the models developed in this study are based on routine brain MRI protocols, no additional sequences or technical setups are required to improved efficiency of the diagnostic procedure. Higher accuracy in predicting tumor grades and possibly types preoperatively would allow better planning of surgical resection extent and treatment guidance.

CONCLUSION

This study investigates the feasibility of using a radiomics approach based on multiparametric MR imaging in a heterogeneous pediatric brain tumors cohort with both manual and automated segmentation. By applying a data-driven analysis, we found intensity and textural features that yielded good differentiation between low- and high-grade tumors, moderate correlation to histological types and better survival outcome prediction. Future investigations are required to understand their biological meaning and assess their potential use as non-invasive biomarkers in clinical management.

REFERENCES

1. Legler JM, Ries LAG, Smith MA, et al. Brain and Other Central Nervous System Cancers: Recent Trends in Incidence and Mortality. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 1999;91:1382–90.
2. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood—a review. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2004;199:118–31.
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology* 2021;23:1231–51.
4. Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging* 2012;30:1234–48.
5. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016;278:563–77.
6. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:749–62.
7. Orphanidou-Vlachou E, Vlachos N, Davies NP, et al. Texture analysis of T_1 - and T_2 -weighted MR images and use of probabilistic neural network to discriminate posterior fossa tumours in children: discrimination of paediatric brain tumours by MR image texture analysis. *NMR Biomed* 2014;27:632–9.
8. Fetit AE, Novak J, Peet AC, et al. Three-dimensional textural features of conventional MRI improve diagnostic classification of childhood brain tumours: 3D TA of MRI to improve classification of childhood brain tumours. *NMR Biomed* 2015;28:1174–84.
9. Fetit AE, Novak J, Rodriguez D, et al. Radiomics in paediatric neuro-oncology: A multicentre study on MRI texture analysis. *NMR in Biomedicine* 2018;31:e3781.
10. Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, et al. Evaluating Pediatric Brain Tumor Cellularity with Diffusion-Tensor Imaging. *American Journal of Roentgenology* 2001;177:449–54.
11. Schneider JF, Confort-Gouny S, Viola A, et al. Multiparametric differentiation of posterior fossa tumors in children using diffusion-weighted imaging and short echo-time 1H-MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1390–8.
12. Rodriguez Gutierrez D, Awwad A, Meijer L, et al. Metrics and Textural Features of MRI Diffusion to Improve Classification of Pediatric Posterior Fossa Tumors. *American Journal of Neuroradiology* 2014;35:1009–15.
13. Zitouni S, Koc G, Doganay S, et al. Apparent diffusion coefficient in differentiation of pediatric posterior fossa tumors. *Jpn J Radiol* 2017;35:448–53.
14. Bull JG, Saunders DE, Clark CA. Discrimination of paediatric brain tumours using apparent diffusion coefficient histograms. *Eur Radiol* 2012;22:447–57.
15. Novak J, Zarinabad N, Rose H, et al. Classification of paediatric brain tumours by diffusion weighted imaging and machine learning. *Sci Rep* 2021;11:2987.

16. Yan J, Zhang S, Li KK-W, et al. Incremental prognostic value and underlying biological pathways of radiomics patterns in medulloblastoma. *EBioMedicine* 2020;61:103093.
17. Tam LT, Yeom KW, Wright JN, et al. MRI-based radiomics for prognosis of pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: an international study. *Neuro-Oncology Advances* 2021;3:vdab042.
18. Zhou M, Scott J, Chaudhury B, et al. Radiomics in Brain Tumor: Image Assessment, Quantitative Feature Descriptors, and Machine-Learning Approaches. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39:208–16.
19. Beig N, Bera K, Tiwari P. Introduction to radiomics and radiogenomics in neuro-oncology: implications and challenges. *Neuro-Oncology Advances* 2020;2:iv3–14.
20. Draï M, Brun G, Girard N, et al. What we can learn from adults: Usability of two AI algorithms for Brain and tumor segmentation in a pediatric population. In: *ISMRM*; 2021:3263.
21. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res* 2017;77:e104–7.
22. Benelli M, Barucci A, Zoppetti N, et al. Comprehensive Analysis of Radiomic Datasets by RadAR. *Cancer Res* 2020;80:3170–4.
23. Tian Q, Yan L-F, Zhang X, et al. Radiomics strategy for glioma grading using texture features from multiparametric MRI: Radiomics Approach for Glioma Grading. *J Magn Reson Imaging* 2018;48:1518–28.
24. Park JE, Kim HS, Jo Y, et al. Radiomics prognostication model in glioblastoma using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Sci Rep* 2020;10:4250.
25. Porto L, Jurcoane A, Schwabe D, et al. Conventional magnetic resonance imaging in the differentiation between high and low-grade brain tumours in paediatric patients. *European Journal of Paediatric Neurology* 2014;18:25–9.
26. Skogen K, Schulz A, Dormagen JB, et al. Diagnostic performance of texture analysis on MRI in grading cerebral gliomas. *European Journal of Radiology* 2016;85:824–9.
27. Szychoł E, Youssef A, Ganeshan B, et al. Predicting outcome in childhood diffuse midline gliomas using magnetic resonance imaging based texture analysis. *Journal of Neuroradiology* 2021;48:243–7.
28. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol* 2009;92:87–98.
29. Choi YS, Ahn SS, Chang JH, et al. Machine learning and radiomic phenotyping of lower grade gliomas: improving survival prediction. *Eur Radiol* 2020;30:3834–42.
30. Kickingereider P, Neuberger U, Bonekamp D, et al. Radiomic subtyping improves disease stratification beyond key molecular, clinical, and standard imaging characteristics in patients with glioblastoma. *Neuro-Oncology* 2018;20:848–57.
31. Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, et al. Robust Radiomics Feature Quantification Using Semiautomatic Volumetric Segmentation. Woloschak GE, ed. *PLoS ONE* 2014;9:e102107.

32. Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol* 2016;61:R150–66.
33. Um H, Tixier F, Bermudez D, et al. Impact of image preprocessing on the scanner dependence of multi-parametric MRI radiomic features and covariate shift in multi-institutional glioblastoma datasets. *Phys Med Biol* 2019;64:165011.
34. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology* 2020;295:328–38.
35. Vicente J, Fuster-Garcia E, Tortajada S, et al. Accurate classification of childhood brain tumours by in vivo ¹H MRS – A multi-centre study. *European Journal of Cancer* 2013;49:658–67.
36. Koob M, Girard N, Ghattas B, et al. The diagnostic accuracy of multiparametric MRI to determine pediatric brain tumor grades and types. *J Neurooncol* 2016;127:345–53.
37. Testud B, Brun G, Varoquaux A, et al. Perfusion-weighted techniques in MRI grading of pediatric cerebral tumors: efficiency of dynamic susceptibility contrast and arterial spin labeling. *Neuroradiology* 2021;63:1353–66.

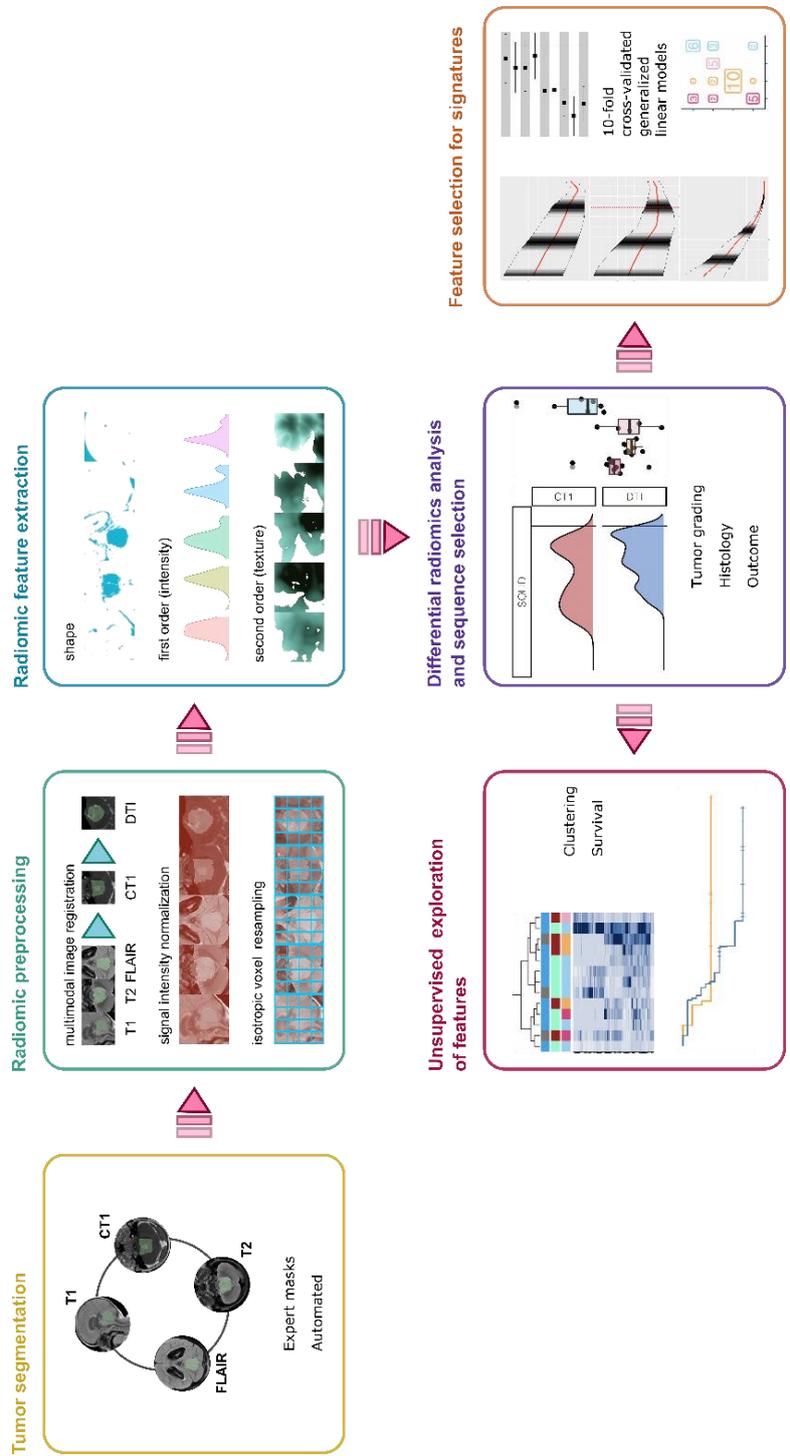
Tables

Table 1 – Demography

	N = 40
Age years median [range]	6.0 (0.6 - 17)
Sex n (%)	
Female	17 (42.5%)
Male	23 (57.5%)
Localization n (%)	
Infratentorial	23 (57.5%)
Supratentorial	17 (42.5%)
Histological classification	
High grade gliomas	10
▪ Diffuse midline glioma	6
▪ Glioblastoma	3
▪ Unclassifiable high-grade glioma	1
Embryonal tumors	14
• Medulloblastoma	8
• Atypical teratoid/rhabdoid tumor	3
• Pineablastoma (pineal tumors)	1
• FOX-R2 spectrum embryonal tumor	1
• Germinoma (germ cell tumors)	1
Ependymal tumors	5
• Anaplastic ependymoma	5
Low grade glial or glioneuronal tumors	11
• Pilocytic astrocytoma	8
• DNET	1
• Glioneuronal tumor	1
• Pilomyxoid astrocytoma	1
WHO Grade n (%)	
Low-grade (I and II)	13 (32.5%)
High-grade (III and IV)	27 (67.5%)
Field strength MRI n (%)	
1.5 Tesla	26 (65.0%)
3.0 Tesla	14 (35.0%)

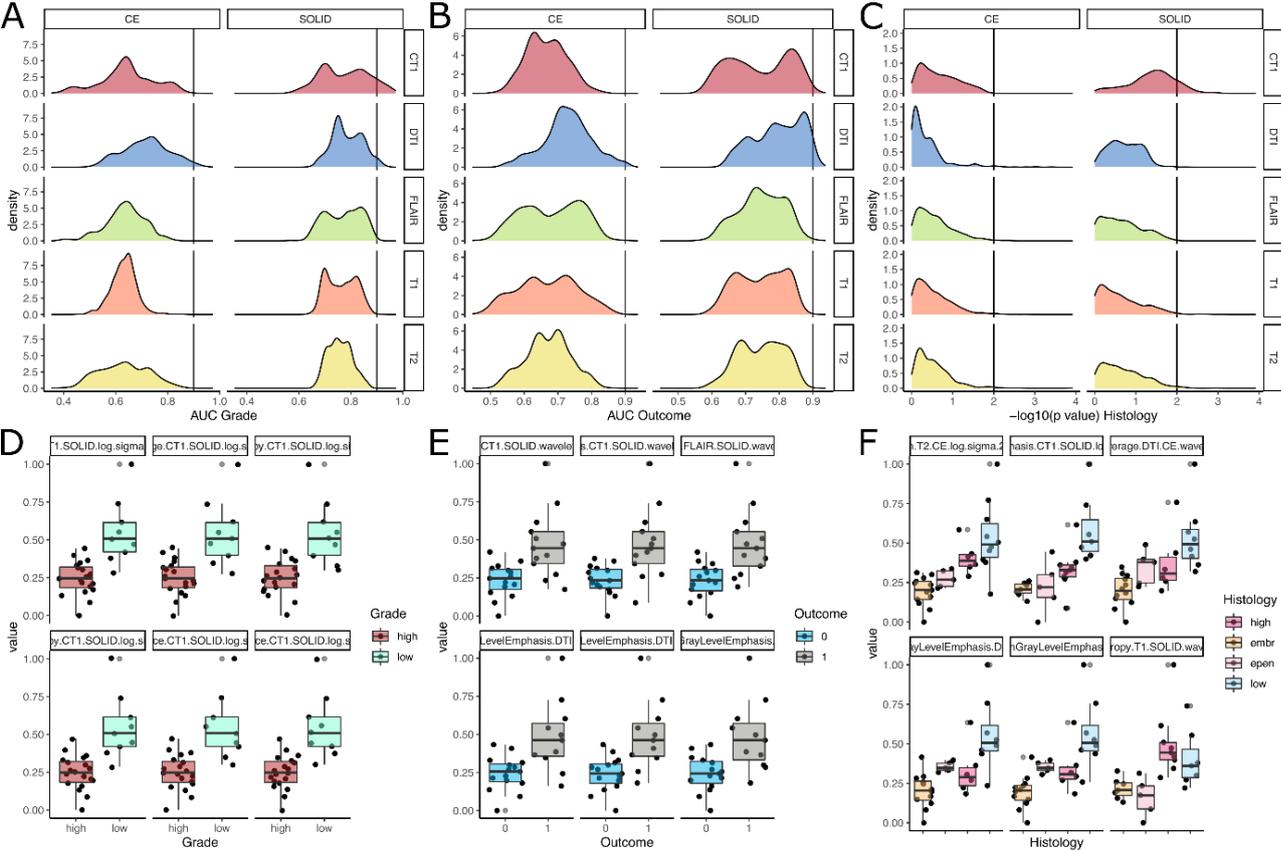
Figures

Figure 1 – Overview of the radiomics processing and analysis pipeline



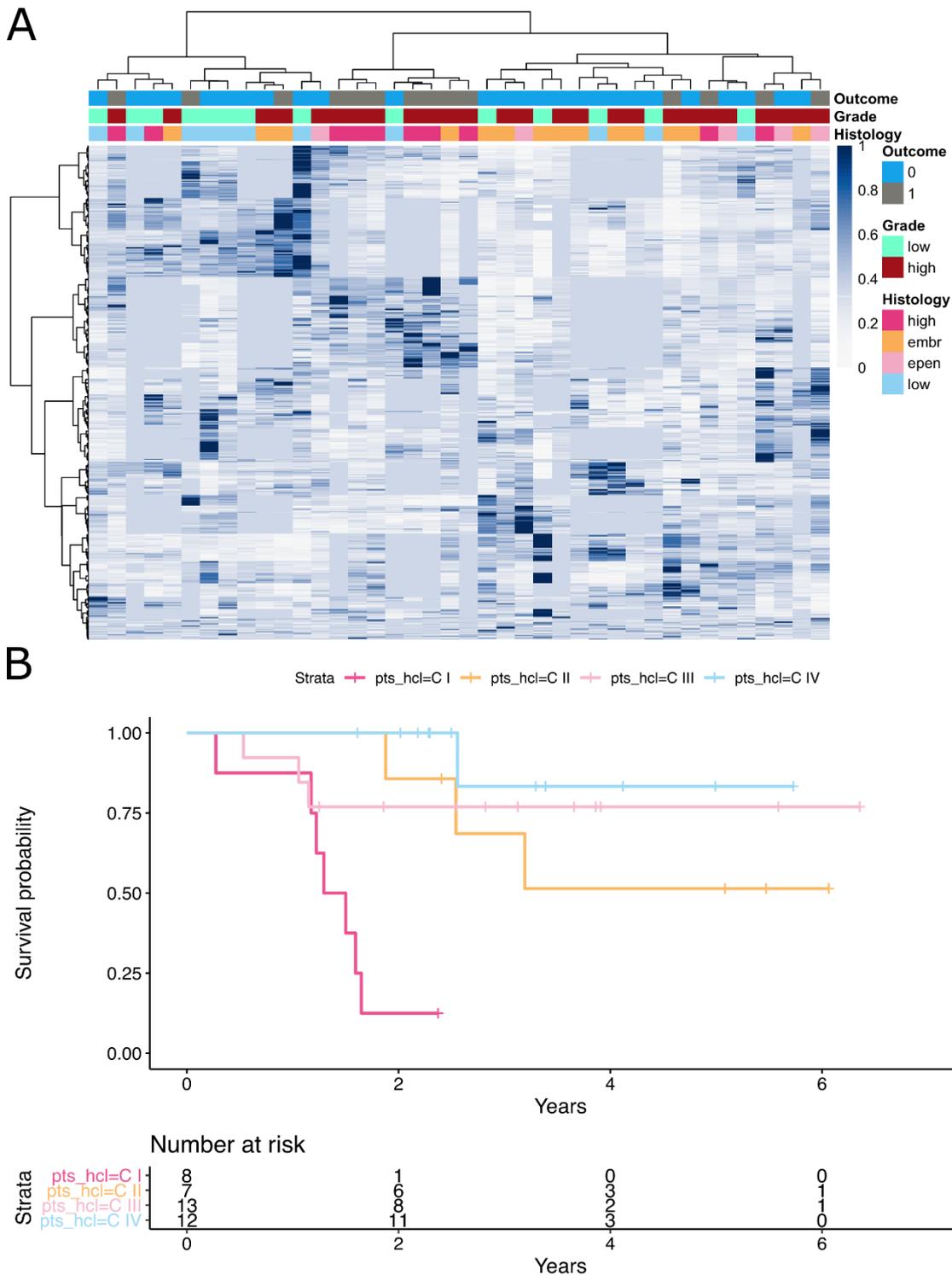
The pipeline consisted in tumor segmentation with automated and expert manually drawn masks, image preprocessing, radiomic feature extraction, and radiomic analysis to select features with an ability to separate between low- and high-grade tumors, classify between histology groups and predict survival. Subsequently, feature clusters and signatures were built.

Figure 2 – Selection of sequence: features with discriminant abilities



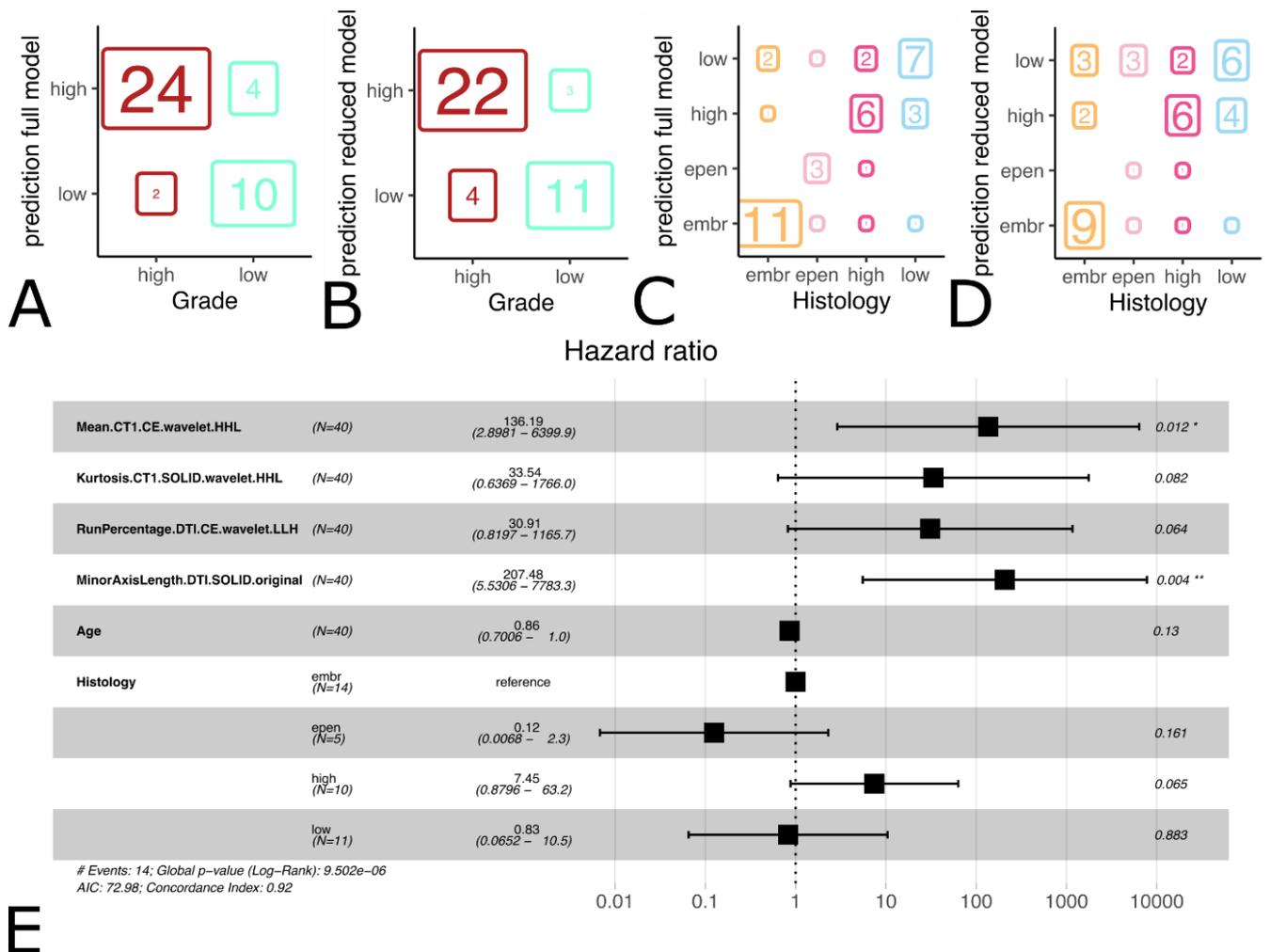
Characteristics of features and their ability to separate between low- and high-grade tumors (left, A and D), survival (middle, B and E) and histology groups (right, C and F). Density plots on the top show AUC values from all features for grading (A) and survival (B). The black line indicates the good performance at a threshold of 0.9. For (C) the density plot shows $-\log_{10}(p \text{ value})$ from Kruskal-Wallis test such as higher values indicate lower p-values. The black line indicates a p-value of 0.001, i.e., of 2 on the transformed scale. Boxplots on the bottom illustrate the distribution of normalized values for the top 6 features as determined by the AUC (see supplemental tables ST 1-3 for details about the features).

Figure 3 – Unsupervised clustering of radiomic features and survival



Exploration of clusters based on Spearman correlations: (A) Heatmap of radiomic features with clustering of patients (top) and features (left). The coloured bars on the top indicate important clinical or histopathological classification. (B) Kaplan-Meier curve illustrating the survival between clusters as defined by the features.

Figure 4 – Radiomic signatures



Robustness of feature signatures: Prediction of full and reduced models in the automated feature data set for tumor grading (A and B) and histology (C and D). The forest plot of the Cox proportional hazard model (E) summarises the hazard ratios of the final survival model including radiomic features and clinical variables (age and histology).

Supplemental material

Table S1 – Differential radiomics analysis: Top 6 features for grading

Feature	Image type	Feature type	Feature description	AUC
Contrast	CT1.SOLID.log.sigma.5.0.m.m.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	A measure of the local intensity variation, favoring values away from the diagonal $i=j$. A larger value correlates with a greater disparity in intensity values among neighboring voxels.	0,97
DifferenceVariance	CT1.SOLID.log.sigma.5.0.m.m.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	A measure of heterogeneity that places higher weights on differing intensity level pairs that deviate more from the mean.	0,97
DifferenceEntropy	CT1.SOLID.log.sigma.5.0.m.m.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	A measure of the randomness/variability in neighborhood intensity value differences.	0,97
DifferenceVariance	CT1.SOLID.log.sigma.4.0.m.m.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	A measure of heterogeneity that places higher weights on differing intensity level pairs that deviate more from the mean.	0,97
DifferenceEntropy	CT1.SOLID.log.sigma.4.0.m.m.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	A measure of the randomness/variability in neighborhood intensity value differences.	0,96
DifferenceAverage	CT1.SOLID.log.sigma.5.0.m.m.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	Measures the relationship between occurrences of pairs with similar intensity values and occurrences of pairs with differing intensity values.	0,96

Table S2 – Differential radiomics analysis: Top 6 features for predicting overall survival

Feature	Image type	Feature type	Feature description	AUC
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	DTI.SOLID.wavelet.LLH	grey_level_size_zone_matrix	Measures the proportion in the image of the joint distribution of larger size zones with higher gray-level values.	0,94
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	DTI.SOLID.wavelet.HLL	grey_level_dependence_matrix	Measures the joint distribution of large dependence with higher gray-level values.	0,93
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	DTI.SOLID.wavelet.HLL	grey_level_size_zone_matrix	Measures the proportion in the image of the joint distribution of larger size zones with higher gray-level values.	0,93
Kurtosis	CT1.SOLID.wavelet.HHL	first_order_statistics	A measure of the peakedness of the distribution of values in the image ROI. A higher kurtosis implies that the mass of the distribution is concentrated towards the tail(s) rather than towards the mean. A lower kurtosis implies the reverse: that the mass of the distribution is concentrated towards a spike near the Mean value	0,92
Kurtosis	FLAIR.SOLID.wavelet.HHH	first_order_statistics	A measure of the peakedness of the distribution of values in the image ROI. A higher kurtosis implies that the mass of the distribution is concentrated towards the tail(s) rather than towards the mean. A lower kurtosis implies the reverse: that the mass of the distribution is concentrated towards a spike near the Mean value	0,92
Idmn	CT1.SOLID.wavelet.HHL	grey_level_co-occurrence_matrix	Inverse Difference Moment Normalized is a measure of the local homogeneity of an image.	0,92

Table S3 – Differential radiomics analysis: Top 6 features for histology typing

Feature	Image type	Feature type	Feature description
Correlation	T2.CE.log.sigma.2.0.m m.3D	grey_level_co- occurrence_matrix	Is a value between 0 (uncorrelated) and 1 (perfectly correlated) showing the linear dependency of gray level values to their respective voxels in the GLCM.
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LLL	grey_level_dependence_matrix	Measures the joint distribution of large dependence with higher gray-level values.
SumEntropy	T1.SOLID.wavelet.LLL	grey_level_co- occurrence_matrix	A sum of neighborhood intensity value differences.
HighGrayLevelEmphasis	CT1.SOLID.log.sigma. 5.0.mm.3D	grey_level_dependence_matrix	Measures the distribution of the higher gray-level values, with a higher value indicating a greater concentration of high gray-level values in the image.
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LLL	grey_level_size_zone_matrix	Measures the proportion in the image of the joint distribution of larger size zones with higher gray-level values.
JointAverage	DTI.CE.wavelet.LLL	grey_level_co- occurrence_matrix	Returns the mean gray level intensity of the distribution

Table S4 – Feature signature for grading of tumors

Feature	Image type	Feature type	Feature description	Remained in the reduced model
Correlation	CT1.CE.wavelet.L LH	grey_level_co- occurrence_matrix	Is a value between 0 (uncorrelated) and 1 (perfectly correlated) showing the linear dependency of gray level values to their respective voxels in the GLCM.	YES
JointAverage	DTI.CE.wavelet.LL L	grey_level_co- occurrence_matrix	Returns the mean gray level intensity of the distribution	YES
Mean	DTI.SOLID.wavelet.LLL	first_order_statistics	The average gray level intensity within the ROI	YES
Minimum	DTI.SOLID.log.sigma.2.0.mm.3D	first_order_statistics	Minimum gray level within the ROI	YES
Correlation	DTI.CE.log.sigma.2.0.mm.3D	grey_level_co- occurrence_matrix	Is a value between 0 (uncorrelated) and 1 (perfectly correlated) showing the linear dependency of gray level values to their respective voxels in the GLCM.	
Correlation	DTI.CE.original	grey_level_co- occurrence_matrix	Is a value between 0 (uncorrelated) and 1 (perfectly correlated) showing the linear dependency of gray level values to their respective voxels in the GLCM.	
DifferenceVariance	CT1.SOLID.log.sigma.4.0.mm.3D	grey_level_co- occurrence_matrix	A measure of heterogeneity that places higher weights on differing intensity level pairs that deviate more from the mean.	
Idmn	DTI.CE.wavelet.H HL	grey_level_co- occurrence_matrix	Inverse Difference Moment Normalized is a measure of the local homogeneity of an image.	
InterquartileRange	CT1.SOLID.wavelet.HLL	first_order_statistics	P75-P25; P25 and P75 are the 25th and 75th percentile of the image array, respectively	
InverseVariance	CT1.CE.log.sigma.5.0.mm.3D	grey_level_co- occurrence_matrix	Assesses variations in intensity of voxels close to each other and therefore quantifies another aspect of homogeneity	
LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LL H	grey_level_size_zone_matrix	Measures the proportion in the image of the joint distribution of larger size zones with lower gray-level values.	

LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LL	grey_level_dependence_matrix	Measures the joint distribution of large dependence with higher gray-level values.	
Median	DTI.CE.wavelet.HL	first_order_statistics	The median gray level intensity within the ROI	
Skewness	DTI.CE.wavelet.HL	first_order_statistics	Measures the asymmetry of the distribution of values about the Mean value. Depending on where the tail is elongated and the mass of the distribution is concentrated, this value can be positive or negative.	
SumSquares	CT1.SOLID.log.sigma.5.0.mm.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	A measure in the distribution of neighboring intensity level pairs about the mean intensity level in the GLCM.	

Table S5 – Feature signature for histology groups

Feature	Image type	Feature type	Feature description	Remained in the reduced model
Correlation	CT1.CE.wavelet.HH	grey_level_co-occurrence_matrix	Is a value between 0 (uncorrelated) and 1 (perfectly correlated) showing the linear dependency of gray level values to their respective voxels in the GLCM.	YES
DifferenceVariance	CT1.SOLID.log.sigma.5.0.mm.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	A measure of heterogeneity that places higher weights on differing intensity level pairs that deviate more from the mean.	YES
Idmn	CT1.SOLID.original	grey_level_co-occurrence_matrix	Inverse Difference Moment Normalized is a measure of the local homogeneity of an image.	YES
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LL	grey_level_dependence_matrix	Large Dependence Low Gray Level Emphasis (LDLGLE)	YES
Skewness	DTI.CE.wavelet.HLL	first_order_statistics	Measures the asymmetry of the distribution of values about the Mean value. Depending on where the tail is elongated and the mass of the distribution is concentrated, this value can be positive or negative.	YES
Skewness	CT1.CE.wavelet.HLL	first_order_statistics	Measures the asymmetry of the distribution of values about the Mean value. Depending on where the tail is elongated and the mass of the distribution is concentrated, this value can be positive or negative.	YES
Entropy	CT1.SOLID.wavelet.LLL	first_order_statistics	Specifies the uncertainty/randomness in the image values. It measures the average amount of information required to encode the image values	
Idn	CT1.SOLID.wavelet.HLL	grey_level_co-occurrence_matrix	Inverse Difference Normalized is another measure of the local homogeneity of an image. Unlike Homogeneity1, IDN normalizes the difference between the neighboring intensity values by dividing over the total number of discrete intensity values.	
Kurtosis	CT1.SOLID.wavelet.LHL	first_order_statistics	A measure of the peakedness of the distribution of values in the image ROI. A higher kurtosis implies that the mass of the distribution is concentrated towards the tail(s) rather than towards the mean. A lower kurtosis implies the reverse: that the mass of the distribution is concentrated towards a spike near the Mean value	
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LL	grey_level_size_zone_matrix	Measures the proportion in the image of the joint distribution of larger size zones with higher gray-level values.	
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	DTI.SOLID.wavelet.HLL	grey_level_size_zone_matrix	Measures the proportion in the image of the joint distribution of larger size zones with higher gray-level values.	
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	DTI.CE.wavelet.LL	grey_level_dependence_matrix	Measures the joint distribution of large dependence with higher gray-level values.	
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	DTI.CE.original	grey_level_dependence_matrix	Large Dependence Low Gray Level Emphasis (LDLGLE)	
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	DTI.SOLID.original	grey_level_dependence_matrix	Large Dependence Low Gray Level Emphasis (LDLGLE)	

Table S6 – Feature signature for predicting overall survival

Feature	Image type	Feature type	Feature description	Remained in the reduced model
Kurtosis	CT1.SOLID.wavelet.HHL	first_order_statistics	A measure of the peakedness of the distribution of values in the image ROI. A higher kurtosis implies that the mass of the distribution is concentrated towards the tail(s) rather than towards the mean. A lower kurtosis implies the reverse: that the mass of the distribution is concentrated towards a spike near the Mean value	YES
Mean	CT1.CE.wavelet.HHL	first_order_statistics	The average gray level intensity within the ROI	YES
MinorAxisLength	DTI.SOLID.original	first_order_shape	the second-largest axis length of the ROI-enclosing ellipsoid. It is calculated using the largest principal component lambda minor. The principal component analysis is performed using the physical coordinates of the voxel centers defining the ROI. It therefore takes spacing into account, but does not make use of the shape mesh.	YES
RunPercentage	DTI.CE.wavelet.LLH	grey_level_run_length_matrix	Measures the coarseness of the texture by taking the ratio of number of runs and number of voxels in the ROI. Values are in range $N_p \leq RP \leq 1$, with higher values indicating a larger portion of the ROI consists of short runs (indicates a more fine texture). N_p be the number of voxels in the image	YES
Correlation	CT1.CE.wavelet.HHL	grey_level_co-occurrence_matrix	Is a value between 0 (uncorrelated) and 1 (perfectly correlated) showing the linear dependency of gray level values to their respective voxels in the GLCM.	
Idmn	CT1.SOLID.wavelet.HHL	grey_level_co-occurrence_matrix	Inverse Difference Moment Normalized is a measure of the local homogeneity of an image.	
Idn	DTI.SOLID.log.sig ma.3.0.mm.3D	grey_level_co-occurrence_matrix	Inverse Difference Normalized is another measure of the local homogeneity of an image. Unlike Homogeneity1, IDN normalizes the difference between the neighboring intensity values by dividing over the total number of discrete intensity values.	
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	DTI.SOLID.wavelet.HHL	grey_level_size_zone_matrix	Measures the proportion in the image of the joint distribution of larger size zones with higher gray-level values.	
RunPercentage	DTI.CE.wavelet.HHL	grey_level_run_length_matrix	Measures the coarseness of the texture by taking the ratio of number of runs and number of voxels in the ROI. Values are in range $N_p \leq RP \leq 1$, with higher values indicating a larger portion of the ROI consists of short runs (indicates a more fine texture). N_p be the number of voxels in the image	

PARTIE 4

CONCLUSION DE THESE ET PERSPECTIVES

***Comme l'art, la science est une tentative toujours renouvelée d'appréhender,
de manière de plus en plus riche, la réalité de l'univers au-delà de ses reflets***

Jean-Claude Ameisen

Les tumeurs cérébrales représentent près de 25% de l'ensemble des cancers de l'enfant, soit le deuxième groupe le plus fréquent de cancers chez les enfants. Elles forment un groupe très hétérogène, le plus souvent de tumeurs primitives. Elles sont regroupées en différents grades et types histologiques selon la classification des tumeurs du système nerveux central de l'Organisation Mondiale de la Santé, mais peuvent parfois présenter un aspect morphologique et fonctionnel très similaire en imagerie. Le diagnostic de certitude repose donc sur l'analyse histologique et biomoléculaire d'un prélèvement obtenu par biopsie ou de la pièce tumorale réséquée. Si l'IRM multiparamétrique combinant séquences conventionnelles et avancées (diffusion, perfusion et spectroscopie) fournit déjà des informations pertinentes dans la caractérisation tumorale, il serait intéressant de proposer des modèles encore plus précis et reproductibles en pré-opératoire.

La radiomique est une approche prometteuse pour analyser les images médicales : elle permet d'extraire un grand nombre de données qui seraient le reflet d'altérations dues à une pathologie à l'échelle tissulaire et cellulaire voire moléculaire et qui sont inaccessibles à l'analyse visuelle traditionnelle des images. Appliquée en oncologie, elle constitue un moyen non-invasif d'analyser la tumeur dans son intégralité et fournit des paramètres quantitatifs reproductibles. Elle a largement été étudiée en neuro-oncologie ces dernières années, en particulier pour caractériser les gliomes ou glioblastomes de l'adulte. Certaines études ont étudié des modèles radiomiques dans des cohortes sélectionnées de tumeurs cérébrales pédiatriques et ont montré de bons résultats, mais on sait peu de choses sur la robustesse d'une telle approche en routine clinique dans une population non sélectionnée. Nous avons donc voulu savoir si la radiomique pourrait constituer une véritable aide en pratique courante dans la caractérisation initiale de tumeurs cérébrales pédiatriques et dans l'évaluation pronostique en pré-opératoire.

L'objectif de notre étude a ainsi été de développer des modèles radiomiques dans une cohorte non sélectionnée de tumeurs cérébrales pédiatriques pour distinguer les tumeurs de bas grade des tumeurs de haut grade, les classer en différents groupes histologiques et

prédire la survie globale. Pour ce faire, nous avons inclus de manière rétrospective 40 patients ayant bénéficié d'une IRM pré-thérapeutique dans notre centre entre avril 2014 et décembre 2019. Les patients ayant déjà été traités antérieurement ou pour qui aucune analyse anatomopathologique n'était disponible (par refus des parents d'une biopsie ou d'une chirurgie) ont été exclus. Les images ont été acquises avec différentes machines d'IRM (1,5 et 3 Tesla) et comprenaient toutes des séquences conventionnelles (T1, T2, FLAIR, T1 avec injection de gadolinium) et une cartographie ADC obtenue avec une séquence tenseur de diffusion. Deux segmentations des tumeurs ont été réalisées : une manuelle par deux neuroradiologues et une entièrement automatique à l'aide de l'algorithme HD-GLIOMA. Comme recommandé dans les études radiomiques, nous avons, préalablement à l'extraction des paramètres, pré-traité les images avec des étapes de ré-échantillonnage spatial pour obtenir des voxels isotropes constants, puis de normalisation et de discrétisation des intensités.

Au total, 10670 indices radiomiques ont été extraits (2134 par séquence IRM). Ces paramètres de forme, d'intensité (de premier-ordre) et de texture (de second-ordre) sont tous conformes aux définitions consensuelles proposées au niveau international par l'Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI). Parmi ceux-ci, les plus pertinents ont été sélectionnés au travers de plusieurs étapes :

- des statistiques ROC ont montré que pour chaque objectif les paramètres les plus discriminants, c'est-à-dire ceux avec une aire sous la courbe supérieure à 0,9, provenaient des séquences de diffusion et T1 après gadolinium. La plupart étaient des indices d'intensité ou des indices de texture avec une matrice de co-occurrence des niveaux de gris (GLCM) ou une matrice de longueur des niveaux de gris (GLRLM)

- les 4269 indices radiomiques issus des séquences de diffusion et T1 après gadolinium ont ensuite été analysés par une technique de sélection non supervisée de type *clustering* permettant de regrouper les paramètres redondants.

- finalement la dernière étape basée sur une méthode de validation croisée 10 fois a permis de créer des signatures radiomiques regroupant les paramètres les plus pertinents.

Pour la distinction entre tumeurs de bas et haut grade, le meilleur modèle utilisant 15 paramètres radiomiques ainsi que l'âge a permis une classification correcte de 34 tumeurs sur 40 soit 85% ($p < 0,001$). Les performances étaient moindres pour la détermination histologique : les tumeurs regroupées en quatre groupes histologiques selon la nomenclature OMS 2016 et 2021 ont été correctement classées par un modèle utilisant 24 paramètres radiomiques dans 27 cas sur 40 soit 67,5% ($p < 0,001$). Concernant la prédiction de la survie globale, c'est-à-dire de manière binaire si le patient était vivant ou non à la fin de l'étude, un modèle de 9 paramètres radiomiques a montré une concordance de 0,89. Un autre modèle incorporant 4 indices radiomiques, l'âge et l'histologie, a montré encore de meilleures performances avec une concordance de 0,92 là où un modèle basé uniquement sur l'âge et l'histologie n'atteignait que 0,72.

Dans l'ensemble, nos résultats indiquent que la radiomique n'est pas limitée à des cohortes hautement sélectionnées et homogènes, mais qu'elle peut être considérée également dans une population hétérogène de tumeurs cérébrales pédiatriques avec des machines IRM et des protocoles d'acquisition différents. Les analyses radiomiques offrent de nouveaux biomarqueurs et pourraient à terme s'intégrer dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients en proposant des modèles plus précis et personnalisés. Il est intéressant de remarquer qu'utiliser des segmentations manuelles ou automatiques donnait des résultats globalement similaires pour chaque objectif de l'étude. L'emploi d'un algorithme de segmentation automatique faciliterait ainsi une application pratique d'une analyse radiomique, évitant la fastidieuse étape du *contouring* manuel de la tumeur. Si les résultats présentés ici sont encourageants, une validation par une cohorte externe serait cependant nécessaire pour s'assurer de la généralisabilité et de la fiabilité des modèles construits.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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