



HAL
open science

Analyse par radiomique du scanner des muscles paravertébraux comme facteur pronostique de néoplasies ORL épidermoïdes

Rémi Thomas-Monier

► To cite this version:

Rémi Thomas-Monier. Analyse par radiomique du scanner des muscles paravertébraux comme facteur pronostique de néoplasies ORL épidermoïdes. Médecine humaine et pathologie. 2022. <dumas-03701680>

HAL Id: dumas-03701680

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03701680v1>

Submitted on 22 Jun 2022

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.



HAL Authorization



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

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

THOMAS-MONIER Rémi

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2022

TITRE DE LA THÈSE

**Analyse par radiomique du scanner des muscles paravertébraux comme
facteur pronostique de néoplasies ORL épidermoïdes**

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

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

Membres du jury :

Madame CASSAGNES Lucie, Professeur, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand

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

Monsieur SAROUL Nicolas, Docteur, Oto-Rhino-Laryngologie, CHU Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

THOMAS-MONIER Rémi

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2022

TITRE DE LA THÈSE

**Analyse par radiomique du scanner des muscles paravertébraux comme
facteur pronostique de néoplasies ORL épidermoïdes**

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

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

Membres du jury :

Madame CASSAGNES Lucie, Professeur, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand

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

Monsieur SAROUL Nicolas, Docteur, Oto-Rhino-Laryngologie, CHU Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

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

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

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

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PREMIERE VICE-PRESIDENTE
CHARGEES DU PILOTAGE ET DES MOYENS
VICE PRESIDENTE CHARGEES DE LA FORMATION
VICE-PRESIDENTE CHARGEES DE LA RECHERCHE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias

: **FOGLI** Anne
: **PEYRARD** Françoise
: **PREVOT** Vanessa
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

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

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAMOIX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mme VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - CAILLAUD Denis - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - POULY Jean-Luc

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie

M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M. VORILHON Philippe	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2^{ème} CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne Nutrition Humaine

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne Médecine Générale
M. CAMBON Benoît Médecine Générale
M. TANGUY Gilles Médecine Générale
M. BERNARD Pierre Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne Nutrition
Mme FOGLI Anne Biochimie Biologie Moléculaire
Mme GOUAS Laetitia Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1^{ère} CLASSE

M. MORVAN Daniel Biophysique et Traitement de l'Image
Mme GOUMY Carole Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric Bactériologie
Mme VERONESE Lauren Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien Bactériologie
Mme MIRAND Audrey Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric Pharmacologie Médicale
Mme COSTE Karen Pédiatrie
Mme AUMERAN Claire Hygiène Hospitalière
Mme NOURRISSON Céline Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction

2ème CLASSE

M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence
M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique

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

1ère CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mme GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale
Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique	Médecine Générale
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A notre président du jury, Monsieur le Professeur Louis BOYER

Cher Professeur, cher Maître,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre bienveillance et votre soutien tout au long de mon internat. Votre volonté inconditionnelle de transmettre votre savoir vous honore.

Recevez par ce travail le témoignage de mon profond respect.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Benoit MAGNIN

Je te remercie profondément pour toute ton aide et ton implication dans ce travail.

Je te suis aussi reconnaissant d'avoir croisé mon chemin quand je n'étais qu'un jeune externe, de m'avoir transmis ton savoir avec tellement de gentillesse, et m'avoir donné l'envie de faire ce métier. La liste de tes qualités est immense, tes compétences, ton dévouement et ta gentillesse auprès des patients sont un exemple pour tous !

Au Professeur Lucie CASSAGNES,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail, tes connaissances et ton expertise en radiologie et sur le sujet de la sarcopénie nous auront été bénéfiques. Merci pour ton enseignement et ton soutien tout au long de mon internat.

Au Professeur Jean-Marc GARCIER,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci pour votre gentillesse et vos enseignements tout au long de mon cursus depuis les cours de première année, à mon passage dans votre service de radiopédiatrie et jusqu'à aujourd'hui. Ce fut un plaisir de travailler et d'apprendre à vos côtés.

Au Docteur Nicolas SAROUL,

Je vous remercie d'avoir initié ce projet et d'avoir accepté de juger mon travail. Recevez par ce travail le témoignage de mon sincère respect.

DEDICACES PERSONNELLES

A ma famille, mes parents, mon frère, mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins, qui m'auront toujours épaulé et encouragé pour en arriver là.

A Alexandre, mon ami depuis les débuts, tous ces bons souvenirs, depuis ces anniversaires d'enfance à Agnat, ces voyages en bus tous les matins pour aller au Lycée, ces covoiturages à Clermont, ces saucisses à l'alambic, et tous les autres bons souvenirs.

A Joffrey et Flora (et maintenant aussi Charlie et Cerise), à ces bons souvenirs du Lycée, ces parties de belotes et de tarot, à ces moments de rigolades en cours de philo.

Aux "Jeunes du Doulon", pour tous ces moments de fête et de rires, ces aubades inoubliables, ces repas et bals à Saint-Didier, ces raclettes et autres bons moments.

A Charles et Hervé, grâce à qui l'externat aura été une période géniale de ma vie.

Au Fight Club, Loulou et Nico, et ces souvenirs mémorables du Puy, ces soirées pétanques-pâté, ces FIFA endiablés, les soccers, les barbeucs, et bien plus encore.

A mes co-internes, tous autant qu'ils sont, pour ces bons moments.

A mes co-externes, Maixent, Théophile, Henri, Mathieu, Laurie, Marie, Elodie, et tous les autres.

A tous ceux que j'oublie.

A Marie, ma chérie, merci de me soutenir chaque instant, tu auras été formidable de patience et de bienveillance pendant toute cette période. Merci de rendre ma vie plus heureuse et plus douce chaque jour.

Table des matières

<i>PARTIE I : La radiomique :</i>	14
1) Généralités.....	14
2) Les différentes étapes de la radiomique	15
2-1) Acquisition des images	16
2-2) Segmentation de la région d'intérêt	17
2-3) Pré-traitement des images.....	18
2-4) Extraction des paramètres de radiomique.....	19
2-5) Sélection des paramètres	24
2-6) Analyse statistique ou classification.....	25
2-7) Validation.....	26
2-8) Limites des études de radiomique	26
<i>PARTIE II : La sarcopénie</i>	27
1) Généralités.....	27
2) Évaluation de la sarcopénie en imagerie en coupe	28
3) Sarcopénie et apports possibles de la radiomique	30
<i>PARTIE III : Les cancers de la sphère ORL</i>	31
1) Généralités.....	31
2) Sarcopénie et néoplasies de la sphère ORL	32
3) Radiomique et cancers de la sphère ORL.....	33
<i>PARTIE IV : ARTICLE</i>	34
1) Introduction.....	34
2) Matériel et méthodes	35
3) Résultats	41
4) Discussion	53
5) Conclusion.....	62
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	63
<i>ANNEXE</i>	68
<i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i>	69

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

TABLEAU I : SYNTHÈSE DES CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	43
TABLEAU II : RÉCAPITULATIF DE L'ÉVOLUTION ET DU SUIVI DE LA POPULATION	44
TABLEAU III : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES HAZARD RATIO DES VARIABLES SIGNIFICATIVES DE RADIOMIQUE POUR L'ANALYSE DE SURVIE.....	46
TABLEAU IV : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES VALEURS MOYENNES DES PARAMÈTRES DE TEXTURE SIGNIFICATIFS, EN FONCTION DE LA PRÉSENCE D'UNE TOXICITÉ \geq GRADE 3.....	47
TABLEAU V : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS STATISTIQUES (PETIT P) DES PARAMÈTRES CLINIQUES EN FONCTION DE LA PRÉSENCE D'UNE TOXICITÉ GRAVE ET D'UNE RÉPONSE	48
TABLEAU VI : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES HAZARD RATIO DES VARIABLES DE SARCOPENIE POUR L'ANALYSE DE SURVIE	49
TABLEAU VII : SYNTHÈSE DES COEFFICIENTS DE CORRELATIONS DE SPEARMAN ENTRE LES PARAMÈTRES DE TEXTURE ET LES PARAMÈTRES CLINICO-BIOLGIQUES DE LA POPULATION.	52

FIGURES

FIGURE 1 : RÉSUMÉ DES DIFFÉRENTES ÉTAPES NÉCESSAIRES À UNE ANALYSE DE RADIOMIQUE	16
FIGURE 2 : EXEMPLE D'UNE SÉQUENCE NÉCESSAIRE À UNE ANALYSE DE RADIOMIQUE SELON GILLIES	16
FIGURE 3 : PARAMÈTRES DE RADIOMIQUE DE PREMIER ORDRE SELON LUBNER	20
FIGURE 4 : REPRÉSENTATION SCHEMATIQUE DES PARAMÈTRES DE TEXTURE, SELON LUBNER.	22
FIGURE 5 : EXEMPLE DE CALCUL DE PARAMÈTRES DE TEXTURE SELON MAYERHOEFER	23
FIGURE 6 : EXEMPLE DE MESURES DES AIRES MUSCULAIRES DES MUSCLES PARAVERTÉBRAUX AUX ÉTAGES C2 , C3, C4 ET DES MUSCLES SCOM AUX ÉTAGES C2, C3, ET C4, SELON UFUK ET AL	29
FIGURE 7 : EXEMPLE DE SEGMENTATION RÉALISÉE SUR LE LOGICIEL LIFE-X, SUR UNE COUPE TDM À HAUTEUR DE LA VERTÈBRE L1.	38
FIGURE 8 : FLOWCHART	42
FIGURE 9 : ANALYSES DE SURVIE SELON LA MÉTHODE DE KAPLAN MEIER, EN FONCTION DES VARIABLES FIRST_DISCRETIZED_RIM_HUSUM ET SHAPE_VOLUMEVX, DE LA SURFACE DE GRAISSE INTRA-ABDOMINALE ET DE LA MASSE MUSCULAIRE TOTALE	50

GLOSSAIRE

2D/3D : 2 dimensions / 3 dimensions

5FU : 5-Fluoro-Uracile

C3-SMI : C3 Skeletal Muscle Index (Index de masse musculaire à l'étage C3)

CCC : Coefficient de corrélation de concordance

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

DICOM : Digital Imaging and Communications in medicine, format standard informatique pour la gestion et le stockage des données issues de l'imagerie médicale

GIA : Graisse Intra-Abdominale

GSC : Graisse Sous-Cutanée

HPV : Human Papillomavirus

HU : Unité Hounsfield (UH), unité de mesure de la radiodensité

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

L3-SMI : L3 Skeletal Muscle Index (Index de masse musculaire à l'étage L3)

LifeX : Local Image Feature Extraction

ORL : Oto-Rhino-Larynologie

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RIM : Anneau

ROI : Region of Interest (Région d'intérêt)

SCOM : Muscle sterno-cléido-occipito-mastoiïdien

TDM : Tomodensitométrie (Scanner)

TEP : Tomographie par Emission de Postions

TNM : Classification internationale des cancers (Tumor-Nodes-Metastasis : Tumeurs-Ganglions-Métastases)

VADS : Voies aéro-digestives supérieures

PARTIE I : La radiomique :

1) Généralités

La radiomique est une modalité d'analyse relativement récente et en plein essor dans le domaine de l'imagerie médicale, car elle représente une approche innovante et dont les perspectives sont multiples. Elle a été particulièrement étudiée ces dernières années dans le domaine oncologique, en particulier afin d'améliorer la caractérisation lésionnelle des tumeurs, ou de rechercher des facteurs pronostiques (1). Jusqu'à présent, l'analyse des examens d'imagerie, comme le scanner ou l'IRM par exemple, est basée essentiellement sur l'analyse visuelle par un radiologue des caractéristiques morphologiques basiques comme la taille, la morphologie, les contours ou le rehaussement après injection d'une lésion à caractériser.

La radiomique, (ou par abus de langage analyse de texture qui à strictement parler n'est qu'une sous partie de la radiomique), s'attache à étudier des caractéristiques invisibles à l'œil nu. A partir d'une image donnée, on prendra l'exemple d'une image de scanner, elle permet d'analyser la répartition des niveaux de gris de cette image en tant que donnée numérique et d'extraire des paramètres qui peuvent décrire cette image. Autrement dit, on peut penser que l'image renfermerait beaucoup plus d'informations que ce qu'on peut en voir avec l'œil du radiologue, et on pourrait faire le parallèle entre la radiomique et une « étude au microscope de l'image » (2).

La radiomique a montré son intérêt et des performances parfois meilleures que l'analyse visuelle dans la caractérisation lésionnelle, la caractérisation du rehaussement ou de l'hétérogénéité de certaines lésions, une corrélation avec des facteurs histologiques comme un grade lésionnel ou encore avec des facteurs pronostiques de réponse aux traitements (3). La radiomique est également parfois utilisée afin de préciser une réponse aux traitements, ou

dans des contextes non-oncologiques de manière plus récente afin d'évaluer la fibrose hépatique et pulmonaire.

De ce fait la radiomique semble pouvoir jouer le rôle d'un biomarqueur intéressant, en particulier en cancérologie, à condition de choisir avec soin le paramètre de texture le plus intéressant et le plus informatif, au sein des multiples données quantitatives fournies par cette technique (4).

Une des limites de cette technique est la variation des paramètres de texture entre les acquisitions, en fonctions des conditions et des modalités techniques de réalisation de l'imagerie. Le protocole des examens TDM requiert très souvent un protocole avec injection, qui est réalisé à des temps variables en fonction des indications de l'examen, et en fonction des habitudes de l'opérateur réalisant cette imagerie. Il a été montré une variabilité des paramètres de texture entre des examens réalisés sans et après injection (5). Il a également été montré que parmi les paramètres de texture, les paramètres de 1^{er} ordre étaient les plus reproductibles. Il a été également noté que ces paramètres étaient parfois variables en fonction des caractéristiques des patients. Nous allons donc détailler les différentes étapes nécessaires à cette modalité d'analyse, afin d'obtenir une analyse fiable et reproductible.

2) Les différentes étapes de la radiomique

Avant d'étudier un examen d'imagerie par radiomique, il y a un certain nombre d'étapes préalables, qui sont nécessaires et qui peuvent impacter la qualité des résultats :

- Acquisition de l'image
- Segmentation du volume d'intérêt
- Extraction des paramètres de texture
- Sélection des données pertinentes

- Apprentissage statistique : méthodes de classification
- Validation du modèle statistique

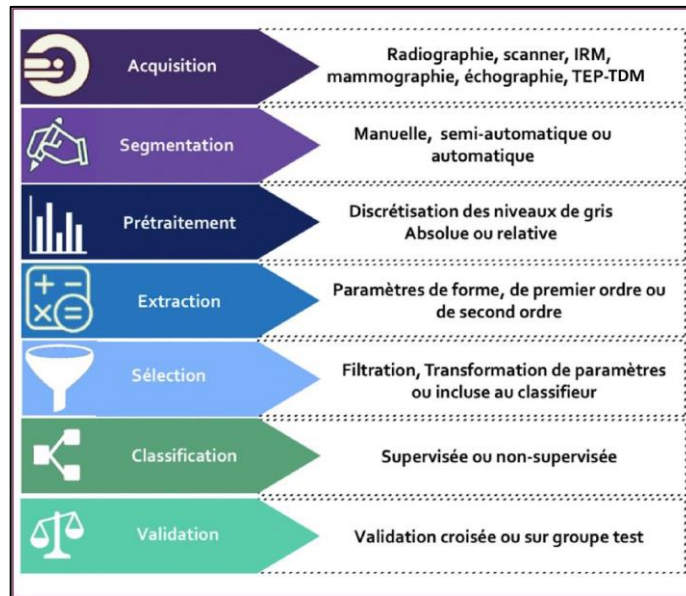


Figure 1 : résumé des différentes étapes nécessaires à une analyse de radiomique

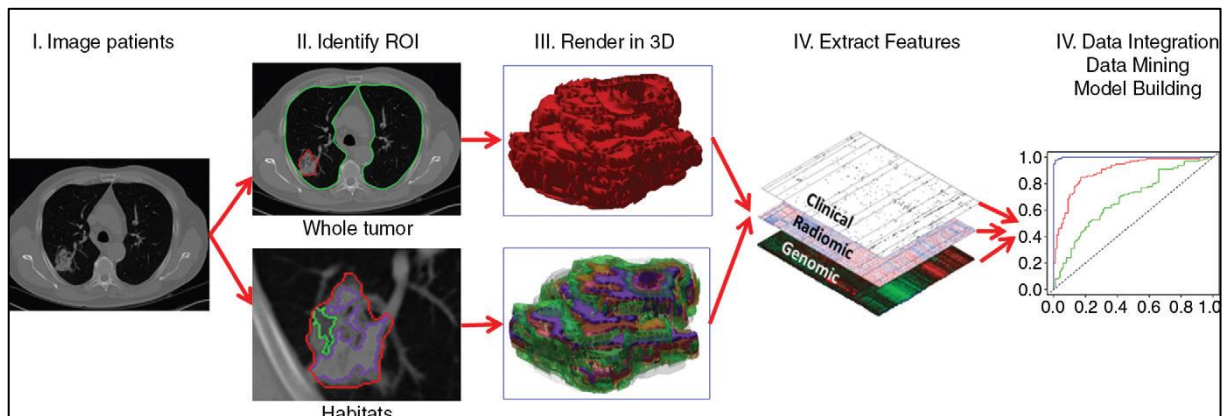


Figure 2 : exemple d'une séquence nécessaire à une analyse de radiomique selon Gillies (2)

2-1) Acquisition des images

La radiomique peut être utilisée avec différentes modalités d'imagerie médicale, en particulier le scanner et l'IRM, mais aussi avec des examens de médecine nucléaire comme le TEP-scanner (6). Les paramètres d'acquisition et de reconstruction des images sont très variés, et

peuvent être une source de variabilité et de non-reproductibilité des données de radiomique (7).

La majorité des études s'intéressant à la radiomique étant basées sur des études rétrospectives, il est très fréquent que les paramètres d'acquisitions ne soient pas identiques entre les différents examens d'une cohorte, car non déterminés a priori. De plus, différents algorithmes de reconstructions d'images peuvent être utilisés et entraînent parfois davantage de variation entre les paramètres de radiomique que les caractéristiques morphologiques des tissus elles-mêmes (8). Quelques études ont cependant permis de montrer la reproductibilité de certains paramètres de radiomique, en particulier les paramètres de premier ordre qui apparaissent plus reproductibles que les paramètres de texture plus avancés (paramètres de deuxième et troisième ordres), ainsi que les outils et conseils à respecter pour favoriser la reproductibilité de leurs études (9,10).

2-2) Segmentation de la région d'intérêt

La segmentation du volume cible est une étape primordiale, car de celle-ci découlera les paramètres de texture extraits de l'image. Il existe différentes façons de segmenter, c'est-à-dire de délimiter la région d'intérêt (ROI) :

- La segmentation manuelle, qui correspond à délimiter de façon manuelle la région d'intérêt, est une méthode précise, mais qui présente les inconvénients d'être chronophage et sensible aux variations interindividuelles.

- La segmentation automatique, qui est une méthode automatisée, basée sur des seuils, est une méthode reproductible et rapide, mais qui peut manquer de précision à différencier deux lésions de densité et de signal proches.

- La segmentation semi-automatique, qui associe un premier contourage automatisé par ordinateur, et une correction manuelle pour ajuster la segmentation au plus près de la réalité. Il pourrait s'agir de la méthode la plus reproductible (11).

La segmentation manuelle par des analystes entraînés a longtemps été considérée comme le gold standard. Dorénavant, la méthode de segmentation idéale devrait être la plus automatisée possible, peu-chronophage, la plus reproductible et informative possible, tout cela afin de minimiser les variations de résultats qui pourraient en découler (12).

Une fois la méthode de segmentation choisie, il faudra également décider entre une segmentation du volume entier (segmentation 3D) ou une segmentation sur une seule coupe (segmentation 2D qui correspond à un échantillon de la lésion). Il paraît logique de penser qu'une segmentation 3D fournirait plus d'informations de texture et d'hétérogénéité qu'une segmentation 2D, et certaines études ont tendance à vouloir confirmer une meilleure reproductibilité et une meilleure robustesse en cas de segmentation 3D (13).

2-3) Pré-traitement des images

Une fois l'image d'intérêt segmentée, un traitement préalable de l'image est la plupart du temps réalisé afin d'en diminuer le bruit, et d'obtenir des paramètres comparables entre eux, il s'agit d'une étape de filtration ou « débruitage ». Cette étape permet de réduire le bruit photonique, afin de diminuer les variations de mesures entre les différentes techniques (14).

C'est une étape nécessaire pour pouvoir comparer des examens qui ont été réalisés sur des machines différentes, et avec des paramètres d'acquisitions différents.

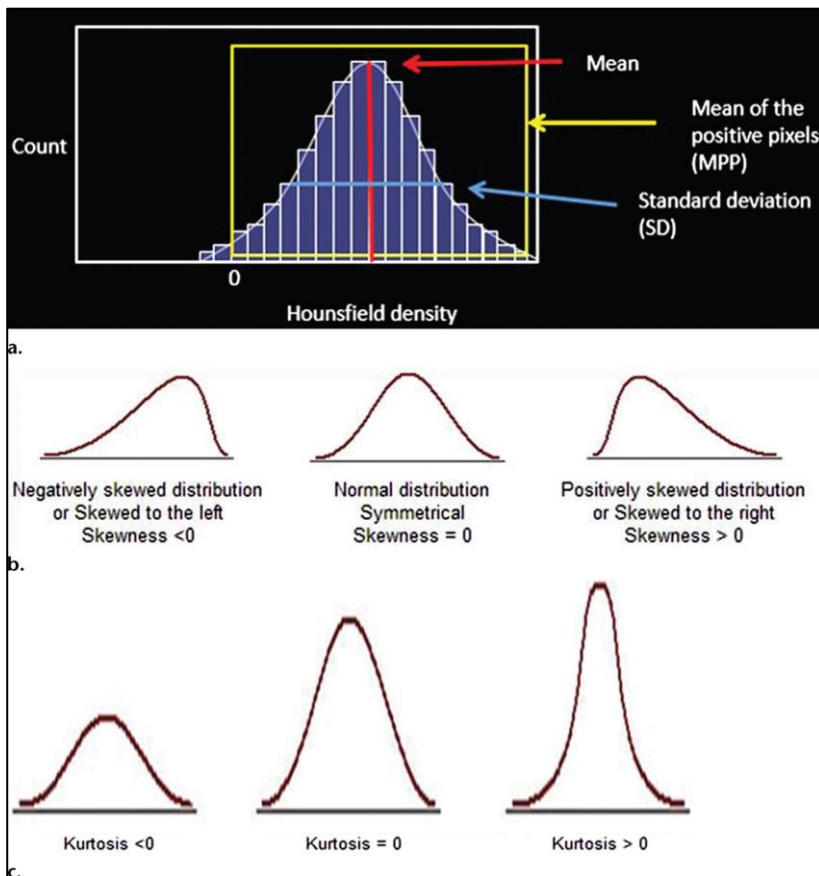
On peut également alléger les images, via une étape de normalisation ou « ré-échantillonnage » des niveaux de gris, qui va permettre de diminuer le nombre de niveaux de gris. Elle est utilisée pour gommer les différences d'origine technique et améliorer la reproductibilité (15).

2-4) Extraction des paramètres de radiomique

La radiomique permet d'obtenir une évaluation quantitative de l'hétérogénéité d'une lésion cible, en analysant la répartition et la relation des différents niveaux de gris des pixels ou voxels d'une image. Différentes méthodes d'analyse de radiomique existent : des méthodes statistiques, de modélisation et de transformation. Les techniques statistiques sont les plus employées.

L'analyse radiomique statistique fournit trois ordres de paramètres :

- Les données de premier ordre, basées sur l'histogramme des intensités des pixels, évaluent la répartition des pixels en fonction de leur intensité de gris (Figure 3). Elles comprennent l'intensité moyenne, maximale et minimale, l'écart-type ou déviation standard, le seuil (pourcentage de pixels dans une plage spécifiée), l'entropy (caractère aléatoire de la distribution des niveaux de gris), le skewness (asymétrie de l'histogramme), le kurtosis (forme de l'histogramme : aplatissement ou pic de la courbe) et l'energy (uniformité de la distribution). Ces données de premier ordre ne tiennent pas compte de la localisation des pixels ni de leur relation spatiale.



a) Histogramme des intensités avec en abscisses la valeur de l'intensité du pixel, et en ordonnées le nombre de récurrences, en rouge l'intensité moyenne, en bleu la déviation standard, en jaune la moyenne des pixels positifs

b) skewness, témoignant de la symétrie (skewness égal à 0) ou de l'asymétrie de la courbe

c) Kurtosis, témoin de l'aplatissement de la courbe

Figure 3 : Paramètres de radiomique de premier ordre selon Lubner (3)

- Les paramètres de deuxième ordre, ou paramètres de texture, analysent la relation spatiale d'une paire de pixels ou de voxels (Figure 4). Ils déterminent la fréquence à laquelle un pixel d'intensité x se trouve dans une certaine relation spatiale avec un autre pixel d'intensité y . Ils sont basés sur des mesures de fréquence ou cooccurrence, calculées à partir de matrices spatiales des niveaux de gris. Il existe différentes matrices :

- La matrice de cooccurrence (GLCM : Grey-level Cooccurrence Matrix), qui analyse l'entropie (caractère aléatoire), l'énergie (uniformité), le second moment angulaire (caractère répétitif), l'homogénéité (homogénéité), la dissimilarité (mesure des différences) et la corrélation (mesure des dépendances linéaires).

- La matrice des longueurs des séries homogènes (GLRLM Grey-level Run Length Matrix) et la matrice des longueurs des zones homogènes (GLZLM Grey-level Zone Length Matrix) analysent la texture dans une direction définie (Figure 5). Un « run » est une longueur de pixels consécutifs avec la même intensité de niveaux de gris dans une direction prédéfinie. Les relations entre les longueurs de parcours donnent naissance à la texture. La texture fine présente plus de longueurs courtes avec des intensités de niveaux de gris similaires, tandis que la texture grossière présente plus de longueurs longues avec des intensités de niveaux de gris différentes. Les paramètres de la GLRLM comprennent l'emphase à court terme (SRE Short-Run Emphasis : mesure la distribution des courts tirages), l'emphase à long terme (LRE Long-Run Emphasis), la non-uniformité des niveaux de gris (GLNU Grey-level Non-Uniformity : mesure la similarité des valeurs des niveaux de gris), et la non-uniformité des longueurs de tirage (GRLNU Grey-level Length Non-Uniformity : mesure la similarité des longueurs des parcours).

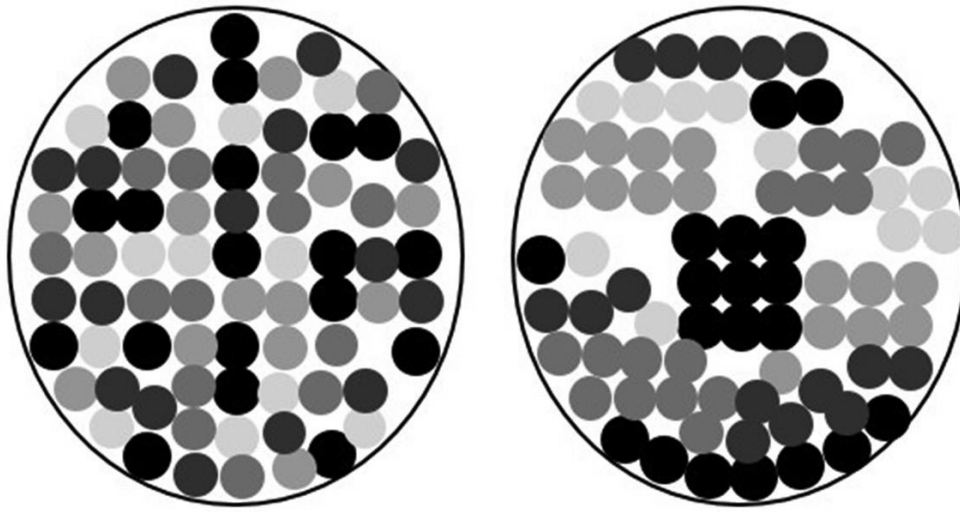


Figure 4 : Représentation schématique des paramètres de texture, selon Lubner.

Deux images différentes peuvent exprimer les mêmes paramètres de 1^{er} ordre, mais des paramètres de 2^{ème} ordre différents. Un exemple concret, dans la figure 4, ci-dessus, les deux cercles contiennent chacun autant de pixels blancs, gris clairs, gris intermédiaires, gris foncés et noirs, et donc des paramètres de texture de premier ordre identiques (paramètres d'histogramme). Malgré cela, la relation des pixels les uns avec les autres est différente, et explique des paramètres de texture de 2^{ème} ordre non similaires. Par exemple, un pixel gris clair apparaît horizontalement à côté et à gauche d'un pixel noir quatre fois dans le cercle de gauche et seulement deux fois dans le cercle de droite. C'est la différence de répartition des pixels au sein de ces deux images qui crée deux images visuellement différentes.

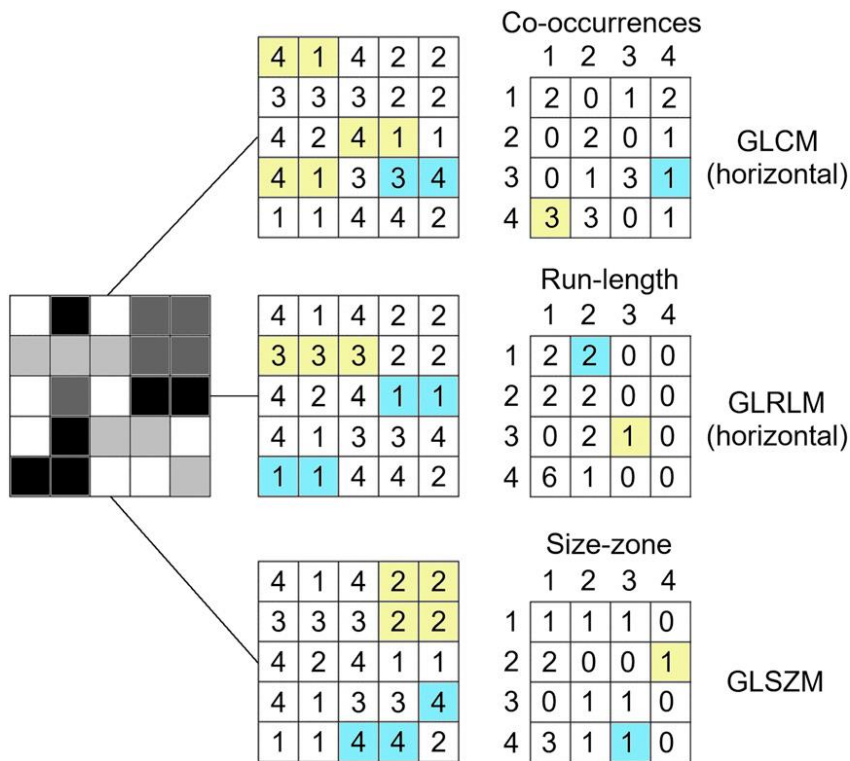


Figure 5 : Exemple de calcul de paramètres de texture selon Mayerhoefer (16). Le GLCM est basé sur un décompte des paires de pixels, le GLRLM relie des « runs » (ou longueurs) et le GLSZM analyse des zones.

- Les statistiques d'ordre supérieur analysent la répartition et la relation spatiale entre 3 pixels ou plus, et sont calculées à l'aide de la matrice de différence de niveaux de gris (NGLDM Neighborhood Grey-level Difference Matrix), qui fournit par exemple des valeurs de contraste (variation locale d'intensité dans l'image), de coarseness (taux spatial de variation d'intensité) et de busyness (fréquence de variation des niveaux de gris). Les paramètres de texture d'ordre supérieur permettent d'évaluer les pixels dans leur contexte local, en tenant compte de la relation avec les pixels voisins.

Afin de réaliser l'extraction des paramètres de texture, il est nécessaire d'utiliser un logiciel de post-traitement ; il en existe de nombreux disponibles, certains étant approuvés par l'ISBI (Image Biomarker Standardization Initiative) (16).

2-5) Sélection des paramètres

L'extraction des données génère de très nombreux paramètres de texture par image, jusqu'à plusieurs centaines de paramètres en fonction du logiciel utilisé. Ceci expose à un risque de résultat faussement positif, par trop grand nombre de données (17). Les méthodes permettant de s'affranchir de ce risque sont la réduction des données par sélection des paramètres et les ajustements pour comparaisons multiples (18).

Il est donc indispensable de sélectionner les données pertinentes, soit en fonction de leurs caractéristiques (reproductibilité, redondance), en transformant des paramètres (création de nouvelles variables qui combinent plusieurs variables), ou en utilisant des algorithmes de sélection des données. En effet, plus il y a de données dans un modèle, plus ce dernier sera précis sur la population étudiée, mais moins le modèle sera généralisable sur une autre population. Ce phénomène est appelé le surapprentissage.

En sus des paramètres issus de l'image, il est également possible de combiner d'autres types de données aux données de radiomique, afin de renforcer la robustesse des modèles mathématiques et la pertinence clinique. Des données cliniques (âge, sexe, poids, ...), biologiques ou histologiques peuvent être implémentées à la base de données. La puissance et la qualité du modèle sont étroitement corrélées à la qualité et à la taille des données de la base de données. Les résultats d'un modèle de radiomique ne sont donc pas uniquement dépendants des paramètres de l'image et de la sélection des variables extraites de celle-ci.

2-6) Analyse statistique ou classification

Une fois les paramètres de radiomique extraits, il est possible d'en faire une analyse statistique classique, à savoir de voir s'il existe des différences de répartition de ces paramètres selon l'événement clinique à prédire (survie, réponse...)

Il est cependant souvent proposé d'utiliser ces données dans un modèle de classification. En effet, l'objectif final des études de radiomique est de créer un modèle fiable et capable d'apporter des informations supplémentaires à l'analyse visuelle, afin de prédire une réponse au traitement, un pronostic de survie ou bien de prédire une caractéristique histopathologique. Ce modèle doit apprendre à classer les données obtenues via l'apprentissage automatique (machine-learning). L'apprentissage peut être supervisé ou non-supervisé (19).

Dans les méthodes supervisées, le modèle s'entraîne sur un groupe connu et étiqueté, sur la base de « données annotées » (la réponse de classification est connue, par exemple : survie prolongée versus rechute précoce), contenant les paramètres descriptifs de la population permettant de la catégoriser. Le but est de créer un modèle mathématique qui sera capable, en phase « test » ou de validation, de déterminer la catégorie d'un nouvel individu, sans en connaître les paramètres descriptifs, c'est-à-dire en aveugle des données annotées fournies au groupe d'entraînement. L'idéal étant de disposer d'une cohorte indépendante pour la phase d'apprentissage avant d'entrer en phase « test », il est cependant possible dans le cas contraire d'utiliser des méthodes de partition du jeu de données initiales ou de validation croisée (20).

Il existe également des méthodes non supervisées, pour lesquelles l'algorithme ne dispose pas des « données annotées », et l'algorithme doit trouver par lui-même un modèle mathématique capable de classer les individus en groupes homogènes (méthode de clustering). Dans ces méthodes, l'algorithme ne dispose pas d'un groupe d'entraînement pour lequel il connaît les « bonnes réponses » afin de s'entraîner.

2-7) Validation

Il existe deux types de validation :

- La validation externe : si l'on dispose d'une cohorte suffisamment grande, la population est séparée en deux groupes (groupe entraînement et groupe test), généralement dans des proportions voisines de 70/30%. Le premier groupe sert à entraîner le modèle, le second groupe est utilisé pour valider les résultats et les performances du modèle (19).
- La validation interne : si la cohorte n'est pas suffisamment grande, on peut réaliser une validation croisée ou test-retest, c'est-à-dire que la population est séparée en plusieurs groupes qui vont chacun à leur tour servir d'entraînement puis de test. Chaque patient est donc son propre comparateur.

Pour prétendre à une application clinique, une validation externe est nécessaire.

2-8) Limites des études de radiomique

Une des principales limites et critiques faite aux études basées sur la radiomique est la faible reproductibilité de ces dernières, en particulier liées aux différences dues aux variations des paramètres d'acquisition des images, et aux différences méthodologiques entre les études. En effet, l'utilisation de paramètres et de protocoles d'acquisitions différents et/ou de machines différentes, peuvent gêner la comparaison de textures. De plus, l'utilisation d'une méthodologie complexe et non uniformisée est un frein à une application courante des algorithmes générés.

Une autre limite des études de radiomique découle du grand nombre de paramètres extraits, et qui expose à un risque de résultat faussement positif.

Récemment, certaines études tendent à essayer de générer des guidelines et règles à suivre en radiomique, pour améliorer la qualité des études, rendre les résultats plus reproductibles et robustes (10,20).

PARTIE II : La sarcopénie

1) Généralités

La sarcopénie, initialement décrite comme un syndrome gériatrique, est définie comme une baisse progressive et extensive de la masse musculaire, associée à une diminution de leurs fonctions, et des performances physiques qui en découlent (21). Ses causes sont multifactorielles, associant une baisse physiologique et inéluctable de la masse musculaire liée à l'âge, ainsi que différents processus pathologiques tels que des phénomènes inflammatoires, les maladies chroniques inhérentes aux personnes âgées, l'inactivité physique ou des régimes nutritionnels inadéquats.

La sarcopénie peut être retrouvée seule, chez des patients par ailleurs indemnes d'autres pathologies, mais peut également être une composante d'un autre facteur multifactoriel que l'on retrouve chez des patients souffrant de cancer, qui est la cachexie. La cachexie chez les patients atteints de maladie cancéreuse est caractérisée par une perte continue de la masse musculaire, associée ou non à une diminution de la masse grasseuse, une asthénie et/ou une anémie. La cachexie résulte essentiellement de phénomènes d'hypercatabolisme protéique et

d'un défaut d'apports nutritionnels, que l'on rencontre fréquemment dans la pathologie néoplasique, en particulier dans les cancers ORL (22).

On retrouve des phénomènes communs entre ces deux situations pathologiques que sont la cachexie et la sarcopénie, et ces deux situations peuvent coexister, bien que leurs définitions ne soient pas complètement superposables. En effet, la cachexie est caractérisée par une perte globale de poids, tandis que la sarcopénie est spécifique à la perte de la masse musculaire.

La sarcopénie est un facteur de risque prouvé de moins bonne évolution sous traitement, et d'une baisse de survie globale dans la pathologie cancéreuse. Il s'agit également d'un facteur de risque péjoratif dans l'évolution de nombreuses autres situations pathologiques (23,24).

2) Évaluation de la sarcopénie en imagerie en coupe

La sarcopénie peut être facilement évaluée en imagerie, en particulier lors du bilan initial d'extension d'une maladie néoplasique, sur les données de l'imagerie scannographique réalisée à ce moment-là. Elle a longtemps été définie par la mesure de la masse musculaire au niveau de la troisième vertèbre lombaire en L3. La masse musculaire est calculée en segmentant sur une coupe scanner, l'ensemble des surfaces musculaires, et en la rapportant à la surface corporelle totale de l'individu, permettant d'obtenir un index appelé le L3-SMI. Les valeurs seuils de définition de la sarcopénie ne sont pas unanimes, mais les valeurs classiquement retenues sont de 52,4 cm²/m² chez l'homme et 38,5 cm²/m² chez la femme (25). Il existe des variations de seuils selon les études, mais la majorité des études retiennent des seuils entre 52 et 55 cm²/m² chez l'homme et entre 39 et 41 cm²/m² chez la femme (arrondi à l'unité la plus proche) (26).

Plus récemment, le C3 SMI (third cervical vertebral skeletal muscle index), c'est-à-dire la surface musculaire à hauteur de la troisième vertèbre cervicale ajustée à la surface corporelle, a fait l'objet d'un consensus pour servir de facteur pronostic dans les néoplasies ORL (27).

Le C3-SMI est calculé comme suit : on définit la coupe scannographique de référence par la coupe scannographique à hauteur de C3, sur laquelle est visible l'ensemble de l'arc vertébral en déroulant les coupes scannographiques de la région caudale à la région craniale (28). Une fois la coupe scannographique définie, on segmente manuellement les muscles SCOM et les muscles para vertébraux en contournant manuellement le périmètre extérieur de ces muscles. L'aire musculaire en C3 est convertie en utilisant l'équation décrite par Swartz et al, pour estimer la masse musculaire en L3 (29). Cette valeur est normalisée par la taille du patient en la divisant par la taille au carré (m^2), amenant au lumbarSMI, qui définit la sarcopénie.

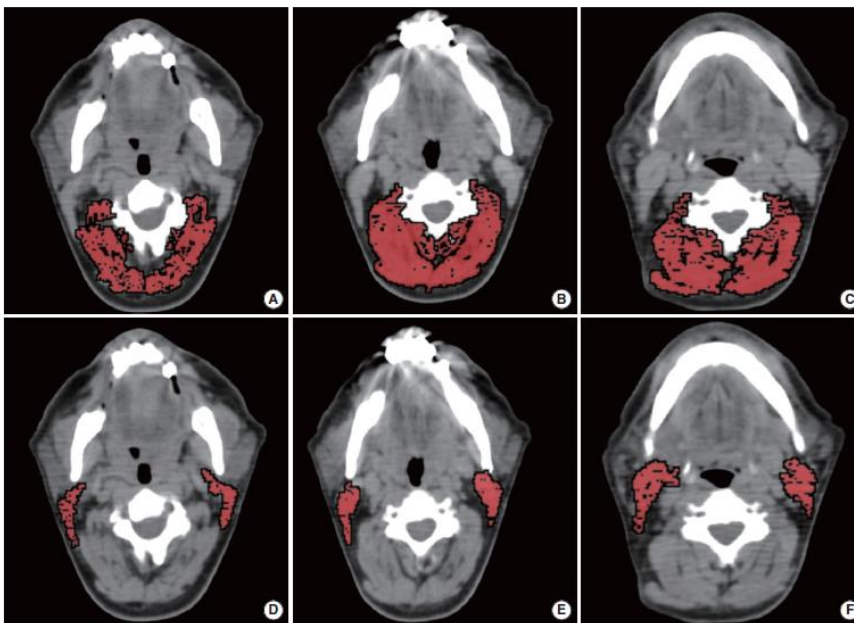


Figure 6 : Exemple de mesures des aires musculaires des muscles paravertébraux aux étages C2 (A), C3 (B), C4 (C) et des muscles SCOM aux étages C2 (D), C3 (E), et C4 (F), selon Ufuk et al (29).

En sus des références à l'étage L3, des valeurs seuils définissant la sarcopénie ont été établies à de multiples étages, que ce soit de T10 à L5 ou aux différents étages cervicaux, avec des formules de calculs permettant d'estimer de manière satisfaisante le L3 SMI (30,31).

3) Sarcopénie et apports possibles de la radiomique

Une approche complémentaire pourrait être l'utilisation de l'analyse de texture (radiomique) des muscles afin de trouver des facteurs pronostiques supplémentaires et/ou complémentaires à la simple mesure de la masse musculaire. En effet, on note un essor récent de cette « modalité d'imagerie » qui permet d'extraire de multiples paramètres quantitatifs issus des données de l'imagerie classique, et une multiplication de ses utilisations (2).

Une étude s'est intéressée aux variations des paramètres de texture musculaire chez des patients atteints de néoplasie pulmonaire (cancers pulmonaires non à petites cellules de stade IV) avant et après 2 cycles de chimiothérapie, afin d'essayer de prédire la perte de masse musculaire au cours du traitement (32). Il n'est pas ressorti de cette étude que les paramètres de radiomique musculaire puissent prédire la perte de la masse musculaire sous chimiothérapie, mais que les variations des paramètres de texture au cours du temps pourraient traduire une myostéatose musculaire.

PARTIE III : Les cancers de la sphère ORL

1) Généralités

La pathologie néoplasique des voies aéro-digestives supérieures (VADS) est un problème de santé publique majeur, car elle représente environ 14000 nouveaux cas par an en France, avec un sex-ratio estimé à 3 hommes pour 1 femme (33). Il s'agit de la cinquième cause de cancer en France, en terme de fréquence (34). Les cancers des VADS sont dominés par le carcinome épidermoïde, qui représente l'histologie de loin la plus fréquente. Ses principaux facteurs de risques sont bien connus, et dominés par la consommation d'alcool et de tabac, ainsi que par les infections par les virus HPV (35).

La stratégie thérapeutique est discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en fonction du stade de la maladie, de la topographie de la lésion et de l'état général du patient. Les modalités de traitement sont différentes en fonction du stade de la maladie et de sa localisation, et reposent dans les formes peu avancées sur des traitements curatifs. Les deux modalités curatives de première intention sont la chirurgie et/ou la radiothérapie (plus ou moins couplée à une chimiothérapie concomitante ou séquentielle) (34,36).

Dans certains cas de néoplasies laryngées ou de l'hypopharynx, l'association d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie peut être envisagée au titre de la « préservation d'organe » afin d'éviter une laryngectomie totale. L'objectif est de préserver les fonctions physiologiques du larynx (respiration, phonation sans trachéotomie, protection des voies aériennes supérieures).

Cependant les cancers de la sphère ORL sont fréquemment diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, et jusqu'à plus de 60% des cas sont non opérables d'emblée (37). En cas de

maladie trop avancée (non-résécable ou métastatique) ou en cas de contre-indications à un traitement curatif local, un traitement palliatif peut être discuté en RCP, s'appuyant sur une mono- ou une poly-chimiothérapie (+/- thérapie ciblée).

Par ailleurs, il est nécessaire de conseiller un arrêt du tabac et de l'alcool, en fournissant toutes les aides possibles afin d'obtenir un sevrage, et si besoin en ayant recours à des équipes spécialisées en addictologie. Une prise en charge nutritionnelle adaptée est également indispensable et complémentaire.

2) Sarcopénie et néoplasies de la sphère ORL

De nombreuses études se sont intéressées à la sarcopénie et à son impact sur le pronostic de la maladie, chez les patients atteints de néoplasie ORL. En effet, la population concernée par les cancers oro-pharyngés est une population volontiers précaire avec des comorbidités et fréquemment une consommation alcoolo-tabagique associée. Cette population est plus sujette aux problèmes de dénutrition et malnutrition, et ce d'autant plus qu'en cas d'envahissement tumoral avancé, la prise alimentaire par voie orale peut être gênée ou complètement impossible. Plusieurs études retrouvent une prévalence importante de la sarcopénie dans cette population, qui intéresserait autour de 50% des malades (38,39).

Il est désormais clairement établi qu'un état de sarcopénie au diagnostic de la maladie est un facteur de risque significatif de moins bonne évolution sous traitement, de plus grande toxicité des traitements et d'une baisse de la survie (40,41). Cette conclusion a été observée quelle que soit la stratégie thérapeutique choisie, chirurgicale ou radio-chimiothérapie (42,43).

3) Radiomique et cancers de la sphère ORL

Certaines études se sont déjà intéressées aux apports possibles de la radiomique dans le domaine des néoplasies ORL, en particulier en IRM, et ont montré que la radiomique pouvait aider à prédire la réponse à la chimiothérapie d'induction et la survie (44–46). Une étude s'est intéressée aux caractéristiques radiomiques des tumeurs ORL en scanner et a montré qu'un modèle mixte associant des paramètres cliniques et des données de radiomique, était un facteur pronostic plus performant que les principaux facteurs de risques cliniques connus (47).

Ces études se sont intéressées aux caractéristiques de texture de la tumeur, en partant de l'hypothèse que l'hétérogénéité tumorale pourrait refléter un caractère plus agressif de la pathologie néoplasique.

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'analyse de texture musculaire au stade initial de la maladie néoplasique, comme un facteur prédictif complémentaire à la sarcopénie, pour préjuger de l'évolution des néoplasies ORL.

PARTIE IV : ARTICLE

1) Introduction

La pathologie cancéreuse des VADS est un problème de santé publique majeur, elle représente la cinquième cause de cancers en France en terme de fréquence pour environ 14000 nouveaux cas par an (33). Ses principaux facteurs de risque sont dominés par la consommation alcoolo-tabagique et les infections aux virus du groupe HPV (48).

La sarcopénie, qui correspond à une diminution de masse et de fonction musculaire (21), est un facteur de risque prouvé de moins bonne évolution dans la maladie cancéreuse, et est également connue pour être corrélée à un plus grand risque de toxicité des chimiothérapies anticancéreuses (40,43). La sarcopénie est une condition pathologique fréquemment retrouvée dans la population des patients diagnostiqués pour une néoplasie ORL (22), population volontiers précaire, avec consommation alcoolo-tabagique fréquente, et en raison d'une diminution possible des prises alimentaires en cas d'envahissement tumoral localement avancé.

La radiomique est une modalité d'exploration en plein essor, et de nombreux travaux scientifiques s'intéressent depuis quelques temps à ses utilisations possibles. Parmi ses applications, le domaine de la cancérologie a été particulièrement étudié. Elle a démontré son intérêt dans la caractérisation tumorale en étant un reflet indirect de l'hétérogénéité tumorale, et pour déterminer des facteurs pronostiques d'évolution (2).

Il nous est donc paru pertinent de s'intéresser aux données de la radiomique des muscles paravertébraux, afin d'étudier si les paramètres de texture musculaire pourraient servir de marqueurs pronostiques dans l'évolution de la maladie néoplasique, et si ces derniers

pourraient apporter plus d'informations que les méthodes classiques d'estimation de la masse musculaire.

Notre objectif principal était de déterminer si l'analyse par radiomique des muscles paravertébraux à partir du scanner pré-thérapeutique aidait à la prédiction de la survie dans les néoplasies ORL localement avancées.

Nos objectifs secondaires étaient :

- De déterminer si l'analyse par radiomique des muscles paravertébraux à partir du scanner aidait à la prédiction de la réponse ou de la toxicité au traitement dans les néoplasies ORL localement avancées.
- De déterminer s'il existait une corrélation entre des paramètres de radiomique des muscles paravertébraux et l'état nutritionnel du patient.
- De déterminer si ces paramètres de radiomique avaient un meilleur pouvoir prédictif sur la survie que les mesures de sarcopénie.

2) Matériel et méthodes

a. Population

Nous avons mené une étude rétrospective mono-centrique, au CHU Gabriel-Montpied de Clermont-Ferrand. Entre juillet 2009 et janvier 2018, 92 patients ont été traités pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures par chimiothérapie d'induction utilisant une association 5FU, Cisplatine et Docetaxel. Les indications de la chimiothérapie d'induction étaient soit une tumeur inopérable d'emblée, soit à visée de préservation laryngée.

Les critères d'exclusion étaient une localisation naso-pharyngée ou naso-sinusienne de la tumeur, une atteinte métastatique, une histologie autre qu'un carcinome épidermoïde.

Ces patients ont déjà fait l'objet de deux études (37,41), qui se sont intéressées au rôle central du statut nutritionnel, en particulier de la masse musculaire dans le risque de toxicité sous chimiothérapie.

Les critères d'exclusion spécifiques à notre étude étaient de plus l'absence d'imagerie scannographique pré-traitement (scanner Baseline) disponible, ou un temps d'injection de scanner inadapté.

L'ensemble des patients a bénéficié d'un suivi rapproché dans le service d'ORL du CHU Gabriel Montpied, au cours duquel les données cliniques et biologiques ont été récoltées à l'inclusion : âge, poids, taille, IMC, stade du cancer, caractéristiques nutritionnelles, albumine, bilan sanguin complet en particulier hépatique et rénal. Les consultations de suivi ont permis de récolter les informations en termes de toxicité et de réponse au traitement, ainsi que les données de survie.

De nombreuses caractéristiques cliniques, biologiques et scannographiques des patients avant traitement ont été reportées. Les données de sarcopénie sont celles recueillies par le logiciel SliceOmatic sur une précédente étude sur cette cohorte (41). De même, des données de suivi ont été reportées concernant les trois évènements constituant nos objectifs :

- Survie avec la date du décès, ou sinon la date des dernières nouvelles
- La réponse, évaluée scannographiquement en fin de traitement selon RECIST 1.1. La réponse au traitement a été définie en deux groupes : un groupe répondeur associant les réponses partielles et les réponses complètes et un groupe non répondeur associant les stabilités et les progressions

- Toxicité, définie comme la présence d'une toxicité rénale, hématologique (anémie, neutropénie, thrombopénie), infectieuse, digestive (nausées, diarrhée, mucite, hémorragie digestive) d'au moins de grade 3 en cours de traitement.

Le scanner Baseline, pré-thérapeutique, a été analysé, pour connaître le protocole d'acquisition et en particulier le temps d'injection utilisé pour l'hélice thoracique couvrant L1. Cela nous a permis de constater une importante hétérogénéité des protocoles scannographiques, avec en particulier des temps d'injection très divers.

b. Segmentation et extraction de paramètres de radiomique

Sur la population d'intérêt, une image-clé a été extraite du scanner pré-thérapeutique à hauteur de la vertèbre L1. Il a ensuite été réalisé une segmentation manuelle grâce au logiciel Life-X 4.0 (*Figure 7*), avec segmentation de trois régions différentes :

- Segmentation manuelle de l'ensemble des muscles para-rachidiens.
- Segmentation d'un échantillon (équivalent d'un ROI : *Region Of Interest*) de forme circulaire, en plein cœur de la masse musculaire des muscles para-vertébraux, dont la taille a été calculée afin d'être la plus grande possible, sans déborder du muscle.
- Segmentation d'un échantillon (équivalent d'un ROI : *Region Of Interest*) de forme circulaire, au sein de la lumière aortique, dont la taille a été calculée afin d'être la plus grande possible sans déborder sur la paroi aortique, afin que les résultats ne soient pas influencés pas d'éventuelles calcifications pariétales, et reflètent le temps d'injection.

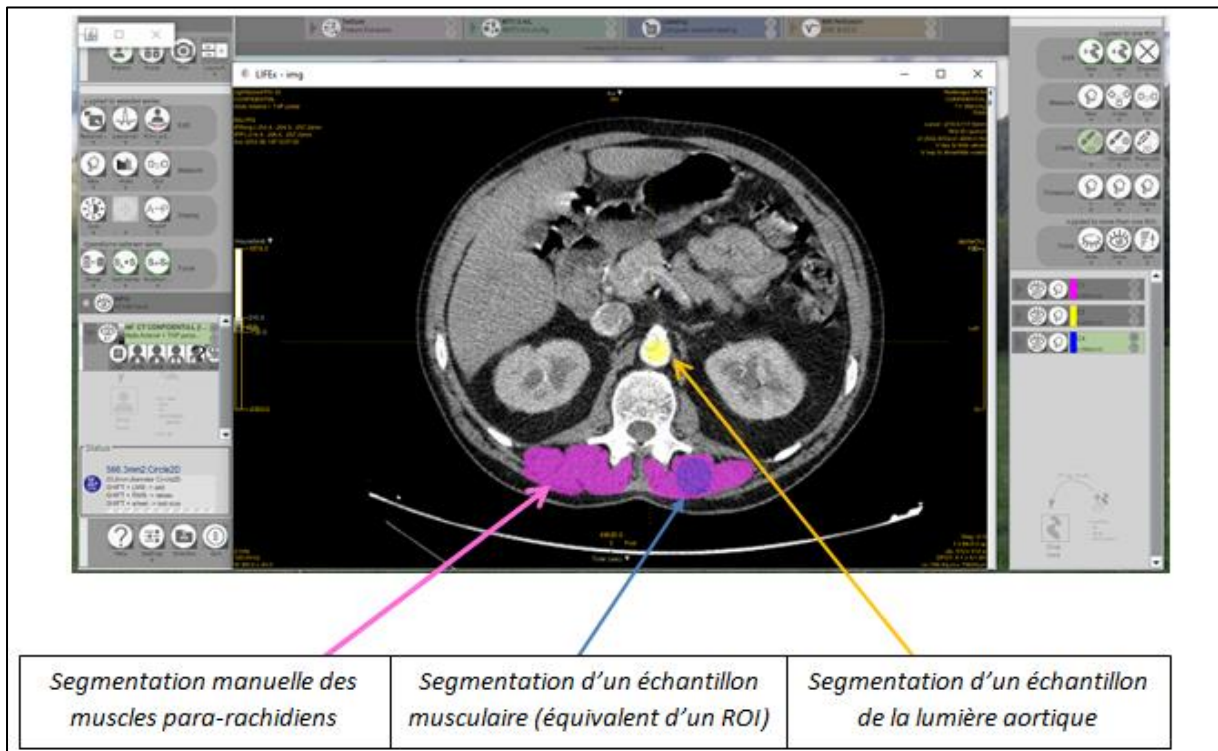


Figure 7 : Exemple de segmentation réalisée sur le logiciel Life-X, sur une coupe TDM à hauteur de la vertèbre L1.

c. Extraction des paramètres de radiomique

Pour chacune de ces segmentations et pour chaque patient, 81 paramètres de radiomique ont été extraits via le logiciel *LifeX*, en utilisant les paramètres par défaut de *LifeX*. De plus, 44 paramètres ont été calculés, en normalisant la valeur de 44 paramètres extraits par *LifeX* par la valeur moyenne dans l'aorte (afin de compenser l'effet du temps d'injection)

Au final, un total de 125 paramètres a été extrait par patient.

d. Réalisation d'une étude intermédiaire sur la variabilité des paramètres selon le temps d'injection

Devant l'hétérogénéité des temps d'acquisition des scanners pré-thérapeutiques, il a ainsi été nécessaire de réaliser une étude préliminaire, afin d'étudier la variabilité des paramètres de texture musculaire en fonction du temps d'injection, pour ne conserver que les paramètres de texture indépendants du temps d'injection.

Nous avons pour cela recruté une population de 63 patients, explorés sur un scanner dédié à l'imagerie d'urgence, et ayant bénéficié d'un protocole d'exploration par scanner abdominopelvien multiphasique sans injection, au temps artériel et au temps portal. Une image-clé a été extraite à l'étage L1 pour chaque patient aux trois temps d'injection. Il a été réalisé une segmentation manuelle des muscles para-rachidiens à cet étage pour chacun des temps d'injection et pour chaque patient, qui représentait donc son propre témoin.

Les paramètres de radiomique ont été extraits pour chacun des trois temps d'acquisition.

Une analyse statistique a été réalisé avec un modèle mixte afin d'évaluer s'il existait pour chaque paramètre une différence significative deux à deux entre les temps sans injection, artériel et portal.

e. Reproductibilité intra observateur

Afin d'apprécier la reproductibilité intra-observateur et la robustesse des paramètres de texture extraits, 10 patients (14%) ont été segmentés une seconde fois, à plus de 3 mois d'intervalle. Les mêmes paramètres de radiomique ont été extraits une seconde fois. Le coefficient de concordance corrélation (CCC) de Lin a été calculé. Seuls les paramètres avec un CCC >0.9 ont été conservés.

f. Correction de la variabilité des paramètres de radiomique selon le scanner

L'ensemble des données extraites de l'analyse de texture ont été ajustées par une analyse ComBat, permettant d'ajuster les données, en fonction du type de scanner sur lequel ont été réalisés les examens. Cette méthode d'ajustement de données a été créée pour permettre de corriger les différences de données dues à des variations de protocole, et donc de diminuer les variabilités entre les acquisitions sur différentes machines TDM (49).

g. Analyse statistique

Un test de Shapiro a été réalisé afin de déterminer si les données présentaient une distribution normale ou non.

Une différence entre les paramètres quantitatifs selon l'évènement (toxicité et réponse) a été recherchée dans les paramètres de radiomique et dans les paramètres cliniques et biologiques, à l'aide du t-test de Student ou test de Mann-Whitney, selon la normalité des données.

La survie a été étudiée en utilisant un modèle de régression de Cox sur les paramètres de radiomique et les paramètres de sarcopénie, en s'intéressant à la survie globale.

Pour les paramètres de radiomique significativement liés à la survie, les patients ont été ensuite divisés en deux groupes selon la valeur de ce paramètre (première division selon la médiane du paramètre, seconde division selon le 3^e quartile). Une différence de survie a été recherchée à l'aide du test du log-rank entre ces deux groupes. Un travail similaire a été fait sur les paramètres de sarcopénie.

Une analyse secondaire a été réalisée afin de rechercher une corrélation entre les paramètres de texture issus de la segmentation musculaire et des paramètres cliniques ou biologiques

reflétant l'état nutritionnel du patient, en utilisant un test statistique de corrélation de Spearman. Parmi ces critères clinico-biologiques, ont été étudiés l'albumine, le poids au début du traitement, l'amaigrissement pré-thérapeutique.

3) Résultats

a. Population à l'inclusion et temps d'injection

92 patients ont été initialement inclus. 13 patients ont dû être exclus en raison d'un scanner pré-thérapeutique non disponible ou ne couvrant pas la région d'intérêt choisie à l'étage L1.

Les temps d'acquisition des 79 patients étaient hétérogènes : 3 patients avaient été explorés par un scanner sans injection, 71 patients étaient explorés par un scanner thoracique injecté réalisé à un temps artériel, portal ou intermédiaire, 5 patients étaient explorés par un scanner thoracique au temps tardif c'est-à-dire réalisé au décours de l'acquisition cervicale injectée.

b. Résultats de l'étude intermédiaire sur la variabilité des paramètres selon le temps d'injection

Sur les 125 paramètres de radiomique extraits, nous avons calculé le nombre de paramètres ne présentant pas de différence entre les temps d'injection suivants :

- Artériel et portal : 71 paramètres
- Artériel et sans injection : 36 paramètres
- Sans injection et portal : 49 paramètres

c. Choix des temps d'acquisition et exclusion

A la lumière des résultats de cette étude préalable, nous avons donc décidé d'exclure les patients dont le scanner Baseline était réalisé avec un protocole d'injection autre qu'artériel ou portal, représentant 8 patients. Parmi ces 8 patients, 3 ont été exclus en raison d'un scanner réalisé sans injection, 5 ont été exclus en raison d'un scanner réalisé au temps tardif > 5minutes (scanner thoracique réalisé a posteriori de l'acquisition cervicale injectée). Au total 71 patients ont été inclus à l'étude (Figure 8).

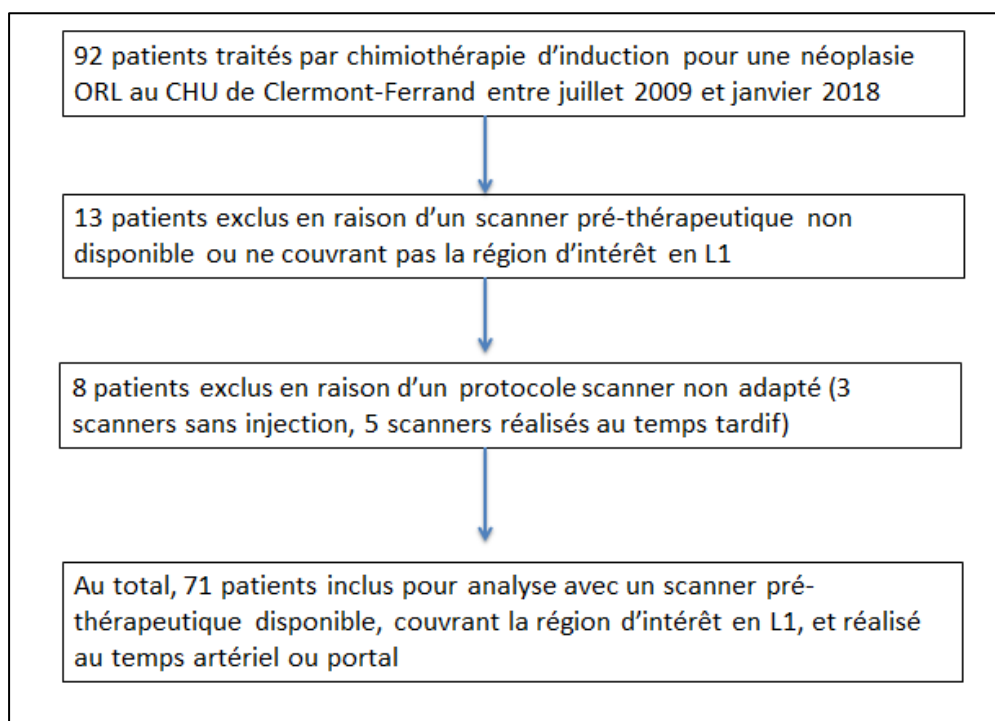


Figure 8 : Flowchart

d. Caractéristiques cliniques de la population

i. Caractéristiques initiales de la population

Les caractéristiques de la population à l'inclusion sont résumées dans le tableau (Tableau I) ci-dessous :

Tableau I : Synthèse des caractéristiques de la population

Caractéristiques	Total (n=71)
Age du diagnostic (année)	56± 7.5
Genre masculin	58
Indice de masse corporelle moyen (kg/m ²)	22.3 ± 3.8
Performance status	
0	36
1	31
2	4
Fumeur, n (%)	66 (93%)
Consommation d'alcool	58 (82%)
Classification TNM	
T1	2
T2	8
T3	37
T4a	20
T4b	3
Tx	1
Classification TNM	
N0	12
N1	9
N2a	2
N2b	12
N2c	21
N3	15
Stade	
II	2
III	20
IVa	33
IVb	16

ii. Caractéristiques de suivi de la population

La durée moyenne de suivi était de 29 mois, avec un suivi maximum de 85 mois, et un suivi minimum inférieur à 1 mois (décès précoce). 37 décès ont été constatés au cours du suivi (Tableau II).

Au sein de cette population, 40 patients ont présenté une toxicité significative au traitement (supérieure ou égale à une toxicité de grade 3).

Concernant l'évolution sous traitement après 3 cures de chimiothérapie, 12 patients étaient en progression, 3 présentaient une maladie stable, 7 patients étaient en réponse partielle, et 39 patients en réponse complète. 10 patients n'avaient de réponse évaluable après traitement et ont été considérés comme perdus de vue. Parmi ceux-ci, on précisera que 6 patients étaient décédés, 4 étaient perdus de vue dont 1 avait présenté une progression clinique dans l'intervalle de son suivi.

Tableau II : Récapitulatif de l'évolution et du suivi de la population

Évolution	Total (n=71)
Toxicité \geq grade 3	40 (56%)
<u>Réponse :</u>	
Progression	12 (17%)
Stabilité	3 (4%)
Réponse partielle	7 (10 %)
Réponse complète	39 (55%)
Non connue	10 (14%)
<u>Suivi (mois) :</u>	
Minimum	0
Moyen	29
Maximum	85
Décès	37 (52%)

e. Reproductibilité intra-observateur et sélection finale des paramètres de radiomique

Parmi les 71 paramètres invariables en fonction du temps d'injection (entre temps artériel et portal), 31 d'entre eux étaient jugés reproductibles entre deux segmentations ($CCC > 0,9$), et ont pu être conservés pour analyse (Cf Annexe 1 : Tableau récapitulatif des 31 variables de radiomique extraites de la segmentation musculaire).

Parmi ces 31 paramètres de texture, 27 sont des paramètres d'histogramme, et 4 sont des paramètres de texture de second ordre.

f. Paramètres de radiomique et survie

Deux paramètres de radiomique ont montré un lien statistique avec la survie, avec des hazard ratio significatifs (Tableau V) :

- `SHAPE_VolumeVx` : correspondant au volume en voxels de la surface segmentée. Cette valeur est un indicateur direct de la masse musculaire.

- `FIRST_DISCRETIZED_RIM_HUsum` : correspondant à la somme des valeurs en Unités Hounsfield (HU) des valeurs discrétisées (fonction mathématique permettant une diminution des niveaux de gris de l'image) de la ROI. Cette valeur est donc un indicateur combinant des valeurs de densité musculaire et de surface de la masse musculaire.

Des valeurs élevées de ces variables étaient prédictives d'une meilleure survie globale (Cf Tableau III et Figure 9).

Tableau III : Tableau récapitulatif des Hazard ratio des variables significatives de radiomique pour l'analyse de survie.

	FIRST_DISCRETIZED_RIM_HUsum	SHAPE_Volumevx
Hazard ratio	0,9999619	0,999427
Intervalle de confiance à 95%	[0,9999341; 0,9999896]	[0,9989993; 0,999855]
valeur de p	0,007	0,009

g. Paramètres de radiomique et toxicité

Parmi les 31 variables testées, 3 paramètres se sont révélés statistiquement significatifs pour prédire une toxicité grave (définie comme supérieure ou égale à un grade 3), parmi lesquels nous retrouvons les paramètres suivants :

- CONVENTIONAL_HUstd : correspondant à l'écart type de la moyenne de la densité musculaire, exprimée en Unités Hounsfield.
- GLRLM_SRE (Grey-level Run Length Matrix_ Short-Run Emphasis) : correspondant à l'emphase à court terme de la matrice des longueurs des séries homogènes. Autrement formulé, il s'agit de la répétition à court terme d'une série de pixels, se répétant à plusieurs reprises dans une même direction de l'espace.
- GLRLM_SRLGE (Grey-level Run Length Matrix_Short-Run Low Gray-level Emphasis) : correspondant à l'emphase à court terme des niveaux de gris bas de la matrice des longueurs des séries homogènes. Il s'agit de la répétition à court terme d'une série de pixels de bas niveaux de gris, se répétant à plusieurs reprises dans une même direction de l'espace.

Plus les valeurs de ces trois paramètres de texture étaient élevées, moins le risque de développer une toxicité grave était important, les résultats de ces trois paramètres de radiomique sont synthétisés dans le tableau IV.

h. Paramètres clinico biologiques, sarcopénie et toxicité

Parmi les paramètres cliniques, biologiques et de sarcopénie, l'âge au diagnostic et la surface de graisse sous-cutanée étaient également prédictives de la survenue d'une toxicité grave (Tableau V). Les patients ayant présenté une toxicité grave avaient un âge au diagnostic significativement plus élevé que les patients sans toxicité au traitement (58 ans vs 54 ans) et avaient une surface de graisse sous-cutanée, évaluée par méthode scannographique (logiciel SliceOmatic), significativement plus élevée (89,6 cm² vs 49,8 cm²).

Tableau IV : Tableau récapitulatif des valeurs moyennes des paramètres de texture significatifs, en fonction de la présence d'une toxicité \geq grade 3.

	CONVENTIONAL_Hustd	GLRLM_SRE	GLRLM_SRLGE
Pas de toxicité (n = 31)	31,47	0,5115	0,001738
Toxicité (n = 40)	34,31	0,5368	0,001834
Petit p	0,032	0,045	0,031

i. Paramètres de radiomique, clinico biologiques, sarcopénie et réponse

Aucun des 31 paramètres de radiomique n'a montré de lien statistiquement significatif avec la réponse au traitement.

Parmi les paramètres cliniques, deux ont montré un lien statistique avec la réponse (Tableau V). Les patients en réponse (Réponse partielle ou complète) avaient une surface de graisse

sous-cutanée moyenne significativement plus importante (75,4 cm² vs 47,8 cm²) que les patients non répondeurs (maladie stable ou progression clinique), et un IMC initial moyen significativement plus élevé (22,8 vs 20,2).

Tableau V : Tableau récapitulatif des résultats statistiques (petit p) des paramètres cliniques en fonction de la présence d'une toxicité grave et d'une réponse

Paramètres cliniques et scannographiques	Toxicité	Réponse
Surface GSC TDM	0,0011	0,0492
Surface muscle TDM	0,2367	0,816
Surface GIA TDM	0,1378	0,1439
Age au diagnostic	0,0371	0,597
Indice de Charlson	0,1241	0,1206
Performance status	0,464	0,8557
Taille	0,7331	0,2288
poids de forme	0,1491	0,2526
IMC	0,2609	0,0083
poids de début de traitement	0,2801	0,0903
amaigrissement	0,8431	0,1322
alimentation possible en pré-traitement	0,9016	0,1975
grade d'amaigrissement au diagnostic	0,5649	0,3668
stade tumoral	0,5784	0,8258
sexe	0,04941	0,3993

j. Comparaison entre les paramètres de radiomique et de sarcopénie pour la survie

En divisant la population en deux selon la médiane de FIRST_DISCRETIZED_RIM_HUsum ou SHAPE_VolumeVx, il y a bien une différence significative de survie entre ces deux groupes, ($p=0.02$ et 0.005 respectivement)

Une étude similaire a été faite à partir des surfaces de masse musculaire à l'étage L1 (surface musculaire totale des muscles sur une coupe à l'étage L1), des surfaces de Graisse Intra-Abdominale et de Graisse Sous-Cutanée. Les analyses de régression de Cox sont présentées dans le Tableau VI.

Il n'y a pas de différence de survie en divisant la population en 2 selon la médiane de la surface musculaire et de la graisse sous cutanée, mais une différence pour la surface de graisse intra abdominale (Tableau VI et Figure 9).

Tableau VI : Tableau récapitulatif des Hazard ratio des variables de sarcopénie pour l'analyse de survie

	Surface muscle L1	Surface de graisse sous cutanée	Surface de graisse intra abdominale
Hazard ratio	0,9911	0,9956	0,9944
Intervalle de confiance à 95%	[0.9784 ; 1.004]	[0.9884 ; 1.003]	[0.9898 ; 0.9991]
valeur de p	0,179	0,237	0,02

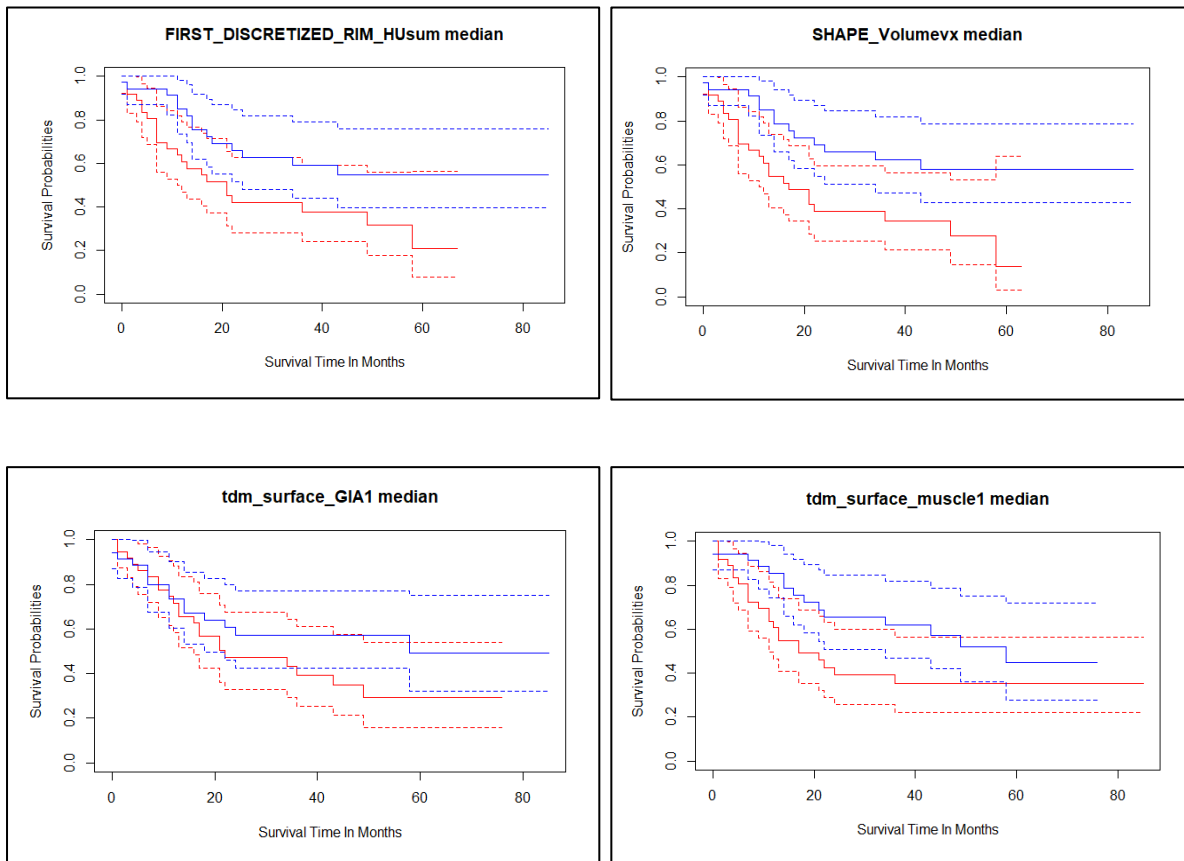


Figure 9 : Analyses de survie selon la méthode de Kaplan Meier, en fonction des variables *First_Discretized_Rim_HUsum* et *SHAPE_VolumeVx*, de la surface de graisse Intra-Abdominale (GIA) et de la masse musculaire totale, les populations étant séparées par la médiane de chaque paramètre. En bleu sont représentées les courbes de survie des patients présentant des valeurs supérieures à la médiane, en rouge les courbes de survie des patients présentant des valeurs inférieures à la médiane, et en pointillés les intervalles de confiance de ces courbes.

En divisant entre les 3 premiers quartiles d'une part et le quatrième quartile d'autre part, il y a aussi une différence uniquement pour *FIRST_DISCRETIZED_RIM_HUsum* ($p=0.005$).

On ne retrouve pas de différence significative pour *SHAPE_VolumeVx* ou les paramètres de sarcopénie.

k. Corrélations entre les paramètres de radiomique et les paramètres nutritionnels

Parmi les 31 paramètres de texture, certains ont montré des corrélations statistiquement significatives avec les paramètres clinico-biologiques reflétant l'état nutritionnel de la population (Albumine, amaigrissement et poids au début du traitement), avec cependant des coefficients de corrélations relativement modestes (Tableau VII). Pour rappel, le coefficient de corrélation de Spearman est compris entre -1 et 1. Plus ce coefficient est proche de 1, plus la relation linéaire positive entre les variables est forte, plus ce coefficient est proche de -1, plus la relation linéaire négative entre les variables est forte, un coefficient de corrélation proche de 0 ne montre pas de corrélation significative.

Tableau VII : Synthèse des coefficients de corrélations de Spearman entre les paramètres de texture et les paramètres clinico-biologiques de la population. (Les valeurs suivies d'un astérisque sont statistiquement significatives.)

	CORRELATIONS		
	ALBUMINE	Amaigrissement	Poids début
Variables de radiomique	Coefficients de corrélation de Spearman		
CONVENTIONAL_HUstd	-0.1639	-0.1199	0.0688
FIRST_CONVENTIONAL_RIM_HUstddev	-0.1639	-0.1199	0.0688
FIRST_CONVENTIONAL_RIM_HUVoIML	0.1231	0.3341*	0.4709*
FIRST_CONVENTIONAL_RIM_HUVoIVX	0.1999	0.2396*	0.2856*
SHAPE_VolumemL	0.1231	0.3341*	0.4709*
SHAPE_Volumevx	0.1999	0.2396*	0.2856*
GLRLM_SRE	-0.2976*	-0.1346	0.1042
GLRLM_SRLGE	-0.2786*	-0.0501	0.1682
GLZLM_ZLNU	-0.1396	0.0168	0.3007*
GLZLM_ZP	-0.2313	-0.0050	0.2837*
FIRST_DISCRETIZED_RIM_HUsum	0.1408	0.1425	0.2626*
NORMALIZED_CONVENTIONAL_HUmean	0.0688	-0.0827	-0.0014
NORMALIZED_CONVENTIONAL_HUQ1	0.0623	-0.0950	-0.0924
NORMALIZED_CONVENTIONAL_HUQ2	0.0651	-0.0574	0.0172
NORMALIZED_CONVENTIONAL_HUQ3	0.0415	-0.0347	0.0741
NORMALIZED_FIRST_CONVENTIONAL_RI	0.0688	-0.0827	-0.0014
NORMALIZED_CONVENTIONAL_HUstd	0.0022	0.0569	0.2331
NORM_FIRST_CONVENT_RIM_HUstddev	0.0022	0.0569	0.2331
NORM_FIRST_CONVENT_RIM_HUsum	0.1509	0.0380	0.1623
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUmin	0.1031	0.0834	0.1863
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUmean	0.0867	0.0874	0.1930
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUstd	0.0237	0.0540	0.1722
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUmax	0.0619	0.0769	0.1973
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUQ1	0.0846	0.0878	0.1940
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUQ2	0.0873	0.1010	0.2034
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUQ3	0.0803	0.0761	0.1729
NORMALIZED_FIRST_DISCRETIZED_RIM	0.1031	0.0834	0.1863
NORMALIZED_LAST_DISCRETIZED_RIM	0.1026	0.0950	0.1746
NORM_FIRST_DISCRET_RIM_HUmean	0.0867	0.0874	0.1930
NORM_LAST_DISCRET_RIM_HUmean	0.0821	0.0962	0.1927
NORM_FIRST_DISCRET_RIM_HUstddev	0.0237	0.0540	0.1722

4) Discussion

Nous avons réalisé une étude rétrospective, en s'intéressant aux données issues de la radiomique des muscles paravertébraux sur le scanner Baseline (pré-thérapeutique) d'une population diagnostiquée d'une néoplasie ORL localement avancée, avant chimiothérapie d'induction, pour rechercher des facteurs pronostiques d'évolution en terme de survie, toxicité et réponse au traitement.

La réalisation de l'étude nous a amené à faire une étude intermédiaire pour évaluer la variabilité des paramètres de radiomique des muscles paravertébraux selon le temps d'injection du scanner. Parmi les résultats attendus de notre étude, il est apparu une nette variabilité des paramètres de texture en fonction des protocoles scannographiques (7), et en particulier en fonction de l'utilisation ou non de produits de contraste iodés, et en fonction du temps d'injection. Dans notre cohorte test, que nous avons sélectionnée spécifiquement sur une population annexe, nous avons confirmé une grande variabilité des paramètres de texture entre les scanners réalisés sans et avec utilisation de produits de contraste, ainsi qu'entre deux scanners réalisés avec des temps d'injection différents. Nous avons fait le choix d'exclure les patients dont les protocoles scanners n'étaient pas homogènes, et d'exclure les paramètres de texture qui étaient variables entre des scanners injectés et réalisés à des temps d'injection non identiques. De plus, et comme retrouvé précédemment dans la littérature, cette variabilité est plus marquée pour les paramètres de texture de second ordre et d'ordre supérieur (5). Néanmoins cette étude intermédiaire a permis de ne conserver que des paramètres invariants entre les temps d'injection portal et artériel.

L'étude principale a eu pour but de chercher des liens entre les paramètres de radiomique des muscles paravertébraux d'une part et la survie, la toxicité et la réponse d'autre part.

Concernant les résultats de corrélations avec la toxicité, trois paramètres de texture ont montré un lien significatif pour prédire une toxicité grave, parmi lesquels un paramètre d'histogramme et deux paramètres de second ordre : l'écart type de la moyenne des densités Hounsfield (CONVENTIONAL_Hustd) et les paramètres GLRLM_SRE et GLRLM_SRLGE, issus de la matrice des longueurs homogènes. Des valeurs élevées de ces trois paramètres étaient prédictives d'un plus fort risque de toxicité médicamenteuse. On peut interpréter une augmentation de l'écart-type des densités moyennes comme un paramètre reflétant une plus grande hétérogénéité musculaire. Cette hétérogénéité des densités musculaires pourrait refléter une augmentation de la proportion de graisse intra-musculaire, et donc d'une myostéatose. Il n'existe à l'heure actuelle pas de méthode standardisée pour l'évaluation de la myostéatose, et la méthode la plus utilisée est la mesure de l'index de graisse intra-musculaire (26). Les deux autres paramètres significatifs sont des indicateurs de texture de deuxième ordre, qui dépendent de la répartition des pixels dans l'image et sont basés sur la matrice des longueurs homogènes. Ils traduisent la répétition de séries identiques de pixels dans plusieurs directions de l'espace, soit en se basant uniquement sur les bas niveaux de gris (GLRLM_SRLGE), soit en se basant sur l'ensemble des niveaux de gris (GLRLM_SRE). Le paramètre GLRLM_SRLGE est dépendant de la répétition de plusieurs séries de pixels de basse intensité (probable graisse intra-musculaire), et une élévation de ce paramètre s'explique par une répétition accrue des pixels gras de proche en proche. Cela pourrait traduire une dégénérescence musculaire avec des ilots gras intra-musculaires plus nombreux. Le paramètre GLRLM_SRE est dépendant lui de la répétition de séries de pixels, dans plusieurs directions de l'espace, mais en s'intéressant à l'ensemble des niveaux de gris de l'image. Ce paramètre est plus difficile à expliquer, car des valeurs élevées de ce paramètre s'expliquent par la répétition de zones homogènes au sein de l'image, sans tenir compte de l'intensité des pixels. Sa positivité pourrait ainsi s'expliquer uniquement par la

répétition de séries de pixels de bas niveaux de gris, comme pour le paramètre GLRLM_SRLGE.

Deux paramètres de texture ont montré un lien statistiquement significatif avec la survie. Parmi ces paramètres, un (SHAPE_VoIVx) est directement corrélé à la masse musculaire du patient, car représente la surface totale de segmentation des muscles paravertébraux. Les patients présentant des valeurs plus faibles de ce paramètre avaient un risque global de décès plus important que les patients avec des valeurs élevées. Or c'est un paramètre qui reflète indirectement la masse musculaire globale des patients, et des valeurs basses pourraient traduire un état de sarcopénie, qui est un facteur de risque connu de la littérature, et associé à des taux de décès plus importants (38,50). Le second paramètre de texture significatif (FIRST_DISCRETIZED_RIM_HUsum) est un paramètre correspondant à la somme des unités Hounsfield du volume segmenté, après une étape de discrétisation ou diminution des niveaux de gris. Ce paramètre reflète une combinaison entre la masse musculaire, car dépendant directement de la taille de la segmentation, ainsi que la densité musculaire moyenne. Autrement dit, les valeurs de ce paramètre augmentent proportionnellement à la taille de la segmentation (proportionnelle à la masse musculaire) et proportionnellement à la densité moyenne des voxels du volume segmenté. Les patients qui avaient des valeurs plus élevées de ce paramètre présentaient une survie globale plus importante. Dans notre population, les mesures classiques de sarcopénie (surface musculaire et de graisse sous cutanée) (mesures de l'ensemble de la masse musculaire sur une coupe scannographique via le logiciel SliceOmatic) n'étaient pas prédictives d'une moins bonne survie ; seule la mesure de la graisse intra abdominale (GIA) était corrélée à la survie. Néanmoins, les valeurs discriminantes de ce paramètre de sarcopénie (GIA) étaient bien moindres que les paramètres de radiomique, dans la mesure où l'on peut classer les patients en deux catégories de survie différente selon ces paramètres de radiomique. Parmi nos deux paramètres de radiomique

significatifs, on retrouve la surface des muscles paravertébraux, qui est un marqueur indirect de la masse musculaire totale, ce qui permet de penser que le volume musculaire est tout de même un marqueur pronostique intéressant. Nos résultats pourraient donc s'expliquer par une association entre sarcopénie et myostéatose, comme cela a déjà été retrouvé pour les néoplasies œsophagiennes (51). La myostéatose est définie comme une infiltration graisseuse anormale au sein de la musculature striée, ou comme des modifications musculaires avec remaniements graisseux intramusculaires, et qui augmente avec l'âge (52). La myostéatose est connue pour être corrélée négativement avec la masse musculaire, la force musculaire et la mobilité (53).

Par ailleurs, deux autres caractéristiques ont montré un risque plus important de développer une toxicité grave au traitement, l'âge au diagnostic, et la surface de graisse sous-cutanée. Un faible volume musculaire et une augmentation de la masse graisseuse ne sont pas incompatibles et sous-tendent à la notion d'obésité sarcopénique, qui est un facteur de risque connu de la littérature de moins bonne évolution dans un contexte néoplasique, et de plus fort risque de toxicité médicamenteuse sous chimiothérapie (54,55). L'obésité sarcopénique pourrait expliquer en partie nos résultats, et un plus fort risque de toxicité médicamenteuse chez les patients avec un faible volume musculaire et/ou un plus important pannicule graisseux sous-cutané.

Dans notre étude, aucun des paramètres de radiomique n'a pu établir de corrélation significative avec la réponse au traitement. Une des limites de notre analyse est un nombre élevé de perdus de vue (10/71, 14%), qui s'expliquent pour la majorité d'entre eux (6 patients) par un décès précoce avant la phase d'analyse de la réponse après 3 cures de chimiothérapie. Deux paramètres, respectivement clinique et morphologique, étaient corrélés de façon significative à la réponse au traitement. En premier lieu, l'IMC moyen au diagnostic, qui était

plus élevé chez les patients répondeurs (22,8 vs 20,2), ceci pourrait s'expliquer par un plus fort taux de dénutrition chez les patients non répondeurs. Plus paradoxalement, un volume plus important de graisse sous-cutanée était prédictif d'une meilleure réponse au traitement. Des résultats similaires avaient été retrouvés dans une étude s'intéressant aux cancers gastriques avancés, et un volume plus important de graisse sous-cutanée jouait un rôle protecteur (56). Cette constatation nécessite une interprétation prudente, et des études complémentaires, d'autant plus que dans notre étude un volume plus important de graisse sous-cutanée était également corrélé à un risque supérieur de toxicité grave sous chimiothérapie.

Concernant les corrélations entre les paramètres de texture et les données clinico-biologiques reflétant l'état nutritionnel de la population, les résultats montrent quelques corrélations statistiquement significatives, mais avec des coefficients de corrélations relativement modestes. Les relations les plus étroites concernent le poids du patient en début de chimiothérapie, avec des indices de radiomique reflétant directement la masse musculaire, en particulier le volume de la segmentation cible en mL. Les deux paramètres de texture de deuxième ordre (GLRLM_SRE, et GLRLM_SRLGE) prédictifs de toxicité sont corrélés négativement avec l'albumine. Un paramètre de texture poussée (GLZLM_ZLNU) est corrélé positivement avec le poids du patient. Ces relations restent d'interprétation limitée en raison de corrélations très modestes, mais pourraient laisser entendre qu'il existe des relations entre la texture fine des muscles striés et les paramètres nutritionnels des patients. Certaines études ont montré des résultats encourageants pour montrer des corrélations entre les paramètres de radiomique musculaire et la sarcopénie (57). Nos résultats de corrélations entre les paramètres de radiomique et les caractéristiques clinico-biologiques de la population

apparaissent complémentaires. Ils mériteraient d'être approfondis au cours d'études ultérieures, afin de déterminer si certains paramètres de radiomique pourraient permettre de prédire avec plus de précisions les paramètres nutritionnels et une meilleure catégorisation des patients, et ainsi découler sur une prise en charge optimisée et personnalisée.

A notre connaissance, aucune étude ne s'était jusqu'à présent intéressée aux données de la radiomique des muscles pour la recherche de facteurs pronostiques dans les néoplasies oropharyngées. Plusieurs études se sont intéressées à rechercher des corrélations entre les données de radiomique musculaire et la présence d'une sarcopénie (57,58). Une étude s'est intéressée aux données de la radiomique musculaire pour prédire l'évolution de la masse musculaire sous chimiothérapie dans les néoplasies pulmonaires, mais n'a pas montré de résultats probants (32). Une étude a montré un intérêt, comme facteur pronostique dans les cholangiocarcinomes, de l'utilisation d'un modèle mixte associant la mesure de sarcopénie, des paramètres cliniques et la radiomique (59). En revanche cette étude s'est basée sur les caractéristiques de la radiomique tumorale. A notre connaissance, nous sommes la première étude à montrer un apport des paramètres de radiomique musculaire, comme facteurs pronostiques dans les néoplasies ORL.

Une des principales limites des études de radiomique est la faible reproductibilité de ces dernières, en raison du nombre important des données générées par l'analyse de texture, et du risque de résultat faussement positif. Il est donc nécessaire d'appliquer une méthodologie rigoureuse en particulier pour la sélection des données (20). Dans cette étude, nous avons donc tenté réduire au maximum ce risque, en ne sélectionnant que des données qui soient comparables entre elles. Nous avons réalisé pour cela une étude préliminaire sur une population annexe, afin d'étudier le comportement et la stabilité des paramètres de texture musculaire en fonction du temps d'injection. Il est ainsi apparu nécessaire d'exclure une

partie des patients, dont le protocole TDM n'était pas homogène. De plus, nous avons réalisé une étude de reproductibilité sur environ 15% de la population afin de ne garder que des données qui soient reproductibles ($CCC > 0,9$) entre deux segmentations. Cette étape apparaît nécessaire afin d'obtenir des données fiables, mais entraîne nécessairement une nette diminution du nombre des paramètres de texture de l'image (60), ne gardant in fine que des paramètres robustes et reproductibles.

Une des limites de cette étude repose sur l'absence d'harmonisation des temps d'injection scannographiques, en lien avec un mode d'inclusion rétrospectif et une hétérogénéité des pratiques radiologiques pour l'exploration des bilans d'extension des tumeurs ORL. Une étude complémentaire avec un mode de recrutement prospectif et un protocole d'acquisition strict et défini au préalable permettrait d'obtenir plus de données de texture. En effet, dans notre étude, nous avons été contraints d'exclure de nombreux paramètres de texture (54 paramètres de texture exclus sur les 125 extraits, soit une perte de 43%) en raison d'une variabilité en fonction du temps d'injection, et a représenté une perte d'informations non négligeable. Néanmoins, cette hétérogénéité qui nous a obligés à adopter une méthode rigoureuse a permis de s'assurer que les résultats obtenus sur un petit nombre de paramètres sont robustes. D'autres paramètres n'ont pas été testés, dans la mesure où la méthodologie ne permettait pas d'assurer une reproductibilité et une généralisation de leurs résultats. Parmi ces paramètres, on note notamment que la valeur moyenne en UH des muscles n'a pas été testée (car trop variable selon le temps d'injection) alors qu'elle apparaît vraisemblablement comme une valeur simple reflétant la myostéatose.

Nous n'avons réalisé que des analyses de statistique descriptive montrant les associations entre les paramètres de radiomique et les évènements cliniques pertinents. Une des pistes de poursuite de ce travail serait de mettre en place une méthode de classification afin d'évaluer

les performances de prédiction de ces paramètres. Il pourrait s'y ajouter le choix préalable de méthodes de sélection de données, ce qui aura possiblement moins d'importance ici, le nombre de variables ayant été diminué à 31 pour satisfaire aux exigences de reproductibilité.

De plus en plus d'études s'intéressent à la radiomique, et de manière plus générale à l'intelligence artificielle et ses apports. La question de la reproductibilité des résultats se pose nécessairement, afin de s'assurer que les nombreuses publications dans le domaine soient généralisables et puissent réellement s'appliquer en pratique quotidienne. Des recommandations de bonne conduite de telles études se développent sous l'égide d'équipes de méthodologistes, précisant les exigences de rigueur pour obtenir des résultats fiables et valides (61). Pour cela, les auteurs doivent répondre « oui » à 4 questions basées sur l'acronyme anglais « TRUE » : Is it True (les résultats sont-ils vrais ?) ? Is it Reproducible (les résultats sont-ils reproductibles ?) ? Is it Useful (les résultats sont-ils utiles ?) ? Is it explainable (les résultats sont-ils explicables ?) ? (61). Dans notre cas, nous avons tenté d'établir une méthodologie stricte, afin de répondre « oui » à l'ensemble de ces questions. La véracité des résultats est toujours un point difficile à affirmer, bien que la littérature retrouve des données relativement concordantes aux résultats de notre étude. La reproductibilité a été un axe majeur de notre travail, pour laquelle nous avons d'une part recruté une population annexe, afin de ne conserver que les paramètres reproductibles et non soumis à des variations liées aux protocoles d'acquisition du scanner, et d'autre part avons gardé uniquement des paramètres de radiomique présentant une très forte reproductibilité intra observateur. Notre étude est utile, et permet de confirmer la sarcopénie comme un facteur de risque de toxicité et de moindre survie dans la maladie néoplasique, et de laisser penser que la densité musculaire, et donc possiblement la qualité musculaire, pourraient avoir aussi un impact sur le pronostic (52). Les résultats de notre étude sont explicables, car les paramètres de texture qui ont montré des résultats significatifs pour prédire la survie, sont des paramètres

de texture de premier ordre, concrets, comme la surface musculaire ou la somme des densités Hounsfield sur une partie de la segmentation.

5) Conclusion

Nous avons réalisé une étude rétrospective, en s'intéressant aux données issues de la radiomique des muscles paravertébraux, établie à partir de scanners pré-thérapeutiques d'une population affectée d'une néoplasie ORL localement avancée, avant chimiothérapie d'induction, pour rechercher des facteurs pronostiques d'évolution en termes de survie, toxicité et réponse au traitement. Cette étude a permis de mettre en évidence des paramètres de radiomique significativement liés à la survie et à la toxicité. Ces résultats sont complémentaires aux mesures classiques de sarcopénie en termes de prédiction du risque de toxicité médicamenteuse. De plus, dans notre étude, l'analyse par radiomique apporte des informations pronostiques plus fines que les mesures de sarcopénie.

Ainsi, l'analyse par radiomique des muscles paravertébraux, qui permet dans une certaine mesure de quantifier la structure musculaire, a aussi un intérêt pour évaluer le pronostic des néoplasies ORL.

Le Doyen de l'UFR de Médecine,

Pr Pierre CLAVELOU



Le Président du jury,

Pr Louis BOYER

[Handwritten signature]
le 28.5.22

BIBLIOGRAPHIE

1. Guerrisi A, Russillo M, Loi E, Ganeshan B, Ungania S, Desiderio F, et al. Exploring CT Texture Parameters as Predictive and Response Imaging Biomarkers of Survival in Patients With Metastatic Melanoma Treated With PD-1 Inhibitor Nivolumab: A Pilot Study Using a Delta-Radiomics Approach. *Front Oncol.* 2021;11:704607.
2. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* févr 2016;278(2):563-77.
3. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *RadioGraphics.* sept 2017;37(5):1483-503.
4. Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol.* 7 juill 2016;61(13):R150-66.
5. Kakino R, Nakamura M, Mitsuyoshi T, Shintani T, Hirashima H, Matsuo Y, et al. Comparison of radiomic features in diagnostic CT images with and without contrast enhancement in the delayed phase for NSCLC patients. *Physica Medica.* janv 2020;69:176-82.
6. Orhac F, Nioche C, Klyuzhin I, Rahmim A, Buvat I. Radiomics in PET Imaging:: A Practical Guide for Newcomers. *PET Clin.* oct 2021;16(4):597-612.
7. Berenguer R, Pastor-Juan MDR, Canales-Vázquez J, Castro-García M, Villas MV, Mansilla Legorburo F, et al. Radiomics of CT Features May Be Nonreproducible and Redundant: Influence of CT Acquisition Parameters. *Radiology.* août 2018;288(2):407-15.
8. Zhao B, Tan Y, Tsai WY, Qi J, Xie C, Lu L, et al. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep.* 24 mars 2016;6:23428.
9. Traverso A, Wee L, Dekker A, Gillies R. Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2018;102(4):1143-58.
10. Pfaehler E, Zhovannik I, Wei L, Boellaard R, Dekker A, Monshouwer R, et al. A systematic review and quality of reporting checklist for repeatability and reproducibility of radiomic features. *Phys Imaging Radiat Oncol.* oct 2021;20:69-75.
11. Owens CA, Peterson CB, Tang C, Koay EJ, Yu W, Mackin DS, et al. Lung tumor segmentation methods: Impact on the uncertainty of radiomics features for non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205003.
12. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging.* 1 nov 2012;30(9):1234-48.
13. Ortiz-Ramon R, Larroza A, Arana E, Moratal D. A radiomics evaluation of 2D and 3D MRI texture features to classify brain metastases from lung cancer and melanoma. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* juill 2017;2017:493-6.
14. Altazi BA, Zhang GG, Fernandez DC, Montejo ME, Hunt D, Werner J, et al. Reproducibility of F18-FDG PET radiomic features for different cervical tumor segmentation methods, gray-level discretization, and reconstruction algorithms. *J Appl Clin Med Phys.* nov 2017;18(6):32-48.

15. Larue RTHM, van Timmeren JE, de Jong EEC, Feliciani G, Leijenaar RTH, Schreurs WMJ, et al. Influence of gray level discretization on radiomic feature stability for different CT scanners, tube currents and slice thicknesses: a comprehensive phantom study. *Acta Oncol. nov 2017;56(11):1544-53.*
16. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology. mai 2020;295(2):328-38.*
17. Avanzo M, Wei L, Stancanella J, Vallières M, Rao A, Morin O, et al. Machine and deep learning methods for radiomics. *Med Phys. juin 2020;47(5):e185-202.*
18. Peng H, Long F, Ding C. Feature selection based on mutual information: criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell. août 2005;27(8):1226-38.*
19. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci Rep. 17 août 2015;5:13087.*
20. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging- "how-to" guide and critical reflection. *Insights Imaging. 12 août 2020;11(1):91.*
21. Anjanappa M, Corden M, Green A, Roberts D, Hoskin P, McWilliam A, et al. Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol. déc 2020;16:50-7.*
22. Gorenc M, Kozjek NR, Strojan P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother. août 2015;20(4):249-58.*
23. Vander Voort W, Davison J, Hendrickson N, Buckwalter J, Guetschow B, Glass N, et al. Sarcopenia is Associated with Nonunion of Open Tibia and Ankle Fractures. *Iowa Orthop J. 2020;40(1):153-8.*
24. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle. févr 2017;8(1):113-21.*
25. Daly LE, Prado CM, Ryan AM. A window beneath the skin: how computed tomography assessment of body composition can assist in the identification of hidden wasting conditions in oncology that profoundly impact outcomes. *Proc Nutr Soc. mai 2018;77(2):135-51.*
26. Amini B, Boyle SP, Boutin RD, Lenchik L. Approaches to Assessment of Muscle Mass and Myosteatosis on Computed Tomography: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 15 sept 2019;74(10):1671-8.*
27. Chang SW, Hsu CM, Tsai YH, Chang GH, Tsai MS, Huang EI, et al. Prognostic Value of Third Cervical Vertebra Skeletal Muscle Index in Oral Cavity Cancer: A Retrospective Study. *The Laryngoscope [Internet]. [cité 20 avr 2021];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.29390>*
28. Ganju RG, Morse R, Hoover A, TenNapel M, Lominska CE. The impact of sarcopenia on tolerance of radiation and outcome in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Radiother Oncol. août 2019;137:117-24.*

29. Swartz JE, Pothen AJ, Wegner I, Smid EJ, Swart KMA, de Bree R, et al. Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* nov 2016;62:28-33.
30. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL, Wang SC. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Sci Rep.* 27 juill 2018;8(1):11369.
31. Ufuk F, Herek D, Yüksel D. Diagnosis of Sarcopenia in Head and Neck Computed Tomography: Cervical Muscle Mass as a Strong Indicator of Sarcopenia. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* août 2019;12(3):317-24.
32. de Jong EEC, Sanders KJC, Deist TM, van Elmpt W, Jochems A, van Timmeren JE, et al. Can radiomics help to predict skeletal muscle response to chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer? *European Journal of Cancer.* oct 2019;120:107-13.
33. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
34. ald_30_guide_vads_web.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_30_guide_vads_web.pdf
35. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. *Curr Opin Oncol.* mai 2020;32(3):178-86.
36. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* mai 2021;23(5):913-21.
37. Bernadach M, Lapeyre M, Dillies AF, Miroir J, Moreau J, Kwiatkowski F, et al. [Toxicity of docetaxel, platine, 5-fluorouracil-based induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer: The importance of nutritional status]. *Cancer Radiother.* juill 2019;23(4):273-80.
38. Chargi N, Bril SI, Emmelot-Vonk MH, de Bree R. Sarcopenia is a prognostic factor for overall survival in elderly patients with head-and-neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* mai 2019;276(5):1475-86.
39. Saroul N, Pastourel R, Mulliez A, Farigon N, Dupuch V, Mom T, et al. Which Assessment Method of Malnutrition in Head and Neck Cancer? *Otolaryngol Head Neck Surg.* juin 2018;158(6):1065-71.
40. van Rijn-Dekker MI, van den Bosch L, van den Hoek JGM, Bijl HP, van Aken ESM, van der Hoorn A, et al. Impact of sarcopenia on survival and late toxicity in head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.* juin 2020;147:103-10.
41. Lere-Chevalyère A, Bernadach M, Lambert C, Cassagnes L, Puechmaille M, Mom T, et al. Toxicity of induction chemotherapy in head and neck cancer: The central role of skeletal muscle mass. *Head Neck.* 16 déc 2021;

42. Ansari E, Chargi N, van Gemert JTM, van Es RJJ, Dieleman FJ, Rosenberg AJWP, et al. Low skeletal muscle mass is a strong predictive factor for surgical complications and a prognostic factor in oral cancer patients undergoing mandibular reconstruction with a free fibula flap. *Oral Oncol.* févr 2020;101:104530.
43. Shodo R, Yamazaki K, Ueki Y, Takahashi T, Horii A. Sarcopenia predicts a poor treatment outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving concurrent chemoradiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 8 août 2020 [cité 20 avr 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06273-4>
44. Zhao L, Gong J, Xi Y, Xu M, Li C, Kang X, et al. MRI-based radiomics nomogram may predict the response to induction chemotherapy and survival in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Eur Radiol.* janv 2020;30(1):537-46.
45. Mao J, Fang J, Duan X, Yang Z, Cao M, Zhang F, et al. Predictive value of pretreatment MRI texture analysis in patients with primary nasopharyngeal carcinoma. *Eur Radiol.* 2019;29(8):4105-13.
46. Wang G, He L, Yuan C, Huang Y, Liu Z, Liang C. Pretreatment MR imaging radiomics signatures for response prediction to induction chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Radiol.* janv 2018;98:100-6.
47. Zhai TT, Langendijk JA, van Dijk LV, Halmos GB, Witjes MJH, Oosting SF, et al. The prognostic value of CT-based image-biomarkers for head and neck cancer patients treated with definitive (chemo-)radiation. *Oral Oncology.* août 2019;95:178-86.
48. Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses.* 9 oct 2019;11(10):E922.
49. Orhac F, Frouin F, Nioche C, Ayache N, Buvat I. Validation of A Method to Compensate Multicenter Effects Affecting CT Radiomics. *Radiology.* avr 2019;291(1):53-9.
50. Lin SC, Lin YS, Kang BH, Yin CH, Chang KP, Chi CC, et al. Sarcopenia results in poor survival rates in oral cavity cancer patients. *Clin Otolaryngol.* mai 2020;45(3):327-33.
51. Srpacic M, Jordan T, Popuri K, Sok M. Sarcopenia and myosteatosi s at presentation adversely affect survival after esophagectomy for esophageal cancer. *Radiol Oncol.* 27 mars 2020;54(2):237-46.
52. Kim HK, Kim CH. Quality Matters as Much as Quantity of Skeletal Muscle: Clinical Implications of Myosteatosi s in Cardiometabolic Health. *Endocrinol Metab (Seoul).* déc 2021;36(6):1161-74.
53. Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark RV, et al. Myosteatosi s in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Front Physiol.* 7 août 2020;11:963.
54. Chargi N, Bril SI, Swartz JE, Wegner I, Willems SM, de Bree R. Skeletal muscle mass is an imaging biomarker for decreased survival in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology.* févr 2020;101:104519.
55. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* juill 2008;9(7):629-35.

56. Lin YC, Lin G, Yeh TS. Visceral-to-subcutaneous fat ratio independently predicts the prognosis of locally advanced gastric cancer----- highlighting the role of adiponectin receptors and PPAR α , β / δ , γ . *Eur J Surg Oncol*. déc 2021;47(12):3064-73.
57. Dong X, Dan X, Yawen A, Haibo X, Huan L, Mengqi T, et al. Identifying sarcopenia in advanced non-small cell lung cancer patients using skeletal muscle CT radiomics and machine learning. *Thorac Cancer*. sept 2020;11(9):2650-9.
58. Kim YJ. Machine Learning Models for Sarcopenia Identification Based on Radiomic Features of Muscles in Computed Tomography. *Int J Environ Res Public Health*. 18 août 2021;18(16):8710.
59. Deng L, Chen B, Zhan C, Yu H, Zheng J, Bao W, et al. A Novel Clinical-Radiomics Model Based on Sarcopenia and Radiomics for Predicting the Prognosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Radical Hepatectomy. *Front Oncol*. 2021;11:744311.
60. Balagurunathan Y, Gu Y, Wang H, Kumar V, Grove O, Hawkins S, et al. Reproducibility and Prognosis of Quantitative Features Extracted from CT Images. *Transl Oncol*. févr 2014;7(1):72-87.
61. Buvat I, Orlhac F. The T.R.U.E. Checklist for Identifying Impactful Artificial Intelligence-Based Findings in Nuclear Medicine: Is It True? Is It Reproducible? Is It Useful? Is It Explainable? *J Nucl Med*. 1 juin 2021;62(6):752-4.

ANNEXE

Annexe 1 : tableau récapitulatif des 31 variables de radiomique extraites de la segmentation musculaire

Variables de radiomique
CONVENTIONAL_HUstd
FIRST_CONVENTIONAL_RIM_Hustdev
FIRST_CONVENTIONAL_RIM_HUVoIML
FIRST_CONVENTIONAL_RIM_HUVoIVX
SHAPE_VolumemL
SHAPE_Volumevx
GLRLM_SRE
GLRLM_SRLGE
GLZLM_ZLNU
GLZLM_ZP
FIRST_DISCRETIZED_RIM_HUsum
NORMALIZED_CONVENTIONAL_HUmean
NORMALIZED_CONVENTIONAL_HUQ1
NORMALIZED_CONVENTIONAL_HUQ2
NORMALIZED_CONVENTIONAL_HUQ3
NORMALIZED_FIRST_CONVENTIONAL_RI
NORMALIZED_CONVENTIONAL_HUstd
NORM_FIRST_CONVENT_RIM_HUstddev
NORM_FIRST_CONVENT_RIM_HUsum
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUmin
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUmean
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUstd
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUmax
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUQ1
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUQ2
NORMALIZED_DISCRETIZED_HUQ3
NORMALIZED_FIRST_DISCRETIZED_RIM
NORMALIZED_LAST_DISCRETIZED_RIM
NORM_FIRST_DISCRET_RIM_HUmean
NORM_LAST_DISCRET_RIM_HUmean
NORM_FIRST_DISCRET_RIM_HUstddev

SERMENT D'HIPPOCRATE

(Conseil national de l'ordre des médecins)

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.

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

Analyse par radiomique du scanner des muscles paravertébraux comme facteur pronostique de néoplasies ORL épidermoïdes

Résumé :

Contexte: La sarcopénie est un facteur de risque connu de mauvaise évolution dans la maladie néoplasique, en particulier dans la population des patients affectés de cancers ORL, qui sont volontiers sujets à des difficultés alimentaires et une dénutrition. La méthode la plus courante pour la définition de la sarcopénie est la mesure de la masse musculaire sur un examen TDM. La radiomique est une méthode automatisée d'analyse de l'image, qui a démontré ses performances de caractérisation lésionnelle et pour l'établissement de critères pronostiques, notamment dans les pathologies néoplasiques. Néanmoins, la radiomique n'a jamais été appliquée à l'exploration des muscles axiaux dans le pronostic des néoplasies ORL.

Objectif: Notre objectif était de rechercher des facteurs pronostiques de survie, de toxicité et de réponse au traitement dans le cadre des carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL, à l'exception des localisations naso-pharyngées et naso-sinusiennes, en s'appuyant sur les données issues de l'analyse par radiomique des muscles paravertébraux au scanner, en complément des analyses classiques de sarcopénie.

Matériels et Méthode: Nous avons inclus rétrospectivement 71 patients pris en charge pour un cancer ORL localement avancé au CHU de Clermont-Ferrand entre juillet 2009 et janvier 2018, et traités par chimiothérapie d'induction. Une analyse du scanner baseline de ces patients a permis d'extraire une image à l'étage L1, permettant la segmentation manuelle des muscles paravertébraux. Les paramètres de texture ont été extraits à l'aide du logiciel LifeX, et n'ont été conservés que les paramètres invariables en fonction du temps d'injection et les paramètres avec une forte reproductibilité intra observateur. Une analyse statistique a été menée pour chercher des liens entre ces paramètres et la survie, la toxicité et la réponse.

Résultats: Un total de 31 paramètres de radiomique a été conservé pour analyse. Notre étude a montré une relation statistiquement significative entre deux paramètres de radiomique (surface musculaire, et somme des densités des muscles paravertébraux), et la survie (régression de Cox, $p=0,007$ et $0,009$ respectivement), et ce de façon plus discriminante que les mesure classiques de sarcopénie. Les deux paramètres de radiomique permettent en effet de séparer la population en deux sous-groupes de survie différentes (test du log rank, $p=0,02$ et $0,005$). Trois paramètres de radiomique (déviation standard et deux paramètres de second ordre) sont significativement différents selon la toxicité. Aucun des paramètres de texture n'a montré de lien statistique avec la réponse au traitement.

Conclusion : Nous avons pu mettre en évidence des paramètres de radiomique du scanner des muscles paravertébraux qui sont significativement liés à la survie et à la toxicité des néoplasies ORL, et de façon plus discriminante que les paramètres de sarcopénie.

Mots-clés:

Radiomique – Scanner – Cancers ORL – Sarcopénie – Muscles