

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 mars 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BOUHAMAMA Amine**

Titre de la thèse : « *Développement de signatures radiomiques et radiogénomiques pour la prédiction de la réponse aux traitements systémiques dans l'ostéosarcome et les cancers broncho-pulmonaires* »



### Résumé

L'imagerie médicale prend une place centrale dans le bilan et le suivi des lésions cancéreuses. Si ses rôles dans le bilan préopératoire d'un cancer ou dans le suivi de la réponse à la chimiothérapie sont bien décrits, les données des examens d'imagerie réalisées avant les traitements à visée curative sont sous utilisées. Grâce à la radiomique, il devient possible de convertir ces images en un grand espace de caractéristiques exploitables, non identifiables à l'œil nu. L'hypothèse sous-jacente étant que l'information relative aux modifications intervenant à diverses échelles microscopiques (moléculaire, cellulaire, tissulaire...) engendrées par une pathologie peut être capturée par l'image à l'échelle macroscopique, et donc contenue dans le radiome. L'absence de biomarqueur d'imagerie prédictif de la réponse à la chimiothérapie utilisé en routine clinique rend l'idée de créer des modèles issus de la radiomique particulièrement intéressant. Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes donc intéressés à utiliser la radiomique pour créer des modèles de réponse des lésions cancéreuses aux traitements systémiques.

Dans la première partie de notre travail, nous avons développé puis évalué une chaîne de traitement de radiomique afin de déterminer si elle permettait le développement de signature prédictive de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des ostéosarcomes. L'apprentissage était réalisé sur une cohorte de patients traités à Lyon puis le modèle validé sur deux cohortes de validation indépendantes de patients traités à Nantes et Paris. Nous avons également étudié

comment l'utilisation d'un algorithme d'harmonisation statistiques des données (ComBat) pouvait améliorer les performances des modèles, notamment en corrigeant les effets batch liés à l'hétérogénéité des protocoles d'acquisitions IRM.

Divers modèles ont été entraînés à partir de différentes configurations des ensembles de données, différentes méthodes de sélection des caractéristiques, différents classifieurs, avec et sans harmonisation ComBat. Au total, seize modèles de radiomique ont été construits. Le modèle le plus performant avait une AUROC de 0,95, une sensibilité de 91% et une spécificité de 92% dans l'ensemble d'apprentissage et 0,97, 91% et 92% dans l'ensemble de validation. Dans cette première partie, nous avons donc démontrés que la radiomique pouvait être pertinente pour la stratification des patients traités par une chimiothérapie néoadjuvante dans les ostéosarcomes.

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons étudié les patients issus de la cohorte Nivobio. Il s'agit d'une cohorte de patients traités par immunothérapie par au moins un cycle de nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab en monothérapie au sein du Centre de Cancérologie Léon Bérard (Lyon, France) ou du Centre de Cancérologie Georges-François Leclerc (Dijon, France). Nous avons utilisé la chaîne de traitement initiée dans la partie précédente pour extraire les caractéristiques radiomiques issues des images de scanner afin de prédire une réponse établie sur la survie (Survie sans Progression à 3 mois). Nous avons utilisé également les données de transcriptomique disponibles afin, d'une part d'enrichir les données de radiomiques pour prototyper des modèles multi-omiques et, d'autre part d'établir des corrélations radio-génomiques. Nous avons d'abord entraîné un modèle radiomique pour prédire le statut HOT/COLD, puis nous avons prototypé un modèle hybride intégrant la radiomique et le statut HOT/COLD pour prédire la réponse à l'immunothérapie. Nous avons montré que la radiomique pourrait être utilisée pour prédire la réponse à l'immunothérapie chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules et que l'utilisation de la transcriptomique ou du statut HOT/COLD, associée à la radiomique, pourrait améliorer les performances des modèles de prédiction.

En conclusion, même si l'analyse radiomique apparaît prometteuse dans le contexte exposé, il nous est apparu déterminant d'améliorer la qualité des données d'apprentissage à travers deux approches. D'une part, en sélectionnant les caractéristiques radiomiques les plus stables en éliminant celles qui sont le plus sensible au bruit dans l'image. Pour cela, une simulation de l'effet du bruit par ajout de bruit aléatoire avec une distribution normale centrée réduite aux

images avec une déviation standard croissante a été réalisée sur chacune des tumeurs. D'autre part, au regard des résultats obtenus dans l'étude sur les Ostéosarcomes, à utiliser des méthodes d'harmonisation statistiques telle que la méthode ComBat. Dans ce contexte, une étude sur fantôme a été réalisée afin d'évaluer l'effet des paramètres d'acquisition scannographiques sur les caractéristiques radiomiques et ainsi déterminer les batchs d'intérêt.