versité de Lausanne



## Master of Science conjoint HES-SO - UNIL en Sciences de la santé Orientation Technique en radiologie médicale

# EVALUATION D'UNE SÉQUENCE ULTRA-RAPIDE 4D DANS LA DÉTECTION DE LÉSIONS DU SEIN EN IRM

## Belinda Lokaj

Sous la direction de Prof. Jean-Noël Hyacinthe, PhD, Haute école de santé Genève (HEdS), HES-SO

Sous la co-direction de Madame Céline Gaignot, Chargée de cours, Haute école de santé Genève (HEdS), HES-SO

Expert Monsieur Jacques Fiaux, Chef TRM CINOV

Lausanne, HES-SO Master, 2020

### REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

J'adresse en premier lieu mes sincères remerciements à mon directeur Jean-Noël Hyacinthe et ma co-directrice de travail de master Céline Gaignot pour toute la confiance, le soutien et le temps qu'ils m'ont accordés. Leurs conseils et remarques ont été indispensables pour moi tout au long de ce travail.

Je tiens également à remercier Jérôme Schmid, professeur HES et Dr Karen Kinkel, Radiologue à la Clinique des Grangettes, pour toute l'aide et le temps qu'ils m'ont accordés. Leur contribution a été très précieuse pour ce projet.

Un grand merci à Nino Horié, attachée de recherche clinique à l'Unité d'investigation des HUG, de nous avoir guidés pour les questions éthiques. Ainsi qu'à Laurent Renevey, ingénieur d'application Philips, pour son aide et sa disponibilité.

J'adresse mes remerciements à Yannick Magliano, responsable de la radiologie, et l'équipe TRM de la Clinique des Grangettes pour leur participation à la collecte des données.

Je remercie également Pierre-Alain Voide, responsable de la radiologie de la Clinique La Prairie, pour la relecture de ce travail.

Enfin, merci aux étudiants TRM Bachelor de la HEdS-Genève qui ont participé à ce projet en qualité d'observateurs.

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	.6
RÉSUMÉ	.7
ABSTRACT	.8
1. INTRODUCTION	.9
2. RECENSION DES ÉCRITS	11
2.1 Le cancer du sein	11
2.1.1 Anatomie du sein	11
2.1.2 Pathologies	12
2.1.3 Topographie lésionnelle : système des quadrants	14
2.1.4 Classification BI-RADS®	14
2.1.5 Recommandations IRM mammaire	16
2.2 Abbreviated Breast-MRI	17
2.3 Séquence 4D-THRIVE	20
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	21
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	21 21
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	21 21 22
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	<b>21</b> <b>21</b> <b>22</b>
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	<b>21</b> <b>21</b> <b>22</b> 22
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE       2         4. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES       2         5. MATÉRIEL ET MÉTHODE       2         5.1 Données       2         5.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion       2         5.1.2 Taille d'échantillon       2	<b>21</b> <b>21</b> <b>22</b> 22 22 23
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE       2         4. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES       2         5. MATÉRIEL ET MÉTHODE       2         5.1 Données       2         5.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion       2         5.1.2 Taille d'échantillon       2         5.1.3 Paramètres d'acquisition 4D-THRIVE       2	<b>21</b> <b>21</b> <b>22</b> 22 23 23
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE       2         4. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES       2         5. MATÉRIEL ET MÉTHODE       2         5.1 Données       2         5.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion       2         5.1.2 Taille d'échantillon       2         5.1.3 Paramètres d'acquisition 4D-THRIVE       2         5.2 ROI – Region of Interest       2	<b>21</b> <b>21</b> <b>22</b> 22 23 23 23 24
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE       2         4. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES       2         5. MATÉRIEL ET MÉTHODE       2         5.1 Données       2         5.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion       2         5.1.2 Taille d'échantillon       2         5.1.3 Paramètres d'acquisition 4D-THRIVE       2         5.2 ROI – Region of Interest       2         5.3 Paramètres cinétiques       2	<b>21</b> <b>21</b> <b>22</b> 22 23 23 23 24 25
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE       2         4. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES       2         5. MATÉRIEL ET MÉTHODE       2         5.1 Données       2         5.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion       2         5.1.2 Taille d'échantillon       2         5.1.3 Paramètres d'acquisition 4D-THRIVE       2         5.2 ROI – Region of Interest       2         5.3.1 MS – pente maximale       2	<ul> <li>21</li> <li>21</li> <li>22</li> <li>22</li> <li>23</li> <li>23</li> <li>24</li> <li>25</li> <li>25</li> </ul>
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE       2         4. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES       2         5. MATÉRIEL ET MÉTHODE       2         5.1 Données       2         5.1 Données       2         5.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion       2         5.1.2 Taille d'échantillon       2         5.1.3 Paramètres d'acquisition 4D-THRIVE       2         5.2 ROI – Region of Interest       2         5.3 Paramètres cinétiques       2         5.3.1 MS – pente maximale       2         5.3.2 TTE – Temps au rehaussement       2	<b>21</b> <b>21</b> <b>22</b> 22 23 23 23 24 25 25 25 27
3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE       2         4. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES       2         5. MATÉRIEL ET MÉTHODE       2         5.1 Données       2         5.1 Données       2         5.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion       2         5.1.2 Taille d'échantillon       2         5.1.3 Paramètres d'acquisition 4D-THRIVE       2         5.2 ROI – Region of Interest       2         5.3 Paramètres cinétiques       2         5.3.1 MS – pente maximale       2         5.3.2 TTE – Temps au rehaussement       2         5.3.3 Essai pilote       2	<ul> <li>21</li> <li>21</li> <li>22</li> <li>22</li> <li>23</li> <li>23</li> <li>24</li> <li>25</li> <li>27</li> <li>28</li> </ul>

5.5 Statistiques	29
5.5.1 Sensibilité et spécificité	29
5.5.2 ROC: Receiver operating characteristic	30
5.5.3 Test de Wilcoxon-Mann-Whitney	
5.5.4 Méthode de Bland et Altman	
5.5.5 Coefficient de corrélation intra-classe (ICC)	32
5.5.6 Coefficient kappa	33
5.5.7 Coefficient de variation (CV)	33
6. RÉSULATS	34
6.1 Performance diagnostique MS versus TTE	36
6.1.1 Synthèse des résultats	40
6.2 Différence entre les lésions malignes et bénignes	41
6.3 Comparaison des méthodes de calcul du paramètre MS	42
6.4 Evaluation inter- et intra-observateur	44
6.4.1 Evaluation inter-observateur	44
6.4.2 Evaluation intra-observateur	46
7. DISCUSSION	48
7.1 Performances diagnostiques des paramètres MS et TTE	48
7.2 Concordance MS1 et MS2	51
7.3 Variabilité inter- et intra-observateur	52
7.4 Limites	53
7.5 Perspectives	55
7.6 Implications dans la pratique	57
8. CONCLUSION	58
9. RÉFÉRENCES	
10. ANNEXES	66
Annexe I : Formulaire de consentement patientes	66
Annexe II : Document de base pour le report des données observateurs	69
Annexe III : Statistiques de chaque groupe de lésions	69

Annexe IV : Analyse ROC MS et TTE, catégorisation bénin/malin	70
Annexe V : Analyse ROC MS et TTE, catégorisation 3 types	71
Annexe VI : Représentation graphique de la variabilité intra-observateur (ABCDEF)	72
Annexe VII : Tableau des valeurs de la surface des ROI	74
Annexe VIII : Liste des paramètres de la séquence 4D-THRIVE	75

### LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification BI-RADS Breast-MRI, tirée d'Orsi et al., 2013	15
Tableau 2 : Aperçu de quelques études comparant les protocoles abrégés aux protocoles	coles
standards complets en IRM	18
Tableau 3 : Paramètres de la séquence 4D-THRIVE	24
Tableau 4 : Résultats TTE et MS des lésions-test	28
Tableau 5 : Valeurs limites (cutoff) fixés pour l'étude	28
Tableau 6 : Interprétation de l'ICC selon Koo & Li, 2016, p. 158	33
Tableau 7 : Interprétation du coefficient de kappa selon Landis et Koch, 1977, p. 165	33
Tableau 8 : Distribution des 26 lésions collectées	34
Tableau 9 : Caractéristiques des 26 lésions	35
Tableau 10 : Classification des lésions en fonction des cutoffs MS et TTE et règles édicté	ées à
la section 5.3.3	36
Tableau 11 : Performance diagnostique du paramètre MS	37
Tableau 12 : Performance diagnostique du paramètre TTE	37
Tableau 13 : Synthèse des analyses ROC MS et TTE	40
Tableau 14 : Résultats MS1 et MS2	42
Tableau 15 : Résultats MS pour les six observateurs	44
Tableau 16 : ICC et coefficient kappa pour l'estimation du degré d'accord inter-observation	teurs
	45
Tableau 17 : ICC pour chaque observateur	46
Tableau 18 : Coefficients de variation des valeurs de MS pour chaque lésion en fonction	ו des
observateurs	47
Tableau 19 : Récapitulatif de la répartition des 12 lésions bénignes et malignes dans	s les
différentes catégories TTE et MS selon les valeurs limites (cutoffs)	50
Tableau 20 : Statistiques descriptives des valeurs de surface de ROI moyen de cha	aque
observateur pour toutes les lésions	74
Tableau 21 : Comparaison des étendues pour la surface de ROI et le MS en fonction o	de la
lésion	74

### LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie du sein, tiré de Pillou, 201311
Figure 2 : Ganglions lymphatiques du sein, tiré de Société canadienne du cancer, 201912
Figure 3 : Résumé de la classification histologique de l'OMS, tiré de Tavassoli & Devilee, 2003
Figure 4 : Profil de sensibilité de la mammographie et de l'IRM en regard des différents types
de tumeurs, tiré de Kuhl, 2019, p.50413
Figure 5 : Système des quadrants : tiré de Tardivon, 2015, p.15614
Figure 6 : Système horaire : tiré de Tardivon. 2015, p.15714
Figure 7 : Graphique-schématisé des différents types de rehaussement, tiré de Erguvan-
Dogan et al., 200616
Figure 8 : Schéma de la procédure d'anonymisation et d'intégration des données22
Figure 9 : Schéma d'acquisition du protocole IRM du sein23
Figure 10 : Exemple d'un ROI sur une lésion du sein gauche25
Figure 11 : Courbe de rehaussement d'une lésion en fonction du temps, générée par
Intellispace
Figure 12 : Visualisation du TTE, temps de rehaussement de l'aorte et temps de rehaussement
de la lésion du sein droit27
Figure 13 : Exemple d'un graphique d'une courbe ROC
Figure 14 : Représentation graphique de Bland et Altman32
Figure 15 : Classification des lésions en fonction des catégories MS
Figure 16 : Classification des lésions en fonction des catégories TTE
Figure 17 : Analyse ROC_21 lésions
Figure 18 : Analyse ROC_12 lésions40
Figure 19 : Diagramme boxplot MS en fonction du type de lésion (bénin, ganglion, malin)41
Figure 20 : Diagramme boxplot TTE en fonction du type de lésion (bénin, ganglion, malin) .41
Figure 21 : Diagramme de dispersion pour les deux méthodes de calcul de MS43
Figure 22 : Graphique Bland et Altman concordance entre les deux méthodes MS43
Figure 23 : Représentation graphique de points des MS mesurés par les observateurs en
fonction des lésions45
Figure 24 : Courbe de rehaussement lésion bénigne n°151
Figure 25 : Courbe de rehaussement lésion maligne n°2352

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AB-MRI	Abbreviated Breast Magnetic Resonance Imaging			
ACR	American College of Radiology			
ACS	American Cancer Society			
AUC	Area Under Curve			
BI-RADS®	Breast Imaging-Reporting And Data System			
CCER	Commission cantonale d'éthique de la recherche			
CENTRA	Contrast ENhanced Timing Robust Angiography			
CV	Coefficient de variation			
DCE	Dynamic Contrast-Enhanced			
DCIS	Ductal carcinoma in situ – carcinome canalaire in situ			
ICC	Coefficient de corrélation intra-classe			
IRM	Imagerie par résonnance magnétique			
MIP	Maximum Intensity Projection			
MS	Maximum Slope			
LRH	Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain			
ORH	Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain à l'exception des essais			
	cliniques			
PID	Patient Identifiable Data			
ROC	Receiver Operating Characteristic			
ROI	Region Of Interest			
TTE	Time To Enhancement			
THRIVE	T1-weighted High-Resolution Isotropic Volume Excitation			
TRICKS	Time-Resolved Imaging of Contrast KinetiCS			
TWIST	Time-Resolved angiography With Stochastic Trajectories			
TRM	Technicien(ne) en Radiologie médicale			
3Т	3 Tesla			
VIBE	Volumetric Interpolated Breath-hold Examination			
VPP	Valeur prédictive positive			
VPN	Valeur prédictive négative			
WI	Wash-in			

## RÉSUMÉ

### OBJECTIF

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer une séquence ultra-rapide 4D en termes de sensibilité et de spécificité dans la détection de lésions mammaires en comparant les résultats de la séquence dynamique avec le résultat diagnostic de l'examen IRM complet.

### MÉTHODE

24 examens du sein, acquis avec une IRM 3T Philips Ingenia et présentant des lésions du sein visibles, ont été rétrospectivement collectés. Certains paramètres cinétiques du rehaussement précoce acquis avec une séquence 4D-THRIVE ont été analysés. Les performances de différenciation entre les lésions bénignes et malignes de la pente maximale (MS) et du temps au rehaussement (TTE) ont été spécifiquement évaluées. Les résultats MS et TTE ont été confrontés au résultat des rapports radiologiques et/ou à l'histopathologie. Les lésions indéterminées, ainsi que les patients sous chimiothérapie ont été exclus. Les ganglions lymphatiques ont également été exclus dans un second temps. L'analyse ROC a été effectuée pour comparer MS et TTE. De plus, deux méthodes de calcul de MS ont été utilisées. La concordance entre ces deux méthodes, ainsi que la variabilité inter- et intra-observateur ont été évaluées. Cette étude pilote a été autorisée par la Commission cantonale d'éthique de la recherche (CCER), Genève. Project-ID : 2019-0716.

### RESULTATS

Au total, 26 lésions ont été identifiées : 15 bénignes (incluant 9 ganglions lymphatiques), 8 malignes et 3 lésions indéterminées, comme il n'y avait pas de résultat histopathologique. Au regard de la sensibilité et de la spécificité, les résultats indiquent une meilleure performance pour MS (Se : 100%, Sp : 83.33%) que pour TTE (Se : 100%, Sp : 33.33%), avec une différence significative (p<0.05). Les résultats indiquent également une différence significative de MS entre les lésions bénignes et malignes (p=0.025), mais une différence non significative pour TTE (p=0.2627). Une concordance relativement bonne entre les deux méthodes de MS est observée (p=0.921). Enfin, l'accord intra- et inter-observateur est très bon (ICC>0.9).

### CONCLUSION

Malgré quelques limites, nos résultats tendent à confirmer que certains paramètres spécifiques, comme le paramètre MS, peuvent être utilisés dans le dépistage du cancer du sein en IRM avec une séquence ultra-rapide. Ces paramètres peuvent être implémentés de manière aisée en pratique. Une étude à large échelle serait préconisée, afin de confirmer les résultats obtenus.

### ABSTRACT

### PURPOSE

The main objective of this work is to evaluate an ultra-fast 4D sequence in terms of sensitivity and specificity in the detection of breast lesions by comparing the results of the dynamic sequence with the diagnostic result of the full MRI examination.

### METHOD

24 breast MRI examinations with visible lesions and performed with a Philips 3T Ingenia MRI scanner were retrospectively collected. The early enhancement kinetics parameters acquired with 4D-THRIVE sequence were analyzed. Maximum slope (MS) and Time to enhancement (TTE) performances in differentiating benign from malignant lesions were specifically evaluated. Both MS and TTE diagnosis were confronted to the histopathology and/or with the follow-up. Indeterminate lesions and patients who received chemotherapy were excluded. Lymph nodes were also excluded in a second step. ROC analysis was performed to compare MS and TTE. Two methods of MS calculation were used. The agreement between these two methods, as well as the intra and inter observer variabilities were assessed. This pilot study was approved by the Ethics Committee Geneva (CCER). Project-ID: 2019-0716.

### RESULTS

A total of 26 lesions were identified: 15 were benign (including 9 lymph nodes), 8 were malignant and 3 were uncertain lesions, as there was no histopathological result. Our first results show that MS (Se: 100%, Sp: 83.33%) performs better than TTE (Se: 100%, Sp: 33.33%), with regards to sensitivity and specificity and with a significant difference (p<0.05). A significant MS difference between benign and malignant lesions (p=0.025) and a non-significant TTE difference (p=0.2627) were found. Relatively good agreement between the two MS methods was found (p-value: 0.921). Intra- and inter-observer agreement was very good (ICC>0.9).

### CONCLUSION

Despite some limitations, our results tend to confirm that some specific parameters, like MS parameter, can be used for performing breast lesions screening using ultrafast dynamic MRI. These parameters can be easily implemented in practice. A large-scale study would be recommended to confirm the results obtained.

### 1. INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, et provoque en moyenne environ 1400 décès chaque année en Suisse (OFS, 2015). Actuellement, des programmes de dépistage par mammographie sont en place dans de nombreux pays ainsi que dans une grande partie de la Suisse. Bien que la mammographie offre une bonne détection des lésions mammaires, elle présente quelques limites notamment pour les seins denses qui sont plus difficiles à investiguer. Plusieurs auteurs s'accordent à dire que l'IRM est une technique avec une haute sensibilité dans la détection des cancers, notamment pour les femmes à plus grand risque de développer un cancer du sein (Sheth & Abe, 2017 ; Kuhl & Schild, 2000 ; Gillman, Toth & Moy, 2014).

L'IRM est de plus en plus investiguée et mise en avant comme outil pour le dépistage du cancer du sein (Kuhl & Schild, 2000). Néanmoins son utilisation pour le dépistage est limitée en raison de son coût élevé et d'une moindre disponibilité des équipements par rapport aux autres méthodes d'imagerie comme l'échographie ou la mammographie (Kinkel, 2017). Ainsi l'équipe de Christiane Kuhl (2014) introduit le concept de AB-MRI (Abbreviated Breast MRI). Le principe de ce protocole abrégé d'IRM des seins est de créer un outil de dépistage en optimisant le temps d'acquisition ainsi que le temps de lecture des images pour ainsi réduire les coûts. Pratiquement, il s'agit d'un protocole d'acquisition IRM consistant en quelques séries d'acquisitions seulement (généralement ceci équivaut à une séquence pré-contraste, une séquence dynamique pendant l'injection de produit de contraste et une séquence post-contraste) (Kuhl et al., 2014 ; Kuhl, 2015). De nombreuses études ont évalué l'efficacité d'un protocole « court » versus un protocole standard « long » en termes de sensibilité, spécificité et temps d'interprétation des résultats, la plupart des études montrent un gain de temps tout en maintenant une sensibilité et spécificité comparables (Sheth & Abe, 2017 ; Chhor & Mercado, 2017).

Nous savons que les tumeurs mammaires prolifèrent avec un processus d'angiogenèse, ce qui les rend rapidement visibles (pour une taille de quelques millimètres déjà) avec une prise de contraste évidente sur les images IRM (Molleran & Mahoney, 2010). Dans la plupart des cas, un pic de rehaussement est visible en IRM dans les deux premières minutes après l'injection de produit de contraste, en bolus (généralement avec un débit de 2mL/s et avec un bolus de 20ml NaCl) (Mann, Kuhl, Kinkel & Boetes, 2008). Plusieurs études ont donc évalué la cinétique de prise de contraste précoce de lésions mammaires en IRM, notamment l'équipe de R. Mann (2014) qui met en évidence la possibilité de différencier les lésions mammaires bénignes des lésions malignes en évaluant la pente de rehaussement précoce ainsi que le temps jusqu'au rehaussement de signal en utilisant une séquence ultra-rapide 4D TWIST. Les

résultats sont prometteurs et permettent de différencier les lésions. Toutefois, des études doivent encore être menées pour pouvoir confirmer ou infirmer ces résultats. A terme, un tel protocole de dépistage abrégé, permettrait une diminution du temps d'examen (temps d'acquisition de 3-5 min versus 20-25 min pour un protocole classique) pour une augmentation du confort des patientes, une diminution du temps de lecture par les radiologues, une diminution des coûts et une meilleure accessibilité à l'examen IRM.

La présente étude évalue les performances diagnostiques d'une séquence ultra-rapide 4D-THRIVE rétrospectivement, en termes de sensibilité et de spécificité, dans la différentiation des lésions du sein dans un contexte clinique.

## 2. RECENSION DES ÉCRITS

### 2.1 Le cancer du sein

### 2.1.1 Anatomie du sein

Le sein est constitué de tissu glandulaire entouré de tissu adipeux. Dans la partie profonde, se trouvent les muscles pectoraux, puis la paroi thoracique. La glande mammaire est soutenue par du tissu conjonctif (ligaments de Cooper). Elle est composée de plusieurs lobes (environ 15 à 20 par sein), qui contiennent chacune une vingtaine à quarantaine de lobules qui sont reliés au mamelon par les canaux galactophores (Tardivon, 2015).



Figure 1 : Anatomie du sein, tiré de Pillou, 2013

Anatomie vasculaire : Le sein est vascularisé par trois troncs artériels (Netter, 2015) :

- L'artère thoracique latérale (artère mammaire externe) qui provient de l'artère axillaire.
- L'artère thoracique interne (artère mammaire interne) issue de l'artère subclavière et donnant les artères intercostales antérieures.
- Les artères intercostales postérieures issues de l'aorte thoracique.

<u>Réseau lymphatique du sein</u> : Le sein est composé de nombreux capillaires lymphatiques qui vont drainer la lymphe en direction de chaines ganglionnaires (Tardivon, 2015) :

- Voie principale : Aisselle et ganglions axillaires
- Voie superficielle directe : Ganglions sous-claviculaires
  - Voie profonde : Région sus-claviculaire
  - Voie directe : Chaîne mammaire interne



Figure 2 : Ganglions lymphatiques du sein, tiré de Société canadienne du cancer, 2019

### 2.1.2 Pathologies

De nombreuses pathologies tumorales ont été répertoriées et décrites de manière complète dans le document de classification des tumeurs de l'OMS. Cette classification comprend huit grandes catégories de tumeurs (Tavassoli & Devilee, 2003) :

1.	Les tumeurs épithéliales	<ul> <li>Bénins : adénomes, papillomes</li> <li>Malins - carcinomes non-infiltrants : intra canalaire in situ (DCIS), lobulaire in situ (CLIS)</li> <li>Malins - carcinomes infiltrants : canalaires infiltrant, lobulaire infiltrant, mucineux (colloïde), papillaire, tubuleux, médullaire, etc.</li> </ul>
2.	Les lésions myoépithéliales	Adénomyoépithéliomes, myoépithéliomes malins, etc.
3.	Les tumeurs mésenchymateuses	Hémangiomes, lipomes, liposarcomes, léiomyomes, etc.
4.	Les tumeurs fibro-épithéliales	Fibroadénomes, tumeurs phylloïdes (60-70% bénins), hamartomes mammaires, etc.
5.	Les tumeurs du mamelon	Adénomes du mamelon, etc.
6.	Les lymphomes malins	Lymphome de Burkitt, lymphome folliculaire, etc.
7.	Les tumeurs métastatiques	-
8.	Les tumeurs du sein chez l'homme	Bénin : gynécomastie Malin : carcinomes invasifs/in situ

Figure 3 : Résumé de la classification histologique de l'OMS, tiré de Tavassoli & Devilee, 2003

Dans le groupe des tumeurs épithéliales malignes, les carcinomes canalaires in situ (DCIS) qui sont contenus dans leur tissu d'origine (lobule ou canal galactophore) ont un risque de se développer en carcinome canalaire infiltrant. Les carcinomes infiltrants, caractérisés par l'invasion des tissus adjacents, représentent près de 22% de tous les cancers de la femme (Tavassoli & Devilee, 2003). La moitié des DCIS de haut grade ne sont pas associés à des calcifications et sont ainsi peu visualisables, mais détectables avec un rehaussement de contraste en IRM. L'IRM détecte ainsi préférentiellement les cancers invasifs, les cancers très

agressifs (grade III, index mitotique élevé), mais est relativement peu sensible aux DCIS de bas grade (Kuhl, 2019 ; Mann, Kuhl & Moy, 2019 ; Tardivon, 2015) (*Figure 4*).



Figure 4 : Profil de sensibilité de la mammographie et de l'IRM en regard des différents types de tumeurs, tiré de Kuhl, 2019, p.504.

La grande sensibilité de l'IRM est basée sur le fait que les cancers du sein de plus de 2mm créent de nouveaux vaisseaux sanguins qui produisent l'apport nécessaire au développement du cancer (Mann, Kuhl & Moy, 2019). Taourel et al. (2007) expliquent que « L'angiogenèse est le processus par lequel de nouveaux vaisseaux vont croître et coloniser un tissu. Ce processus est primordial dans la croissance de tumeurs solides. » (p.9). Il est ainsi attendu que les tumeurs malignes avec un grand degré d'angiogenèse montrent un rehaussement rapide et intense en IRM lors de l'injection (Molleran & Mahoney, 2010). C'est sur ce principe que se base l'évaluation du rehaussement des lésions. Néanmoins, comme nous l'avons vu, certains types histologiques (cancers lobulaires infiltrants, cancers canalaires in situ de grade bas et intermédiaires, et certains carcinomes canalaires infiltrants fibrotiques) génèrent une faible angiogenèse, ce qui peut les rendre potentiellement difficilement détectables (Tardivon, 2015).

Finalement Kuhl (2019) met en évidence que la différence de sensibilité entre les lésions de bas grade et les lésions agressives, repose sur différents éléments. Notamment que la mammographie se base sur les caractéristiques morphologiques associées aux changements physiopathologiques des lésions, mais peut être insensible à des lésions malignes qui ont des morphologies semblables à des types bénins (Kuhl, 2019). Un autre élément mis en évidence est la composition des seins. En effet, les seins denses et hétérogènes, étant par ailleurs plus à risque d'un cancer (environ 2.3 fois plus à risque), réduisent la sensibilité de la mammographie (Kuhl, 2019 ; Mann, Kuhl & Moy, 2019).

### 2.1.3 Topographie lésionnelle : système des quadrants

Lorsqu'une lésion est détectée, sa localisation est notifiée de manière précise sur les comptes rendus radiologiques. Selon D'Orsi et al. (2013), la description de la localisation comprend :

- La latéralité : sein gauche ou sein droit.
- Le quadrant concerné : par rapport au mamelon (QSE : quadrant supéro-externe, QSI : quadrant supéro-interne, QIE : quadrant inféro-externe, QII : quadrant inféro-interne). (*Figure 5*)
- La position horaire : la distance de la lésion par rapport au mamelon sur son rayon horaire. (*Figure 6*)
- La profondeur : la distance de la lésion depuis le mamelon, la peau ou la paroi thoracique en centimètres (si applicable).
- La topographie spécifique : région rétro-aréolaire ou centrale et prolongement axillaire.



Figure 5 : Système des quadrants : tiré de Tardivon, 2015, p.156



Figure 6 : Système horaire : tiré de Tardivon. 2015, p.157

### 2.1.4 Classification BI-RADS®

Selon Chabriais, Kinkel & Thibault (2002), BI-RADS<sup>®</sup> (Breast Imaging Reporting And Data System) n'est pas seulement un système de classification mais « est un système complet

proposant un lexique de termes, un guide pour la rédaction des comptes-rendus, une classification globale de l'examen, un outil d'évaluation » (p.531). D'Orsi et al. (2013) ont établi une évaluation des catégories pour l'IRM sur la base des catégories BI-RADS<sup>®</sup> développées pour la mammographie (*Tableau 1*).

Assessment	Management	Likelihood of Cancer		
Category 0: Incomplete — Need Additional Imaging Evaluation	Recommend additional imaging: mammogram or targeted US	N/A		
Category 1: Negative	Routine breast MRI screening if cumulative lifetime risk ≥ 20%	Essentially 0% likehood of ma- lignancy		
Category 2: Benign	Routine breast MRI screening if cumulative lifetime risk ≥ 20%	Essentially 0% likehood of ma- lignancy		
Category 3: Probably Benign	Short-interval (6-month) follow-up	≥ 0% but ≤ 2% likehood of malig- nancy		
Category 4: Suspicious	Tissue diagnosis	> 2% but < 95% likehood of malignancy		
Category 5: Highly Suggestive of Malignancy	Tissue diagnosis	≥ 95% likehood of malignancy		
Category 6: Known Biopsy-Proven Malignancy	Surgical excision when clinically appropriate	N/A		

Tableau 1 : Classification BI-RADS Breast-MRI, tirée d'Orsi et al., 2013

L'évaluation de la cinétique de rehaussement est également décrite dans l'ACR (2013, p. 134). La courbe de rehaussement par unité de temps est décomposée en deux parties :

- La phase de rehaussement précoce (wash-in) : décrit la prise de contraste qui a lieu dans les deux premières minutes après injection de produit de contraste ou lorsque la courbe commence à changer.
  - Slow (lent)
  - Medium (moyen)
  - Fast (rapide)
- 2) La phase de rehaussement tardive (wash-out) : décrit le rehaussement après deux minutes ou lorsque la courbe commence à changer.
  - Persistant
  - Plateau
  - Wash-out

Trois profils de rehaussement ont été initiés par Kuhl et al. (1999, cité dans Taourel et al., 2007 et dans Tardivon, 2015). Ces différents types de courbes sont souvent représentés par un graphique-schématisé (*Figure 7*).



Figure 7 : Graphique-schématisé des différents types de rehaussement, tiré de Erguvan-Dogan et al., 2006

Les trois types de courbes ont été définis avec une analyse de deux paramètres : la vitesse du rehaussement avant la deuxième minute après injection (lent si <50%, rapide si >50%) et la forme de la courbe de rehaussement au cours du temps (Tardivon, 2015 ; Dhillon et al., 2018) :

- **Type I** : courbe de rehaussement lent et progressif (courbe ascendante). Plutôt en faveur d'une bénignité, mais possible dans environ 6% des lésions malignes.
- Type II : courbe de rehaussement initial rapide, puis en plateau (courbe en plateau). (Environ 6-29% des lésions malignes).
- **Type III** : courbe de rehaussement initiale rapide, puis un phénomène de lavage au temps tardif. (Environ 29-77% des lésions malignes).

Les types II et types III sont considérés comme suggestifs d'une lésion maligne.

### 2.1.5 Recommandations IRM mammaire

L'ACS (American Cancer Society) a développé des recommandations en se basant sur une revue de la littérature entre 2002 et 2006 sur des évidences de l'efficacité du dépistage IRM, elle recommande un dépistage annuel par IRM en complément d'une mammographie pour les femmes qui ont un haut risque de mortalité dû à un cancer (environ 20-25% et plus), ainsi que pour celles qui ont une mutation du gène BRCA (Saslow et al., 2007). Sur la base des études, il n'y a pas d'évidence sur le bénéfice d'un dépistage plus ou moins fréquent qu'un dépistage annuel, ni d'évidence claire pour les patientes à risque intermédiaire (Gillman, Toth & Moy, 2014 ; Bodegraven et al., 2017). Pour Giess (2018), les patientes avec un haut risque sont une indication à une IRM annuelle en complément à une mammographie, car selon les études l'IRM permet d'améliorer significativement la détection précoce de cancers non détectés par la mammographie et l'échographie. Par ailleurs, il est estimé qu'une IRM des seins en supplément à la mammographie peut être envisagée pour les patientes à risque intermédiaire

(5-20%). L'ACR met également en évidence que comme pour les autres types d'imagerie de possible faux-positifs en IRM peuvent être attendus. Les recommandations actuelles tendent à dire que l'IRM ne peut pas être utilisée comme substitut, mais plutôt comme un complément aux autres types d'imagerie pour améliorer la détection des cancers.

Selon Kuhl (2019), « Ce qui a conduit à l'acceptation du dépistage IRM du sein pour les femmes à haut risque en particulier est l'efficacité coût-bénéfice » (p. 507). Pour l'auteur, les coûts et l'accessibilité contribuent au fait que l'IRM est actuellement sous-utilisée même pour les patientes à haut risque.

### 2.2 Abbreviated Breast-MRI

Une des raisons contribuant aux forts coûts de l'IRM est le temps d'acquisition (environ 30 minutes) et le temps de lecture. Au contraire d'une mammographie de dépistage qui est devenue une procédure relativement facile d'accès et bien standardisée (Kuhl et al., 2014). C'est ainsi que l'équipe de Kuhl (2014) établit le concept de AB-MRI (Abbreviated Breast Magnetic Resonance Imaging) dans l'optique d'utiliser l'IRM des seins comme outil de dépistage en réduisant le temps d'acquisition et le temps de lecture (Kuhl, 2015). Le but étant ainsi de répondre à une seule question clinique spécifique : s'il y a présence ou non d'un cancer (Kuhl, 2015). Le principe de ce protocole court est de réduire l'acquisition de toutes les dynamiques à plusieurs temps, et de ne garder plus que la première dynamique qui est acquise avant les deux premières minutes après injection de contraste, ainsi que les MIP (Kinkel, 2017). Les deux premières minutes correspondent au temps durant lequel apparaît le pic de rehaussement des lésions malignes (Mann et al., 2008 ; Molleran & Mahoney, 2010). Les résultats de l'étude de Kuhl et al. (2014) indiquent une nette réduction du temps d'acquisition d'environ 17min à 3min et du temps de lecture moyen de 28 secondes à 2.8 secondes, ainsi qu'une sensibilité et spécificité comparables au protocole standard. Sur cette base, de nombreuses études ont testé des protocoles abrégés en IRM des seins (Tableau 2). Certains auteurs ont privilégié la diminution du nombre de phases d'acquisitions dynamiques post-contraste (Romeo et al., 2017, Grimm et al., 2015, Petrillo et al., 2017). Nous pouvons constater une nette diminution du temps d'acquisition et du temps de lecture pour la plupart des auteurs, allant jusqu'à 3 minutes pour le temps d'acquisition et 3 secondes pour le temps de lecture d'une IRM, tout en gardant une performance diagnostique comparable en termes de sensibilité et spécificité (Tableau 2). Selon Greenwood (2019), bien que les protocoles abrégés démontrent une sensibilité et une spécificité élevées pour la détection du cancer, elles ne permettent pas de fournir d'informations sur la cinétique. Il serait idéal de disposer d'un protocole court, avec les mêmes performances démontrées par les différentes études, mais qui pourrait en plus produire des informations cinétiques. [traduction libre] (p. 171).

si Protoc z		Protocoles	TA [min]	TL Mean [sec]	Se [%]	Sp [%]	VPP [%]	VPN [%]	
Kuhl et		FP	T1, T2, DCE (1pre + 5post)	17	-	100	94.9	33.3	100
al.	443	AP	DCE (1pre + 1post)	3	28	100	94.4	31.4	100
2014		MIP	MIP	-	2.8	90.9	70	7.2	99.7
Romeo et al.	180	FP	T2 DCE (1pre + 5post) 3D-T1	14.8	70	97	95	97	95
2017		AP	DCE (1pre + 3post)	6,96	38	99	93	95	98
Oldrini	106	FP	T1, T2, T1pre, 5xT1post Pas d'acq. précoce post-gado	15	540	93.1	60.4	74	87.9
2017 <b>AP</b>		AP	T2, T1pre, DCE-TRICKS, 1xT1post	3	240	93.1	83.3	87.1	90.9
Grimm		FP	T1, T2, DCE (1pre + 4post)	20	177	95	52	-	-
et al.	48	AP1	T2, DCE (1pre + 1post)	9-11	178.8	86	52	-	-
2013		AP2	T2, DCE (1pre + 2post)	11-13	-	89	45	-	-
Petrillo et al	442	FP	T2, DCE (1pre + 4post)	20-30	-	99.7	69.2	70.9	99.6
2017	<del>++</del> 2	AP	DCE (1pre + 1post)	5-6	30	99.6	68.1	70.2	99.6
Harvey et al.	<b>FP</b>		T1, STIR, DWI, DCE (1pre + 3post), T1, MIP	23.2	385.8		N	A	
2015		AP	DCE (1pre + 3post), MIP	4.4	93				

 Tableau 2 : Aperçu de quelques études comparant les protocoles abrégés aux protocoles standards complets en IRM

(TA : temps d'acquisition, TL : temps de lecture (souvent moyenne des radiologues), FP : full protocole/protocole standard, AP : protocole abrégé, DCE : dynamic contrast enhancement/séquence dynamique injectée)

Dans cette perspective, plusieurs études ont utilisé des séquences ultra-rapides 4D pour répondre à cette problématique. En effet, ces séquences particulières consistent en une acquisition lors de l'injection de produit de contraste avec une excellente résolution temporelle permettant ainsi un suivi du rehaussement cinétique des éventuelles lésions.

Platel et al. (2014) ont évalué des paramètres (comme le rehaussement maximal, la pente maximale de la courbe, etc.) qui ont été extraits de la cinétique de prise de contraste acquise par une séquence rapide (100 sec.) afin de déterminer si l'utilisation de ces caractéristiques a un impact dans la distinction entre les lésions malignes et bénignes. L'évaluation de chaque

paramètre cinétique montre que la pente maximale (MS) a une meilleure performance comparée aux autres paramètres cinétiques explorés (AUC : 0.77). La performance de classification cinétique de la séquence ultra-rapide TWIST (100 sec.) est significativement plus élevée que pour l'acquisition VIBE (510 sec) (p<0.05). De plus, la combinaison des éléments cinétiques et morphologiques apparait significativement meilleure en comparaison avec la morphologie seule ou la cinétique seule (Platel et al. 2014).

Oldrini et al. (2017) ont comparé un protocole standard sans acquisition dynamique précoce avec un protocole abrégé contenant une dynamique (THRICKS) acquise dès l'injection, afin d'évaluer la valeur ajoutée d'une telle séquence dans la différentiation des lésions bénignes et malignes. Les auteurs indiquent qu'en présence d'un rehaussement d'une lésion, l'acquisition ultra-rapide avait pu potentiellement contribuer à augmenter la spécificité pour la détection des lésions, la spécificité passant de 60.4% à 83.3%, permettant une meilleure classification des lésions bénignes faussement positives (Oldrini et al., 2017).

Abe et al. (2016) ont évalué des paramètres mesurés (taux de rehaussement initial représentant la phase initiale de prise de contraste et le ratio signal/rehaussement représentant la phase tardive) au moyen d'une acquisition ultra-rapide, et ont comparé l'utilité diagnostique, dans la différentiation des lésions, de cette acquisition versus l'acquisition standard. Leurs résultats indiquent une différence significative entre les lésions bénignes et malignes relativement aux paramètres mesurés (p<0.05). L'information cinétique est considérée comme bénéfique dans la différentiation des lésions en IRM des seins, tout en prenant en compte la morphologie des lésions. De plus, l'imagerie ultra-rapide permet d'obtenir un meilleur contraste entre une tumeur et le parenchyme mammaire (Abe et al., 2016).

Mann et al. (2014) ont étudié la possibilité de remplacer les séquences dynamiques standards (VIBE, chez Siemens) par une séquence ultra-rapide 4D (TWIST) à haute résolution temporelle permettant de visualiser la courbe de rehaussement dans le temps, obtenue dans les premières minutes d'acquisition. Invoquant la nécessité d'avoir une information dynamique notamment pour les petites lésions de masse, les auteurs ont mis en évidence qu'en utilisant la pente maximale de rehaussement (MS - Maximum Slope) en tant que paramètre dynamique, cela a permis une meilleure différentiation entre les lésions bénignes et malignes par rapport aux types de courbes de BIRADS (Mann et al., 2014).

Dans le principe que les lésions malignes ont tendance à se rehausser plus rapidement que les lésions bénignes, Mus et al. (2017) ont investigué le temps au rehaussement (TTE - Time to Enhancement) des lésions. Les performances de ce paramètre, en observant les images MIP (acquises avec une séquence ultra-rapide TWIST), sont comparées aux performances

des types de courbes (produites avec les acquisitions VIBE) dans la différenciation des lésions bénignes et malignes. Les résultats indiquent une sensibilité équivalente, mais une meilleure spécificité pour l'évaluation avec la TWIST (p<0.001) (Mus et al., 2017).

### 2.3 Séquence 4D-THRIVE

Les séquences ultra-rapides, qui ont récemment été introduites pour l'IRM du sein, reposent sur une technique de « view-sharing » signifiant que la région centrale de l'espace k est échantillonné en tout point, tandis que la partie périphérique est échantillonnée partiellement en tout point (le reste de l'échantillonnage étant complété par l'échantillonnage complet initial) (Greenwood, 2019 ; Platel et al., 2014). Ce type de technique permet d'obtenir des images à haute résolution temporelle tout en gardant une résolution spatiale adéquate. Dans cette étude, nous disposions d'une séquence exploitant le même principe : 4D-THRIVE (Four-Dimensional T1-weighted High Resolution Isotropic Volume Excitation) qui signifie excitation du volume isotope de haute résolution en T1, 4D représente la quatrième dimension qui est le temps (Philips, 2007). Il s'agit d'une séquence utilisée pour l'acquisition dynamique et la visualisation du rehaussement précoce. Elle utilise la technique Keyhole et CENTRA.

**Keyhole** : « fournit une image complète en copiant la partie manquante des matrices réduites depuis l'image de référence pendant la reconstruction : les profils k centraux sont mesurés pour toutes les dynamiques et les profils extérieurs sont copiés à partir de l'acquisition de référence » (Philips, 2007, p. 105). Il est possible de varier le pourcentage central codé durant l'acquisition des dynamiques.

**CENTRA - Contrast ENhanced Timing Robust Angiography** : technique de remplissage circulaire du plan de Fourier, de sorte que la partie centrale de l'espace K soit remplie en premier lieu pour correspondre au temps de rehaussement précoce, puis la périphérie est ensuite acquise (Philips, 2007).

Cette technique permet donc d'obtenir une bonne qualité d'image avec une excellente résolution temporelle pour l'étude de la cinétique de prise de contraste, car nous pouvons disposer d'une courbe de rehaussement en fonction du temps. Cela permet notamment une pleine appréciation de la première partie de la courbe de rehaussement comprise dans les deux premières minutes après l'injection de produit de contraste (Mann et al., 2014).

### 3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'objectif principal du projet est d'évaluer une séquence ultra-rapide (4D-THRIVE) en termes de sensibilité et de spécificité dans la détection de lésions mammaires en comparant les résultats de la séquence dynamique avec le résultat diagnostique de l'examen. Et ainsi, d'évaluer si notre séquence offre des résultats comparables au résultat diagnostique de l'examen complet. Aux vues des données récentes de la littérature nous avons choisi d'analyser deux paramètres spécifiques à la séquence : TTE (Temps au rehaussement) et MS (Pente maximum de rehaussement). Les objectifs secondaires sont :

- Comparer les performances diagnostiques de TTE et MS.
- Evaluer et comparer deux méthodes de calculs de MS, afin d'évaluer la robustesse des méthodes.
- Etudier la variabilité inter- et intra-observateur dans le calcul du paramètre MS, afin de rendre compte de la reproductibilité en fonction des opérateurs.

## 4. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

La présente étude repose sur la réutilisation de données patients sous forme codée. Ces données ont été récupérées de manière rétrospective, après information et obtention d'un consentement écrit auprès de chacune des patientes, conformément à la LRH (Loi relative à la recherche sur l'être humain) et à l'ORH (Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques).

Le protocole de recherche a été approuvé par la Commission Cantonale d'Ethique de la Recherche sur l'être humain (CCER), Genève, le 3 juin 2019.

Project-ID : 2019-0716

## 5. MATÉRIEL ET MÉTHODE

### 5.1 Données

Pour notre étude pilote, nous avons collecté de manière rétrospective des données concernant des examens d'IRM mammaire de 24 patientes. Les données ont été acquises au moyen d'une IRM Philips 3T Ingenia à la Clinique des Grangettes – Hirslanden, Genève, de juillet à septembre 2019.

Pour chaque cas, nous avons récupéré sur CD la séquence 4D-THRIVE qui est effectuée en routine à la Clinique des Grangettes. Les CDs ont été systématiquement anonymisés au moment de la gravure et un numéro spécifique (de 1 à 24) leur a été attribué. Une liste de codage, qui restera au sein de l'institution de collecte et dans laquelle apparaît le numéro spécifique correspondant à un PID, a été élaborée. Les images ont ensuite été intégrées sur la console de traitement Philips Intellispace Portal (Version 9.0) pour pouvoir effectuer les analyses (*Figure 8*).

Nous avons également récupéré les conclusions des rapports radiologiques, et lorsqu'il était possible, les rapports histologiques des cas collectés.



### Figure 8 : Schéma de la procédure d'anonymisation et d'intégration des données

### 5.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les données collectées proviennent de patientes adultes ayant effectué une IRM des seins avec injection de produit de contraste dans le cadre d'une suspicion de cancer du sein ou de bilan avant biopsie à la Clinique des Grangettes, et ayant donné leur consentement quant à la réutilisation de leurs données (*Annexe I*).

Les images doivent présenter des lésions mammaires visibles sur la séquence étudiée. Les patientes ayant subi une mastectomie bilatérale ou les examens présentant une qualité d'image non adéquate n'ont pas été inclus dans l'étude.

### 5.1.2 Taille d'échantillon

Dans le cadre du travail de Master, nous avons dû tenir compte de plusieurs conditions pour notre taille d'échantillon. Le temps constitue la première limite à la collecte de données. En effet, nous avons disposé d'un temps limité en raison de la prise en considération du temps imparti à la soumission du projet à la commission éthique. De plus, la période de collecte était située dans une période de basse activité (juillet-septembre). Par ailleurs, la procédure de collecte a nécessité le consentement des patientes et a requis un long processus d'anonymisation, de codage et d'intégration de près de 3500 images.

Une partie de notre travail visant à évaluer la variabilité inter- et intra-observateur, il a été nécessaire d'avoir un nombre de cas optimal à évaluer pour nos observateurs (mise en place d'un ROI et report des données sur Excel), afin que le travail soit effectué dans des conditions adéquates et non extrêmes. En effet, pour un nombre de 25 lésions, il y aura ainsi 25 x 3 ROI à mesurer, ce qui représente déjà un important travail pour les observateurs. Il a été ainsi nécessaire d'avoir une limite de cas maximum pour permettre une évaluation adéquate par les observateurs et une limite minimum pour avoir des résultats optimaux pour notre analyse de variabilité. D'après les études consultées et nos calculs sur Stata/IC à l'aide de la commande « *sampicc* », pour un coefficient intra-classe (ICC) de 0.9 visé, un intervalle de confiance de 95%, 5 observateurs, nous obtenons une estimation de 24 cas. En fonction de la largeur d'intervalle (étendue entre la borne inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance), pour un ICC de 0.8 ou 0.9, et le même intervalle de confiance nous obtenons un nombre de cas entre 18 et 34 (Zou, 2012 ; Doros & Lew, 2010).

Notre étude étant une étude pilote et pour toutes les raisons mentionnées, nous avons décidé de collecter 25 cas dans le cadre de ce travail, ce qui représente un bon compromis, car 25 cas permettraient également de couvrir de nombreux types de lésions (bénins et malins).

### 5.1.3 Paramètres d'acquisition 4D-THRIVE

Le temps d'acquisition de notre séquence est d'environ 1 minute, permettant la visualisation du wash-in, qui correspond à l'arrivée du produit de contraste.



Figure 9 : Schéma d'acquisition du protocole IRM du sein

La séquence est démarrée en même temps que l'injection du contraste. Les séquences dynamiques e-THRIVE permettent de visualiser le rehaussement tardif. Pour les besoins de notre étude, nous n'avons utilisé que les données prélevées à partir de la séquence 4D-THRIVE intégrée à un protocole d'IRM des seins (*Figure 9*). Les principaux paramètres sont exposés en *Annexe VIII.* 

FOV	280 x 339	[mm]
Matrice	224 x 269	
Voxel (acq)	1.25 x 1.27 x 2.5	[mm]
Voxel (recon)	0.71 x 0.71 x 1.25	[mm]
Slices	125	coupes
Résolution temporelle	3.3	[sec]
N dynamiques	14	
TR/TE	3.4/1.72	[ms]
FA	12	[deg]
Central zone	25	[%]
Ref scan	First scan	

Tableau 3 : Paramètres de la séquence 4D-THRIVE

### 5.2 ROI – Region of Interest

Afin de s'affranchir d'éventuels biais, le type (bénin ou malin) et la localisation des lésions pour la disposition des ROIs ont été systématiquement vérifiés, pour chaque lésion étudiée, par Dr Karen Kinkel (Radiologue, Clinique des Grangettes).

Une étude de Ma et al. (2016) a observé qu'il y avait une différence significative sur l'estimation de paramètres vasculaires en fonction du positionnement et la taille d'un ROI sur les tumeurs pulmonaires. Selon eux, l'approche optimale est le contour de toute la lésion et non un ROI de petite surface au milieu de la lésion afin d'avoir des mesures de perfusion fiables. Par ailleurs, Djikastra et al. (2019), ont mis en évidence que l'accord inter-observateur était meilleur dans l'estimation de paramètres pour les gliomes, lorsque le ROI Freeform (englobant toute la lésion) était utilisé en comparaison au petit ROI circulaire conventionnel (au milieu de la lésion). En moyenne pour le paramètre wash-in, par exemple, un ICC de 0.667 avec un ROI freeform était obtenu et un ICC de 0.325 pour un ROI circulaire conventionnel (Djikastra et al., 2019).

Ainsi pour notre étude, nous avons estimé que le contourage des lésions avec un ROI « Contour à main levé - Freehand Contour » sur Intellispace 9.0 était la solution la plus

judicieuse en regard des différentes morphologies des lésions étudiées. Le ROI doit être effectué de manière à englober toute la lésion de manière appropriée (*Figure 10*).



Figure 10 : Exemple d'un ROI sur une lésion du sein gauche

### 5.3 Paramètres cinétiques

### 5.3.1 MS – pente maximale

L'acquisition de la séquence 4D-THRIVE permet de générer une courbe de rehaussement en fonction du temps sur Intellispace après le placement d'un ROI (*Figure 11*).

Le premier paramètre cinétique que nous avons évalué est la pente maximale de la courbe de rehaussement en fonction du temps (MS - Maximum slope) (Mann et al., 2014). Deux manières de calculer MS étaient possibles avec Intellispace<sup>®</sup>. La première méthode consistait à utiliser des paramètres générés automatiquement par Intellispace<sup>®</sup> pour le calcul de MS1, et la deuxième méthode en calculant manuellement la pente maximale de la courbe de rehaussement (MS2), (J. Schmid, communication personnelle [Document écrit], Février 2019). Tous les calculs ont été effectués sur Excel.

### CALCUL DE MS1 :

Par définition, le Wash-in [I/s] correspond à la pente maximale de l'intensité entre  $T_{min}$  et le pique d'intensité au temps  $T_{max}$ :

$$WI = \frac{I(t_{max}) - I(t_{min})}{T_{max} - T_{min}} = \frac{H}{T_{max} - T_{min}}$$

- I(t) : Intensité de signal à un temps donné
- T : temps [s]
- H : Différence d'intensité entre T<sub>max</sub> et T<sub>min</sub>

Par définition, RE(t) [%] correspond au rehaussement de signal d'une certaine dynamique relativement à la dynamique initiale.

$$\mathbf{RE}(\mathbf{t}) = \left(\frac{I(t)}{I(t_0)} - 1\right) \times 100 = \left(\frac{I(t)}{S_0} - 1\right) \times 100$$

- I(t) : Intensité de signal à un temps donné
- I(0) = S<sub>0</sub> : Intensité de signal au temps initial, dynamique de référence

En combinant toutes ces équations nous obtenons pour MS1 [%/s] :

$$MS1 = \frac{h}{T_{max} - T_{min}} = \frac{\left[\left(\frac{I(t_{max})}{S_0} - 1\right) \times 100\right] - \left[\left(\frac{I(t_{min})}{S_0} - 1\right) \times 100\right]}{T_{max} - T_{min}}$$
$$= \frac{\left[\left(\frac{I(t_{max})}{S_0} - 1\right) - \left(\frac{I(t_{min})}{S_0} - 1\right)\right] \times 100}{T_{max} - T_{min}} = \frac{\left[\left(\frac{I(t_{max})}{S_0}\right) - \left(\frac{I(t_{min})}{S_0}\right)\right] \times 100}{T_{max} - T_{min}}$$
$$= \left[\frac{I(t_{max}) - I(t_{min})}{T_{max} - T_{min}}\right] \times \frac{100}{S_0} = WI \times \frac{100}{S_0}$$

#### Pour finir nous avons pour le calcul de MS1 [%/s] :

$$MS1 = WI \times \frac{100}{S_0}$$

- WI : est généré par Intellispace [s-1]
- S<sub>0</sub> : Intensité du signal à T<sub>0</sub>, que l'on peut retrouver sur le graphique tout à gauche.
- T : temps [s]
- h : Différence de pourcentage de rehaussement relatif [%] entre T<sub>max</sub> et T<sub>min</sub>

### CALCUL DE MS2 :

L'opérateur doit choisir la partie la plus pentue de la courbe du rehaussement précoce, puis procède au calcul de MS2 avec une simple formule de pente de type rapport entre la dénivellation sur la distance horizontale (*Figure 11*).

### La pente maximale MS2 [%/s] a été calculée selon l'équation ci-dessous :

$$MS2 = \frac{S(t_{max}) - S(t_{min})}{T_{max} - T_{min}}$$

- S(t) : pourcentage de rehaussement relatif [%] à un temps donné
- T : temps [s]

Cette méthode de calcul a également été utilisée dans Mann et al. (2014).



Figure 11 : Courbe de rehaussement d'une lésion en fonction du temps, générée par Intellispace

### 5.3.2 TTE – Temps au rehaussement

Le temps au rehaussement a été évalué par un seul observateur, de manière visuelle, à l'aide de la série soustraite de la 4D-THRIVE. TTE (Time to Enhancement) correspond à la soustraction entre le temps durant lequel débute le rehaussement d'une lésion et le temps durant lequel l'aorte commence à se rehausser (Mus et al., 2017).

La formule de calcul du TTE [s] :

$$TTE = T_{Lésion} - T_{Aorte}$$



Figure 12 : Visualisation du TTE, temps de rehaussement de l'aorte et temps de rehaussement de la lésion du sein droit

### 5.3.3 Essai pilote

La cinétique de contraste dépendant probablement des paramètres d'injection et du type de séquence utilisé, nous avons choisi de tester les valeurs des limites (cutoff) de MS (Type I : <6.4%/s, Type II intermédiaire :  $\geq$ 6.4%/s, <13.3%/s, Type III :  $\geq$ 13.3%/s) rapportées par Mann et al. (2014) et du TTE (Bénin : >12.96s, =12.96s  $\rightarrow$  classification selon morphologie, Malin : <12.96s), trouvées par Mus et al. (2017), sur 7 lésions anonymes différentes de l'échantillon à l'étude et dont le diagnostic bénin versus malin était connu. Nous avons calculé la moyenne de 3 mesures MS, ainsi que le TTE pour chacune de ces lésions (*Tableau 4*).

N°	MS moyen (sd)	TTF [e]	Forme	Résultat
Lésion	[%/s]	112 [3]	ronne	ncounat
1	6.74 (0.44)	13.3	Irrégulière	Malin (Carcinome canalaire in situ)
2	13.67 (0.36)	9.9	Irrégulière	Malin (Carcinome canalaire invasif)
3	7.55 (0.19)	10	Irrégulière	Malin (Carcinome canalaire invasif)
4	2.96 (0.26)	13.2	Lisse	Bénin (Modifications fibrokystiques bénignes)
5	14.54 (0.94)	6.7	Irrégulière	Malin (Carcinome canalaire invasif)
6	11.15 (0.15)	6.6	Irrégulière	Malin (carcinome)
7	10.57 (0.43)	6.7	Irrégulière	Malin (Carcinome canalaire invasif)

Tableau 4 : Résultats TTE et MS des lésions-test

En fonction des valeurs obtenues et des cutoffs étudiés dans la littérature (Mann et al. 2014 ; Mus et al., 2017 ; Buadu et al., 1996 ; Boetes et al., 1994), nous avons fixé nos valeurs de cutoff (*Tableau 5*).

	MS [%/s]	TTE [s]
Considéré comme bénin	Type I : < 5.5	> 14
Intermédiaire	Type II : entre ≥ 5.5 et <10	Entre 12 et 14 compris
Considéré comme malin	Type III : ≥10	< 12

#### Tableau 5 : Valeurs limites (cutoff) fixés pour l'étude

Ainsi une valeur de MS inférieure à 5.5%/s sera classifiée « bénin » et une valeur de MS supérieure à 10%/s compris sera classifiée « malin ». Les lésions qui ont une valeur MS située entre 5.5%/s compris et 10%/s seront classifiées comme « bénin » si la lésion est de morphologie lisse, et « malin » si la morphologie est irrégulière ou spiculée. Le même principe est appliqué pour le TTE, pour une valeur de TTE supérieure à 14s, la lésion sera classifiée « bénin » et inférieure à 12s comme « malin ». Les lésions qui ont une valeur TTE située entre

12s compris et 14s compris seront classifiées comme « bénin » si la lésion est de morphologie lisse, et « malin » si la morphologie est irrégulière ou spiculée.

### 5.4 Evaluation inter- et intra-observateur

Afin d'évaluer la variabilité inter- et intra-observateur, 2 TRM experts et 4 TRM novices (étudiants 2<sup>ème</sup> année bachelor) ont été sollicités. Les observateurs ont été amenés à placer pour chaque lésion 3 ROI (en prenant soin de bien contourer la lésion) sur Intellispace. Pour des soucis de praticité les données correspondantes de chaque ROI ont été reportées par les observateurs sur un support papier contenant une liste de cas. La liste comprenait pour chaque cas : le numéro de cas, le niveau de coupe, la latéralité, la situation schématique de la lésion, un tableau vide avec données à reporter (*Annexe II*). La surface des 3 ROI, les WI (Wash-in) et S<sub>0</sub> correspondants ont été reportés. L'ordre de présentation des cas à analyser a été randomisé, de sorte que ceux-ci ne soient pas présentés dans le même ordre pour chaque TRM. Ces données ont été par la suite reportées sur Excel pour calculs et analyse.

### 5.5 Statistiques

Les calculs statistiques ont été effectués au moyen du logiciel Stata/IC (College Station, Texas, USA) version 15.0. Une p-valeur inférieure à 0.05 a été considérée comme significative.

### 5.5.1 Sensibilité et spécificité

Le calcul de sensibilité et de spécificité pour MS et TTE ont été effectués en prenant comme base le résultat des rapports radiologiques et/ou histologiques.

Pour évaluer les performances d'un test diagnostique, il faut évaluer les caractéristiques spécifiques du test ; la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative (C. Ortoleva, communication personnelle [Présentation PDF], 6 décembre 2018 ; Motulsky, 2013)

La sensibilité correspond à la probabilité que le test soit positif T<sup>+</sup>, si les patients sont effectivement malades M<sup>+</sup> :

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{VP}{M^+}$$

- VP : Vrais positifs
- FN : Faux négatifs
- M<sup>+</sup>: Patients effectivement malades

La spécificité correspond à la probabilité que le test soit négatif T<sup>-</sup>, si les patients ne sont effectivement pas malades M<sup>-</sup> :

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{VN}{M^-}$$

- VN : Vrais négatifs
- FP : Faux positifs
- M<sup>-</sup>: Patients effectivement non malades

La valeur prédictive positive correspond à la probabilité qu'un patient soit réellement malade M<sup>+</sup>, si le test est positif T<sup>+</sup>:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

- VP : Vrais positifs
- FP : Faux positifs

La valeur prédictive négative correspond à la probabilité qu'un patient ne soit pas réellement malade M<sup>-</sup>, si le test est négatif T<sup>-</sup> :

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

- VN : Vrais négatifs
- FN : Faux négatifs

La VPP et VPN dépendent de la valeur diagnostique du test (sensibilité et spécificité), ainsi que de la prévalence de la maladie dans l'échantillon cible (Beuscart, Bénichou & Quantin, 2009; Motulsky, 2013). Ainsi la VPP et VPN vont être fortement influencés par les caractéristiques de notre échantillon, c'est-à-dire par le nombre de cas avec cancer. Ainsi, ces deux éléments n'ont pas beaucoup de valeur dans une étude dont la prévalence est contrôlée (J.D. Thompson, communication personnelle [Document PowerPoint], 17 octobre 2019). Nous les avons tout de même reportés, mais nous n'en avons pas tenu compte dans l'analyse.

### 5.5.2 ROC: Receiver operating characteristic

Selon Delacour et al. (2005), « la courbe ROC est une représentation graphique de la relation existante entre la sensibilité et la spécificité d'un test, calculée pour toutes les valeurs seuils possibles. Elle permet la détermination et la comparaison des performances diagnostiques de plusieurs tests à l'aide de l'évaluation des aires sous la courbe » (p. 145). Les courbes ROC peuvent être utilisées pour des réponses quantitatives ou ordinales. Dans le cas de données quantitatives pour un test diagnostique dichotomique, pour chaque valeur de seuil, la sensibilité et spécificité sont calculées et reporté sur le graphique (*figure 13*) dont l'axe des ordonnées correspond à la sensibilité (proportion de vrais positifs) et l'axe des abscisses correspond à 1-spécificité (taux de faux positifs) (Perneger & Perrier, 2004 ; Hulley, 2013). Un test idéal est celui dont la courbe ROC atteint le coin supérieur gauche du graphique (*en vert, figure 13*) (aucun FP et FN). La diagonale (*en bleu, figure 13*) correspond à un test

diagnostique de valeur nulle, c'est-à-dire qu'il y a autant de FP que de VP et n'apporte donc aucune information diagnostique (Hulley, 2013 ; Beuscart et al., 2009).



Figure 13 : Exemple d'un graphique d'une courbe ROC

L'aire sous la courbe permet de résumer la précision diagnostique globale du test, une valeur AUC de 0.5 suggère qu'il n'y a pas de discrimination, une AUC de 1 est considérée comme parfaite (Madrekar, 2010 ; Hulley, 2013 ; Carter et al., 2016). Dans les études consultées, il existe beaucoup de variabilité quant à la classification des AUC, néanmoins nous retenons dans un certain ordre d'idée :

- AUC = 1 (parfait)
- AUC entre 0.9 et 1 (excellent)
- AUC entre 0.8 et 0.9 (bonne)
- AUC entre 0.7 et 0.8 (moyenne)
- AUC < 0.7 (faible)
- AUC = 0.5 (nulle)

Par ailleurs, Carter et al. (2016) indiquent que l'AUC doit être interprétée avec précaution, car elle est affectée par les petites tailles d'échantillons, ce qui est notre cas. La méthode de De Long pour les courbes non-paramétriques, mentionnée par Delacour et al. (2005), a été utilisée dans notre travail. Nous avons analysé les données quantitatives, et nous avons également utilisé l'échelle de classification de 0 (bénin) à 1 (malin), ainsi que les 3 types pour l'analyse ROC. Tout en tenant compte du cas particulier de nos données et du fait que Park, Goo & Jo, (2004) indiquent qu'il est théoriquement préférable d'avoir le plus de catégories possibles ou d'utiliser des données quantitatives pour l'analyse ROC. Nous avons tout de même procédé à l'analyse ROC pour avoir une certaine comparaison des performances de nos paramètres TTE et MS entre elles et avec celles indiquées dans la littérature.

### 5.5.3 Test de Wilcoxon-Mann-Whitney

Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney est un test statistique non-paramétrique pour échantillons indépendants. Ce test a été utilisé pour comparer la différence de valeurs de MS ou de TTE entre les deux catégories de lésions, bénignes ou malignes.

#### 5.5.4 Méthode de Bland et Altman

Pour évaluer la concordance entre nos deux méthodes de mesure de MS, nous utilisons la méthode de Bland et Altman qui permet de comparer deux séries de valeurs quantitatives de même grandeur. Selon Journois (2004), « le principe de la méthode proposée par Bland et Altman est d'apprécier l'écart observé entre les deux valeurs obtenues pour la même mesure et d'en déduire, sur l'ensemble de la population observée, le biais, la précision et les limites de l'intervalle de confiance à 95% qui permettent de statuer sur la concordance des deux séries de valeurs » (p. 128). La méthode de cette évaluation se base sur une représentation graphique (figure 14) de la différence entre les valeurs obtenues par les deux méthodes (MS2-MS1) et en fonction de la moyenne des valeurs obtenues par les deux méthodes (Journois, 2004). Le biais absolu correspond à la différence moyenne entre les deux mesures et traduit une certaine justesse d'une mesure par rapport à l'autre, il faudra ainsi le plus petit biais possible pour que la méthode soit fiable, mais une valeur limite de biais n'existe pas, cela dépend de la limite que l'on jugera acceptable selon le contexte clinique (Freund, 2016). La précision qui traduit une certaine reproductibilité d'une méthode par rapport à l'autre est évaluée par les limites de concordance (biais ± 1.96sd) qui illustrent la dispersion du biais, si ces limites sont proches, il y a une bonne précision (Freund, 2016).



Figure 14 : Représentation graphique de Bland et Altman

### 5.5.5 Coefficient de corrélation intra-classe (ICC)

La fidélité des mesures MS intra-observateur et inter-observateur est évaluée au moyen du coefficient de corrélation intra-classe (ICC). L'ICC qui est utilisée pour des données quantitatives, ainsi que l'intervalle de confiance à 95% sont calculés et rapportés dans notre

travail pour la fidélité intra-observateur et la fidélité inter-observateur (groupe entier, groupe des novices et groupe des experts). L'ICC varie entre 0 et 1 et peut-être interprété comme suit : (Koo & Li, 2016).

Faible
Modéré
Bon
Excellent

Tableau 6 : Interprétation de l'ICC selon Koo & Li, 2016, p. 158

### 5.5.6 Coefficient kappa

Le coefficient kappa est utilisé pour évaluer le degré d'accord entre deux observateurs (kappa de Cohen) ou plus de deux observateurs (kappa de Fleiss) pour des scores attribués à chaque sujet ou des résultats catégoriels (Xie, Gadepalli & Cheetham, 2017). Dans ce travail, nous avons calculé le coefficient de kappa en catégorisant les valeurs MS.

Selon l'interprétation de Landis et Koch (1977), un coefficient de kappa de 0 indique un grand désaccord, alors qu'un coefficient kappa supérieur à 0.81 indique un excellent accord :

< 0	Grand désaccord
0.00 – 0.20	Accord très faible
0.21 – 0.40	Accord faible
0.41 – 0.60	Accord moyen
0.61 – 0.80	Accord satisfaisant
0.81 – 1.00	Accord excellent

Tableau 7 : Interprétation du coefficient de kappa selon Landis et Koch, 1977, p. 165

### 5.5.7 Coefficient de variation (CV)

Le calcul des coefficients de variation (CV) est utilisé couramment pour observer la variabilité des mesures intra-observateur. Le CV correspond au rapport entre la déviation standard de tous les résultats obtenus par un observateur et la valeur moyenne (Hulley, 2013). Un petit CV indique ainsi une meilleure précision de la mesure.
# 6. RÉSULATS

Au total 26 lésions ont pu être identifiées : 15 lésions bénignes, 8 lésions malignes, et 3 lésions qui n'ont pas pu être formellement classifiées radiologiquement et sont en attente d'un résultat histologique. Un résultat histologique était disponible pour toutes les lésions malignes, et seulement pour une partie des lésions bénignes. Le caractère bénin des autres lésions, notamment des ganglions intra-mammaires, pouvant être déterminé relativement facilement par les radiologues (*Tableaux 8 et 9*).

Sur les 15 lésions bénignes, 8 étaient des ganglions intra-mammaires. La plupart des lésions malignes étaient des carcinomes canalaires invasifs. Les patientes correspondant aux numéros de cas suivants 12, 13, 25 et 26 étaient sous chimiothérapie (*Tableau 9*).

Le tableau 9 expose les différentes caractéristiques relevées pour les 26 lésions identifiées.

Nous allons présenter dans cette section les performances diagnostiques de MS et TTE, les résultats des deux méthodes de calcul de MS, et de la variabilité inter- et intra-observateur.

Lésions	Nbre (%)	Types
Bénignes	15 (57.69%)	Ganglions lymphatiques Fibroadénome Cytostéatonécrose Mastopathie fibrokystique/kyste Autre
Malignes	8 (30.69%)	Carcinomes canalaires invasifs
Lésions indéterminées	3 (11.53%)	Pas de rapport histologique
Total	26 (100%)	

 Tableau 8 : Distribution des 26 lésions collectées

N°	Lésion	Droite ou	Niveau de	Forme/contour	Туре	Histologie	Remarque
1	Canglion	gaucne	coupe	Lisso	Rónin	Oui	_
-	Canalaire invasif	G	30	LISSE	Denin	Oui	
2	NST	G	47	Rond irrégulier	Malin	Oui	
3	Fibroadénome	G	102	Lisse	Bénin	Oui	
4	Fibroadénome	G	49	Ovalaire a bord net	Bénin	Non	
5	Fibroadénome ou ganglion	D	75	mais bords réguliers	Bénin	Non	
6	Ganglion	D	93	Lisse	Bénin	Non	
7	Ganglion	D	63	Lisse	Bénin	Non	
8	Ganglion	G	49	Ovalaire lisse	Bénin	Non	
	Modifications			Arrondie			
9	fibrokystiques	G	50	légèrement irrégulière	Bénin	Oui	
10	Canalaire invasif	G	71	Masse irrégulière	Malin	Oui	
11	Mastopathie fibrokystique	G	53	Régulier	Bénin	Oui	
12	? suspect	D	27	Irrégulier	?	Non	Chimio
13	Carcinome malin	G	44	Irrégulier	Malin	Oui	Chimio
14	Cytostéatonécrose	G	80	Ovalaire irrégulier	Bénin	Oui	Tumorectomie
15	Canalaire invasif	G	55	Spiculée	Malin	Oui	
16	Ganglion	D	40	Ovalaire à bord net	Bénin	Non	
17	Ganglion	D	42	Régulier	Bénin	Non	
18	Kyste bénin	G	42	Ovalaire régulier	Bénin	Non	
19	Cancer invasif	G	79	Irrégulier	Malin	Oui	
20	Cytostéatonécrose ou carcinome in situ	D	50	Régulier	?	Non	
21	Ganglion	G	77	Lisse	Bénin	Non	Encoche graisseuse typique
22	Ganglion	D	56	Lisse	Bénin	Non	
23	Canalaire invasif	G	50	Spiculée	Malin	Oui	
24	Canalaire invasif	D	37	Irrégulier	Malin	Oui	Récidive locale
25	?? suspect	D	24	Irrégulier	?	Non	Chimio
26	Carcinome malin	G	51	Irrégulier	Malin	Oui	Chimio

Tableau 9 : Caractéristiques des 26 lésions

N°	MS1 (sd) [%/s]	Type courbe	MS résultat	TTE [s]	TTE résultat	Vrai diagnostic
1	2.04 (0.09)	I	Bénin	16.6	Bénin	Bénin
2	7.92 (0.18)	II	Malin	9.9	Malin	Malin
3	5.39 (0.14)	I	Bénin	9.9	Malin	Bénin
4	1.94 (0.02)	I	Bénin	13.3	Bénin	Bénin
5	2.3 (0.03)	I	Bénin	16.6	Bénin	Bénin
6	14.62 (1.33)	Ш	Malin	6.7	Malin	Bénin
7	8.64 (0.21)	Ш	Bénin	6.7	Malin	Bénin
8	5.57 (0.44)	Ш	Bénin	13.3	Bénin	Bénin
9	7.06 (0.25)	Ш	Bénin	9.9	Malin	Bénin
10	18.30 (0.25)	Ш	Malin	6.9	Malin	Malin
11	4.47 (0.06)	I	Bénin	9.9	Malin	Bénin
12	7.33 (0.309)	Ш	Malin	16.6	Bénin	?
13	14.12 (0.19)	III	Malin	13.3	Malin	Malin
14	5.79 (0.11)	Ш	Malin	13.4	Malin	Bénin
15	10.76 (0.09)	Ш	Malin	13.3	Malin	Malin
16	4.39 (0.18)	I	Bénin	13.4	Bénin	Bénin
17	2.53 (0.12)	I	Bénin	16.6	Bénin	Bénin
18	8.81 (0.23)	Ш	Bénin	13.3	Bénin	Bénin
19	10.27 (0.21)	Ш	Malin	9.9	Malin	Malin
20	7.15 (0.38)	Ш	Bénin	9.9	Malin	?
21	7.14 (0.16)	II	Bénin	13.3	Bénin	Bénin
22	8.06 (0.28)	Ш	Bénin	13.5	Bénin	Bénin
23	8.65 (0.20)	П	Malin	10.1	Malin	Malin
24	8.18 (0.10)	Ш	Malin	9.9	Malin	Malin
25	4.91 (0.09)	I	Bénin	16.6	Bénin	?
26	4.93 (0.22)	I	Bénin	13.2	Malin	Malin

## 6.1 Performance diagnostique MS versus TTE

**Tableau 10 :** Classification des lésions en fonction des cutoffs MS et TTE et règles édictées à lasection 5.3.3

Pour les calculs de performances diagnostiques, nous avons exclu les lésions n° 12, 20 et 25 car nous n'avions pas de certitude sur la nature de ces lésions (Pas de résultat histologique disponible ou de conclusion évidente sur le rapport radiologique) (*Tableau 9*).

Pour les 23 lésions restantes étudiées, le paramètre TTE a une meilleure sensibilité, mais une spécificité inférieure à MS. En excluant les ganglions (lésions n° 1, 5, 6, 7, 8, 16, 17, 21 et 22) et les lésions sous traitement de chimiothérapie (lésions n° 13 et 26), nous constatons une augmentation de la sensibilité (100%) et mais une légère diminution de la spécificité (probablement due à la diminution de la taille d'échantillon) pour le paramètre MS. A noter également la présence d'un faux-positif pour MS et quatre faux-positifs pour TTE même après exclusion de ces lésions. En excluant seulement les lésions sous chimiothérapie et en conservant les ganglions, nous obtenons une excellente sensibilité (100%) pour les deux paramètres, mais une spécificité moindre pour le TTE avec six faux-positifs, versus deux faux-positifs pour MS (*Tableau 11 et 12*).

Performance diagnostique MS									
Toutes les lésions (23)		Exclusion lésions sous chimiothérapie (21)		Exclusion des ganglions et lésions sous chimiothérapie (12)					
VP : 7	FP : 2	VP : 6	FP : 2	VP : 6	FP : 1				
VN : 13	FN : 1	VN : 13	FN : 0	VN : 5	FN : 0				
Sensibilité : 87.5 %		Sensibilité : 100 %		Sensibilité : 100%					
Spécificité : 86.67%		Spécificite	Spécificité : 86.67%		é : 83.33%				
VPP : 77.78 %		VPP : 75 %		VPP : 85.71 %					
VPN : 92.86 %		VPN :	100 %	VPN : 100 %					

**Tableau 11 :** Performance diagnostique du paramètre MS

Performance diagnostique TTE									
Toutes les lésions (23)		Exclusion lésions sous chimiothérapie (21)		Exclusion des ganglions et lésions sous chimiothérapie (12)					
VP : 8	FP : 6	VP : 6	FP : 6	VP : 6	FP : 4				
VN : 9	FN : 0	VN : 9	FN : 0	VN : 2	FN : 0				
Sensibilité : 100%		Sensibilité : 100%		Sensibilité : 100%					
Spécificité : 60%		Spécificité : 60%		Spécificité : 33.33%					
VPP : 57.14 %		VPP : 50%		VPP : 60 %					
VPN : 100 %		VPN :	100 %	VPN : 100 %					

**Tableau 12 :** Performance diagnostique du paramètre TTE

Sur les 9 ganglions bénins exclus, un seul était considéré comme malin (n°6) avec le paramètre MS (MS = 14.62%/s, >10%/s) et deux étaient considérés malins (n° 6 et 7) avec le paramètre TTE (TTE = 6.7s, <12s). Nous relevons également que la lésion n°14, démontrée

bénigne par histopathologie (une cytostéatonécrose) et classifiée intermédiaire pour TTE et MS, a été considérée maligne en fonction des règles émises à cause de sa forme irrégulière (*Tableau 9 et 10*).

Nous avons calculé la courbe ROC pour le paramètre MS et TTE, en catégorisant les variables en deux groupes (bénin/malin). Pour les 21 lésions (exclusion des lésions sous chimiothérapie) et pour les 12 lésions (exclusion additionnelle des ganglions lymphatiques), nous obtenons des courbes visuelles qui appuient nos constatations, à savoir une meilleure discrimination pour le paramètre MS (AUC\_21 = 0.9333, AUC\_12 = 0.9167) que pour le paramètre TTE (AUC\_21 = 0.8, AUC\_12 = 0.6667) avec une différence significative entre les deux paramètres (p<0.05) (*Voir Annexe IV*).

Si nous considérons la classification des lésions, démontrées bénignes ou malignes dans les rapports radiologiques et/ou histopathologiques, en fonction des catégories établies (*tableau* 5), nous constatons une meilleure discrimination des lésions bénignes et malignes selon les catégories MS que TTE (*Figures 15 et 16*). Cette différence est encore plus marquée lors de l'exclusion additionnelle des ganglions lymphatiques (12 lésions), qui n'indique aucun fauxpositifs ou faux-négatifs pour MS (*Figure 15*). Pour TTE, il existe une détection plus marquée pour les lésions malignes (cinq lésions détectées), mais accompagnée de faux-positifs (*Figure 16*).



Figure 15 : Classification des lésions en fonction des catégories MS

Néanmoins pour la catégorisation en trois types, l'analyse ROC estime une différence qui est non-significative entre le paramètre TTE (AUC\_21 = 0.7667, AUC\_12 = 0.6667) et MS



(AUC\_21 = 0.8333, AUC\_12 = 0.8750) en considérant les 21 lésions ou 12 lésions (p>0.05) (*Figures 17 et 18, annexe V*).

Figure 16 : Classification des lésions en fonction des catégories TTE



Figure 17 : Analyse ROC\_21 lésions

Ainsi, les *figures 17 et 18* indiquent une meilleure discrimination du paramètre MS lorsque la catégorisation est effectuée en bénin ou malin, avec une différence significative par rapport au TTE (p<0.05), (*Annexe IV*).



Figure 18 : Analyse ROC\_12 lésions

6.1.1 Synthèse des résultats	
------------------------------	--

Performances diagnostiques MS et TTE									
Données		MS	TTE	Résultat statistique ROC analyse					
Quantitativos	21 lésions	AUC = 0.8778	AUC = 0.2722	p=0.0001*					
Quantitatives	12 lésions	AUC = 0.9167	AUC = 0.3194	p=0.0001*					
Catégorielles 3 types :	21 lésions	AUC = 0.8333	AUC = 0.7667	p=0.6026					
(i benni, ii internieulaire, iii malin)	12 lésions	AUC = 0.8750	AUC = 0.6667	p=0.2587					
Catégorielles :	21 lésions	AUC = 0.9333	AUC = 0.8	p=0.0241*					
Bénin/Malin	12 lésions	AUC = 0.9167	AUC = 0.6667	p=0.0253*					

Tableau 13 : Synthèse des analyses ROC MS et TTE

(\* test significatif)

En résumé, en considérant les données quantitatives ou catégorielles (bénin/malin), il existe une différence probablement significative entre les paramètres MS et TTE en termes de performances diagnostiques. En revanche, la catégorisation en 3 types ne montre pas de différence significative, indiquant une performance probablement équivalente. Enfin, ces résultats doivent être interprétés avec précautions, car comme nous l'avons indiqué sous la section méthode, les AUC sont inévitablement affectées par les petites tailles d'échantillon.

## 6.2 Différence entre les lésions malignes et bénignes

Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney indique une différence significative pour le paramètre MS entre le groupe de lésions bénignes et de lésions malignes (p=0.025), en ne prenant pas en compte les ganglions lymphatiques. En revanche, il n'indique pas de différence significative entre les deux groupes pour le paramètre TTE (p=0.2627). L'annexe III présente les statistiques de chaque groupe de lésions.



Figure 19 : Diagramme boxplot MS en fonction du type de lésion (bénin, ganglion, malin)



Figure 20 : Diagramme boxplot TTE en fonction du type de lésion (bénin, ganglion, malin)

## 6.3 Comparaison des méthodes de calcul du paramètre MS

Le *tableau 14* expose les valeurs obtenues, ainsi que la différence entre les deux méthodes de calcul de la pente maximale (MS2-MS1). L'analyse de dispersion entre les deux MS est représentée sur la *figure 21* et montre une faible dispersion des valeurs (R<sup>2</sup> : 0.9834) avec une probable association entre les deux méthodes (p-valeur : 0.000).

NI <sup>0</sup>	MS1 (sd)	MS2 (sd)	Différence MS	Movonno
IN	[%/s]	[%/s]	(MS2-MS1)	woyenne
1	2.04 (0.09)	4.34 (0.03)	2.302	3.19
2	7.92 (0.18)	7.94 (0.19)	0.027	7.94
3	5.39 (0.14)	5.34 (0.03)	-0.05	5.37
4	1.94 (0.02)	1.94 (0.02)	0.005	1.94
5	2.3 (0.03)	2.4 (0.12)	0.1	2.35
6	14.62 (1.33)	15.44 (0.39)	0.82	15.03
7	8.64 (0.21)	8.74 (0.22)	0.104	8.69
8	5.57 (0.44)	5.93 (0.35)	0.352	5.75
9	7.06 (0.25)	7.08 (0.26)	0.026	7.07
10	18.30 (0.25)	18.57 (0.26)	0.271	18.44
11	4.47 (0.06)	4.49 (0.06)	0.017	4.48
12	7.33 (0.309)	7.38 (0.311)	0.045	7.36
13	14.12 (0.19)	14.22 (0.19)	0.098	14.17
14	5.79 (0.11)	5.87 (0.11)	0.078	5.83
15	10.76 (0.09)	10.82 (0.09)	0.057	10.8
16	4.39 (0.18)	4.47 (0.18)	0.085	4.44
17	2.53 (0.12)	2.63 (0.15)	0.098	2.58
18	8.81 (0.23)	8.87 (0.23)	0.063	8.84
19	10.27 (0.21)	10.27 (0.21)	-0.005	10.27
20	7.15 (0.38)	7.26 (0.47)	0.100	7.21
21	7.14 (0.16)	6.67 (0.27)	-0.471	6.91
22	8.06 (0.28)	7.36 (0.23)	-0.699	7.72
23	8.65 (0.20)	8.88 (0.21)	0.236	8.77
24	8.18 (0.10)	8.19 (0.10)	0.009	8.19
25	4.91 (0.09)	4.94 (0.09)	0.025	4.93
26	4.93 (0.22)	4.89 (0.34)	-0.046	4.92

Tableau 14 : Résultats MS1 et MS2

L'analyse de concordance de Bland et Altman permet d'affirmer qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux méthodes (p=0.921), le biais ainsi que l'écart-type sont faibles (0.14  $\pm$  0.51) ce qui traduit une bonne justesse. Néanmoins, sur la *figure 22* nous constatons une grande différence de mesure pour la lésion n°1 (différence plus grande que la limite de concordance supérieure = biais + 1.96sd), ainsi que pour les lésions n° 6, 21 et 22 mais dans une moindre mesure. Les différences ne dépassent pas les limites supérieures et inférieures de concordance, mais traduisent quelques imprécisions dans la reproductibilité.



Figure 21 : Diagramme de dispersion pour les deux méthodes de calcul de MS



Figure 22 : Graphique Bland et Altman concordance entre les deux méthodes MS

### 6.4 Evaluation inter- et intra-observateur

#### 6.4.1 Evaluation inter-observateur

Le coefficient de corrélation intra-classe (ICC) pour l'évaluation inter-observateur est excellent (ICC : 0.9771), nous avons donc un très bon accord entre les observateurs dans les mesures de MS. Nous avons également un excellent degré d'accord entre les TRM experts (ICC : 0.9506) et entre les novices TRM (ICC : 0.9582). Néanmoins, nous observons une grande étendue de valeurs pour certaines lésions, comme par exemple les lésions 6 (range = 5.76), 13 (range = 7.72) et 15 (range = 8.23) (*tableau 15*). Ces étendues sont aisément visualisables sur la *figure 23*.

No	Δ	R	C	П	F	F	Min	Max	Range	Mean	SD
cas	~	U	C		-	•		IVIGA	nunge	Wicall	50
1	2.24	2.04	2.15	2.41	1.95	2.21	1.95	2.41	0.47	2.17	0.16
2	3.86	7.92	6.70	7.84	5.68	7.10	3.86	7.92	4.06	6.52	1.54
3	5.49	5.40	5.20	5.37	4.66	5.15	4.66	5.49	0.84	5.21	0.30
4	1.93	1.94	1.77	2.21	1.64	2.01	1.64	2.21	0.56	1.92	0.19
5	2.46	2.30	2.24	2.28	2.19	2.18	2.18	2.46	0.28	2.28	0.10
6	16.29	14.73	12.50	13.63	18.26	14.07	12.50	18.26	5.76	14.91	2.06
7	7.23	8.64	6.48	7.82	6.85	8.03	6.48	8.64	2.16	7.51	0.80
8	5.39	5.59	4.29	6.51	4.84	5.93	4.29	6.51	2.23	5.43	0.79
9	6.35	7.06	5.16	7.35	6.13	7.93	5.16	7.93	2.77	6.66	0.99
10	17.32	18.30	13.71	17.71	15.06	18.25	13.71	18.30	4.59	16.73	1.90
11	4.17	4.47	2.07	4.72	4.11	4.33	2.07	4.72	2.65	3.98	0.96
12	4.96	7.33	3.80	5.45	4.52	6.37	3.80	7.33	3.53	5.41	1.28
13	15.33	14.12	10.18	16.73	9.01	16.42	9.01	16.73	7.72	13.63	3.28
14	5.10	5.79	4.72	5.54	4.62	6.02	4.62	6.02	1.40	5.30	0.58
15	3.90	10.77	8.81	12.13	8.91	12.12	3.90	12.12	8.23	9.44	3.08
16	4.57	4.40	2.15	5.82	4.63	5.19	2.15	5.82	3.67	4.46	1.25
17	2.45	2.53	1.83	3.16	1.86	3.11	1.82	3.15	1.33	2.49	0.58
18	7.91	8.81	5.03	9.39	6.42	8.68	5.03	9.39	4.36	7.71	1.67
19	9.70	10.27	7.95	10.14	8.92	10.37	7.95	10.37	2.42	9.56	0.95
20	7.06	7.16	5.07	7.25	5.43	7.88	5.07	7.88	2.81	6.64	1.12
21	7.66	7.15	5.13	7.81	5.99	8.13	5.13	8.13	3.00	6.98	1.17
22	8.06	8.07	6.08	11.00	7.18	9.17	6.08	11.00	4.93	8.26	1.70
23	9.95	8.65	7.14	7.79	8.65	8.29	7.14	9.95	2.81	8.41	0.95
24	8.07	8.19	5.37	8.61	7.00	8.71	5.37	8.71	3.34	7.66	1.28
25	4.23	4.91	2.63	3.61	3.53	5.08	2.63	5.08	2.45	4.00	0.93
26	4.78	4.94	4.29	5.26	4.40	5.29	4.29	5.29	0.99	4.83	0.42

Tableau 15 : Résultats MS pour les six observateurs



Figure 23 : Représentation graphique de points des MS mesurés par les observateurs en fonction des lésions

Pour rendre compte de l'impact de ces variations sur la classification des lésions selon les observateurs, nous avons procédé au calcul du coefficient kappa en catégorisant les valeurs MS en trois catégories (type I, II, et III), et en deux catégories (bénin ou malin), et ceci pour tous les observateurs et groupes d'observateurs étudiés. Le *tableau 16* résume les degrés d'accord en fonction des valeurs quantitatives et qualitatives.

Observateurs	Type variable	Coefficient		Intervalle confiance 959 Borne inf. Borne su	
	Continue	ICC	0.9506	0.8882	0.9779
Experts (A, B)	Catégorielle (2)	к	0.7089	0.3909	1.0000
	Catégorielle (3)	к	0.6	0.3698	0.8995
	Continue	ICC	0.9582	0.8826	0.9829
Novices (C, D, E, F)	Catégorielle (2)	к	0.8445	0.6654	1.0000
	Catégorielle (3)	к	0.5738	0.3801	0.7676
	Continue	ICC	0.9771	0.9527	0.9893
<b>Tous</b> (A, B, C, D, E, F)	Catégorielle (2)	к	0.8165	0.6624	0.9705
	Catégorielle (3)	к	0.6302	0.4633	0.7970

Tableau 16 : ICC et coefficient kappa pour l'estimation du degré d'accord inter-observateurs

Selon l'interprétation de Landis et Koch (1977), nous constatons que pour la classification entre les trois types de lésions le degré d'accord est moyen pour le groupe des TRM novices ( $\kappa$ =0.5738) et des TRM experts ( $\kappa$ =0.6), mais satisfaisant pour l'ensemble des observateurs ( $\kappa$ =0.6302). Pour la classification catégorielle (bénin/malin), cet accord est amélioré avec un accord excellent en considérant l'ensemble des observateurs ( $\kappa$ =0.8165) et le groupe novice ( $\kappa$ =0.8445), et pour le groupe d'expert un accord satisfaisant ( $\kappa$ =0.7089). Globalement, nous observons des degrés d'accord assez bons entre les observateurs.

#### 6.4.2 Evaluation intra-observateur

L'analyse de la variabilité intra-observateur montre une fidélité excellente pour les six observateurs avec des ICC supérieurs à 0.96 (*Tableau 17*).

Observateur		Intervalle de confiance 95%				
	100	Borne inférieure	Borne supérieure			
Α	0.9949	0.99031	0.99753			
В	0.9929	0.98662	0.99659			
С	0.9654	0.93551	0.98314			
D	0.9968	0.99391	0.99845			
E	0.9874	0.97622	0.99391			
F	0.9918	0.98450	0.99604			

Tableau 17 : ICC pour chaque observateur

Le *tableau 18* permet de se rendre compte plus précisément des différences de variabilité et d'appuyer les petites différences d'ICC entre les observateurs. Nous constatons ainsi que les valeurs reportées par l'observateur C ont une plus grande variation (CV moyen = 10.13 %) par rapport aux autres observateurs. Ceci pouvant être expliqué probablement par le niveau de concentration plus faible de l'observateur C lors du contourage des lésions. Mais globalement, nous avons des variations moyennes assez faibles de l'ordre de 3 % pour les TRM experts et entre 2.75% et 10.13% pour les TRM novices. L'*annexe VI* présente, sous forme de graphique et pour chaque observateur, la variabilité des trois mesures MS en fonction des 26 lésions.

	CV [%]								
Lésion	Α	В	С	D	E	F			
1	1.76	4.67	3.68	4.76	7.78	6.33			
2	3.40	2.36	2.82	2.34	2.39	0.20			
3	1.41	2.62	1.64	0.75	9.59	2.13			
4	10.95	1.27	19.04	3.48	9.86	1.73			
5	1.49	1.48	4.77	2.40	3.29	1.63			
6	0.70	9.05	13.35	2.06	8.29	0.80			
7	2.16	2.49	4.77	2.91	3.17	3.11			
8	7.58	7.86	7.90	2.62	4.87	6.03			
9	1.83	3.62	3.98	1.52	3.23	1.41			
10	1.28	1.39	6.97	1.43	2.01	1.68			
11	0.29	1.47	61.15	2.49	3.80	0.40			
12	2.33	4.22	2.88	2.02	4.99	2.74			
13	6.67	1.35	4.98	1.42	8.30	2.56			
14	1.08	1.93	2.08	1.10	1.06	8.72			
15	1.94	0.83	5.33	2.62	3.02	2.43			
16	5.00	4.05	1.58	3.81	11.55	5.46			
17	0.96	4.84	26.46	4.46	2.84	2.96			
18	1.56	2.64	5.38	4.36	2.51	6.98			
19	1.14	2.05	7.77	2.38	5.04	2.96			
20	5.38	5.37	12.30	3.11	9.16	1.72			
21	8.37	2.32	2.29	3.45	6.73	5.12			
22	5.22	3.54	14.59	3.43	3.29	2.28			
23	0.75	2.35	6.49	2.97	0.30	11.24			
24	2.53	1.25	11.13	6.19	4.82	1.95			
25	2.07	1.89	21.29	2.76	7.52	15.56			
26	1.90	4.61	8.68	0.81	2.68	11.15			
Moyenne CV [%]	3.07	3.13	10.13	2.75	5.08	4.20			

**Tableau 18 :** Coefficients de variation des valeurs de MS pour chaque lésion en fonction des observateurs

## 7. DISCUSSION

### 7.1 Performances diagnostiques des paramètres MS et TTE

Les résultats des caractéristiques diagnostiques des paramètres que nous avons étudiés sont comparables aux résultats globaux des différentes études que nous avons vues (*tableau 2*), à savoir une haute sensibilité et spécificité même sans protocole complet. Sachant que les traitements de chimiothérapie et traitements anti-angiogéniques modifient la perfusion tumorale (Taourel et al., 2007, p. 212), nous avons dans un premier temps exclu les lésions sous chimiothérapie pour l'analyse de sensibilité et de spécificité. En les excluant, nous avons obtenu, avec les paramètres MS et TTE, une sensibilité de 100%, mais une spécificité moins bonne pour le TTE, lequel montrait une plus grande quantité de faux-positifs, six versus deux pour le paramètre MS. Dans leur étude, Goto et al. (2019) ont opté pour un cutoff unique du MS et TTE (MS : 7.3%/s, TTE : 11s) avec un échantillon d'environ 200 lésions (sans ganglions lymphatiques). Leur analyse ROC pour MS (AUC : 0.8) est relativement comparable à l'analyse de nos données MS (AUC :0.91). En revanche, leur analyse ROC pour TTE (AUC : 0.71) indique une meilleure performance que pour nos données quantitatives TTE (AUC : 0.3194). Cependant, les résultats de nos analyses ROC sont à considérer avec précautions, en raison du très faible échantillon de notre étude (12 lésions après exclusion des ganglions).

Dans un second temps, nous avons également exclu les ganglions lymphatiques, car selon Tardivon (2015), « le diagnostic d'un ganglion sur les séquences dynamiques est difficile, car la courbe de rehaussement d'un ganglion normal peut présenter une prise de contraste rapide et un wash-out » (p. 205). Ainsi pour distinguer un ganglion, plusieurs éléments peuvent être pris en compte selon Tardivon (2015), « les critères morphologiques (forme et contour généralement forme ovalaire, contour lisse), la présence d'une encoche graisseuse (critère important, car une masse présentant un hypersignal central en pondération T1 est rarement maligne et correspond soit à un ganglion intra-mammaire soit à une cytostéatonécrose), la présence en T1 d'un hypersignal central et en T2 un hypersignal cortical avec un artefact fréquent de déplacement chimique » (p.205). Taourel et al. (2007) ajoutent par ailleurs que « la prise de contraste est volontiers précoce rapide et modérée, et que la lésion peut volontiers présenter un raccordement vasculaire » (p. 70). Ainsi, l'exclusion additionnelle des ganglions a induit une diminution des faux-positifs pour TTE (4 FP) et MS (1 FP), mais tout en diminuant également dans une certaine mesure la spécificité (Tableaux 11 et 12). Ce phénomène étant dû probablement au fait que la proportion de ganglions (9/26) est élevée. Et en les excluant, le taux de vrais-négatifs diminue et impacte la spécificité. Suivant les éléments précédents, il apparait que les ganglions et certaines lésions sont facilement diagnosticables sur la base de la morphologie en fonction de certaines pondérations. Nous n'avons pas

identifié d'études ayant exclu explicitement des ganglions, mais certaines études ne comportaient dans leurs lésions que très peu de ganglions. Ce sont des études avec une taille d'échantillon beaucoup plus importante (N>100) et donc probablement que l'effet sur les performances diagnostiques est faible.

Le seul faux-positif relevé pour le paramètre MS (relevé également pour le TTE), après exclusion additionnelle des ganglions, correspond à la lésion n°14 qui est une cytostéatonécrose (selon rapport histologique). Evaluée en type intermédiaire selon la valeur MS (5.79%/s) et TTE (13.4s), cette lésion a été catégorisée maligne en raison de son contour irrégulier relevé dans le rapport radiologique (*Tableau 9*). A noter que les lésions n° 14 et 15 proviennent de la même patiente et même localisation avec un intervalle de temps d'une année. Il est ainsi intéressant de constater que la lésion n°15 qui est histologiquement un carcinome invasif (IRM en 2018) présentait un rehaussement plus important (MS : 10.76%/s) que la lésion n°14, une cytostéatonécrose (IRM en 2019, après tumorectomie). Ce qui indique tout de même une différence de MS grande, au contraire de la différence de TTE qui est presque nulle (13.4s en 2019 et 13.3s en 2018).

Taourel et al. (2007) relèvent d'ailleurs que « une fibrose inflammatoire peut se présenter en IRM sous la forme d'une masse rehaussée, au moins partiellement, avec des bords irréguliers, tout à fait trompeuse. La cytostéatonécrose se présente comme une lésion en couronne avec une paroi épaissie, irrégulière, rehaussée. Lorsque la graisse est clairement identifiée au centre de la lésion, le diagnostic de cytostéatonécrose sera fait. En revanche, lorsque la graisse nécrosée a perdu l'hypersignal habituel de la graisse, un faux diagnostic positif de récidive est à craindre en IRM » (p. 207). Ceci attire notre attention sur d'éventuels faux-positifs qui pourraient apparaître en fonction des particularités de certaines lésions. De plus, comme il a été observé dans certaines études des lésions bénignes peuvent montrer une cinétique maligne (Liu et al., 2011 ; Iglesias et al., 2007). Inversement, certaines lésions malignes peuvent avoir un comportement bénin. Mann et al. (2014), mettent en évidence dans leur étude que plusieurs DCIS et un ganglion malin avaient une prise de contraste MS de type I. Ce phénomène n'a pas été observé dans notre étude. Nous n'avions pas de faux-négatifs pour le paramètre MS à part une lésion sous chimiothérapie, mais ce risque de faux-négatif peut être présent.

Concernant le paramètre TTE, nous n'avons malheureusement pas évalué la variabilité interet intra-observateur qui aurait été intéressante, car nous nous sommes aperçus qu'en pratique il n'était pas toujours évident d'une part de visualiser correctement l'aorte en fonction de la morphologie de la patiente (aorte descendante hors du champ de vue FOV), et d'autre part de donner avec exactitude le temps au rehaussement, car la résolution temporelle d'environ 3.3s induisait une incertitude de cette écart de temps. De plus, dans l'étude de Mus et al. (2017), l'évaluation a été effectuée sur des images MIP, au contraire de notre étude, dans laquelle nous nous sommes basés uniquement sur la soustraction de la séquence que nous avons collectée. Dans Mann et al. (2019), les nouvelles limites des TTE indiquées se rapprochent beaucoup plus de nos cutoffs que les cutoffs des TTE initiaux dans Mus et al. (2017). A savoir : malin < 10s, intermédiaire entre 10s et 15s, et bénin >15s.

En comparant nos limites et les nouvelles limites énoncées ci-dessus, nous pourrions éventuellement optimiser les limites MS en augmentant la limite inférieure à 6.4%/s. Le *tableau 19* permet de constater que de manière globale, nos limites apparaissent adéquates et meilleures que celles de Mann et al. (2019), avec moins de lésions classées dans la rubrique « intermédiaire » et plus de lésions classées correctement.

	Valeurs limites MS (TM)			Valeurs limites TTE (TM)			
	MS < 5.5%/s	Interméd.	MS ≥ 10%/s	TTE > 14s	Interméd.	TTE < 12s	
Bénin	3	3	0	0	3	3	
Malin	0	3	3	0	1	5	
	Valeurs limit	es MS (Mann, 2019)	, Cho & Moy,	Valeurs limites TTE (Mann, Cho &			
		2019)		WIGY, 2019)			
	MS < 6.4%/s Interméd. MS > 13.3%/s	Interméd	MS >	TTF > 15e	Interméd	TTF < 10s	
		112 / 133	interneu.	112 \$ 103			
Bénin	4	2	0	0	3	3	
Malin	0	5	1	0	2	4	

**Tableau 19 :** Récapitulatif de la répartition des 12 lésions bénignes et malignes dans les différentes catégories TTE et MS selon les valeurs limites (cutoffs)

Pour TTE et MS, et relativement à nos règles établies, nous pourrions critiquer le fait que seul le type intermédiaire de ces deux paramètres est différentié bénin ou malin en observant la morphologie de la lésion. Néanmoins, aux vues des potentiels faux-positifs et faux-négatifs qui peuvent apparaître, il serait intéressant de pouvoir étudier la prise en compte de la morphologie ainsi que les caractéristiques en fonction des différentes pondérations (T1 et T2) avant la classification dans les trois catégories (bénin, intermédiaire et malin) dans un grand échantillon de lésions et de pouvoir évaluer l'impact sur le diagnostic final. A noter qu'il n'a pas été possible de montrer une tendance typique en fonction des histopathologies avec notre petit échantillon.

En comparant les trois catégories pour les deux paramètres, et malgré les différences visualisables sur nos graphiques et le taux de faux-positifs plus élevé pour TTE, nous nous sommes aperçus qu'il n'y avait statistiquement pas de différence significative entre MS et TTE.

Cette différence serait à investiguer sur un échantillon de données plus grand. Néanmoins, les résultats obtenus pour l'analyse ROC pour TTE diffèrent avec celles de la littérature. A savoir pour le TTE, nous avons obtenu un AUC légèrement inférieur (AUC\_21 = 0.7667; AUC\_12 = 0.6667) que dans Mus et al. (2017) AUC entre 0.82 et 0.8, malgré une résolution temporelle de la TWIST inférieure à notre séquence (4.32s versus 3.3s). Pour le paramètre MS, nous avons obtenu des AUC très légèrement supérieures (AUC\_21 = 0.8333; AUC\_12 = 0.875) comparé à la littérature AUC = 0.829 dans Mann et al. (2014), et AUC = 0.77-0.74 dans Platel et al. (2014).

## 7.2 Concordance MS1 et MS2

L'excellente concordance entre les deux méthodes de calcul du paramètre MS indique qu'il est tout à fait possible pour des utilisateurs (TRM ou radiologues) de calculer le paramètre MS, de manière rapide et aisée, en effectuant un simple calcul de pente sans forcément disposer d'une console de traitement qui génère automatiquement les valeurs WI et S<sub>0</sub>. Néanmoins, nous avons pu constater quelques différences entre les lésions. La plus grande différence est visible pour la lésion n° 1, avec un dépassement de la limite de concordance supérieure (biais +1.96sd), et dans une moindre mesure pour les lésions n° 6, 21 et 22, sans dépassement de la limite de concordance. En observant les courbes de rehaussement des cas de cette étude, nous avons remarqué que les lésions concernées étaient toutes des lésions bénignes, soit des lésions avec une plus petite amplitude de rehaussement que les lésions malignes. En général, la courbe de rehaussement n'étant pas une courbe parfaitement de type « exponentielle », des discontinuités de signal sont présentes juste avant la prise de contraste. L'effet de cette discontinuité apparaît renforcé lorsque l'amplitude de prise de contraste est faible comme pour les lésions bénignes. La *figure 24* présente par exemple la courbe de rehaussement de la lésion n°1, sur laquelle la petite discontinuité est clairement visible.



Figure 24 : Courbe de rehaussement lésion bénigne n°1

En revanche, cette discontinuité apparaît minimisée lorsque la prise de contraste est forte comme pour les lésions malignes. La *figure 25* présente par exemple la courbe de rehaussement de la lésion n°23, sur laquelle nous constatons un rehaussement fort et des discontinuités complètement minimisées. Nous émettons ainsi l'hypothèse que les différences qui ont été observées, sur la *figure 22*, peuvent être expliquées par le fait que le calcul MS2 (manuel) prend en compte la vraie pente maximale de rehaussement, alors que pour MS1, le calcul automatique est en quelque sorte contaminé par la discontinuité de signal. Bien que les différences obtenues dans le cadre de ce travail soient minimes et sans grandes conséquences, il est tout de même important de rester attentif et critique lorsque des résultats sont générés automatiquement en observant attentivement les courbes de rehaussement.



Figure 25 : Courbe de rehaussement lésion maligne n°23

#### 7.3 Variabilité inter- et intra-observateur

Nous avons pu constater dans nos résultats une assez bonne concordance en général entre les observateurs pour le paramètre MS, avec notamment une excellente concordance ICC en regard des données quantitatives de MS. Cela correspond à ce que Goto et al., (2019) ont observé pour le paramètre MS (ICC = 0.987). L'évaluation catégorielle a pu mettre en évidence le fait qu'il y avait tout de même des différences pour certaines lésions, qui étaient classifiées par exemple type I pour certaines et type II pour d'autres. Cette différence étant atténuée en évaluant la variabilité en fonction de la catégorisation bénin versus malin (kappa plus élevé), suggérant que les causes de variabilité étaient probablement dues à des différences de classification entre deux groupes adjacents, c'est-à-dire soit type I versus type II ou type II versus type III, et non type I versus type III. Le type II (intermédiaire) étant classifié par la suite

après évaluation de la morphologie en bénin ou malin, la variabilité se minimise si effectivement la caractérisation morphologique rejoint les autres évaluations type I (bénin) ou type III (malin). Nous pouvons ici adresser une critique au fait que la classification bénin ou malin d'une lésion type II intermédiaire a été effectuée par une seule personne (moi-même) en fonction des rapports radiologiques. Dans le cadre d'une étude plus importante, cette classification devrait être faite directement par les observateurs, notamment médecins, afin d'évaluer la variabilité de manière complète, c'est-à-dire classification en types I (bénin), II (intermédiaire), III (malin), pour finalement classifier, par le même observateur-médecin, en bénin ou malin, ou préconiser une biopsie.

Le niveau de concordance (ICC et kappa) entre les deux TRM experts est très légèrement inférieur à celui des TRM novices, alors que nous nous attendrions plutôt à l'effet contraire, à une plus grande variabilité de TRM moins experts. Nous émettons ici l'hypothèse d'un probable biais, car l'observatrice B est la personne qui a beaucoup travaillé avec les images de ce travail et connaissait donc bien toutes les lésions.

L'influence du ROI dans le calcul du MS n'a pas pu être déterminée dans le cadre de ce travail. En effet, par exemple pour la lésion n°5 nous constatons la plus grande différence de surface de ROI (range : 805.2 mm<sup>2</sup>), mais résultant tout de même à une faible étendue MS de 0.28%/s. (*Annexe VII, tableaux 20 et 21*). Néanmoins, l'influence ne peut s'expliquer que par la taille du ROI, mais devrait tenir compte également du type de lésion (morphologie complexe ou non) et de la position du ROI par les observateurs qui n'a pas pu être observée. Ainsi, nous ne pouvons pas tirer de conclusion congruente quant à l'influence du ROI ou de sa taille dans le calcul du paramètre MS.

Finalement, nous pouvons tout de même affirmer un bon accord inter- et intra-observateur, indiquant une certaine robustesse dans l'utilisation de la méthode. Malheureusement, la variabilité concernant le paramètre TTE n'a pas été évaluée dans ce travail. Cependant, l'étude de Goto et al. (2019) observe un très bon accord pour le TTE (ICC : 0.993) pour deux radiologues, mais avec la technique de positionnement de ROI au niveau de l'aorte et des lésions permettant une détermination plus objective du TTE.

## 7.4 Limites

Cette étude étant une étude pilote, nous n'avons pas évalué à proprement parler le bénéfice d'un protocole abrégé en termes de temps et de performance diagnostique, mais nous avons étudié le potentiel d'une seule séquence qui pourrait être inclue dans un protocole abrégé. De plus, les observateurs qui ont participé à l'étude étaient tous des TRM, il serait ainsi également important d'inclure des radiologues dans une étude à plus large échelle, puisque le diagnostic final est la question centrale pour un examen IRM.

La plus grande limite de ce travail de master est liée aux contraintes temporelles. Une grande partie du temps ayant été consacrée à la commission éthique, puis ensuite pour la collecte et l'analyse des données, cela n'a pas permis de collecter une grande quantité de cas. Sur ces données, la plupart des lésions identifiées étaient des ganglions lymphatiques. Ces ganglions étant facilement identifiables sur des séquences usuelles, il aurait été plus intéressant de disposer de vraies lésions bénignes ou malignes augmentant la variabilité histologique dans notre échantillon. Notons par ailleurs que nous n'avions pas à disposition l'histologie de toutes les lésions étudiées. Pour ces lésions-là nous nous référions au rapport radiologique du radiologue en charge de l'examen. L'histologie permettrait d'avoir une base de comparaison plus solide et homogène.

Les antécédents des patientes n'ont pas été investigués. Mise à part les lésions sous chimiothérapie qui ont été exclues de l'analyse, nous n'avons pas recherché les éventuels traitements hormonaux ou médicamenteux. Ces éléments ainsi que les caractéristiques personnelles des patientes comme l'âge, la ménopause, les interventions subies, etc. devraient être pris en compte pour analyser au mieux les éventuels facteurs confondants. De plus, nous nous sommes aperçus que le produit de contraste utilisé différait selon le radiologue en charge de l'examen. Le type de produit de contraste peut avoir un effet dans la détection des lésions. Pediconi et al. (2005) ont comparé le MultiHance et le Magnevist pour 26 patientes en termes de performance diagnostique pour le cancer du sein. En termes de performance d'identification correcte des lésions malignes, le MultiHance est significativement supérieur au Magnevist (p=0.02). [traduction libre] (Pediconi et al., 2005, p. 52). L'évaluation quantitative ne montre pas de différence entre les deux produits de contraste concernant le taux de rehaussement, mais pour le SNR et CNR une supériorité significative du MultiHance (Pediconi et al., 2005). Ces résultats sont appuyés par l'étude de Knopp et al. (2003), qui observe également un score de détection et une plus haute sensibilité pour la caractérisation des lésions avec le MultiHance. Fallenberg et al. (2015) ont comparé le Gadovist et le Dotarem. Les auteurs décrivent un rehaussement relatif précoce significativement plus grand avec le Gadovist, mais pas de différence pour le temps au pic de rehaussement. Tous ces éléments indiquent que la prise en compte du type de produit de contraste est importante pour évaluer la détection d'une lésion selon certains paramètres. Dans la perspective d'une étude à plus large échelle, il sera donc important de se positionner : soit utiliser le même produit de contraste, soit sélectionner deux ou trois produits de contraste les plus utilisés dans la pratique et de prendre en compte cette variable dans l'analyse des résultats.

## 7.5 Perspectives

Les constatations menées jusqu'ici tendent vers la réalisation d'une étude à plus large échelle, pour ainsi avoir un grand nombre de lésions à étudier, en incluant des séquences 4D ultrarapides de constructeurs différents. Le paramètre TTE mériterait d'être un peu plus investigué avec une optique d'optimisation de séquence pour augmenter éventuellement la résolution temporelle, et ainsi augmenter la précision du paramètre. Des études indiquent une différence significative dans les valeurs des paramètres TTE et MS (p<0.05) (Goto et al., 2019), et des paramètres MS et BAT (temps de rehaussement de la lésion soustrait au temps d'injection) (p<0.05) (Onishi et al., 2019) entre les lésions bénignes et les lésions malignes. Néanmoins, dans notre travail, nous avons observé une différence significative entre les lésions seulement pour le paramètre MS (p=0.025).

A terme un protocole abrégé pour l'IRM du sein comportant une séquence anatomique T1 avant contraste, une séquence T2, sachant que la plupart des masses bénignes sont distinguées dans cette séquence, comme les kystes, les nécroses, les ganglions, etc., ainsi qu'une séquence 4D ultra-rapide dans l'évaluation de la cinétique de rehaussement précoce. La morphologie et la cinétique avec le paramètre MS devraient être pris en compte et éventuellement le TTE en fonction des résultats d'une investigation plus approfondie de ce paramètre. Milon et al. (2019) indiquent qu'au vue des performances des protocoles rapides, un protocole abrégé avec une séquence ultra-rapide peut être considérée comme un outil de dépistage pour les femmes avec des seins denses qui sont à risque intermédiaire de développer un cancer. [traduction libre] (p. 7). D'ailleurs, l'étude de Van Zelst et al. (2018) ne montre pas de différence significative de performance entre un protocole ultra-rapide (avec les paramètres MS et TTE avec TWIST) et un protocole standard complet pour le dépistage. Dans de nombreuses études exposées dans ce travail, le protocole abrégé est désigné comme un outil plus rapide et donc moins cher, qui permettrait de rendre l'IRM plus accessible pour toutes les patientes et pas seulement pour les patientes à haut risque.

De plus, nous avons pu constater que la méthode peut être facilement intégrée en routine contrairement à l'évaluation de la perfusion tumorale (perméabilité capillaire K<sup>trans</sup>, et K<sup>ep</sup>, fraction volumique plasmatique V<sub>p</sub> et interstitielle V<sub>e</sub>) (Tardivon, p. 192 et 188). En effet, cette méthode-ci requière une résolution temporelle à la seconde pour avoir une bonne précision des paramètres, l'acquisition de la phase de rehaussement tardive 3 à 4 minutes (pour les paramètres K<sup>trans</sup>, K<sup>ep</sup>, et V<sub>e</sub>), et est relativement complexe à utiliser ou à reproduire (Abe et al., 2016 ; Goto et al., 2019), bien que plusieurs études indiquent un potentiel dans la différentiation des lésions (Veltman et al., 2008 ; Kim et al., 2017). A noter que De Bazelaire (2013) relève tout de même que ces paramètres varient fortement en fonction du type de cancer et de son niveau de différenciation cellulaire.

Finalement, lorsqu'il y a une perspective d'implémentation de dépistage, il est important de tenir compte de l'acceptabilité de la méthode par les femmes. En effet, Lange et al. (2018) ont investigué les raisons avancées par les femmes qui n'ont pas souhaité bénéficier d'un dépistage IRM supplémentaire à la mammographie. Dans cette étude qui est incluse à l'étude multicentrique DENSE de Bakker et al. (2019), les auteurs ont sélectionné les patientes avec une forte densité mammaire et un résultat BIRADS 1 ou 2 à la mammographie. Une brochure informative leur a été envoyée les informant de leur densité mammaire et leur indiquant les possibles avantages de l'IRM (détection précoce) et les possibles effets indésirables de IRM et le risque de faux-positifs (Lange et al., 2018). Les résultats indiquent une proportion de 59% de participation. Les patientes qui ont refusé ont cité le plus souvent : les inconvénients liés à l'IRM (27%), tels que la claustrophobie, l'injection de produit de contraste ou des contreindications personnelles ; et de l'anxiété face au résultat du dépistage supplémentaire (21%, sachant que dans le document d'informations, il était mentionné que de possible faux-positifs pouvaient être attendus) (Lange et al., 2018). La proportion de femmes qui ont participé au dépistage IRM ont indiqué, pour la plupart, une attente d'un bénéfice de santé personnel (ce qui, selon les auteurs, est attendu car les patientes avec un risque accru veulent faire plus d'examens), et d'autres l'ont fait par volonté de contribuer à la science. [traduction libre] (Lange et al., 2018). Ainsi, nous constatons que l'injection pourrait être une barrière et devrait être prise en compte pour éventuellement proposer d'autres méthodes. De Lange et al. (2018), relèvent par ailleurs que « lorsque un dépistage supplémentaire par IRM est proposé, le taux de participation avoisine les 60%. Si l'efficacité est prouvée et que le dépistage supplémentaire chez les femmes ayant des seins extrêmement denses est intégré dans un programme de dépistage régulier, cette proportion pourrait être plus élevée. Comme " l'anxiété concernant le résultat du dépistage supplémentaire " est une raison importante de la non-participation, le fait d'offrir les deux techniques le même jour, d'obtenir un résultat d'évaluation combiné et de fournir des informations claires et fondées sur des preuves concernant les avantages et les inconvénients, pourrait réduire davantage les obstacles à la participation » [Traduction libre] (page 759.e8).

Il est clair que l'IRM comprend tout de même certaines limites en pratique clinique comparée à la mammographie. Notamment, les limites relatives à la disponibilité des machines, les contre-indications particulières de ce type d'imagerie, la claustrophobie, l'importance d'être dans la bonne période du cycle menstruel pour les patientes pré ménopausées, la nécessité d'un geste invasif pour l'injection de produit de contraste, les risques allergiques, ainsi que la problématique de la rétention du gadolinium dans le cerveau.

### 7.6 Implications dans la pratique

A terme, un protocole de dépistage, composé des séguences T1, T2 et 4D-THRIVE, pourrait être proposé et l'implémentation d'un tel protocole impliquerait inévitablement certains changements en pratique. Il serait avant tout nécessaire d'optimiser les paramètres des séquences (résolution spatiale et temporelle) pour intégrer le protocole. De plus, la mesure des paramètres pourrait être effectuée par les TRM de manière standardisée, et une feuille de calcul peut être facilement créée afin de faciliter le calcul du paramètre MS. Tout ceci constitue en un gain de temps non négligeable pour les radiologues. Cependant, les TRM devraient être préalablement formés pour détecter les prises de contraste et savoir effectuer les mesures nécessaires de manière adéquate. Notamment, lors du contourage des lésions, en englobant la lésion dans son ensemble lorsqu'il s'agit d'une lésion homogène, ou la partie la plus intense lorsqu'il s'agit d'une lésion non-homogène, tout ceci avec une surface de ROI de plus de 2mm<sup>2</sup> comme préconisée. Les radiologues seraient également formés par les TRM pour être capables d'effectuer les mesures et connaître les spécificités ou biais de la technique. Par ailleurs, comme nous l'avons vu, il sera important de sensibiliser les radiologues à l'influence du produit de contraste utilisé. Après discussion avec les radiologues, des directives internes au service quant au choix d'utiliser tel ou tel produit de contraste devraient être implémentées. Enfin, il est important de garder à l'esprit que les séquences ultra-rapides génèrent une très grande quantité d'images, dans notre cas environ 3500 images. Ainsi, l'importance d'archiver toutes les images ou seulement les analyses des courbes cinétiques effectuées devra être discutée.

## 8. CONCLUSION

La plupart des études rencontrées ont investigué la séguence TWIST, il s'agit donc à notre connaissance du premier travail qui exploite les paramètres cinétiques d'une séguence 4D-THRIVE. Bien que nous avons été confrontés à plusieurs limites, nous avons pu nous rendre compte du potentiel de discrimination de certains paramètres cinétiques de rehaussement précoce, notamment avec le paramètre MS. Les résultats ont montré une meilleure performance diagnostique et différenciation des lésions bénignes et malignes de MS par rapport au paramètre TTE. Cependant, une autre méthode de mesure avec l'utilisation de ROI serait à investiguer pour déterminer TTE, puisque nous nous sommes aperçus du caractère subjectif de la méthode visuelle. De plus, la particularité de notre échantillon composé de nombreux ganglions a contribué à renforcer le fait qu'il est préférable, lors de l'implémentation d'un dépistage avec un protocole abrégé, d'inclure des séguences T2 et T1 en plus de la séquence 4D, afin de tenir compte des particularités morphologiques et caractéristiques T1/T2 typiques de certaines lésions pour augmenter la capacité de caractérisation des lésions. Par ailleurs, la faible variabilité inter- et intra-observateur, ainsi que la bonne concordance entre les méthodes de calculs MS dans cette étude indiquent que la détermination du paramètre est relativement aisée et accessible à tous et ne nécessite pas forcément de programme automatique particulier. Quoi qu'il en soit, il serait intéressant de poursuivre l'étude à plus large échelle tout en incluant des séquences de constructeurs différents, afin de confirmer les résultats déjà obtenus.

En outre, ce travail montre que les TRM peuvent s'impliquer activement dans la recherche et le développement d'outils diagnostiques, ils sont également capables d'implémenter des nouvelles procédures et méthodes dans la pratique clinique. Il est ainsi important d'intégrer les TRM, car leur expertise pratique et leurs connaissances des paramètres et modalités d'imagerie sont une plus-value dans les projets de recherche.

# 9. RÉFÉRENCES

- Abe, H., Mori, N., Tsuchiya, K., Schacht, D.V., Pineda, F.D., Jiang, Y., & Karczmar, G.S. (2016). Kinetic analysis of benign and malignant breast lesions with ultrafast dynamic Contrast-Enhanced MRI: Comparison with standard kinetic assessment. *American Journal of Roentgenology*, 207(5), 1159-1166. doi: 10.2214/AJR.15.15957
- Beuscart, R., Bénichou, J., Roy, P., & Quantin, C. (2009). *Biostatistique*. Montreuil, France : Omnisciences.
- Boetes, C., Barentsz, J.O., Mus, R.D., Van der Sluis, R.F., van Erning, L.J., Hendriks, J.H.,
  Holland, R., & Ruys, S.J. (1994). MR characterization of suspicious Breast lesions with
  a gadolinium-enhanced TurboFLASH substraction technique. *Radiology*, *193*, 777-781.
  doi: 10.1148/radiology.193.3.7972823
- Bodegraven van, E.A., Raaij, J.C., Van Goethem, M., & Wiebren, A.A.T. (2017). Guidelines and recommendations for MRI in breast cancer follow-up: A review. *European Journal* of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 218, 5-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.09.009
- Buadu, L.D., Murakami, J., Murayama, S., Hashiguchi, N., Sakai, S., Masuda, K., Toyoshima,
  S., Kuroki, S., & Ohno, S. (1996). Breast Lesions: Correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology*, 200, 639-649. doi: 10.1148/radiology.200.3.8756909
- Carter, J.V., Pan, J., Rai, S.N., & Galandiuk, S. (2016). ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. *Surgery*, *159*(6), 1638-1645. doi: 10.1016/j.surg.2015.12.029
- Chabriais, J., Kinkel, K. & Thibault, F. (2002). Le système BI-RADS™ en imagerie mammaire
  : initiation à son utilisation en version française. *Journal de radiologie, 83*(4), 531-534.
  doi: JR-04-2002-83-4-C2-0221-0363-101019-ART5
- Chhor, C.M., & Mercado, C.L. (2017). Abbreviated MRI Protocols: Wave of the Future for Breast Cancer Screening. *American Journal of Roentgenology, 208*, 284-289. doi: 10.2214/AJR.16.17205
- De Bazelaire, C. (2013, Octobre). Imagerie de perfusion du sein. Communication présentée au Journées Françaises de Radiologie, Paris, France. Repéré à http://www.sfrnet.org/formation/mediatheque/flashconf/oncologie/article.phtml?id=rc%2 Forg%2Fsfrnet%2Fhtm%2FArticle%2F2014%2F20141209-153245-873

- Delacour, H., Servonnet, A., Perrot, A., Vigezzi, J.F., & Ramirez, J.M. (2005). La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principes et principales applications en biologie clinique. Annales de Biologie Clinique, 63(2), 145-154. Repéré à <u>https://pdfs.semanticscholar.org/6552/12fcdc881dedc70f12372df5dfba003c7d91.pdf</u>
- De Lange, S.V., Bakker, M.F., Monninkhof, E.M., Peeters, P.H.M., de Koekkoek-Doll, P.K., Mann, R.M., ... van Gils, C.H. (2018). Reasons for (non)participation in supplemental population-based MRI breast screening for women with extremely dense breasts. *Clinical Radiology*, 73(8), 759e1-759e9. doi: 10.1016/j.crad.2018.04.002
- Dhillon, G.S., Bell, N., Ginat, D.T., Levit, A., Destounis, S., & O'Connell, A. (2018). Breast MR imaging: What the radiologist needs to know. *Journal of Clinical Imaging Science*, 1(3), 1-8. doi: 10.4103/2156-7514.85655
- Dijkstra, H., Sijens, P.E., Van der Hoom, A., & Van Laar, P.J. (2019). Inter-observer reproducibility of quantitative dynamic susceptibility contrast and diffusion MRI parameters in histogram analysis of gliomas. *Acta Radiologica, 0*(0), 1-9. doi: 10.1177/0284185119852729
- Doros, G., & Lew, R. (2010). Design Based on Intra-Class Correlation Coefficients. *American Journal of Biostatistics, 1*(1), 1-8. Repéré à <a href="https://pdfs.semanticscholar.org/8c2a/18417dd2c798465f2cca3099cd24329cd468.pdf">https://pdfs.semanticscholar.org/8c2a/18417dd2c798465f2cca3099cd24329cd468.pdf</a>
- D'Orsi, C.J. (Éd), Sickles, E.A., Mendelson, E.B., & Morris, E.A. (2013). ACR BI-RADS<sup>®</sup> Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. *Chapter L: Kinetic Curve Assessement*. (pp. 102-109).
- Eguvan-Dogan, B., Whitman, G.J., Kushwaha, A.C., Phelps, M.J., & Dempsey, P.J. (2006). BI-RADS–MRI: A Primer. *American Journal of Roentgenology, 187*(2), 152-187. doi:10.2214/AJR.05.0572
- Fallenberg, E.M., Renz, D.M., Karle, B., Schwenke, C., Ingod-Heppner, B., Reles, A, ... Taupitz, M. (2015). Intraindividual, randomized comparison of the macrocyclic contrast agents gadobutrol and gadoterate meglumine in breast magnetic resonance imaging. *European Radiology*, 25(3), 837-849. doi: 10.1007/s00330-014-3426-0
- Freund,Y. (2016). Concordance entre deux méthodes de mesure d'une même variable : diagramme de Bland et Altman. *Annales française de médecine d'urgence, 6*(2), 143-146. doi: 10.1007/s13341-016-0621-4
- Giess, C.S. (2018). ACR practice parameter for the performance of Contrast-Enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. (éd. rev.). Repéré à <a href="https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/mr-contrast-breast.pdf">https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/mr-contrast-breast.pdf</a>

- Gillman, J., Toth, H.K., & Moy, L. (2014). The Role of Dynamic Contrast-Enhanced Screening Breast MRI in Populations at Increased Risk for Breast Cancer. *Women's Health*, *10*(6) 609-22. doi: 10.2217/whe.14.61
- Goto, M., Sakai, K., Yokota, H., Kiba, M., Yoshida, M., Imai, H., ... Yamada, K. (2019). Diagnostic performance of initial enhancement analysis using ultra-fast dynamic contrast-enhanced MRI for breast lesions. *European Radiology*, 29(3), 1164-1174. doi: 10.1007/s00330-018-5643-4
- Grimm, L.J., Soo, M.S., Yoon, S., Kim, C., Ghate, S.V., & Johnson, K.S. (2015). Abbreviated Screening Protocol for Breast MRI: A Feasibility Study. *Academic Radiology*, 22(6), 1-6. doi: 10.1016/j.acra.2015.06.004
- Greenwood, H. I. (2019). Abbreviated protocol breast MRI: The past, present, and future. *Clinical Imaging*, 53,169-173. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.10.017
- Harvey, S.C., Di Carlo, P.A., Lee, B., Obadina, E., Sippo, D., & Mullen, L. (2015). An abbreviated protocol for high-risk screening breast MRI saves time and resources. *Journal of American College of Radiology*, *13*(4), 1-7. doi: 10.1016/j.jacr.2015.08.015
- Hulley, S.B., (2013). Designing Clinical Research. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Iglesias, A., Arias, M., Santiago, P., Rodriguez, M., Manas, J. & Saborido. (2007). Benign breast lesions that simulate malignancy: magnetic resonance imaging with radiologicpathologic correlation. *Current Problems in Diagnostic Radiology, 36*(2), 66-82. doi: 10.1067/j.cpradiol.2006.12.001
- Journois, D. (2004). Concordance de deux variables : l'approche graphique ; Méthode de Bland et Altman. *Revue des Maladies Respiratoires, 21*(1), 127-130. doi : 10.1016/S0761-8425(04)71243-7
- Kim, S.G., Freed, M., Leite, A.P., Zhang, J., Seuss, C., & Moy, L. (2017). Separation of benign and malignant breast lesions using dynamic contrast enhanced MRI, in a biopsy cohort. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 45(5), 1385-1393. doi: 10.1002/jmri.25501
- Kinkel, K. (2017). Protocole abrégé en IRM mammaire : erreur ou certitude ? *Imagerie de la Femme, 27*(2),149-151. doi: 10.1016/j.femme.2017.03.004
- Knopp, M.V., Bourne, M.W., Sardanelli, F., Wasser, M.N., Bonomo, L., Boetes, C., ... Spinazzi,
  A. (2003). Gadobenate Dimeglumine– Enhanced MRI of the Breast: Analysis of Dose
  Response and Comparison with Gadopentetate Dimeglumine. *American Journal of Roentgenology*, 181(3), 663-676. doi: 10.2214/ajr.181.3.1810663

- Koo, T.K., & Li, M. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*, *15*(2): 155-163. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012
- Kuhl, CK & Schild, H. (2000). Dynamic image interpretation of MRI of the breast. Journal of Magnetic Resonance, 12(6), 965-974. doi: 10.1002/1522-2586(200012)12:6%3C965::AID-JMRI23%3E3.0.CO;2-1
- Kuhl, CK., Schrading, S., Strobel, K., Schild, HH., Hilgers, R-D., & Bieling. H.B. (2014).
  Abbreviated Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI): First Postcontrast Subtracted Images and Maximum Intensity Projection—A Novel Approach to Breast Cancer Screening With MRI. *Journal of Clinical Oncology*, *32*(22), 2304-2310. doi: 10.1200/JCO.2013.52.5386
- Kuhl, CK. (2015). The Changing World of Breast Cancer: A Radiologist's Perspective. Investigative Radiology, 50(9), 615-28. doi: 10.1097/RLI.000000000000166
- Kuhl, CK. (2019). Abbreviated Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Breast Cancer Screening: Rationale, Concept, and Transfer to Clinical Practice. Annual Review of Medicine, 70, 501-519. doi: 10.1146/annurev-med-121417-100403
- Landis, JR., & Koch, CG. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, *33*(1), 159-174. doi: 10.2307/2529310
- Liu, F., Kornecki, A., Shmuilovich, O., & Gelman, N. (2011). Optimization of Time-to-Peak Analysis for Differentiating Malignant and Benign Breast Lesions with Dynamic Contrast-Enhanced MRI. Academic Radiology, 18(6), 694-704. doi: 10.1016/j.acra.2011.01.00
- Ma, E., Ren, A., Gao, B., Yang, M., Zhao, Q., Wang, W., & Li, K. (2016). ROI for outlining an entire tumor is a reliable approach for quantification of lung cancer tumor vascular parameters using CT perfusion. *OncoTargets and Therapy*, *9*, 2377-2384. doi: 10.2147/OTT.S98060
- Mandrekar, J.M. (2010). Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *Journal of Thoracic Oncology, 5*(9), 1315-1316. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d
- Mann, R.M., Kuhl, CK. & Moy, L. (2019). Contrast\_Enhanced MRI for breast cancer screening. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 50(2), 377-390. doi: 10.1002/jmri.26654
- Mann, R.M., Kuhl CK., Kinkel, K. & Boetes, C. (2008). Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *European Radiology*, 18(7), 1307-1318. doi: 10.1007/s00330-008-0863-7

- Mann, R.M., Mus, RD., Van Zelst, J., Geppert, C., Karssemeijer, N., & Platel. B. (2014). A Novel Approach to Contrast-Enhanced Breast Magnetic Resonance Imaging for Screening: HighResolution Ultrafast Dynamic Imaging. *Investigative Radiology, 49*(9), 579-585. doi: 10.1097/RLI.000000000000057
- Milon, A., Wahab, C.A., Kermarrec, E., Bekhouche, A., Taourel, P., & Thomassin-Naggara, I. (2019). Breast MRI: Is Faster Better? *American Journal of Roentgenology*, *11*, 1-14. doi: 10.2214/AJR.19.21924
- Molleran, V., & Mahoney, MC. (2010). The BI-RADS Breast magnetic resonance imaging lexicon. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 18(2), 171-185. doi: 10.1016/j.mric.2010.02.001
- Motulsky, H. (2013). *Biostatistique : Une approche intuitive* (éd. française). Traduction française par M. Dramaix-Wilmet, Bruxelles, Belgique : De Boeck
- Mus, RD., Borelli, C., Bult, P., Weiland, E., Karssemeijer, N., Barentsz, J-O., Gubern-Mérida,
  A., Platel, B., & Mann, RM. (2017). Time to Enhancement Derived from Ultrafast Breast
  MRI as a Novel Parameter to Discriminate Benign from Malignant Breast Lesions. *European Journal of Radiology, 89*, 90-96. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.01.020

Netter, F.H. (2015). Atlas d'anatomie humaine. Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson

Office fédéral de la statistique (OFS). (2015). Le cancer en Suisse, rapport 2015. Etat des lieux et évolutions. Accès : <u>https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/natgesundheitspolitik/krebs/krebserkr</u> <u>ankungen-schweiz/schweizerischer-krebsbericht-2015- stand.pdf.download.pdf/cancer-</u> <u>suisse-rapport-2015-etat.pdf</u>

- Oldrini, G., Fedida, B., Poujol, J., Felblinger, J., Trop, I., Henrot, P., Darai, E., & Thomassin-Naggara, I. (2017). Abbreviated breast magnetic resonance protocol: Value of highresolution temporal dynamic sequence to improve lesion characterization. *European Journal of Radiology, 95*, 177-185. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.07.025
- Onishi, N., Sadinski, M., Gibbs, P., Gallagher, K.M., Hughes, M.C., Ko, E.S., ... Sutton, E.J. (2019). Differentiation between subcentimeter carcinomas and benign lesions using kinetic parameters derived from ultrafast dynamic contrast-enhanced breast MRI. *European Radiology*, 1-11. doi: 10.1007/s00330-019-06392-5
- Park, S.H., Goo, J. M., & Jo, C-H. (2004). Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve: Practical Review for Radiologists. *Korean Journal of Radiology, 5*(1), 11-18. doi: 10.3348/kjr.2004.5.1.11

- Pediconi, F., Catalano, C., Occhiato, R., Venditti, F., Fraioli, F., Napoli, A., Kirchin, M.A., & Passariello, R. (2005). Breast Lesion Detection and Characterization at Contrastenhanced MR Mammography: Gadobenate Dimeglumine versus Gadopentetate Dimeglumine. *Radiology*, 237(1), 45-56. doi: 10.1148/radiol.2371041369
- Perneger, T., & Perrier, A. (2004). Analyse d'un test diagnostique : courbe ROC, ou « receiver operating characteristic ». *Revue des Maladies Respiratoires, 21*(2), 398-401. doi : RMR-04-2004-21-2-0761-8425-101019-ART24
- Petrillo, A., Fusco, R., Sansone, M., Cerbone, M., Filice, F., Porto, A., ..., Botti, G. (2017) Abbreviated breast dynamic contrast-enhanced MR imaging for lesion detection and characterization: the experience of an Italian oncologic center. *Breast Cancer Research and Treatment*, *164*(2), 401-410. doi: 10.1007/s10549-017-4264-y
- Philips MR. (2007). Guide d'application : Méthodes d'acquisition (Vol. 2). Pays-Bas : Royal Philips Electronics.
- Pillou, J-F. (2013). Le Journal des Femmes Santé : Sein définition. Repéré à https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/23718-sein-definition
- Platel, B., Mus, R., Welte, T., Karssemeijer, N., & Mann, R. (2014). Automated Characterization of Breast Lesions Imaged with an Ultrafast DCE-MR Protocol. *IEEE Transactions on medical imaging*, 33(2), 225-232. doi: 10.1109/TMI.2013.2281984
- Romeo, V., Cuocolo, R., Liuzzi, R., Riccardi, A., Accurso, A., Acquaviva, A., Buonocore, R., & Imbriaco, M. (2017). Preliminary Results of a Simplified Breast MRI Protocol to Characterize Breast Lesions: Comparison with a Full Diagnostic Protocol and a Review of the Current Literature. *Academic Radiology, 24*(11), 1387-1394. doi: 10.1016/j.acra.2017.04.011
- Saslow, D., Boetes, C., Burke, W., Harms, S., Leach, O.M., Lehmann, C.D., ...Russel, C. (2007). American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA: A Cancer Journal for Clinicians, 57*(2), 75-89. doi: 10.3322/canjclin.57.2.75
- Sheth, D., & Hiroyuki Abe. (2017). Abbreviated MRI and Accelerated MRI for Screening and Diagnosis of Breast Cancer. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, *26*(5), 183-189. doi: 10.1097/RMR.00000000000140
- Société canadienne du cancer. (2019). Le cancer du sein : Les seins. Repéré à https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/thebreasts/?region=qc

- Tomida, T., Atsushi, U., Takayoshi, U., Kensei, S., & Yoshihiro, N. (2017). Contrast Enhancement in Breast Cancer and Background Mammary-Gland Tissue During the Super-Early Phase of Dynamic Breast Magnetic Resonance Imaging. *Academic Radiology, 24*(11), 1380-1386. doi: 10.1016/j.acra.2017.05.018
- Taourel, P. (Éd), Prat, X., Granier, C., Suau, A., Lesnik, A., Boulet, P., ... Uriot, C. (2007). *IRM du sein*. Montpellier, France : Sauramps médical.
- Tardivon, A. (2015). *Imagerie de la femme : sénologie. Imagerie médicale*. Paris, France : Lavoisier.

 Tavassoli, F.A., & Devilee, P. (2003). Pathology & Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, France : IARCPress. Repéré à : <u>https://publications.iarc.fr/\_publications/media/download/5426/82f4ca9376c230a9501c</u> <u>2b8dd73a49d351c449df.pdf</u>

- Van Zelst, J.C.M., Vreemann, S., Witt, H-J., Gubern-Merida, A., Dorrius, M.D., Duvivier, K., ... Mann, R. M. (2018). Multireader Study on the Diagnostic Accuracy of Ultrafast Breast Magnetic Resonance Imaging for Breast Cancer Screening. *Investigative Radiology*, 53(10), 579-589. doi: 10.1097/RLI.000000000000494
- Veltman, J., Stoutjesdijk, M., Mann, R., Huisman, H.J., Barentsz, J.O., Blickman, J.G., & Boetes, C. (2008). Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: the value of pharmacokinetic parameters derived from fast dynamic imaging during initial enhancement in classifying lesions. *European Radiology*, 18(6), 1123-1133. doi: 10.1007/s00330-008-0870-8
- Xie, Z., Gadepalli, C., & Cheetham, B.M.G. (2017). Reformulation and generalization of the Cohen and Fleiss Kappas. *LIFE: International Journal of Health and Life-Sciences, 3*(3), 1-15. doi: 10.20319/lijhl.2017.32.115
- Zou, G. Y. (2012). Sample Size Formulas for Estimating Intraclass Correlation Coefficients with Precision and Assurance. *Statistics in Medicine*, 31(29), 3972-3981. doi: 10.1002/sim.5466

## 10. ANNEXES

Annexe I : Formulaire de consentement patientes

Clinique des Grangettes HIRSLANDEN



#### Informations aux patientes concernant l'étude :

Titre de l'étude :

« Evaluation d'une séquence ultra-rapide 4D dans la détection de lésions en IRM du sein »

#### Madame,

Dans le cadre d'un travail de Master à la HES-SO (Haute école spécialisée de Suisse occidentale), nous réalisons actuellement une recherche portant sur des séquences d'imagerie en IRM des seins en collaboration avec la Clinique des Grangettes.

#### • Qui sommes-nous ?

Notre équipe de recherche est composée de :

- Jean-Noël Hyacinthe (Professeur Haute Ecole de Santé Genève)
- Céline Gaignot (Chargée de cours Haute Ecole de Santé Genève)
- Dr Karen Kinkel (Médecin Radiologue Clinique des Grangettes)
- Belinda Lokaj (Etudiante master en Sciences de la Santé HES-SO)

Cette étude est organisée par la HES-SO en collaboration avec la Clinique des Grangettes.

#### Pourquoi faisons-nous appel à vous ?

Par la présente, nous vous invitons à apporter votre soutien à la recherche médicale. Des données concernant vos images radiologiques, ainsi que les rapports radiologiques peuvent être recueillies dans le cadre de votre examen IRM des seins. En effet les informations produites par l'IRM des seins sont très riches, une partie des informations qui sont comprises dans les images n'est pas exploitée en routine. L'utilisation et l'analyse de ces informations nous permettraient de faciliter l'interprétation des images, en particulier pour les informations des images qui ne peuvent pas être visualisées par l'œil du radiologue. A terme nos résultats pourraient nous donner la possibilité d'accélérer et de faciliter l'interprétation d'un examen IRM.

Ces données peuvent être ainsi d'une grande importance pour la recherche. C'est pourquoi nous vous prions de bien vouloir autoriser votre médecin, Dr Karen Kinkel, à nous transmettre ces données pour notre projet de recherche.

Document de consentement

V. 2.0, 23.05.2019

page 1/3



#### Vos droits en tant que participante

Vous êtes libre de refuser que ces données soient réutilisées à des fins de recherche. Personne ne peut vous y contraindre ou chercher à vous en convaincre. Vous n'avez pas à fournir les raisons d'un éventuel refus.

Si vous donnez votre accord, vous pouvez à tout moment revenir sur votre décision sans avoir à vous justifier.

La recherche menée avec ces images ne révélera en principe aucune information individuelle pour votre santé, car les résultats de notre recherche concerneront essentiellement l'analyse de paramètres spécifiques des séquences d'images et n'ont, de ce fait, pas de pertinence pour les patientes ou ne permettent pas de tirer une conclusion sur leur état de santé. Dans ces cas, nous ne pouvons pas vous informer.

#### Confidentialité

Vos données seront traitées de façon strictement confidentielle. Seuls les collaborateurs du projet qui en ont impérativement besoin pour leur travail y auront accès. Les données sont enregistrées au sein de la Clinique et protégées dans le respect des exigences légales en vigueur. Seuls les collaborateurs autorisés de la Clinique des Grangettes, des médecins par exemple, ont accès à vos données sous forme identifiée. Vos images sont stockées sur un serveur interne de la Clinique.

Si vos données sont utilisées pour notre projet de recherche, les images, ainsi que les rapports seront codés. Les images seront codées dans un CD. Les rapports seront imprimés en prenant soin au moment de l'impression d'effacer toute information personnelle vous concernant (Nom, prénom, date de naissance, ID patient), il comportera le même numéro de codage que le CD. « Codé » signifie que toutes les informations personnelles (par exemple votre nom ou votre date de naissance) sont remplacées par un code. La clé qui permet de savoir quel code correspond à quel individu est conservée en toute sécurité par une personne de référence liée à la Clinique des Grangettes, qui est Dr Karen Kinkel. Les personnes qui ne possèdent pas la clé de codage ne sont pas en mesure de vous identifier.

#### Transmission des données

Dans le cadre de la recherche, les données peuvent être transmises à des tiers (d'autres chercheurs), mais toujours sous une forme codée, c'est-à-dire que vos données personnelles sont remplacées par un code (pas de nom, prénom ou date de naissance visibles sur les images ou rapports).

La réutilisation de données personnelles non génétiques liées à la santé à des fins de recherche sous une forme codée (art. 31 ORH)

Document de consentement

V. 2.0, 23.05.2019

page 2/3



#### Titre de l'étude :

« Evaluation d'une séquence ultra-rapide 4D dans la détection de lésions en IRM du sein »

Nom et prénom de la patiente :

Date de naissance :

Par la présente, j'accepte que des données non génétiques liées à la santé (images et rapport radiologique IRM des seins) me concernant, obtenues dans le cadre d'un examen IRM des seins, puissent être réutilisées à des fins de recherche sous une forme codée.

Je confirme :

- avoir reçu le document d'information qui accompagne la présente déclaration de consentement;
- avoir été informée que mon consentement est libre ;
- savoir que je peux en tout temps revenir sur ce consentement sans avoir à fournir de justification;
- savoir que mes données sont protégées ;
- avoir été informée que les données peuvent être transmises à des tiers à des fins de recherche sous forme codée.

Lieu, date et signature de la patiente :

Lieu, date et signature Dr Karen Kinkel :

La réutilisation de données personnelles non génétiques liées à la santé à des fins de recherche sous une forme codée (art. 31 ORH)

Document de consentement

V. 2.0, 23.05.2019

page 3/3





Annexe III : Statistiques de chaque groupe de lésions

	Ganglions		Bénins		Malin	
	MS	TTE	MS	TTE	MS	TTE
Ν	9	9	6	6	6	6
p50	5.57	13.4	5.59	11.6	9.46	9.9
mean	6.14	12.96	5.57	11.61	10.53	10
sd	4.04	3.85	2.33	1.88	4.04	2.02
min	2.04	6.7	1.94	9.9	7.02	6.9
max	14.62	16.6	8.81	13.4	18.3	13.3
iqr	5.53	3.3	2.59	3.4	2.58	0.2
Annexe IV : Analyse ROC MS et TTE, catégorisation bénin/malin

Г

	Obs	Area	Std. Err.	[95% Conf	. Interv.]	Obs	Area	Std. Err.	[95% Con	f. Interv.]
MS TTE	21 21	0.9333 0.8000	0.0454 0.0655	0.84430 0.67169	1.00000 0.92831	12 12	0.9167 0.6667	0.0833 0.1054	0.75334 0.46007	1.00000 0.87327
Ho: area(MS) = area(TTE) chi2(1) = 5.09 Prob>chi2 = 0.0241						Ho: are chi2	ea(MS) = (1) = 5.	area(TTE) .00 Prot	o>chi2 = 0.	0253



Analyse ROC\_ 21 lésions



Analyse ROC\_12 lésions

Annexe V : Analyse ROC MS et TTE, catégorisation 3 types

Г

	Obs	Area	Std. Err.	[95% Conf	f. Interv.]	Obs	Area S	Std. Err.	[95% Con	f. Interv.]
MS TTE	21 21	0.8333 0.7667	0.0796 0.0943	0.67735 0.58188	0.98931 0.95145	12 12	0.8750 0.6667	0.0791 0.1394	0.72005 0.39336	1.00000 0.93997
Ho: area(TypeMS) = area(TypeTTE) chi2(1) = 0.27 Prob>chi2 = 0.6026						Ho: are chi2	ea(MS) = ( (1) = 1.2	area(TTE) 25 Prol	o>chi2 = 0.	2587



Analyse ROC\_ 21 lésions



Analyse ROC\_ 12 lésions















Lésion	A(ROI)	B(ROI)	C(ROI)	D(ROI)	E(ROI)	F(ROI)	Range	Mean	sd	CV
1	52.65	25.13	49.52	9.70	36.68	23.19	42.95	32.81	16.57	50.51
2	39.10	58.09	106.70	57.24	144.28	80.57	105.18	81.00	38.76	47.85
3	40.19	21.87	45.45	24.72	65.64	23.14	43.77	36.84	17.17	46.60
4	25.71	12.27	42.25	7.92	29.07	14.56	34.33	21.96	12.82	58.38
5	457.72	312.19	941.70	276.42	1117.39	507.74	805.2	602.19	346.62	57.56
6	56.20	57.27	100.59	35.55	41.26	41.83	65.04	55.45	23.77	42.86
7	58.56	36.15	71.98	9.05	67.67	21.73	62.93	44.19	25.82	58.44
8	34.82	23.26	44.83	17.89	33.67	18.99	26.94	28.91	10.61	36.70
9	59.15	40.98	81.03	36.34	63.01	17.64	63.39	49.69	22.50	45.27
10	203.90	149.87	309.46	164.19	296.57	165.97	159.59	214.99	70.61	32.84
11	102.86	61.34	124.72	35.77	109.22	51.79	88.95	80.95	35.98	44.44
12	51.71	19.42	95.85	34.20	68.83	30.45	76.43	50.08	28.38	56.67
13	64.94	106.99	286.36	59.98	300.96	65.35	240.98	147.43	114.63	77.75
14	74.62	37.75	109.83	44.76	97.96	33.04	76.79	66.33	32.72	49.33
15	72.23	40.16	71.00	14.01	70.95	21.68	58.22	48.34	26.65	55.14
16	22.33	29.77	60.56	7.20	25.60	13.70	53.36	26.53	18.58	70.03
17	23.96	26.33	38.75	11.87	58.99	12.60	47.12	28.75	17.83	62.01
18	86.53	28.93	187.09	46.18	125.04	18.91	168.18	82.11	64.80	78.92
19	68.70	55.24	117.84	59.10	113.67	49.76	68.08	77.39	30.39	39.27
20	43.01	35.66	100.44	15.78	69.34	13.08	87.36	46.22	33.53	72.55
21	35.78	35.64	72.53	21.68	54.01	22.54	50.85	40.36	19.65	48.69
22	27.08	30.06	45.79	7.22	38.35	12.25	38.57	26.79	14.83	55.36
23	45.18	41.12	82.95	15.80	56.15	26.84	67.15	44.67	23.50	52.61
24	93.13	89.38	187.48	41.10	124.99	49.49	146.38	97.60	53.71	55.03
25	32.40	24.63	102.55	57.41	43.30	19.67	82.88	46.66	30.55	65.48
26	39.68	33.75	52.54	23.98	56.19	24.77	32.21	38.49	13.66	35.50

Annexe VII : Tableau des valeurs de la surface des ROI

**Tableau 20 :** Statistiques descriptives des valeurs de surface de ROI moyen de chaque observateur pour toutes les lésions.

No cas	Range_ROI	Range_MS	No cas	Range_ROI	Range_MS
1	42.95	0.47	14	76.79	1.40
2	105.18	4.06	15	58.22	8.23
3	43.77	0.84	16	53.36	3.67
4	34.33	0.56	17	47.12	1.33
5	805.2	0.28	18	168.18	4.36
6	65.04	5.76	19	68.08	2.42
7	62.93	2.16	20	87.36	2.81
8	26.94	2.23	21	50.85	3.00
9	63.39	2.77	22	38.57	4.93
10	159.59	4.59	23	67.15	2.81
11	88.95	2.65	24	146.38	3.34
12	76.43	3.53	25	82.88	2.45
13	240.98	7.72	26	32.21	0.99

Tableau 21 : Comparaison des étendues pour la surface de ROI et le MS en fonction de la lésion

Annexe VIII : Liste des paramètres de la séquence 4D-THRIVE

## Geometry

ACQ matrix M x P	224 x 269
ACQ voxel MPS (mm)	1.25 / 1.26 / 2.5
REC voxel MPS (mm)	0.71/0.71/1.25
Uniformity	CLEAR
Reconstruction matrix	480
SENSE	yes
Slices	125
Slice orientation	transverse
fold-over direction	RL
Act. Slice gap (mm)	-1.12

## Dyn/Ang

Angio / contrast enh.	no
CENTRA	yes
Dyn scans	14
Total scan duration	01:00.5
Dyn. Scan time (keyh.)	00:03.3
Reference scan time	00:14.2
immediate sub	по
prospect. motion corr	по
Keyhole	yes
central size (%)	25
ref scan	first

## Postproc

MIP/MPR	no
uniformity correction	no

## Contrast

Rel. SNR	1
TR/TE (ms)	3.4 / 1.72
Scan mode	3D
technique	FFE
Contrast enhancement	T1
Acquisition mode	cartesian
Fast imaging mode	TFE
shot mode	multishot
TFE factor	55
TFE shots	51
TFE dur. Shot / acq (ms)	279.0 / 188.4
TFE shot interval (ms)	279
Act. half scan factor	0.625
Echoes	1
partial echo	no
shifted echo	no
Flip angle (deg)	12
Halfscan	default
Water-fat shift	minimum
Shim	IB-volume
ShimAlign	no
mDIXON	no
Fat supression	SPAIR
power	2
inversion delay	auto
suppr. Level	strong
frequency offset	user defined
offset (Hz)	220