UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-80

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

par

Anne-Laure LEJEUNE

née le 30/06/1990 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 14 juin 2019

DETECTION ET PHENOTYPAGE TDM DE L'EMPHYSEME PAR UNE NOUVELLE METHODE DE MACHINE LEARNING

Président : Monsieur le Professeur Éric Frampas

Directeur de thèse : Madame le Professeur Martine Rémy-Jardin

Membres du Jury

Président : Monsieur le Professeur Éric FRAMPAS

Directrice de thèse : Madame le Professeur Martine REMY-JARDIN

Monsieur le Professeur Jacques REMY

Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Monsieur le Professeur Jean-Michel SERFATY

Table des matières

Abréviations				
PARI	TIE 1 : Contexte Scientifique	7		
Intr	Introduction			
I.	Rappels sur la BPCO	9		
A	Généralités	9		
Β.	Epidémiologie	9		
C.	Physiopathologie	10		
D	. Signes cliniques	11		
E.	Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)	12		
F.	Traitements de la BPCO	13		
II.	Imagerie de la BPCO	14		
A	Place de l'imagerie dans la prise en charge de la BPCO	14		
Β.	Radiographie thoracique			
C.	Scanner thoracique	20		
III.	Intelligence artificielle			
A	Historique et définitions			
Β.	Principes généraux du « machine learning »			
C.	Réseaux de neurones artificiels			
D	. Les données			
E.	Radiomique			
F.	Applications du « machine learning »	47		
G	. Enjeux pour le radiologue de demain			

PARTIE 2 : Etude Clinique				
I. Ir	ntroduction	52		
II. Matériels et Méthodes54				
Α.	Population	54		
В.	Protocole d'acquisition	54		
C.	Données concernant les patients et les paramètres TDM	55		
D.	Analyse visuelle	55		
Ε.	Algorithme de « Machine Learning »	56		
F.	Analyse statistique	57		
G.	Phase de validation interne	58		
III.	Résultats	60		
Α.	Caractéristiques de la population	60		
В.	Performances de l'algorithme pour la détection de l'emphysème	60		
C.	Performances de l'algorithme pour le phénotypage de l'emphysème.	62		
D.	Phase de validation interne	63		
IV.	Discussion	66		
Α.	Méthode LAA950	66		
В.	Détection et phénotypage de l'emphysème par notre méthode	69		
C.	Autres techniques d'IA et emphysème	69		
V. C	Conclusion	71		
Références bibliographiques72				
Annexe 1. Grille de lecture				

Table des matières des tableaux

Tableau 1. Classification GOLD de la BPCO selon la sévérité de l'obstruction bronchique	. 12
Tableau 2. Classification des différents phénotypes de BPCO selon la Fleishner Society	. 20
Tableau 3. Performances de l'algorithme pour le phénotypage des différents sous-types	
d'emphysème	. 62
Tableau 4. Caractéristiques des patients utilisés pour la phase de validation interne.	. 63
Tableau 5. Performances de l'algorithme pour la détection de l'emphysème sur les 28 patients	. 64

Table des matières des figures

Figure 1. Radiographie thoracique debout de face chez un patient atteint BPCO 19
Figure 2. Poumon fixé montrant des lésions d'emphysème centrolobulaires
Figure 3. Coupe tomodensitométrique axiale centrée sur les lobes supérieurs, retrouvant des lésions
d'emphysème panlobulaire à droite et de volumineuses bulles à gauche
Figure 4. Coupe tomodensitométrique axiale centrée sur les lobes supérieurs, retrouvant des lésions
d'emphysème paraseptal paramédiastinales gauches au contact de la crosse de l'aorte 25
Figure 5. Coupes tomodensitométriques axiales illustrant les différents grades de sévérité de
l'emphysème
Figure 6. Illustration du programme Density Mask [®]
Figure 7. Autre illustration d'une méthode de quantification densitométrique de l'emphysème 29
Figure 8. Coupes tomodensitométriques axiales centrées sur les lobes inférieurs. a) scanner normal.
b) épaississement pariétal des bronches segmentaires chez un patient atteint de BPCO 31
Figure 9. Méthode d'analyse quantitative des voies aériennes
Figure 10. Déformation de la trachée en fourreau de sabre chez un patient atteint de BPCO 36
Figure 11. Les différentes évolutions de l'IA
Figure 12. Comparaison de schémas d'un neurone biologique (a) et d'un neurone artificiel (b) 41
Figure 13. Schéma simplifié d'un réseau de neurone
Figure 14. Illustration d'une stratégie de « data augmentation » à partir d'une IRM cérébrale 42
Figure 15. Les différentes étapes de la radiomique 46
Figure 16. Exemple de réponse fournie par le logiciel pour un patient 59
Figure 17. Comparaison entre l'algorithme et l'approche quantitative (LAA 950) pour la détection de
l'emphysème sur tous les patients (n=981) 60
Figure 18. Comparaison entre l'algorithme et l'approche quantitative (LAA 950) entre une population
avec emphysème centrolobulaire ou sans emphysème (n=919) 61
Figure 19. Comparaison entre l'algorithme et l'approche quantitative (LAA 950) entre une population
avec emphysème paraseptal ou sans emphysème (n=847) 61
Figure 20. Comparaison entre l'algorithme et l'approche quantitative (LAA 950) entre une population
avec emphysème panlobulaire ou sans emphysème (n=653) 62
Figure 21. Cas discordant : faux-négatif de l'algorithme, qui n'a pas détecté les minimes lésions
d'emphysème détectées par le radiologue65

Abréviations

BD	Bronchodilatateurs
врсо	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CADe	Computed-Aided Detection
CADx	Computed-Aided Diagnosis
CNNs	Convolutional Neural Networks
СРР	Comité de protection des personnes
СРТ	Capacité pulmonaire totale
CVF	Capacité vitale forcée
DIP	Desquamative insterstitial pneumonia
DLCO	Mesure de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HTA	Hypertension artérielle
НТАР	Hypertension artérielle pulmonaire
IA	Intelligence artificielle
IMC	Indice de masse corporelle
IRC	Insuffisance respiratoire chronique
%LAA	Percentage of low-attenuation lung area
MinIP	Minimal Intensity Projection
PACS	Picture archiving and communication system
RB	Respiratory bronchiolitis
RB-ILD	Respiratory-bronchiolitis-associated interstitial lung disease
ROI	Region of Interest
RSNA	Radiological Society of North America
TDM	Tomodensitométrique
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
UH	Unité Hounsfield
VEMS	Volume expiratoire maximal à la première seconde
VR	Volume résiduel

PARTIE 1 : Contexte Scientifique

Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie fréquente en France et dans le monde, souvent sous-diagnostiquée. Le scanner thoracique n'est pas recommandé de manière systématique au cours de la prise en charge, bien qu'il joue un rôle émergent dans le dépistage et la caractérisation de la maladie. L'avènement récent de l'intelligence artificielle et en particulier du « machine learning » révolutionne le domaine de l'imagerie avec un nombre infini d'applications en cours de développement.

Dans une première partie, nous ferons quelques rappels sur la maladie, puis nous détaillerons les principales manifestations de la maladie sur les différentes modalités d'imagerie à notre disposition. Nous aborderons ensuite le thème de l'intelligence artificielle, en expliquant les principaux concepts de son fonctionnement et ses applications en imagerie médicale.

Dans une deuxième partie, nous présenterons notre étude portant l'évaluation d'une nouvelle méthode de « machine learning » permettant la détection et le phénotypage de l'emphysème.

I. Rappels sur la BPCO

A. Généralités

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie définie par des symptômes respiratoires chroniques associés à une obstruction des voies aériennes, entraînant une réduction non complètement réversible des débits aériens.

Son évolution est marquée par un déclin progressif de la fonction respiratoire, émaillée d'épisodes d'aggravations aiguës des symptômes appelés exacerbations, avec un risque d'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique (IRC).

B. Epidémiologie

La BPCO est une maladie fréquente qui représente un coût élevé en termes de morbidité et de mortalité. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, elle est actuellement la 4^{ème} cause de mortalité dans le monde, et devrait en être la 3^{ème} cause d'ici 2020 (1,2). Elle est globalement responsable de 3 millions de décès par an dans le monde (3). En France, elle concerne environ 10% de la population adulte d'âge moyen (4). En 2015, le nombre de séjours hospitaliers pour exacerbation de BPCO se situait entre 100 000 et 150 000 selon l'indicateur utilisé (5), avec un coût moyen d'environ 3600 euros par hospitalisation en 2012 (6).

Son principal facteur de risque est le tabagisme (7), tous les types de tabac étant incriminés. La marijuana aurait un effet synergique avec celui de la fumée de cigarette (8). L'exposition à des aéro-contaminants d'origine professionnelle (9) et la pollution (10) peuvent aussi être incriminés dans le développement de la maladie. Certains individus, parfois jeunes adultes, ont par ailleurs une prédisposition plus importante à développer la maladie du fait de facteurs génétiques, dont le mieux documenté est le déficit en alpha-1 antitrypsine (11), ou de facteurs modifiant le développement pulmonaire pendant la grossesse ou la petite enfance (12,13).

C. Physiopathologie de l'atteinte des voies aériennes et de l'emphysème

L'inhalation de particules toxiques, comme la fumée de cigarette, engendre une réaction inflammatoire du poumon. Certains mécanismes, non complètement connus, entraînent une amplification anormale de cette inflammation chez certains patients, qui contribue à la pathogénèse de la BPCO (14).

L'inflammation chronique est responsable d'une part d'une destruction du parenchyme (entraînant l'emphysème) et d'autre part d'un déséquilibre dans les mécanismes normaux de réparation et de défense de l'organisme (entraînant une obstruction irréversible des petites voies aériennes). L'association de ces deux mécanismes, qui coexistent dans des proportions différentes d'un individu à l'autre, est responsable de la limitation du débit aérien, caractéristique de la BPCO (15). L'emphysème y participe par la perte de l'élasticité pulmonaire. L'atteinte des petites voies aériennes y contribue par plusieurs mécanismes intriqués : l'épaississement pariétal, l'hypertrophie et la contraction des muscles lisses des voies aériennes entraînant un rétrécissement luminal, la sécrétion de mucus responsable d'une occlusion luminale et d'une altération de la tension de surface des voies aériennes prédisposant à leur collapsus expiratoire.

En 2011, l'équipe de McDonough et coll. a démontré en utilisant un microscanner que les sténoses bronchiolaires précèderaient la destruction emphysémateuse du parenchyme (16).

L'obstruction des voies aériennes distales entraîne un piégeage gazeux progressif à l'expiration, responsable d'une hyperinflation du poumon. Il en résulte une diminution de la capacité inspiratoire, qui est le mécanisme principal de la dyspnée d'effort (17).

La destruction parenchymateuse a également pour conséquence une diminution des échanges gazeux, entraînant une hypoxémie et une hypercapnie.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) peut compliquer l'évolution de la BPCO, dont le mécanisme principal est la vasoconstriction hypoxique des artérioles pulmonaires induisant des phénomènes de remodelage vasculaire pulmonaire (18).

D. Signes cliniques

Dans sa forme typique, la BPCO se manifeste par une dyspnée progressive initialement d'effort puis de repos, et par une toux chronique productive ou non.

Historiquement, deux présentations cliniques caricaturales étaient décrites :

- Le patient « blue boater » en surcharge pondéral, cyanosé, présentant une bronchite chronique, définie par une toux productive quotidienne 3 mois par an pendant au moins 2 années consécutives. Ce phénotype était associé à des lésions d'emphysème centrolobulaire.
- Le patient « pink puffer » : cachexique, rosé, très dyspnéique et peu bronchitique.
 Ce phénotype était associé à des lésions d'emphysème panlobulaire.

En réalité, les présentations cliniques sont plurielles.

Les symptômes sont souvent sous-estimés par les patients.

La BPCO engendre un handicap respiratoire, avec réduction des activités quotidiennes et altération de la qualité de vie (19).

Les patients atteints de BPCO présentent fréquemment d'autres maladies chroniques (20) qui aggravent la morbidité et la mortalité de la maladie :

- affections cardio-vasculaires (21) dont l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies,
 la fibrillation auriculaire, l'hypertension artérielle (HTA), l'artériopathie oblitérante
 des membres inférieurs ;
- diabète/syndrome métabolique (22) ;
- dénutrition (23), déconditionnement musculaire, ostéoporose (24) ;
- pneumopathie interstitielle diffuse (25);
- reflux gastro-œsophagien (26) ;
- anxiété/dépression (27) ;
- cancer broncho-pulmonaire (28).

E. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

Le diagnostic de certitude de BPCO repose sur la spirométrie avec mesure du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) avant et après administration de bronchodilatateurs (BD) (29). La BPCO est définie par un trouble ventilatoire obstructif (TVO), caractérisé par un rapport VEMS/CVF < 70%, non complètement réversible après BD (30).

Les patients sont classés selon 4 stades de sévérité en fonction du VEMS, selon les critères GOLD (« Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease »).

Tableau 1. Classification GOLD de la BPCO selon la sévérité de l'obstruction bronchique. Le VEMS est exprimé en % de la valeur prédite (mesure après BD).

Sévérité	Définition
GOLD 1 : Obstruction bronchique légère	VEMS ≥ 80%
GOLD 2 : Obstruction bronchique modérée	VEMS 50-79%
GOLD 3 : Obstruction bronchique sévère	VEMS 30-49%
GOLD 4 : Obstruction bronchique très sévère	VEMS < 30%

La pléthysmographie permet de mesurer les volumes pulmonaires non mobilisables, en particulier le volume résiduel (VR) et la capacité pulmonaire totale (CPT). En cas d'augmentation du VR, avec un rapport VR/CPT élevé, on parle de distension pulmonaire, souvent associée au TVO dans la BPCO.

La destruction alvéolaire peut être évaluée par la mesure de la capacité de transfert de monoxyde de carbone (DLCO). Une valeur de DLCO est considérée comme pathologique lorsqu'elle est inférieure à 70% de la valeur prédite.

F. Traitements de la BPCO

L'arrêt total et définitif du tabac est la seule mesure susceptible d'interrompre la progression de la maladie. Le sevrage est favorisé par l'utilisation de dérivés nicotiniques (31,32). Les lois anti-tabac ainsi que le développement des consultations de tabacologie ont contribué à améliorer le taux d'abstinence (33,34). L'efficacité et la sécurité de la cigarette électronique comme moyen d'aide au sevrage est incertaine et controversée actuellement (35).

Le traitement de fond de la BPCO repose sur les bronchodilatateurs de longue durée d'action par voie inhalée (bêta2 agonistes et anticholinergiques), associés ou non à des corticoïdes inhalés, avec une réévaluation régulière.

La vaccination grippale et anti-pneumococcique est recommandée (36,37).

La réhabilitation respiratoire fait partie intégrante du traitement (38).

En cas d'hypoxémie chronique de repos, l'oxygénothérapie au long cours améliore la survie (39).

La ventilation non invasive est utilisée dans l'hypercapnie sévère chronique ou en cas de syndrome d'apnée du sommeil associé (40).

La réduction de volume pulmonaire (chirurgicale ou endoscopique) est pratiquée dans des centres spécialisés, et permet la réduction de la distension et l'amélioration de la dyspnée (41,42).

La transplantation pulmonaire est le traitement de dernier recours chez des patients sélectionnés atteints de BPCO sévère (43).

En cas d'exacerbation, la prise en charge repose sur la recherche de la cause de l'exacerbation et de critères d'hospitalisation. En cas d'expectorations purulentes, une origine bactérienne est suspectée et un traitement antibiotique est instauré. Les autres traitements sont symptomatiques (bronchodilatateurs), auxquels on peut associer des corticoïdes oraux en cas de signes de gravité. Une oxygénothérapie peut être proposée pour maintenir une saturation en O2 entre 88 et 92%, voire une assistance ventilatoire mécanique en cas d'acidose respiratoire non compensée.

13

II. Imagerie de la BPCO

A. Place de l'imagerie dans la prise en charge de la BPCO

La radiographie thoracique a été remplacée par le scanner pour l'évaluation morphologique précise de la BPCO. Elle garde sa place comme examen de première intention lors du diagnostic pour exclure les diagnostics différentiels, ainsi que dans le suivi de l'emphysème et de ses complications.

Dépistage du cancer du poumon et de la BPCO

Le scanner thoracique est parfois réalisé suite à la radiographie compte tenu de la détection d'un nodule.

Il existe une association forte entre la BPCO et le cancer broncho-pulmonaire. L'emphysème et l'obstruction bronchique sont même considérés comme des facteurs de risque indépendant du cancer du poumon (44,45).

L'utilisation du scanner thoracique dans le dépistage précoce du cancer du poumon chez les fumeurs a fait l'objet de nombreuses études (46–48) dont une large étude en 2011 (« National Lung Screening Trial ») qui a démontré que la réalisation d'un scanner thoracique permettait la réduction relative de la mortalité par cancer du poumon de 20% par rapport à la radiographie de thorax (49), ces résultats ayant été confirmés dans des études plus récentes (50). Aux Etats-Unis, l' « US Preventive Services Task Force » a recommandé en 2014 la réalisation d'un scanner thoracique annuel de dépistage chez les patients fumeurs à plus de 30 paquets-années (actif ou sevré depuis moins de 15 ans), âgés de 55 à 80 ans (51). Les acteurs européens attendent de leur côté les résultats finaux de l'étude NELSON (52–54) coordonnée par des équipes belges et hollandaises au cours de laquelle 7557 participants ont bénéficié d'un scanner de dépistage « baseline ». Les réserves actuelles à la généralisation du dépistage concernent le risque de sur-diagnostic, et le caractère invasif des éventuelles ponctions trans-thoraciques pour nodules bénins. Bien que le but premier était l'amélioration de la survie après cancer du poumon, ces études ont fourni des résultats intéressants concernant la prévalence de la BPCO chez les patients fumeurs à haut-risque. A partir de la population de la « National Lung Screening Trial », sur 18 674 patients, il a été montré que 35% avaient une obstruction bronchique, dont 70% n'avaient pas de BPCO connue (55).

De plus, des lésions d'emphysème peuvent être observées au scanner chez des fumeurs ou anciens fumeurs sans TVO non réversible selon les critères spirométriques, mais ayant des symptômes de BPCO (56). Dans une étude par Omori et coll. (57) portant sur 615 patients ayant bénéficié d'un scanner de dépistage du cancer du poumon, dont 380 fumeurs actifs, 116 patients avaient des lésions d'emphysème, et 91 (78%) de ces patients avaient une spirométrie normale. Le scanner est donc une méthode plus sensible que les EFR pour la détection de l'emphysème. Cependant on lui reproche l'absence de reproductibilité et de nombreuses discordances inter-observateurs, notamment concernant la quantification des lésions, limitant actuellement son impact dans la prise en charge.

Actuellement, le dépistage de la BPCO repose sur l'examen clinique et les EFR. La réalisation d'un scanner thoracique n'est pas recommandée par la stratégie de la GOLD dans cette indication. Cependant, bien qu'il ne soit pas organisé, le dépistage TDM de la BPCO est entré dans les mœurs et est régulièrement réalisé en routine clinique.

Phénotypage de la BPCO

Deux patients ayant un stade GOLD identique peuvent avoir des présentations morphologiques différentes au scanner thoracique (58,59). Pour une altération fonctionnelle équivalente, certains patients présenteront des lésions d'emphysème extensives, tandis que d'autres auront une atteinte prédominante des voies aériennes, sans ou avec très peu d'emphysème.

Le scanner thoracique est l'examen de choix pour la caractérisation morphologique de la BPCO, autrement appelée son **phénotypage**.

Les différents phénotypes de BPCO peuvent avoir des impacts physiopathologiques différents. Par exemple, il a été démontré que les lésions d'emphysème centrolobulaire étaient associées à un tabagisme plus important que les autres formes d'emphysème. De même, l'emphysème panlobulaire chez les fumeurs est associé à une diminution de l'indice de masse corporelle (IMC) (60). L'épaisseur des parois bronchiques et l'étendue de l'emphysème évaluées par des méthodes quantitatives au scanner sont des déterminants indépendants du degré d'obstruction des voies aériennes aux EFR (61) et du risque d'exacerbations de BPCO (62). La mesure quantitative de l'emphysème est un facteur prédictif indépendant de mortalité chez les patients BPCO (63). L'évaluation quantitative du piégeage expiratoire est un facteur prédictif émergent de la sévérité de l'obstruction aérienne dans la BPCO (61).

Outre les lésions d'emphysème et l'épaississement des bronches, le scanner permet de rechercher les lésions associées au tabagisme, comprenant les atteintes interstitielles pulmonaires, l'atteinte de la trachée et des voies aériennes proximales, les bronchectasies et l'élargissement de l'artère pulmonaire. Ces pathologies concomitantes sont fréquentes et grèvent le pronostic de la maladie. Leur diagnostic n'est d'ailleurs pas toujours aisé chez ces patients présentant déjà un handicap respiratoire avec une dyspnée, une altération de la capacité fonctionnelle et des paramètres spirométriques.

Bilan pré-thérapeutique

Le scanner est indispensable dans le bilan pré-thérapeutique d'une chirurgie de réduction de volume pulmonaire pour évaluer la distribution de l'emphysème et sélectionner les patients ayant une distribution hétérogène prédominant aux lobes supérieurs (41). Le scanner permet aussi d'identifier les formes bulleuses pouvant bénéficier d'une résection de bulles. De nouvelles techniques non chirurgicales de réduction de volume pulmonaire (en particulier par valves endobronchiques) sont en cours de développement, pour lesquelles le scanner permet de rechercher la présence de scissures incomplètes, favorisant la ventilation collatérale interlobaire, cause d'échec de la procédure (42).

Le scanner fait également partie du bilan de routine avant transplantation pulmonaire, à la recherche de variantes anatomiques à risque, pour la planification de la procédure.

Détection des comorbidités

Le scanner thoracique peut enfin avoir un intérêt dans la détection de plusieurs comorbidités fréquemment associées à la BPCO.

Les maladies cardio-vasculaires sont fréquentes chez les patients BPCO avec un impact pronostic important (21,64) :

- La prévalence de l'insuffisance cardiaque chez les patients BPCO varie de 20 à 70%. Les exacerbations de BPCO sont d'ailleurs fréquemment associées à une décompensation cardiaque pouvant entraîner une surmortalité au cours de l'hospitalisation. Les signes TDM de décompensation cardiaque aigüe ne doivent pas être négligés chez ces patients.
- Les patients BPCO sont également plus à risque de coronaropathies. Le score calcique coronaire a été reconnu comme facteur de risque d'évènement coronarien (65). Heuvelmans et coll. soulèvent l'intérêt d'un scanner thoracique low-dose sans injection dans le dépistage groupé du cancer broncho-pulmonaire, de la BPCO et des maladies cardio-vasculaires avec le score calcique (« the Big-3 ») (66). Ces trois affections étant parmi les principales causes de décès dans le monde.

L'ostéoporose est une comorbidité majeure de la BPCO, fréquemment sousdiagnostiquée (24). L'association avec les traitements corticoïdes inhalés n'a pas été clairement identifiée, mais l'utilisation répétée de corticoïdes systémiques au cours des exacerbations augmente le risque d'ostéoporose et doit être évitée dans la mesure du possible. La diminution de la densité minérale osseuse et les fractures vertébrales, qui sont associées à la BPCO (67), peuvent être détectées sur un scanner et doivent conduire à la réalisation d'une ostéodensitométrie.

La sarcopénie avec diminution de l'IMC est retrouvée chez certains patients, entraînant un déconditionnement à l'effort. La diminution de la trophicité musculaire peut être recherchée sur le scanner thoracique (68).

B. Radiographie thoracique

La radiographie est réputée normale chez 20 à 40% des patients BPCO, en particulier chez les patients de phénotype plus bronchitique (69,70).

L'emphysème va se traduire en radiographie par une diminution du diamètre des vaisseaux pulmonaires aux sommets des poumons (signe direct) (71). Les signes indirects d'emphysème vont être les signes de distension pulmonaire (également appelés signes d'hyperinflation) : aplatissement et abaissement des coupoles diaphragmatiques, ouverture des angles costo-phréniques, microcardie, augmentation de l'espace clair rétrosternal, augmentation du diamètre thoracique antéro-postérieur (72,73).

Les bulles sont spécifiques de l'emphysème, mais elles sont rares (73). L'apparition d'un niveau hydro-aérique au sein d'une bulle ou son comblement complet est un signe d'infection ou d'hémorragie (74).

Le rétrécissement du diamètre transversal du segment thoracique de la trachée et des bronches souches, associé à une augmentation de son diamètre sagittal (appelée déformation en fourreau de sabre) est également très spécifique (spécificité : 95%), mais à nouveau peu sensible (sensibilité : ~20%) (75).

Les signes radiographiques d'épaississement des parois bronchiques sont discrets et peu spécifiques, et se traduisent par des images en anneaux ou images en rails. Ils confèrent un aspect sale aux poumons, qualifiés de « dirty lung » par les auteurs anglo-saxons (76,77).

En cas d'exacerbation, la radiographie permet d'éliminer la présence d'un pneumothorax (favorisé par la présence de bulle) ou d'un foyer de pneumopathie.



Figure 1. Radiographie thoracique debout de face (incidence postéro-antérieure) chez un patient atteint BPCO, montrant une raréfaction vasculaire au niveau de l'apex gauche et des signes de distension thoracique : aplatissement des coupoles diaphragmatiques et amincissement de la silhouette cardiaque. A noter la volumineuse masse partiellement excavée de l'apex droit à contact pleural, qui correspondait à un carcinome épidermoïde, associé à des lésions métastatiques ostéolytiques costales.

C. Scanner thoracique

La Fleishner Society a défini trois grandes catégories d'anomalies morphologiques à évaluer sur un examen tomodensitométrique chez un patient BPCO, permettant de définir des phénotypes de BPCO par analyse visuelle : l'emphysème, l'atteinte des voies aériennes et les signes associés (59). Ces anomalies sont détaillées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Classification des différents phénotypes de BPCO selon la Fleishner Society (59).

Emphysema*

- 1. Centrilobular Emphysema: the dominant pattern should be scored
 - a. Trace Centrilobular Emphysema (CLE): minimal centrilobular lucencies, occupying < 0.5% of a lung zone.
 - **b. Mild CLE:** scattered centrilobular lucencies, usually separated by large regions of normal lung, involving an estimated 0.5-5% of a lung zone.
 - c. Moderate CLE: many well-defined centrilobular lucencies, occupying more than 5% of any lung zone.
 - d. Confluent CLE: coalescent centrilobular or lobular lucencies, including multiple regions of lucencies that span several secondary pulmonary lobules, but not involving extensive hyperexpansion of secondary pulmonary lobules or distortion of pulmonary architecture.
 - e. Advanced Destructive Emphysema (ADE): panlobular lucencies, with hyperexpansion of secondary pulmonary lobules and distortion of pulmonary architecture.
- 2. Panlobular Emphysema

Associated with A1AT Deficiency: most commonly, a lower lobe predominant pattern involving generalized destruction of all acini more or less equally.

- 3. Paraseptal Emphysema
 - a. Mild Paraseptal Emphysema (PSE): small (≤1 cm), well-demarcated rounded juxtapleural lucencies, aligned in a row along a pleural margin, sometimes including along an interlobar fissure, and sometimes including a few small rounded lucencies immedi ately central to the juxtapleural lucencies.
 - **b.** Substantial Paraseptal Emphysema: mainly large (>1 cm diameter) juxtapleural cyst-like lucencies or bullae, involving more than the lung apices, aligned in a row along a pleural margin, and sometimes including adjacent to an interlobar fissure.

Airway Disease

Airway disease is commonly found with all forms of emphysema, but also commonly occurs in the absence of emphysema as a predominant expression of COPD.

- 1. Bronchial Disease: Thickening of walls of segmental and subsegmental airways.
- 2. Small Airway Disease (SAD): Inflammatory SAD can be directly identified on CT scan by the presence of peripheral centrilobular micronodular opacities. Obstructive SAD is identified by gas trapping on expiratory CT, or FEV1/FVC ratio < 0.7, in the absence of significant emphysema.</p>

Associated Features

- 1. Large Airway Disease: Tracheobronchomalacia, saber sheath trachea, tracheobronchial outpouching/diverticula.
- 2. Interstitial Lung Abnormality: Patchy ground glass abnormality, mild subpleural reticular abnormality.
- 3. Pulmonary Arterial Enlargement: Enlargement of the pulmonary artery, suggesting pulmonary hypertension, occurs in advanced COPD, and a ratio of the pulmonary artery diameter to the aorta diameter >1 has been associated with increased risk of COPD exacerbation.
- 4. Bronchiectasis

1. Technique

La technique appropriée pour l'évaluation de la BPCO doit permettre l'analyse visuelle de l'emphysème, des voies aériennes, ainsi que des autres complications pulmonaires potentielles du tabac.

Une acquisition volumique en coupes fines sans injection de produit de contraste est en général recommandée pour la caractérisation de la BPCO (78). Le scanner thoracique doit être étudié avec un fenêtrage adapté (niveau de -700 UH, avec une largeur de fenêtre de 1500 UH). Les reconstructions en projection d'intensité minimum (MinIP) permettent d'augmenter la sensibilité de détection des lésions d'emphysème (79).

L'acquisition doit être pratiquée en fin d'inspiration, éventuellement complétée par une acquisition en expiration afin de rechercher une atteinte obstructive des petites voies aériennes ou une trachéo-bronchomalacie. Le manipulateur en électroradiologie doit répéter les instructions de respiration avec le patient avant l'examen, encourageant une inspiration profonde complète jusqu'à la CPT pour l'acquisition en inspiration, et une expiration complète jusqu'au VR pour l'acquisition en expiration (80).

Un algorithme de reconstruction à haute résolution spatiale (« dur ») est préférable pour l'analyse visuelle des poumons, tandis qu'un algorithme de reconstruction plus lisse (« mou ») facilite l'analyse quantitative informatisée, en réduisant le bruit de l'image.

Le scanner doit être calibré de manière précise avec un fantôme TDM standardisé, pour assurer une qualité d'image reproductible. Cela permet de faciliter la comparaison de différents examens entre eux lors de la surveillance et est essentiel au développement de méthodes de quantification objective de l'emphysème ou de l'atteinte des voies aériennes (81).

La dose du scanner doit être adaptée en tenant compte de la balance entre l'irradiation et la qualité de l'image. Des scanners à doses réduites sont suffisants pour la caractérisation visuelle de la BPCO, ce qui est préconisé pour le dépistage du cancer du poumon (82). Une réduction de dose trop importante augmente le bruit, ce qui peut simuler des lésions d'emphysème et altérer les analyses quantitatives. La population de patients atteints de BPCO étant assez âgée, une irradiation modérée est acceptable.

21

Les progrès techniques concernant les détecteurs et les méthodes de reconstruction vont sans doute permettre de diminuer l'irradiation à l'avenir.

Les paramètres-types régulièrement utilisés dans les études sont les suivants : plus de 16 détecteurs ; 120 kV ; 40 à 200 mAs ; épaisseur de coupes de 0,625 à 1 mm ; tous les 0,5 à 0,9 mm ; pitch entre 1 et 1,4 et une collimation inférieure à 1 mm. Les acquisitions en expiration peuvent être réalisées à « basses doses » (i.e. moins de 50 mAs), ce qui est suffisant pour l'évaluation du trappage (83). Les algorithmes de reconstructions itératives doivent être évités, car leurs effets sur l'analyse visuelle et quantitative sont incertains (84).

2. Emphysème

Détection et classification visuelle de l'emphysème

L'emphysème est défini en anatomopathologie comme un élargissement anormal et permanent des espaces aériens distaux (au-delà des bronchioles terminales), avec destruction des parois alvéolaires, et sans fibrose (85).

L'emphysème peut être identifié visuellement au scanner par la présence de zones d'hypoatténuation, sans paroi visible (86).

L'emphysème est classé en trois sous-types anatomiques, en fonction de sa localisation au sein du lobule pulmonaire secondaire : centrolobulaire, paraseptal et panlobulaire (86).

Emphysème centrolobulaire. C'est la forme la plus fréquente d'emphysème lié au tabac. Il est caractérisé par la destruction des parois alvéolaires au centre du lobule pulmonaire secondaire entraînant une dilatation des bronchioles respiratoires et des alvéoles. Il prédomine dans les lobes supérieurs et apparait initialement sous la forme de petites hypodensités à limites nettes, sans paroi visible, de distribution non uniforme, qui deviennent confluentes lorsque la maladie progresse. La visibilité de l'artère centrolobulaire restante au centre de la zone hypodense permet de le différentier des kystes à parois fines.



Figure 2. Poumon fixé montrant des lésions d'emphysème centrolobulaires de distribution hétérogène. Sur la même pièce, on observe des destructions complètes de lobules pulmonaires secondaires (larges têtes de flèches), des destructions partielles (fines têtes de flèches) et des zones de poumon sain (flèches). La destruction est plus prononcée dans les zones supérieures et moyennes. (86).

Les recommandations de la Fleishner Society classent l'emphysème centrolobulaire en cinq catégories en fonction de l'étendue de la destruction parenchymateuse :

- *Traces d'emphysème.* Défini par les discrets espaces centrolobulaires hypodenses, occupant <0,5% d'une zone pulmonaire.
- *Emphysème minime*. Défini par des petits espaces centrolobulaires hypodenses, occupant 0,5-5% d'une zone pulmonaire.
- Emphysème modéré. Défini par de nombreuses clartés centrolobulaires bien délimitées, occupant >5% d'une zone pulmonaire.
- *Emphysème confluent.* Défini par des zones d'hypodensités centrolobulaires ou lobulaires coalescentes, traversant plusieurs lobules pulmonaires secondaires, sans hyperexpansion de ces lobules, ni distorsion importante de l'architecture pulmonaire.
- Emphysème destructif avancé. Défini par des hypodensités panlobulaires, avec hyperexpansion des lobules pulmonaires secondaires et distorsion de l'architecture pulmonaire.

Emphysème panlobulaire. Il est caractérisé par une topographie ubiquitaire au sein du lobule. Ce type d'emphysème est notamment associé au déficit en alpha-1 antitrypsine, se manifestant avec une sévérité plus marquée et à un âge de survenue plus précoce chez les fumeurs. Il peut également coexister avec l'emphysème centrolobulaire dans les formes sévères d'emphysème liées au tabac lorsque les zones de destruction deviennent confluentes. Il se traduit par une diminution globale de la densité du parenchyme pulmonaire, avec raréfaction et distorsion vasculaire dans les zones pathologiques (87). Il prédomine dans les lobes inférieurs en cas de déficit en alpha-1 antitrypsine et dans les lobes supérieurs et cas de forme liée au tabac.

Emphysème paraseptal. Il correspond à l'atteinte des alvéoles distales prédominant dans les régions sous-pleurales. Il peut être associé à de l'emphysème centrolobulaire, et est également lié au tabac. Il est caractérisé par des zones d'hypodensités bien définies, péribronchovasculaires et juxta-pleurales, alignées le long des plèvres médiastinales, costales et des scissures, séparées par des septums interlobulaires intacts, disposées en monocouche. En général, il prédomine dans les lobes supérieurs.

Il est classé en deux catégories par la Fleishner Society selon sa sévérité :

- Emphysème paraseptal minime. Défini par des petites hypodensités ≤1 cm. Il est relativement fréquent, même chez les non-fumeurs, et il est raisonnable de l'ignorer s'il y a moins de 4 à 5 lésions de moins d'1 cm situées aux apex pulmonaires.
- Emphysème paraseptal substantiel. Défini par des espaces volumineux >1 cm, étendus au-delà des apex.

On parle alors de bulles (cavités aériques de plus d'un centimètre de diamètre, limitées par une fine paroi, de moins d'un millimètre).



Figure 3. Coupe tomodensitométrique axiale centrée sur les lobes supérieurs, retrouvant des lésions d'emphysème panlobulaire à droite et de volumineuses bulles à gauche.



Figure 4. Coupe tomodensitométrique axiale centrée sur les lobes supérieurs, retrouvant des lésions d'emphysème paraseptal paramédiastinales gauches au contact de la crosse de l'aorte.

Le scanner thoracique est un outil validé pour différencier les sous-types d'emphysème et estimer leur sévérité par analyse visuelle (86,88).

Cependant sa quantification est fastidieuse pour le radiologue, avec l'inconvénient d'avoir une reproductibilité inter-observateur modérée (89–91) d'où le développement des approches quantitatives.



Figure 5. Coupes tomodensitométriques axiales illustrant les différents grades de sévérité de l'emphysème. (a) Scanner normal sans emphysème. (b) Traces d'emphysème centrolobulaire (cercle) intéressant <0,5% d'une zone parenchymateuse. (c) Emphysème minime (flèches), intéressant 0,5-5% d'une zone parenchymateuse. (e) Emphysème confluent. (f) Emphysème destructif avancé avec distorsion architecturale. (57)

Quantification TDM de l'emphysème

Dès la fin des années 70, il a été montré que les patients emphysémateux présentaient des densités parenchymateuses plus faibles que les sujets sains en TDM (92,93). Pour fournir des données quantitatives, Goddard et coll. ont développés un score visuel de l'emphysème en estimant sa sévérité sur des coupes TDM axiales (94). A partir de ces résultats, des programmes informatiques automatisés ont été mis au point afin de quantifier l'emphysème de manière objective.

Une imagerie TDM en coupe axiale est constituée d'une matrice qui est un tableau composé de n lignes et n colonnes définissant un nombre de carrés élémentaires ou pixels. Une image a toujours une certaine épaisseur, et chaque pixel à l'écran, représente donc une unité de volume élémentaire appelé voxel. En scanner, à chaque voxel de la matrice de reconstruction correspond un coefficient d'atténuation.

Des programmes informatiques ont été mis au point pour reconnaître la paroi thoracique et le médiastin sur l'image, permettant de délimiter les contours des poumons. Ils peuvent ensuite détecter automatiquement la densité de chaque voxel du parenchyme. En choisissant un seuil d'atténuation en dessous duquel on considère le poumon comme emphysémateux, le programme peut calculer le pourcentage d'hypo-atténuation parenchymateuse pulmonaire (« low-attenuation lung area » – %LAA).

En 1988, Müller et coll. (95) ont utilisé un tel programme de densitométrie, appelé Density Mask[®] (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), chez 28 patients avant chirurgie de cancer du poumon. Les coupes TDM centimétriques réalisées en inspiration profonde et après injection de produit de contraste iodé ont été comparées aux pièces anatomo-pathologiques correspondantes (*Figure 6*). Pour un seuil optimal de -910 UH, il existait une bonne corrélation entre cette méthode et l'analyse histologique, avec une meilleure reproductibilité inter et intra-observateur que l'analyse visuelle.

Plusieurs études ont ensuite été réalisées sur des scanners en coupes millimétriques retenant le seuil d'atténuation de -950 UH comme marqueur fiable d'emphysème, avec bonne corrélation aux données macroscopiques et microscopiques (96,97).

27

Ce seuil de -950 UH a finalement été communément adopté. On retient le diagnostic d'emphysème lorsque >6% des voxels sont inférieurs à -950 UH (59).



Figure 6. Illustration du programme Density Mask[®]. Image du haut : coupe axiale TDM montrant des lésions d'emphysème panlobulaire évolué du lobe supérieur gauche. Image du milieu : Density Mask détectant tous les voxels avec une atténuation inférieure à -910 UH dans le lobe supérieur gauche. Image du bas : pièce anatomopathologique correspondante, confirmant que le logiciel a déterminé avec précision l'étendue et la topographie de l'emphysème. (62)

Une autre méthode consiste à choisir un percentile (entre 1 et 18%) dans la courbe de distribution de l'atténuation et d'observer la valeur de densité en UH sous laquelle un pourcentage des voxels est distribué. Le seuil d'UH est d'autant plus bas que l'emphysème est sévère. Il a aussi été montré que cette méthode était fortement corrélée avec l'emphysème microscopique sur des spécimens histologiques (98). Le seuil de 15% a été retenu par plusieurs études dans le déficit en α 1-antitrypsine (99). Cette méthode parait moins intuitive que la précédente, qui permet de distinguer de manière plus franche la présence et l'absence d'emphysème.



Figure 7. Autre illustration d'une méthode de quantification densitométrique de l'emphysème. Reconstruction TDM en coupe coronale montrant en jaune les voxels de densité < -950 UH. (100)

Ces méthodes peuvent être sujettes à des variations qu'il faut essayer de limiter dans la mesure du possible. Les principales sources de variations comprennent la profondeur de l'inspiration, les paramètres techniques du scanner et le statut tabagique :

- Madani et coll. ont montré que les mesures de l'emphysème changeaient de façon significative lorsque les scanners étaient obtenues à 100%, 90%, 80%, 70% et 50% de la capacité vitale (101). Cependant, la variation entre 100 % et 90 % de la CVF était relativement faible. Il est important que le manipulateur encourage soigneusement le patient pour obtenir une capacité pulmonaire totale.

 Madani et coll. ont également montré dans une autre étude que le %LAA diminuait avec l'augmentation de l'épaisseur des coupes et du courant du tube (102). Boedeker et coll. ont montré que les différences d'algorithme de reconstruction ont un effet important sur la mesure des zones à faible atténuation (103). La variation importante des mesures de l'emphysème par TDM en fonction de facteurs techniques souligne l'importance d'utiliser une technique d'acquisition normalisée. L'utilisation de la même technique est particulièrement importante dans les études longitudinales.

- Plusieurs auteurs ont montré que les fumeurs actifs semblent avoir des niveaux d'emphysème inférieurs à ceux des anciens fumeurs (104,105). Plus intrigant encore, l'étendue de l'"emphysème" semble augmenter assez rapidement après l'arrêt du tabac, ce qui reflète une baisse de l'atténuation pulmonaire (106,107). On présume que cet effet est dû à une augmentation des cellules immunitaires induites par l'inflammation dans les poumons des fumeurs actifs, ce qui entraîne une augmentation de la densité pulmonaire, masquant les zones d'emphysème. Par conséquent, le statut tabagique doit toujours être pris en compte lors de l'évaluation de la gravité de l'emphysème par TDM quantitative.

La plupart des méthodes quantitatives actuellement disponibles permettent de diviser chaque poumon en zones supérieure, moyenne et inférieure. Les rapports entre les %LAA des différentes zones peuvent être calculés. Des méthodes plus récentes peuvent également segmenter les différents lobes pulmonaires pour calculer leurs volumes et la distribution des zones de faible atténuation en leur sein.

Les méthodes objectives de mesure automatique sont donc plus précises et plus reproductibles que l'analyse visuelle pour la détection et la quantification de l'emphysème, cependant elles ne permettent pas de différencier les différents sous-types d'emphysème.

30

3. Atteinte des voies aériennes

Le scanner est un bon outil non invasif pour l'évaluation de l'atteinte des voies aériennes proximales et distales dans la BPCO (108).

Atteinte bronchique

L'atteinte bronchique est caractérisée par un **épaississement des parois bronchiques** (segmentaires et sous-segmentaires). Ce signe est fréquemment observé chez les patients fumeurs (109,110). Il est associé aux symptômes de bronchite chronique, et est corrélé au VEMS (111). Cependant il n'est pas spécifique de la BPCO et peut être observé dans d'autres circonstances chez des sujets fumeurs ou non.

Il peut être identifié au scanner par analyse visuelle comme une augmentation de l'épaisseur relative des parois bronchiques par rapport à la lumière bronchique et à l'artère pulmonaire adjacente. Cependant son analyse est subjective et associée à une importante variabilité inter-observateur (112).



Figure 8. Coupes tomodensitométriques axiales centrées sur les lobes inférieurs. a) scanner normal. b) épaississement pariétal des bronches segmentaires chez un patient atteint de BPCO.

De la même manière que pour l'évaluation de l'emphysème, des techniques quantitatives de mesure des voies aériennes ont été développées. Une méthode développée par Nakano et coll. (113) consistait à utiliser la bronche B1 (apicale) du lobe supérieur droit sur des coupes TDM axiales, cette bronche étant habituellement coupée transversalement et facilement identifiable. Ensuite, un logiciel de contourage semi-automatique identifiait la lumière de la bronche en utilisant un seuil d'atténuation inférieur à -500 UH (114), et calculait automatiquement la surface de la lumière bronchique et l'épaisseur pariétale bronchique. Cette méthode permettait une analyse plus objective que l'étude visuelle. Nakano et coll. ont ensuite démontré que la mesure des voies aériennes de diamètre proximal et intermédiaire par scanner était le reflet de la dimension des petites voies aériennes, responsables de l'obstruction dans la BPCO (115).



Figure 9. Méthode d'analyse quantitative des voies aériennes. A) A partir d'une coupe TDM contenant la bronche apicale du lobe supérieur droit, B) l'algorithme définit la surface de la lumière bronchique C) et l'épaisseur pariétale. (113)

D'autres algorithmes ont depuis été développés, permettant de reconstruire l'arbre trachéo-bronchique en 3D jusqu'aux bronches de 5^{ème} ou 6^{ème} génération. A partir de ces reconstructions, de multiples mesures peuvent être estimées incluant l'épaisseur pariétale bronchique, la surface pariétale, la surface luminale, la surface totale de la bronche, le périmètre interne, le pourcentage d'épaississement pariétal.

Tous ces éléments font du scanner un bon outil théorique pour l'évaluation morphologique des parois bronchiques. Cependant la reproductibilité et l'interprétation de ces mesures restent incertaines, remettant en cause son utilité actuelle dans la BPCO.

Atteinte des petites voies aériennes

Les petites voies aériennes sont principalement en cause dans l'obstruction aérienne chez les patients BPCO.

Atteinte inflammatoire des petites voies aériennes.

Les petites voies aériennes sont trop fines pour être directement visibles en scanner avec la résolution actuelle. L'évaluation de leur atteinte nécessite une connaissance de l'anatomie lobulaire. Chez les sujets normaux, seule une fine opacité punctiforme ou linéaire est visible au centre du lobule, correspondant à l'artère centrolobulaire.

En cas d'inflammation des petites voies aériennes, l'atteinte va prédominer au niveau des structures centrolobulaires, apparaissant en scanner sous forme de nodules flous centrolobulaires en verre dépoli, plus marqués dans les lobes supérieurs. Ces lésions sont corrélées avec l'inflammation bronchiolaire et la présence de macrophages intra-alvéolaires, et correspondent aux lésions de **bronchiolite respiratoire ou « respiratory bronchiolitis » (RB)** (116).

Les signes de poumon du fumeur sont en général réversibles avec l'arrêt du tabac, mais les nodules centrolobulaires ont tendance à augmenter et à évoluer vers des lésions d'emphysème en l'absence de sevrage (117). La présence d'emphysème et de lésions en verre dépoli est corrélée avec une dégradation plus rapide du TVO en EFR (117).

Le scanner est donc un outil non invasif d'évaluation des lésions inflammatoires des petites voies aériennes qui pourraient être des lésions précurseur d'emphysème.

Atteinte obstructive des petites voies aériennes.

Le **piégeage expiratoire** est un signe indirect d'atteinte obstructive des petites voies aériennes, fréquemment retrouvé chez les patients fumeurs (118). Chez un sujet sain, la densité du parenchyme pulmonaire augmente de manière homogène sur un scanner réalisé en expiration. Le piégeage correspond à des zones de parenchyme pulmonaire épargnées par cette augmentation de l'atténuation, restant hypodenses sur les coupes expirées, de disposition éparse ou diffuse. Des méthodes quantitatives de mesure du piégeage ont été développées, permettant d'établir une forte corrélation avec les données des EFR (119). Le principe est le même que pour les méthodes de quantification de l'emphysème et repose sur la densité des voxels sur un scanner en expiration évaluée par un logiciel automatique. Le piégeage est retenu pour une densité inférieure à -856 UH par voxel. Des techniques combinant les mesures en inspiration et expiration ont ensuite été développées pour exclure les voxels emphysémateux, sources de biais dans les mesures.

4. Atteintes associées

Atteinte interstitielle pulmonaire

Environ 10% des patients fumeurs développent des anomalies interstitielles pulmonaires, qualifiées de « intersitial lung abnormalities » dans la littérature anglo-saxonne (25), avec des lésions fibrosantes chez 2% des patients. La présence de ces atteintes interstitielles semble fortement corrélée à une exposition intense à la fumée de tabac.

Les pathologies interstitielles liées au tabac associent à des degrés variables des lésions de bronchiolite respiratoire et des lésions interstitielles pulmonaires. En 2013, l'American Thoracic Society et l'European Respiratory Society (ATS-ERS) ont définis deux différentes entités : la bronchiolite respiratoire associée à une pneumopathie interstitielle et la pneumopathie interstitielle desquamative (120).

Bronchiolite respiratoire associée à une pneumopathie interstitielle ou « Respiratorybronchiolitis-associated interstitial lung disease » (RB-ILD). Elle correspond à la même entité histologique que la bronchiolite respiratoire. Elle s'en distingue sur le plan clinique par l'apparition de symptômes respiratoires (toux chronique, dyspnée d'effort) ou par un discret syndrome restrictif aux EFR. En scanner, elle se manifeste de la même manière, sous forme de nodules centrolobulaires, d'intensité plus marquée que dans la RB. Pneumopathie interstitielle desquamative ou « Desquamative interstitial pneumonia » (DIP). Elle est caractérisée en histologie par une accumulation diffuse et extensive de macrophages intra-alvéolaires (contrairement à l'atteinte bronchiolocentrée de la RB), associée à un épaississement des septums interlobulaires. En scanner, elle se présente essentiellement sous forme de zones de verre dépoli étendues, prédominant dans les bases, pouvant être associées à des images kystiques (parfois difficile à distinguer de la visibilité accrue de l'emphysème centrolobulaire au sein du verre dépoli). Dans une minorité de cas, elle peut évoluer vers une fibrose pulmonaire avec apparition de bronchectasies par traction au sein du verre dépoli, réalisant un tableau de pneumopathie interstitielle non-spécifique ou « PINS ».

RB, RB-ILD et DIP sont les mêmes entités d'un large spectre commun de dommages pulmonaires secondaires à la cigarette (121).

Histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle dont la pathogénie semble être liée à une réponse immune anormale (avec prolifération de cellules de Langerhans) induite par des antigènes présents dans la fumée de cigarette. En scanner, les lésions prédominent dans les parties supérieures et moyenne des poumons, et épargnent les culs de sac costo-diaphragmatiques. La maladie se traduit à la phase précoce par des micronodules centrolobulaires à contours mal définis. Ces micronodules sont remplacés ou associés à des nodules, de contours parfois spiculés et pouvant s'excaver. La maladie évolue ensuite vers des kystes à parois épaisses, puis à parois fines. Les kystes sont de taille variable, de forme parfois irrégulière (ou « bizarre »). Ils peuvent se compliquer d'un pneumothorax, qui survient dans 25% des cas, et est une manifestation initiale fréquente de la maladie. L'évolution est variable et imprévisible. Dans 75% des cas, la maladie se stabilise ou régresse à l'arrêt du tabac.

Fibrose pulmonaire idiopathique. Les patients fumeurs de cigarette ont un risque significativement augmenté de fibrose pulmonaire idiopathique (122). Les signes TDM se traduisent par des réticulations, du rayon de miel associé à des bronchectasies par traction, et par une prédominance sous-pleurale et basale des lésions.

35

Fibrose pulmonaire combinée à l'emphysème. Certains patients présentent des lésions d'emphysème (volontiers paraseptal) dans les lobes supérieurs, combinées à des lésions fibrosantes pulmonaires (rayon de miel) dans les bases.

Pneumonie aiguë à éosinophiles. Celle-ci peut être déclenchée par l'inhalation de fumée de cigarette. Plusieurs cas de pneumonies aiguës à éosinophiles induites par le démarrage ou la reprise brutale du tabagisme ont été rapportés, et concernent surtout des patients jeunes. En scanner, elle se traduit par des plages de verre dépoli éparses, associées à un épaississement des septums interlobulaires et des épanchements pleuraux. Dans les formes sévères, on peut observer des condensations parenchymateuses aux bases. La réponse à la corticothérapie est excellente, avec une rémission complète obtenue en quelques semaines.

Atteinte de la trachée et des grosses bronches

Trachée en fourreau de sabre. Il s'agit du rétrécissement de la trachée dans le plan coronal, qui est mieux visible en scanner qu'en radiographie. Cette anomalie est caractéristique de la BPCO, et survient en général dans les formes les plus avancées de la maladie (75).



Figure 10. Coupe tomodensitométrique axiale centrée sur les lobes supérieurs. Déformation de la trachée en fourreau de sabre chez un patient atteint de BPCO présentant par ailleurs des lésions d'emphysème panlobulaire évolué.
Trachéo-bronchomalacie. Il s'agit d'une autre anomalie que l'on peut observer chez les patients BPCO. Elle est due à la destruction du cartilage de support des bronches et à une atrophie des fibres élastiques entraînant un collapsus expiratoire exagéré, facilement mis en évidence au scanner lors d'une manœuvre expiratoire forcée (123). Elle est caractérisée par une diminution de la surface de section de la lumière trachéale de plus de 50% sur les coupes expirées.

Adénolectasies. Elles correspondent à l'augmentation de taille des glandes trachéobronchiques, responsables d'images diverticulaires le long des parois des grosses bronches (bronches souches et lobaires surtout), leur donnant un aspect irrégulier.

L'atteinte des bronches les plus distales peut se manifester par des bronchiolectasies et des impactions mucoïdes.

Bronchectasies

Elles sont définies en scanner par l'augmentation relative du calibre de la lumière bronchique par rapport à l'artère pulmonaire adjacente, par l'absence de diminution de calibre progressif au cours des divisions et par la visualisation de bronches à moins de 1 cm de la plèvre (124). Elles peuvent être observées chez certains patients atteints de BPCO, et prédominent en général au niveau des lobes inférieurs.

Elles sont souvent le marqueur d'un syndrome obstructif sévère et de la survenue d'exacerbations (125), en particulier du fait de la plus forte prévalence des colonisations à certains germes pathologiques comme les Entérobactéries ou les Pseudomonas. Le scanner thoracique est la méthode de choix pour la détection des bronchectasies (126), ce qui peut directement impacter le traitement des exacerbations.

Elargissement de l'artère pulmonaire

La dilatation du tronc de l'artère pulmonaire, mesurée à l'aide du ratio artère pulmonaire/aorte (>1) est corrélée à la pression artérielle pulmonaire et à l'HTAP (127). Elle aurait un intérêt pronostique (augmentation du risque d'exacerbations) (128).

III. Intelligence artificielle

A. Historique et définitions

L'intelligence artificielle (IA) regroupe l'ensemble des sciences et des technologies permettant d'imiter, voire d'augmenter l'intelligence humaine. De nombreuses recherches se sont développées depuis le début des années 50, avec une succession de phases d'enthousiasme, stimulant une intense activité de recherche, et de phases d'hibernation ou « hivers de l'IA ». Le 11 mai 1997, « Deep Blue » devient le premier système informatique de jeu d'échecs à battre le champion du monde en titre, Garry Kasparov, marquant le début d'un engouement scientifique et médiatique sans précédent pour l'IA.

Le développement d'ordinateurs de plus en plus puissants ou « hardwares », a permis l'explosion de la puissance de calcul des machines. Avec l'avènement du « Big Data » dans les dix dernières années, l'IA a basculé du domaine de la science-fiction à un réel enjeu scientifique. Cette révolution récente a permis le développement d'un sous-domaine de l'IA appelé le « machine learning », apprentissage machine littéralement, ou apprentissage automatique, qui permet aux machines d'apprendre à réaliser une tâche à partir d'exemples sans avoir été explicitement programmées.

Le « deep learning » correspond à une spécialisation du « machine learning » qui utilise des réseaux de neurones artificiels, inspirés par les neurones du cerveau humain. Le terme « deep » (profond) fait référence à la disposition de ces neurones, connectés entre eux sur plusieurs couches, plus ou moins nombreuses, avec une architecture plus ou moins complexe.



Figure 11. Les différentes évolutions de l'IA.

B. Principes généraux du « machine learning »

Le « machine learning » repose sur la création d'algorithmes qui peuvent apprendre une tâche en étudiant des exemples, et l'appliquer à de nouvelles données en faisant une prédiction (129,130).

La reconnaissance d'image est un des grands domaines de développement de ces algorithmes, permettant par exemple l'identification d'un animal sur une photo (131). La tâche de l'algorithme consiste à prédire le **label** (chat) à partir des **données d'entrée** (image).

Il existe deux différentes approches : « machine learning » classique et « deep learning ».

« Machine learning » classique. Dans cette approche, les caractéristiques que le système utilise pour apprendre sont définies à l'avance. Pour l'exemple d'un chat, on va identifier les éléments discriminants qui peuvent servir à le reconnaître (forme des oreilles, forme du corps, queue, moustaches etc.) Ensuite, le but va être d'entraîner l'algorithme à utiliser les caractéristiques préalablement définies pour différencier une image contenant un chat d'une image sans chat. Cette méthode comporte des limites car il est difficile d'identifier de manière exhaustive les éléments discriminants pour arriver à la bonne réponse. En imagerie médicale, les caractéristiques fournies au programme peuvent être celles que le spécialiste radiologue apprend au cours de sa formation pour faire des diagnostics radiologiques (description d'une anomalie selon sa forme, ses contours, sa densité liquidienne ou graisseuse etc.), mais il peut aussi s'agir de caractéristiques quantitatives plus complexes, issues de la radiomique (détaillées partie E).

« Deep learning ». Dans ce cas, on laisse l'algorithme définir lui-même les caractéristiques qui vont lui permettre de faire la bonne prédiction. Cette approche est plus puissante que le « machine learning », mais elle nécessite beaucoup plus de données. Son inconvénient est la difficulté d'interprétation du résultat fourni par la machine, c'est le concept de la boîte noire (ou « black box »).

39

Il existe plusieurs catégories de méthodes d'apprentissage.

Apprentissage supervisé. C'est le cas le plus fréquent dans le domaine de la radiologie. Dans ce cas de figure, les données d'entrée sont labellisées, ce qui signifie que pour chaque image, la bonne réponse (dans notre exemple présence ou non d'un chat sur l'image) a été renseignée au préalable, en général par un expert humain.

Pendant une première **phase d'entrainement**, l'algorithme est soumis à une quantité importante de données labellisées permettant d'ajuster les paramètres du logiciel.

Au cours d'une deuxième **phase de test**, le but va être d'évaluer la capacité de généralisation du programme, c'est-à-dire sa capacité à émettre une prédiction sur des données nouvelles (sur des images qu'il n'a jamais vues).

Apprentissage non-supervisé. Ici, les labels ne sont pas donnés à l'algorithme. Le but de l'algorithme est de découvrir les caractéristiques cachées des données et de les séparer en différents groupes ou « clusters ».

Apprentissage par renforcement. Dans ce cas de figure, l'ordinateur pratique une tâche dans un environnement dynamique dans lequel il reçoit des retours positifs ou négatifs. Cette méthode est utilisée par exemple dans les modèles de jeu contre un adversaire.

L'une des causes d'échec d'un algorithme est l'« overfitting », ou sur-apprentissage. Cela survient lorsque l'algorithme a appris de manière trop précise les données fournies lors de la phase d'entrainement (par analogie, on pourrait dire qu'il les a appris par cœur, sans être capable d'en expliquer la règle sous-jacente permettant de prédire le label).

C. Réseaux de neurones artificiels

Les réseaux de neurones artificiels, ou « neural networks », sont inspirés de la manière dont les neurones humains traitent l'information. Ils sont constitués d'un large nombre d'éléments interconnectés, appelés **neurones**, reliés entre eux sur différentes couches. De manière schématique, comme les neurones humains, ils reçoivent plusieurs signaux d'entrée ou « **inputs** ». Ils comparent la somme résultante à une valeur seuil. Ils déclenchent ou non un signal de sortie ou « **output** » selon un mode binaire. La force de transmission d'un neurone à l'autre est quantifiée par son **poids**.



Figure 12. Comparaison de schémas d'un neurone biologique (a) et d'un neurone artificiel (b).

Les réseaux de neurones sont structurés avec une couche de neurones d'entrées, une ou plusieurs couches cachées et une ou plusieurs couches de sortie. Les modèles de « deep learning » sont caractérisés par la présence de plusieurs couches cachées, d'où leur caractère « profond ».



Figure 13. Schéma simplifié d'un réseau de neurone.

Dans le domaine de la reconnaissance d'image, les réseaux de neurones les plus utilisés sont les réseaux de neurones convolutifs, ou « Convolutional Neural Networks » (CNNs) qui utilisent des données d'entrée en deux ou trois dimensions.

D. Les données

Avant de commencer à entraîner un algorithme pour reconnaître une image, il faut passer un temps conséquent à collecter et labelliser des données.

Les performances d'un logiciel de « machine learning » vont logiquement dépendre de la quantité des données qui lui sont fournies. Pour augmenter le nombre de données, il existe des stratégies dites de « data augmentation ». Par exemple une même image peut en générer cinq autres en l'inversant, en modifiant ses contours, son contraste, ou en modifiant le bruit de l'image (Figure 14. Illustration d'une stratégie de « data augmentation » à partir d'une coupe axiale d'une IRM cérébrale en séquence T1. (132) Ces méthodes sont d'autant plus intéressantes qu'elles correspondent aux variations que l'on rencontre dans la vie réelle.



Figure 14. Illustration d'une stratégie de « data augmentation » à partir d'une coupe axiale d'une IRM cérébrale en séquence T1. (132)

La constitution de vastes bases de données de qualité constitue un enjeu essentiel du développement de techniques de « machine learning ». La base de données « ImageNet » est l'une des bases de données en libre accès la plus connue. Elle référence actuellement plus de 14 millions d'images, indexées dans environ 22 000 catégories (133).

« Big Data » ne veut pas seulement dire données en grandes quantités, en effet la qualité des données est également essentielle. En radiologie, la labellisation des données est laborieuse car elle doit être réalisée par un expert, contrairement à la reconnaissance classique d'images qui peut en général être labellisée par n'importe quel être humain. Cela nécessite un temps-médecin important et représente un facteur limitant à son développement.

Le « Crowds Cure Cancer » (134) correspond à une base de données constituée au cours du congrès de la société nord-américaine de radiologie (« Radiological Society of North America » – RSNA) de 2017 sur la base du volontariat de manière participative, où les radiologues du monde entier étaient invités à annoter des images radiologiques de cancers. Cela a permis de constituer une des plus vastes bases de données labellisées en libre-accès dans le domaine de l'imagerie oncologique.

Une autre solution consiste à extraire les données directement du compte-rendu radiologique. Des algorithmes de « machine learning » ont été développés dans ce but, utilisant ce qu'on appelle des techniques de traitement automatique du langage naturel (ou « Natural Langage Processing »). Mais cela implique un compte-rendu correct (sans erreur diagnostique) et contenant les données d'intérêt. Des progrès sont sans doute à réaliser à l'avenir dans l'homogénéisation des pratiques radiologiques avec une standardisation des termes radiologiques utilisés.

Par ailleurs, les données fournies doivent être variées et représentatives de la maladie en question dans la population cible, afin de ne pas introduire de biais. La diversité de la normalité des images doit également être prise en compte, les variantes de la normale étant extrêmement fréquentes sur ces examens. Les différentes techniques utilisées doivent être correctement représentées (qualité d'image, paramètres d'acquisition ou type de machine), afin de créer des modèles généralisables.

E. Radiomique

La radiomique est un nouveau domaine en plein développement qui consiste à extraire un grand nombre de données quantitatives exploitables à partir d'une image radiologique (scanner, IRM, TEP-scanner) (135,136). Ces données peuvent apporter une analyse plus puissante et plus détaillée que l'œil humain.

Dans la pratique, les caractéristiques "sémantiques" et "agnostiques" sont les deux types de caractéristiques extraites en radiomique à partir d'un volume d'intérêt.

Caractéristiques sémantiques. Ce sont celles qui sont couramment utilisées dans le lexique de radiologie. Pour une tumeur en cancérologie, elles concernent par exemple la taille, la forme, les contours, la vascularisation, le caractère nécrotique d'une lésion.

Caractéristiques agnostiques. Ce sont des descripteurs quantitatifs extraits mathématiquement d'une image qui tentent de saisir l'hétérogénéité des lésions. Elles ne font généralement pas partie du lexique des radiologues. On peut les diviser en descripteurs statistiques de premier ordre, de deuxième ordre ou de niveau supérieur :

- Les descripteurs statistiques de premier ordre décrivent la distribution des valeurs des voxels pris individuellement, sans prendre en compte leur distribution spatiale. Il s'agit généralement de méthodes basées sur des histogrammes et qui réduisent une région d'intérêt à des valeurs uniques pour la moyenne, la médiane, le maximum, le minimum et l'uniformité ou le caractère aléatoire (entropie) des intensités de l'image, ainsi que pour l'asymétrie et la planéité de l'histogramme des valeurs.

- Les descripteurs statistiques de deuxième ordre sont généralement décrits comme des caractéristiques de "texture" ; ils décrivent les relations statistiques entre des voxels ayant des valeurs de contraste similaires (ou dissemblables). Cette catégorie comprend les motifs binaires locaux (« local binary patterns » en anglais), qui sont des descripteurs de texture comparant le contraste d'un voxel avec celui des voxels voisins (137). L'analyse de texture a été décrite pour la première fois en 1973 par Haralick et coll. à partir de photographies ou d'images satellites (138).

- Les descripteurs statistiques d'ordre supérieur consistent à appliquer une grille sur l'image pour extraire des motifs répétitifs ou non répétitifs. Il s'agit notamment d'analyses fractales, dans lesquelles des motifs sont imposés à l'image et le nombre d'éléments de grille contenant des voxels d'une valeur spécifiée est calculé. On peut notamment évaluer des motifs de voxels dont l'intensité est supérieure à un seuil. En pratique, il existe de multiples variables qui peuvent être extraites par cette méthode, qui est trop élaborée pour le sujet que nous traitons.

Les données extraites sont ensuite placées dans des bases de données partagées et peuvent être explorées. Il s'agit du « data mining » qui fait référence au processus de découverte de modèles dans de grands ensembles de données. Ces données seules ou combinées à d'autres données non issues de la radiomique, peuvent servir de données d'entrée dans la mise au point de modèles de « machine learning », par apprentissage supervisé ou non supervisé.

L'oncologie est un des premiers domaines d'applications de la radiomique. La grande majorité des patients atteints d'un cancer bénéficient d'un examen radiologique, qui sera répété à de multiples reprises au cours du suivi, ce qui permet la constitution de bases de données conséquentes. Les caractéristiques extraites peuvent servir à prédire l'expression d'un gène ou une mutation par une tumeur, c'est ce qu'on appelle la radiogénomique. L'avantage notable de cette méthode réside dans la prise en compte de la tumeur dans sa globalité, ce qui diffère des schémas actuels où l'on raisonne à partir d'un échantillon de celle-ci, recueilli suite à un prélèvement. La plupart des tumeurs ont des caractéristiques phénotypiques et génétiques hétérogènes, qui sont amenées à évoluer au cours du temps. La radiomique peut donc constituer une avancée majeure dans leur caractérisation, et devenir un paramètre essentiel du diagnostic, du pronostic et de l'évaluation de la réponse thérapeutique (139,140).

La radiomique est potentiellement applicable à toutes les maladies, et dans notre cas à l'emphysème.



Figure 15. Les différentes étapes de la radiomique. I) Le processus commence par l'acquisition d'images de haute qualité. II) À partir de ces images, on peut identifier une région d'intérêt (ROI) qui contient soit la tumeur entière, soit des sous-régions (appelés habitats) à l'intérieur de la tumeur. III) Celles-ci sont segmentées et sont finalement rendues en trois dimensions (3D). IV) Des caractéristiques quantitatives sont extraites de ces volumes pour générer un rapport, qui est placé dans une base de données avec d'autres données, comme les données cliniques et génomiques. Ces données sont ensuite exploitées pour élaborer des modèles diagnostiques, prédictifs ou pronostiques. (135).

F. Applications du « machine learning »

L'assistant personnel intelligent (Apple Siri[®], Google Now[®]), la reconnaissance vocale et faciale, les voitures autonomes, les algorithmes de recommandation de produits (films sur Netflix[®], publicités ciblées sur internet), la détection de fraude, sont autant d'applications du « machine learning » qui font déjà partie de notre quotidien.

Le domaine de la santé n'est pas épargné, avec de nombreux algorithmes d'IA déjà distribués ou en cours de développement. La radiologie occupe une place centrale dans le parcours de soin. La numérisation des examens d'imagerie et le développement de systèmes d'archivage en imagerie médicale (« Picture archiving and communication system » - PACS) ont contribués à la croissance exponentielle des données d'imagerie. Dans le monde, sur la période 2000-2007, on estime à 3,6 milliards le nombre d'examens radiologiques ionisants (radiographies, scanners, examens de médecine nucléaire) réalisés par an (141), ce qui ne prend pas en compte les IRM. Par ailleurs, la radiologie est une spécialité médicale forgée par les innovations technologiques qui ont toujours été adoptées avec enthousiasme pour réinventer et améliorer l'imagerie médicale. Tous ces éléments expliquent que la radiologie soit un domaine de choix du développement du « machine learning » en santé (129).

De nombreux algorithmes d'IA sont mis au point spécialement pour la radiologie. Parfois, des algorithmes conçus dans d'autres domaines peuvent être utilisés en radiologie, c'est ce qu'on appelle le « Transfer Learning » ou apprentissage par transfert. L'intérêt est d'utiliser la robustesse de certains programmes développés par les géants de l'IA (Google[®], Facebook[®]) avec une quantité massive de données, et de les appliquer à certaines problématiques similaires, en ne modifiant que les dernières couches du réseau de neurones.

Les applications les plus répandues actuellement en imagerie médicale sont la détection des anomalies (« Computed-Aided Detection » – CADe), la caractérisation des anomalies détectées (« Computed-Aided Diagnosis » – CADx) et la segmentation d'organes (130).

Des algorithmes ont été développés dans de multiples applications :

- détection de nodules pulmonaires ou thyroïdiens (142,143) ;
- détection d'anomalies mettant en jeu le pronostic vital (pneumothorax, fractures, lacération d'organes, accidents vasculaires cérébraux) (144–147) pouvant permettre de prioriser des examens sur une « worklist » (ou flux de travail) ;
- dépistage du cancer du sein par mammographie (148) ;
- détermination de l'âge osseux (149) ;
- détection du cancer de prostate en IRM (150) ;
- calcul du score calcique coronaire (151);
- segmentation anatomique du cerveau, permettant par exemple une analyse précise des aires anatomiques concernées par une lésion tumorale (152).

Le « machine learning » peut également intervenir à toutes les étapes de la prise en charge d'un patient en radiologie.

Avant la réalisation de l'examen :

- identification des patients susceptibles de ne pas se présenter à leur rendez-vous
 (153) ;
- détection des facteurs de risque des patients pour l'imagerie (contre-indications, risques de complications) (154).

Au cours de la réalisation de l'examen :

- réduction et adaptation de la dose d'irradiation ;
- adaptation de la quantité de produit de contraste injectée ;
- adaptation automatique du protocole d'un examen en fonction des anomalies visibles (séquences en IRM) afin de réduire la durée des examens ;
- post-traitement (réduction du bruit et amélioration de la qualité de l'image (155), fusion d'images).

Enfin, des travaux sont en cours dans l'aide au raisonnement diagnostique (recherche d'images similaires dans une base données pour aider au diagnostic) et dans l'optimisation du compte-rendu d'imagerie (compte rendu standardisé extrait des annotations).

Il existe de nombreux autres exemples en cours de développement ou à développer dans le domaine de radiologie.

G. Enjeux pour le radiologue de demain

L'avènement de l'IA est controversé au sein de la communauté radiologique, et les avancées des modèles algorithmiques de « machine learning » sont parfois considérées avec une certaine perplexité.

L'un des facteurs qui limite son acceptation est la complexité mathématique des algorithmes, dont le fonctionnement est au-delà du champ de compétences et des capacités de compréhension des médecins. La réponse fournie par l'algorithme n'est pas issue d'un raisonnement logique avec un lien de causalité, et il peut exister des facteurs confondants (concept de « black box »). En cas de désaccord avec la prédiction d'un algorithme, comment savoir quels éléments sont entrés en jeu dans le processus de décision ?

L'IA présente néanmoins des atouts indéniables. Les ordinateurs peuvent effectuer des tâches répétitives en permanence sans fatigabilité, de manière plus reproductible et en quantité plus importante qu'un être humain. Le nombre d'examens de radiologie réalisés en France et dans le monde est en permanente augmentation, et ne s'accompagne pas d'une augmentation proportionnelle du nombre de médecins radiologues. Les algorithmes d'IA pourraient permettre au radiologue de passer moins de temps sur des tâches simples et stéréotypées, et lui dégager plus de temps pour raisonner sur des cas complexes ou pour interagir avec les patients. De plus, des algorithmes sont en développement pour maîtriser des tâches complexes, avec détection de différences imperceptibles par l'œil humain, pouvant apporter une véritable aide au diagnostic et au raisonnement radiologique. L'IA présente aussi un intérêt pour favoriser la recherche avec la création de vastes bases de données de qualité.

On estime que le travail du radiologue consiste à détecter environ 2613 signes radiologiques qui peuvent entrer dans le cadre de 23373 pathologies (selon le « GAMUTS In Radiology » de Reeder (156)). Or actuellement un algorithme peut être entraîné pour répondre à une question relative à une pathologie ou à un signe radiologique, ou à quelques-uns associés, ce qui illustre l'ampleur du travail à accomplir. Toutes ces nouvelles informations doivent être synthétisées et intégrées dans la prise en charge globale par le radiologue. La décision médicale et la responsabilité qui en découle ne peuvent pas être déshumanisées.

Ces éléments, au lieu de remplacer le radiologue, vont plutôt lui permettre d'améliorer ses compétences et son efficacité, afin de proposer une prise en charge optimale et personnalisée des patients. L'enjeu pour le radiologue du futur est donc d'accompagner cette révolution et d'être le garant de son utilisation raisonnée et de sa bonne application pratique, plutôt que d'en subir les conséquences par crainte de disparaitre.

PARTIE 2 : Etude Clinique

Détection et phénotypage TDM de l'emphysème par une nouvelle méthode de Machine Learning

I. Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une cause majeure de morbi-mortalité dans le monde (1,2). Elle est caractérisée par une limitation chronique des débits aériens causée par l'association d'une atteinte des voies aériennes (bronchite chronique) et d'une destruction parenchymateuse (emphysème).

Il s'agit d'une maladie hétérogène, dont la présentation clinique, physiologique et radiologique est variable (58,59). La fréquence des exacerbations, la cachexie, la rapidité du déclin de la fonction respiratoire, l'altération de la capacité à l'effort, la prédominance de lésions d'emphysème ou d'une atteinte des voies aériennes, constituent autant de variations phénotypiques, chacune ayant un impact pronostique propre. Le tabagisme est le facteur de risque commun chez les patients BPCO, mais les autres mécanismes déterminants de ces différences d'expression restent mal compris.

Les avancées techniques en tomodensitométrie (TDM) ont permis une meilleure caractérisation des changements structuraux induits par la BPCO. Le scanner thoracique est un très bon outil pour l'évaluation de l'atteinte des voies aériennes proximales et distales (108) ainsi que pour la détection et la caractérisation de l'emphysème par analyse visuelle (57,86,88), ces pathologies contribuant directement à l'obstruction bronchique. Le rôle émergent du scanner dans le dépistage du cancer du poumon chez les fumeurs (50,51) et son utilisation de plus en plus fréquente au cours de la prise en charge des patients, rend la standardisation des phénotypes de BPCO particulièrement importante.

Il existe différents sous-types d'emphysème visibles en scanner, présents en proportions différentes d'un patient à l'autre : centrolobulaire, paraseptal, panlobulaire ou bulleux. La limitation majeure de la description de l'emphysème par analyse visuelle est son importante variabilité inter-observateur (89).

Pour faire face à ce défi, des approches de quantification automatique de l'emphysème ont été développées, notamment avec une technique appelée Density Mask[®] (95). Cette technique est basée sur la détection de voxels dont la densité est inférieure au seuil de -950 Unité Hounsfield (UH), permettant de discriminer entre un tissu emphysémateux et un tissu non emphysémateux. Le pourcentage d'hypo-atténuation parenchymateuse pulmonaire calculé ou « low-attenuation lung area » inférieure à -950 UH (LAA950) présente une bonne corrélation avec les données macroscopiques et microscopiques (96,97). La méthode LAA950 peut être utilisée pour faire le diagnostic d'emphysème, en retenant le diagnostic lorsque >6% de voxels sont situés sous le seuil de -950 UH (59). Cependant, elle ne permet pas une caractérisation de l'emphysème selon ses différents sous-types ou selon sa distribution.

L'avènement récent de l'intelligence artificielle (IA), lié à l'augmentation de la puissance de calcul des machines et au « Big Data », offre des applications prometteuses dans de nombreux domaines, dont celui de la santé. Considéré comme une branche de l'IA, le « machine learning » ou apprentissage automatique, permet aux machines d'apprendre à réaliser une tâche à partir d'exemples sans avoir été explicitement programmées. La radiomique est un domaine en plein développement qui consiste à extraire un grand nombre de données quantitatives à partir d'une image radiologique, afin de créer de vastes bases de données (135). Le développement d'algorithmes de « machine learning », en association avec les bases de données issues de l'analyse de texture par radiomique, offre de nombreuses pistes de développement en radiologie (129,130,136).

L'objectif de notre travail a été d'évaluer une nouvelle méthode de « machine learning » dans la détection et la caractérisation de l'emphysème.

53

II. Matériels et Méthodes

A. Population

Pendant une période de 12 mois, 981 patients ont été inclus dans cette étude prospective, remplissant les critères d'inclusion suivants :

(1) patients adressés pour un scanner thoracique sans injection de produit de contraste ;

 (2) scanner thoracique indiqué pour : diagnostic ou suivi d'une maladie broncho-pulmonaire ou vasculaire, suspicion d'anomalie radiographique, évaluation morphologique de la BPCO, dépistage, surveillance de micronodules, scanner préopératoire avant chirurgie thoracique ;

(3) maladie sous-jacente : aucune, BPCO à différents degrés de sévérité, bronchite, asthme, cancer du poumon, tumeur maligne extra-thoracique, traumatisme, diverses pathologies ;

(4) exclusion des scanners thoraciques avec anomalies majeures liées à une autre pathologie, mais tolérance pour les anomalies mineures (micronodules indéterminés, atélectasies lamellaires).

B. Protocole d'acquisition

Tous les examens ont été réalisés sur un scanner de 3^{ème} génération, double source, avec une couverture de 2 x 192 coupes, à pitch élevé (i.e. pitch entre 2 et 3) et haute résolution temporelle (i.e 66 ms) (Somatom Force, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany). Les acquisitions ont été réalisées selon un mode double source – simple énergie, sans synchronisation à l'ECG, avec une acquisition dans le sens cranio-caudal en position allongée après inspiration profonde, sans injection de produit de contraste iodé.

C. Données concernant les patients et les paramètres TDM

Les informations relatives aux patients ont été recueillies à partir des informations fournies sur le bon de demande d'imagerie : âge, sexe, consommation tabagique (en paquets-années), exposition professionnelle, exposition environnementale, antécédent de maladie respiratoire, comorbidités associées, nombre de poumons utilisables pour l'analyse (poumon droit seul, poumon gauche seul, les deux), ainsi que l'indication de la réalisation de l'examen.

Pour chaque scanner, la qualité de l'image et de l'inspiration profonde a été notée. Les paramètres TDM (kV, mAS, pitch et PDL) ont été répertoriés.

D. Analyse visuelle

Deux lecteurs ont analysé les examens TDM de la population étudiée sur une console d'interprétation dédiée. Le premier lecteur était un interne de radiologie et le second lecteur était un radiologue sénior expérimenté en imagerie thoracique. La labellisation des données était faite par consensus.

Pour chaque patient, la présence et la sévérité de l'emphysème ont été évaluées par analyse visuelle, selon la classification de la Fleishner Society (157).

L'emphysème a été caractérisé en différents sous-types : centrolobulaire, panlobulaire, paraseptal. La présence de bulles et la distribution de l'emphysème ont été notées (lobes supérieurs, lobes inférieurs, lobes supérieurs et inférieurs).

Quand l'emphysème était présent, les patients étaient classés selon leur phénotype de BPCO : atteinte des voies aériennes prédominante, emphysème prédominant, mixte.

Les anomalies associées étaient spécifiées, notamment les micronodules indéterminés et les atélectasies lamellaires.

La présence et la sévérité de l'épaississement pariétal bronchique étaient évaluées (des bronches centrales aux bronches sous-segmentaires).

55

Les anomalies en lien avec l'atteinte des petites voies aériennes (au-delà des bronches soussegmentaires) étaient répertoriées :

(1) présence d'au moins une anomalie suggestive d'une atteinte des petites voies aériennes ;

(2) épaississement anormal des petites voies aériennes ;

(3) arbre en bourgeon ;

(4) micronodules flous ;

(5) bronchiolectasies;

(6) piégeage expiratoire.

La grille de lecture détaillée utilisée est présentée en Annexe 1.

E. Algorithme de « Machine Learning »

Le prototype de « machine learning » a été mis au point en deux grandes étapes.

La première étape, a consisté en une analyse de texture par radiomique avec extraction automatique de caractéristiques quantitatives de l'image TDM concernant le poumon, les bronches et les vaisseaux. Les données texturales générées ont ensuite été utilisées dans un outil appelé « heatmap tool » ou outil de cartographie thermique permettant de regrouper les patients ayant des données similaires en différents groupes ou « clusters ».

Au cours de la deuxième étape, les caractéristiques extraites ont été utilisées pour entraîner un modèle de « machine learning » par apprentissage supervisé, conjointement à la labellisation des images par les radiologues. Au cours de cette phase les paramètres du modèle ont été ajustés, lui permettant de donner une prédiction sur la présence ou l'absence d'emphysème et son phénotypage (en déterminant pour chaque type d'emphysème s'il est présent ou absent). La technique du « K-fold cross validation » a été utilisée pour la validation de l'algorithme, ce qui correspond à une méthode classiquement utilisée dans ce domaine (158). Cela consiste à prendre un sous-ensemble de données labellisées pour l'entraînement (90%) et à garder les données restantes (10%) pour la phase de test. Le but de la phase de test, qui intervient après la phase d'entraînement, étant d'évaluer la capacité de généralisation du programme, c'est-à-dire sa capacité à émettre une prédiction sur des données nouvelles. La procédure est répétée à 10 reprises en utilisant un découpage différent du jeu de données en sous-ensembles d'entraînement et de test, en gardant les mêmes proportions de répartition.

F. Analyse statistique

Pour la détection de l'emphysème, c'est-à-dire la discrimination entre présence et absence d'emphysème, les performances diagnostiques du prototype (sensibilité, spécificité) ont été comparées à la méthode de référence actuelle de détection automatique de l'emphysème (méthode LAA950), à l'aide d'un test de Mac Nemar. Le niveau de signification a été fixé à p<0,05.

La sensibilité du test mesure sa capacité à détecter correctement les patients atteints d'emphysème (c'est-à-dire à avoir le moins de faux-négatifs).

La spécificité du test mesure sa capacité à ne détecter que les patients atteints d'emphysème (c'est-à-dire à avoir le moins de faux-positifs).

Pour le phénotypage de l'emphysème, c'est-à-dire la distinction de chaque sous-type d'emphysème, l'algorithme a été comparé à la labellisation du radiologue par analyse visuelle, considéré comme le seul « Gold Standard » à l'heure actuelle.

G. Phase de validation interne

Nous avons enfin procédé à une étape de validation interne qualitative au cas par cas dans le but de prendre en main le logiciel dans des conditions réelles sur de nouveaux examens de patients inconnus de l'algorithme.

Vingt-huit examens supplémentaires ont été soumis au logiciel, sélectionnés selon les mêmes critères d'inclusion et réalisés sur le même scanner. Pour chaque cas, l'algorithme a émis une prédiction sur la présence ou l'absence d'emphysème et sur la présence ou l'absence de chaque sous-type d'emphysème. La réponse de l'algorithme se faisait sous la forme de réponse binaire (oui/non), avec un pourcentage de confiance dans le résultat fourni correspondant au degré de certitude du logiciel.

Chaque examen a ensuite été analysé en aveugle (sans la connaissance de la réponse fournie par l'algorithme) par deux radiologues (junior et sénior) selon la même grille de lecture, avec un accord par consensus.

A titre indicatif, les performances de l'algorithme ont été calculées (sensibilité et spécificité) pour la détection de l'emphysème, en prenant l'analyse visuelle du radiologue comme « Gold Standard ». Nous avons ensuite observé la concordance entre le logiciel et l'analyse visuelle du radiologue.



Figure 16. Exemple de réponse fournie par le logiciel pour un patient.

III. Résultats

A. Caractéristiques de la population

Sur les 981 inclus dans l'étude, 376 patients (38,3%) avaient des lésions d'emphysème et 605 patients (61,7%) n'avaient pas de lésion d'emphysème, selon l'analyse visuelle du radiologue.

B. Performances de l'algorithme pour la détection de l'emphysème

Les performances de l'algorithme pour la détection de tous les types d'emphysème en comparaison avec la méthode quantitative (LAA950) sont indiquées Figure 17.

Ensuite, la même comparaison a été effectuée pour chaque sous-type d'emphysème en ne gardant que les malades porteurs de ce sous-type, associé ou non avec un autre : centrolobulaire (Figure 18), paraseptal (Figure 19) et panlobulaire (Figure 20).



Figure 17. Comparaison entre l'algorithme et l'approche quantitative (LAA 950) pour la détection de l'emphysème sur tous les patients (n=981)



Figure 18. Comparaison entre l'algorithme et l'approche quantitative (LAA 950) entre une population avec emphysème centrolobulaire ou sans emphysème (n=919)



Figure 19. Comparaison entre l'algorithme et l'approche quantitative (LAA 950) entre une population avec emphysème paraseptal ou sans emphysème (n=847)



Figure 20. Comparaison entre l'algorithme et l'approche quantitative (LAA 950) entre une population avec emphysème panlobulaire ou sans emphysème (n=653)

C. Performances de l'algorithme pour le phénotypage de l'emphysème.

Tableau 3. Performances de l'algorithme pour le phénotypage des différents sous-types d'emphysème.

	Sensibilité	Spécificité
Emphysème centrolobulaire	0,806 IC (0,762-0,847)	0,848 IC (0,820-0,876)
Emphysème paraseptal	0,790 IC (0,738-0,838)	0,837 IC (0,809-0,864)
Emphysème panlobulaire	0,824 IC (0,727-0,909)	0,918 IC (0,900-0,935)

D. Phase de validation interne

Les caractéristiques des 28 patients sélectionnés pour la phase de validation interne sont résumées dans le Tableau 4. Sur les 28 patients, 13 patients avaient de l'emphysème (soit 46%) et 15 patients n'avaient pas d'emphysème (soit 54%) selon le radiologue, considéré comme le « Gold Standard ».

Tableau 4. Caractéristiques des patients utilisés pour la phase de validation interne.

*Les caractéristiques TDM renseignées correspondent au résultat de la labellisation par consensus des deux radiologues.

**Distribution de l'emphysème et phénotypes de BPCO déterminés sur les 13 patients présentant de l'emphysème.

Caractéristiques des patients

Population (28 patients)

Caractéristiques cliniques	
Âge moyen (années)	53
Sexe masculin	19 (67%)
Non-fumeurs	11 (39%)
Exposition professionnelle	4 (14%)
Exposition environnementale	0
Antécédent de maladie respiratoire	10 (35%)
Caractéristiques TDM*	
Epaississement des parois bronchiques	20 (71%)
Emphysème (tous types)	13 (46%)
Emphysème centrolobulaire	13 (46%)
Emphysème panlobulaire	9 (32%)
Emphysème paraseptal	10 (35%)
Bulles	6 (21%)
Distribution ^{**} Lobes supérieurs	5 (38%)
Distribution ^{**} <i>Lobes supérieurs et inférieurs</i>	8 (62%)
Phénotype de BPCO ^{**} Atteinte des voies aériennes prédominantes	6 (46%)
Phénotype de BPCO ^{**} Emphysème prédominant	4 (31%)
Phénotype de BPCO ^{**} <i>Mixte</i>	3 (23%)

Le Tableau 5 résume les performances diagnostiques de l'algorithme calculées à titre indicatif sur notre échantillon.

Tableau 5. Performances de l'algorithme pour la détection de l'emphysème sur les 28 patients. E+ : présence d'emphysème selon le radiologue ; E- : absence d'emphysème selon le radiologue ; T+ : présence d'emphysème selon l'algorithme ; T- : absence d'emphysème selon l'algorithme.

		Radiologue	
		E +	E -
Algorithme	T+	12	3
	Τ-	1	12

Sensibilité = 92,3% Spécificité = 80% Valeur Prédictive Positive = 80% Valeur Prédictive Négative = 92,3%

Dans 24 cas sur 28 (86%), il existait une concordance entre l'algorithme et le radiologue :

- Dans 12 cas il s'agissait d'une concordance sur la présence d'emphysème. Le pourcentage de confiance moyen de l'algorithme était de 81% (51-99%).
- Dans les 12 autres cas, il existait une concordance sur l'absence d'emphysème. Le pourcentage de confiance moyen de l'algorithme était de 73% (52-87%).

Dans 4 cas sur 28 (14%), il existait une discordance entre l'algorithme et le radiologue :

- Dans 1 cas sur les 4, le radiologue retrouvait des minimes lésions d'emphysème centrolobulaires et paraseptal, qui n'étaient pas détectés par le logiciel (illustrée Figure 21). L'algorithme avait chez ce patient un faible niveau de certitude (pourcentage de confiance = 52%).
- Les trois autres cas étaient des faux-positifs (emphysème détecté par l'algorithme, non confirmé par le radiologue). Il n'y avait pas d'explication évidente aux erreurs du logiciel à la lecture des images TDM des patients concernés. Chez ces patients l'algorithme fournissait un pourcentage de confiance moyen de 63% (57-75%).



Figure 21. Cas discordant : faux-négatif de l'algorithme, qui n'a pas détecté les minimes lésions d'emphysème détectées par le radiologue.

Coupes axiales TDM de gauche à droite : minimes lésions d'emphysème paraseptal du poumon droit, mieux visibles en reconstruction MinIP, minimes lésions d'emphysème centrolobulaires du poumon gauche, mieux visibles en reconstruction MinIP.

IV. Discussion

Le scanner présente un rôle émergent dans le dépistage et la caractérisation des changements structuraux induits par la BPCO *in vivo* et de manière non invasive.

A. Méthode LAA950

Des techniques de mesure quantitative de l'emphysème ont été développées depuis de nombreuses années, avec la méthode « Density Mask » puis ses dérivées, calculant de manière automatique le pourcentage d'hypo-atténuation parenchymateuse pulmonaire. Les données histologiques macroscopiques et microscopiques considérées comme le « Gold Standard » ont permis de valider cette méthode dans la quantification de l'emphysème (96,97). Ces logiciels présentent une meilleure reproductibilité inter-observateur que l'analyse visuelle (90,91) et sont relativement simples à utiliser.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, ces méthodes peuvent être sujettes à des variations comprenant le volume pulmonaire, les paramètres techniques du scanner et le statut tabagique. Les mesures de l'emphysème changent de façon significative en fonction du volume pulmonaire dépendant du degré d'inspiration (101). Cette variation peut être limitée par un bon coaching du manipulateur en électroradiologie. L'épaisseur de coupes, le courant du tube et les algorithmes de reconstruction peuvent modifier les mesures (102,103), d'où l'importance d'utiliser une technique d'acquisition normalisée. Les mesures peuvent être sous-estimées chez les fumeurs actifs du fait d'une augmentation globale de l'atténuation du parenchyme pulmonaire chez ces patients (104–107).

La mesure de l'emphysème par la méthode LAA950 est par ailleurs bien corrélée à plusieurs paramètres cliniques et physiologiques. Il existe de fortes associations avec la perception d'une dyspnée, les tests cliniques fonctionnels (le test de marche de 6 minutes et le score BODE regroupant indice de masse corporelle, obstruction, dyspnée, capacité physique) et la sarcopénie (159–166). De multiples études ont également montré une corrélation avec l'obstruction des voies aériennes aux EFR (61,160,167–170).

Les données de quantification de l'emphysème sont corrélées à certains polymorphismes génétiques (171) ou à la présence de marqueurs de l'inflammation (172). La comparaison des données TDM avec les marqueurs de la maladie pourrait permettre une meilleure compréhension de la pathogénèse de la BPCO.

Enfin la quantité d'emphysème par la méthode LAA 950 est associée à des facteurs pronostiques majeurs comme la mortalité par BPCO (63,173–175). Une application potentiellement importante de l'imagerie par scanner consiste à suivre l'évolution de l'emphysème au cours du temps et à voir comment il contribue au déclin fonctionnel. Jusqu'à présent, la majorité de ces études ont été menées chez des patients atteints de déficit en alpha-1 antitrypsine et ont montré que les techniques densitométriques peuvent évaluer avec précision la progression de l'emphysème (176,177) et établir une corrélation avec le déclin de la fonction pulmonaire (99). De plus, les paramètres de densité pulmonaire en scanner sont plus sensibles à la détection de la progression de la maladie que la mesure traditionnelle de la fonction pulmonaire (178,179), et ont ainsi été acceptés comme critères d'évaluation principaux dans les études prospectives sur les effets du traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine.

Dans le cas de la BPCO, il a été démontré que les patients présentant des quantités plus élevées d'emphysème au scanner présentaient un déclin plus important du VEMS (167,180). La progression de l'emphysème par TDM est également associée à la fréquence des exacerbations et au statut tabagique (175,181–183). La plus vaste étude longitudinale réalisée à ce jour a analysé l'évolution au cours du temps des scanners de la cohorte « ECLIPSE » (184) pour déterminer une relation entre le déclin de la densité pulmonaire et les caractéristiques des patients. Il a été constaté que la densité pulmonaire et les zones de faible atténuation progressaient sur une base annuelle. Il y avait toutefois des variations significatives entre les sujets, et la corrélation avec la fonction pulmonaire aux EFR n'était pas convaincante.

Néanmoins, ces méthodes quantitatives ne permettent pas de différencier les soustypes d'emphysème et d'évaluer leur distribution. Or, cela peut avoir des implications importantes. L'emphysème n'affecte pas les poumons de façon uniforme. Comme nous l'avons déjà mentionné, il est important pour la pratique clinique de pouvoir sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une technique (chirurgicale ou non) de réduction du volume pulmonaire (41,42).

Des études ont montré un déclin accéléré de la fonction pulmonaire en fonction de la distribution de l'emphysème : homogène (181) ou prédominant dans les lobes supérieurs (180). Grâce aux progrès de l'analyse quantitative par TDM, il est possible d'évaluer la variation lobaire de la maladie et de distinguer des différences importantes dans la quantité d'emphysème entre les lobes (185). Les méthodes quantitatives actuelles reposent sur un seuil d'atténuation unique pour chaque pixel, ignorant ainsi toute interrelation entre les pixels. L'analyse de texture permet une représentation beaucoup plus riche qui prend également en compte la structure locale autour des pixels.

La BPCO est une maladie composite associant à des degrés variables des lésions d'emphysème et une atteinte des voies aériennes. La classification GOLD, basée sur des critères spirométriques, n'est pas un bon reflet de l'hétérogénéité de la maladie. Des progrès sont à faire dans la standardisation des phénotypes TDM de BPCO, avec une description plus précise de l'emphysème, mais également de l'atteinte des voies aériennes proximales et distales. Les techniques informatiques automatisées pourraient avoir un impact dans la recherche clinique, en sélectionnant les patients de manière plus précise pour les études et en favorisant la découverte de nouvelles thérapies ciblées par la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie. L'impact clinique de ces techniques n'est pas encore évident. Mais on pourrait imaginer à l'avenir l'utilisation du scanner comme biomarqueur de la maladie, servant d'outil clinique dans la stratification de la maladie selon sa sévérité et son pronostic, avec un impact dans la stratégie thérapeutique.

B. Détection et phénotypage de l'emphysème par notre méthode

Notre algorithme obtenait une bien meilleure sensibilité que la méthode LAA950 pour la détection de l'emphysème tous types confondus, et une spécificité semblable. La mauvaise sensibilité de la méthode LAA950 s'explique par le fait qu'elle ne détecte pas les lésions minimes d'emphysème intéressant moins de 6% des voxels du parenchyme pulmonaire, afin de limiter les faux positifs et donc d'assurer une bonne spécificité. Notre algorithme diagnostiquait les formes minimes, tout en gardant une bonne spécificité.

Les résultats étaient similaires pour l'emphysème centrolobulaire et paraseptal pour les mêmes raisons, ces deux sous-types étant parfois présents en faible quantité.

En revanche, la sensibilité de la méthode LAA950 était déjà très bonne pour la détection de l'emphysème panlobulaire. Les patients porteurs d'emphysème panlobulaire ont souvent des maladies évoluées avec un pourcentage de voxels pathologiques bien supérieur à 6%. Notre méthode obtenait des résultats de sensibilité similaire mais une spécificité légèrement supérieure.

Concernant le phénotypage de la BPCO en comparaison avec l'analyse visuelle du radiologue, les performances diagnostiques de notre algorithme sont bonnes, avec une sensibilité autour de 80% et une spécificité qui varie de 85 à 90% selon les formes d'emphysème. Ces résultats sont perfectibles, mais ils apportent des éléments prometteurs avant d'envisager leur utilisation future en routine clinique.

C. Autres techniques d'IA et emphysème

De multiples études de « machine learning » et d'analyse de texture ont été développées dans la BPCO, pour évaluer les lésions pulmonaires liées au tabac, y compris l'emphysème (186–189).

Ginsburg et coll. ont permis avec une telle approche de différencier des poumons de non-fumeurs, de poumons de fumeurs sans emphysème ou de fumeurs avec emphysème (190). Cela suggère que l'analyse de texture pourrait permettre d'identifier des lésions pulmonaires secondaires au tabac à la phase initiale, avant l'apparition de l'emphysème. Sorensen et coll. ont mis au point une méthode de classification de l'emphysème par analyse de texture permettant de différencier un tissu normal, d'un emphysème centrolobulaire ou d'un emphysème paraseptal avec une précision de 95,2% (191). La sévérité de l'emphysème évaluée par cette méthode était corrélée au TVO aux EFR. Cependant les ROIs étaient positionnées manuellement. L'annotation manuelle présente les mêmes limites que l'évaluation visuelle de l'emphysème sur un scanner. En outre, il est difficile de décrire avec précision les régions pathologiques, car elles peuvent être subtiles et diffuses, surtout au stade initial de la maladie.

La même équipe a ensuite développé une méthode entièrement automatique avec des ROIs positionnées de manière aléatoire dans le poumon (192). Ensuite un algorithme d'apprentissage supervisé utilisait des données labellisées à l'aide des données des EFR considérées comme le « Gold Standard » de la BPCO, s'affranchissant des limites de la labellisation visuelle. Cette méthode était là encore supérieure aux méthodes quantitatives classiques pour détecter l'emphysème et présentait une bonne reproductibilité.

L'inconvénient était l'échantillonnage au hasard des ROIs. Il est probable que les ROIs échantillonnées au hasard chez les sujets atteints de BPCO contenaient à la fois du tissu malade et du tissu sain. Certaines ROIs de tissus sains recevaient alors l'étiquette de lésions de BPCO. De plus, on sait que les EFR, altérées plus tardivement, ne permettent pas de détecter les formes précoces d'emphysème.

V. Conclusion

Le scanner joue un rôle de plus en plus important dans la prise en charge de la BPCO. Il peut aider au diagnostic de la maladie, renseigner sur d'éventuelles comorbidités fréquemment associées, en particulier participer au dépistage du cancer du poumon, et peut être utilisé pour planifier des interventions. Il est également capable de visualiser les principales manifestations pulmonaires et extra-pulmonaires de la maladie.

Le domaine de l'imagerie médicale n'est pas épargné par l'avènement récent de l'intelligence artificielle. Les analyses quantitatives, puis le développement plus récent de méthodes plus élaborées de « machine learning » ont montré des résultats prometteurs pour mesurer objectivement les anomalies lésionnelles de la BPCO, bon nombre d'entre elles étant associées aux marqueurs cliniques et physiologiques traditionnels de la maladie. Ces éléments font émerger le rôle du scanner comme potentiel biomarqueur de la maladie.

Notre méthode s'est montrée supérieure à la méthode quantitative de référence (LAA 950) pour détecter l'emphysème, et elle permet en plus de le caractériser avec de bons résultats. De nouvelles recherches sont nécessaires afin de l'étendre à la détection des autres caractéristiques de la BPCO, en particulier l'atteinte des voies aériennes proximales et distales. Cela serait d'autant plus intéressant que l'atteinte inflammatoire des petites voies aériennes est considérée comme une probable lésion précurseur de l'emphysème.

Le défi est désormais de savoir comment utiliser ces nouvelles informations. Ces techniques sont susceptibles d'être utilisées dans un premier temps comme outil de recherche pour comprendre l'hétérogénéité de la maladie en faisant émerger ses principaux phénotypes, et leurs mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Cette meilleure compréhension facilitera la sélection optimale des patients pour la mise en œuvre d'essais cliniques. L'application de ces approches à la pratique clinique pourra aider à orienter des stratégies de prises en charge individualisées et permettre d'améliorer le pronostic de la maladie.

Références bibliographiques

- World Health Organisation (WHO). Projections of mortality and causes of death, _2016 to 2060 [Internet] At http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/. Accessed 5 feb 2019.
- 2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD Reports 2019. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [Internet] https://goldcopd.org/gold-reports/. Accessed 4 feb 2019.
- 3. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 10 janv 2015;385(9963):117-71.
- Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, Ciuchete A, Clément G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011–2013. Respir Med. 1 déc 2015;109(12):1553-61.
- 5. Santé publique France. Broncho-pneumopathie chronique obstructive et insuffisance respiratoire chronique. [Internet] http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-insuffisance-respiratoire-chronique/Surveillance-epidemiologique-de-labroncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-de-l-insuffisance-respiratoire-chronique-en-France. Accessed 4 feb 2019.
- 6. Molinari N, Chanez P, Roche N, Ahmed E, Vachier I, Bourdin A. Rising total costs and mortality rates associated with admissions due to COPD exacerbations. Respir Res. 14 2016;17(1):149.
- 7. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med. 1 juill 2009;180(1):3-10.
- 8. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, FitzGerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. CMAJ Can Med Assoc J. 14 avr 2009;180(8):814-20.
- 9. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, McKenzie A, Stinson D, Lutz SM, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPDGene. Am J Respir Crit Care Med. 1 oct 2014;190(7):756-62.
- 10. Liu S, Zhou Y, Liu S, Chen X, Zou W, Zhao D, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. Thorax. 2017;72(9):788-95.
- 11. Stoller JK, Aboussouan LS. α1-antitrypsin deficiency. The Lancet. 25 juin 2005;365(9478):2225-36.
- 12. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. BMJ. 21 sept 1991;303(6804):671-5.
- 13. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. N Engl J Med. 12 mai 2016;374(19):1842-52.
- 14. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):16-27.
- 15. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of smallairway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 24 juin 2004;350(26):2645-53.
- McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 27 oct 2011;365(17):1567-75.
- 17. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam Y-M, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 15 mars 2008;177(6):622-9.
- 18. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc. sept 2014;23(133):350-5.
- 19. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K-C, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Chest. août 2011;140(2):331-42.
- 20. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest. oct 2005;128(4):2099-107.
- 21. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis. Lancet Respir Med. août 2015;3(8):631-9.
- 22. Cebron Lipovec N, Beijers RJHCG, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AMWJ. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. COPD. 2016;13(3):399-406.
- 23. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. J Cachexia Sarcopenia Muscle. sept 2010;1(1):1-5.

- 24. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease a population-based database study. Clin Respir J. janv 2010;4(1):22-9.
- 25. Jin GY, Lynch D, Chawla A, Garg K, Tammemagi MC, Sahin H, et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. Radiology. août 2013;268(2):563-71.
- 26. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, Washko GR, Martinez FJ, Silverman EK, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. Respir Res. 3 juin 2014;15:62.
- 27. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EFM, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. Am J Respir Crit Care Med. 1 mars 2011;183(5):604-11.
- 28. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 31 mars 2011;6(3):e17479.
- 29. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. août 2005;26(2):319-38.
- 30. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 1 nov 2005;26(5):948-68.
- Eerd EA van, Meer RM van der, Schayck OC van, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 [cité 7 févr 2019];(8). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010744.pub2/abstrac t
- 32. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update [Internet]. [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: https://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelinesrecommendations/tobacco/index.html
- 33. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, van Baarsel S, Clarke A, Doherty K, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. Cochrane Database Syst Rev. 4 févr 2016;2:CD005992.
- 34. Kottke TE, Battista RN, DeFriese GH, Brekke ML. Attributes of Successful Smoking Cessation Interventions in Medical Practice: A Meta-analysis of 39 Controlled Trials. JAMA. 20 mai 1988;259(19):2882-9.
- 35. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. févr 2016;4(2):116-28.

- 36. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. Chest. juin 2004;125(6):2011-20.
- 37. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 19 sept 2014;63(37):822-5.
- 38. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. Eur Respir J. 2016;47(5):1336-41.
- 39. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 19 oct 2005;(4):CD001744.
- 40. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1 août 2010;182(3):325-31.
- 41. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 22 mai 2003;348(21):2059-73.
- 42. Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos D-J. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. N Engl J Med. 10 déc 2015;373(24):2325-35.
- 43. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. Semin Respir Crit Care Med. août 2015;36(4):592-608.
- 44. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. Chest. déc 2007;132(6):1932-8.
- 45. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV1 decline to lung cancer risk. BMC Cancer. 27 oct 2012;12:498.
- 46. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes A-M, et al. Lung Cancer Screening with CT: Mayo Clinic Experience. Radiology. 1 mars 2003;226(3):756-61.
- 47. Wilson DO, Weissfeld JL, Fuhrman CR, Fisher SN, Balogh P, Landreneau RJ, et al. The Pittsburgh Lung Screening Study (PLuSS). Am J Respir Crit Care Med. 1 nov 2008;178(9):956-61.

- 48. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med. 26 oct 2006;355(17):1763-71.
- 49. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 4 août 2011;365(5):395-409.
- Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged Lung Cancer Screening Reduced 10-year Mortality in the MILD TrialNew Confirmation of Lung Cancer Screening Efficacy. Ann Oncol [Internet]. [cité 12 avr 2019]; Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/advancearticle/doi/10.1093/annonc/mdz117/5425325
- 51. Moyer VA. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 4 mars 2014;160(5):330-8.
- 52. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WPTM, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Riskbased selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). Int J Cancer. 15 févr 2007;120(4):868-74.
- 53. Walter JE, Heuvelmans MA, Haaf K ten, Vliegenthart R, Aalst CM van der, Yousaf-Khan U, et al. Persisting new nodules in incidence rounds of the NELSON CT lung cancer screening study. Thorax. 1 mars 2019;74(3):247-53.
- 54. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. Lancet Oncol. 1 déc 2017;18(12):e754-66.
- 55. Young RP, Hopkins RJ. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer screening. Transl Lung Cancer Res. juin 2018;7(3):347-60.
- 56. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, Golden JA, Müller NL. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. Radiology. mars 1992;182(3):817-21.
- 57. Omori H, Nakashima R, Otsuka N, Mishima Y, Tomiguchi S, Narimatsu A, et al. Emphysema detected by lung cancer screening with low-dose spiral CT: Prevalence, and correlation with smoking habits and pulmonary function in Japanese male subjects. Respirology. 1 mars 2006;11(2):205-10.
- 58. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, Bowler RP. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. COPD. déc 2007;4(4):355-84.
- 59. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor H-U, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. Radiology. 11 mai 2015;277(1):192-205.

- 60. Smith BM, Austin JHM, Newell JD, D'Souza BM, Rozenshtein A, Hoffman EA, et al. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study. Am J Med. janv 2014;127(1):94.e7-23.
- 61. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS, et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. AJR Am J Roentgenol. sept 2013;201(3):W460-470.
- 62. Han MK, Bartholmai B, Liu LX, Murray S, Curtis JL, Sciurba FC, et al. Clinical significance of radiologic characterizations in COPD. COPD. déc 2009;6(6):459-67.
- 63. Johannessen A, Skorge TD, Bottai M, Grydeland TB, Nilsen RM, Coxson H, et al. Mortality by level of emphysema and airway wall thickness. Am J Respir Crit Care Med. 15 mars 2013;187(6):602-8.
- 64. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. Transl Res J Lab Clin Med. oct 2013;162(4):237-51.
- 65. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med. 27 mars 2008;358(13):1336-45.
- 66. Heuvelmans MA, Vonder M, Rook M, Groen HJM, De Bock GH, Xie X, et al. Screening for Early Lung Cancer, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Cardiovascular Disease (the Big-3) Using Low-dose Chest Computed Tomography: Current Evidence and Technical Considerations. J Thorac Imaging. mai 2019;34(3):160-9.
- 67. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, Stinson DJ, Lynch DA, Bowler RP, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk. Ann Am Thorac Soc. mai 2015;12(5):648-56.
- 68. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 15 sept 2002;166(6):809-13.
- 69. Simon G, Galbraith H-JB. RADIOLOGY OF CHRONIC BRONCHITIS. The Lancet. 24 oct 1953;262(6791):850-2.
- 70. Pratt PC. Role of conventional chest radiography in diagnosis and exclusion of emphysema. Am J Med. mai 1987;82(5):998-1006.
- 71. Musk AW. Relation of pulmonary vessel size to transfer factor in subjects with airflow obstruction. AJR Am J Roentgenol. nov 1983;141(5):915-8.
- 72. Thurlbeck W, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. Am J Roentgenol. 1 mars 1978;130(3):429-40.

- 73. Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. Am J Roentgenol. 1 sept 1997;169(3):637-47.
- 74. Stark P, Gadziala N, Greene R. Fluid accumulation in preexisting pulmonary air spaces. AJR Am J Roentgenol. avr 1980;134(4):701-6.
- 75. Greene R. « Saber-sheath » trachea: relation to chronic obstructive pulmonary disease. Am J Roentgenol. 1 mars 1978;130(3):441-5.
- 76. Fraser RG, Fraser RS, Renner JW, Bernard C, Fitzgerald PJ. The Roentgenologic Diagnosis of Chronic Bronchitis: A Reassessment with Emphasis on Parahilar Bronchi Seen End-On. Radiology. 1 juill 1976;120(1):1-9.
- 77. Gückel C, Hansell DM. Imaging the 'Dirty lung' has high resolution computed tomography cleared the smoke? Clin Radiol. 1 oct 1998;53(10):717-22.
- 78. Mayo JR. CT evaluation of diffuse infiltrative lung disease: dose considerations and optimal technique. J Thorac Imaging. nov 2009;24(4):252-9.
- 79. Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, Copin MC, Wurtz A, Duhamel A. Sliding thin slab, minimum intensity projection technique in the diagnosis of emphysema: histopathologic-CT correlation. Radiology. sept 1996;200(3):665-71.
- 80. Bankier AA, O'Donnell CR, Boiselle PM. Quality Initiatives Respiratory Instructions for CT Examinations of the Lungs: A Hands-on Guide. RadioGraphics. 1 juill 2008;28(4):919-31.
- 81. Newell JD, Sieren J, Hoffman EA. Development of quantitative computed tomography lung protocols. J Thorac Imaging. sept 2013;28(5):266-71.
- 82. Ley-Zaporozhan J, Ley S, Krummenauer F, Ohno Y, Hatabu H, Kauczor H-U. Low dose multi-detector CT of the chest (iLEAD Study): visual ranking of different simulated mAs levels. Eur J Radiol. févr 2010;73(2):428-33.
- 83. Bankier AA, Schaefer-Prokop C, De Maertelaer V, Tack D, Jaksch P, Klepetko W, et al. Air trapping: comparison of standard-dose and simulated low-dose thin-section CT techniques. Radiology. mars 2007;242(3):898-906.
- 84. Mets OM, Willemink MJ, de Kort FPL, Mol CP, Leiner T, Oudkerk M, et al. The effect of iterative reconstruction on computed tomography assessment of emphysema, air trapping and airway dimensions. Eur Radiol. oct 2012;22(10):2103-9.
- 85. Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The Definition of Emphysema. Am Rev Respir Dis. 1 juill 1985;132(1):182-5.
- 86. Foster WL, Gimenez EI, Roubidoux MA, Sherrier RH, Shannon RH, Roggli VL, et al. The emphysemas: radiologic-pathologic correlations. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. mars 1993;13(2):311-28.
- 87. Guest PJ, Hansell DM. High resolution computed tomography (HRCT) in emphysema associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. Clin Radiol. avr 1992;45(4):260-6.

- 88. Bergin C, Müller N, Nichols DM, Lillington G, Hogg JC, Mullen B, et al. The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. Am Rev Respir Dis. avr 1986;133(4):541-6.
- 89. Hersh CP, Washko GR, Jacobson FL, Gill R, Estepar RSJ, Reilly JJ, et al. Interobserver variability in the determination of upper lobe-predominant emphysema. Chest. févr 2007;131(2):424-31.
- 90. Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. Radiology. juin 1999;211(3):851-8.
- 91. Cavigli E, Camiciottoli G, Diciotti S, Orlandi I, Spinelli C, Meoni E, et al. Whole-lung densitometry versus visual assessment of emphysema. Eur Radiol. juill 2009;19(7):1686-92.
- 92. Rosenblum LJ, Mauceri RA, Wellenstein DE, Bassano DA, Cohen WN, Heitzman ER. Computed tomography of the lung. Radiology. nov 1978;129(2):521-4.
- 93. Hayhurst MD, MacNee W, Flenley DC, Wright D, McLean A, Lamb D, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. Lancet Lond Engl. 11 août 1984;2(8398):320-2.
- 94. Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I. Computed tomography in pulmonary emphysema. Clin Radiol. juill 1982;33(4):379-87.
- 95. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. « Density mask ». An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. Chest. oct 1988;94(4):782-7.
- 96. Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. Am J Respir Crit Care Med. août 1995;152(2):653-7.
- 97. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. Am J Respir Crit Care Med. juill 1996;154(1):187-92.
- 98. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. Radiology. mars 2006;238(3):1036-43.
- 99. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax. juin 2006;61(6):485-90.
- 100. Ostridge K, Wilkinson TMA. Present and future utility of computed tomography scanning in the assessment and management of COPD. Eur Respir J. 1 juill 2016;48(1):216-28.

- 101. Madani A, Van Muylem A, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: effect of lung volume on objective quantification at thin-section CT. Radiology. oct 2010;257(1):260-8.
- 102. Madani A, De Maertelaer V, Zanen J, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness at multidetector CT quantification--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. Radiology. avr 2007;243(1):250-7.
- 103. Boedeker KL, McNitt-Gray MF, Rogers SR, Truong DA, Brown MS, Gjertson DW, et al. Emphysema: effect of reconstruction algorithm on CT imaging measures. Radiology. juill 2004;232(1):295-301.
- 104. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Pillai SG, Sharma S, Eide GE, et al. Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking. Eur Respir J. oct 2009;34(4):858-65.
- 105. Camiciottoli G, Cavigli E, Grassi L, Diciotti S, Orlandi I, Zappa M, et al. Prevalence and correlates of pulmonary emphysema in smokers and former smokers. A densitometric study of participants in the ITALUNG trial. Eur Radiol. janv 2009;19(1):58-66.
- 106. Ashraf H, Lo P, Shaker SB, de Bruijne M, Dirksen A, Tønnesen P, et al. Short-term effect of changes in smoking behaviour on emphysema quantification by CT. Thorax. janv 2011;66(1):55-60.
- 107. Shaker SB, Stavngaard T, Laursen LC, Stoel BC, Dirksen A. Rapid fall in lung density following smoking cessation in COPD. COPD. févr 2011;8(1):2-7.
- 108. Lynch DA. Imaging of small airways disease and chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med. mars 2008;29(1):165-79, vii.
- 109. Remy-Jardin M, Remy J, Boulenguez C, Sobaszek A, Edme JL, Furon D. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. Radiology. 1 janv 1993;186(1):107-15.
- 110. Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VAE, King TE, Lynch DA. Respiratory bronchiolitisassociated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr. févr 2002;26(1):13-20.
- 111. Aziz ZA, Wells AU, Desai SR, Ellis SM, Walker AE, MacDonald S, et al. Functional impairment in emphysema: contribution of airway abnormalities and distribution of parenchymal disease. AJR Am J Roentgenol. déc 2005;185(6):1509-15.
- 112. Bankier AA, Fleischmann D, De Maertelaer V, Kontrus M, Zontsich T, Hittmair K, et al. Subjective differentiation of normal and pathological bronchi on thin-section CT: impact of observer training. Eur Respir J. avr 1999;13(4):781-6.
- 113. Nakano Y, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K, Tsukino M, et al. Computed Tomographic Measurements of Airway Dimensions and Emphysema in Smokers. Am J Respir Crit Care Med. 1 sept 2000;162(3):1102-8.

- 114. McNitt-Gray MF, Goldin JG, Johnson TD, Tashkin DP, Aberle DR. Development and Testing of Image-Processing Methods for the Quantitative Assessment of Airway Hyperresponsiveness from High-Resolution CT Images. J Comput Assist Tomogr. déc 1997;21(6):939.
- 115. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. Am J Respir Crit Care Med. 15 janv 2005;171(2):142-6.
- 116. Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, Becette V, Edme JL. Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic-CT correlations. Radiology. mars 1993;186(3):643-51.
- 117. Remy-Jardin M, Edme J-L, Boulenguez C, Remy J, Mastora I, Sobaszek A. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. Radiology. janv 2002;222(1):261-70.
- 118. Eda S, Kubo K, Fujimoto K, Matsuzawa Y, Sekiguchi M, Sakai F. The relations between expiratory chest CT using helical CT and pulmonary function tests in emphysema. Am J Respir Crit Care Med. avr 1997;155(4):1290-4.
- 119. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Watanabe N, Nakajima Y. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. AJR Am J Roentgenol. mars 2008;190(3):762-9.
- 120. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 15 sept 2013;188(6):733-48.
- 121. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Müller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? AJR Am J Roentgenol. déc 1999;173(6):1617-22.
- 122. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? Proc Am Thorac Soc. juin 2006;3(4):293-8.
- 123. Gilkeson RC, Ciancibello LM, Hejal RB, Montenegro HD, Lange P. Tracheobronchomalacia: dynamic airway evaluation with multidetector CT. AJR Am J Roentgenol. janv 2001;176(1):205-10.
- 124. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. Radiology. 1 mars 2008;246(3):697-722.
- 125. Martínez-García M-A, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña J-J, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 15 avr 2013;187(8):823-31.

- 126. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax. août 2000;55(8):635-42.
- 127. Devaraj A, Wells AU, Meister MG, Corte TJ, Wort SJ, Hansell DM. Detection of pulmonary hypertension with multidetector CT and echocardiography alone and in combination. Radiology. févr 2010;254(2):609-16.
- 128. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Mamary AJ, et al. Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD. N Engl J Med. 6 sept 2012;367(10):913-21.
- 129. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine Learning for Medical Imaging. RadioGraphics. 17 févr 2017;37(2):505-15.
- 130. Choy G, Khalilzadeh O, Michalski M, Do S, Samir AE, Pianykh OS, et al. Current Applications and Future Impact of Machine Learning in Radiology. Radiology. août 2018;288(2):318-28.
- 131. Li F-F. How we're teaching computers to understand pictures [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ted.com/talks/fei_fei_li_how_we_re_teaching_computers_to_understand __pictures
- 132. Rajchl M. An Introduction to Biomedical Image Analysis with TensorFlow and DLTK [Internet]. Medium. 2018 [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: https://medium.com/tensorflow/an-introduction-to-biomedical-image-analysis-withtensorflow-and-dltk-2c25304e7c13
- 133. ImageNet [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: http://www.image-net.org/
- 134. Crowds Cure Cancer [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: https://www.crowds-cure.org/
- 135. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 18 nov 2015;278(2):563-77.
- 136. Langs G, Röhrich S, Hofmanninger J, Prayer F, Pan J, Herold C, et al. Machine learning: from radiomics to discovery and routine. Radiol. nov 2018;58(Suppl 1):1-6.
- 137. Ojala T, Pietikainen M, Maenpaa T. Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell. juill 2002;24(7):971-87.
- 138. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. IEEE Trans Syst Man Cybern. nov 1973;SMC-3(6):610-21.
- 139. O'Connor JPB, Rose CJ, Waterton JC, Carano RAD, Parker GJM, Jackson A. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 janv 2015;21(2):249-57.

- 140. Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? Insights Imaging. 24 oct 2012;3(6):573-89.
- 141. Mettler FA, Bhargavan M, Faulkner K, Gilley DB, Gray JE, Ibbott GS, et al. Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources--1950-2007. Radiology. nov 2009;253(2):520-31.
- 142. Setio AAA, Ciompi F, Litjens G, Gerke P, Jacobs C, van Riel SJ, et al. Pulmonary Nodule Detection in CT Images: False Positive Reduction Using Multi-View Convolutional Networks. IEEE Trans Med Imaging. 2016;35(5):1160-9.
- 143. Chang Y, Paul AK, Kim N, Baek JH, Choi YJ, Ha EJ, et al. Computer-aided diagnosis for classifying benign versus malignant thyroid nodules based on ultrasound images: A comparison with radiologist-based assessments. Med Phys. 2016;43(1):554-67.
- 144. Do S, Salvaggio K, Gupta S, Kalra M, Ali NU, Pien H. Automated quantification of pneumothorax in CT. Comput Math Methods Med. 2012;2012:736320.
- 145. Burns JE, Yao J, Muñoz H, Summers RM. Automated Detection, Localization, and Classification of Traumatic Vertebral Body Fractures in the Thoracic and Lumbar Spine at CT. Radiology. janv 2016;278(1):64-73.
- 146. Reza Soroushmehr SM, Davuluri P, Molaei S, Hargraves RH, Tang Y, Cockrell CH, et al. Spleen Segmentation and Assessment in CT Images for Traumatic Abdominal Injuries. J Med Syst. sept 2015;39(9):87.
- 147. Herweh C, Ringleb PA, Rauch G, Gerry S, Behrens L, Möhlenbruch M, et al. Performance of e-ASPECTS software in comparison to that of stroke physicians on assessing CT scans of acute ischemic stroke patients. Int J Stroke Off J Int Stroke Soc. 2016;11(4):438-45.
- 148. Dromain C, Boyer B, Ferré R, Canale S, Delaloge S, Balleyguier C. Computed-aided diagnosis (CAD) in the detection of breast cancer. Eur J Radiol. mars 2013;82(3):417-23.
- 149. Lee H, Tajmir S, Lee J, Zissen M, Yeshiwas BA, Alkasab TK, et al. Fully Automated Deep Learning System for Bone Age Assessment. J Digit Imaging. août 2017;30(4):427-41.
- 150. Le MH, Chen J, Wang L, Wang Z, Liu W, Cheng K-TT, et al. Automated diagnosis of prostate cancer in multi-parametric MRI based on multimodal convolutional neural networks. Phys Med Biol. 24 juill 2017;62(16):6497-514.
- 151. Schuhbaeck A, Otaki Y, Achenbach S, Schneider C, Slomka P, Berman DS, et al. Coronary calcium scoring from contrast coronary CT angiography using a semiautomated standardized method. J Cardiovasc Comput Tomogr. oct 2015;9(5):446-53.
- 152. Akkus Z, Galimzianova A, Hoogi A, Rubin DL, Erickson BJ. Deep Learning for Brain MRI Segmentation: State of the Art and Future Directions. J Digit Imaging. août 2017;30(4):449-59.

- 153. Glover M, Daye D, Khalilzadeh O, Pianykh O, Rosenthal DI, Brink JA, et al. Socioeconomic and Demographic Predictors of Missed Opportunities to Provide Advanced Imaging Services. J Am Coll Radiol JACR. nov 2017;14(11):1403-11.
- 154. Marella WM, Sparnon E, Finley E. Screening Electronic Health Record-Related Patient Safety Reports Using Machine Learning. J Patient Saf. 2017;13(1):31-6.
- 155. Wolterink JM, Leiner T, Viergever MA, Isgum I. Generative Adversarial Networks for Noise Reduction in Low-Dose CT. IEEE Trans Med Imaging. 2017;36(12):2536-45.
- 156. GAMUTS [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: http://gamuts.isradiology.org/Gamuts.htm
- 157. Lynch DA, Moore CM, Wilson C, Nevrekar D, Jennermann T, Humphries SM, et al. CTbased Visual Classification of Emphysema: Association with Mortality in the COPDGene Study. Radiology. 2018;288(3):859-66.
- 158. Arlot S, Celisse A. A survey of cross-validation procedures for model selection. Stat Surv. 2010;4:40-79.
- 159. Lee YK, Oh Y-M, Lee J-H, Kim EK, Lee JH, Kim N, et al. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography. Lung. juin 2008;186(3):157-65.
- 160. Shaikh M, Sood RG, Sarkar M, Thakur V. Quantitative Computed Tomography (CT) Assessment of Emphysema in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and its Correlation with Age, Sex, Pulmonary Function Tests, BMI, Smoking, and Biomass Exposure. Pol J Radiol. 15 déc 2017;82:760-6.
- 161. Rambod M, Porszasz J, Make BJ, Crapo JD, Casaburi R, COPDGene Investigators. Sixminute walk distance predictors, including CT scan measures, in the COPDGene cohort. Chest. avr 2012;141(4):867-75.
- 162. Rutten EPA, Grydeland TB, Pillai SG, Wagers S, Dirksen A, Coxson HO, et al. Quantitative CT: Associations between Emphysema, Airway Wall Thickness and Body Composition in COPD. Pulm Med [Internet]. 2011 [cité 5 mai 2019];2011. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100107/
- 163. Camiciottoli G, Bigazzi F, Bartolucci M, Cestelli L, Paoletti M, Diciotti S, et al. BODEindex, modified BODE-index and ADO-score in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with COPD phenotypes and CT lung density changes. COPD. juin 2012;9(3):297-304.
- 164. Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, Muro S, Hirai T, Sato S, et al. Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. Thorax. janv 2009;64(1):20-5.

- 165. Diaz AA, Bartholmai B, San José Estépar R, Ross J, Matsuoka S, Yamashiro T, et al. Relationship of emphysema and airway disease assessed by CT to exercise capacity in COPD. Respir Med. août 2010;104(8):1145-51.
- 166. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, Eagan TML, Thorsen E, Pillai SG, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway wall thickness are related to respiratory symptoms. Am J Respir Crit Care Med. 15 févr 2010;181(4):353-9.
- 167. Mohamed Hoesein FAA, de Hoop B, Zanen P, Gietema H, Kruitwagen CLJJ, van Ginneken B, et al. CT-quantified emphysema in male heavy smokers: association with lung function decline. Thorax. sept 2011;66(9):782-7.
- 168. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. Eur Respir J. févr 1991;4(2):141-6.
- 169. Washko GR, Criner GJ, Mohsenifar Z, Sciurba FC, Sharafkhaneh A, Make BJ, et al. Computed tomographic-based quantification of emphysema and correlation to pulmonary function and mechanics. COPD. juin 2008;5(3):177-86.
- 170. Marsh S, Aldington S, Williams MV, Nowitz M, Kingzett-Taylor A, Weatherall M, et al. Physiological associations of computerized tomography lung density: a factor analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. juin 2006;1(2):181-7.
- 171. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Watanabe R, Shino Y, Shirasawa H, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism with low attenuation areas on high-resolution CT in patients with COPD. Chest. août 2002;122(2):416-20.
- 172. Miller M, Cho JY, Pham A, Friedman PJ, Ramsdell J, Broide DH. Persistent Airway Inflammation and Emphysema Progression on CT Scan in Ex-Smokers Observed for 4 Years. Chest. juin 2011;139(6):1380-7.
- 173. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, Yip R, Farooqi AO, McCauley DI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. Chest. mai 2012;141(5):1216-23.
- 174. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. Chest. sept 2010;138(3):635-40.
- 175. Jairam PM, van der Graaf Y, Lammers J-WJ, Mali WPTM, de Jong PA, PROVIDI Study group. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. Thorax. août 2015;70(8):725-31.
- 176. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. Am J Respir Crit Care Med. 15 nov 2001;164(10 Pt 1):1805-9.

- 177. Zagers H, Vrooman HA, Aarts NJ, Stolk J, Schultze Kool LJ, Dijkman JH, et al. Assessment of the progression of emphysema by quantitative analysis of spirometrically gated computed tomography images. Invest Radiol. déc 1996;31(12):761-7.
- 178. Stolk J, Putter H, Bakker EM, Shaker SB, Parr DG, Piitulainen E, et al. Progression parameters for emphysema: a clinical investigation. Respir Med. sept 2007;101(9):1924-30.
- 179. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. Am J Respir Crit Care Med. nov 1999;160(5 Pt 1):1468-72.
- 180. Mohamed Hoesein FAA, van Rikxoort E, van Ginneken B, de Jong PA, Prokop M, Lammers J-WJ, et al. Computed tomography-quantified emphysema distribution is associated with lung function decline. Eur Respir J. oct 2012;40(4):844-50.
- 181. Tanabe N, Muro S, Tanaka S, Sato S, Oguma T, Kiyokawa H, et al. Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 18 avr 2012;13:31.
- 182. Motegi T, Jones RC, Ishii T, Hattori K, Kusunoki Y, Furutate R, et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:259-71.
- 183. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. Radiology. oct 2011;261(1):274-82.
- 184. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. Lancet Respir Med. avr 2013;1(2):129-36.
- 185. Revel M-P, Faivre J-B, Remy-Jardin M, Deken V, Duhamel A, Marquette C-H, et al. Automated lobar quantification of emphysema in patients with severe COPD. Eur Radiol. déc 2008;18(12):2723-30.
- 186. Uppaluri R, Mitsa T, Sonka M, Hoffman EA, McLENNAN G. Quantification of Pulmonary Emphysema from Lung Computed Tomography Images. Am J Respir Crit Care Med. 1 juill 1997;156(1):248-54.
- 187. Castaldi PJ, San José Estépar R, Mendoza CS, Hersh CP, Laird N, Crapo JD, et al. Distinct quantitative computed tomography emphysema patterns are associated with physiology and function in smokers. Am J Respir Crit Care Med. 1 nov 2013;188(9):1083-90.
- 188. Mendoza CS, Washko GR, Ross JC, Diaz AA, Lynch DA, Crapo JD, et al. EMPHYSEMA QUANTIFICATION IN A MULTI-SCANNER HRCT COHORT USING LOCAL INTENSITY DISTRIBUTIONS. Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging. 2012;474-7.

- 189. Depeursinge A, Foncubierta–Rodriguez A, Van de Ville D, Müller H. Multiscale Lung Texture Signature Learning Using the Riesz Transform. In: Ayache N, Delingette H, Golland P, Mori K, éditeurs. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2012. Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 517-24. (Lecture Notes in Computer Science).
- 190. Ginsburg SB, Lynch DA, Bowler RP, Schroeder JD. Automated texture-based quantification of centrilobular nodularity and centrilobular emphysema in chest CT images. Acad Radiol. oct 2012;19(10):1241-51.
- 191. Sorensen L, Shaker SB, Bruijne M de. Quantitative Analysis of Pulmonary Emphysema Using Local Binary Patterns. IEEE Trans Med Imaging. févr 2010;29(2):559-69.
- 192. Sorensen L, Nielsen M, Lo P, Ashraf H, Pedersen JH, Bruijne M de. Texture-Based Analysis of COPD: A Data-Driven Approach. IEEE Trans Med Imaging. janv 2012;31(1):70-8.

Annexe 1. Grille de lecture

- 1. Patient-related information :
 - Name (full name and anonymized name)
 - Age
 - Sex: 1 (male)/ 2 (female)
 - Tobacco consumption (in pack-years)
 - Occupational exposure : 0 (no) / 1 (yes)
 - Environmental exposure: 0 (no) / 1 (yes)
 - Previous history of respiratory disease : 0 (no) / 1 (yes)
 - Underlying disease : 0 : absence / 1 (COPD alone) / 2 (COPD and mild additional features) / 3: presurgical staging of lung tumor (by definition, small lesion only) / 4 (bronchitis) / 5 (asthma) / 6 (lung tumor) / 7 (extra-thoracic malignancy) / 8 (trauma) / 9 (miscellaneous)
 - Lungs usable for texture analysis : 1 (right lung alone) / 2 (left lung alone) / 3 (both lungs)
 - Indication for chest CT examination : 1 (bronchopulmonary disease) / 2 (vascular disease) / 3 (suspicion of radiographic abnormality) / 4 (COPD morphological assessment) / 5 (screening) / 6 (follow-up of micronodules) / 7 (preoperative CT)
- 2. Scanning protocol :
 - CT type : 1 (Force) / 2 (Flash)
 - Acquisition protocol : 1 (single energy) / 2 (dual energy)
 - Injection: 0 (no) / 1 (yes)
 - Inspiratory scans : 1 (deep inspiration) / 2 (moderate-to-poor inspiration)
 - Expiratory scans: 0 (no) / 1 (yes)
 - Image quality : 1 (good) / 2 (moderate but interpretable) / 3 (not interpretable)
 - kV
 - mAS
 - Pitch
 - DLP
- 3. CT findings (analysis by radiologist) :

« B » refers to airways usually analyzable on CT sections (from central to subsegmental bronchi included)

- BW pres (=presence of bronchial wall thickening): 1= present 0= absent
- BW sev (=severity of BW thickening): 1=mild/moderate 3=marked

The following section is aimed at detecting abnormalities of small airways, beyond the subsegmental level (usually only detectable on the basis of the following CT features)

- SAD pres (=presence of at least one CT feature suggestive of SAD) 1= present 0= absent
- bW (=abnormal thickening of small airways): 1= present 0= absent
- tree-in-bud: 1= present 0= absent
- ill-defined MN (=ill-defined micronodules): 1= present 0= absent
- b DDB (=bronchiolectasis): 1= present 0= absent
- air trapping: 1= present 0= absent

Lesions of emphysema:

- Emphys pres (=presence of emphysematous changes): 1= present 0= absent
- Emphys sev (=severity of emphysematous changes): 1=mild 2=moderate 3=marked
- CL (=centrilobular emphysema): 1= present 0= absent
- PL (=panlobular emphysema): 1= present 0= absent
- PS (=paraseptal emphysema): 1= present 0= absent
- Bullae: 1= present 0= absent
- Distribution (=distribution of emphysematous changes): 1= upper lung zones 2= lower lung zones 3= none (present in upper and lower lung zones)

CT phenotypes of COPD: 1=airway disease predominant 2= emphysema predominant 3=mixed

Add abnorm: 1=well-defined micronodule, indeterminate 2= well-defined micronodule, benign 3= few linear atelectasis

- 4. Machine learning result :
 - BW pres (=presence of bronchial wall thickening): 1=present 0=absent
 - Emphys pres (=presence of emphysematous changes): 1= present 0= absent
 - CL (=centrilobular emphysema): 1= present 0= absent
 - PL (=panlobular emphysema): 1= present 0= absent
 - PS (=paraseptal emphysema): 1= present 0= absent
 - Bullae: 1= present 0= absent
 - Distribution (=distribution of emphysematous changes): 1= upper lung zones 2= lower lung zones 3= none (present in upper and lower lung zones)
 - CT phenotypes of COPD: 1=airway disease predominant 2= emphysema predominant 3=mixed

Serment d'Hippocrate

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Vu, le Président du Jury, (tampon et signature)

Professeur Eric Frampas

Vu, le Directeur de Thèse, (tampon et signature)

Muer C.H.R.U. de Lille - Hopital Calmette

Service d'Imagerie Médicale Radiologie - Echographie - Scanographie Professeur Martine REMY-JARDIN

Professeur Martine Rémy-Jardin

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

DETECTION ET PHENOTYPAGE TDM DE L'EMPHYSEME PAR UNE NOUVELLE METHODE DE MACHINE LEARNING

RESUME

La BPCO est une maladie hétérogène, dont la présentation clinique, fonctionnelle et radiologique est variable.

Les avancées techniques en scanner ont permis une meilleure caractérisation des changements structuraux induits par la BPCO. La limitation majeure de la description de l'emphysème par analyse visuelle est son importante variabilité inter-observateur.

Pour faire face à ce défi, des approches de quantification automatique de l'emphysème (LAA950) ont été développées. Ces méthodes présentent une bonne corrélation aux données histologiques mais ne permettent pas un phénotypage de l'emphysème selon ses différents sous-types ou selon sa distribution.

Nous avons évalué un nouvel algorithme de « machine learning », en association avec des données issues de l'analyse de texture par radiomique, dans la détection et la caractérisation de l'emphysème.

Notre technique avait une meilleure sensibilité que la méthode LAA950 dans la détection de l'emphysème, avec une spécificité comparable. Nos résultats sont prometteurs concernant le phénotypage de l'emphysème.

Le scanner joue un rôle émergent dans la détection et la caractérisation de la BPCO. D'autres recherches sont nécessaires afin de développer des algorithmes performants et reproductibles, permettant d'utiliser le scanner comme biomarqueur de la maladie, avant d'envisager des applications pratiques au-delà de la recherche clinique.

MOTS-CLES

Emphysème BPCO Phénotypage Scanner Analyse de texture Machine Learning