



Optimisation d'un logiciel de segmentation des vaisseaux pulmonaires et application dans la BPCO et le DAAT

Adeline Crosnier

► To cite this version:

Adeline Crosnier. Optimisation d'un logiciel de segmentation des vaisseaux pulmonaires et application dans la BPCO et le DAAT. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01448399

HAL Id: dumas-01448399

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01448399>

Submitted on 27 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

2015-2016

**OPTIMISATION D'UN LOGICIEL DE
SEGMENTATION DES VAISSEAUX PULMONAIRES
ET APPLICATION DANS LA BPCO ET LE DAAT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 02 septembre 2016

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

CROSNIER Adeline

Examineurs de la thèse : M. DUVAUFERRIER Régis

M. HÉLÉNON Olivier
M. FARID Karim
M. MEJDOUBI Mehdi
M. AGOSSOU Moustapha

Professeur
Président du Jury
Professeur
Professeur
Docteur en Médecine
Docteur en Médecine

Directeur de thèse : M. BRILLET Pierre-Yves

Professeur

Je remercie le Professeur Régis Duvauferrier, qui me fait l'honneur de présider ce jury, pour son accueil au sein de son unité, son humanité et sa disponibilité.

J'exprime ma profonde reconnaissance à Monsieur Pierre-Yves Brillet, Professeur, pour m'avoir ouvert les portes de la recherche, pour m'avoir guidée tout le long de ce travail, pour ses conseils précieux et sa disponibilité.

Je remercie le Professeur Olivier Hélénon de me faire l'honneur de juger ce travail, de l'intérêt qu'il y a porté, et surtout de la confiance qu'il m'accorde en m'offrant un poste dans son service.

Je suis très reconnaissante au Professeur Karim Farid de participer au jury de cette thèse, qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Je remercie le Professeur Mehdi Mejdoubi de me faire l'honneur de juger ce travail, je lui adresse mon plus grand respect.

Je remercie le Docteur Moustapha Agossou, d'avoir accepté de juger ce travail, et d'y apporter le regard d'un spécialiste en pneumologie.

Je remercie le Professeur Titus Zaharia, directeur du département ARTEMIS de TELECOM SudParis, de m'avoir accueillie dans son département pour réaliser ce travail.

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur Catalin Fetita, Maître de conférences, pour avoir constamment dirigé mon travail dans une atmosphère très amicale.

Je remercie Christophe Lefevre pour sa collaboration et ses conseils.

*Je remercie François Tacail d'avoir accepté de relire et corriger toutes ces pages.
Je remercie mes parents pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien,
et toutes les valeurs qu'ils ont su m'inculquer.*

*Je remercie Noémi, Louis, Héloïse et Etienne, d'accorder autant d'importance à la famille,
d'assumer à la perfection leur rôle de frères et sœurs, et d'avoir toujours su rester unis les
uns aux autres quelques soient les circonstances. Je les remercie pour tous ces moments de
joie passés ensemble depuis notre tendre enfance, et pour tous ceux que nous passerons
encore.*

*Je remercie tous mes amis d'ici et de là-bas, d'avoir toujours été là pour faire descendre
la pression. Je remercie mes copains d'externat, Aurore (un épisode des mystères de
l'amour, ça te dit ?), Nico, Nico et Nico, Guigui, Mimiche, Charlie, Pauline, Léa, Toinoux,
Caro... J'ai l'impression de vous avoir connu tout bébé. Merci à mon ami Jo que pour le
coup j'ai vraiment connu tout bébé. Un grand merci à l'équipe de Gwada qui a été ma
nouvelle famille en arrivant aux Antilles, Anaïs, Marie Flor, Thibault (ma meilleure coloc
de ma vie ☺), Vaness, Gweno, Marina, et tous les autres... Merci à Clément de m'avoir
présenté tous ces potes que j'adore, Jul', Elo, les Zouquettes, Baptiste, Mavzer et Chloée,
Antopine, Manouella, MamatetFred, Mafime, Yérémy et Marianne (sans qui je n'aurais
certainement jamais connu le MonopolyDeal). Avec un petit clin d'œil à Antopine et
Manouella qui m'ont soutenu moralement pour rédiger ces remerciements (qui d'ailleurs
m'ont presque pris plus de temps que la rédaction de cette thèse), et en particulier à
Antopine pour ses conseils qu'heureusement je n'ai pas suivis, m'voignez ?*

*Enfin et plus que tout, redevenons sérieux, j'aimerais remercier mon compagnon, Clément
Godon, pour son soutien sans faille, ses conseils précieux, sa bienveillance, sa tendresse,
sa patience et son optimisme communicatif. Mon miamor, merci de faire qu'avec toi,
chaque jour est une bonne journée !*

Doyen de la faculté : **M. le Pr. Raymond CESAIRE**

Année universitaire 2015 – 2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

Nom	Prénom	Grade	Spécialité	Centre hospitalier d'affectation
ARFI	Serge	PUPH	Médecine interne	CHU de Fort de France
BLANCHET	Pascal	PUPH	Urologie	CHU de Pointe à Pitre
CABIE	André	PUPH	Maladies infectieuses	CHU de Fort de France
CABRE	Philippe	PUPH	Neurologie	CHU de Fort de France
BREUREC	Sébastien	MCUPH	Bactériologie-Virologie-Hygiène hospitalière	CHU de Pointe à Pitre
CESAIRE	Raymond	PUPH	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie	CHU de Fort de France
COUPPIE	Pierre	PUPH	Dermato-vénérologie	CH de Cayenne
DABADIE	Philippe	PUPH	Anesthésiologie	CHU de Pointe-à-Pitre
DELIGNY	Christophe	MCUPH	Médecine interne	CHU de Martinique
DAVID	Thierry	PUPH	Ophthalmologie	CHU de Pointe à Pitre
DEMAR-PIERRE	Magalie	PUPH	Parasitologie	CH de Cayenne
DUFLO	Suzy	PUPH	ORL	CHU de Pointe à Pitre
DUEYMES-BODENES	Maryvonne	PUPH	Immunologie	CHU de Martinique
DUVAUFERRIER	Régis	PUPH	Radiologie et Imagerie	CHU de Fort de France
ELENGA	Narcisse	MCUPH	Pédiatrie	CH de Cayenne

FARID	Karim	PU associée	Médecine nucléaire	CHU de Fort de France
GANE-TROPLENT	Franciane	MCAMG	Médecine générale	
HELENE-PELAGE	Jeannie	PAMG	Médecine générale	CHU de Pointe à Pitre
HOEN	Bruno	PUPH	Maladies infectieuses	CHU de Pointe-à-Pitre
INAMO	Jocelyn	MCUPH	Cardiologie	CHU de Fort de France
JANKY	Eustase	PUPH	Gynécologie-Obstétrique	CHU de Pointe à Pitre
JEAN-BAPTISTE	Georges	PUPH	Rhumatologie	CHU de Fort de France
JEHEL	Louis	PUPH	Psychiatrie adultes	CHU de Fort de France
KADHEL	Philippe	PUPH	Gynécologie-Obstétrique	CHU de Pointe-à-Pitre
LALANNE-MISTRIH	Marie-laure	MCUPH	Nutrition	CHU de Pointe-à-Pitre
LANNUZEL	Annie	PUPH	Neurologie	CHU de Pointe-à-Pitre
MOLINIE	Vincent	PUPH	Anatomie et Cytologie	CHU de Fort de France
NACHER	Mathieu	PUPH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	CHU de Pointe à Pitre
ROQUES	François	PUPH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	CHU de Fort de France
ROUDIE	Jean	PUPH	Chirurgie Digestive	CHU de Fort de France
ROUVILLAIN	Jean-Louis	PUPH	Chirurgie orthopédique	CHU de Fort de France
THIERY	Guillaume	PUPH	Réanimation	CHU de Pointe à Pitre
UZEL	André-Pierre	PUPH	Chirurgie Orthopédique-Traumatologie	CHU de Pointe à Pitre
VELAYOUDOM-CEPHISE	Fritz-Line	MCUPH	Endocrinologie	CHU de Pointe-à-Pitre
WARTER	André	PUPH	Anatomie Pathologie	CHU de Fort de France

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	8
1. BPCO : de l'emphysème au remodelage vasculaire.....	8
2. BPCO et déficit en alpha-1 antitrypsine.....	10
3. Place de la TDM thoracique comme bio-marqueur de l'atteinte vasculaire de la BPCO	11
4. Objectifs	12
 I. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES TRAVAUX RELATIFS À LA SEGMENTATION DES VAISSEAUX PULMONAIRES.....	 14
 II. ALGORITHME DE SEGMENTATION DES VAISSEAUX PULMONAIRES DEVELOPPÉ PAR LE DEPARTEMENT ARTEMIS.....	 15
 III. APPLICATION DE L'ALGORITHME DE SEGMENTATION DES VAISSEAUX PULMONAIRES À UNE BASE DE DONNÉES DE 34 PATIENTS.....	 19
1. Segmentation de l'arbre bronchique en 3D	20
2. Segmentation du champ pulmonaire	23
3. Segmentation de l'arbre vasculaire	25
4. Extraction de l'axe central de l'arbre vasculaire.....	26
 IV. LIMITES DE L'ALGORITHME DE SEGMENTATION DES VAISSEAUX.....	 27
1. Seuillage par hystérésis avec seuil bas à -530 UH	27
2. Seuillage par hystérésis avec seuil bas à - 720 UH.....	28
3. Patients aux poumons très pathologiques	29
4. Limites liées aux protocoles d'acquisition et aux conditions de réalisation de l'examen	32
 V. ÉVALUATION DE DIFFÉRENTES MÉTHODES DE COMPTAGE DES VAISSEAUX.....	 33
1. Méthodes possibles de comptage des vaisseaux	33
1.1. Coupes axiales	33
1.2. Coupes iso.....	35
2. Utilisation d'un fantôme <i>in silico</i> pour vérifier l'exactitude du comptage des vaisseaux.	36
3. Tests effectués sur les différentes méthodes de comptage des vaisseaux.....	37
4. Choix de l'incrément	38
5. Nécessité de normaliser au volume pulmonaire	39
6. Méthodes de comptage de vaisseaux retenues pour l'expérience	42

VI. QUANTIFICATION DE L'ÉTENDUE DE L'EMPHYSÈME EN TDM	43
VII. EXPERIENCE CLINIQUE : ÉVALUATION DU REMODELAGE VASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS BPCO et DAAT	44
1. Matériels et méthodes	45
2. Résultats	47
2.1. Évaluation du remodelage vasculaire chez les patients BPCO	47
2.1.1. <i>Patients BPCO sévères vs Groupe contrôle</i>	47
2.1.2. <i>Patients BPCO modérés vs Groupe contrôle</i>	49
2.1.3. <i>Évaluation de la corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux et le pourcentage d'emphysème chez les patients BPCO</i>	52
2.2. Évaluation du remodelage vasculaire chez les patients DAAT	53
2.2.1. <i>DAAT sévères vs Groupe contrôle</i>	53
2.2.2. <i>DAAT modérés vs Groupe contrôle</i>	55
2.2.3. <i>Évaluation de la corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux et le pourcentage d'emphysème chez les patients DAAT</i>	58
2.2.4. <i>Évaluation de la corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux et le VEMS chez les patients DAAT</i>	59
2.2.5. <i>Évaluation de la corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux et la DLCO chez les patients DAAT</i>	52
VIII. DISCUSSION	61
IX. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	66
X. BIBLIOGRAPHIE.....	70
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	68

INTRODUCTION

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une réduction des débits expiratoires non totalement réversible. Elle est généralement due au tabac (en cause dans 80 à 90 % des cas). C'est une maladie encore relativement méconnue du grand public, qui pourtant représente un enjeu majeur de santé publique. Sa prévalence dans la population adulte des pays industrialisés est en augmentation, et est évaluée entre 5 et 10 %. Elle représente déjà la 4^{me} cause de mortalité à l'échelle mondiale, la 5^{me} en France, et sera probablement la 3^{me} en 2020, selon les projections de l'organisation mondiale de la santé [1]. Pour les individus atteints, la BPCO est une source majeure de handicap par la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique, et les manifestations extra-respiratoires qu'elle induit.

1. BPCO : de l'emphysème au remodelage vasculaire

La BPCO est connue comme étant une maladie des petites voies aériennes (dont le diamètre intérieur est inférieur à 2 mm, soit à partir de la 6 - 8^{me} génération bronchique selon les sujets) [2]. L'inhalation d'irritants produit une réponse inflammatoire (neutrophiles, lymphocytes T CD4...) aboutissant à un remodelage bronchique, caractérisé par un épaississement de la paroi, une métaplasie des glandes caliciformes, une diminution des cellules ciliées, et une hypertrophie des muscles lisses. L'ensemble de ces données va induire une obstruction (qualifiée d'intrinsèque), aggravée par la sécrétion de mucus, qui va entraîner une diminution des débits aériens à travers le système bronchique. D'autre part, le parenchyme pulmonaire est également atteint par des lésions de type emphysémateux qui détruisent les alvéoles (et les capillaires). Or les alvéoles contiennent des fibres élastiques,

dont l'ensemble sert d'attache aux petites bronches. Ces dernières, qui n'ont aucun squelette, ne serait-ce que cartilagineux, sont maintenues ouvertes par ce réseau élastique. La destruction alvéolaire fait disparaître ce support élastique et les petites bronches vont avoir tendance à se fermer, ce qui contribue à leur obstruction, ce dernier type étant qualifié d'extrinsèque, et, dans l'état actuel des connaissances, totalement irréversible. À terme, le remodelage bronchique et la destruction parenchymateuse peuvent être responsables de l'altération de l'hématose, puis d'une hypercapnie et d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'HTAP est définie comme l'élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP) ≥ 25 mm Hg au repos en position couchée. Elle est généralement légère à modérée (PAP = 25 à 35 mm Hg). Dans les cas graves (PAP = 35-40 mm Hg), l'augmentation de la post-charge ventriculaire droite peut conduire à l'apparition d'une insuffisance ventriculaire droite, qui est un facteur de mauvais pronostic [3]–[10].

Depuis peu, on a découvert que la BPCO était non seulement une maladie des voies aériennes, mais aussi une maladie vasculaire, caractérisée par un remodelage vasculaire. Les vaisseaux artériels pulmonaires voient leur paroi s'épaissir, d'abord au niveau de l'intima puis au niveau de la média, par l'accumulation de cellules musculaires lisses et de cellules inflammatoires. On ne sait pas à quel moment ce remodelage survient dans la maladie, ni quel est son rôle dans son évolution, et plusieurs questions se posent. Quels sont les calibres de vaisseaux concernés par le remodelage vasculaire ? Touche-il toute la hauteur du champ pulmonaire ou prédomine-t-il dans une région ? Le remodelage vasculaire et l'emphysème sont-ils deux processus indépendants, ou au contraire sont-ils corrélés ? Le remodelage vasculaire est-il lié à la dysfonction endothéliale ? Peut-il avoir un rôle dans l'apparition de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ? Une prise en charge précoce du remodelage vasculaire pourrait-elle ralentir l'évolution de la maladie ? Si de nombreuses études se sont intéressées à l'emphysème dans la BPCO, peu ont étudiées

le remodelage vasculaire. Depuis peu, un nouvel axe de recherche portant sur la quantification vasculaire en tomодensitométrie (TDM) offre des perspectives pour comprendre les relations entre remodelage vasculaire et emphysème.

2. BPCO et déficit en alpha-1 antitrypsine

La BPCO est dans la grande majorité des cas le résultat d'une exposition au tabac. Néanmoins, il existe aussi une cause génétique à la maladie : le déficit en alpha-1 antitrypsine (DAAT). Le déficit en alpha-1 antitrypsine est une maladie orpheline de transmission autosomique récessive, due à des mutations du gène *SERPINA1* (14q32.1) codant pour l'alpha-1 antitrypsine (AAT) [11], [12]. Tous les cas sont orientés vers des centres experts. La prévalence dans la population générale d'Europe de l'Ouest est d'environ 1/2500 et elle dépend fortement du nombre de descendants scandinaves dans la population. Les allèles de déficience les plus fréquents en Europe du Nord sont PI*Z et PI*S. La majorité des patients présentant une forme sévère de DAAT sont homozygotes pour l'allèle Z (PI*ZZ). Les mutations du gène entraînent une diminution du taux sérique d'AAT, un important inhibiteur des protéases qui protège les alvéoles pulmonaires des enzymes destructrices libérées par les leucocytes, lors par exemple d'un épisode infectieux. Son déficit entraîne une destruction progressive des alvéoles au fil des infections pulmonaires (emphysème). Actuellement, le traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine consiste en une injection intraveineuse hebdomadaire d'AAT, mais son coût est important et son efficacité clinique à long terme reste incertaine [13], [14]. Le remodelage vasculaire a-t-il un rôle dans la physiopathologie et l'évolution du DAAT ? Un traitement spécifique ciblant le remodelage vasculaire pourrait-il améliorer le pronostic des patients ? Jusqu'ici, aucune équipe ne s'est intéressée à la quantification vasculaire chez les patients DAAT.

Il existe une cohorte nationale d'environ 250 patients emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine, dont une centaine est prise en charge dans des centres de référence.

En région parisienne, une trentaine de patients est suivie dans le service de pneumologie de l'hôpital Bichat, par les Professeurs Gabriel Thabut et Hervé Mal. Ces patients sont extrêmement bien phénotypés et suivis, avec TDM thoraciques réguliers. Ayant facilement accès aux données cliniques, fonctionnelles (VEMS, DLCO), et tomодensitométriques, nous pensons que cette population bien ciblée serait parfaitement adaptée à l'étude du remodelage vasculaire, et pourrait ouvrir de nouvelles perspectives de traitement chez ces patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine, et par extrapolation aux patients BPCO.

3. Place de la TDM thoracique comme bio-marqueur de l'atteinte vasculaire de la BPCO

Si les modifications des voies aériennes dans la BPCO ont été largement étudiées [15]–[23], seules quelques études se sont intéressées au remodelage vasculaire en tomодensitométrie, en tant que bio-marqueur du processus [24]–[26]. L'équipe d'Estepar a cherché à évaluer quantitativement ce processus et à en connaître les implications cliniques [26]. À partir d'un logiciel de segmentation automatisée des vaisseaux en 3D évaluant le volume de vaisseaux pulmonaires de surface $<5 \text{ mm}^2$ en section axiale (soit rayon $<1,3 \text{ mm}$) par rapport au volume total de vaisseaux dans le poumon, ils ont pu montrer que la BPCO était bien caractérisée par une raréfaction des petits vaisseaux distaux de surface $<5 \text{ mm}^2$ en coupe axiale, et que l'importance de ces changements prédisait la sévérité clinique de la maladie. L'équipe de Matsuoka a montré avec la même technique que l'aire totale des petits vaisseaux au niveau sous-segmentaire était franchement corrélée à l'importance de l'emphysème et à l'obstruction bronchique [25].

4. Objectifs

Le sujet de cette thèse concerne l'application d'un logiciel original de segmentation des vaisseaux pulmonaires pour l'étude du remodelage vasculaire chez les patients BPCO et chez les patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine (DAAT). Ce travail a été réalisé au sein du département ARTEMIS de Télécom SudParis, sous la direction de Catalin Fetita, Maître de conférences. Le cœur des recherches d'ARTEMIS, créé en 1999 et regroupant aujourd'hui une trentaine de personnes, relève des **sciences et technologies de l'image numérique**. L'équipe de Catalin Fetita s'intéresse plus particulièrement aux biosciences, c'est à dire au développement de techniques permettant le diagnostic assisté par ordinateur en cardiologie, pneumologie et neurologie [27]. Au cours de différents travaux de thèses de doctorat supervisés par Catalin Fetita et impliqués dans des projets de collaboration multidisciplinaire (deux fondés par l'agence française nationale de recherche, et un par l'union européenne), l'équipe de Catalin Fetita a développé un logiciel de segmentation automatique des bronches en 3D (Challenge EXACT'09) [28], capable d'en extraire un axe central et de quantifier la lumière et la paroi bronchique, permettant ainsi l'évaluation du remodelage bronchique. Grâce à ce logiciel, des investigations sur des pathologies respiratoires ont pu être menées, telles que le remodelage bronchique dans l'asthme [22], [29], le dépistage du cancer pulmonaire (détection des nodules solides pulmonaires), ainsi que la détection et la classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques et de l'emphysème en TDM. Plus récemment, Catalin Fetita et son équipe ont développé un logiciel automatisé de quantification vasculaire, qui est capable d'extraire les vaisseaux, les modéliser en 3D, et d'en extraire un axe central (réalisant un arbre vasculaire). L'approche proposée combine morphologie mathématique et opérateurs de géométrie discrète [30]. Le logiciel a été évalué sur un nombre limité de patients (challenge international VESSEL12 [38]), mais n'a encore jamais servi de support à la réalisation d'expériences cliniques. Dans ce contexte, ce travail s'est organisé autour de 5 phases. Il s'agissait de :

1. Appliquer à une base de données de 34 patients (8 patients Groupe contrôle, 13 patients BPCO, 13 patients DAAT) les différentes étapes de l'algorithme afin d'obtenir pour chacun d'eux un arbre vasculaire segmenté, où chaque vaisseau détecté est comptabilisé en fonction de son calibre.
2. Relever et discuter les limites de l'algorithme de segmentation vasculaire en fonction des paramètres (seuils de binarisation) choisis.
3. Évaluer les différentes méthodes de comptage de vaisseaux, et choisir les plus appropriées à notre étude en prenant en considération les données de la littérature.
4. Réaliser une expérience clinique à partir du logiciel de segmentation pour évaluer le remodelage vasculaire chez les patients BPCO et chez les patients DAAT :
 - Comparaison de la distribution des calibres de vaisseaux entre les patients BPCO et le groupe contrôle : dans tout le champ pulmonaire et par région pulmonaire,
 - Corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux et la sévérité de l'emphysème chez les patients BPCO,
 - Comparaison de la distribution des calibres de vaisseaux entre les patients DAAT et le groupe contrôle : dans tout le champ pulmonaire et par région pulmonaire,
 - Corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux et la sévérité de l'emphysème, ainsi que les répercussions cliniques (VEMS, DLCO) chez les patients DAAT,
5. Discuter les résultats obtenus par rapport aux données issues de la littérature.

I. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES TRAVAUX RELATIFS À LA SEGMENTATION DES VAISSEAUX PULMONAIRES

La segmentation des vaisseaux a été largement étudiée, car la vascularisation est impliquée dans de nombreuses maladies incluant les plus létales d'entre elles, telles que les maladies cardio-vasculaires et les maladies cérébro-vasculaires. Les arbres vasculaires sont ubiquitaires, complexes et hautement intriqués.

À cette date, aucune méthode seule n'est capable de segmenter avec succès les vaisseaux provenant de toutes les modalités d'imagerie et de tous les organes. La plupart des modèles reposent sur une connaissance préalable des caractéristiques des vaisseaux, telles que leur intensité, leur courbure, leur forme tubulaire, leur ligne centrale et leur régularité. Plusieurs procédés ont appliqué les filtres de renforcement Hessian [31]–[33], mais leur faiblesse réside dans le fait que la réponse du filtre est faible le long des bifurcations. Les filtres de renforcement ont été combinés avec un renforcement de bifurcation et la suppression de structures non vasculaires [34]. Les algorithmes basés sur les points-grains ont aussi été utilisés, dans les techniques de croissance de région [35], [36]. Lesage et son équipe ont classé diverses méthodes de segmentation de la lumière vasculaire en modalités d'imagerie à contraste amélioré (telles que l'angiographie par résonnance magnétique et l'angioscanner), analysant les différents modèles, les caractéristiques et les régimes d'extraction [37]. Plus récemment, un challenge mondial, le challenge VESSEL12 [38], organisé en union avec le symposium international de l'imagerie biomédicale 2012 (ISBI'12), a tenté de fournir une plateforme publique pour comparer les performances des différents algorithmes de segmentation pour identifier les vaisseaux pulmonaires à partir de scanners pulmonaires multicoupes. Le département ARTEMIS de Telecom SudParis a participé à ce challenge, en soumettant l'algorithme de segmentation des vaisseaux pulmonaires présenté ci-dessous [39].

II. ALGORITHME DE SEGMENTATION DES VAISSEAUX PULMONAIRES DEVELOPPÉ PAR LE DEPARTEMENT ARTEMIS

Catalin Fetita a développé un algorithme de segmentation du système vasculaire pulmonaire pouvant être classé comme une combinaison de morphologie mathématique et de filtrage de forme basés sur le squelette et la reconstruction [27, Chap. II. 5. Intrapulmonary vessel segmentation]. L'approche initiale proposée au symposium SPIE Medical Imaging 2009 [30], légèrement améliorée pour le challenge VESSEL 12, est résumée comme suit.

L'arbre vasculaire pulmonaire apparaît sur l'échelle de niveaux de gris comme des structures de moyenne à haute densité (variant avec le calibre des vaisseaux), s'échelonnant dans les poumons tout le long de subdivisions répétées, et montrant un bon contraste naturel avec le parenchyme pulmonaire. L'arbre artériel est intimement connecté avec le système bronchique, dont les parois présentent la même densité que les vaisseaux sanguins. En conséquence, la discrimination entre les artères et les parois bronchiques n'est pas possible sur l'unique base des valeurs d'intensité. L'objectif de l'approche est donc de segmenter de manière automatique les vaisseaux loin dans la distalité, tout en prenant soin de les séparer des tissus adjacents. La méthodologie générale est présentée dans l'organigramme en Figure 1.

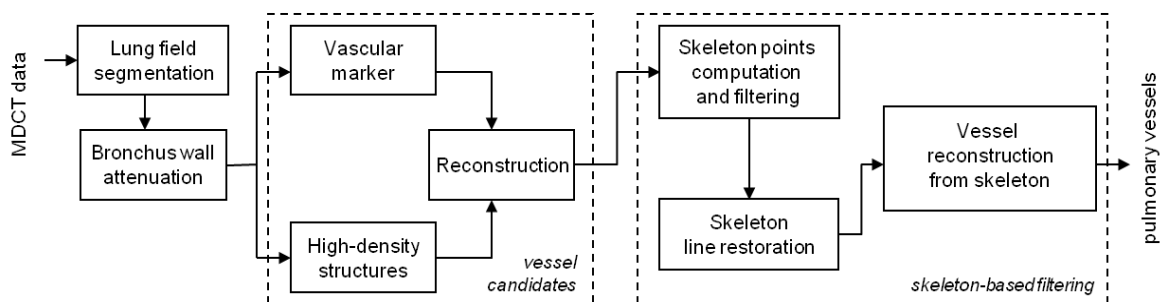
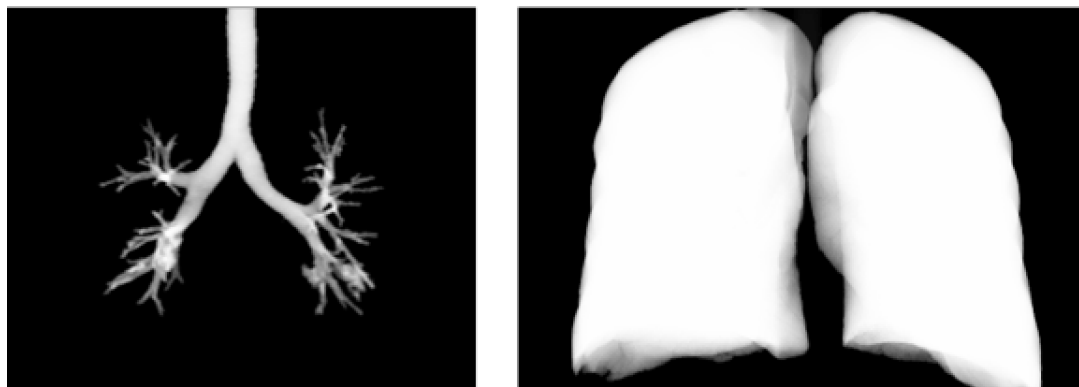


Figure 1 : Principe de l'approche de segmentation vasculaire.

L'approche de segmentation vasculaire développée exploite la connectivité en niveau de gris des structures parenchymateuses de hautes intensités, mais aussi l'agencement anatomique existant entre les vaisseaux sanguins et les bronches pulmonaires. L'algorithme proposé est totalement automatique et se réalise sur les données fenêtrées en échelle de gris $[-1000, 200 \text{ HU}] \rightarrow [0, 255]$, selon les étapes suivantes ;

1. Segmentation bronchique, avec deux étapes principales, la sélection des candidats bronchiques et la reconstruction des bronches distales, selon une approche présentée dans le challenge EXACT'09 [28], (Figure 2 gauche).
2. Calcul du masque de poumon 3D (avec suppression de la trachée) et sélection du parenchyme pulmonaire, (Figure 2 droite).
3. Calcul du calibre local des bronches segmentées. Cela permet de construire une fonction d'ensemble de niveaux permettant l'estimation locale de l'épaisseur de paroi bronchique comme un pourcentage du calibre de la lumière. L'intensité de la paroi bronchique est ensuite atténuée pour les plus grosses bronches, puis on supprime la connectivité avec les vaisseaux, (Figure 3). La paroi des petites bronches est naturellement atténuée à cause de l'effet de volume partiel.
4. Segmentation des vaisseaux pulmonaires. Cette étape consiste à sélectionner un ensemble de vaisseaux candidats (Figure 4) parmi les structures intra-pulmonaires au moyen de reconstruction morphologique en échelle de gris à partir d'un marqueur de haute densité. Le seuil bas pour la sélection des candidats est installé selon les besoins de l'expérience et selon les paramètres du protocole TDM, et peut varier de - 695 UH (pour les grandes collimations, les noyaux de reconstruction basse fréquence qui induisent un important lissage, et l'effet de volume partiel) à - 590 UH (pour les collimations fines, et les noyaux de reconstruction de moyenne-haute fréquence). Ces valeurs peuvent être apprises pour plusieurs constructeurs et protocoles. Le seuil haut est fixé à 20 UH. L'ensemble des vaisseaux candidats

peut inclure quelques régions des parois bronchiques (si la segmentation de l'arbre trachéo-bronchique est incomplète, ce qui met en échec l'atténuation de la paroi bronchique dans ces régions) et d'autres potentiels tissus denses. De manière à



préserver seulement l'arbre vasculaire dans la reconstruction, une procédure de filtrage géométrique est développée. Elle exploite le calcul d'un squelette morphologique, dont les seuls points respectant une contrainte de forme sont préservés. Les points de squelette sélectionnés sont finalement interconnectés selon des chemins de coût minimal, calculés à partir d'une combinaison de fonctions de distance géodésiques et euclidiennes, et l'arbre vasculaire est reconstruit à partir de ses axes médiaux (Figures 5, 6).

Figure 2 : Segmentation de l'environnement pulmonaire. À gauche : bronches segmentées. À droite : masque poumon segmenté.

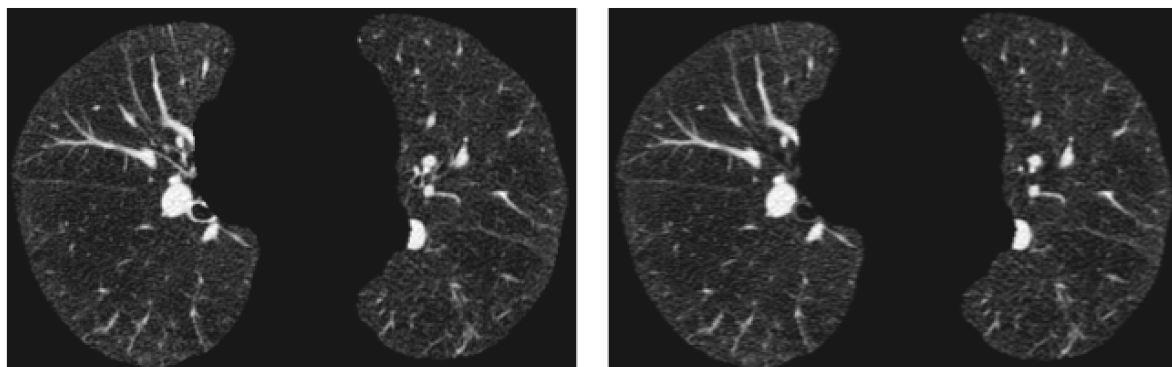


Figure 3 : Atténuation des parois bronchiques. À gauche : texture originale du poumon. À droite : texture pulmonaire avec atténuation des parois bronchiques.

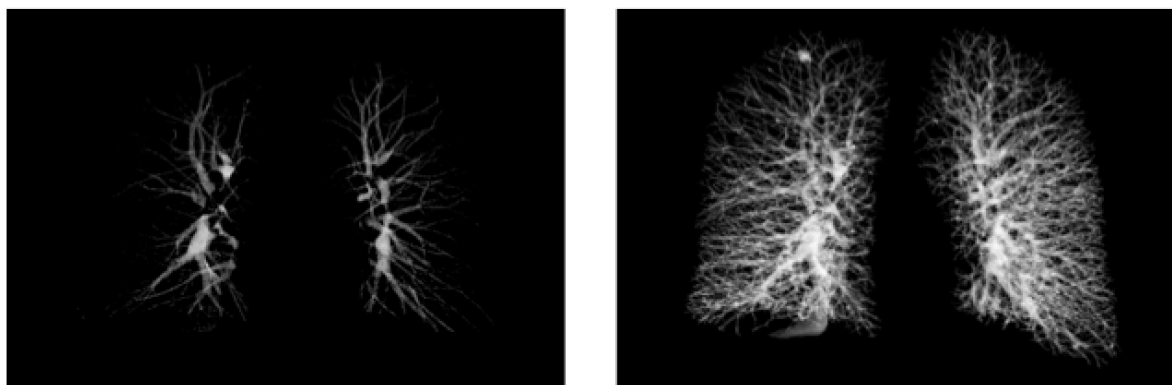


Figure 4 : Segmentation des vaisseaux par seuillage par hystérésis (rendu de volume). À gauche : vaisseaux candidats. À droite : vaisseaux reconstruits.

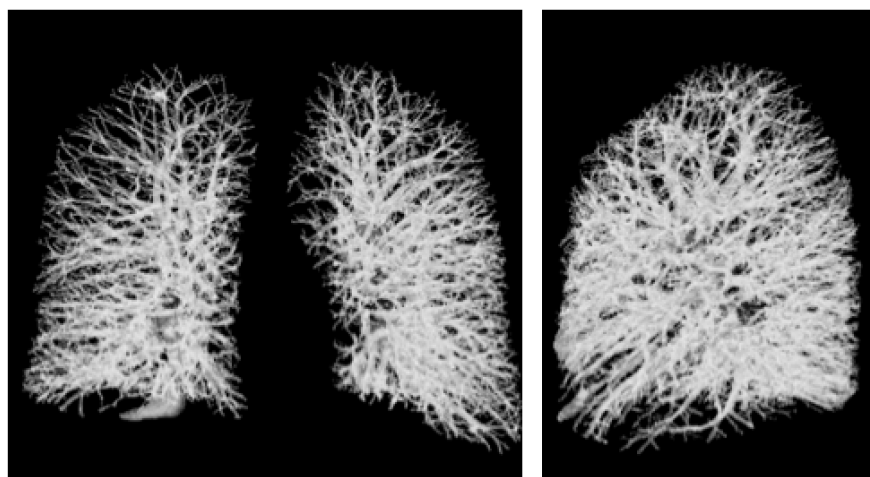


Figure 5 : Reconstruction 3D du réseau vasculaire (rendu de volume) après le filtrage par squelette. À gauche : vue coronale. À droite : vue sagittale.

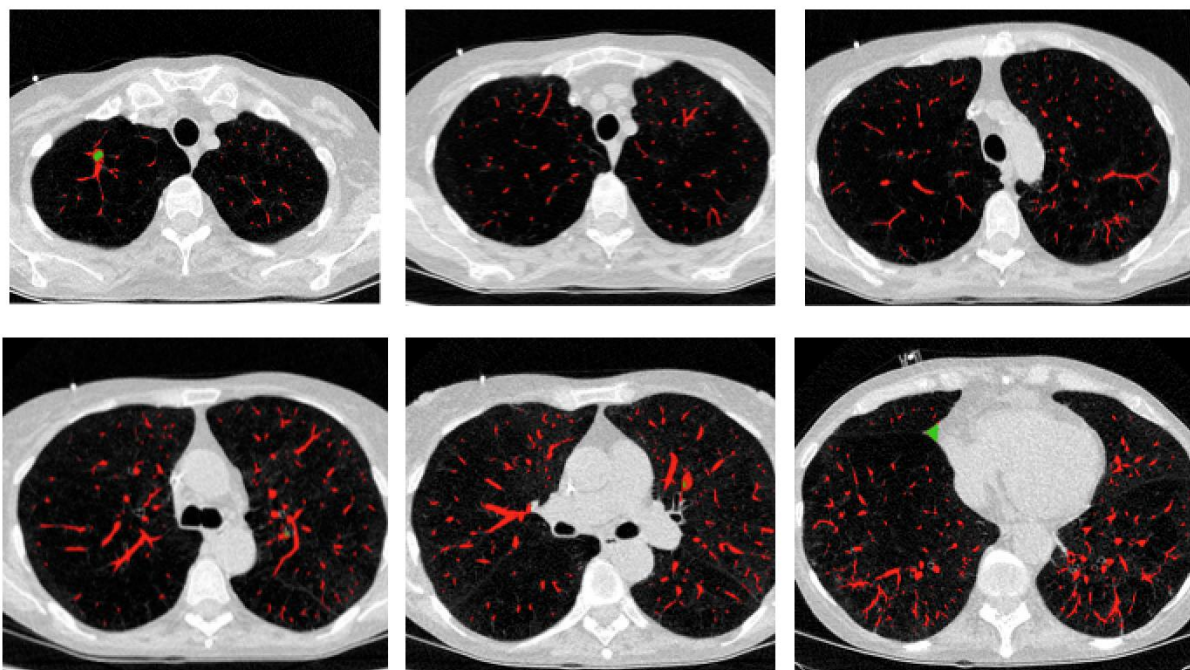


Figure 6 : Illustration de la segmentation vasculaire sur quelques images axiales. Les régions en vert sont des faux positifs éliminés ultérieurement par un filtrage additionnel.

III. APPLICATION DE L'ALGORITHME DE SEGMENTATION DES VAISSEAUX PULMONAIRES À UNE BASE DE DONNÉES DE 34 PATIENTS

Les acquisitions en TDM thorax multicoupes ont été collectées rétrospectivement à partir de plusieurs cohortes de patients, nationales et internationales (anglaises, italiennes, françaises) ayant reçu toutes les autorisations légales. Elles ont été réalisées sur des machines Siemens, General Electric ou Philips, sans injection de produit de contraste, avec des protocoles d'acquisition différents et dans des conditions physiopathologiques variables. Toutes les données incluaient les deux poumons et ont été obtenues avec les collimations suivantes (0,625 – 0,75 – 1 – 1,25 mm), des reconstructions axiales chevauchées ou jointives (0,5 – 0,625 – 1 mm d'intervalle), avec des matrices standard (512x512) ou larges (768x768), et avec un noyau de reconstruction de moyenne à haute fréquence (L ou LUNG). La résolution image s'échelonnait entre 0,49 et 0,93 mm par pixel. Les volumes d'images ont été convertis des DICOM en valeurs de gris (0-255) en utilisant un fenêtrage poumon (centre de la fenêtre = -600 UH, largeur de la fenêtre = 1600

UH). Parmi les 34 patients, 13 présentaient une BPCO (8 sévères et 5 modérés), 13 étaient DAAT (7 sévères et 6 modérés), et 8 appartenaient au groupe contrôle.

La première étape de ce travail a été d'appliquer à tous les patients chacune des étapes de l'algorithme de segmentation vasculaire, de relever les erreurs et de tester les solutions apportées (Figure 7).

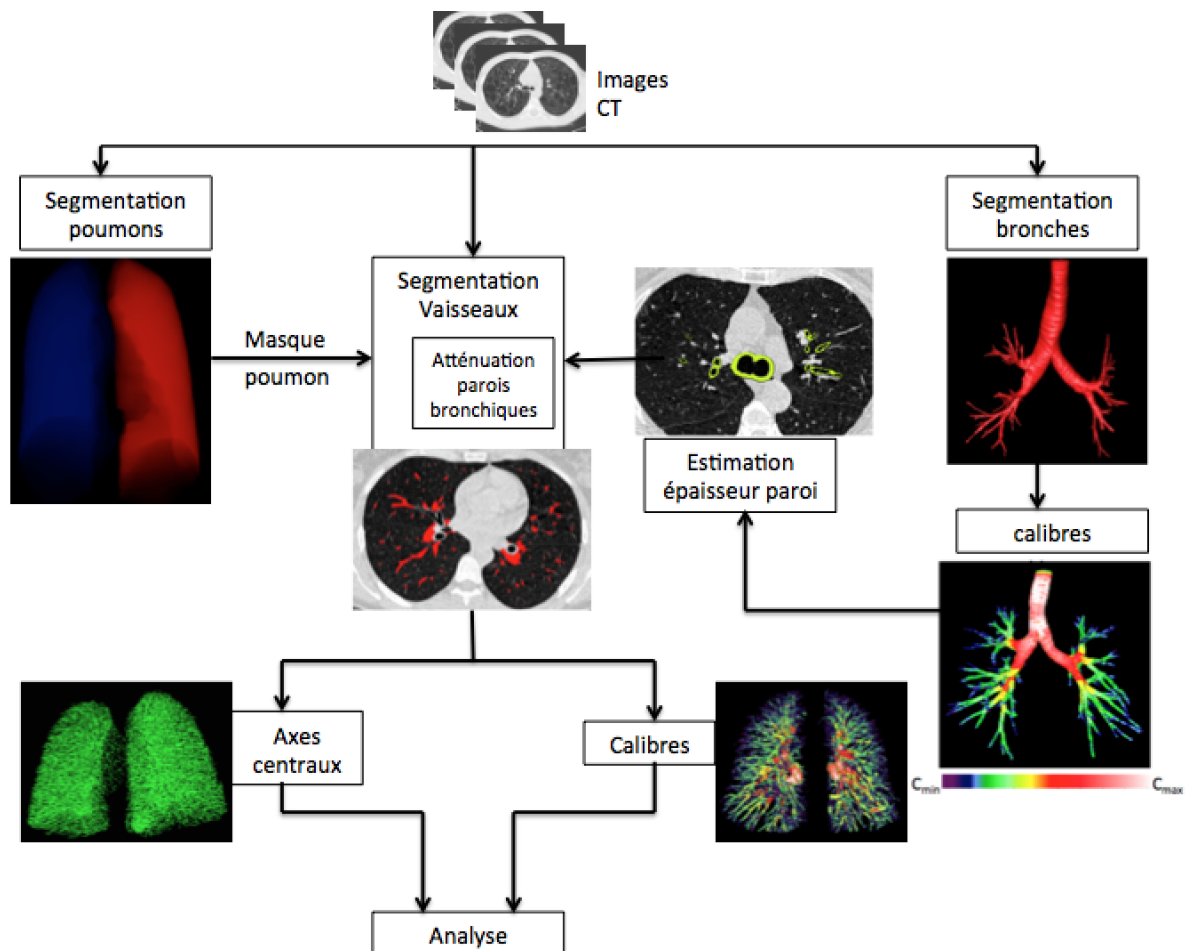


Figure 7 : Résumé des étapes de l'algorithme de segmentation des vaisseaux pulmonaires.

1. Segmentation de l'arbre bronchique en 3D

La segmentation bronchique repose sur le logiciel interactif Bronwall, développé au département ARTEMIS, qui intègre l'approche de segmentation 3D [54] dans une interface graphique conviviale et permet de gérer de manière interactive d'éventuels problèmes de segmentation dans les cas difficiles. En effet, si la segmentation automatique

est correcte chez les sujets aux poumons sains (appartenant au groupe contrôle), elle devient beaucoup plus délicate chez les sujets aux poumons malades (BPCO et DAAT), dont la géométrie complexe et les destructions parenchymateuses importantes sont responsables de nombreuses erreurs (Figure 8).



Figure 8 : Segmentation automatique. À gauche : segmentation correcte. À droite : erreurs de segmentation.

Afin d'obtenir une segmentation correcte de l'arbre bronchique pour les 34 patients de l'étude, nous avons donc utilisé la fonction semi-automatique du logiciel qui permet de reconstruire l'arbre bronchique en lissant l'image (pour limiter le bruit), en limitant les artéfacts et en propageant par connectivité la segmentation des bronches sélectionnées vers la distalité. A partir de l'image résultante, nous avons pu sélectionner manuellement les zones à conserver, les zones à supprimer (Figure 9), et ajouter manuellement les bronches manquantes (Figure 10).

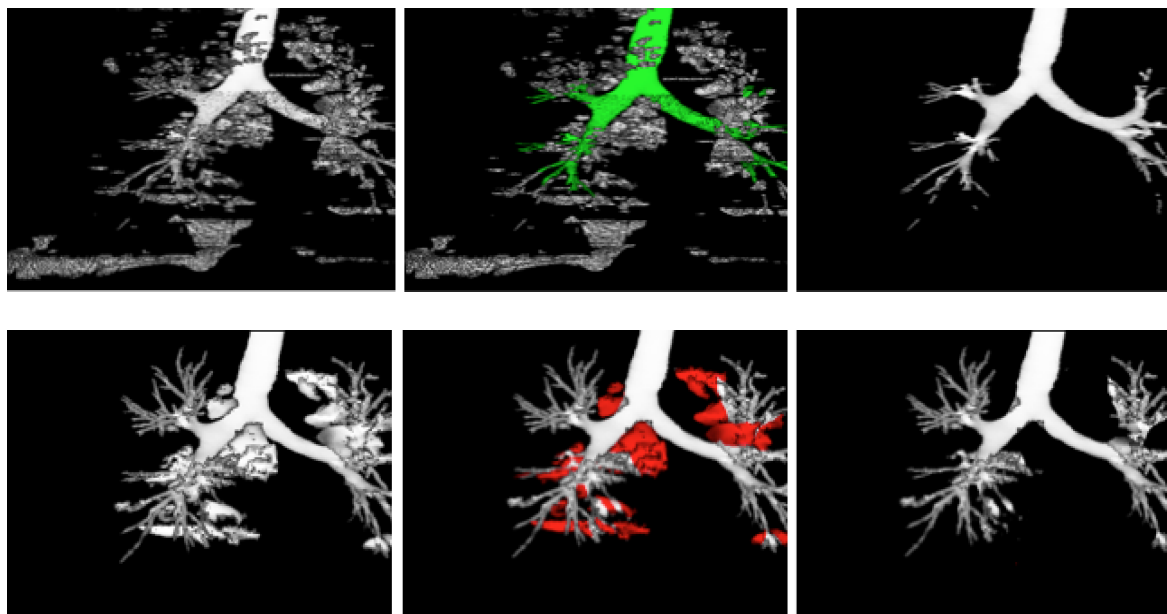


Figure 9 : Segmentation bronchique en mode semi-automatique. De gauche à droite : candidats bronchiques en phase d'initialisation ; sélection des structures à conserver ; candidats bronchiques finaux ; propagation des candidats en distalité générant des artefacts ; élimination interactive des artefacts ; résultat final.

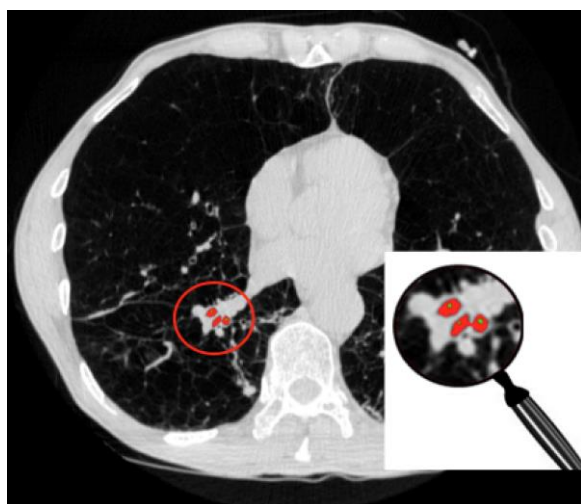


Figure 10 : Exemple : ajout manuel des bronches manquantes.

Grâce à la méthode semi-automatique, nous sommes parvenus à obtenir une segmentation bronchique correcte pour l'ensemble des 34 sujets (Figure 11).

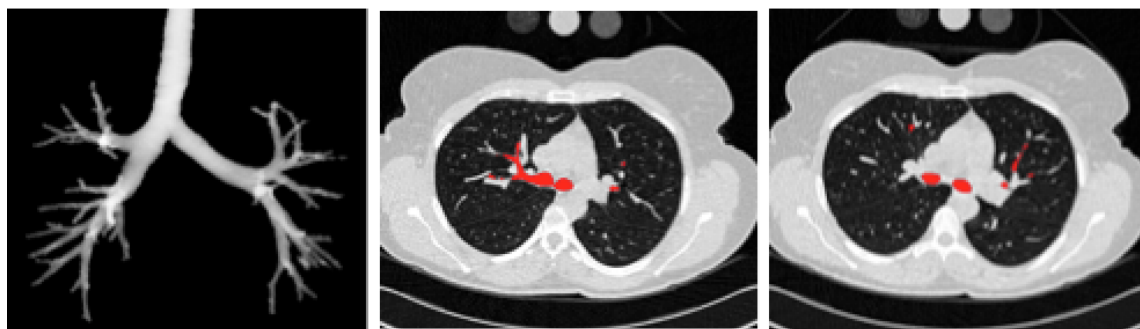


Figure 11 : Résultat de la segmentation bronchique à partir du mode semi-automatique du logiciel Bronwall. À gauche : segmentation bronchique (volume rendering), Au milieu et à droite : vues axiales des bronches segmentées.

2. Segmentation du champ pulmonaire

Du fait du protocole général d'acquisition, nous nous focalisons uniquement sur les arbres vasculaires intra-parenchymateux. La région poumon est extraite en utilisant la morphologie mathématique. Les zones de basses densités incluant poumons, trachée et autres espaces aériens à l'intérieur et autour du patient sont d'abord sélectionnées en utilisant un seuillage suivi par l'élimination des composants connectés aux bords de l'image. La trachée et les bronches principales sont supprimées en utilisant une procédure de propagation à contrainte géodésique initiée au sommet de la trachée (détectée automatiquement), afin de séparer correctement les poumons. Le bruit est supprimé et le champ pulmonaire est régularisé en utilisant un filtre alterné ouverture/fermeture qui est capable de sélectionner les structures intra-pulmonaires (figures 12 et 13).

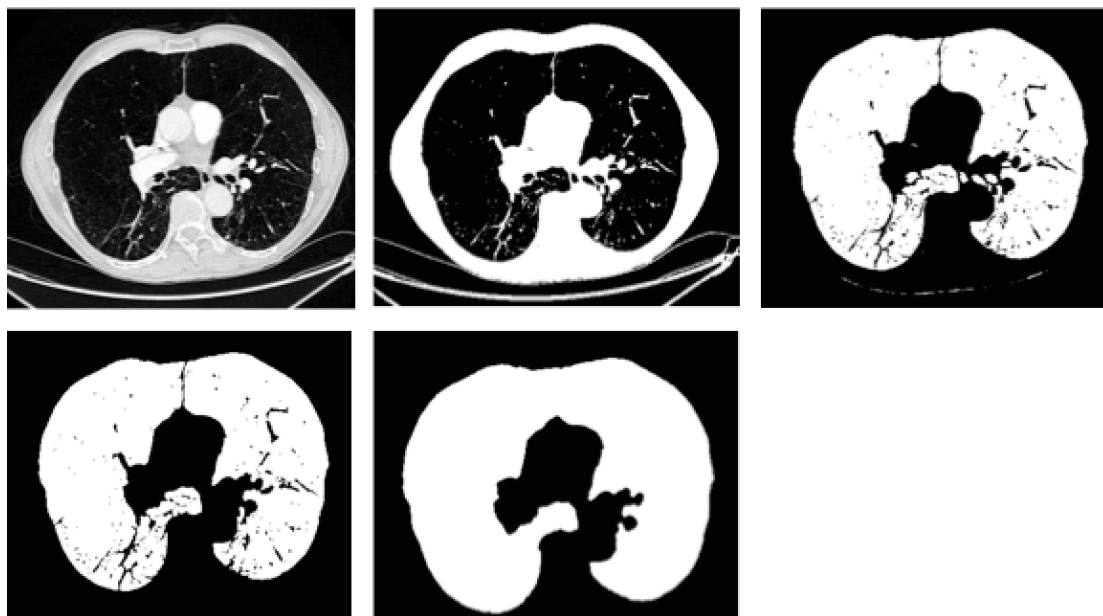


Figure 12 : Méthode d'extraction des poumons. De gauche à droite : image originale ; binarisation ; extraction des poumons ; ouverture (ici taille 1) et conservation des deux composantes connexes les plus grandes ; fermeture pour régularisation.

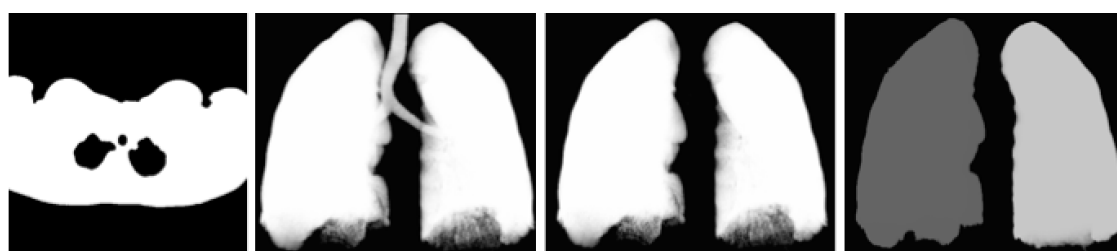


Figure 13 : De gauche à droite: détection de la cage thoracique ; segmentation des poumons et des bronches proximales ; projection des poumons après suppression de la trachée ; poumons séparés et étiquetés gauche/droit.

L'algorithme de segmentation des poumons a été appliqué aux 34 patients de l'étude. Pour la plupart, le résultat était satisfaisant. Cependant, il restait un nombre non négligeable de sujets pour lesquels la segmentation avait échoué : soit les poumons n'étaient pas individualisés, (Figure 14), soit la trachée n'était pas détectée, donc pas supprimée (les poumons restant encore « accolés »), soit la suppression de la trachée entraînait une suppression importante du champ pulmonaire (Figure 15). Un algorithme plus général de segmentation pulmonaire a donc été redéveloppé par Catalin Fetita afin de mieux prendre en compte la variabilité anatomique dans les cas pathologiques (soumission SPIE Medical Imaging 2016). Nous avons ensuite procédé à sa validation sur l'ensemble des 34 patients.

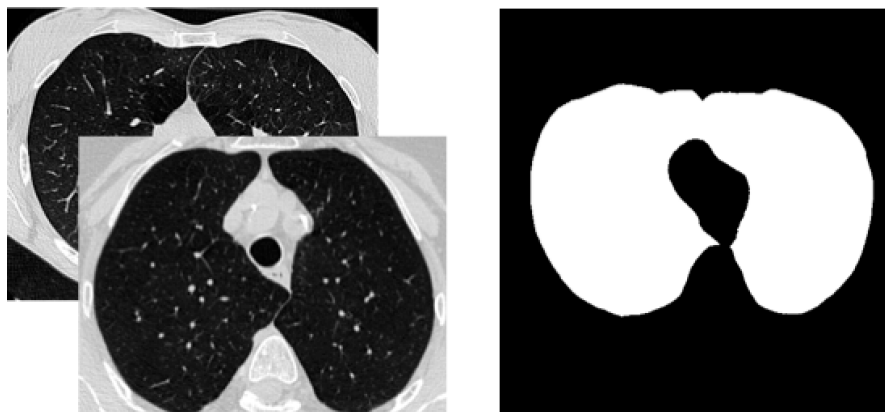


Figure 14 : Exemple d'échec de la segmentation des poumons. À gauche : patient présentant une spécificité anatomique. Ses poumons sont proches dans les parties antérieures et postérieures. À droite : poumons non individualisés. Chez les patients présentant ce type de spécificité anatomique (poumons proches dans les parties antérieure et/ou postérieure), lors de la régularisation du champ pulmonaire par filtre alterné ouverture/fermeture (visant à supprimer les vaisseaux et les autres régions denses), la séparation entre les poumons est également effacée. Il est alors impossible de labéliser individuellement les poumons.

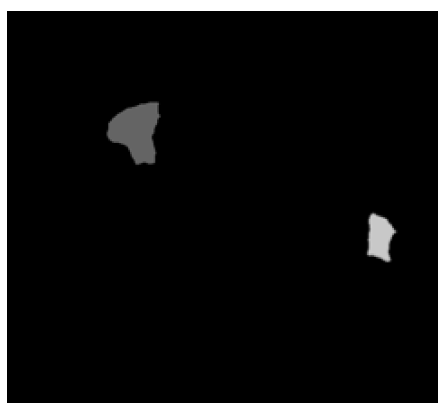


Figure 15 : Exemple d'échec de la segmentation des poumons : Défaut de suppression de la trachée entraînant une suppression importante du champ pulmonaire.

3. Segmentation de l'arbre vasculaire

La segmentation vasculaire est obtenue grâce aux étapes détaillées au chapitre II. Le calibre des structures vasculaires est ensuite estimé au moyen d'une approche par granulométrie 3D [40], auquel on peut associer un code couleur spécifique pour une visualisation 3D par rendu de volume, afin que la condition pathologique de l'arbre vasculaire soit plus facilement détectée (Figure 16).

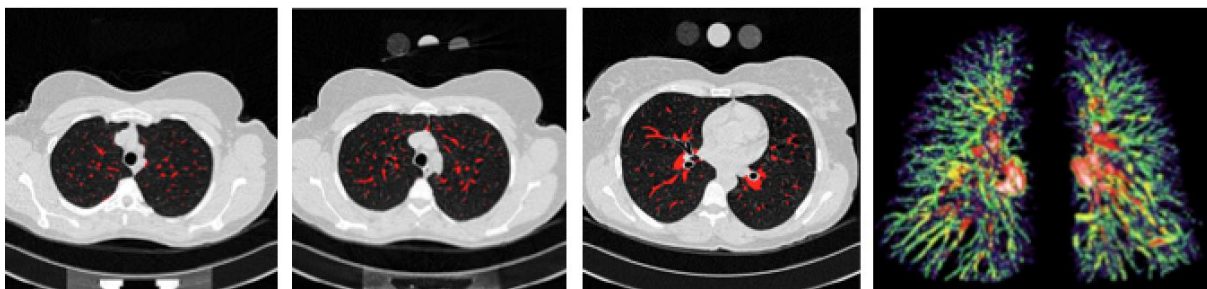


Figure 16 : Segmentation des vaisseaux pulmonaires. 3 premières images de gauche : vues axiales des vaisseaux pulmonaires segmentés. Dernière image : reconstruction en volume rendering avec code couleur en fonction du calibre des vaisseaux.

4. Extraction de l'axe central de l'arbre vasculaire

Puisque l'information des calibres vasculaires est obtenue en chaque point de la structure vasculaire 3D, afin d'effectuer une analyse du réseau vasculaire selon la distribution de ses calibres, il faut limiter cette information à l'axe central de la structure. En conséquence, seule l'information correspondant à la géométrie de l'axe central et aux calibres vasculaires en ces points sera analysée dans notre étude. Cette information peut être représentée visuellement selon un code couleur comme illustré Figure 17. À noter que l'axe vasculaire est obtenu au cours du processus de segmentation [30] (Figure 18).

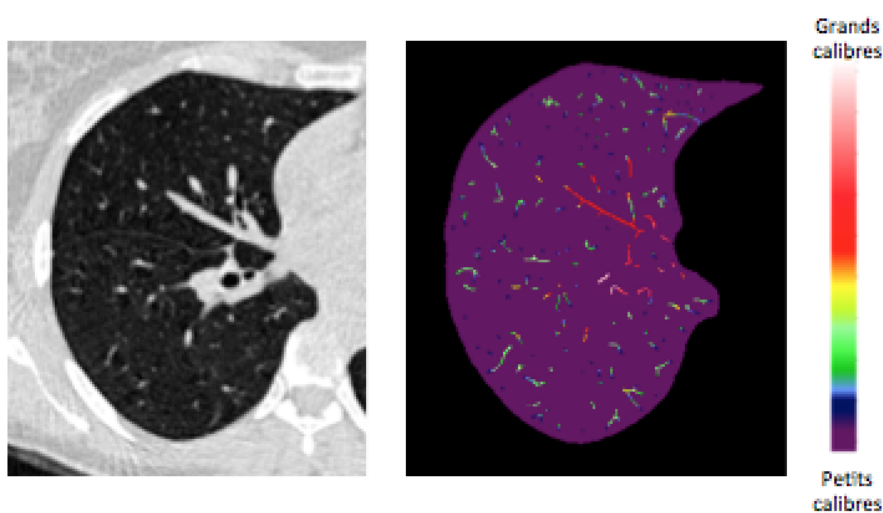


Figure 17 : À gauche : image originale. À droite : représentation couleur des calibres de vaisseaux, les plus grands calibres en blanc, les plus petits en violet.

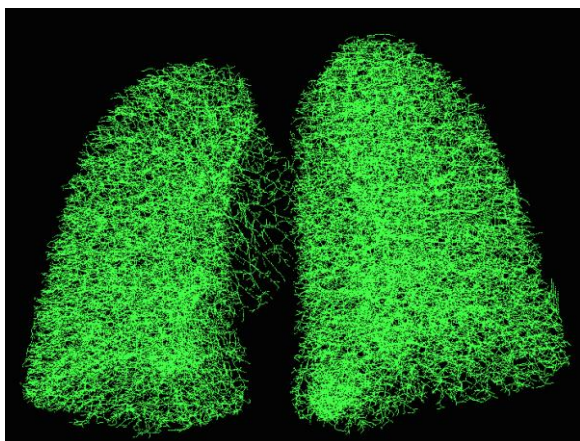


Figure 18 : Extraction de l'axe central au cours du processus de segmentation.

IV. LIMITES DE L'ALGORITHME DE SEGMENTATION DES VAISSEAUX

1. Seuillage par hystérésis avec seuil bas à -530 UH

La figure 19 illustre une segmentation pulmonaire de vaisseaux à partir des données TDM d'un sujet normal avec un seuil bas fixé à -530 UH.

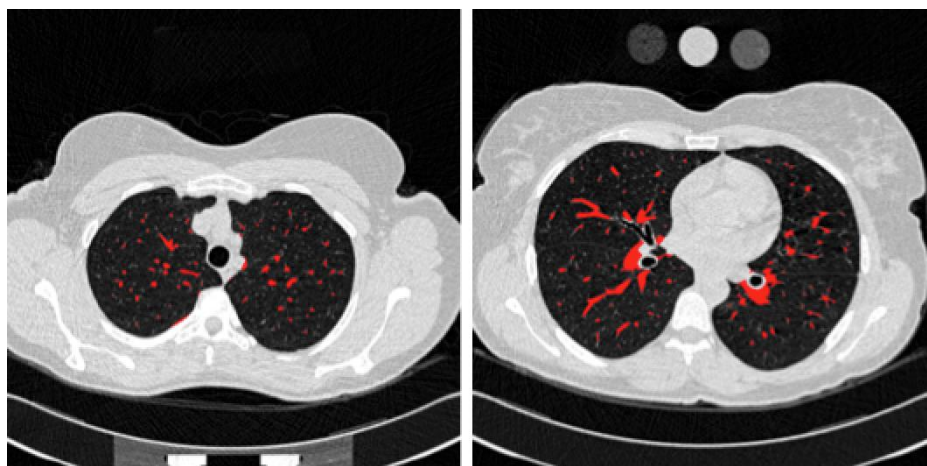


Figure 19 : Vues axiales des vaisseaux pulmonaires segmentés chez un sujet sain. Seuil fixé à - 530 UH.

Le résultat est en très bonne concordance avec notre évaluation radiologique, comme on peut le voir sur les coupes axiales de la Figure 19. Nous pouvons noter que les parois bronchiques ne sont pas sélectionnées dans la segmentation des vaisseaux, et que l'arbre vasculaire est reconstruit assez loin en distalité. Cependant, les petits vaisseaux les plus

distaux, qui visuellement peuvent être distingués sur les images TDM grâce à leur contraste avec le parenchyme pulmonaire, ne sont pas présents dans la reconstruction. En fait, de tels petits vaisseaux ne sont pas sélectionnés dans le sous-ensemble de vaisseaux candidats car leur valeur de niveau de gris est plus basse que le seuil choisi. C'est un problème majeur dans l'expérience que nous souhaitons mener car nous cherchons à évaluer la raréfaction des petits vaisseaux distaux chez les patients BPCO et DAAT par rapport à un groupe contrôle. Si ces petits vaisseaux ne sont de toute façon pas présents dans la reconstruction, il ne sera pas possible de mettre en évidence une différence significative. Nous avons donc fait le choix d'abaisser le seuil bas de l'algorithme à - 720 UH de manière à ce que l'arbre vasculaire soit reconstruit très loin en distalité.

2. Seuillage par hystérésis avec seuil bas à - 720 UH

La Figure 20 illustre une segmentation pulmonaire de vaisseaux à partir des données TDM d'un sujet normal avec un seuil bas fixé à -720 UH.

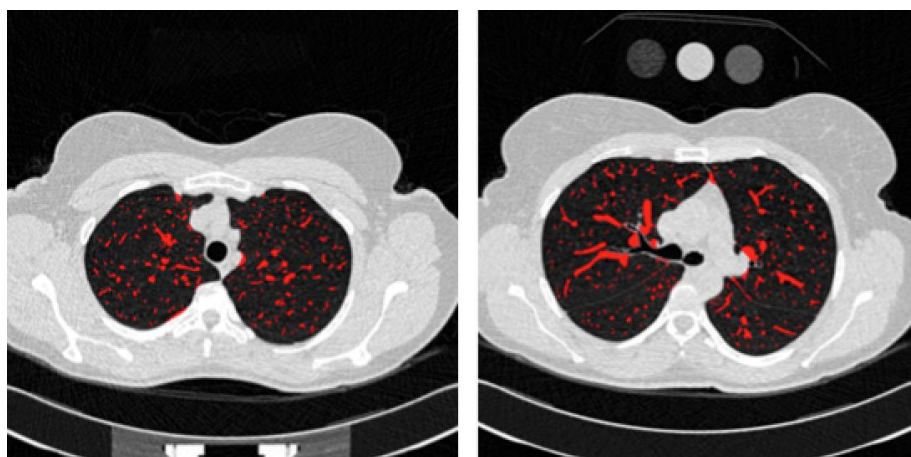


Figure 20 : Vues axiales des vaisseaux pulmonaires segmentés chez un sujet sain. Seuil fixé à - 720 UH.

Le résultat est très bon en concordance avec notre évaluation radiologique, comme on peut le voir sur les coupes axiales de la figure 20. L'arbre vasculaire est reconstruit très loin en distalité, incluant les petits vaisseaux distaux, et les parois bronchiques ne sont pas sélectionnées dans la segmentation de vaisseaux. Le seuil bas fixé à -720 UH est adapté

aux besoins de l'expérience qui suivra. Cependant, si le fait d'abaisser le seuil nous a permis de sélectionner les petits vaisseaux très loin en distalité, cela a pour conséquence de sélectionner également d'autres structures de densité moyenne dans le parenchyme, comme par exemple les scissures pulmonaires (Figure 21 gauche), ou les parois des bulles d'emphysème (Figure 21 droite).

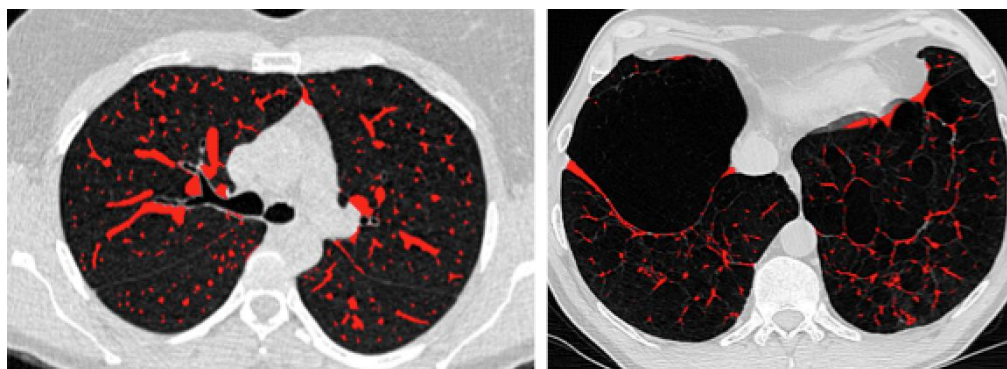


Figure 21 : Erreurs de segmentations vasculaire. À gauche : scissure segmentée. À droite : parois des bulles d'emphysème segmentées.

3. Patients aux poumons très pathologiques

Si l'algorithme de segmentation des vaisseaux pulmonaires est pertinent chez les sujets aux poumons sains, il le devient beaucoup moins chez les sujets aux poumons malades, dont la géométrie complexe et les destructions parenchymateuses sont responsables de nombreuses erreurs. La Figure 22 illustre les principaux échecs de la segmentation des vaisseaux pulmonaires chez les sujets aux poumons très pathologiques : bandes de fibrose, condensations, nodules, parois de bulles d'emphysème, parois bronchiques, verre dépoli segmentés. Ces erreurs s'expliquent par la connexité en niveaux de gris existant entre le réseau vasculaire et les régions pathologiques de haute densité.

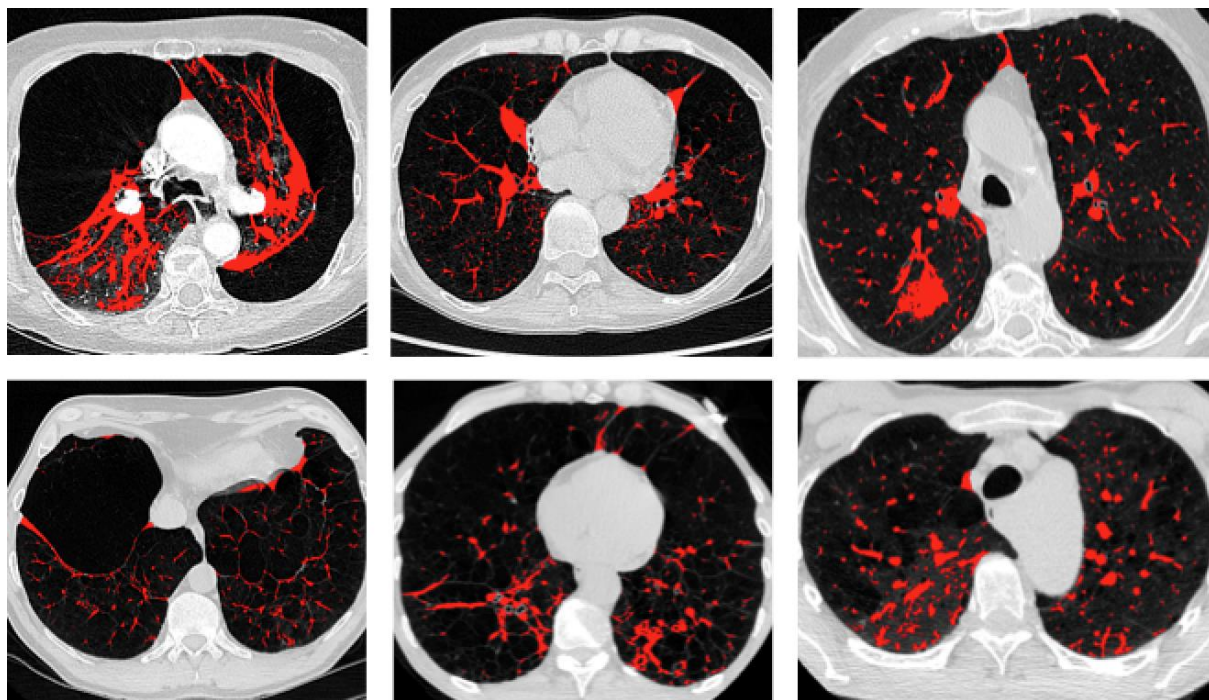


Figure 22 : Erreurs de segmentation chez des patients aux poumons très pathologiques. De gauche à droite : bandes de fibrose segmentées ; condensations parenchymateuses segmentées ; nodule segmenté ; parois de bulles d'emphysème segmentées ; bronches segmentées ; zone de verre dépoli segmentée.

Toutefois, les erreurs de segmentation telles que la segmentation anormale des bandes de fibrose, des zones de condensations parenchymateuses et des nodules n'auront pas de répercussion concernant l'évaluation de la raréfaction des petits vaisseaux chez les patients BPCO et DAAT car ces éléments seront comptabilisés comme des vaisseaux de gros calibre (Figure 23).

En revanche, les erreurs de segmentation telles que la segmentation anormale des parois de bulles d'emphysème, des scissures et des zones de verre dépoli peuvent avoir une répercussion concernant l'évaluation de la raréfaction des petits vaisseaux chez la patients BPCO et DAAT, car ils sont comptabilisés comme des vaisseaux de petit calibre (Figure 24).

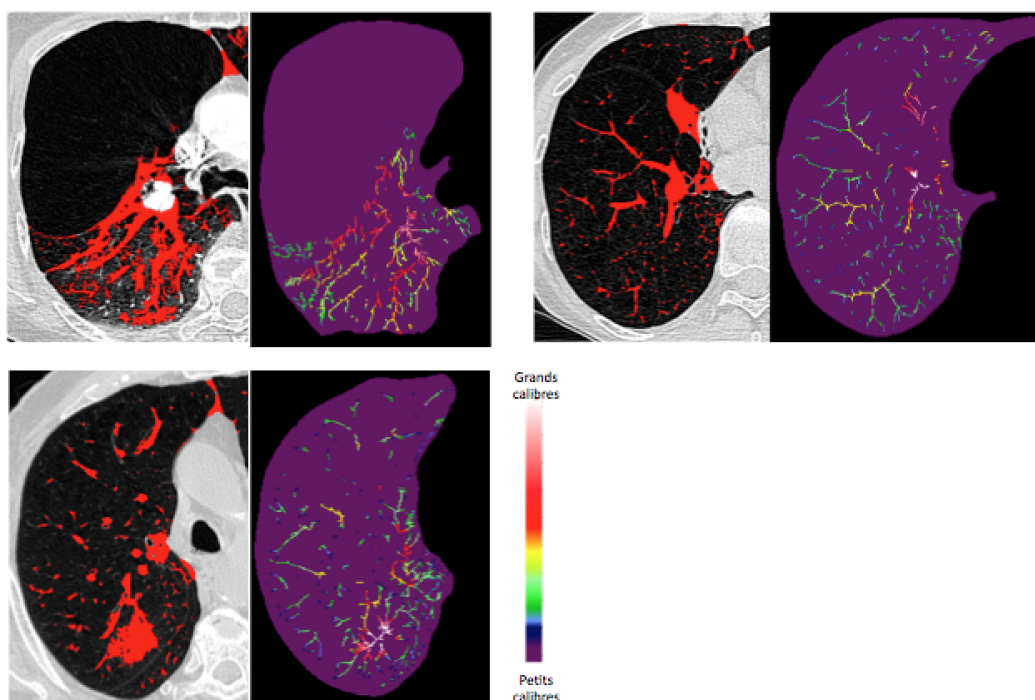


Figure 23 : Observation de la manière dont le logiciel comptabilise les erreurs de segmentation vasculaire. En haut à gauche : sur la représentation couleur des calibres vasculaires associée, on remarque que les bandes de fibrose sont comptabilisées comme des gros vaisseaux. En haut à droite : Nodule comptabilisé comme gros vaisseaux. En bas à gauche : condensation parenchymateuse comptabilisée comme gros vaisseaux.

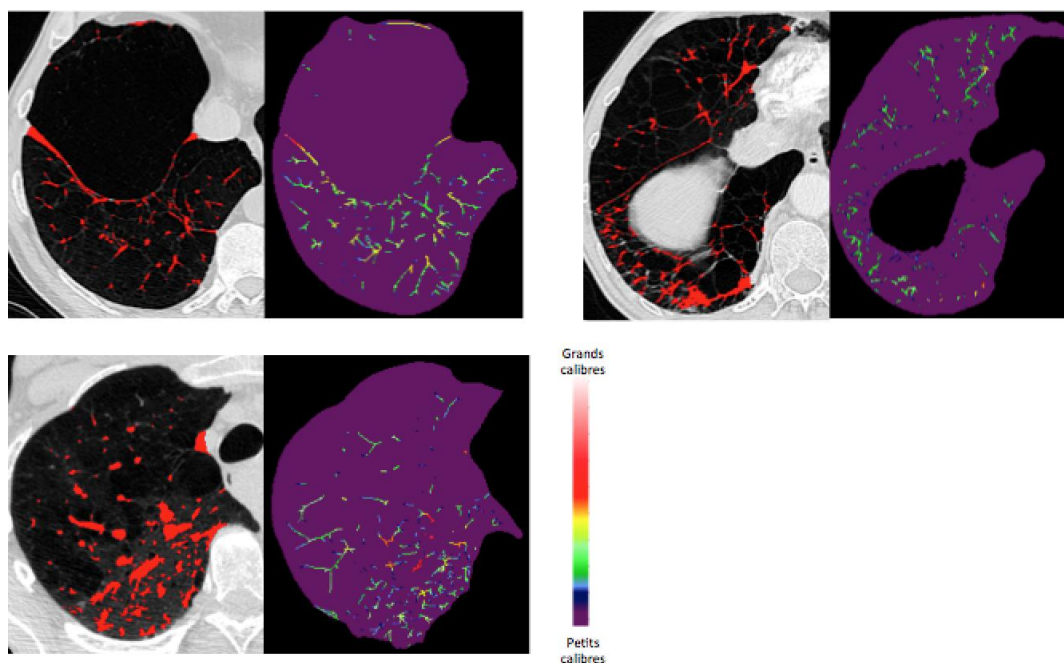
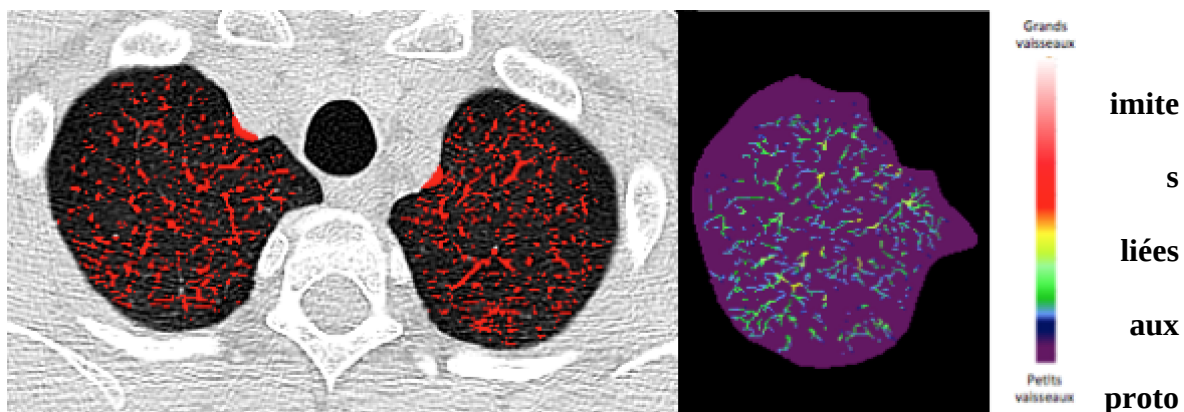


Figure 24 : Observation de la manière dont le logiciel comptabilise les erreurs de segmentation vasculaire. En haut à gauche : parois d'une bulle d'emphysème comptabilisée comme petits vaisseaux. En haut à droite : scissure comptabilisée comme petits vaisseaux. En bas à gauche : zone de verre dépoli comptabilisée comme petits vaisseaux.



coles d'acquisition et aux conditions de réalisation de l'examen

Dans cette étude, nous avons choisi de fixer le seuil de binarisation pour la segmentation des vaisseaux pulmonaires à -720 UH. Ce seuil bas pour la sélection des candidats permet de segmenter les vaisseaux loin dans la distalité. Néanmoins, lorsque les collimations sont fines et les fréquences de reconstructions sont moyennes à hautes, comme c'est le cas pour les patients du groupe DAAT, il y a une augmentation de la densité dans le champ pulmonaire et on risque d'inclure dans la segmentation des structures qui ne sont pas des vaisseaux. Il en est de même si le patient n'a pas bien inspiré car il en résulte également une augmentation de la densité du champ pulmonaire. Il s'agit là d'un problème majeur concernant l'étude de la raréfaction des petits vaisseaux distaux, car les structures prises à tort pour des vaisseaux sont nombreuses et comptabilisées comme des petits vaisseaux (Figure 25). S'agissant d'une étude rétrospective, nous n'avons pas pu rappeler les patients concernés pour réitérer l'examen, ni les exclure car notre base de données était trop petite. Il sera nécessaire, lors d'investigations futures, d'imposer des protocoles d'acquisition standardisés, et de s'assurer que les patients aient correctement inspiré.

Figure 25 : Manière dont le logiciel comptabilise le bruit segmenté (patient DAAT).

V. ÉVALUATION DE DIFFÉRENTES MÉTHODES DE COMPTAGE DES VAISSEAUX

Une fois la segmentation de l'arbre vasculaire obtenue, nous avons cherché à élaborer les méthodes de comptage de vaisseaux les plus adaptées à l'expérience qui va suivre, en se basant sur les travaux déjà réalisés dans la littérature. Rappelons que nous utilisons dans cette étude l'axe central du réseau vasculaire avec l'information de calibre en chaque point. De cette manière, nous évitons tout biais lié à la forme de la section transverse du vaisseau (plusieurs valeurs de calibre local sur la section) ou à un sur-comptage des calibres.

1. Méthodes possibles de comptage des vaisseaux

1.1. Coupes axiales

La première manière de compter les vaisseaux est de sectionner le champ pulmonaire en N coupes d'épaisseur variable, de compter le nombre de vaisseaux qui croisent ces coupes, et de les classer en fonction de leur calibre. Pour qu'un maximum de vaisseaux soient pris en compte, nous avons choisi de sectionner le champ pulmonaire en 15 coupes d'épaisseur croissante, d'abord d'épaisseur minimale (=1 voxel), puis d'épaisseur 3 voxels, 5 voxels, et enfin d'épaisseur maximale (Figure 26). L'épaisseur minimale correspond à la résolution spatiale en z du scanner. L'épaisseur maximale correspond à 15 tranches de poumons d'épaisseur égale. (N.B. Nous travaillons en voxels au lieu de

millimètres en raison d'une large variabilité des protocoles d'acquisition utilisés dans notre base de données).

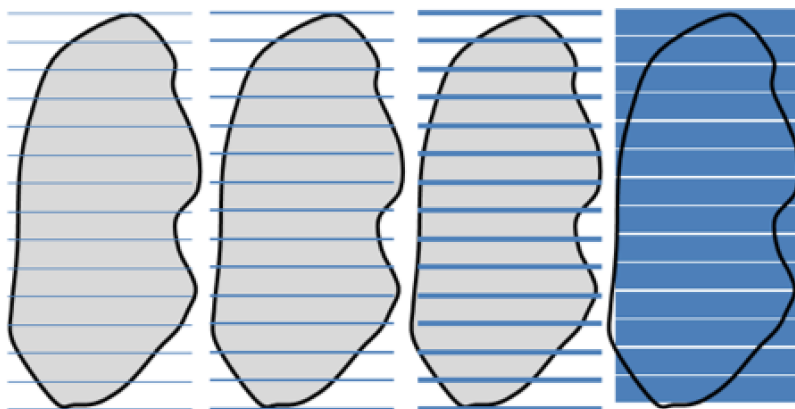


Figure 26 : Méthodes possibles de comptage des vaisseaux. De gauche à droite : 15 coupes axiales d'épaisseur minimale (1 voxel) ; 15 coupes axiales d'épaisseur 3 voxels ; 15 coupes axiales d'épaisseur 5 voxels ; 15 coupes axiales d'épaisseur maximale.

Nous avons ensuite choisi de sectionner le champ pulmonaire en 3 coupes d'épaisseur maximale, puis 2 coupes d'épaisseur maximale, et enfin 1 seule coupe d'épaisseur maximale. (Figure 27).

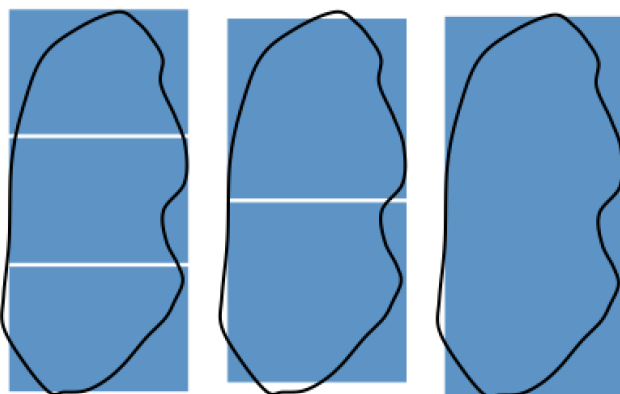


Figure 27 : Méthodes possibles de comptage des vaisseaux. De gauche à droite : 3 coupes axiales d'épaisseur maximale ; 2 coupes axiales d'épaisseur maximale ; 1 coupe axiale d'épaisseur maximale.

La figure 28 illustre en mode mIP la distribution des calibres de vaisseaux détectés par les méthodes de comptage de vaisseaux décrites ci-dessus.

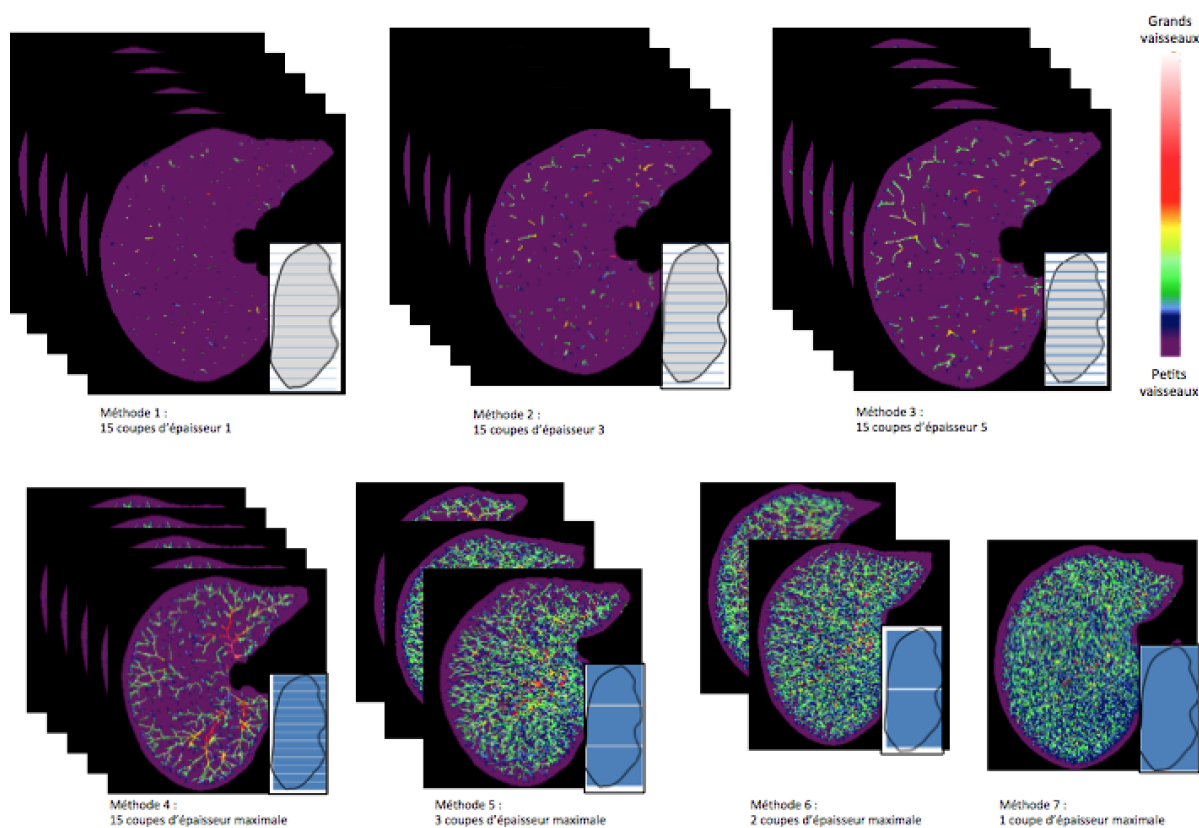


Figure 28 : Illustration de la méthode de visualisation pour chaque méthode de comptage : rendu des calibres vasculaires en code couleur en projection axiale (superposition des vaisseaux en mode mIP afin de préserver l'information des petits vaisseaux dans l'illustration)

1.2. Coupes iso

La seconde manière de compter les vaisseaux est de réaliser des sections de champ pulmonaire en isosurfaces par rapport à la distance aux bords pulmonaires, en déterminant leur nombre et leur épaisseur. Pour qu'un maximum de vaisseaux soit pris en compte, nous avons choisi de sectionner le champ pulmonaire en 10 isosurfaces d'épaisseur croissantes (Figure 29) : épaisseur minimale (1 voxel, correspondant à la résolution en x du scanner), épaisseur 3 voxels, 5 voxels, puis épaisseur maximale (10 tranches).

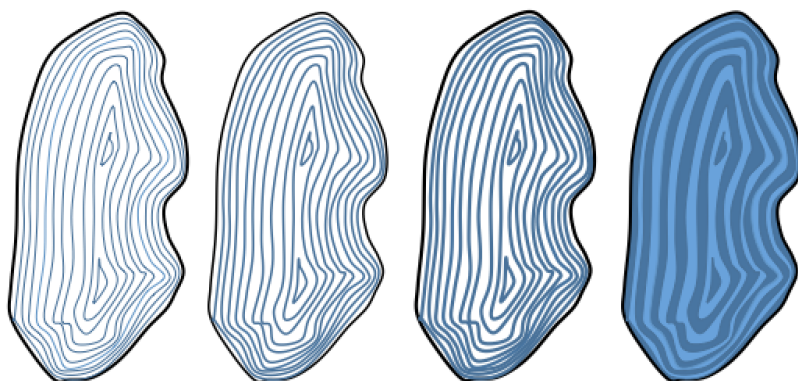


Figure 29 : Méthodes possibles de comptage des vaisseaux. De gauche à droite : 10 coupes iso d'épaisseur minimale (1 voxel) ; 10 coupes iso d'épaisseur 3 voxels ; 10 coupes iso d'épaisseur 5 voxels ; 10 coupes iso d'épaisseur maximale.

2. Utilisation d'un fantôme *in silico* pour vérifier l'exactitude du comptage des vaisseaux.

Pour s'assurer de l'exactitude du comptage des vaisseaux, nous avons développé un fantôme *in silico* simulant un petit nombre de vaisseaux pulmonaires croisant les sections axiales du champ pulmonaire. Le fantôme consiste en un empilement d'une même image axiale pour former un volume (Figure 30). Le nombre et la taille des vaisseaux peuvent donc être comptabilisés ici, également en section axiale, à l'aide d'un logiciel d'analyse d'image 2D (MorphoTool en l'occurrence). On peut donc vérifier que le nombre de vaisseaux pris en compte par le logiciel MorphoTool correspond bien au nombre de vaisseaux pris en compte par l'algorithme de comptage des vaisseaux (Figure 31).

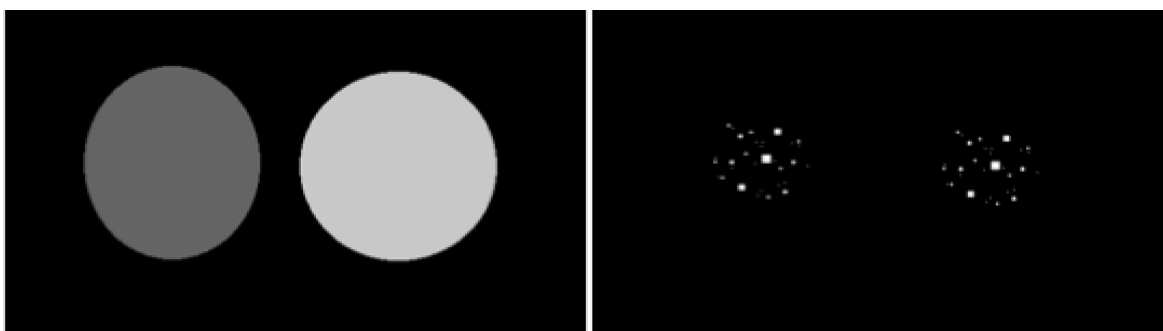


Figure 30 : Illustration d'une coupe axiale du fantôme pulmonaire et vasculaire utilisé pour la validation du comptage des calibres.

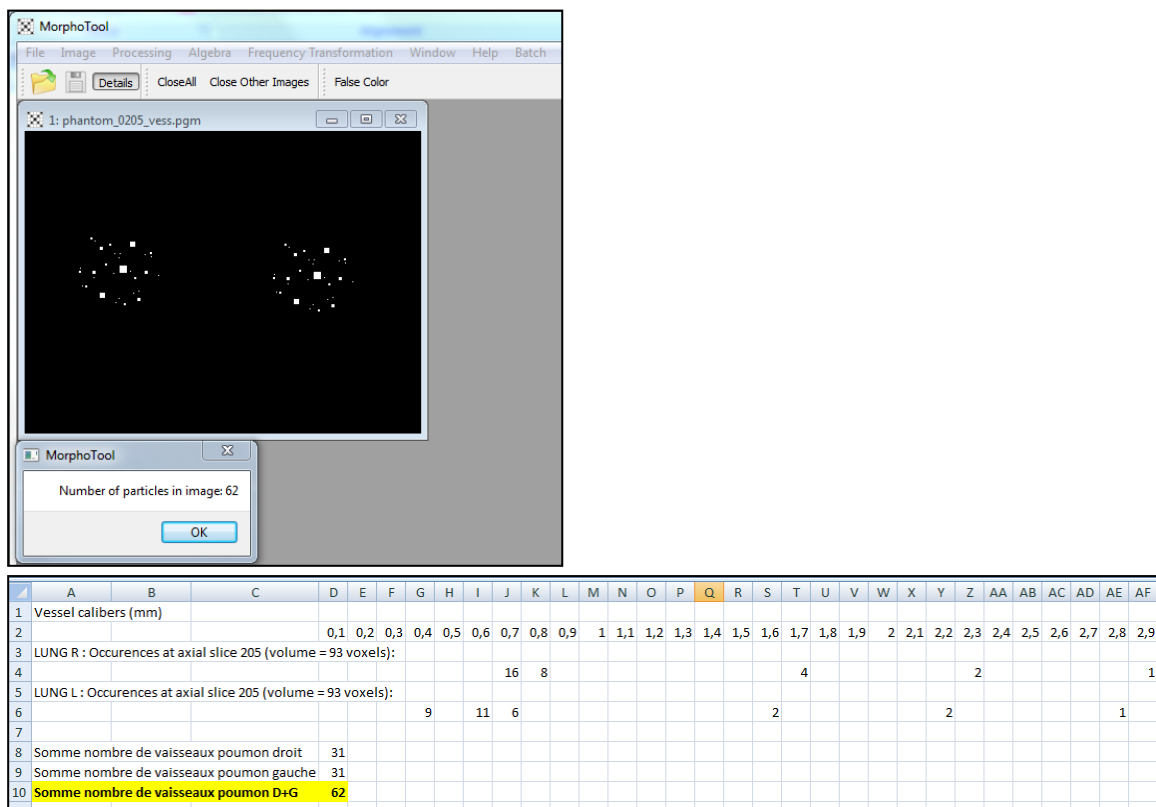


Figure 31 : Validation croisée de la méthode de comptage des calibres à l'aide du logiciel académique MorphoTool.

3. Tests effectués sur les différentes méthodes de comptage des vaisseaux

Nous avons effectué un certain nombre de tests sur les différentes méthodes de comptage des vaisseaux, dont les résultats sont exposés Figure 32. Pour pouvoir analyser visuellement la distribution des calibres des vaisseaux dans le poumon, nous avons dressé un histogramme représentant le nombre de vaisseaux pris en compte (en ordonnée) en fonction de leur rayon (en abscisse). Nous avons choisi arbitrairement un incrément de 0,8 mm, c'est à dire que tous les vaisseaux de rayon compris entre 0 et 0,8 mm sont comptabilisés comme ayant un rayon de 0,8 mm, tous les vaisseaux de rayon compris entre 0,8 et 1,6 mm sont comptabilisés comme ayant un rayon de 1,6 mm, et ainsi de suite. Les tests ont tout d'abord montré que le nombre de vaisseaux pris en compte avec la méthode *15 coupes axiales d'épaisseur minimale* est approximativement le même que lorsque l'on choisit la méthode *10 coupes iso d'épaisseur minimale*. Ensuite, que l'on choisisse la méthode *15 coupes d'épaisseur maximale*, *3 coupes d'épaisseur maximale* ou *1 coupe*

d'épaisseur maximale, le nombre de vaisseaux pris en compte est approximativement le même. Maintenant, si l'on s'intéresse à la distribution du nombre de vaisseaux en fonction de leur calibre dans le poumon, nous pouvons noter qu'il existe une cassure de la courbe au niveau des vaisseaux de rayon compris entre 1,6 et 2,4 mm. Ces résultats ne coïncident pas avec ceux retrouvés dans la littérature [26]. Nous nous sommes donc demandé si le fait d'imposer arbitrairement un incrément à 0,8 mm n'était pas responsable de l'aspect "cassé" de la courbe et nous avons réalisé de nouveaux tests afin d'évaluer l'allure des courbes en fonction de la valeur d'incrément choisie.

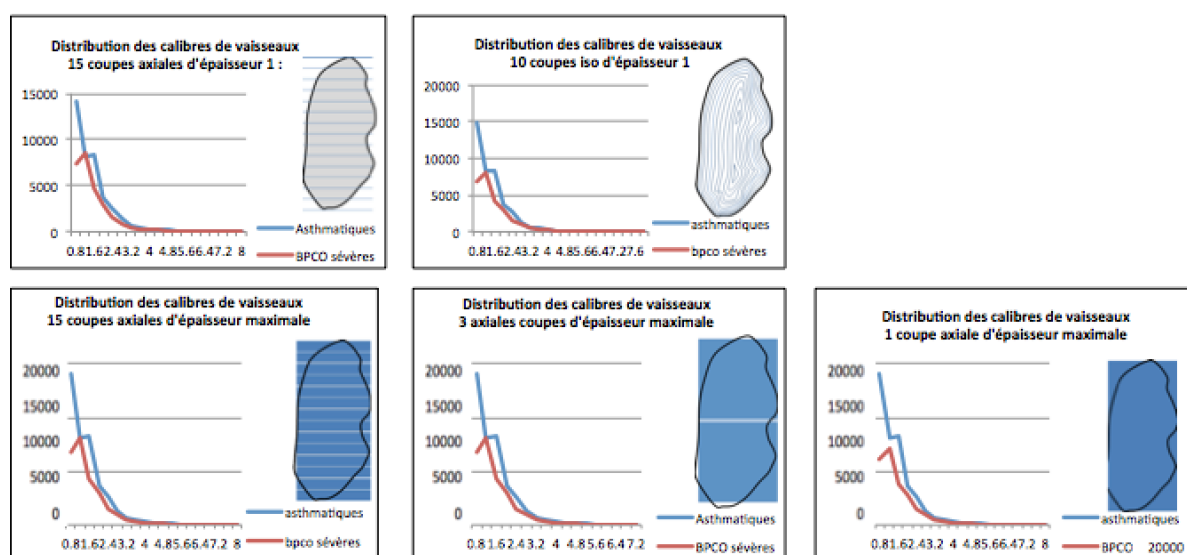


Figure 32 : Résultats des tests effectués sur les différents types de comptage des vaisseaux.

4. Choix de l'incrément

En choisissant un incrément égal à 0,1 mm, la courbe a une allure en dent de scie car on est bien en deçà de la résolution image (qui s'échelonne entre 0,49 et 0,93). Il en est de même si l'on choisit un incrément de 0,2. Nous avons fait le choix d'imposer un incrément le plus faible possible (0,4 mm) tout en restant à la limite de la résolution image afin d'évaluer le plus précisément possible la distribution des vaisseaux en fonction de leur calibre. Comme les tout petits vaisseaux (<0,8 mm) risquaient de ne pas être détectés du

fait des limites en terme de résolution, nous avons décidé de grouper tous les vaisseaux $< 0,8$ mm. Cela a permis d'obtenir une distribution plus uniforme (Figure 33).

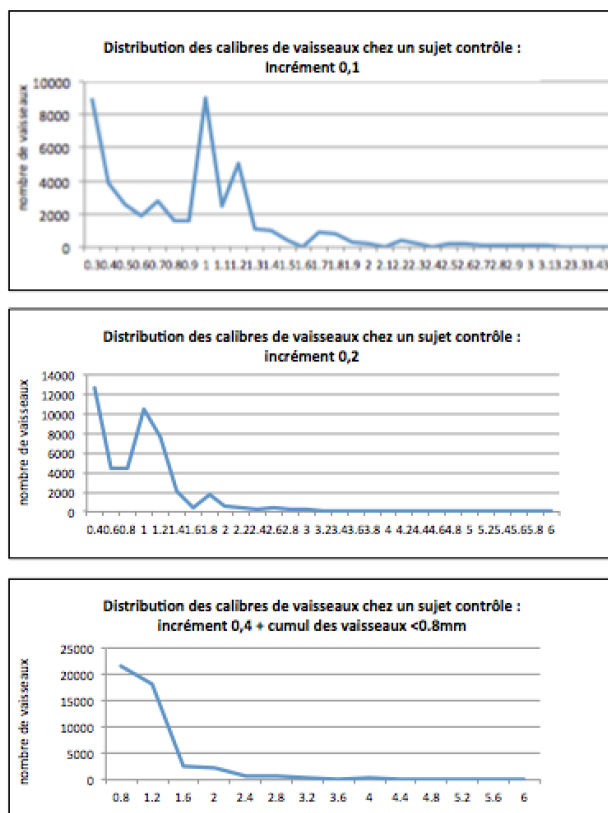


Figure 33 : Tests permettant de déterminer l'incrément idéal pour la représentation la plus uniforme possible de la distribution du nombre de vaisseaux en fonction leur calibre.

5. Nécessité de normaliser au volume pulmonaire

Nous avons testé l'algorithme de comptage des vaisseaux sur un petit groupe de patients : 8 patients BPCO sévères, qui visuellement semblaient avoir une perte importante de vaisseaux, et 8 sujets contrôles (Figure 34). Nous nous sommes étonnés qu'il n'y ait pas de différence entre le nombre de vaisseaux détectés chez les patients BPCO sévères et chez les sujets contrôles.

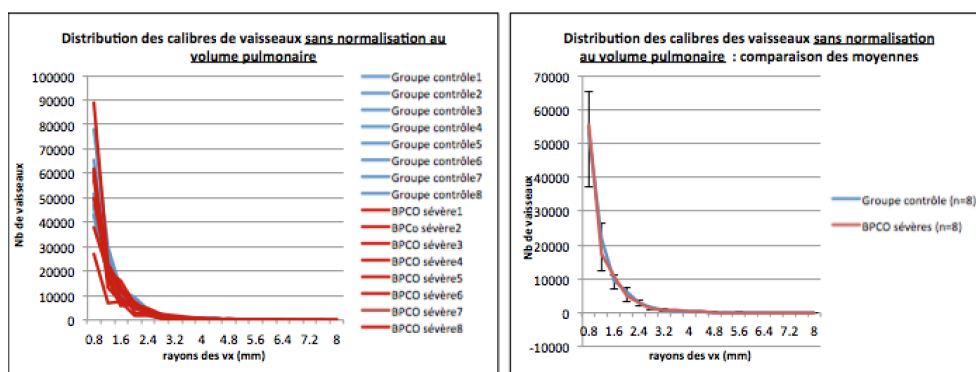


Figure 34 : Comparaison de la distribution des calibres de vaisseaux entre BPCO sévères et sujets sains sans normalisation au volume pulmonaire.

Pour comprendre ces résultats, nous avons comparé, grâce au logiciel MorphoTool, le nombre de vaisseaux comptabilisés sur une coupe pour un sujet contrôle et un sujet BPCO avec emphysème sévère (Figure 35). Visuellement, il semblait que le patient BPCO sévère avait beaucoup moins de vaisseaux par rapport à son volume (plus important que celui du sujet contrôle). Pourtant, le nombre de vaisseaux comptabilisés était quasi similaire chez les deux sujets (Figure 36). Ainsi, nous en avons déduit que pour mettre en évidence la raréfaction des vaisseaux chez les patients emphysémateux, il faut normaliser le nombre de vaisseaux détectés au volume pulmonaire, comme l'ont fait les équipes de Mastuoka [25] et Estepar [26] dans leur étude sur le remodelage vasculaire. Cette normalisation a en effet permis de montrer les différences remarquées visuellement.

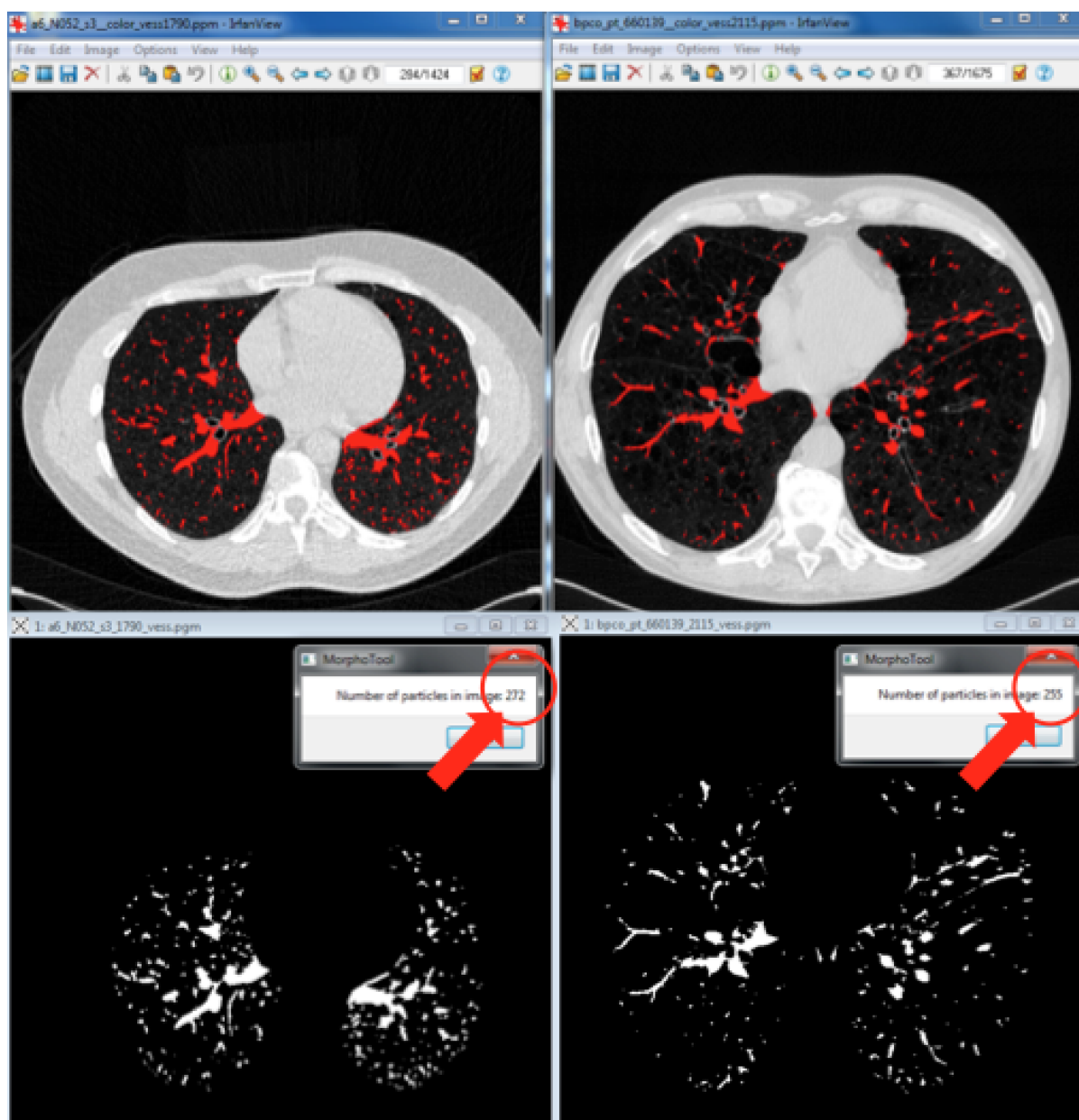


Figure 35 : Comparaison du nombre de vaisseaux comptabilisés entre un sujet normal (à gauche) et un sujet BPCO sévère (à droite) à partir du logiciel MorphoTool.

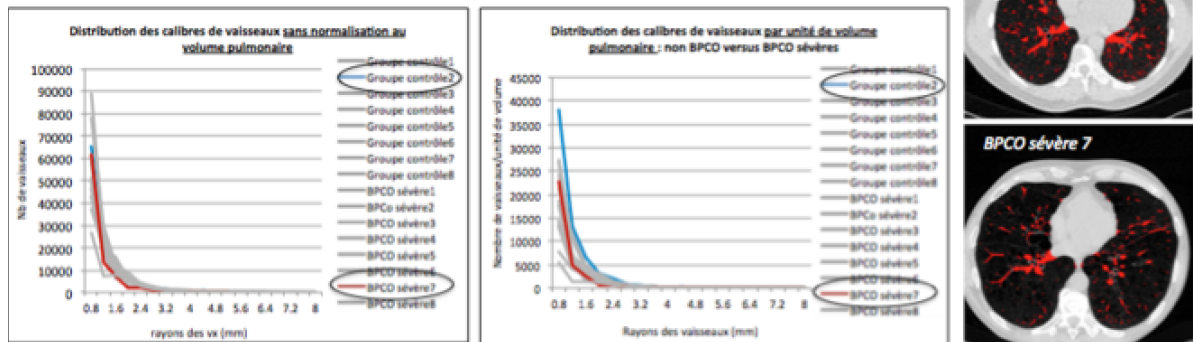


Figure 36 : Analyse des courbes de distribution des calibres de vaisseaux chez deux patients, 1 sujet du groupe contrôle et 1 sujet BPCO sévère. Comparaison des résultats avant et après normalisation au volume pulmonaire.

6. Méthodes de comptage de vaisseaux retenues pour l'expérience

Pour réaliser l'expérience qui suivra, nous avons choisi les 3 méthodes de comptage de vaisseaux illustrées Figure 37. La méthode *1 coupe axiale d'épaisseur maximale* permettra d'évaluer la raréfaction des petits vaisseaux chez les patients BPCO et DAAT dans la totalité du champ pulmonaire, la méthode *2 coupes axiales d'épaisseur maximale* permettra d'évaluer la raréfaction des petits vaisseaux par région (moitié supérieure et moitié inférieure) et la méthode *10 coupes iso d'épaisseur 1 mm* permettra d'évaluer la raréfaction des petits vaisseaux dans les 10 et 20 percentiles les plus périphériques du poumon. Ce type de comptage des vaisseaux nous permettra de comparer nos résultats avec ceux de la littérature. Nous avons choisi de réaliser des coupes axiales d'épaisseur maximale afin de ne pas risquer d'omettre des vaisseaux. Concernant la méthode de comptage des vaisseaux en isosurface, nous avons choisi de sectionner le poumon en 10 coupes d'1 mm d'épaisseur et non 10 coupes d'épaisseur minimale (égale à la résolution axiale de l'image), de manière à ce que cette épaisseur soit la même quel que soit le sujet.

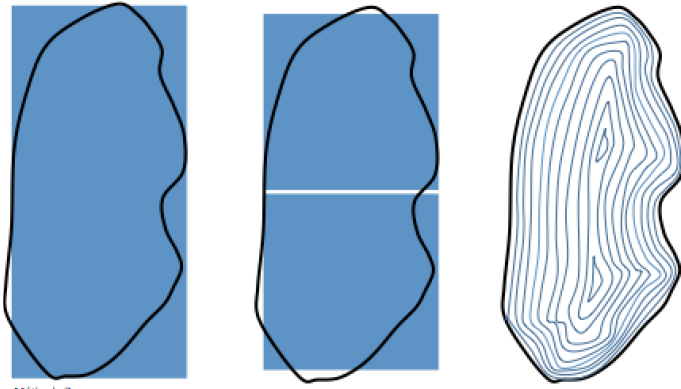


Figure 37 : Méthodes de comptage des vaisseaux retenues pour l'expérience.

VI. QUANTIFICATION DE L'ÉTENDUE DE L'EMPHYSÈME EN TDM

L'emphysème pulmonaire, caractérisé comme un élargissement anormal et permanent des espaces aériens distaux avec destruction des parois alvéolaires, peut être quantifié par TDM. L'étendue de l'emphysème (exprimée en pourcentage d'emphysème) est définie comme le pourcentage de voxels en dessous de -950 UH en fenêtre pulmonaire sur des scanners thoraciques. Dans l'exemple ci-dessous (Figure 38), le pourcentage d'emphysème chez ce patient BPCO sévère est de 51 %.

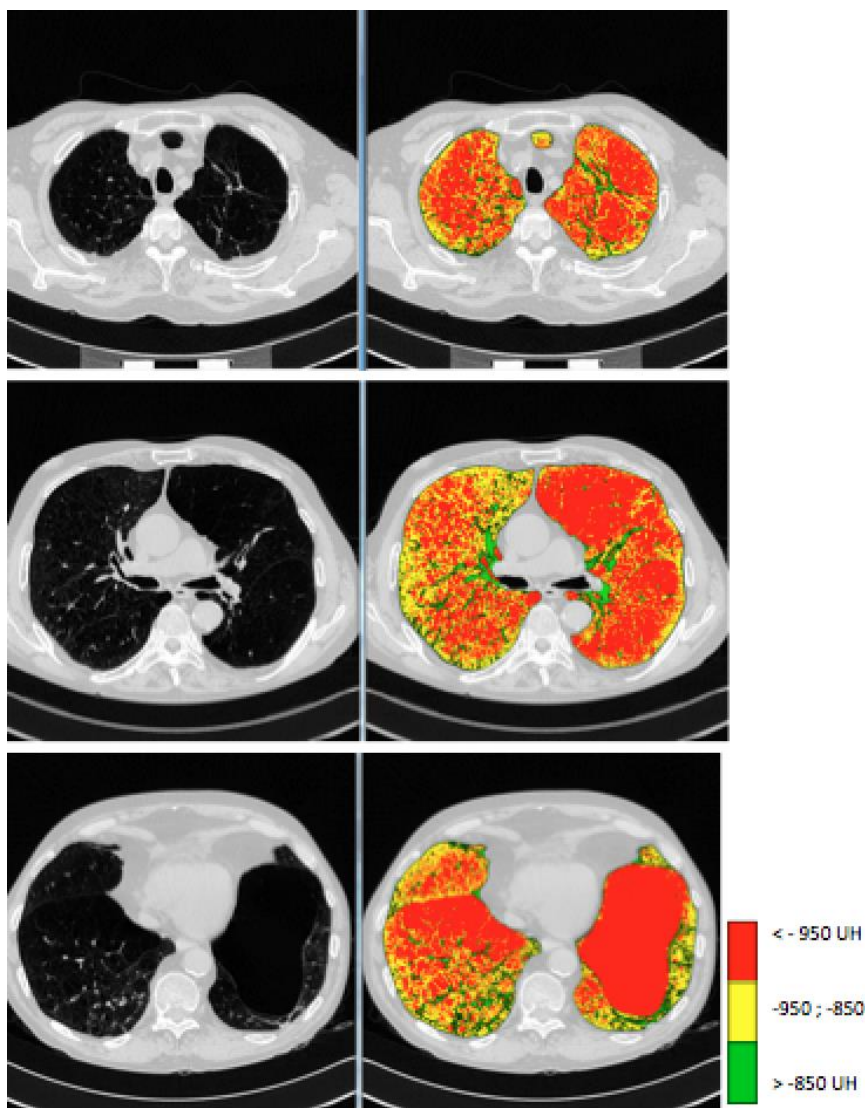


Figure 38 : Détection et quantification de l'étendue de l'emphysème pulmonaire chez un patient BPCO sévère.

VII. EXPERIENCE CLINIQUE : ÉVALUATION DU REMODELAGE VASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS BPCO et DAAT

Estepar et Matsuoka ont étudié quantitativement le remodelage vasculaire chez les patients BPCO à partir d'un logiciel de segmentation automatisé des vaisseaux en 3D, évaluant le volume de vaisseaux pulmonaires de surface inférieure à 5 mm^2 en section axiale (soit rayon $<1,3 \text{ mm}$) par rapport au volume total de vaisseaux dans le poumon. Leurs résultats suggèrent que la BPCO est caractérisée par une raréfaction des petits vaisseaux distaux (de surface $<5 \text{ mm}^2$), et que cette raréfaction est corrélée avec

l'importance de l'emphysème, l'obstruction bronchique et la sévérité clinique de la maladie. Nous avons voulu confirmer ces résultats à partir d'une méthode de comptage des vaisseaux originale, utilisant l'axe central du réseau vasculaire avec l'information de calibre en chaque point. Cela permet d'éviter tout biais lié à la forme de la section transverse du vaisseau (plusieurs valeurs de calibre local sur la section) ou à un sur-comptage des calibres.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement au remodelage vasculaire chez les patients DAAT, de manière à évaluer la corrélation entre remodelage vasculaire et remodelage pulmonaire chez ce type de patient.

1. Matériels et méthodes

Les acquisitions de tomodensitométrie (TDM) thoracique multicoupes de 13 patients BPCO (8 sévères et 5 modérés), 13 patients DAAT (7 sévères et 6 modérés) et de 8 sujets témoins (groupe contrôle) ont été collectées rétrospectivement à partir de cohortes de patients nationales et internationales (françaises, italiennes et anglaises) ayant reçu toutes les autorisations légales. Les patients DAAT étaient tous d'actuels ou d'anciens fumeurs. Suivis à l'hôpital Bichat à Paris, ils ont bénéficié d'un examen clinique complet et d'épreuves fonctionnelles respiratoires. Le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) au moment de l'examen d'imagerie étaient connus pour chacun d'entre eux. Les images avaient été acquises sur machines Siemens, General Electric (GE) et Philips, sans injection de produit de contraste iodé, en inspiration profonde, avec des protocoles d'acquisition différents et dans des conditions physiopathologiques variables. Toutes les données incluaient les deux poumons et ont été obtenues avec les collimations suivantes (0,625 – 0,75 – 1 – 1,25), des reconstructions axiales chevauchées ou jointives (0,5 – 0,625 – 1 mm d'intervalle), avec des matrices standard (512x512) ou larges (768x768), et avec un noyau de reconstruction

de moyenne à haute fréquence (L ou LUNG). La résolution image s'échelonnait entre 0,49 et 0,93 mm par pixel. Les volumes d'images ont été convertis des DICOM en valeurs de gris (0-255) en utilisant un fenêtrage poumon (centre de la fenêtre = -600 UH, largeur de la fenêtre = 1600 UH). En vue d'une simplification des calculs, nous nous sommes limités à l'étude du poumon droit.

Le groupe contrôle était composé de 4 sujets normaux et de 4 patients asthmatiques modérés, dont aucune différence n'avait été mise en évidence concernant le nombre de vaisseaux (Figure 39).

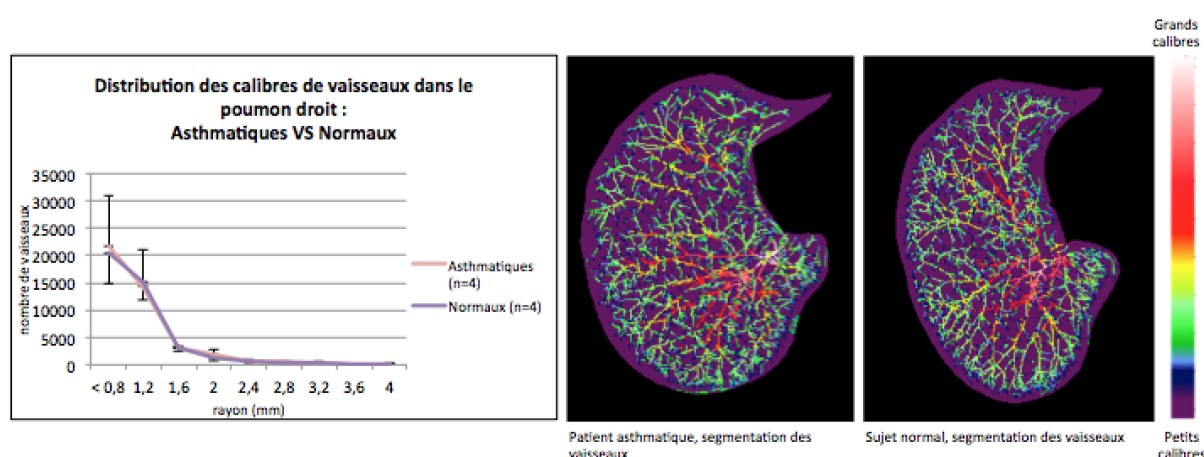


Figure 39 : Comparaison de la distribution des calibres de vaisseaux dans le poumon droit entre patients asthmatiques et sujets sains. À gauche : représentation graphique. À droite : représentation visuelle par reconstruction volumique nuancée en fonction du calibre des vaisseaux.

La segmentation des vaisseaux a été obtenue, pour chacun des sujets, selon les différentes étapes de l'algorithme décrites précédemment. Le comptage des vaisseaux a été effectué selon les méthodes précédemment décrites, avec normalisation au volume pulmonaire. Nous avons mesuré l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon inférieur à 1,6 mm (AUC <1,6 mm) des patients BPCO, DAAT et des sujets contrôles, dans le champ pulmonaire droit, dans les moitiés supérieure et inférieure du poumon droit, et dans les 10 et 20 premiers percentiles les plus périphériques du poumon droit. Nous avons comparé la moyenne d'aire sous la courbe AUC <1,6 mm des patients BPCO et des patients DAAT avec la moyenne d'aire sous la courbe des sujets contrôles pour évaluer la raréfaction des petits vaisseaux distaux, par champ, par région (1/2 supérieure et 1/2 inférieure) et dans la

périphérie du poumon. L'étendue de l'emphysème (% LAA -950) a été calculée en utilisant le seuil de -950 UH, et la corrélation entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux AUC <1,6 mm et l'étendue de l'emphysème %LAA -950, le VEMS et la DLCO ont été évalués. Les calculs statistiques ont été réalisés avec le test statistique t-Student et un test de corrélation.

2. Résultats

2.1. Évaluation du remodelage vasculaire chez les patients BPCO

2.1.1. Patients BPCO sévères vs Groupe contrôle

Les résultats concernant la distribution des calibres de vaisseaux dans le poumon chez les patients BPCO sévères et chez les sujets contrôles sont présentés Tableau 1. Notons que le nombre maximal de vaisseaux sanguins intra-parenchymateux se situait parmi les vaisseaux de rayon compris entre 0 et 1,6 mm. Dans le champ pulmonaire droit, il existait une différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm des patients BPCO sévères et celle des sujets contrôles $t(13) = -2,19, p = 0,047$ (Figure 40).

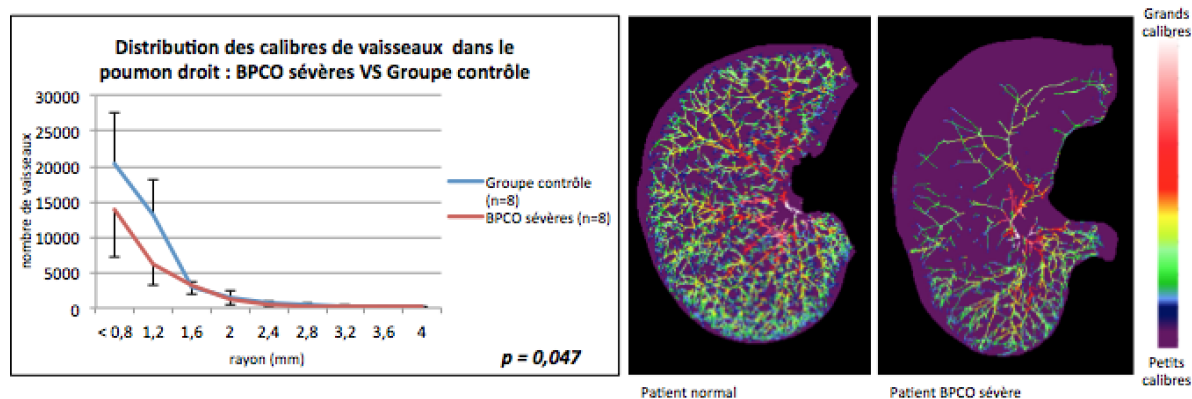


Figure 40 : Évaluation globale du remodelage vasculaire dans le poumon droit chez les patients BPCO sévères vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student. À gauche : représentation graphique. À droite : représentation visuelle par reconstruction volumique nuancée en fonction du calibre des vaisseaux.

Nous avons ensuite cherché à connaître la distribution des calibres de vaisseaux par région (dans la moitié supérieure et dans la moitié inférieure du poumon droit). Dans la moitié supérieure du champ pulmonaire droit, il n'existait pas de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm des patients BPCO sévères et celle des sujets contrôles $t(14) = -1,12$, $p = 0,282$ (figure 41 haut). En revanche, dans la moitié inférieure du champ pulmonaire droit, il existait une différence nettement significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm des patients BPCO sévères et celle des sujets contrôles $t(11) = -4,63$, $p = 0,0008$ (figure 41 bas).

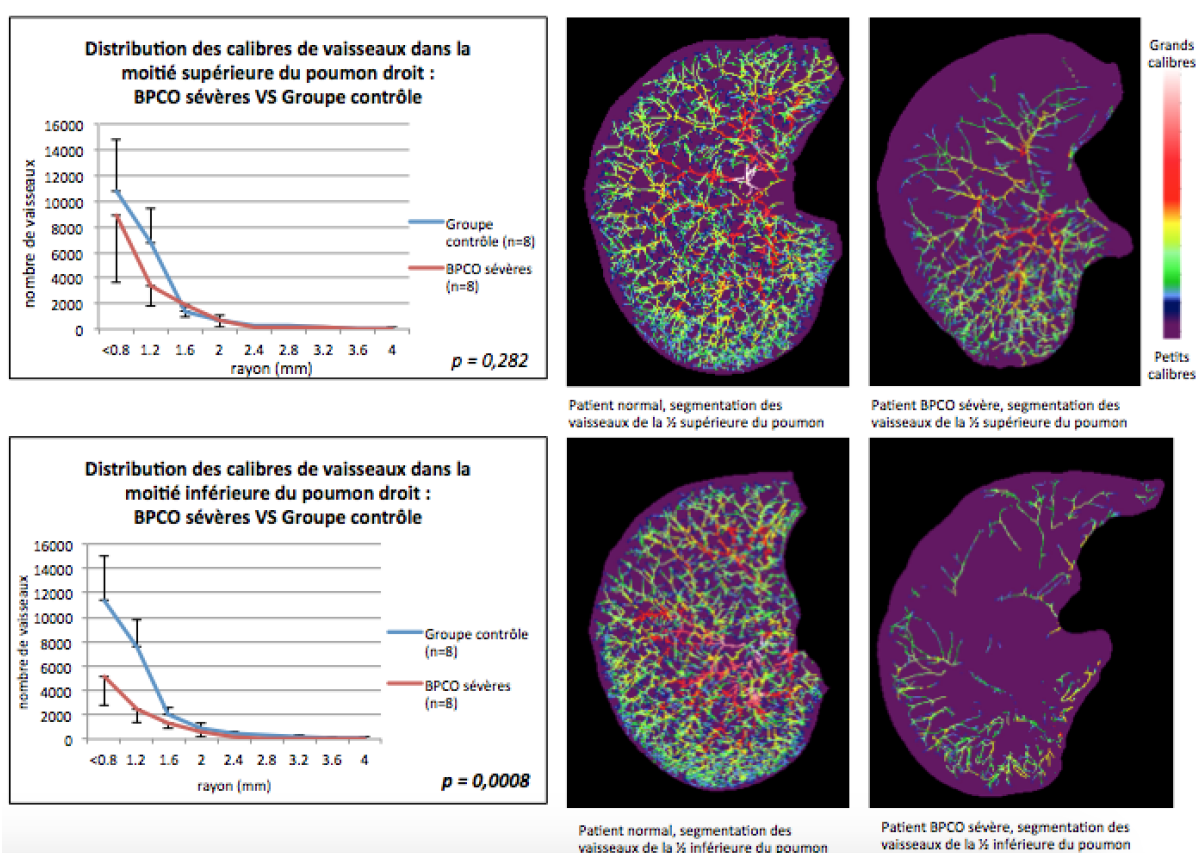


Figure 41 : Évaluation régionale du remodelage vasculaire dans les moitiés supérieure et inférieure du poumon droit chez les patients BPCO sévères vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student. En haut : représentation graphique et visuelle pour la 1/2 supérieure du poumon. En bas : représentation graphique et visuelle pour la 1/2 inférieure du poumon.

Enfin, nous avons étudié la distribution des calibres de vaisseaux dans les 10 et 20 percentiles les plus périphériques du poumon droit. Dans les 10 percentiles les plus périphériques du champ pulmonaire droit, il n'existait pas de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm des patients BPCO

sévères et celle des sujets contrôles $t(10) = -1,75$, $p = 0,112$ (Figure 42 gauche). En revanche, dans les 20 percentiles les plus périphériques du champ pulmonaire droit, il existait une différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $< 1,6$ mm des patients BPCO sévères et celle des sujets contrôles $t(9) = -3,21$, $p = 0,011$ (Figure 42 droite).

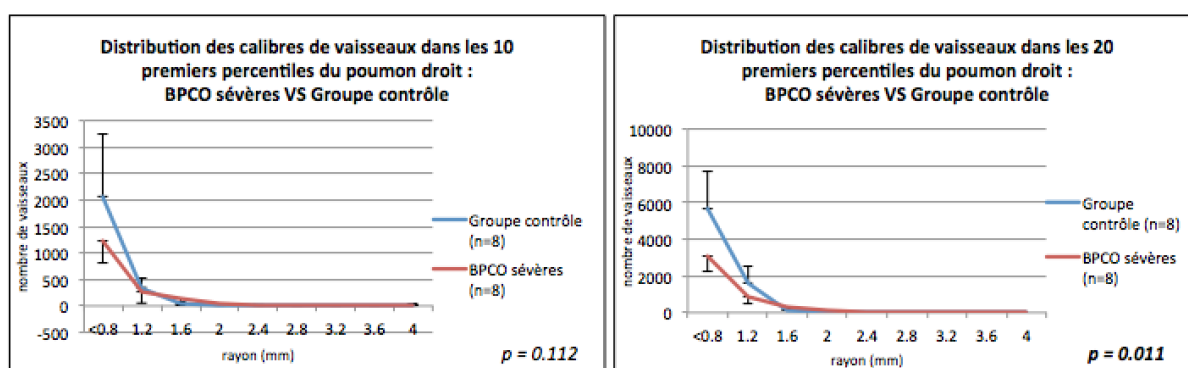


Figure 42 : Évaluation régionale du remodelage vasculaire dans les 10 et 20 percentiles les plus périphériques du poumon droit chez les patients BPCO sévères vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student.

BPCO SEVERES VS GROUPE CONTRÔLE	moyennes		ddl	t(ddl) =	[IC 95%]	p
	BPCO sévères	Gpe contrôle				
AUC < 1,6mm dans le poumon droit	14955	22722	13	-2,19	[- 15419 ; - 115]	0,041
AUC < 1,6mm dans la 1/2 supérieure du poumon droit	9302	11889	14	-1,12	[- 7547 ; + 2373]	0,282
AUC < 1,6mm dans la 1/2 inférieure du poumon droit	5623	12956	11	-4,63	[- 10828 ; - 3836]	0,008
AUC < 1,6mm dans les 10 percentiles les plus périphériques du poumon droit	1152	1817	10	-1,75	[- 1515 ; + 187]	0,112
AUC < 1,6mm dans les 20 percentiles les plus périphériques du poumon droit	2914	5229	9	-3,21	[- 3954 ; - 675]	0,011

Tableau 1 : Tableau statistique comparant la distribution des calibres de vaisseaux des patients BPCO sévères et du groupe contrôle par poumon, par région et par percentile. AUC = moyenne de l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $< 1,6$ mm. ddl = degré de liberté.

2.1.2. Patients BPCO modérés vs Groupe contrôle

Les résultats concernant la distribution des calibres de vaisseaux dans le poumon chez les patients BPCO modérés sont présentés Tableau 2. Dans le champ pulmonaire droit, il n'existait pas de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $< 1,6$ mm des patients BPCO modérés et celle des sujets contrôles $t(10) = -1,48$, $p = 0,168$ (Figure 43).

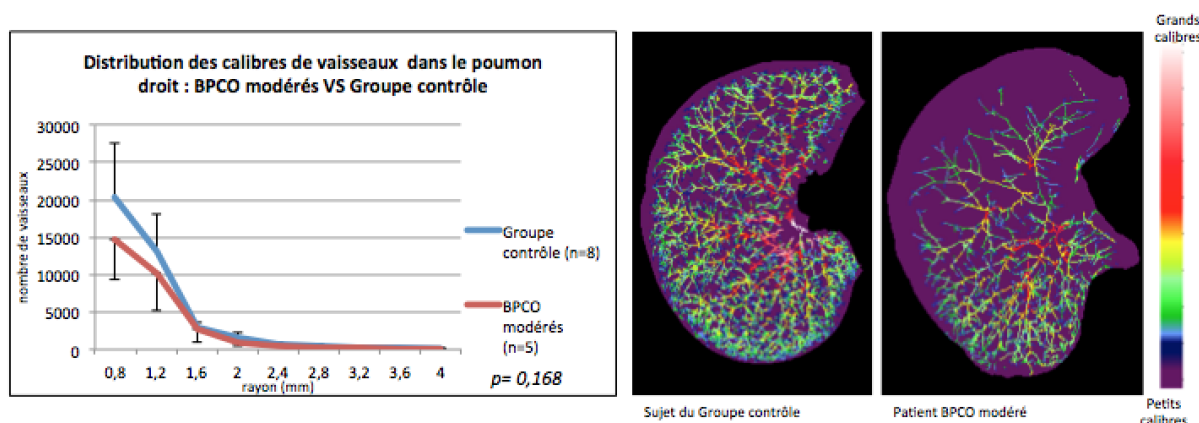


Figure 43 : Évaluation globale du remodelage vasculaire dans le poumon droit chez les patients BPCO modérés vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student. À gauche : représentation graphique. À droite : représentation visuelle par reconstruction volumique nuancée en fonction du calibre des vaisseaux.

Dans la moitié supérieure du champ pulmonaire droit, il n'existait pas de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm des patients BPCO modérés et celle des sujets contrôles $t(10) = -1,06$, $p = 0,298$ (Figure 44 haut). En revanche, dans la moitié inférieure du champ pulmonaire droit, il existait une différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm des patients BPCO modérés et celle des sujets contrôles $t(11) = -2,92$, $p = 0,014$ (Figure 44 bas).

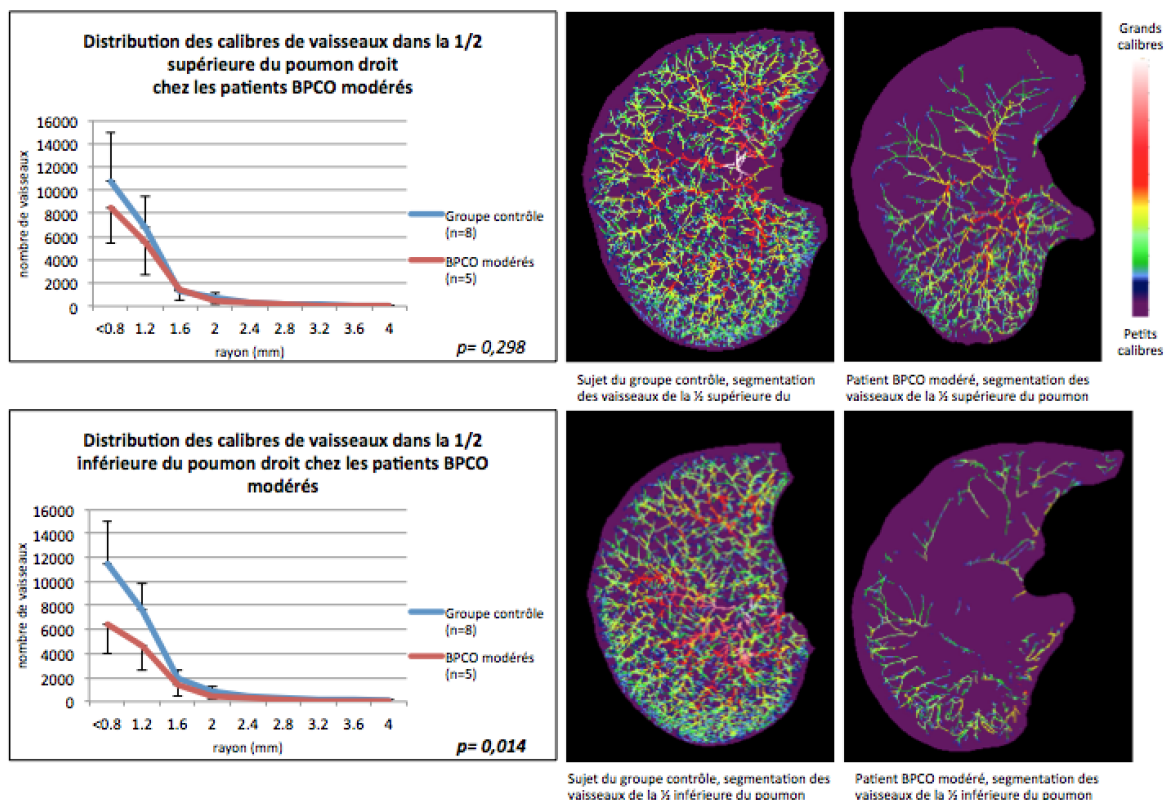


Figure 44 : Évaluation régionale du remodelage vasculaire dans les moitiés supérieure et inférieure du poumon droit chez les patients BPCO modérés vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student. En haut : représentation graphique et visuelle pour la 1/2 supérieure du poumon. En bas : représentation graphique et visuelle pour la 1/2 inférieure du poumon.

Dans les 10 percentiles les plus périphériques du champ pulmonaire droit, il n'existait pas de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm des patients BPCO modérés et celle des sujets contrôles $t(10) = -1,05$, $p = 0,319$ (Figure 45 gauche). Il n'existait pas non plus de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm des patients BPCO modérés et celle des sujets contrôles dans les 20 percentiles les plus périphériques $t(9) = -1,58$, $p = 0,146$ (Figure 45 droite).

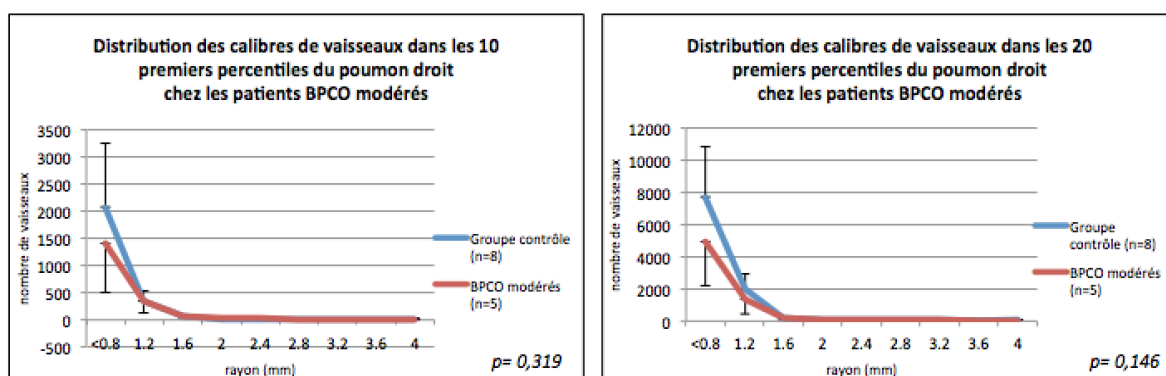


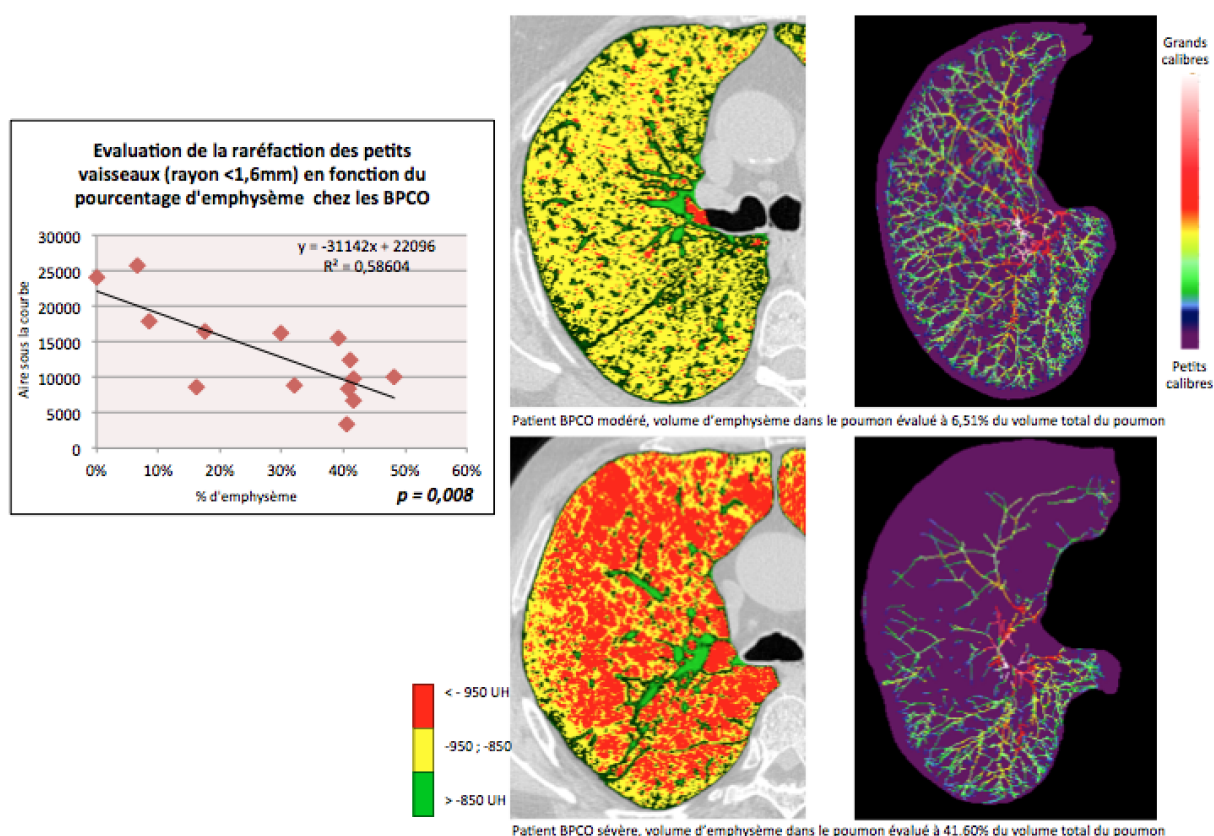
Figure 45 : Évaluation régionale du remodelage vasculaire dans 10 et 20 premiers percentiles du poumon droit chez les patients BPCO modérés vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student.

BPCO MODÉRÉS VS GROUPE CONTRÔLE	moyennes		ddl	t(ddl) =	[IC 95%]	p
	BPCO modérés	Gpe contrôle				
AUC $< 1,6$ mm dans le poumon droit	16928	22722	10	-1,48	[- 14458 ; +2869]	0,168
AUC $< 1,6$ mm dans la 1/2 supérieure du poumon droit	9522	11889	10	-1,06	[- 7035 ; +2505]	0,298
AUC $< 1,6$ mm dans la 1/2 inférieure du poumon droit	7561	12955	11	-2,92	[- 9472 ; - 1315]	0,014
AUC $< 1,6$ mm dans les 10 percentiles les plus périphériques du poumon droit	1292	1816	10	-1,05	[- 1984 ; +341]	0,319
AUC $< 1,6$ mm dans les 20 percentiles les plus périphériques du poumon droit	4626	7045	9	-1,58	[- 3623 ; - 5228]	0,146

Tableau 2 : Tableau statistique comparant la distribution des calibres de vaisseaux des patients BPCO modérés et du groupe contrôle par poumon, par région et par percentile. AUC = moyenne de l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm. ddl = degré de liberté.

2.1.3. Évaluation de la corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux et le pourcentage d'emphysème chez les patients BPCO

Les résultats de l'évaluation de la corrélation entre AUC <1,6 mm et %LAA -950UH sont présentés Figure 46. Le pourcentage d'emphysème (%LAA -950UH) était inversement proportionnel à l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm. Il existait donc une corrélation négative statistiquement significative entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux (<1,6 mm) et le pourcentage d'emphysème chez les patients BPCO ($r = -0,77$, $p = 0,008$).



CORRELATION AUC<1,6mm ET %LAA-950UH CHEZ LES PATIENTS BPCO

Coefficient de corrélation (Coefficient théorique = 0)

	Corrélation	nombre	z	p	95% inf	95% sup
AUC<1,6mm, %LAA -950UH	-0,766	14	-3,348	0,0008	-0,922	-0,396

Figure 46 : Corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux et l'étendue de l'emphysème chez les patients BPCO. En haut à gauche : représentation graphique. En haut à droite : représentation visuelle de l'emphysème et des calibres de vaisseaux. En bas : tableau statistique de corrélation.

2.2. Évaluation du remodelage vasculaire chez les patients DAAT

Nous avons ensuite réalisé la même expérience chez les patients DAAT afin d'évaluer le remodelage vasculaire dans ce type de pathologie, et son éventuelle corrélation avec le remodelage pulmonaire.

2.2.1. DAAT sévères vs Groupe contrôle

Les résultats concernant la distribution des calibres de vaisseaux dans le poumon chez les patients DAAT sévères et chez les sujets contrôles sont présentés Tableau 3. Notons que le nombre maximal de vaisseaux sanguins intra-parenchymateux se situait parmi les vaisseaux de rayon compris entre 0 et 1,6 mm. Dans le champ pulmonaire droit, il n'existait pas de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm des patients DAAT sévères et celle des sujets contrôles $t(13) = -1,62, p = 0,129$ (Figure 47).

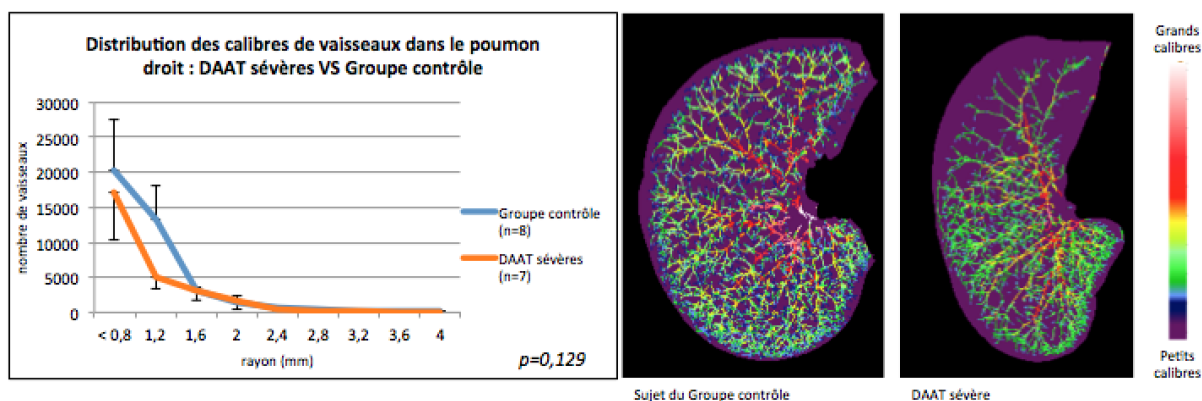


Figure 47 : Évaluation globale du remodelage vasculaire dans le poumon droit chez les patients DAAT sévères vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student. À gauche : représentation graphique. À droite : représentation visuelle par reconstruction volumique nuancée en fonction du calibre des vaisseaux.

Nous avons ensuite cherché à connaître la distribution des calibres de vaisseaux par région (dans la moitié supérieure et dans la moitié inférieure du poumon droit). Dans la moitié supérieure du champ pulmonaire droit, il n'existait pas de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm des patients DAAT sévères

et celle des sujets contrôles $t(11)= 0,13, p= 0,901$ (Figure 48 haut). En revanche, dans la moitié inférieure du champ pulmonaire droit, il existait une différence nettement significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm des patients DAAT sévères et celle des sujets contrôles $t(11)= -3,91, p= 0,002$ (Figure 48 bas).

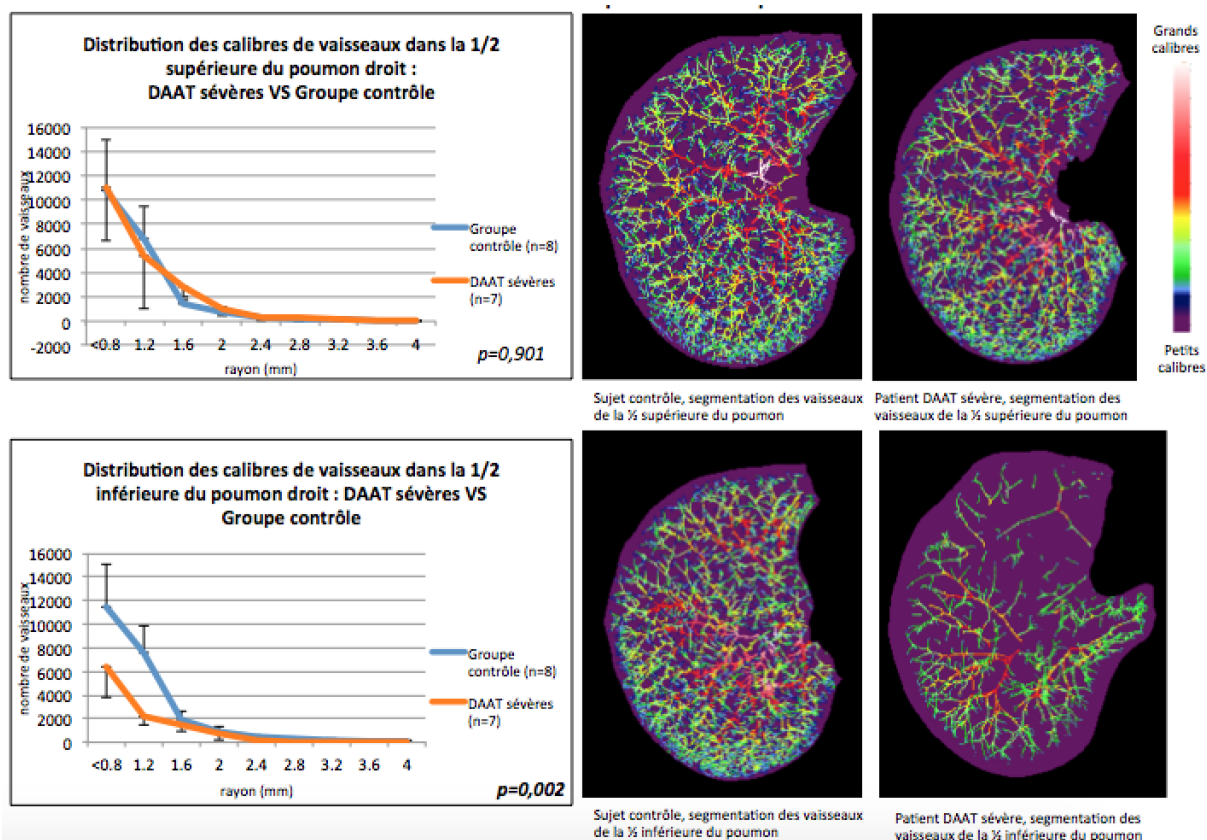


Figure 48 : Évaluation régionale du remodelage vasculaire dans les moitiés supérieure et inférieure du poumon droit chez les patients DAAT sévères vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student. En haut : représentation graphique et visuelle pour la 1/2 supérieure du poumon. En bas : représentation graphique et visuelle pour la 1/2 inférieure du poumon.

Enfin, nous avons étudié la distribution des calibres de vaisseaux dans les 10 et 20 percentiles les plus périphériques du poumon droit. Dans les 10 percentiles les plus périphériques du champ pulmonaire droit, il existait une différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm des patients DAAT sévères et celle des sujets contrôles $t(9)= -2,77, p= 0,021$ (Figure 49 gauche). Dans les 20 percentiles les plus périphériques du champ pulmonaire droit, il existait également une différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm des patients DAAT sévères et celle des sujets contrôles $t(10)= -3,30, p= 0,008$

(Figure 49 droite).

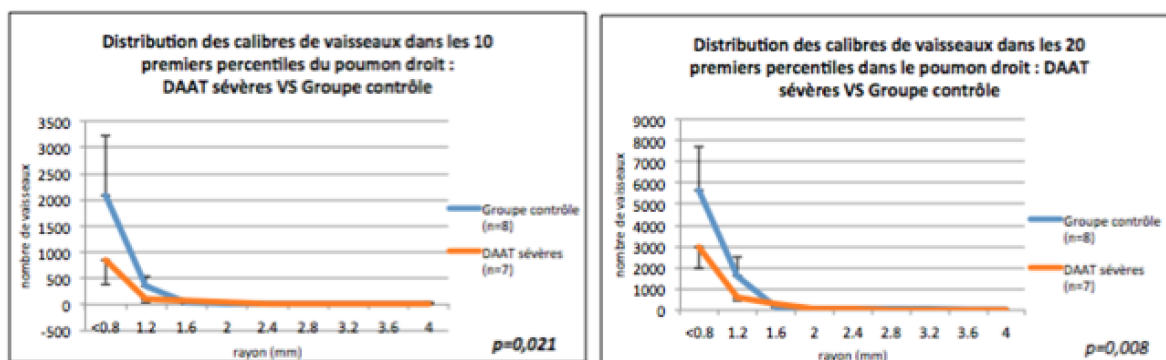


Figure 49 : Évaluation régionale du remodelage vasculaire dans 10 et 20 premiers percentiles du poumon droit chez les patients DAAT sévères vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student.

DAAT SEVERES VS GROUPE CONTRÔLE	moyennes		ddl	t(ddl) =	[IC 95%]	p
	DAAT sévères	Gpe contrôle				
AUC < 1,6mm dans le poumon droit	16988	22721	13	-1,62	[- 13373 ; +1905]	0,129
AUC < 1,6mm dans la 1/2 supérieure du poumon droit	12117	11889	11	0,13	[- 3708 ; + 4165]	0,901
AUC < 1,6mm dans la 1/2 inférieure du poumon droit	6641	12955	11	-3,91	[- 9861 ; - 2765]	0,002
AUC < 1,6mm dans les 10 percentiles les plus périphériques du poumon droit	768	1816	9	-2,77	[- 1898 ; - 197]	0,021
AUC < 1,6mm dans les 20 percentiles les plus périphériques du poumon droit	2757	5228	10	-3,3	[- 4146 ; - 797]	0,008

Tableau 3 : Tableau statistique comparant la distribution des calibres de vaisseaux des patients DAAT sévères et du groupe contrôle par poumon, par région et par percentile. AUC = moyenne de l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6mm. ddl = degré de liberté.

2.2.2. DAAT modérés vs Groupe contrôle

Les résultats concernant la distribution des calibres de vaisseaux dans le poumon chez les patients DAAT modérés sont présentés Tableau 4. Dans le champ pulmonaire droit, il n'existait pas de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm des patients DAAT modérés et celle des sujets contrôles $t(11) = -1,68$, $p = 0,121$ (Figure 50).

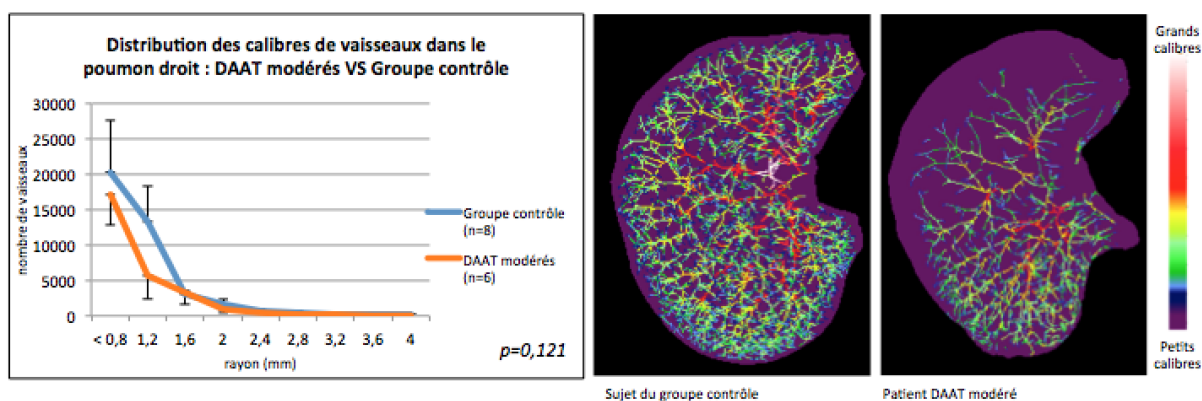


Figure 50 : Évaluation globale du remodelage vasculaire dans le poumon droit chez les patients DAAT modérés vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student. À gauche : représentation graphique. À droite : représentation visuelle par reconstruction volumique nuancée en fonction du calibre des vaisseaux.

Dans la moitié supérieure du champ pulmonaire droit, il n'existait pas de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm des patients DAAT modérés et celle des sujets contrôles $t(12) = -0,83$, $p = 0,424$ (Figure 51 haut). En revanche, dans la moitié inférieure du champ pulmonaire droit, il existait une différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm des patients DAAT modérés et celle des sujets contrôles $t(11) = -3,89$, $p = 0,002$ (Figure 51 bas).

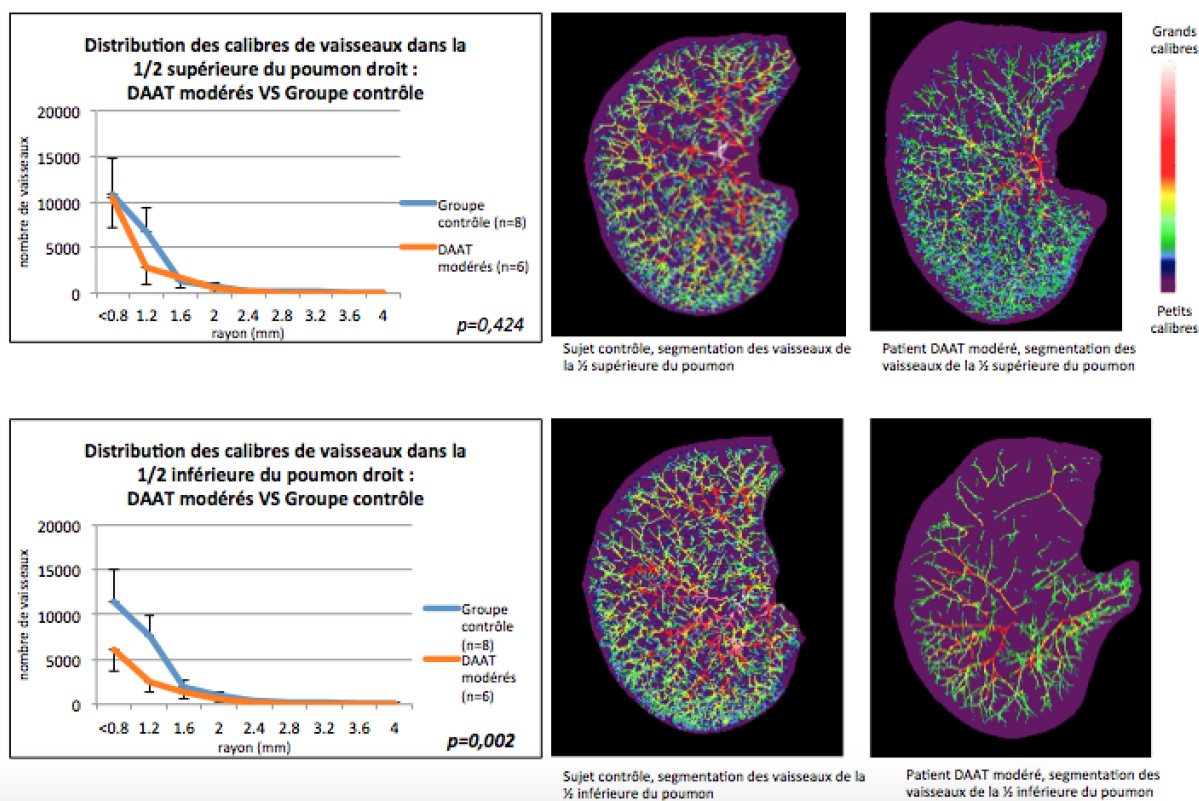


Figure 51 : Évaluation régionale du remodelage vasculaire dans les moitiés supérieure et inférieure du poumon droit chez les patients DAAT modérés vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student. En haut : représentation graphique et visuelle pour la 1/2 supérieure du poumon. En bas : représentation graphique et visuelle pour la 1/2 inférieure du poumon.

Dans les 10 percentiles les plus périphériques du champ pulmonaire droit, il n'existait pas de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm des patients DAAT modérés et celle des sujets contrôles $t(11) = -1,55$, $p = 0,148$ (figure 52 gauche). Il n'existait pas non plus de différence significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm des patients DAAT modérés et celle des sujets contrôles dans les 20 percentiles les plus périphériques $t(11) = -1,58$, $p = 0,141$ (Figure 52 droite).

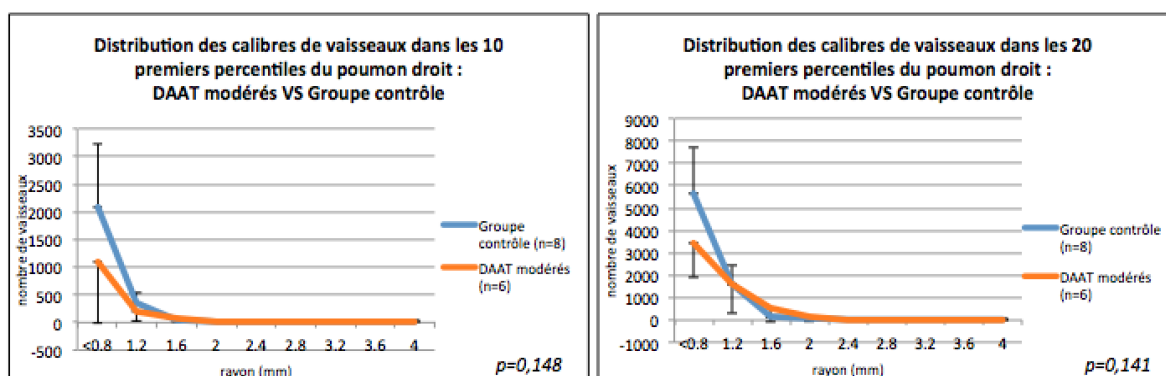


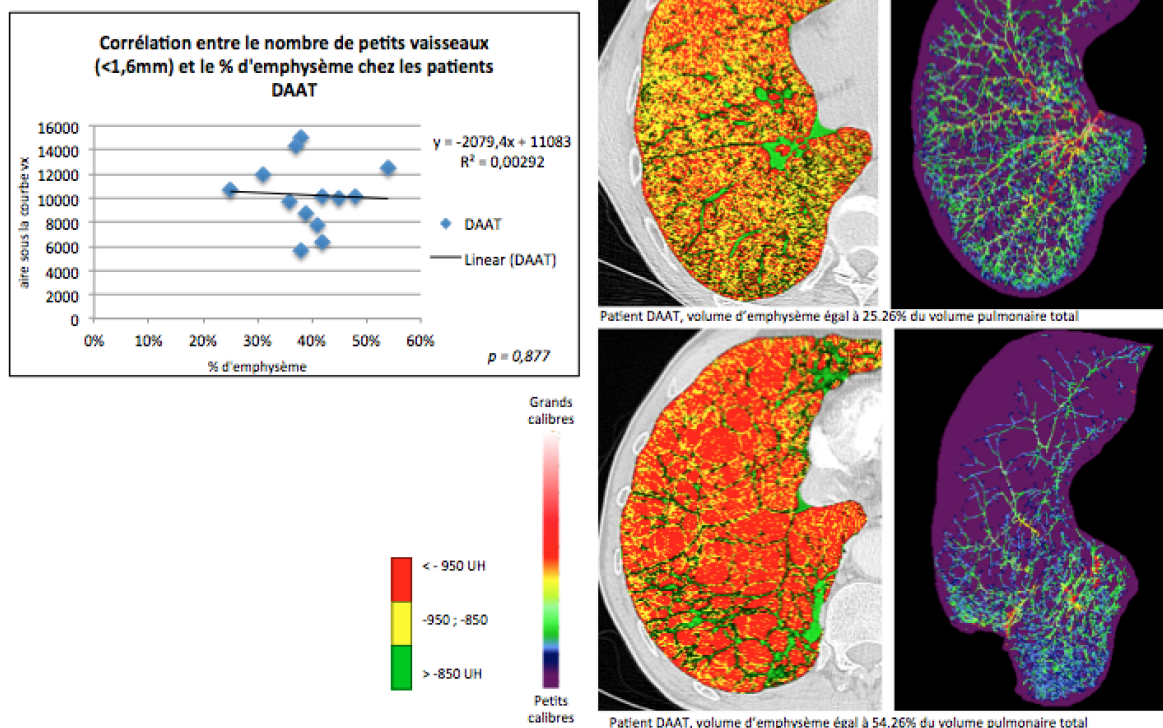
Figure 52 : Évaluation régionale du remodelage vasculaire dans 10 et 20 premiers percentiles du poumon droit chez les patients DAAT modérés vs groupe contrôle. Signification statistique évaluée par le test t-Student.

DAAT MODERES VS GROUPE CONTRÔLE	moyennes		ddl	t(ddl) =	[IC 95%]	p
	DAAT modérés	Gpe contrôle				
AUC < 1,6mm dans le poumon droit	17215	22721	11	-1,68	[- 12780 ; + 1697]	0,121
AUC < 1,6mm dans la 1/2 supérieure du poumon droit	10200	11889	12	-0,83	[- 6135 ; + 2757]	0,424
AUC < 1,6mm dans la 1/2 inférieure du poumon droit	6463	12955	11	-3,89	[- 10147 ; - 2837]	0,002
AUC < 1,6mm dans les 10 percentiles les plus périphériques du poumon droit	995	1816	11	-1,55	[- 1984 ; +341]	0,148
AUC < 1,6mm dans les 20 percentiles les plus périphériques du poumon droit	3623	5228	11	-1605	[- 3623 ; -5228]	0,141

Tableau 4 : Tableau statistique comparant la distribution des calibres de vaisseaux des patients DAAT sévères et du groupe contrôle par poumon, par région et par percentile. AUC = moyenne de l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6mm. ddl = degré de liberté.

2.2.3. Évaluation de la corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux et le pourcentage d'emphysème chez les patients DAAT

Les résultats de l'évaluation de la corrélation entre AUC <1,6 mm et %LAA -950UH sont présentés Figure 53. Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre le pourcentage d'emphysème (%LAA -950UH) et l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm chez les patients DAAT ($r = -0,05$, $p = 0,877$).



CORRELATION AUC<1,6mm ET %LAA-950UH CHEZ LES PATIENTS DAAT

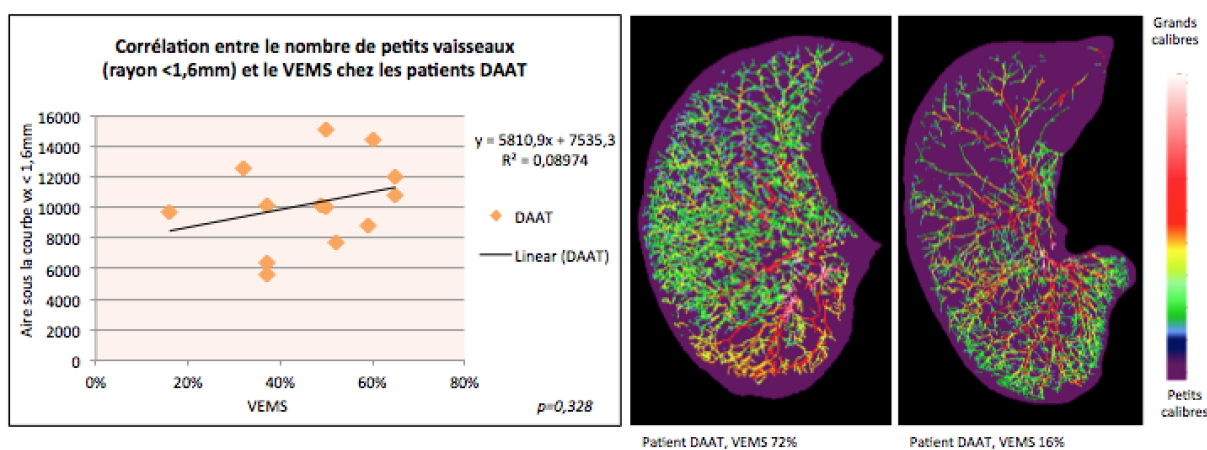
Coefficient de corrélation (Coefficient théorique = 0)

	Corrélation	nombre	z	p	95% inf	95% sup
AUC<1,6mm, %LAA -950UH	-0,049	13	-0,154	0,8772	-0,584	0,516

Figure 53 : Corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux et l'étendue de l'emphysème chez les patients DAAT. En haut à gauche : représentation graphique. En haut à droite : représentation visuelle de l'emphysème et des calibres de vaisseaux. En bas : tableau statistique de corrélation.

2.2.4. Évaluation de la corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux et le VEMS chez les patients DAAT.

Les résultats de l'évaluation de la corrélation entre AUC <1,6 mm et VEMS sont présentés Figure 54. Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre le VEMS et l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm chez les patients DAAT ($r = 0,3$, $p = 0,328$).



CORRELATION AUC<1,6mm ET VEMS CHEZ LES PATIENTS DAAT

Coefficient de corrélation (Coefficient théorique = 0)

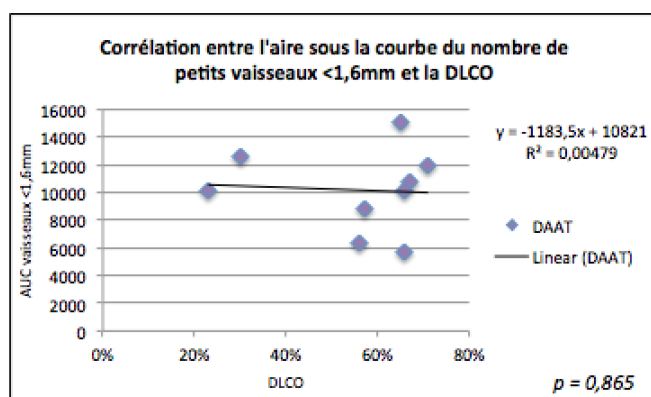
	Corrélation	nombre	z	p	95% inf	95% sup
AUC<1,6mm,VEMS	0,3	13	0,977	0,3284	-0,301	0,73

Figure 54 : Corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux et le VEMS chez les patients DAAT. En haut à gauche : représentation graphique. En haut à droite : représentation visuelle de l'emphysème et des calibres de vaisseaux. En bas : tableau statistique de corrélation.

2.2.5. Évaluation de la corrélation entre la raréfaction des petits

vaisseaux distaux et la DLCO chez les patients DAAT.

Les résultats de l'évaluation de la corrélation entre AUC <1,6 mm et VEMS sont présentés Figure 55. Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre la DLCO et l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon <1,6 mm chez les patients DAAT ($r = -0,069$ $p = 0,865$).



CORRELATION AUC<1,6mm ET DLCO CHEZ LES PATIENTS DAAT

Coefficient de corrélation (Coefficient théorique = 0)

	Corrélation	nombre	z	p	95% inf	95% sup
AUC<1,6mm,DLCO	-0,069	9	-0,170	0,8652	-0,701	0,624

Figure 55 : Corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux distaux et la DLCO chez les patients DAAT. En haut : représentation graphique. En bas : tableau statistique de corrélation.

VIII. DISCUSSION

Notre étude montre qu'il est possible d'appliquer le logiciel de segmentation des vaisseaux pulmonaires développé à Telecom SudParis pour étudier le remodelage vasculaire chez les patients BPCO et chez les patients DAAT. Nos résultats suggèrent qu'il existe une raréfaction vasculaire prédominant sur les petits vaisseaux, que cette raréfaction est corrélée à la sévérité de l'emphysème, que le remodelage vasculaire est différent en fonction du stade de la maladie et qu'il existe des particularités dans le DAAT. Notre étude a également permis de montrer les limites de l'approche.

Notre expérience a montré que dans le cas général de la BPCO, il existait une raréfaction vasculaire prédominant sur les petits vaisseaux de rayon <1,6 mm (surface <8 mm²) ($p = 0,047$). Cela confirme les résultats de l'équipe d'Estepar [26], qui a montré que la BPCO était caractérisée par une raréfaction des petits vaisseaux distaux (<5 mm², soit rayon <1,3 mm). Dans notre étude, cette raréfaction prédominait dans la moitié inférieure du poumon (où prédominait l'emphysème) ($p = 0,0008$), et n'était pas

significative dans la moitié supérieure du poumon ($p = 0,282$). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les remodelages pulmonaire et vasculaire des bases entraînent une redistribution vasculaire vers les sommets, augmentant le nombre de vaisseaux de plus gros calibres. Toutefois, ces résultats vont à l'encontre des résultats publiés par l'équipe de Wrobel, qui a évalué, sur des pièces anatomiques d'artères de 0,10- 0,25 mm de patients BPCO sévères, le remodelage vasculaire comme un pourcentage d'épaisseur de paroi par rapport au diamètre du vaisseau (%WT), et qui a montré un plus grand %WT dans les lobes supérieurs [41]. Ceci peut être expliqué par le fait que les patients recrutés dans notre étude avaient un emphysème sévère prédominant dans les parties inférieures des poumons, ce qui n'est pas habituel dans la BPCO. En effet, l'étude de Ju et al. portant sur 160 patients BPCO a montré que 80,6 % d'entre eux avait un emphysème prédominant dans les lobes supérieurs [42]. Il pourrait s'agir ici d'un biais lié au trop faible nombre de patients inclus dans notre étude. Des travaux de quantification vasculaire tomodensitométrique à plus grande échelle seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Notre étude a également montré qu'il existait une raréfaction statistiquement significative des vaisseaux à la périphérie du poumon (20 percentiles les plus périphériques) chez les patients BPCO sévères ($p = 0,011$). Cela confirme les travaux de l'équipe de Daugherty [47] qui suggèrent qu'il existe des différences dans la répartition centrale et périphérique du volume vasculaire. L'emphysème sous-pleural caractéristique de la BPCO permet d'expliquer cette prédominance régionale. Cependant, dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative concernant le nombre de petits vaisseaux dans les 10 percentiles les plus périphériques du poumon ($p = 0,112$), probablement en raison des limites de la technique, notamment en terme de résolution image.

Nos résultats suggèrent que le remodelage vasculaire est corrélé avec l'étendue de l'emphysème ($p = 0,008$), ce qui confirme les résultats de l'équipe de Matsuoka [25], qui a montré que l'aire totale en section axiale des petits vaisseaux pulmonaires au niveau

sous-segmentaire était fortement corrélée avec l'étendue de l'emphysème. Plusieurs études histologiques ont montré la relation entre l'altération vasculaire et l'étendue de l'emphysème [43], [44]. D'autres études sur la physiopathologie de la BPCO suggèrent que la dysfonction endothéliale joue un rôle important à la fois dans l'altération vasculaire et dans l'emphysème [45], [46]. L'équipe de Kasahara a montré que l'expression du VEGF et de ces récepteurs étaient significativement réduits dans l'emphysème [45]. Celle de Barr a suggéré une association entre la dysfonction endothéliale et l'augmentation de l'étendue de l'emphysème en TDM [46]. Bien que dans notre étude, nous n'ayons pas évalué la dysfonction endothéliale, la corrélation négative observée entre AUC <1,6 mm et l'étendue de l'emphysème pourrait être liée à ce mécanisme. D'autres facteurs peuvent expliquer la corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux et le pourcentage d'emphysème. La raréfaction peut résulter d'une compression vasculaire passive de l'emphysème, notamment pour ceux présentant un emphysème sévère. Le calcul de l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux <1,6 mm peut également être affecté par l'étendue de l'emphysème, car nous avons normalisé le nombre de vaisseaux pris en compte au volume pulmonaire. En effet, comme en principe le volume pulmonaire augmente avec l'emphysème, cette augmentation du volume pulmonaire peut affecter les calculs.

Notre expérience a montré que le remodelage vasculaire était différent en fonction du stade de la maladie. En effet, chez les BPCO modérés, il n'existait pas de raréfaction significative du nombre de vaisseaux dans le champ pulmonaire droit ($p=0,168$), contrairement aux BPCO sévères ($p=0,047$). En outre, il n'y avait pas non plus de raréfaction significative du nombre de vaisseaux dans les 10^{me} et 20^{me} percentiles les plus périphériques. Cela suggère que le remodelage vasculaire est un processus tardif qui survient après le remodelage pulmonaire.

Dans le cas particulier des DAAT, notre étude a montré qu'il n'existait pas de raréfaction significative des petits vaisseaux distaux (de rayon <1,6 mm) dans le champ

pulmonaire droit. La raréfaction vasculaire distale affectait plus la moitié inférieure du poumon droit (où prédominait l'emphysème). Contrairement à la BPCO classique, ces résultats étaient attendus car chez les patients DAAT, l'emphysème prédomine généralement dans les lobes inférieurs. L'absence de raréfaction des vaisseaux dans la moitié supérieure du poumon est expliquée par une importante redistribution vasculaire vers les sommets, avec augmentation des vaisseaux de plus gros calibres. Notre expérience a également montré qu'il existait une raréfaction vasculaire périphérique statistiquement significative chez les DAAT sévères, à la fois dans les 10 et les 20 percentiles les plus périphériques du poumon. Contrairement aux patients BPCO sévères dont seuls les vaisseaux distaux de moins de 1,2 mm étaient affectés dans les 10 percentiles les plus périphériques, la destruction des vaisseaux des patients DAAT sévères concernait les vaisseaux jusqu'à 1,6 mm de rayon. Il semble donc qu'il existe une particularité physiopathologique pour les patients DAAT, dont les vaisseaux de calibre compris entre 1,2 et 1,6 mm sont soit détruits, soit ne sont pas dilatés, contrairement à ce à quoi on pourrait s'attendre dans le cas général de la BPCO. Cela suggère un remodelage différent entre le DAAT et la BPCO classique. Chez les patients DAAT, le remodelage vasculaire était fonction de la sévérité de la maladie. En effet, contrairement aux DAAT sévères, il n'y avait pas de raréfaction vasculaire périphérique significative chez les DAAT modérés. Cela suggère que l'emphysème sous-pleural n'apparaît que tardivement dans le DAAT. En revanche, le nombre de vaisseaux comptabilisés dans la moitié inférieure du poumon était approximativement le même quel que soit le stade de sévérité de la maladie. L'expérience a également montré qu'il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux $<1,6$ mm et le pourcentage d'emphysème ($p = 0,877$), ni de corrélation entre AUC $<1,6$ mm et le VEMS ($p = 0,328$), ni de corrélation entre AUC $<1,6$ mm et la DLCO ($p = 0,865$). À notre connaissance, aucune équipe ne s'est encore intéressée à l'analyse quantitative tomодensitométrique du remodelage vasculaire

chez les patients DAAT. Nos résultats suggèrent que le remodelage pulmonaire et le remodelage vasculaire chez les patients DAAT pourraient être deux paramètres indépendants.

Dans le DAAT, la thérapie d'augmentation, caractérisée par la transfusion d'AAT purifiée à partir de plasma sanguin, augmente les niveaux sanguins d'AAT jusqu'à un seuil protecteur, seuil en dessous duquel le risque d'emphysème est augmenté. L'équipe de [53] a montré par TDM quantitative qu'une thérapie IV mensuelle d'AAT diminuait la progression de l'emphysème. Cependant, l'intérêt de la mise en place d'une telle thérapie reste controversé car son coût est important et son efficacité clinique à long terme reste incertaine [13], [14]. Le développement de nouvelles thérapies ciblant spécifiquement le remodelage vasculaire, telles que par exemple la mise en place d'un traitement antiagrégant au long cours (Aspirine ?), pourrait compléter l'action de la thérapie d'augmentation sur l'emphysème et améliorer à terme le pronostic des patients DAAT. De nouvelles études sont cependant nécessaires pour confirmer nos résultats à plus grande échelle. L'absence de corrélation entre AUC <1,6 mm et DLCO (marqueur du volume capillaire et de l'espace de diffusion) suggère que ces deux paramètres évoluent également de manière indépendante.

Le logiciel de segmentation des vaisseaux pulmonaires développé par ARTEMIS est un des premiers à permettre des mesures quantitatives tomodensitométriques du remodelage vasculaire, mais présente encore certaines limites et nécessite d'être amélioré. Nous avons choisi d'utiliser la valeur seuil de -720 UH pour identifier les structures vasculaires sur les images TDM, car un seuil supérieur ne permettait pas de détecter les très petits vaisseaux pulmonaires, du fait de leur faible densité. Cependant, si l'utilisation d'un seuil fixé à -720 UH a conduit à une segmentation vasculaire correcte pour la plupart des sujets contrôles et des patients BPCO, la grande majorité des segmentations pulmonaires des patients DAAT était affectée par le bruit (10 patients sur 13). Ceci

s'explique par le fait que les scanners ont été réalisés avec des protocoles d'acquisition différents et dans des conditions physiopathologiques différentes, et que la texture pulmonaire était plus dense chez ce groupe de patients. Cette limite peut avoir de grosses répercussions dans l'évaluation du remodelage vasculaire car le bruit occupe tout le volume du poumon et est comptabilisé comme des très petits vaisseaux. Un lissage de l'image aurait pu être appliqué pour palier le problème de bruit mais nous avons souhaité garder la qualité originale de l'image dans cette étude. De futurs travaux seraient nécessaires pour tester la faisabilité d'un seuil personnalisé en fonction des conditions de réalisation de l'examen. Par ailleurs, si notre logiciel est pertinent chez les sujets aux poumons sains, il le devient beaucoup moins chez les sujets aux poumons malades, dont la géométrie complexe et les destructions parenchymateuses importantes sont responsables de nombreuses erreurs et causent des problèmes de reproductibilité (segmentation erronée des bandes de fibrose, verre dépoli, nodules, scissures, parois des bulles d'emphysème...). Ces éléments ont moins de répercussion sur l'évaluation du remodelage vasculaire car soit ils sont comptabilisés comme de gros vaisseaux, soit ils sont en faible proportion dans le champ pulmonaire.

Une autre limite de notre logiciel est qu'il ne permet pas de séparer les artères des veines, alors que des conditions médicales additionnelles, telles que la dysfonction isolée du cœur gauche ou du cœur droit, pourrait sélectivement affecter les artères ou les veines. À notre connaissance, aucune équipe n'a encore réussi à développer de méthode robuste pour différencier les artères des veines. Cela devrait faire l'objet d'investigations futures.

IX. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La mise en application clinique de l'algorithme de segmentation des vaisseaux pulmonaires développé par l'équipe de Catalin Fetita a nécessité à chaque étape

(segmentation bronchique, pulmonaire, vasculaire) des contrôles de qualité et des corrections manuelles. Les limites de l'algorithme ont été discutées point par point. Une fois l'arbre vasculaire segmenté pour chacun des 34 patients de notre base de données (13 patients atteints de broncho-pneumopathie obstructive (BPCO), 13 patients déficitaires en alpha-1-antitrypsine (DAAT), et 8 sujets contrôles), nous avons mis au point une technique de comptage des vaisseaux permettant d'évaluer le remodelage vasculaire chez les patients BPCO et DAAT par champ, par région (1/2 supérieure, 1/2 inférieure) et par percentile (10 et 20 percentiles les plus périphériques). Nous avons réalisé deux expériences. Dans un premier temps, nous avons étudié le remodelage vasculaire chez les patients BPCO en évaluant l'aire sous la courbe du nombre de vaisseaux de rayon $<1,6$ mm normalisé au volume pulmonaire (AUC $<1,6$ mm) et nous avons corrélé AUC $<1,6$ mm avec l'étendue de l'emphysème (%LAA-950). Cette étude a montré que les patients atteints de BPCO sévère avaient une raréfaction des petits vaisseaux distaux de rayon $<1,6$ mm ($t(13) = -2,19$, $p = 0,047$), prédominant dans la moitié inférieure ($t(11) = -4,63$, $p = 0,0008$) et dans les 20 percentiles les plus périphériques du poumon ($t(9) = -3,21$, $p = 0,011$). Chez les patients BPCO modérés, il y avait également une raréfaction des petits vaisseaux de la moitié inférieure du poumon mais plus modeste ($t(11) = -2,92$, $p = 0,0142$), et il n'y avait pas de raréfaction des vaisseaux dans les 20 percentiles les plus périphériques ($t(9) = -1,58$, $p = 0,3155$). Il y avait une corrélation négative statistiquement significative entre la raréfaction des petits vaisseaux et le pourcentage d'emphysème ($r = -0,77$, $p = 0,008$). Cette corrélation négative entre AUC $<1,6$ mm et l'étendue de l'emphysème pourrait être liée à la dysfonction endothéliale, et à une compression passive des vaisseaux par l'emphysème.

Dans un second temps, nous avons réitéré l'expérience chez les patients DAAT, en corrélant AUC $<1,6$ mm avec %LAA-950 mais aussi avec le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Cette étude

a montré que les patients atteints de DAAT sévères avaient une raréfaction des petits vaisseaux distaux de rayon $<1,6\text{mm}$ dans la moitié inférieure ($t(11) = -3,91$, $p = 0,002$) et dans les 20 percentiles les plus périphériques du poumon ($t(10) = -3,30$, $p = 0,008$). Chez les patients DAAT modérés, il y avait également une raréfaction des petits vaisseaux de la moitié inférieure du poumon ($t(11) = -3,89$, $p = 0,002$), mais il n'y avait pas de raréfaction des vaisseaux dans les 20 percentiles les plus périphériques ($t(11) = -1,58$, $p = 0,141$). Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre la raréfaction des petits vaisseaux et le pourcentage d'emphysème ($r = -0,05$, $p = 0,877$), ni de corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux et le VEMS ($r = 0,3$, $p = 0,328$), ni de corrélation entre la raréfaction des petits vaisseaux et la DLCO ($r = -0,069$, $p = 0,865$). Cela suggère que le remodelage pulmonaire et vasculaire pourraient évoluer de manière indépendante chez les DAAT, ce qui, si d'autres études à plus grande échelle confirment nos résultats, devrait conduire à la recherche de traitement spécifique du remodelage vasculaire chez les patients DAAT en vue d'améliorer le pronostic de la maladie.

En conclusion, la technique de segmentation développée par ARTEMIS semble amener des éléments de compréhension de la physiopathologie de la BPCO. La BPCO serait caractérisée par une raréfaction vasculaire distale, prédominant dans les territoires où prédomine l'emphysème, mais semblant évoluer de manière indépendante par rapport aux paramètres cliniques tels que le VEMS et de la DLCO. Les informations apportées par la TDM quantitative apparaissent donc complémentaires à celles apportées par les épreuves fonctionnelles respiratoires. La recherche de nouveaux paramètres de quantification vasculaire et l'étude du rôle du remodelage vasculaire dans l'apparition d'une HTAP, grave complication de la BPCO, devraient faire l'objet d'investigations futures.

Le logiciel de segmentation vasculaire reste cependant limité pour un certain nombre de raisons techniques. De plus amples travaux visant à améliorer la segmentation en cas d'emphysème, à adapter automatiquement le seuil aux conditions de réalisation de

l'examen, et visant à développer une méthode de segmentation robuste entièrement automatisée sont nécessaires pour que le logiciel soit à terme utilisable en routine clinique.

Enfin, on peut se questionner sur la pertinence de la technique chez les patients DAAT. Le déficit en alpha-1 antitrypsine est un modèle plus complexe que nous l'avions imaginé, car de nombreux remaniements parenchymateux ont gêné la segmentation, et les patients recrutés étaient très sévères, certains même en attente de greffe. Si l'on souhaite à l'avenir travailler sur ce type de modèle, en particulier à visée thérapeutique, il faudra s'intéresser à des patients moins sévères.

X. BIBLIOGRAPHIE

- [1] « GOLD - the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.goldcopd.org/guidelines-resources.html>. [Consulté le: 04-août-2015].
- [2] « 1740_REVUE1-N13.pdf. » . [En ligne]. Disponible sur: http://www.afvp.info/vietnamien/galleryUpload/1740_REVUE1-N13.pdf [Consulté le: 04-août-2015].
- [3] A. Chaouat, R. Naeije, et E. Weitzenblum, « Pulmonary hypertension in COPD », *Eur. Respir. J.*, vol. 32, n° 5, p. 1371- 1385, nov. 2008.
- [4] D. Montani, S. Günther, P. Dorfmueller, F. Perros, B. Girerd, G. Garcia, X. Jaïs, L. Savale, E. Artaud-Macari, L. C. Price, M. Humbert, G. Simonneau, et O. Sitbon, « Pulmonary arterial hypertension », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 8, p. 97, 2013.
- [5] J. Hurdman, R. Condliffe, C. A. Elliot, A. Swift, S. Rajaram, C. Davies, C. Hill, N. Hamilton, I. J. Armstrong, C. Billings, L. Pollard, J. M. Wild, A. Lawrie, R. Lawson, I. Sabroe, et D. G. Kiely, « Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry », *Eur. Respir. J.*, vol. 41, n° 6, p. 1292- 1301, juin 2013.
- [6] W. Seeger, Y. Adir, J. A. Barberà, H. Champion, J. G. Coghlan, V. Cottin, T. De Marco, N. Galiè, S. Ghio, S. Gibbs, F. J. Martinez, M. J. Semigran, G. Simonneau, A. U. Wells, et J.-L. Vachiéry, « Pulmonary hypertension in chronic lung diseases », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, n° 25 Suppl, p. D109- 116, déc. 2013.
- [7] E. Weitzenblum, C. Hirth, A. Ducolone, R. Mirhom, J. Rasaholinjanahary, et M. Ehrhart, « Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease », *Thorax*, vol. 36, n° 10, p. 752- 758, oct. 1981.
- [8] A. Chaouat, A.-S. Bugnet, N. Kadaoui, R. Schott, I. Enache, A. Ducoloné, M. Ehrhart, R. Kessler, et E. Weitzenblum, « Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 172, n° 2, p. 189- 194, juill. 2005.
- [9] O. A. Minai, A. Chaouat, et S. Adnot, « Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective », *Chest*, vol. 137, n° 6 Suppl, p. 39S- 51S, juin 2010.
- [10] J. P. Wrobel, B. R. Thompson, et T. J. Williams, « Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 31, n° 6, p. 557- 564, juin 2012.
- [11] L. Fregonese et J. Stolk, « Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 3, p. 16, 2008.
- [12] L. S. A. James K Stoller, « A review of α 1-antitrypsin deficiency », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 185, n° 3, p. 246- 59, 2011.
- [13] R. A. Stockley, M. Miravittles, C. Vogelmeier, et Alpha One International Registry (A.I.R.), « Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 8, p. 149, 2013.
- [14] P. C. Gøtzsche et H. K. Johansen, « Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy: systematic review », *Dan. Med. Bull.*, vol. 57, n° 9, p. A4175, sept. 2010.
- [15] P.-Y. Brillet, C. I. Fetita, A. Saragaglia, A.-L. Brun, C. Beigelman-Aubry, F. Prêteux, et P. A. Grenier, « Investigation of airways using MDCT for visual and quantitative assessment in COPD patients », *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, vol. 3, n° 1, p. 97- 107, 2008.

- [16] Y. Nakano, N. Van Tho, H. Yamada, M. Osawa, et T. Nagao, « Radiological approach to asthma and COPD--the role of computed tomography », *Allergol. Int. Off. J. Jpn. Soc. Allergol.*, vol. 58, n° 3, p. 323- 331, sept. 2009.
- [17] A. A. Diaz, C. Valim, T. Yamashiro, R. S. J. Estépar, J. C. Ross, S. Matsuoka, B. Bartholmai, H. Hatabu, E. K. Silverman, et G. R. Washko, « Airway count and emphysema assessed by chest CT imaging predicts clinical outcome in smokers », *Chest*, vol. 138, n° 4, p. 880- 887, oct. 2010.
- [18] T. Yamashiro, S. Matsuoka, R. S. J. Estépar, A. Diaz, J. D. Newell, R. A. Sandhaus, P. J. Mergo, M. L. Brantly, S. Murayama, J. J. Reilly, H. Hatabu, E. K. Silverman, et G. R. Washko, « Quantitative airway assessment on computed tomography in patients with alpha1-antitrypsin deficiency », *COPD*, vol. 6, n° 6, p. 468- 477, déc. 2009.
- [19] O. M. Mets, P. A. de Jong, B. van Ginneken, H. A. Gietema, et J. W. J. Lammers, « Quantitative computed tomography in COPD: possibilities and limitations », *Lung*, vol. 190, n° 2, p. 133- 145, avr. 2012.
- [20] M. Hackx, A. A. Bankier, et P. A. Gevenois, « Chronic obstructive pulmonary disease: CT quantification of airways disease », *Radiology*, vol. 265, n° 1, p. 34- 48, oct. 2012.
- [21] N. Van Tho, H. Wada, E. Ogawa, et Y. Nakano, « Recent findings in chronic obstructive pulmonary disease by using quantitative computed tomography », *Respir. Investig.*, vol. 50, n° 3, p. 78- 87, sept. 2012.
- [22] C. Fetita, P.-Y. Brillet, R. Hartley, P. A. Grenier, et C. Brightling, « 3D mapping of airway wall thickening in asthma with MSCT: a level set approach », 2014, vol. 9035, p. 90352I- 90352I- 9.
- [23] M. K. Han, B. Bartholmai, L. X. Liu, S. Murray, J. L. Curtis, F. C. Sciruba, E. A. Kazerooni, B. Thompson, M. Frederick, D. Li, M. Schwarz, A. Limper, C. Freeman, R. J. Landreneau, R. Wise, et F. J. Martinez, « Clinical significance of radiologic characterizations in COPD », *COPD*, vol. 6, n° 6, p. 459- 467, déc. 2009.
- [24] S. Matsuoka, T. Yamashiro, S. Matsushita, A. Kotoku, A. Fujikawa, K. Yagihashi, H. Tomita, S. Sakamoto, Y. Saito, S. Saruya, et Y. Nakajima, « Usefulness of coronal reconstruction CT images for quantitative evaluation of the cross-sectional area of small pulmonary vessels », *Acad. Radiol.*, vol. 21, n° 11, p. 1411- 1415, nov. 2014.
- [25] S. Matsuoka, G. R. Washko, M. T. Dransfield, T. Yamashiro, R. San Jose Estepar, A. Diaz, E. K. Silverman, S. Patz, et H. Hatabu, « Quantitative CT measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessel in COPD: correlations with emphysema and airflow limitation », *Acad. Radiol.*, vol. 17, n° 1, p. 93- 99, janv. 2010.
- [26] R. S. J. Estépar, G. L. Kinney, J. L. Black-Shinn, R. P. Bowler, G. L. Kindlmann, J. C. Ross, R. Kikinis, M. K. Han, C. E. Come, A. A. Diaz, M. H. Cho, C. P. Hersh, J. D. Schroeder, J. J. Reilly, D. A. Lynch, J. D. Crapo, J. M. Wells, M. T. Dransfield, J. E. Hokanson, G. R. Washko, et COPDGene Study, « Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 188, n° 2, p. 231- 239, juill. 2013.
- [27] « fetita_manuscritHDR_review.pdf. » . [En ligne]. Disponible sur: http://www-artemis.it-sudparis.eu/~fetita/fetita_manuscritHDR_review.pdf. [Consulté le: 04-août-2015].
- [28] « EXACT09 - EXACT'09 Results. » [En ligne]. Disponible sur: http://image.diku.dk/exact/exact_results.php. [Consulté le: 04-août-2015].
- [29] C. Fetita, P.-Y. Brillet, C. Brightling, et P. A. Grenier, « Grading remodeling severity in asthma based on airway wall thickening index and bronchoarterial ratio measured with MSCT », 2015, p. 941515.

- [30] C. Fetita, P.-Y. Brillet, et F. J. Prêteux, « Morpho-geometrical approach for 3D segmentation of pulmonary vascular tree in multi-slice CT », 2009, vol. 7259, p. 72594F- 72594F- 12.
- [31] A. F. Frangi, W. J. Niessen, K. L. Vincken, et M. A. Viergever, « Multiscale vessel enhancement filtering », in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI'98*, W. M. Wells, A. Colchester, et S. Delp, Éd. Springer Berlin Heidelberg, 1998, p. 130- 137.
- [32] Y. Sato, S. Nakajima, N. Shiraga, H. Atsumi, S. Yoshida, T. Koller, G. Gerig, et R. Kikinis, « Three-dimensional multi-scale line filter for segmentation and visualization of curvilinear structures in medical images », *Med. Image Anal.*, vol. 2, n° 2, p. 143- 168, juin 1998.
- [33] K. Krissian, G. Malandain, N. Ayache, R. Vaillant, et Y. Troussset, « Model-Based Detection of Tubular Structures in 3D Images », *Comput. Vis. Image Underst.*, vol. 80, n° 2, p. 130- 171, nov. 2000.
- [34] X. Zhou, T. Hayashi, T. Hara, H. Fujita, R. Yokoyama, T. Kiryu, et H. Hoshi, « Automatic segmentation and recognition of anatomical lung structures from high-resolution chest CT images », *Comput. Med. Imaging Graph. Off. J. Comput. Med. Imaging Soc.*, vol. 30, n° 5, p. 299- 313, juill. 2006.
- [35] J. L. G. Lavi, « Single-seeded coronary artery tracking in CT angiography », p. 3308 - 3311 Vol. 5, 2004.
- [36] C. Metz, M. Schaap, A. van der Giessen, T. van Walsum, et W. Niessen, « semi-automatic coronary artery centerline extraction in computed tomography angiography data », in *4th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2007. ISBI 2007*, 2007, p. 856- 859.
- [37] D. Lesage, E. D. Angelini, I. Bloch, et G. Funka-Lea, « A review of 3D vessel lumen segmentation techniques: models, features and extraction schemes », *Med. Image Anal.*, vol. 13, n° 6, p. 819- 845, déc. 2009.
- [38] « VESSEL12 - Home. » [En ligne]. Disponible sur: <http://vessel12.grand-challenge.org/>. [Consulté le: 04-août-2015].
- [39] « VESSEL12 - Results. » [En ligne]. Disponible sur: <http://vessel12.grand-challenge.org/Results/Overview>. [Consulté le: 04-août-2015].
- [40] C. Fetita, M. Ortner, P.-Y. Brillet, Y. Ould Hmeidi, et F. Prêteux, « Airway shape assessment with visual feed-back in asthma and obstructive diseases », 2010, vol. 7625, p. 76251E- 76251E- 12.
- [41] J. P. Wrobel, C. A. McLean, B. R. Thompson, C. R. Stuart-Andrews, E. Paul, G. I. Snell, et T. J. Williams, « Pulmonary arterial remodeling in chronic obstructive pulmonary disease is lobe dependent », *Pulm. Circ.*, vol. 3, n° 3, p. 665- 674, sept. 2013.
- [42] J. Ju, R. Li, S. Gu, J. K. Leader, X. Wang, Y. Chen, B. Zheng, S. Wu, D. Gur, F. Sciurba, et J. Pu, « Impact of emphysema heterogeneity on pulmonary function », *PLoS One*, vol. 9, n° 11, p. e113320, 2014.
- [43] K. A. Hale, D. E. Niewoehner, et M. G. Cosio, « Morphologic changes in the muscular pulmonary arteries: relationship to cigarette smoking, airway disease, and emphysema », *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 122, n° 2, p. 273- 278, août 1980.
- [44] J. L. Wright, L. Lawson, P. D. Paré, R. O. Hooper, D. I. Peretz, J. M. Nelems, M. Schulzer, et J. C. Hogg, « The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise », *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 128, n° 4, p. 702- 707, oct. 1983.
- [45] Y. Kasahara, R. M. Tuder, C. D. Cool, D. A. Lynch, S. C. Flores, et N. F. Voelkel, « Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth

- factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 163, n° 3 Pt 1, p. 737- 744, mars 2001.
- [46] R. G. Barr, S. Mesia-Vela, J. H. M. Austin, R. C. Basner, B. M. Keller, A. P. Reeves, D. Shimbo, et L. Stevenson, « Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 176, n° 12, p. 1200- 1207, déc. 2007.
- [47] Timothy Dougherty, Krishna S. Iyer, Dakai Jin, Punam K. Saha, John D. Newell, R. G. Barr, MeiLan K. Han, Richard E. Kanner, Stephen I. Rennard, et Eric A. Hoffman, « Total Pulmonary Vascular Volume and One Year Progression of CT-Assessed Emphysema in the SPIROMICS Cohort », in *B13. Any time at all: disease progression and emerging phenotypes in COPD*, 252 vol., American Thoracic Society, 2015, p. A2436- A2436.
- [48] A. S. Iyer, J. M. Wells, S. Vishin, S. P. Bhatt, K. M. Wille, et M. T. Dransfield, « CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD », *Chest*, vol. 145, n° 4, p. 824- 832, avr. 2014.
- [49] J. M. Wells, G. R. Washko, M. K. Han, N. Abbas, H. Nath, A. J. Mamary, E. Regan, W. C. Bailey, F. J. Martinez, E. Westfall, T. H. Beaty, D. Curran-Everett, J. L. Curtis, J. E. Hokanson, D. A. Lynch, B. J. Make, J. D. Crapo, E. K. Silverman, R. P. Bowler, M. T. Dransfield, COPDGene Investigators, et ECLIPSE Study Investigators, « Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD », *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, n° 10, p. 913- 921, sept. 2012.
- [50] S. Matsuoka, G. R. Washko, T. Yamashiro, R. S. J. Estepar, A. Diaz, E. K. Silverman, E. Hoffman, H. E. Fessler, G. J. Criner, N. Marchetti, S. M. Scharf, F. J. Martinez, J. J. Reilly, H. Hatabu, et National Emphysema Treatment Trial Research Group, « Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 181, n° 3, p. 218- 225, févr. 2010.
- [51] N. F. Voelkel, J. Gomez-Arroyo, et S. Mizuno, « COPD/emphysema: The vascular story », *Pulm. Circ.*, vol. 1, n° 3, p. 320- 326, sept. 2011.
- [52] V. Pansini, M. Remy-Jardin, J.-B. Faivre, B. Schmidt, A. Dejardin-Bothelo, T. Perez, V. Delannoy, A. Duhamel, et J. Remy, « Assessment of lobar perfusion in smokers according to the presence and severity of emphysema: preliminary experience with dual-energy CT angiography », *Eur. Radiol.*, vol. 19, n° 12, p. 2834- 2843, déc. 2009.
- [53] J. D. Newell, J. C. Hogg, et G. L. Snider, « Report of a workshop: quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema », *Eur. Respir. J.*, vol. 23, n° 5, p. 769- 775, mai 2004.
- [54] Fetita C., Ortner M., Brillet P.-Y., Prêteux F., Grenier P., A morphological-aggregative approach for 3D segmentation of pulmonary airways from generic MSCT acquisitions, Proc. of Second International Workshop on Pulmonary Image Analysis - Second International Workshop on Pulmonary Image Analysis in conjunction with MICCAI'09, United Kingdom, 2009, p. 215-226.

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

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

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

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu 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, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

NOM ET PRÉNOM : CROSNIER Adeline

SUJET DE LA THÈSE :

Optimisation d'un logiciel de segmentation des vaisseaux pulmonaires et application dans la BPCO et le DAAT.

THÈSE : MÉDECINE

Qualification : Médecine Spécialisée

ANNÉE : 2015-2016

NUMÉRO D'IDENTIFICATION : 2016ANTI0079

MOTS CLEFS : broncho-pneumopathie chronique obstructive, déficit en alpha-1 antitrypsine, emphysème, remodelage vasculaire intra-pulmonaire, distribution des calibres de vaisseaux, segmentation, TDM quantitative.

Si la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est surtout connue comme étant une maladie des petites voies aériennes, de récentes études suggèrent que le remodelage vasculaire pourrait aussi jouer un rôle clé dans l'évolution de la maladie. L'équipe d'ARTEMIS a développé un algorithme capable de segmenter l'arbre vasculaire et de compter les vaisseaux en fonction de leur calibre. Nous avons réalisé la première application clinique de cet algorithme, en l'appliquant à une base de données de 34 scanners de patients (13 BPCO, 13 déficitaires en alpha-1 antitrypsine (DAAT), et 8 sujets normaux), en vérifiant pour chacun d'eux le bon fonctionnement de chaque étape du processus, et en apportant les éventuelles corrections nécessaires. A partir de cette base de données, nous avons pu réaliser une expérience clinique qui nous a permis d'évaluer quantitativement le remodelage vasculaire chez les patients BPCO et DAAT avec succès. Toutefois, de plus amples travaux visant à améliorer la segmentation vasculaire en cas d'emphysème, à adapter automatiquement le seuil aux conditions de réalisation de l'examen, et visant à développer une méthode de segmentation entièrement automatisée sont nécessaires pour que le logiciel soit à terme utilisable en routine clinique.

JURY : Président	: M. DUVAUFERRIER Régis	Professeur
Juges	: M. HELENON Olivier	Professeur
	: M. FARID Karim	Professeur
	: M. MEJDOUBI Mehdi	Docteur
	: M. AGOSSOU Moustapha	Docteur

Directeur de thèse : M. BRILLET Pierre-Yves

Professeur