



HAL
open science

Paramètres d'imagerie TDM quantitatifs innovants dans le diagnostic et l'évaluation du syndrome de bronchiolite oblitérante post-greffe de cellules souches hématopoïétiques

Ammar Fooz

► To cite this version:

Ammar Fooz. Paramètres d'imagerie TDM quantitatifs innovants dans le diagnostic et l'évaluation du syndrome de bronchiolite oblitérante post-greffe de cellules souches hématopoïétiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03462763

HAL Id: dumas-03462763

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03462763>

Submitted on 2 Dec 2021

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.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n° 3123

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

FOOZ Ammar

Né le 10/04/1991 à Marseille

Le 5 octobre 2021

**Paramètres d'imagerie TDM quantitatifs innovants dans le
diagnostic et l'évaluation du syndrome de bronchiolite oblitérante
post-greffe de cellules souches hématopoïétiques**

Sous la direction de : Docteur Ilyes Benlala

Membres du jury :

M. le Professeur LAURENT François
Mme le Professeur RAHERISON-SEMJEN Chantal
M. le Professeur MONTAUDON Michel
M. le Docteur DOURNES Gaël
M. le Docteur Benlala Ilyes

Président
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n° 3123

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

FOOZ Ammar

Né le 10/04/1991 à Marseille

Le 5 octobre 2021

**Paramètres d'imagerie TDM quantitatifs innovants dans le
diagnostic et l'évaluation du syndrome de bronchiolite oblitérante
post-greffe de cellules souches hématopoïétiques**

Sous la direction de : Docteur Ilyes Benlala

Membres du jury :

M. le Professeur LAURENT François
Mme le Professeur RAHERISON-SEMJEN Chantal
M. le Professeur MONTAUDON Michel
M. le Docteur DOURNES Gaël
M. le Docteur Benlala Ilyes

Président
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur

À mon maître et président de jury,

Monsieur le Professeur François Laurent

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse
Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

À mon rapporteur et juge,

Madame le Professeur Chantal Raherison-Semjen

Vous me faites un grand honneur en acceptant d'être le rapporteur ce travail.
Je vous suis reconnaissant d'avoir porté votre expertise sur mon manuscrit.
Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude

À Monsieur le Professeur Michel Montaudon

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail.
Merci de nous avoir accompagné tout au long notre cursus
Soyez assuré de mes remerciements et de ma profonde reconnaissance

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Ilyes Benlala

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de me confier ce travail captivant, et de m'avoir guidé
et conseillé tout au long de son élaboration.
Reçois ici toute l'estime et la reconnaissance que j'ai pour toi.

À Monsieur le Docteur Gael Dournes

Tu me fais un grand honneur en acceptant de faire partie de ce jury de thèse.
Toute ma gratitude et mon respect.

Merci à mes très chers parents de m'avoir guidé et soutenu dans cette longue aventure que sont les études de médecine. Merci pour votre patience sans faille, votre aide perpétuelle et votre amour.

Merci à mes frères et sœur Wissam, Wassim, Omar et Nadine pour tous ces moments de fous rires (et de bagarres parfois ^^).

Une pensée pour Melissa, Rehab et mon petit neveu Noah (arrête de tout casser !!)

Merci à mes meilleurs amis, vous avez toujours été là pour moi, dans les moments faciles comme dans les difficiles (vrais reconnaissent vrais hehe).

Idir, Rémy, Fadi, Hatem, Guillaume, Raoul et Rani, vous êtes ma deuxième famille, sans vous je n'aurai pas pu traverser toutes ces étapes et en arriver là aujourd'hui.

TABLE DES MATIERES :

Partie I : Introduction

I. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)	9
1. Les différents types de GCSH	10
2. Protocoles de conditionnement.....	11
II. Complications associées à la GCSH.....	12
1. Toxicité liée au conditionnement pré-greffe.....	12
2. Les complications infectieuses	13
3. La maladie du greffon contre l'hôte	14
III. La bronchiolite oblitérante	15
1. Hypothèses physiopathologiques	15
2. Aspects histologiques	16
3. Facteurs de risque impliqués	17
4. Présentation clinique.....	18
5. Critères diagnostiques et gradation de la sévérité de l'atteinte.....	19
6. Aspects tomodensitométriques	21
A) Rappel anatomique	21
B) Signes tomodensitométriques	22
C) Analyse quantitative de la BO	25
IV. Prise en charge thérapeutique	34

PARTIE II : Article

Introduction	38
Matériels et méthodes	39
Résultats	47
Discussion	53
Conclusion.....	57
Références bibliographiques	58
Tableau annexe 1. Analyse régionale.....	65
Tableau annexe 2. Reproductibilité inter-observateur	66
Tableau annexe 3. Corrélations entre les données scanographiques et les EFR	67

LISTE DES FIGURES :

• Partie I : Introduction

Figure I : Aspect histopathologique d'une BO post-GCSH	17
Figure II : Anatomie des voies aériennes distales.....	22
Figure III : Bronchiolite oblitérante chez une patiente VIH+	23
Figure IV : BO après GCSH dans un contexte de leucémie myéloïde chronique	24
Figure V : BO après GCSH dans un contexte de leucémie myéloïde chronique	25
Figure VI : Les étapes de la Parametric Response Mapping	27
Figure VII : Exemples de cartographies PRM couleur	28
Figure VIII : Cartographies couleur du DeltaHU.....	30
Figure IX : Cartographie couleur du déterminant jacobien.....	31
Figure X : Champ de vecteurs obtenus après recalage des images	33

• Partie II : article

Figure 1 : Organigramme.....	40
Figure 2 : Cartographie du DeltaHU.....	42
Figure 3 : Cartographie du déterminant jacobien (DetJ)	43
Figure 4 : Cartographie de l'indice de déformation anisotrope (ADI)	44
Figure 5 : Quantification semi-automatique du piégeage aérique	46
Figure 6 : Courbe sensibilité/spécificité du DeltaHU	55

LISTE DES TABLEAUX :

Partie II : Article

Tableau 1 : Caractéristiques des patients	48
Tableau 2 : Caractéristiques tomодensitométriques	50
Tableau 3 : Performance diagnostique des paramètres TDM	52

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADI : indice de déformation anisotrope (*anisotropic deformation index*)
BO : bronchiolite oblitérante
BOS : syndrome de bronchiolite oblitérante
CPT : capacité pulmonaire totale
CRF : capacité résiduelle fonctionnelle
CSH : cellules souches hématopoïétiques
CVF : capacité vitale forcée
DEMM₂₅₋₇₅ : débit expiratoire maximal entre 25 et 75 % de la capacité vitale
DetJ : déterminant jacobien
EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires
GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques
GvHD : maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease*)
GvL : « greffon contre la leucémie » (*graft versus leukemia*)
HRB : hyperréactivité bronchique
IMC : indice de masse corporelle
%LDAA : pourcentage des zones de faible atténuation (*low density attenuation areas*)
NIH : National Institute of Health
PRM : cartographie de réponse paramétrique (*parametric response mapping*)
PRMemph : index d'emphysème quantifié par la méthode de PRM
PRMfsad: index de piégeage aérique quantifié par la méthode de PRM
VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde
VR : volume résiduel

PARTIE I : Introduction

I. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est une thérapeutique apparue dans les années 1970. Elle doit son développement en grande partie à la compréhension des phénomènes de compatibilité HLA, aux immunosuppresseurs ainsi qu'à la cryoconservation (1).

Elle est aujourd'hui considérée comme le traitement de référence de certaines hémopathies malignes, telles que les leucémies aiguës à haut risque. Elle est également utilisée pour le traitement de certains désordres hématologiques tels que les hémoglobinopathies ou les déficits immunitaires primitifs (2). Elle consiste à administrer, après un traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie dit de conditionnement, des cellules souches multipotentes ainsi que des cellules progénitrices chez des patients souffrant de maladies hématologiques graves.

L'objectif est triple : obtenir une éradication tumorale par la chimio-/radiothérapie de conditionnement, restaurer une hématopoïèse satisfaisante et combattre les cellules cancéreuses résiduelles grâce à la reconstitution immunologique du patient (« greffon contre la leucémie », ou *graft versus leukemia*, GvL) (1,3). Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être prélevées à partir de la moelle osseuse, de sang périphérique ou de sang de cordon, leur intérêt résidant dans leur capacité à se diviser et à se différencier en cellules de la lignée hématologique (4).

Ainsi, après traitement par GCSH, il existe une possibilité de rémission sur le long terme, voire de guérison (5). Depuis la réalisation de la première GCSH, de nombreux progrès ont permis une amélioration considérable de la morbi-mortalité associée, ainsi qu'une meilleure prise en charge des complications potentielles conduisant à une utilisation plus large, en dehors des cancers hématologiques et lymphoïdes (6).

Les gains thérapeutiques obtenus varient en fonction de plusieurs facteurs : la pathologie hématologique initiale, l'origine des cellules souches mésenchymateuses, le type de greffe, l'âge du patient, le degré de compatibilité HLA ainsi que le type de conditionnement (myélo-ablatif ou non) (7,8).

De nombreuses complications infectieuses et non infectieuses associées à la GCSH sont en grande partie responsables de la mortalité post-thérapeutique, elle-même estimée entre 10 et 40% à 100 jours dans le cas d'une allogreffe, la principale cause de décès étant la réaction du greffon contre l'hôte, les pneumopathies interstitielles et la défaillance multi-viscérale (9,10).

Dans le cas d'une autogreffe, la mortalité à 100 jours est estimée entre 5 et 20 %, la principale cause de décès étant la rechute de la maladie initiale (9).

Les complications pulmonaires infectieuses et non infectieuses sont responsables en grande partie de la morbi-mortalité associée à la GCSH (11).

En ce qui concerne le pronostic à long terme, une étude menée sur 854 patients ayant reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre d'hémopathies malignes a montré que 70 % des patients étaient toujours en vie à 10 ans (12).

En revanche, environ 40 % des patients traités par greffe allogénique dans un contexte d'hémopathie maligne décèderont de complications (8).

1. Les différents types de GCSH

On distingue deux types de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'autogreffe (ou greffe autologue) consiste à prélever chez un patient des cellules souches hématopoïétiques (issues de la moelle osseuse ou de sang périphérique), de les stocker par cryoconservation, dans le but de les lui retransfuser après un traitement adapté, consistant en une radiothérapie corporelle associée ou non à une chimiothérapie. Le but est d'éliminer les cellules malignes restantes, puis d'essayer de rétablir un niveau cellulaire normal grâce aux cellules souches autologues transfusées (13).

L'avantage de l'autogreffe réside surtout dans le faible risque de complications infectieuses, ainsi que dans le rétablissement plus rapide des différentes lignées cellulaires. De plus, il n'y a pas de réaction du greffon contre l'hôte étant donné que le patient est transplanté avec ses propres cellules (3,13).

Par conséquent, aucune immunosuppression ou compatibilité histologique n'est pas nécessaire et le sang du donneur est facilement accessible (le patient est son propre donneur). Malgré ses avantages, la greffe autologue présente un risque plus élevé de rechute de la pathologie initiale, et ne peut donc être utilisée pour des affections où les cellules souches hématopoïétiques sont altérées (14).

Dans le cas de la greffe allogénique, la transplantation a lieu entre deux individus distincts. Cela implique un certain degré de compatibilité HLA afin de limiter au maximum la mortalité associée (15), et les éventuelles complications comme la réaction du greffon contre l'hôte. Ainsi, le typage HLA I (A, B) et II (DR, DP, DQ) sur lymphocytes périphériques est nécessaire. Une compatibilité de 10/10 est recherchée. Des incompatibilités mineures (*mismatch*) peuvent être tolérées ; des compatibilités à 5/10 (greffe haplo-identique) sont exceptionnelles. Une greffe intrafamiliale est dite géno-identique. La compatibilité indispensable concerne alors les loci A, B et DR. Si le donneur est un vrai jumeau, elle est dite syngénique et elle s'apparente

alors aux autogreffes. En l'absence de donneur familial, la greffe réalisée est dite phéno-identique (1).

Dans tous les cas, une immunosuppression pré-greffe est nécessaire afin d'éviter le rejet des cellules souches hématopoïétiques du donneur par le système immunitaire du receveur. Ainsi, après transplantation, les cellules souches hématopoïétiques pourront proliférer et reconstituer une hématopoïèse et une immunité normales (5).

Cependant, les complications post-allogreffe sont nombreuses, et on peut citer notamment les infections en tout genre ainsi que la réaction du greffon contre l'hôte. L'avantage d'une greffe allogénique réside dans le fait qu'elle est associée à un risque de rechute plus faible de la maladie initiale, et la restitution immunitaire permettra de combattre au mieux les éventuelles cellules tumorales restantes (1).

2. Protocoles de conditionnement

Le conditionnement désigne le traitement réalisé avant la GCSH. Il comprend une chimiothérapie associée ou non à une irradiation corporelle totale. Les protocoles de conditionnement sont de 2 types :

Le conditionnement myélo-ablatif dont le but est d'éliminer les cellules tumorales et d'obtenir une immunosuppression satisfaisante, afin de permettre la prise de greffe des CSH (8). La toxicité étant particulièrement importante, ce type de conditionnement est réservé aux patients jeunes, sans comorbidités. Le schéma standard consiste alors en une irradiation corporelle totale associée à une chimiothérapie (par exemple le cyclophosphamide) (5) .

Dans le conditionnement non myélo-ablatif, c'est l'effet GvL (médié par les lymphocytes T et NK alloréactifs du greffon) qui est recherché. On utilise alors des doses suffisamment fortes pour éviter le rejet, mais relativement faibles afin de permettre aux cellules du greffon une action contre les cellules tumorales du receveur. En raison d'une toxicité moindre, son utilisation est possible chez des patients plus âgés, présentant des comorbidités (1).

Dans le cas d'une allogreffe de CSH, on a le plus souvent recours à un conditionnement myélo-ablatif conventionnel afin de tenter d'éradiquer l'ensemble des cellules malignes, et de prévenir la réaction du greffon contre l'hôte (7). Ce dernier consiste en une irradiation corporelle totale à dose variable, associée à une chimiothérapie à base d'agents alkylants comme le cyclophosphamide (16). Afin de réduire la toxicité du conditionnement, l'utilisation de doses fractionnées de radiothérapie, voire d'une chimiothérapie seule est également possible (17).

Enfin, l'utilisation du conditionnement non myélo-ablatif est devenu de plus répandu du fait de la morbi-mortalité moindre associée.

Dans le cas d'une autogreffe de CSH, on a souvent recours à de fortes doses de chimio/radiothérapie afin de limiter au maximum le risque de rechute de la maladie initiale. L'objectif du traitement sera alors de s'assurer qu'il ne reste qu'un minimum de cellules pathologiques, d'où un conditionnement plus agressif et une toxicité plus importante.

II. Complications associées à la GCSH

Malgré les nombreux avantages thérapeutiques indéniables de la GCSH, il existe un large éventail de complications potentielles précoces ou tardives pouvant se développer chez les patients traités. Elles sont en très grande partie liées à la toxicité du conditionnement pré-greffe, à l'immunosuppression induite et à la maladie du greffon contre l'hôte, avec une mortalité globale avoisinant les 30 % (1,8,9)

1. Toxicité liée au conditionnement pré-greffe

Elle est directement liée au type de conditionnement utilisé (les protocoles myélo-ablatifs sont plus toxiques que les non myélo-ablatifs), à la chimiothérapie choisie ainsi qu'à la dose de radiothérapie mise en œuvre (1). En effet, le conditionnement pré-greffe est responsable d'une myélotoxicité se traduisant par une aplasie médullaire d'une durée prolongée (21 à 40 jours en fonction des protocoles), période pendant laquelle le patient est exposé aux risques infectieux (en rapport avec la leucopénie induite), aux risques hémorragique (thrombopénie) ainsi qu'au risque d'anémie (1,9). D'autre part, plusieurs toxicités d'organes peuvent se manifester. La mucite est l'atteinte la plus fréquemment retrouvée, elle touchera selon certaines études jusqu'à 75 % des patients (18,19). Considérée comme la complication la plus débiliteuse, elle est souvent responsable de douleurs orales et de troubles de la déglutition pouvant se compliquer d'une dénutrition. De plus, l'utilisation de méthotrexate dans le but de prévenir la réaction du greffon contre l'hôte aggrave la mucite, ce médicament possédant en effet des propriétés anti-prolifératives empêchant une régénération cellulaire normale (18,19).

On peut citer également la maladie veino-occlusive hépatique qui complique 10 à 20 % des allogreffes avec irradiation corporelle totale (moins fréquente en l'absence d'irradiation), dont les manifestations résultent d'une atteinte endothéliale avec thrombose des petites veines centro-lobulaires hépatiques. Il s'en suit alors une hépatomégalie douloureuse, une ascite, une cholestase ictérique, une cytolyse retardée ainsi qu'une insuffisance hépato-cellulaire avec

syndrome hémorragique (1,9). Le traitement préventif repose alors sur l'héparinothérapie, avec une mortalité de 50 % (1).

Les autres toxicités d'organes sont directement liées aux différentes molécules utilisées dans le cadre de la chimiothérapie de conditionnement. Ainsi, il existe une potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire (pneumopathie interstitielle diffuse avec fibrose irréversible, pneumopathie immuno-allergique) en cas de recours au cyclophosphamide ou au méthotrexate, une toxicité rénale directement liée aux chimiothérapies utilisées ou à un éventuel syndrome de lyse tumorale, une toxicité cutanée, gonadique, thyroïdienne et oculaire (1,9).

2. Les complications infectieuses

L'immunosuppression atypique par l'aplasie médullaire post-conditionnement est responsable de nombreuses complications infectieuses, avec une mortalité non négligeable (20). De plus, les immunosuppresseurs administrés après la GCSH afin de prévenir la réaction du greffon contre l'hôte aggrave ce risque infectieux, laissant la place à de nombreux agents viraux, bactériens ou fongiques (9).

Pendant la phase d'aplasie médullaire qui suit la transplantation de CSH, les patients ont une immunité à médiation cellulaire faible, les agents pathogènes prédominants étant alors le cytomégalovirus (CMV), *Pneumocystis jiroveci* et *Aspergillus* (21). La phase post-transplantation tardive est représentée par une dérégulation de l'immunité à médiation cellulaire et humorale, ainsi qu'une altération du fonctionnement du système réticulo-endothélial. Les agents pathogènes prédominants sont alors les virus tels que CMV, EBV, VZV et HSV ainsi que certaines bactéries (*Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*) (22). Une tuberculose pulmonaire peut également survenir au cours de cette phase.

Dans tous les cas, une prévention par dépistage puis éradication des foyers infectieux ainsi qu'un isolement protecteur (chambre à flux laminaire, habillement stérile du personnel) sont nécessaires. Aussi, toute fièvre pendant la phase d'aplasie impose un traitement antibiotique probabiliste à large spectre (1).

3. La maladie du greffon contre l'hôte

La maladie du greffon contre l'hôte (ou *graft versus host disease*, GvHD) est considérée comme la complication la plus significative car elle est une cause majeure de mortalité post-allogreffe de CSH (8). Elle survient dans environ 30 % des greffes géno-identiques et 80 % des greffes phéno-identiques. Elle est plus fréquente en cas de conditionnement non myélo-ablatif et en cas de greffon de cellules souches périphériques (1). Les lymphocytes T et NK du greffon vont s'attaquer aux cellules du receveur qui sont alors reconnues comme étant étrangères (10). Tous les organes peuvent être atteints de façon chronique, avec une intensité modérée à sévère pouvant entraîner le décès. En général, la fréquence de la GvHD est étroitement corrélée au degré d'histocompatibilité HLA, mais elle peut tout de même survenir en cas de greffe HLA-identique en raison de différences génétiques existant au niveau des antigènes mineurs du complexe d'histocompatibilité (10).

Le développement d'une maladie du greffon contre l'hôte est sous-tendu par trois facteurs : la présence de cellules immuno-compétentes au sein du greffon, l'absence de compatibilité parfaite entre donneur et receveur et l'incapacité de provoquer une réponse immunitaire adéquate afin d'éliminer les cellules transplantées (8,10).

On distingue classiquement la GvHD aiguë de la GvHD chronique. La forme aiguë (J0 à J100 de la greffe) se traduit par une atteinte cutanée (érythème pouvant aller jusqu'au syndrome de Lyell), une atteinte digestive (diarrhée abondante), une cholestase ainsi que certaines manifestations pulmonaires (1). La forme chronique quant à elle survient habituellement au-delà de J100 post-transplantation. Elle est classée en forme diffuse ou localisée en fonction du nombre d'organes touchés. Les manifestations sont proches de celles observées au cours des maladies auto-immunes : par exemple une sclérodermie, une cirrhose biliaire primitive ou une bronchiolite oblitérante (23,24).

Récemment, la conférence de consensus du NIH a proposé que la distinction entre forme aiguë et chronique soit fondée non pas sur le moment de survenue par rapport à la greffe, mais plutôt sur le type de manifestation clinique (25). En effet, la limite de 100 jours était arbitraire, et il n'est pas rare d'avoir des signes de GvHD chronique associés aux signes de GvHD aiguë, constituant ainsi une forme de chevauchement (25).

Au total, les GvHD aiguës et chroniques sont considérées comme une cause majeure de morbidité et de mortalité après allogreffe, et doivent être rigoureusement surveillées et prévenues par l'administration d'un traitement prophylactique adapté, lui-même pouvant être responsable de complications, notamment infectieuses (1).

III. La bronchiolite oblitérante

La bronchiolite oblitérante (BO) est la plus fréquente des complications pulmonaires tardives non infectieuses compliquant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (26). Des données récentes ont suggéré que la BO pouvait affecter jusqu'à 6 % des patients ayant subi une GCSH, et pouvait réduire de façon considérable les taux de survie (13 % à 5 ans) (24,27).

Sa pathogénie n'est pas encore clairement établie, mais il est vraisemblable qu'elle soit une manifestation pulmonaire de la maladie du greffon contre l'hôte chronique (26).

La chimiothérapie et la radiothérapie du conditionnement pré-greffe, ainsi que l'agression de l'épithélium respiratoire par différents agents pathogènes conduiraient à une agression de l'épithélium bronchiolaire, constituant la première étape conduisant à la BO. Il s'en suit un défaut de réparation de l'épithélium ainsi qu'une réponse inflammatoire inappropriée aboutissant à une fibrose obstruant les petites voies aériennes.

En raison d'un syndrome obstructif non réversible menant à un déclin rapide de la fonction respiratoire, l'apparition d'une BO s'accompagne d'une augmentation de la morbi-mortalité chez les patients ayant reçu une GCSH (jusqu'à 40 % de mortalité selon certaines études) (28). De plus, le manque de compréhension de la pathogénèse de la maladie constitue une limite dans sa prise en charge thérapeutique, ce qui explique la faible amélioration de la survie chez les patients atteints (11).

De ce fait, même si les critères diagnostiques et thérapeutiques restent imprécis, la BO post-GCSH est souvent prise en charge de façon similaire à la BO post-transplantation pulmonaire en raison d'une présentation clinique, fonctionnelle respiratoire et radiologique très similaires (26).

1. Hypothèses physiopathologiques

La fibrose péri et intra-luminale associée à la migration et à la prolifération de cellules mésenchymateuses et de fibroblastes ainsi que le dépôt de matrice extra-cellulaire sont les principales caractéristiques de l'obstruction et du remodelage des petites voies aériennes distales (29,30). L'origine précise des fibroblastes n'est pas encore clairement établie, mais certaines données suggèrent la possibilité d'une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) (31–33). En effet, les cellules épithéliales soumises à des agressions répétées peuvent perdre

certaines de leurs propriétés. On observe alors une baisse de l'expression de l'E-Cadhérine et de la β -caténine (protéines membranaires épithéliales).

Par ailleurs, en surexprimant certaines protéines telles que la vimentine, elles acquièrent un phénotype mésenchymateux et pourraient être responsables du dépôt de matrice extra-cellulaire (31,33,34). Ainsi, cette transition dans l'expression des protéines serait à l'origine d'une augmentation de la production de collagène, ces événements étant stimulés par des facteurs de croissance profibrotiques clés tels que TGF- β 1 (31). En effet, des études antérieures ont montré que le degré de fibrose était intimement lié au niveau d'expression de TGF- β 1, et que cette cytokine était produite en grande quantité chez les patients receveurs d'une GCSH (35,36). Ainsi, TGF- β 1 est supposée être une cytokine jouant un rôle majeur dans la transition épithélio-mésenchymateuse et dans la pathogénèse de la BO.

2. Aspects histologiques

Comme souligné précédemment, l'oblitération de la lumière des petites voies aériennes distales est en rapport avec une fibrose dense, hyaline et éosinophile intra ou péri-bronchiolaire, associée à un degré d'inflammation plus ou moins important (37).

En montrant l'existence d'un lien entre la présence d'une inflammation et la réponse à l'azithromycine, Vanaudenaerde et al. ont suggéré qu'il pouvait être intéressant de classifier les lésions de bronchiolite oblitérante en lésions actives (inflammatoires) et inactives (38). Ainsi, 3 types de lésions ont été proposées : les lésions inflammatoires actives, caractérisées par la prédominance d'un infiltrat péribronchiolaire mononucléé, lésions potentiellement réversibles ; les lésions fibrosantes actives, avec une infiltration par des fibroblastes et des myofibroblastes pouvant migrer dans la lumière bronchiolaire et former des granulations fibromucoïdes ; la fibrose inactive avec un tissu conjonctif cicatriciel, sans signes d'inflammation ou de fibrose active (2,38).

D'autre part, dans la littérature courante, la bronchiolite oblitérante est souvent classifiée en 2 sous-types : la bronchiolite oblitérante constrictive, résultant essentiellement d'une fibrose de la paroi bronchiolaire pouvant aboutir à sa destruction, et la bronchiolite oblitérante proliférative, caractérisée par la présence de bourgeons fibroconjonctifs au sein de la lumière de la bronchiole, s'intégrant le plus souvent dans le cadre d'une pneumopathie organisée cryptogénique (anciennement dénommée bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique ou BOOP) (39,40).

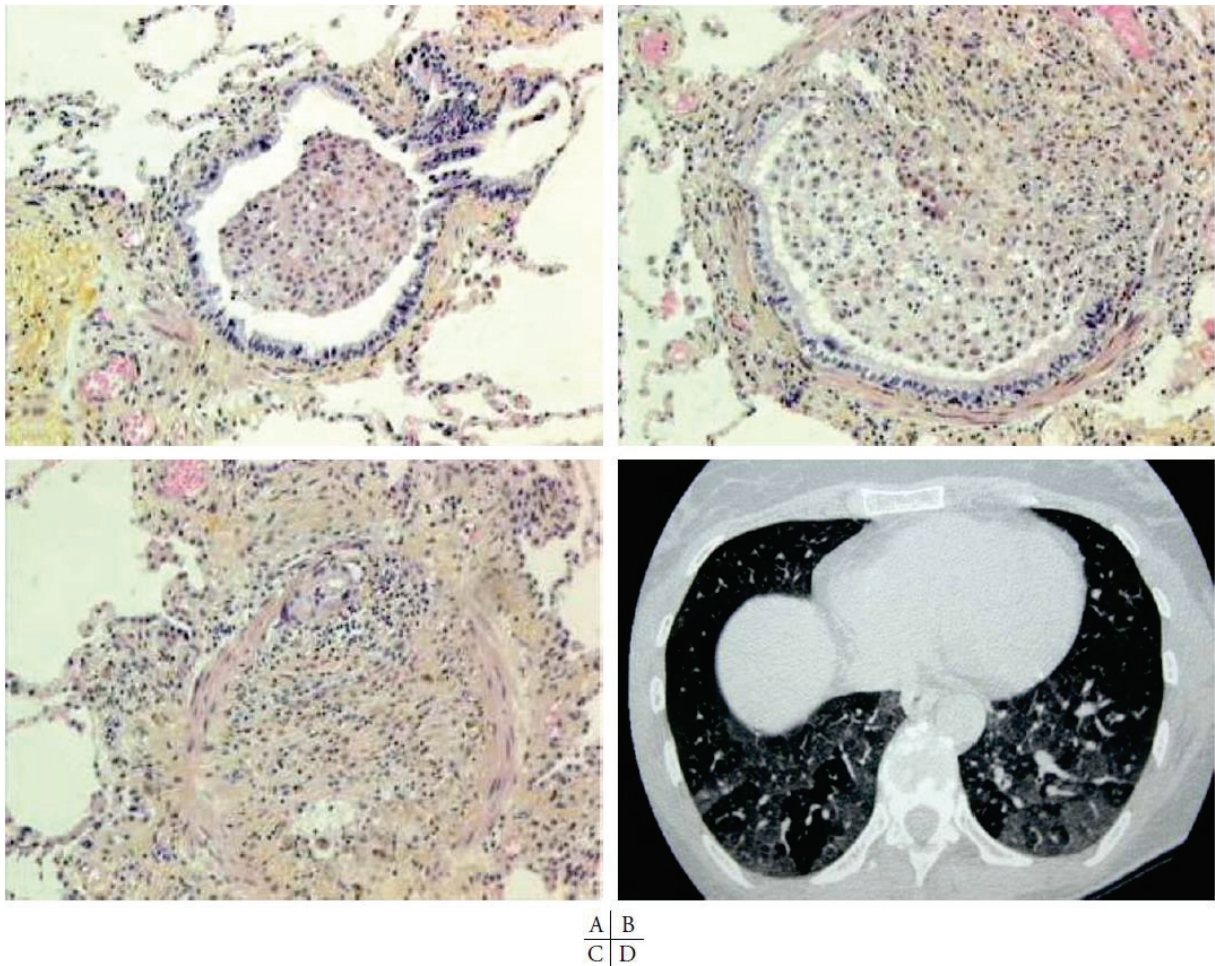


Figure I : Aspect histopathologique pulmonaire dans un contexte de bronchiolite oblitérante post-allogreffe CSH (41)

A : bronchioles normales

B : bronchioles partiellement occluses par un tissu fibreux et inflammatoire

C : bronchioles totalement occluses par un tissu fibreux et inflammatoire

D : scanner thoracique en expiration forcée montrant un piégeage aérique

3. Facteurs de risque impliqués

Plusieurs hypothèses ont été formulées quant aux facteurs de risques impliqués dans l'apparition d'une bronchiolite oblitérante. Le type de cellules souches utilisé jouerait un rôle dans le développement de la BO (42). D'autre part, plusieurs études se sont intéressées au rôle de la GvHD chronique dans le développement de la BO (43,44). Ainsi, il est estimé qu'environ 10 % des patients qui développent une GvHD chronique après allogreffe de CSH, développeront également une BO. De même, les différentes atteintes pulmonaires survenant au décours d'une allogreffe de CSH représenteraient 15 à 20 % des complications (45,46). Cependant, il a été démontré que la bronchiolite oblitérante pouvait survenir chez des patients

ayant bénéficié d'une greffe autologue, ce qui implique la présence de facteurs de risque non-immunologiques comme par exemple le type de conditionnement, les maladies intercurrentes ainsi que le type de traitement immunosuppresseur utilisé dans la prévention de la GvHD (29,47,48).

Ainsi, la survenue d'infections respiratoires virales dans les 3 premiers mois d'une GCSH pourrait constituer un facteur de risque non négligeable. En effet, dans une étude de Boeckh et al., les pneumopathies virales communautaires (virus respiratoire syncytial, virus de la grippe A et B, virus para-influenzae de types 1-3, rhinovirus et adénovirus) apparaissent comme étant associées au déclin précoce et irréversible de la fonction respiratoire des patients, et contribuent à une inflammation prolongée des voies aériennes pouvant se solder par des dommages tissulaires permanents (49,50).

De même, le type et l'intensité du conditionnement pré-greffe sont reconnus comme étant des facteurs de risque liés à l'apparition d'une BO. Ainsi, certaines études ont par exemple montré qu'un protocole de conditionnement à base de busulfan multipliait par 2 le risque de BO comparativement à un protocole basé sur une irradiation corporelle totale (51,52). Il est donc important de choisir un schéma de conditionnement optimal afin de limiter au maximum le risque de développement d'une BO.

Enfin, d'autres facteurs de risque probables tels que l'âge élevé du receveur ou l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif avant la greffe ont également été évoqués.

4. Présentation clinique

Les manifestations cliniques de la bronchiolite oblitérante sont diverses, peu spécifiques et variables d'un patient à l'autre. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont la toux et la dyspnée, dont l'apparition est progressive. Certains patients peuvent présenter des sifflements respiratoires, des épisodes de bronchospasme ainsi que des infections bronchiques à répétition. L'auscultation pulmonaire peut être normale, ou révéler une atteinte des petites voies aériennes distales se traduisant par des sous-crépitations, des sibilants ou des couinements. (26). Enfin, de nombreux patients peuvent être asymptomatiques, notamment au début de la maladie (53).

D'autre part, la réduction de calibre des voies aériennes en rapport avec les lésions fibrosantes conduit progressivement à un trouble ventilatoire obstructif non réversible sous traitement bronchodilatateur, se traduisant aux EFR par une diminution du coefficient de Tiffeneau, une élévation du volume résiduel, une diminution de la capacité vitale forcée et une capacité pulmonaire totale normale ou augmentée (54). En cas d'oblitération d'un grand nombre de

bronchioles, le coefficient de Tiffeneau peut ne pas être altéré. L'anomalie observée est alors représentée par l'augmentation du rapport volume résiduel/capacité pulmonaire totale. Cette anomalie, parfois appelée syndrome d'obstruction des petites voies aériennes distales, traduit un piégeage aérique en rapport avec l'oblitération d'un grand nombre de bronchioles (55) . Enfin, lorsque le coefficient de Tiffeneau est normal, une diminution du débit expiratoire maximal entre 25 et 75 % de la capacité vitale (DEMM₂₅₋₇₅) pourrait suggérer un trouble ventilatoire obstructif léger (54).

5. Critères diagnostiques et gradation de la sévérité de l'atteinte

Le diagnostic de BO chez les patients receveurs de CSH est essentiel afin de permettre la mise en place d'un traitement adapté. Cependant, étant donné que les lésions de fibrose ont une répartition multifocale et aléatoire, les biopsies réalisées ne sont pas toujours contributives (26).

Ceci explique le faible nombre de cas de BO post-GCSH où un diagnostic histopathologique précis est porté.

De ce fait, au cours des dernières décennies, de nombreux outils diagnostiques ne reposant pas sur les données anatomopathologiques ont vu le jour (24).

Ainsi, dans le but de favoriser la prise en charge précoce des patients atteints de BO post-GCSH, des critères essentiellement basés sur les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ont été proposés pour la 1ère fois en 2005 par le NIH puis actualisés en 2014 (41,53).

Ainsi, le NIH définit quatre critères clés pour le diagnostic clinique de BO :

1. VEMS/capacité vitale $< 0,7$ ou $<$ au 5e percentile de la valeur prédite.
 - La capacité vitale inclut la capacité vitale forcée et la capacité vitale lente (choisir la plus élevée des deux)
 - Le 5e percentile de la valeur prédite correspond à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90%
 - Pour les enfants ou les patients âgés, on utilise la valeur théorique basse, définie par les calculs de la National Health and Nutrition Examination Survey III

2. VEMS $< 75 \%$ de la théorique avec un déclin \geq à 10% au cours des 2 dernières années. Le VEMS ne doit pas être réversible après administration d'un bronchodilatateur, et le déclin des valeurs absolues du VEMS corrigé doit rester $\geq 10 \%$ au cours des 2 dernières années.

3. L'absence d'infection des voies respiratoires, documentée par des examens orientés par les symptômes cliniques, tels que la radiographie pulmonaire, la tomодensitométrie, les analyses microbiologiques (aspirations des sinus, détection de virus dans les voies aériennes supérieures, examen cyto bactériologique des crachats, lavages broncho-alvéolaire).

4. Présence de l'une des 2 caractéristiques de la bronchiolite oblitérante :
 - Piégeage aérique sur un scanner en expiration forcée ou épaississement des petites voies aériennes ou bronchectasies sur un scanner haute résolution.
 - Signes de piégeage aérique sur les explorations fonctionnelles respiratoires : VR $> 120 \%$ de la théorique ou VR/CPT supérieur à la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90%.

Historiquement, le diagnostic de GvHD pulmonaire chronique reposait sur la réalisation d'une biopsie, un geste invasif associé à de nombreuses complications (hémorragies, pneumothorax, ect...). Dans le but de permettre l'inclusion de patients atteints de GvHD chronique dans les essais cliniques, le NIH s'est efforcé d'établir un consensus avec pour recommandations les éléments suivants :

- En présence de manifestations cliniques « distinctives » de GvHD chronique (signes ou symptômes qui ne sont généralement pas observés dans la GvHD aiguë, mais qui ne sont pas considérés comme suffisants pour établir un diagnostic de GvHD chronique), la présence d'un syndrome de bronchiolite oblitérante (ou *bronchiolitis obliterans syndrome*, BOS, défini par les 4 critères ci-dessus) est nécessaire pour établir le diagnostic de GvHD chronique aux fins d'inclusion dans les essais cliniques.
- Si un patient est déjà porteur du diagnostic de GvHD chronique en raison d'une des manifestations « diagnostiques » (signes ou symptômes suffisants pour établir le diagnostic, sans nécessité d'exploration complémentaire), alors seuls les 3 premiers critères ci-dessus sont nécessaires pour documenter l'atteinte pulmonaire de la GVHD chronique.
- En l'absence de signe de GvHD chronique, la présence d'un syndrome de bronchiolite oblitérante n'est pas suffisant pour établir le diagnostic de GvHD pulmonaire chronique, et une biopsie pulmonaire s'avère alors nécessaire (53).

La sévérité de l'atteinte pulmonaire de la GvHD chronique est quant à elle évaluée en utilisant l'échelle de gravité du consensus NIH (25,53). Elle est gradée de 0 à 3 en fonction de l'intensité des symptômes. Ainsi, le score 0 correspond à l'absence de symptôme ou à un VEMS > 80% ; le score 1 correspond à des symptômes légers (essoufflement après la montée d'un étage) ou à un VEMS situé entre 60 et 79 % ; le score 2 correspond à des symptômes modérés (essoufflement après marche sur terrain plat) ou à un VEMS situé entre 40 et 59% ; un score de 3 correspond à des symptômes sévères (dyspnée de repos) ou à un VEMS \leq 39 %. En cas de divergence entre les symptômes cliniques et la valeur du VEMS, c'est cette dernière qui est prise en compte pour grader la sévérité (53).

6. Aspects tomodensitométriques

A) Rappel anatomique

Les bronchioles sont des petites voies aériennes ne contenant ni glande ni cartilage. Elles se divisent en plusieurs générations (lobulaires, terminales puis respiratoires) avant de se terminer dans les sacs alvéolaires par l'intermédiaire des canaux alvéolaires. Le lobule pulmonaire secondaire est l'unité anatomique et fonctionnelle de base du poumon, il est ventilé par une bronchiole lobulaire mesurant environ 1 mm de diamètre et 0,15 mm d'épaisseur pariétale. La bronchiole lobulaire quant à elle se divise en plusieurs bronchioles terminales d'un diamètre d'environ 0,6mm. Ces bronchioles terminales donnent naissance aux bronchioles respiratoires,

qui aèrent les acini. L'acinus pulmonaire regroupe 2 ou 3 sacs alvéolaires, et chaque lobule pulmonaire secondaire est constitué par moins d'une douzaine d'acini (56).

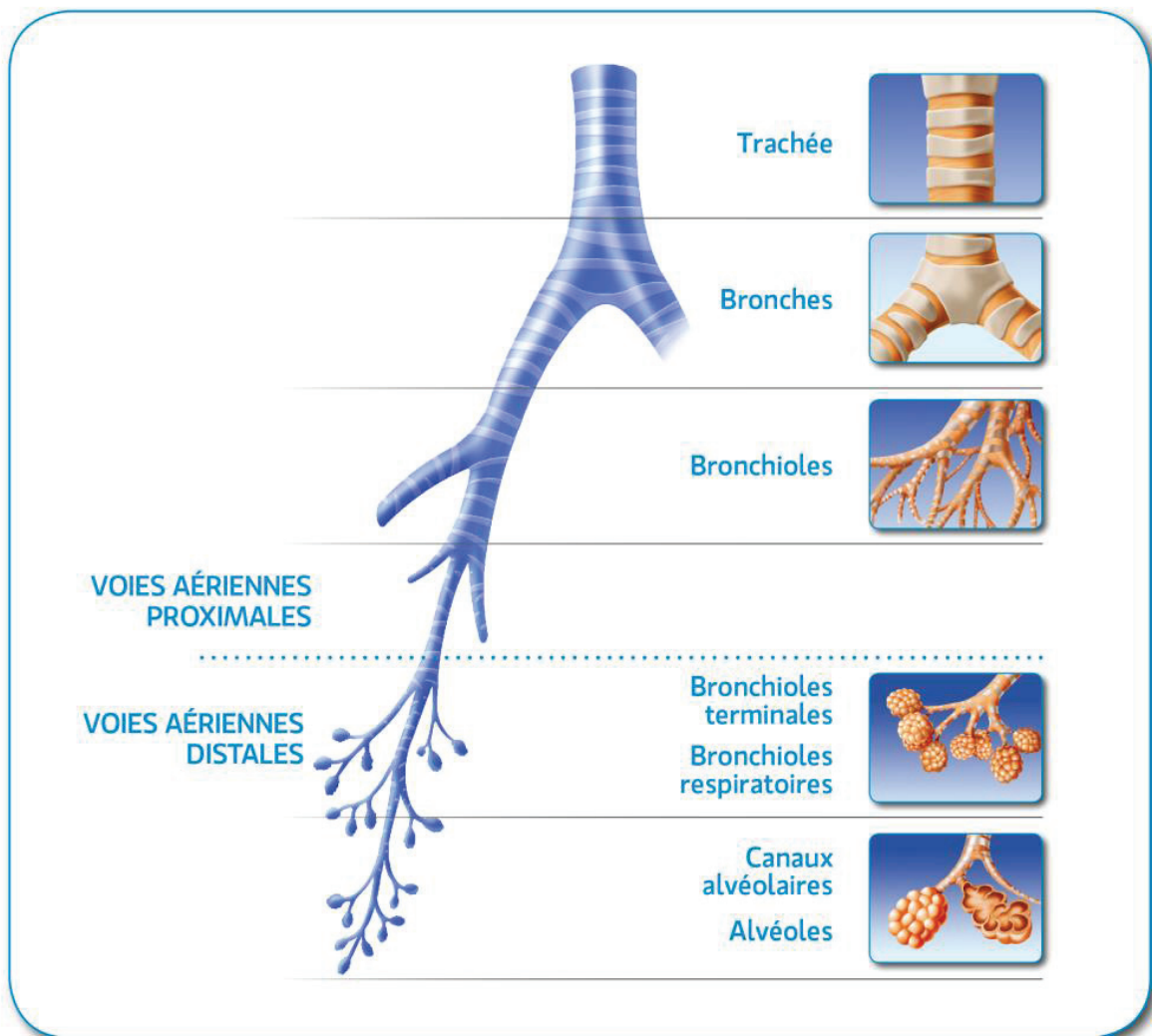


Figure II : Anatomie des voies aériennes distales (www.smallairways.fr)

B) Signes tomodensitométriques

La quasi-totalité des patients atteints de BO post-GCSH présentent des anomalies sur la tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) (57). Cependant, les anomalies observées sont le plus souvent variées et non spécifiques (58).

Les aspects les plus fréquemment retrouvés sont des bronchectasies segmentaires et sous-segmentaires à prédominance inférieure, un épaississement pariétal bronchique, des nodules centro-lobulaires, des micronodules en arbre à bourgeons, une perfusion en mosaïque et un piégeage aérique en expiration prédominant dans les régions inférieures, ce dernier signe apparaissant être l'indicateur le plus sensible (57,59). Le piégeage aérique correspond à des

plages de parenchyme pulmonaire présentant une atténuation réduite, et dont le volume ne diminue pas en expiration. Ainsi, sur la TDM-HR, les zones de piégeage se traduisent en inspiration par une hyperclarté localisée au territoire atteint (en rapport avec une hypovascularisation par vasoconstriction hypoxique ou destruction du lit capillaire) et en expiration par une persistance de l'hyperclarté du territoire piégé ainsi qu'une augmentation du gradient de densité entre le parenchyme pulmonaire sain et les zones de piégeage.

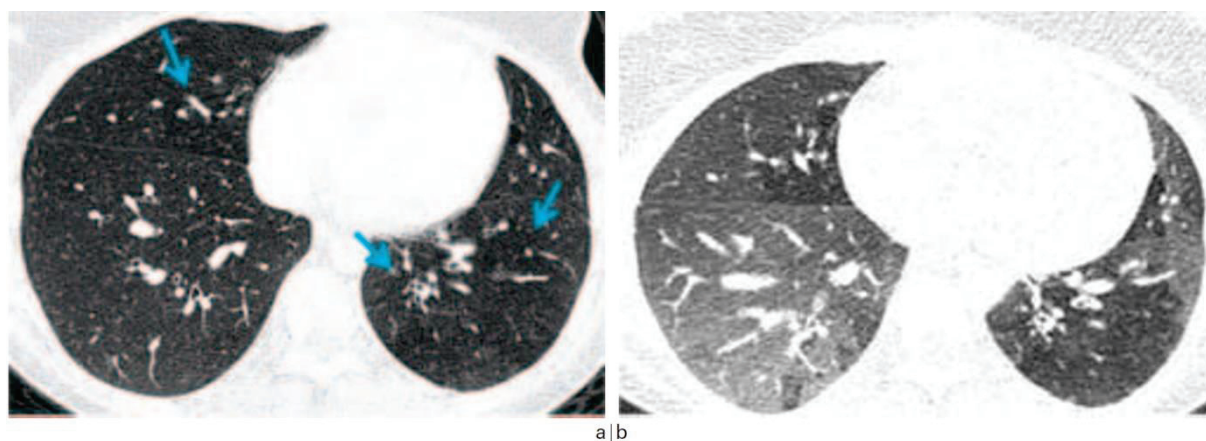


Figure III : *Bronchiolite oblitérante chez une patiente VIH+ (56)*

a : Coupe fine en inspiration à hauteur des bases pulmonaires.

b : Coupe en expiration à équivalent coupe effectuée à très faible dose.

Le piégeage aérique (zones hypodenses) est mieux visible sur les coupes en expiration

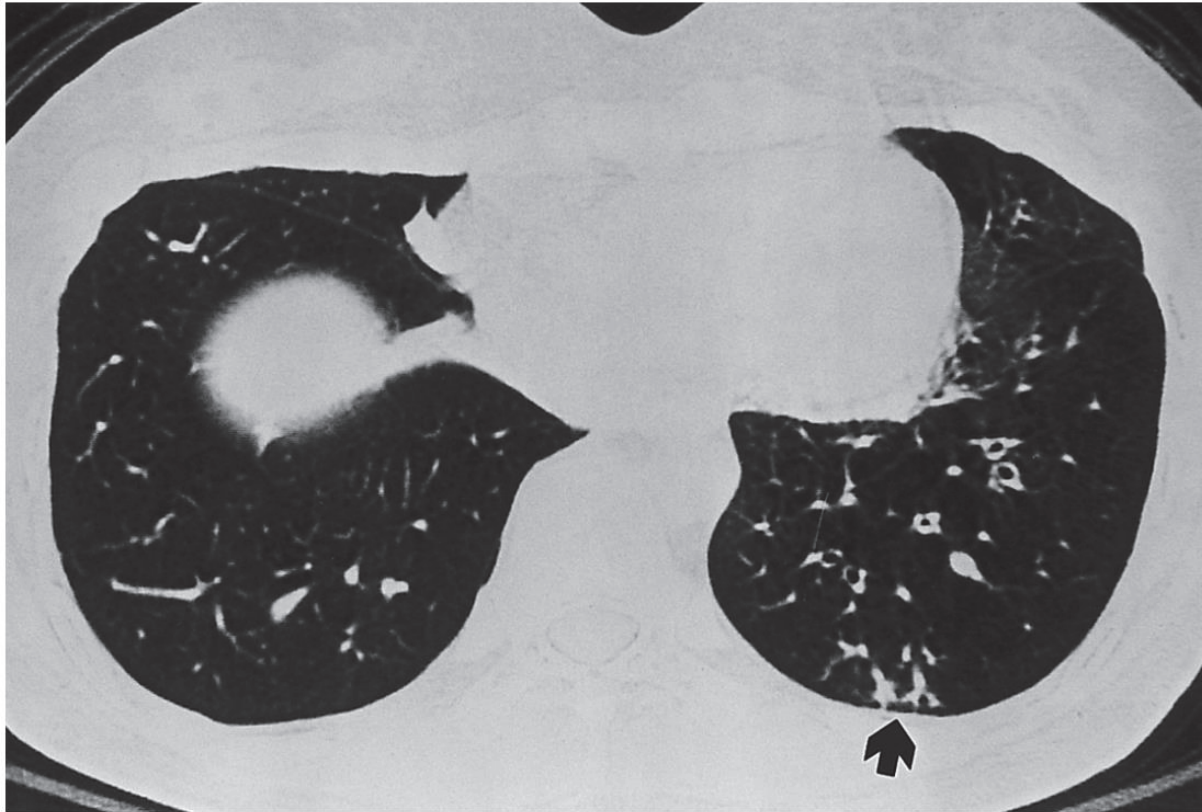


Figure IV : *Bronchiolite oblitérante chez une jeune femme de 28 ans, après GCSH dans un contexte de leucémie myéloïde chronique (57)*

Scanner thoracique en inspiration montrant un aspect en arbre à bourgeons (flèche) et des bronchectasies sous segmentaires à parois épaisses.

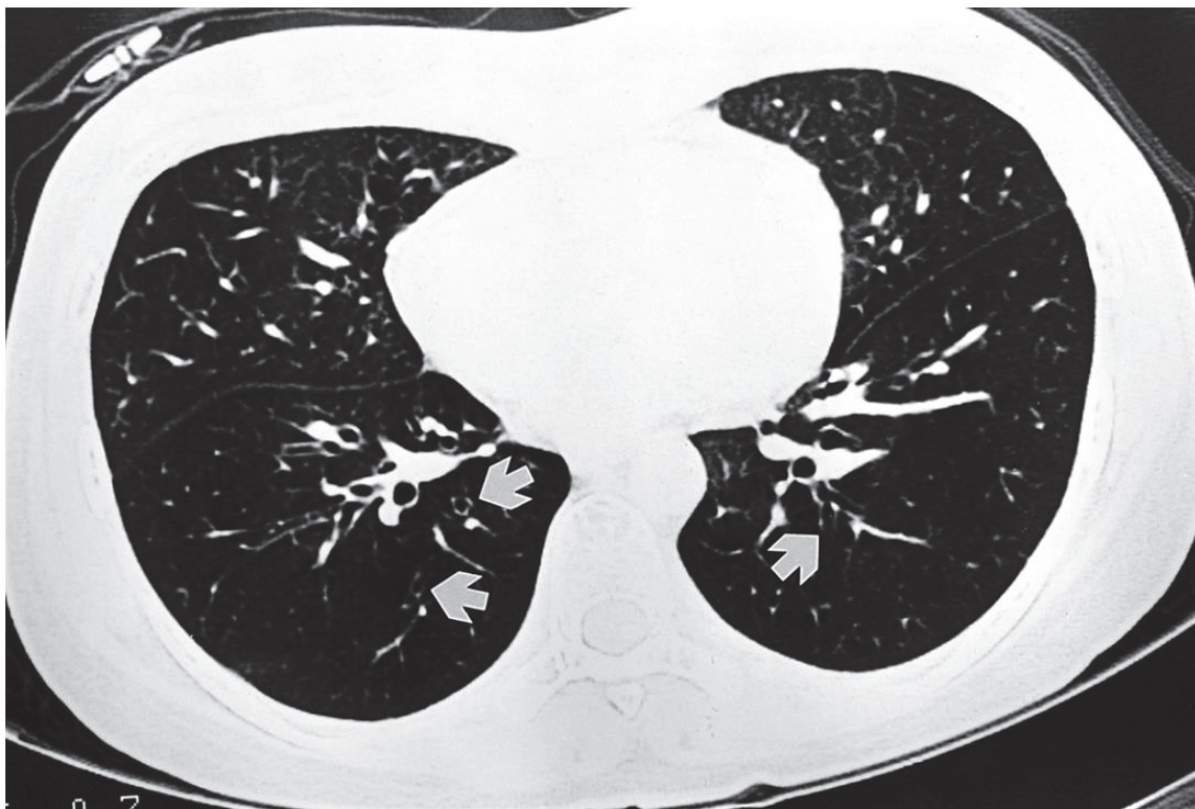


Figure V : Bronchiolite oblitérante chez une jeune femme de 24 ans, après allogreffe de CSH dans un contexte de leucémie myéloïde chronique (57)

Scanner thoracique en inspiration montrant une hypo-atténuation diffuse, et des bronchectasies lobaires inférieures bilatérales (flèches) à parois fines.

C) Analyse quantitative de la BO

La quantification du piégeage aérique par cartographie de réponse paramétrique (PRM), une méthode innovante basée sur l'analyse de voxels sur un scanner thoracique biphasique, a montré son intérêt dans l'aide au diagnostic du syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) post-greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). D'autres paramètres tomодensitométriques quantitatifs encore à l'étude pourraient être utiles, tels que la variation de densité pulmonaire au cours du cycle respiratoire (DeltaHU), le déterminant jacobien (DetJ), l'indice de déformation anisotrope du poumon (ADI) et la quantification du piégeage expiratoire par clustering spectral (%LDAA).

➤ *Cartographie de réponse paramétrique (PRM)*

L'altération fonctionnelle des petites voies aériennes distales peut être quantifiée par une méthode innovante appelée « cartographie de réponse paramétrique » (*parametric response mapping, PRM*). Il s'agit d'une approche basée sur l'analyse de voxels, qui s'est déjà avérée efficace dans plusieurs modalités d'imagerie (telles que l'imagerie par résonance magnétique ou la tomodensitométrie) pour le diagnostic de diverses pathologies (60–64).

Le recalage des acquisitions inspiratoire et expiratoire est un préalable à l'analyse des images pulmonaires acquises chez un même patient.

En effet, le recalage des voxels permet de rechercher soit une transformation spatiale des points d'une image (image déformable) à partir des points d'une autre image (image fixe), soit une variation de densité d'un voxel au cours des différentes phases du cycle respiratoire. Le recalage peut se faire de l'expiration à l'inspiration ou de l'inspiration à l'expiration.

La première étape consiste à exclure de l'image les voies aériennes et les vaisseaux afin de n'étudier que le parenchyme pulmonaire. Des points de repère sont ensuite choisis dans l'image fixe avec leur correspondance dans l'image déformable afin de calculer la transformée géométrique modélisant la translation de chaque point choisi dans un même système de coordonnées.

Ainsi, au niveau pulmonaire, l'analyse comparative des images tomodensitométriques inspiratoires et expiratoires avec recalage des différents voxels, peut permettre de quantifier l'altération des petites voies aériennes distales grâce à une mesure du volume de piégeage (65–67).

Pour ce faire, chaque voxel du champ pulmonaire est analysé sur les acquisitions en inspiration et expiration, puis classé en 3 groupes en fonction de valeurs seuil de densité :

- Densité < -950 unités Hounsfield (UH) en inspiration correspond à de l'emphysème
- Densité > - 856 UH en expiration correspond à du parenchyme sain
- Densité > - 950 UH en inspiration et < - 856 UH en expiration correspond à du piégeage aérique

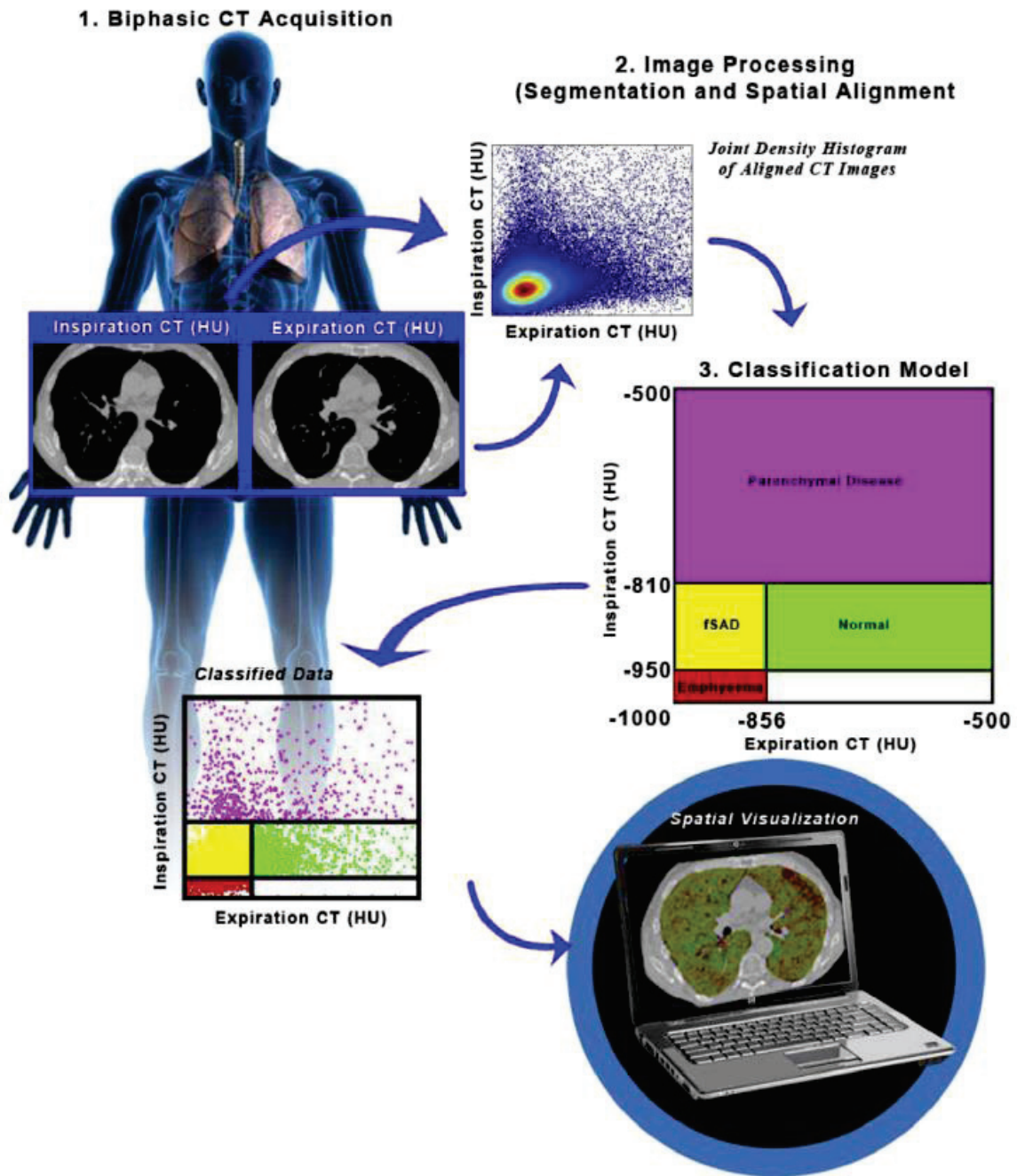


Figure VI : Les étapes de la Parametric Response Mapping (60)

Ainsi, grâce à l'utilisation de la PRM, Galban et al. ont montré qu'un pourcentage de piégeage (zones pulmonaires présentant une atténuation réduite sur les coupes en expiration) supérieur à 28 % était fortement évocateur de BO chez des patients ayant été traités par une GCSH (60).

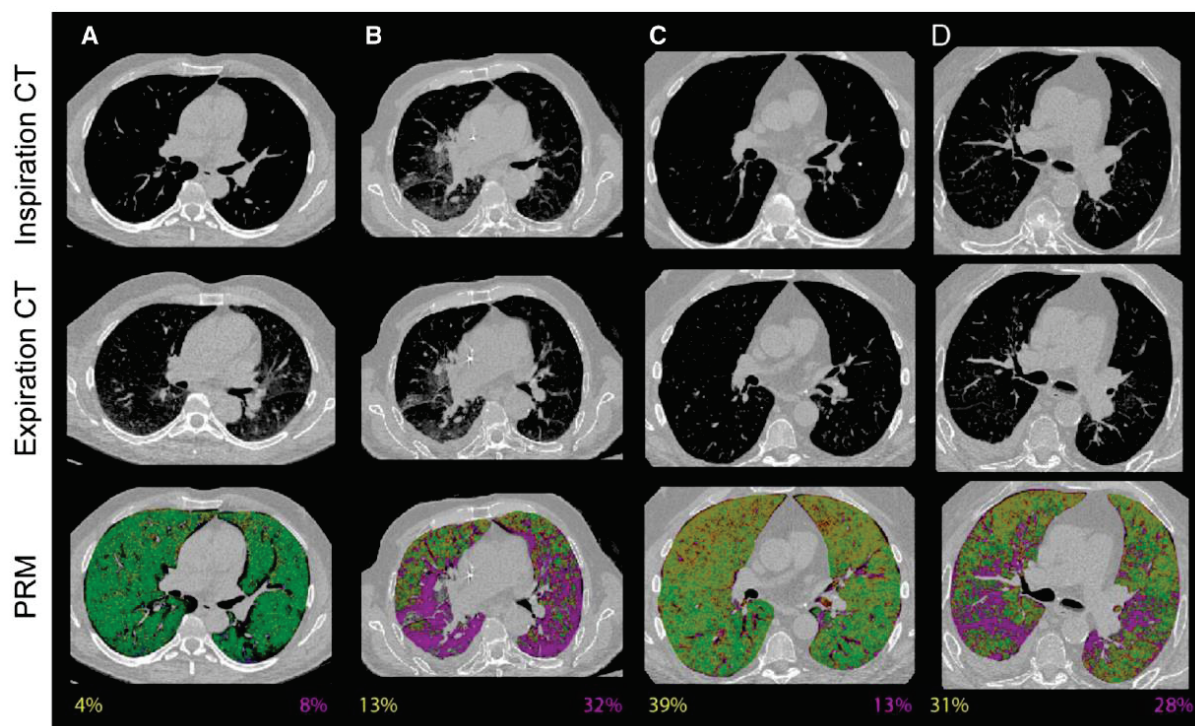


Figure VII : Exemples de cartographies PRM couleur (60)

En vert : parenchyme pulmonaire normal
 En violet : parenchyme pulmonaire infecté
 En jaune : piégeage aérique
 En rouge : emphysème

- A : Poumon sain chez un patient non allogreffé
- B : Pneumonie infectieuse à 2 mois d'une greffe de CSH
- C : Patient atteint d'une BO (selon les critères NIH de 2014)
- D : Pneumonie infectieuse chez un patient atteint de BO

Dans une étude plus récente, la quantification du piégeage expiratoire par PRM constituait un facteur pronostique majeur chez les patients transplantés pulmonaires (68). En effet, dans cette étude, les patients qui présentaient un déclin isolé du VEMS associé à piégeage expiratoire supérieur à 30% du volume pulmonaire ont vécu en moyenne 2,6 années de moins, et le piégeage expiratoire constituait le facteur prédictif de survie le plus important dans une analyse multivariée incluant le grade de sévérité de la BO (68).

Cette capacité unique à quantifier l'altération fonctionnelle des petites voies aériennes distales sur une acquisition tomodensitométrique pulmonaire suggère que la PRM peut potentiellement être utilisée en tant que biomarqueur en imagerie pour l'évaluation de la BO chez les patients receveurs de CSH.

➤ *Variation de la densité pulmonaire (DeltaHU)*

Certains auteurs ont suggéré que les variations de densité du parenchyme pulmonaire au cours du cycle respiratoire pouvaient fournir des renseignements précieux sur l'état fonctionnel du poumon, en distinguant les sujets sains, de ceux souffrant de troubles ventilatoires obstructifs ou restrictifs. Dans l'étude de Kauczor et al., un trouble ventilatoire obstructif s'accompagnait d'une moindre augmentation de la densité pulmonaire moyenne entre les acquisitions en inspiration profonde et expiration. En revanche, un trouble ventilatoire restrictif s'accompagnait d'une augmentation significativement plus importante de la densité pulmonaire moyenne comparativement aux sujets sains (69) .

Dans une autre étude menée par Aliverti A. et al., une cartographie pulmonaire du DeltaHU a été établie chez 10 sujets sains et 10 sujets suivis pour un emphysème sévère. Le Delta HU pour un pixel donné a été calculé selon la formule suivante : $\Delta HU = HU_{VR} - HU_{CPT}$, où VR désigne le volume résiduel et CPT la capacité pulmonaire totale.

Dans cette étude, le DeltaHU pulmonaire était réparti de manière non uniforme, avec des valeurs croissantes depuis les régions ventrales vers les régions dorsales. En revanche, chez les patients souffrants d'emphysème, le DeltaHU variait peu, et aucun gradient dorso-ventral (ou apico-basal) n'était présent.

De plus, les patients souffrant d'emphysème sévère étaient caractérisés par des valeurs de DeltaHU beaucoup plus faibles que celles des témoins sains, ainsi qu'une distribution plus étroite des valeurs (70).

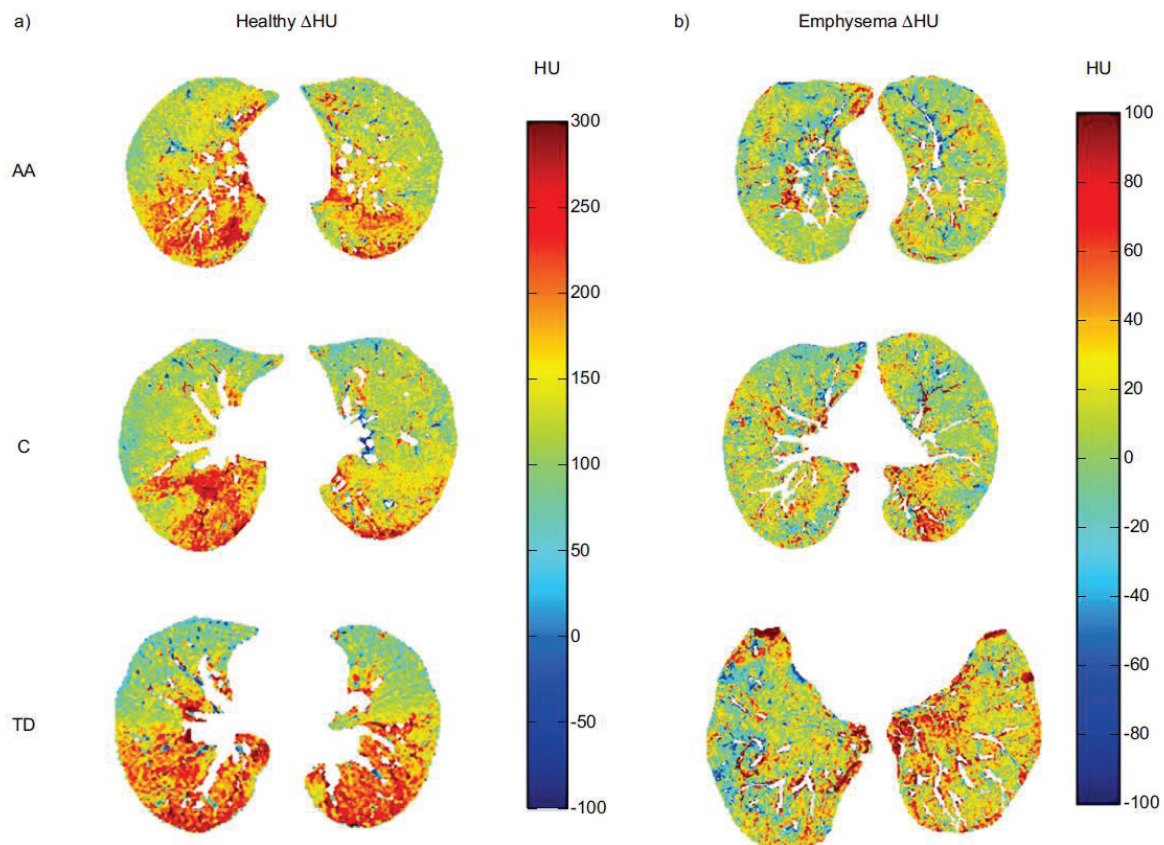


Figure VIII : Cartographie couleur du DeltaHU chez un patient sain et un patient atteint d'emphysème pulmonaire à différents niveaux (70)

AA : crosse de l'aorte

TD : diaphragme

C : carène

➤ *Cartographie du déterminant Jacobien (DetJ)*

Grâce au recalage des acquisitions thoraciques en inspiration et expiration chez un même patient, il est possible de réaliser une analyse de la déformation pulmonaire. La transformation spatiale des différents points d'une image déformable peut ainsi être recueillie et modélisée sous forme d'un champ de vecteurs dont on peut étudier la cohérence par l'analyse du déterminant jacobien.

Une cartographie du déterminant jacobien peut ensuite être établie afin de permettre une analyse visuelle de la direction de la transformation et de sa magnitude : pour chaque vecteur obtenu, si le calcul se fait de l'expiration (volume résiduel, VR) à l'inspiration (capacité pulmonaire totale, CPT) une norme comprise entre 0 et 1 indique une contraction du volume, une valeur égale à 1 indique une conservation du volume et une valeur supérieure à 1 indique une expansion. Une valeur négative ne serait pas normale et indiquerait un problème dans l'estimation du mouvement.

La cartographie du déterminant Jacobien peut être codée en couleur et couplée aux images tomographiques :

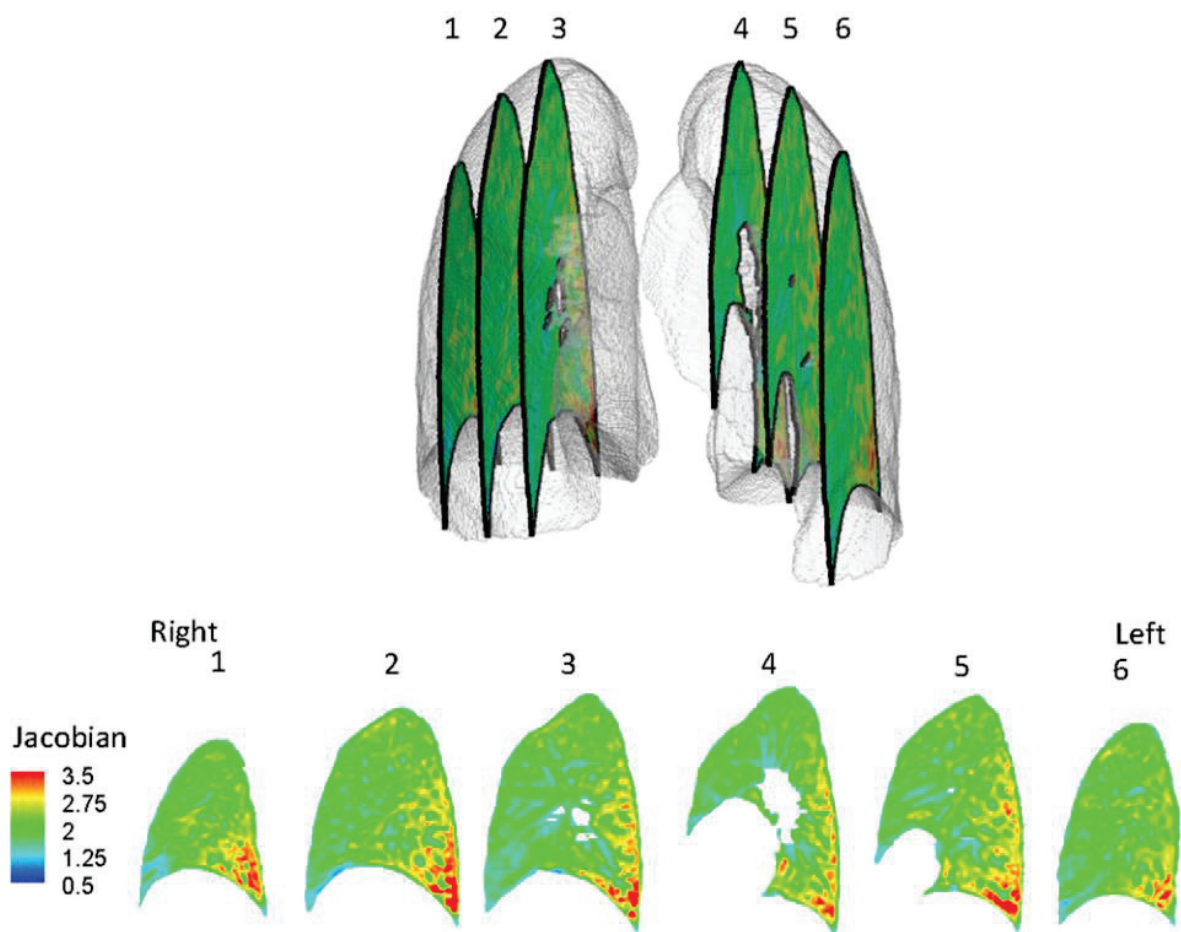


Figure IX : Cartographie couleur du jacobien dans un poumon sain (71)

Dans l'étude de N. Jahani et al, sur 6 patients sans pathologie pulmonaire notable, la distribution du déterminant jacobien n'était pas uniforme sur tout le volume pulmonaire. La plus grande expansion pulmonaire est retrouvée dans les segments dorsaux et les lobes inférieurs, particulièrement dans les régions proches du diaphragme (72). En revanche, l'expansion la moins importante était retrouvée au niveau des lobes supérieurs. Cette hétérogénéité dans la déformation pulmonaire au cours du cycle respiratoire avait déjà été mise en évidence au cours de précédentes études (71,73,74).

Etant donné que la reproductibilité de la cartographie du déterminant jacobien entre deux examens est dépendante de la similarité des volumes inspiratoire et expiratoire lors de l'acquisition des images (75), un facteur multiplicatif basé sur le ratio des volumes pourrait être appliqué à l'une des deux cartographies du déterminant jacobien en cas de volumes pulmonaires différents.

Cependant, l'expansion et la contraction pulmonaire n'étant pas uniforme entre les régions inférieures et supérieures au cours de la respiration, l'application d'un facteur multiplicatif global ne paraît pas adéquat.

➤ *Indice de déformation anisotrope (ADI = « Anisotropic Deformation Index »)*

Une déformation pulmonaire régionale ou globale n'implique pas forcément une variation de volume. En effet, une région peut garder un volume constant tout en subissant une déformation significative, par exemple lorsque l'expansion dans une orientation donnée est compensée par une contraction dans une orientation différente. D'autre part, la prise en compte de la seule variation de volume sans considérer son orientation préférentielle ne permettrait pas de caractériser pleinement une déformation pulmonaire.

Par exemple, les régions les plus proches du diaphragme sont susceptibles de connaître une plus grande variation de volume dans l'orientation verticale, et subiront donc une déformation « anisotrope » car se faisant selon une direction préférentielle (71). Ainsi, la mesure de l'orientation préférentielle d'une variation de volume peut être quantifiée par un indice : l'indice de déformation anisotrope.

C'est une technique fiable permettant d'analyser le déplacement des voxels lors du passage de l'inspiration à l'expiration (ou de l'expiration à l'inspiration), et de quantifier le degré de déformation d'un volume local ou global. Après une acquisition tomographique biphasique, le champ de déplacement pulmonaire est calculé grâce au recalage des images inspiratoires et expiratoires, permettant d'obtenir un ensemble de vecteurs dont la direction et la magnitude sont liées à l'orientation et à l'intensité de la déformation. L'ADI est obtenu à partir de l'ensemble de ces vecteurs et il varie de 0 à ∞ , 0 indiquant une déformation parfaitement isotrope.

Dans une étude de R. Amelon et al., l'analyse de la déformation physiologique d'un poumon sain sur une acquisition tomographique biphasique a été étudiée. Il en résultait un indice de déformation anisotrope plus élevé dans les régions inférieures, probablement du fait de la proximité avec le diaphragme. Par rapport aux lobes supérieurs, les lobes inférieurs présentaient une anisotropie dans la déformation plus marquée (26,3 % et 21,8 % de plus dans les poumons droit et gauche en moyenne ; $p < 0,05$) (71).

Dans une autre étude, l'analyse de l'ADI de la totalité du champ pulmonaire en association avec 4 autres paramètres basés sur l'imagerie, permettait de classifier les anciens fumeurs en sous-groupes de BPCO de gravité croissante, tant sur le plan de l'imagerie que de la clinique (76).

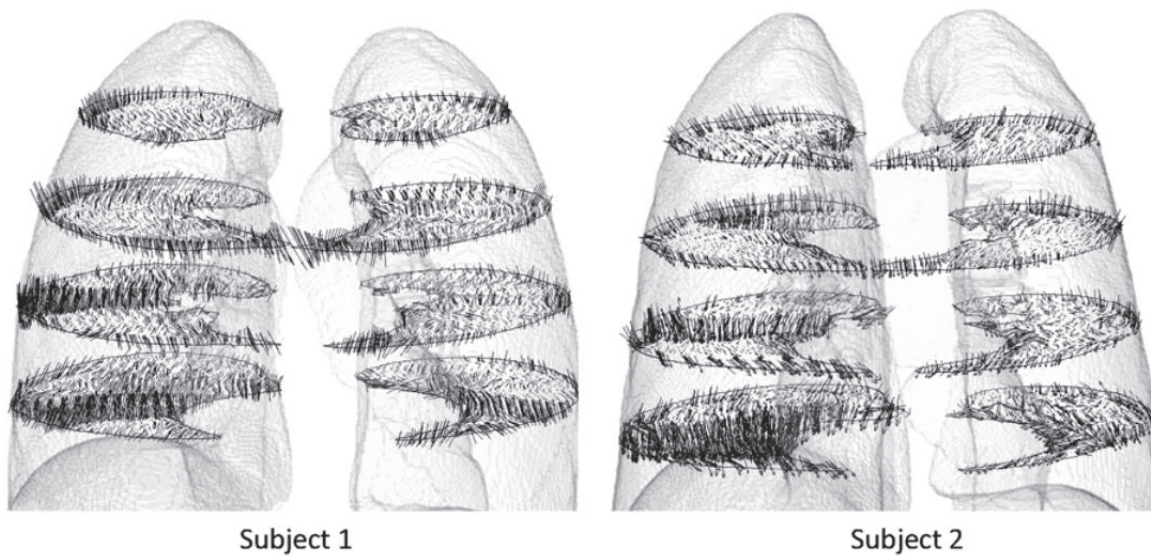


Figure X : *Champ de vecteurs obtenus après recalage des acquisitions inspiratoire et expiratoire chez 2 patients (71)* Seuls une partie des vecteurs ont été représentés sur 4 coupes pour une meilleure visibilité

➤ *Quantification semi-automatique du piégeage aérique (%LDAA)*

La quantification du piégeage expiratoire peut également être réalisée de façon semi-automatique. Ainsi, un algorithme interne conçu dans un langage de programmation mathématique (Matlab, Natick, MA) a été développé dans notre centre, permettant une quantification semi-automatique des plages pulmonaires présentant une atténuation réduite sur les acquisitions en expiration (correspondant au piégeage). Cette méthode a montré un intérêt potentiel dans l'aide au diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante au cours d'une étude réalisée dans notre centre (Benlala et al.) (77).

Dans un premier temps, les images sont reconstruites en utilisant un filtre mou. Puis, après segmentation, les pixels sont divisés en deux groupes (arrière-plan et avant-plan). Les pixels avec une densité inférieure à $-950UH$, considérés comme étant représentatifs de l'emphysème, se voient attribuer une densité de $-3024UH$, égale à celle des pixels de l'arrière-plan.

Dans un deuxième temps, après reconstruction coronale des images, les pixels sont regroupés en « clusters » d'atténuation proche, et ce grâce à un algorithme de partitionnement spectral.

Afin de sélectionner le « cluster » de pixels qui correspond le plus aux zones d'atténuation lobulaires réduites, des images coronales sont affichées à côté des images natives, permettant ainsi au radiologue de sélectionner le partitionnement qui lui paraissait le plus approprié et ce, en se basant sur une analyse visuelle comparative. Le pourcentage de piégeage est ainsi déterminé en rapportant le nombre de pixels présentant une atténuation réduite au nombre total de pixels dans le volume pulmonaire.

IV. Prise en charge thérapeutique

L'évolution naturelle de la bronchiolite oblitérante est marquée par la survenue de plusieurs complications, notamment infectieuses, avec une aggravation progressive de la fonction respiratoire conduisant à l'insuffisance respiratoire terminale puis au décès (78). Le pronostic des patients atteints de BO semble sévère, surtout lorsqu'elle est associée à une GvHD chronique, avec une mortalité estimée à 65% dans les 3 ans (27,79). Ainsi, la mise en place d'un traitement précoce et adapté paraît primordial afin de limiter le déclin de la fonction respiratoire. Cette idée est renforcée par le fait que l'efficacité du traitement est probablement meilleure lorsque la BO est dans une forme inflammatoire, préalable à la forme fibroproliférative (80). Malheureusement, l'évaluation de nouveaux traitements dans cette indication est compliquée du fait du faible nombre de patients atteints et de la difficulté à mettre en œuvre des études randomisées. Ainsi, le traitement de la bronchiolite oblitérante est mal codifié et repose le plus souvent sur l'avis d'experts. De nombreuses stratégies thérapeutiques de première et deuxième ligne sont disponibles, mais aucune ne constitue réellement une référence.

Classiquement, le traitement de première ligne repose sur l'utilisation de corticostéroïdes systémiques à dose plus ou moins élevée, associés à d'autres agents immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, inhibiteurs de la calcineurine, sirolimus et azathioprine) (81). Cependant, l'efficacité de la corticothérapie intraveineuse reste largement débattue, d'autant plus qu'ils augmentent de façon considérable le risque infectieux chez les patients traités (82). Récemment, le recours à de fortes doses de corticostéroïdes inhalés en association avec des β 2-mimétiques de longue durée d'action (budésonide/formotérol) a montré son efficacité dans un essai multicentrique, randomisé en double aveugle contre placebo, et ce en l'absence d'augmentation du traitement immunosuppresseur (83).

Afin de limiter l'utilisation des corticostéroïdes systémiques qui augmentent drastiquement le risque infectieux, de nouvelles options thérapeutiques ont été étudiées dans le cadre d'essais

cliniques, et comprennent les macrolides (azithromycine), les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), les statines et la photophérese extracorporelle (2,84,85).

Bien que ces traitements alternatifs semblent prometteurs en raison de leurs effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires, l'efficacité sur le long terme de ces nouvelles thérapeutiques reste à préciser (85).

Enfin, la transplantation pulmonaire est une option thérapeutique de dernier recours chez les patients atteints de BO post-GCSH et présentant une insuffisance respiratoire sévère. En effet, plusieurs observations de transplantation pulmonaire pour des BO sévères post-allogreffes de CSH ont été rapportées, en particulier chez des enfants, avec des résultats probants à condition d'une maladie hématologique sous-jacente bien contrôlée et de l'absence contre-indication infectieuse (86–89).

Pour finir, rappelons que la prise en charge rapide et adaptée des épisodes infectieux, ainsi que les prophylaxies anti-infectieuses (*Pneumocystis jiroveci*, *Pneumococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*) sont primordiales dans cette population de patients. En cas de BO sévère, accompagnée d'une hypoxémie, une oxygénothérapie de longue durée ainsi qu'une réhabilitation respiratoire peuvent également s'avérer efficaces (78).

PARTIE II : Article

Paramètres d'imagerie TDM quantitatifs innovants dans le diagnostic et l'évaluation du syndrome de bronchiolite oblitérante post-greffe de cellules souches hématopoïétiques

LISTE DES ABREVIATIONS :

- ADI : indice de déformation anisotrope (*anisotropic deformation index*)
- BO : bronchiolite oblitérante
- BOS : syndrome de bronchiolite oblitérante
- CPT : capacité pulmonaire totale
- CRF : capacité résiduelle fonctionnelle
- CSH : cellules souches hématopoïétiques
- CVF : capacité vitale forcée
- DEMM₂₅₋₇₅ : débit expiratoire maximal entre 25 et 75 % de la capacité vitale
- DetJ : déterminant jacobien
- EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires
- GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques
- GvHD : maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease*)
- GvL : « greffon contre la leucémie » (*graft versus leukemia*)
- HRB : hyperréactivité bronchique
- IMC : indice de masse corporelle
- %LDAA : pourcentage des zones de faible atténuation (*low density attenuation areas*)
- NIH : National Institute of Health
- PRM : cartographie de réponse paramétrique (*parametric response mapping*)
- PRMemph : index d'emphysème quantifié par la méthode de PRM
- PRMfsad: index de piégeage aérique quantifié par la méthode de PRM
- VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde
- VR : volume résiduel

Introduction

La bronchiolite oblitérante (BO) est la plus fréquente des complications pulmonaires tardives non infectieuses survenant au décours d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Sa pathogénie n'est pas encore clairement établie, mais elle correspondrait vraisemblablement à une manifestation pulmonaire chronique de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD).

Elle se traduit cliniquement par une toux, une dyspnée d'apparition progressive et un syndrome obstructif aux explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).

Le diagnostic de certitude reste cependant difficile à établir. En effet les lésions de fibrose qui caractérisent cette pathologie ont une répartition multifocale et les biopsies réalisées ne sont pas toujours contributives.

L'apparition d'une BO s'accompagnant d'une augmentation de la morbi-mortalité, la prise en charge précoce des patients reste primordiale.

De ce fait, afin de permettre un diagnostic au stade débutant de la maladie, des critères essentiellement basés sur les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et la tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) ont été proposés pour la 1ère fois en 2005 par le NIH, puis actualisés en 2014.

La TDM-HR a prouvé son intérêt dans le dépistage d'une atteinte bronchiolaire au cours de différentes pathologies, et notamment au cours de la BO en objectivant un piégeage aérique abondant en expiration. L'évaluation de ce piégeage se fait habituellement par analyse visuelle, en ayant recours le plus souvent au mode MinIP (90). La quantification du piégeage expiratoire peut également se faire de façon automatique. Ainsi, dans l'étude de Galban et al. (60), la quantification du piégeage expiratoire par cartographie de réponse paramétrique (PRM), une méthode innovante basée sur l'analyse de voxels sur une acquisition tomodensitométrique biphasique, pouvait contribuer au diagnostic précoce de BO en objectivant un piégeage aérique supérieur 28 % du volume pulmonaire.

D'autres méthodes d'analyse quantitative de l'atteinte des petites voies aériennes distales existent, néanmoins leurs utilités et leurs pertinences cliniques dans la BO post-GCSH n'ont pas encore été étudiées. En effet, le piégeage aérique peut également être quantifié par le calcul de la variation de densité d'un même voxel entre les acquisitions tomodensitométriques en inspiration et expiration (DeltaHU), les zones de piégeage variant peu en densité au cours du cycle respiratoire (69,70).

L'analyse des modifications volumiques pulmonaires lors du passage de l'inspiration à l'expiration grâce à l'établissement d'une cartographie du déterminant jacobien (DetJ), et le calcul de l'orientation préférentielle de la déformation pulmonaire par l'indice de déformation

anisotrope (ADI) pourraient également fournir des renseignements précieux sur la mécanique ventilatoire chez les patients atteints de BO, et constituer des biomarqueurs d'imagerie dans cette pathologie (71–74,76) .

Enfin, l'utilisation d'une méthode de quantification semi-automatique du piégeage expiratoire basée sur le clustering spectral (%LDAA) déjà montré son potentiel intérêt dans la quantification des lobules clairs comme critère supplémentaire dans l'aide au diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante chronique, en la distinguant des fibroses pulmonaires idiopathiques et des pneumopathies interstitielles non spécifiques (77).

Ainsi, l'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'intérêt de l'utilisation de paramètres d'imagerie TDM quantitative innovants dans le diagnostic et l'évaluation du syndrome de bronchiolite oblitérante post-greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique observationnelle rétrospective menée au sein du CHU de Bordeaux entre janvier 2004 et décembre 2020. L'étude a été approuvée par le Comité Local d'Ethique.

Population

Les dossiers cliniques de 150 patients ayant bénéficié d'une GCSH dans un contexte d'hémopathie ont été étudiés rétrospectivement. Les critères d'inclusion étaient : un âge supérieur à 18 ans, la suspicion d'une BO du fait d'une aggravation clinique (syndrome obstructif aux EFR, toux, ...), la présence d'un scanner thoracique biphasique de bonne qualité et la réalisation d'EFR dans un intervalle de 1 mois suivant ou précédant la réalisation du scanner. Les critères d'exclusion étaient : la présence d'un épanchement pleural, l'absence de compte rendu de consultation systématique et une qualité sous-optimale des images susceptibles d'impacter l'analyse quantitative (examens artéfactés, manœuvres d'inspiration ou d'expiration insuffisante) (**Figure 1**).

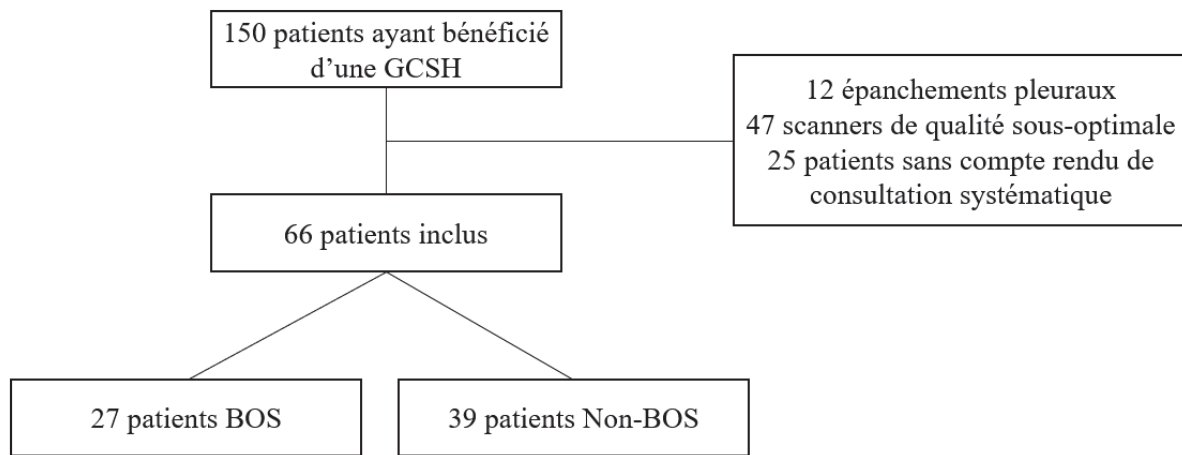


Figure 1 : Organigramme

Données cliniques

Les données cliniques (incluant les EFR), ainsi que les scanners thoraciques biphasiques haute résolution ont été recueillis de façon rétrospective entre 2004 et 2020 dans la base de données du centre cardio-thoracique de l'Hôpital Haut-Lévêque à Bordeaux. Les données cliniques retenues étaient les suivantes : l'âge, le sexe, l'IMC, le tabagisme, la pathologie hématologique initiale, le type de GCSH, le score GVH pulmonaire, le diagnostic différentiel (en l'absence de BOS retenu), le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF), le Tiffeneau (VEMS/CVF), le volume résiduel (VR), la capacité pulmonaire totale (CPT) et le débit expiratoire maximal entre 25 et 75 % de la capacité vitale (DEMM₂₅₋₇₅).

Acquisition des images

Les acquisitions tomodensitométriques ont toutes été réalisées au sein du pôle cardio-thoracique de l'hôpital Haut-Lévêque à Bordeaux, à l'aide d'un scanner multi-barrettes (Siemens, Erlangen, Allemagne), en inspiration et expiration selon les paramètres suivants : tension du tube de 100 kV, courant du tube de 210mAs, collimation de 0,75 mm et absence d'injection de produit de contraste. Les données ont été acquises en décubitus dorsal puis reconstruites afin d'obtenir une épaisseur de coupe de 1 mm et un intervalle entre les coupes de 1mm. Toutes les données ont été anonymisées avant analyse.

Analyse visuelle

Le piégeage expiratoire a dans un premier temps été apprécié par deux radiologues thoraciques, sur l'ensemble des scanners en expiration, de façon aléatoire et en aveugle du statut clinique du patient. Les images ont été reconstruites à l'aide d'un algorithme à haute fréquence spatiale, et les paramètres suivants ont été utilisés : largeur de fenêtre 1500UH et niveau de fenêtre -700UH. Le reformatage multi-planaire et l'utilisation du minIP étaient autorisés.

Ainsi, le piégeage expiratoire a été classé en 4 grades, en fonction de son étendue :

- Stade 1 (< 25 % du volume pulmonaire)
- Stade 2 (25 à 50%)
- Stade 3 (50 à 75 %)
- Stade 4 (> 75%).

Certains auteurs ayant suggéré qu'un piégeage aérique concernant au moins 28 % du volume pulmonaire était très évocateur de BOS (60), un seuil de 25% a été choisi ici pour faciliter l'analyse. Un piégeage expiratoire de grade 1 (< 25 %) peut donc être considéré comme possiblement physiologique. Un piégeage expiratoire de grade 2, 3 ou 4 (> 25 %) était considéré comme évocateur de BOS.

Analyse quantitative :

Le processus de traitement des images a été réalisé à l'aide d'un algorithme interne développé dans un langage de programmation mathématique (Matlab, Natick, MA). Dans un premier temps, les acquisitions tomodensitométriques inspiratoires (CPT) et expiratoires (VR) ont été intégrées. Ensuite, grâce une méthode de seuillage d'image par sélection itérative (91), une segmentation des différents pixels a pu être réalisée. Ainsi, le parenchyme pulmonaire a été séparé des structures thoraciques adjacentes (paroi, médiastin, vaisseaux, et grosses voies aériennes). L'étude densitométrique a concerné 2 paramètres : la PRM et le DeltaHU.

Pour le traitement des images par PRM (60,68) : les voxels dont la densité était inférieure à -950UH en inspiration étaient considérés comme de l'emphysème (PRMemph). Les voxels dont la densité était supérieure à -950UH en inspiration et inférieure à -856UH en expiration étaient considérés comme une atteinte fonctionnelle des petites voies aériennes, et donc comme du piégeage aérique (PRMfsad).

Tous les voxels dont la densité était supérieure à -950UH en inspiration et supérieure à -856UH en expiration étaient considérés comme du parenchyme pulmonaire sain.

Pour l'emphysème et l'atteinte fonctionnelle des petites voies aériennes, le nombre de voxels a été divisé par le nombre total des voxels du poumon afin de calculer le pourcentage de PRMemph et de PRMfsad.

Concernant le DeltaHU, il a pu être calculé aisément après recalage des volumes inspiratoire et expiratoire. En effet, chaque voxel possédant 2 valeurs de densité en UH, le DeltaHU correspondait à la différence entre ces 2 valeurs (69,70) (**Figure 2**). D'autre part, la majorité des études réalisées à ce jour montrent qu'il existe une augmentation physiologique de la densité pulmonaire moyenne lors du passage de l'inspiration à l'expiration située entre 94 et 115UH (92–94). Ainsi, nous avons considéré ici une variable, le $\text{DeltaHU}_{<100}$, correspondant au pourcentage de voxels dont l'augmentation de densité sur l'acquisition expiratoire est inférieure à 100UH, et pouvant être en faveur d'un piégeage aérique.

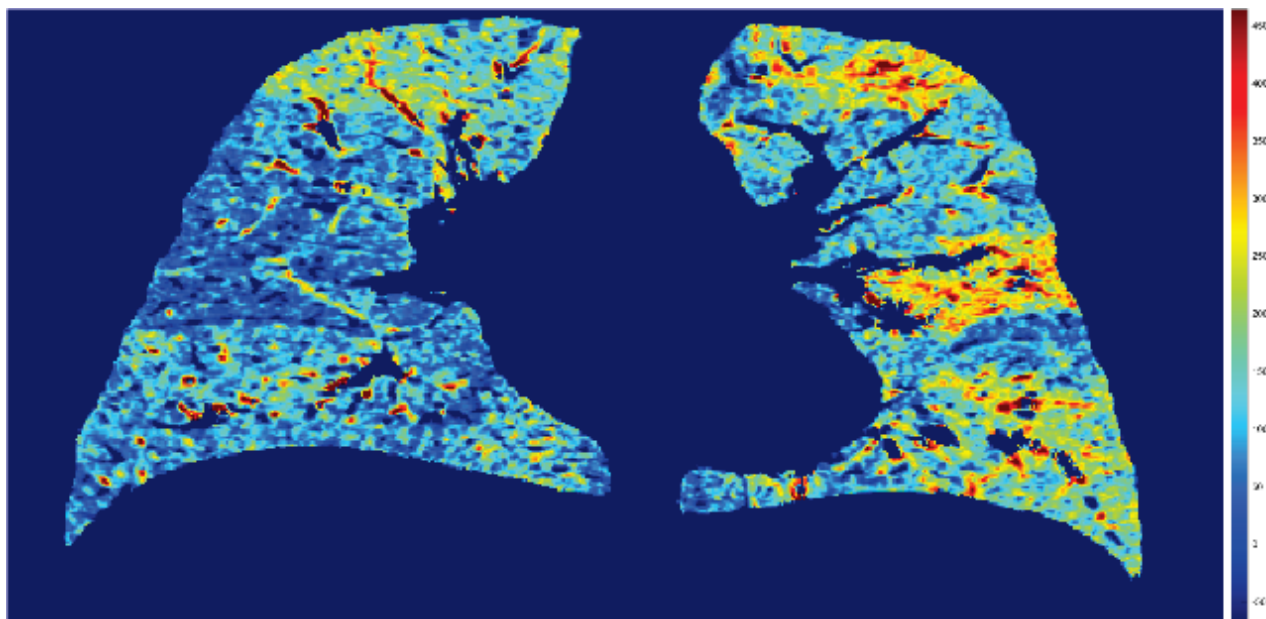


Figure 2 : *Cartographie du DeltaHU chez un patient BOS de 45 ans* (les valeurs basses traduisent le trappage aérique)

Pour étudier les changements volumiques, une technique de recalage d'image basée sur les flux optiques (95) a été utilisée. A partir de la matrice de déformation pulmonaire, l'expansion tissulaire régionale ainsi que la contraction pulmonaire régionale entre les acquisitions inspiratoire et expiratoire ont été calculées. Il est ainsi possible de réaliser une analyse vectorielle de la déformation pulmonaire, modélisée par la cartographie du déterminant jacobien (71,72) (**Figure 3**) : pour chaque vecteur obtenu, si le calcul se fait de l'expiration (VR) à l'inspiration (CPT), une norme comprise entre 0 et 1 indique une contraction du volume, une valeur égale à 1 indique une conservation du volume et une valeur supérieure à 1 indique une expansion.

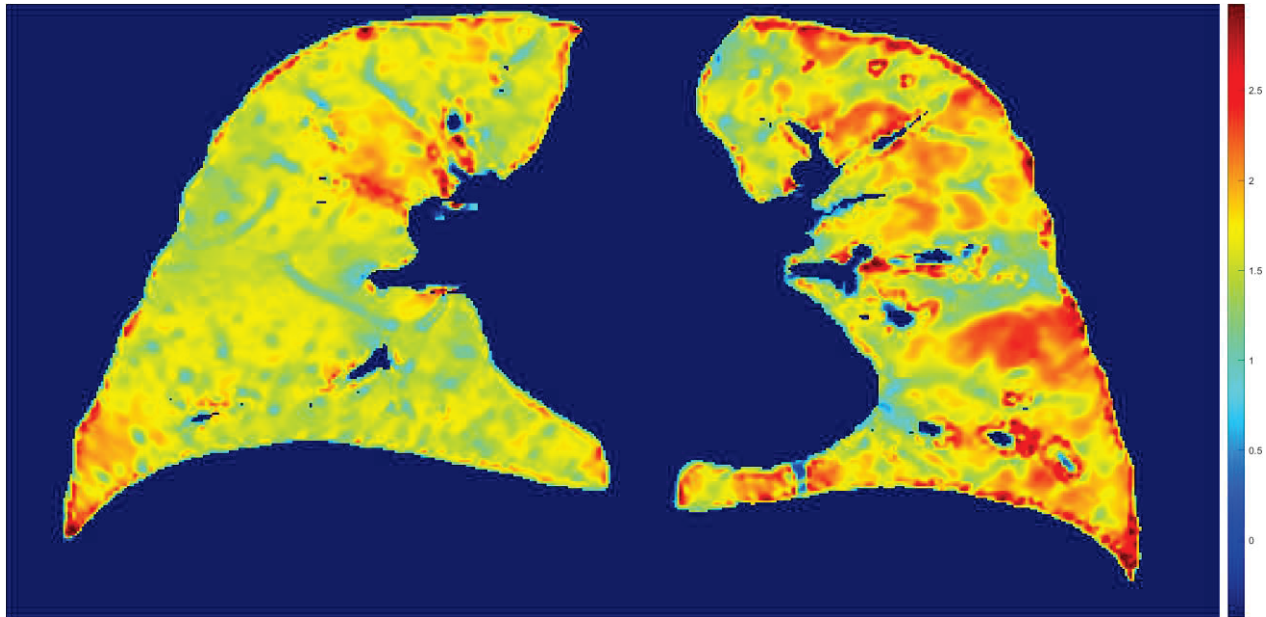


Figure 3 : Cartographie du déterminant jacobien ($DetJ$) chez un patient BOS de 45 ans
 > 1 : expansion ; < 1 : rétraction ; $= 1$ pas ou peu de déformation

L'orientation préférentielle de la déformation pulmonaire est représentée quant à elle par l'ADI. L'ADI est obtenu à partir de la direction et de la magnitude de l'ensemble des vecteurs modélisant le déplacement de chaque voxel. Il varie de 0 à ∞ , 0 indiquant une déformation parfaitement isotrope (71,76) (**Figure 4**).

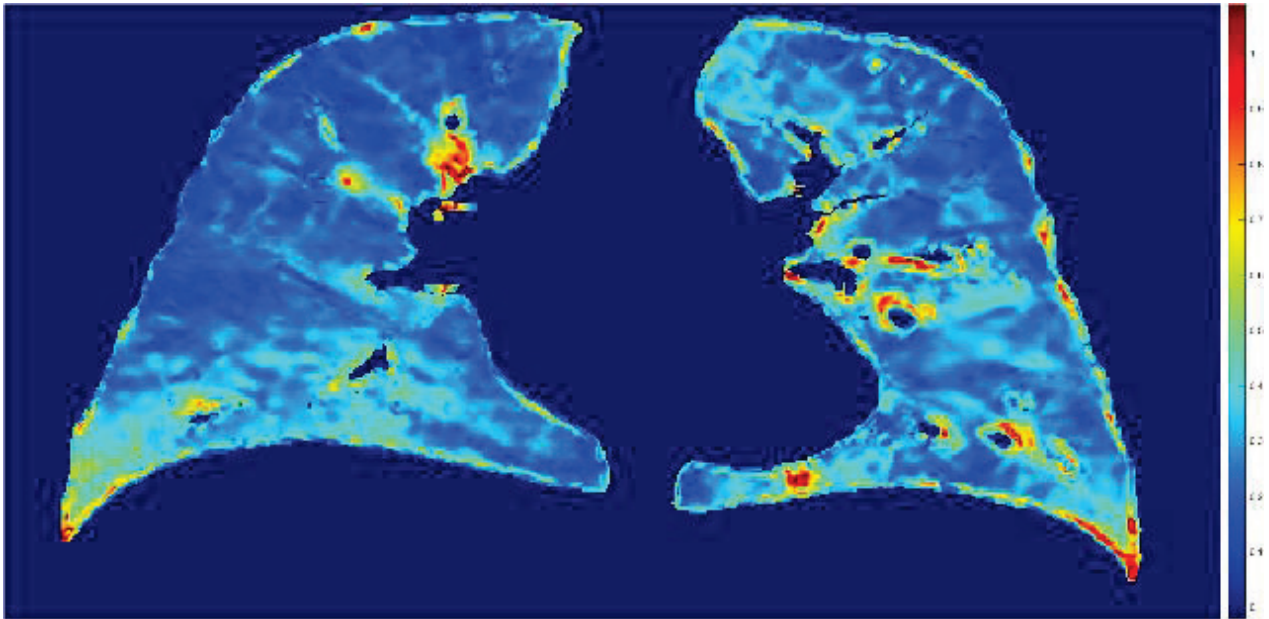


Figure 4 : Cartographie de l'indice de déformation anisotrope (ADI) (patient BOS de 45 ans)
 > 0 déformation anisotrope ; = 0 déformation isotrope

Enfin, une quantification semi-automatique du piégeage expiratoire (%LDAA) a également été réalisée grâce à notre algorithme interne. Dans un premier temps, les images ont été reconstruites en utilisant un filtre mou. Ensuite, une segmentation des images a été réalisée : les pixels ont été divisés en deux groupes (arrière-plan et avant-plan). Les pixels avec une densité inférieure à -950UH, considérés comme étant représentatifs de l'emphysème, se sont vu attribuer une densité de -3024UH, égale à celle des pixels de l'arrière-plan.

Dans un deuxième temps, après reconstruction coronale des images, les pixels ont été regroupés en « clusters » d'atténuation proche, et ce grâce à un algorithme de partitionnement spectral.

Le graphique de similarité des pixels du poumon a été construit en utilisant la méthode des k plus proches voisins. Afin de sélectionner le « cluster » de pixels qui correspondait le plus aux zones d'atténuation lobulaires réduites, des images coronales ont été affichées à côté des images natives, permettant ainsi au radiologue de sélectionner le partitionnement qui lui paraissait le plus approprié et ce, en se basant sur une analyse visuelle comparative. Le pourcentage de piégeage a ainsi été déterminé en rapportant le nombre de pixels présentant une atténuation réduite au nombre total de pixels dans le volume pulmonaire (**Figure 5**).

Le temps moyen pour le post-traitement des images était d'environ 2 minutes, avec 30 secondes pour l'analyse visuelle comparative. De plus, l'analyse par clustering spectral a été réalisée par un second radiologue afin d'étudier la reproductibilité inter-observateur de cette méthode.

Pour ces 6 paramètres (PRM, DeltaHU, DeltaHU₁₀₀, DetJ, ADI et %LDAA), un moyennage de l'ensemble des voxels du poumon a permis d'obtenir une mesure globale du champ pulmonaire en totalité. Une analyse régionale a également été effectuée, après subdivision dans le sens cranio-caudal en 3 volumes égaux (supérieur, moyen et inférieur) pour chacun des paramètres pré-cités, plusieurs études ayant montré que le piégeage expiratoire caractéristique de la BO siégeait principalement dans les régions inférieures (57,59).

Analyse statistique

Un test de comparaison paramétrique (Student t test) a été utilisé dans le cas où la distribution était Normale. Dans le cas contraire, on appliquait le test de Mann-Whitney. L'hypothèse nulle correspondait à l'absence de différence entre les deux groupes avec un seuil de significativité à $p < 0.05$. Afin de limiter le risque alpha, une correction de Bonferroni a été appliquée pour les comparaisons multiples, et notamment lors de l'analyse pulmonaire régionale.

Par ailleurs, un test de normalité de Shapiro-Wilk a été réalisé sur chaque variable quantitative. Si la distribution était Normale, les tests de corrélation de Pearson étaient utilisés, dans le cas contraire on appliquait les corrélations de rang de Spearman. La concordance a été évaluée en utilisant l'indice Kappa pondéré. La reproductibilité a été évaluée en utilisant des coefficients de corrélation intraclasse avec les intervalles de confiance à 95% et l'analyse de Bland-Altman (96). Les coefficients de corrélation intraclasse et les indices k pondérés ont été classifiés selon Landis et al. (97) : nul (0), très faible (>0 à ≤ 0.20), faible (>0.20 à ≤ 0.40), modéré (>0.40 à ≤ 0.60), fort (>0.60 à ≤ 0.80) et très fort (>0.80). La performance diagnostique a été mesurée en calculant la sensibilité, la spécificité et l'aire sous la courbe de fonction d'efficacité du récepteur. Les différentes analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel NCSS.

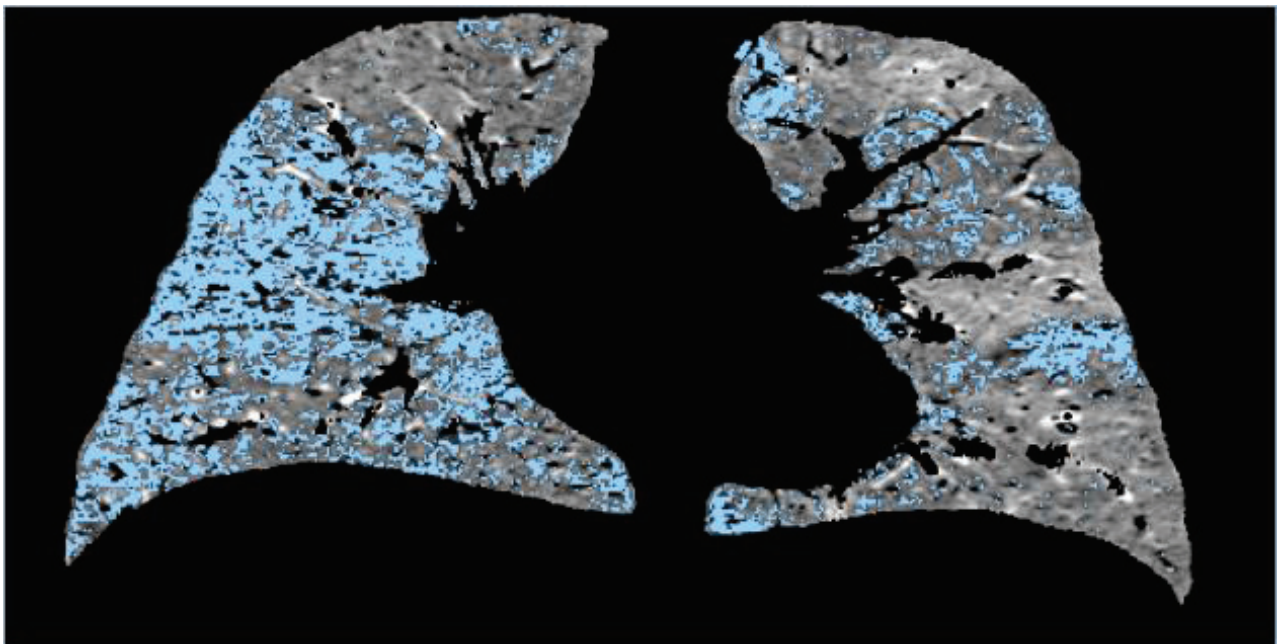
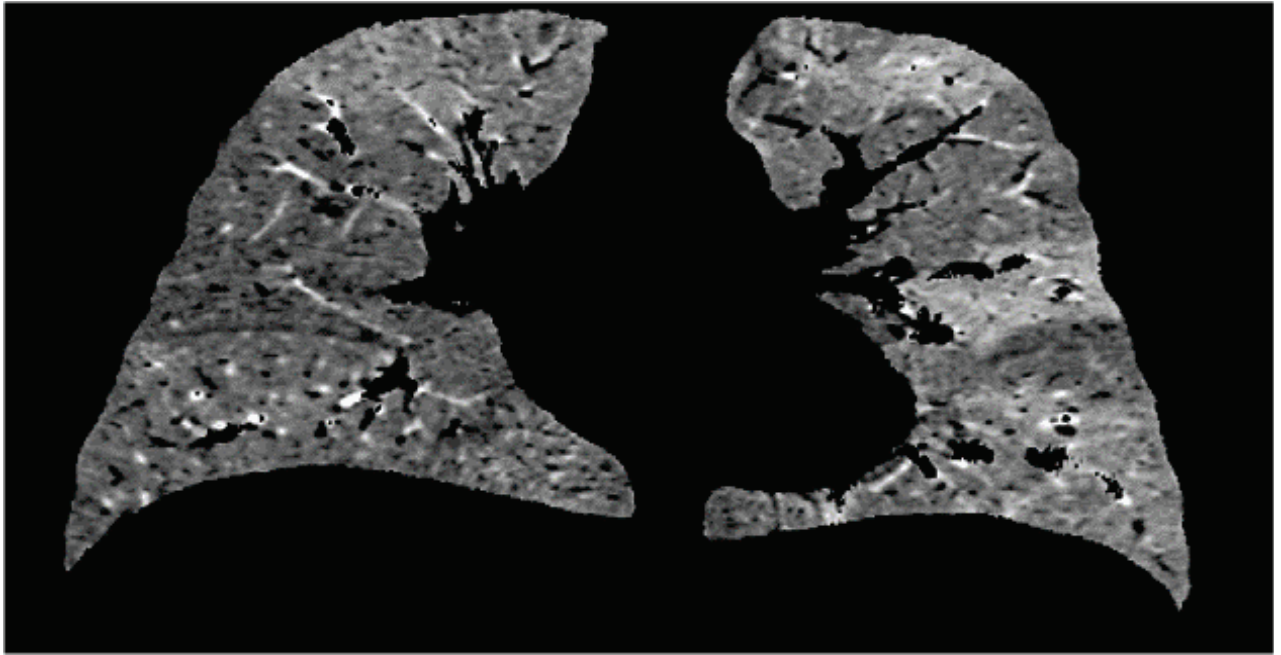


Figure 5 : *Quantification automatique des zones de piégeage aérique (%LDAA) chez un patient BOS de 45 ans*

Résultats

Population (Tableau 1)

Parmi les 150 patients inclus, 12 présentaient des épanchements pleuraux, 47 présentaient des examens tomodensitométriques de qualité sous-optimale (artéfacts et/ou expiration insuffisante) et 25 ne présentaient pas de compte rendu de consultation systématique en rapport avec la date de la TDM-HR. Ils ont donc été exclus de l'étude. Au final, 66 patients ont été retenus. Parmi eux, 27 patients remplissaient les critères diagnostiques du syndrome de bronchiolite oblitérante (patients BOS) selon la version actualisée de la NIH et 39 ne les remplissaient pas (patients Non-BOS).

Parmi les patients BOS, 14 étaient des hommes (52%). L'âge moyen était de 48 ± 12 années. 13 patients présentaient un score GVH pulmonaire de 1 ; 7 patients avaient un score GVH pulmonaire de 2 ; 3 patients avaient un score GVH pulmonaire de 3 ; les 4 patients restants présentaient une BO séquellaire, et donc non active. 8 patients étaient fumeurs actifs ou anciens, et 19 patients n'avaient jamais fumé. Le tabagisme moyen était de 20 ± 10 paquets années. Enfin, l'IMC moyen était de 23 ± 4 kg.m⁻².

Parmi les patients Non-BOS, 20 étaient des femmes (51%). L'âge moyen était de 49 ± 11 années. Par ailleurs, une infection respiratoire a été diagnostiquée chez 16 patients Non-BOS ; 10 présentaient un syndrome obstructif distal non étiqueté (plus ou moins résolutif) ; 5 présentaient une BPCO ; 4 présentaient une toux sèche persistante d'origine indéterminée et 4 patients présentaient une hyperréactivité bronchique (HRB) non spécifique. Enfin, 15 patients étaient fumeurs actifs ou anciens, et 24 patients n'avaient jamais fumé. Le tabagisme moyen était de 28 ± 14 paquets années. Enfin, l'IMC était de 24 ± 4 kg.m⁻².

L'âge, le sexe, le tabagisme moyen et l'IMC étaient comparables dans les deux groupes.

De plus, la pathologie hématologique initiale et le type de greffe ont été répertoriés pour chaque patient BOS et Non-BOS, ces données étaient comparables chez les deux groupes.

Concernant les EFR, le VEMS moyen était de 64% chez les patients BOS et de 88% chez les patients Non-BOS, avec une différence significative entre les deux groupes ($p < 0.001$). Le Tiffeneau était significativement plus faible chez les patients BOS ($p < 0.01$) (67 ; 76 respectivement). De même, la CVF et le DEMM₂₅₋₇₅ présentaient des valeurs significativement plus faibles chez les patients BOS ($p < 0.01$).

Tableau 1. Caractéristiques des patients

		Non-BOS	BOS	p
Effectif		39	27	
Age	Années	49 ± 11	48 ± 12	0.66
Sex ratio	Homme/Femme	19/ 20	14/ 13	0.80
IMC	Kg.m ⁻²	24 ± 4	23 ± 4	0.32
Tabac	Jamais fumé	24	19	0.45
	Ancien fumeur	7	3	0.50
	Fumeur actif	8	5	0.84
	Nombre de PA	28 ± 14	20 ± 10	0.09
Maladie initiale	LAL	8	2	
	LAM	12	9	
	LMC	5	6	
	LNH	3	4	
	Hodgkin	2	1	
	Myélodysplasie	7	4	
	Myélome	2	1	
Type de greffe	Géno-identique	11	9	
	Haplo-identique	5	2	
	Phéno-identique	18	13	
	Sang de cordon	5	3	
Score GVHp (BOS)	1	NA	13	
	2	NA	7	
	3	NA	3	
	BO séquellaire	NA	4	
DD (Non-BOS)	Infection	16	NA	
	TVO (EFR)	10	NA	
	BPCO	5	NA	
	Toux	4	NA	
	HRB	4	NA	
EFR	VEMS (%)	88 (82-100)	64 (55-68)	<0.01
	Tiffeneau	76 (72-79)	67 (55-68)	<0.01
	CVF (%)	102 ± 15	79 ± 16	<0.01
	DEMM ₂₅₋₇₅ (%)	67 ± 26	34 ± 17	<0.01
	VR (%)	122 (107-126)	135 (111-166)	0.01
	CPT (%)	107 (98-112)	99 (91-111)	0.19

Les valeurs sont exprimées en moyenne et déviation standard. PA : paquets-années ; IMC : indice de masse corporelle ; Score GVHp : score GVH pulmonaire ; LAL : leucémie aiguë lymphoïde ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; LNH : lymphome non hodgkinien ; DD : diagnostic différentiel ; NA : non applicable

Analyse visuelle

La sévérité du piégeage expiratoire aérique a été évaluée chez l'ensemble des patients BOS et Non-BOS. Chez les patients BOS, 4 présentaient un piégeage aérique de grade 1 et 23 patients (87%) présentaient un piégeage aérique de grade > 1 (2, 3 ou 4).

Chez les patients Non-BOS, 24 présentaient un piégeage aérique de grade 1 et 15 (38%) présentaient un piégeage expiratoire de grade > 1 (2, 3 ou 4).

Le score de sévérité moyen du piégeage aérique était significativement plus élevé chez les patients BOS que chez les Non-BOS ($p < 0.01$) (2 ; 1 respectivement).

Analyse quantitative globale (Tableau 2)

Il n'existait pas de différence statistiquement significative du PRMfsad entre les patients BOS et Non-BOS ($p = 0.16$) (20% ; 10% respectivement). Concernant le DeltaHU, il était significativement plus faible chez les patients BOS comparativement aux Non-BOS ($p = 0.04$) (78 ; 95 respectivement). Le DeltaHU_{<100} ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0.08$) (40 ± 10 chez les Non-BOS et 46 ± 14 chez les BOS). Le DetJ était également comparable chez les patients BOS et Non-BOS ($p = 0,10$) (1,6 ; 1,6 respectivement). L'ADI était significativement plus faible chez les patients BOS comparativement aux Non-BOS ($p < 0.01$) (0,3 ; 0.6 respectivement). Enfin, le %LDAA était significativement plus élevé chez les patients BOS, avec un pourcentage de piégeage aérique de 14% (10-17) contre 6% (4-11) chez les Non-BOS ($p = 0.01$).

Tableau 2. Caractéristiques tomodensitométriques

		Non-BOS (n=39)	BOS (n=27)	p
Analyse visuelle				
Sévérité du piégeage aérique				<0.01
	Grade 1	24	4	
	Grade 2	11	13	
	Grade 3	4	9	
	Grade 4	0	1	
	Grade global	1 (1-2)	2 (2-3)	<0.01
Analyse quantitative				
<i>Semi-automatique</i>	%LDAA	6 (4-11)	14 (10-17)	0.01
<i>Automatique</i>	ADI	0.6 (0.4-0.7)	0.3 (0.2-0.4)	<0.01
	DetJ	1.6 (1.5-1.7)	1.6 (1.4-1.6)	0.10
	DeltaHU	95 (79-114)	78 (47-105)	0.04
	DeltaHU _{<100} (%)	40±	10 46±	14 0.08
	PRMfsad(%)	10 (6-16)	20 (6-25)	0.16
	PRMemph(%)	1 (0.3-3)	1.5 (0.6-3)	0.32

Analyse quantitative régionale (Tableau annexe 1)

L'analyse quantitative régionale ne montrait pas de différence significative du PRMtrap et du PRMemph entre les patients BOS et Non-BOS. Le DeltaHU était significativement plus faible dans les régions inférieures chez les patients BOS ($p < 0.01$) (83UH contre 111UH chez les Non-BOS). Le DeltaHU_{<100}(%) montrait des valeurs plus élevées dans les régions inférieures chez les patients BOS par rapport aux Non-BOS ($p < 0.01$) (44 ± 15 ; 34 ± 12 respectivement).

Il n'y avait pas différence significative du DetJ entre les deux groupes ($p = 0.10$) (1.7 ; 1.6).

Enfin, concernant l'ADI, les valeurs étaient significativement plus faibles dans les régions inférieures chez les patients BOS comparativement aux Non-BOS ($p < 0.01$) (0.5 ; 1 respectivement).

Reproductibilité inter-observateur (Tableau annexe 2)

La reproductibilité inter-observateur du %LDAA était modérée, en effet, le coefficient de corrélation intraclasse était de 0.51 [0.25; 0.70]. L'analyse visuelle montrait également une reproductibilité modérée, avec un indice Kappa pondéré de 0.60 [0.44 ; 0.75].

Il n'a pas été réalisé d'étude de reproductibilité pour les autres paramètres quantitatifs, en effet, leur analyse étant totalement automatisée, on peut s'attendre à une reproductibilité parfaite.

Performance diagnostique des paramètres TDM (Tableau 3)

Un grade visuel > 1 était associé au diagnostic de BOS avec une sensibilité de 85% [66 ; 96], une spécificité de 61% [45 ; 77] et un AUC de 0.76 ($p < 0.01$).

Un DeltaHU ≤ 66.57 HU était plutôt en faveur d'un BOS, ce seuil ayant une sensibilité diagnostique de 41% [22 ; 61], une spécificité de 89% [76 ; 97] et un AUC de 0.65 ($p < 0.01$).

Un ADI ≤ 0.45 était significativement associé au diagnostic de BOS, avec sensibilité de 74% [54 ; 89], une spécificité de 64% [47 ; 79] et un AUC de 0.70 ($p < 0.01$).

Enfin, un %LDAA $> 8.6\%$ permettait de faire la distinction entre un patient BOS et un patient Non-BOS avec une sensibilité de 81% [62 ; 94], une spécificité de 62% [45 ; 77] et un AUC égal à 0.68 ($p < 0.01$).

Tableau 3. Performance diagnostique des paramètres TDM

	Seuil	Se (%)	Sp (%)	AUC	p
Grade visuel	>1	85	61	0.76	<0.01
		[66 ; 96]	[45 ; 77]	[0.64 ; 0.86]	
%LDAA	>8.6%	81	62	0.68	<0.01
		[62 ; 94]	[45 ; 77]	[0.55 ; 0.79]	
ADI	≤0.45	74	64	0.70	<0.01
		[54 ; 89]	[47 ; 79]	[0.57 ; 0.80]	
DetJ	≤1.41	41	64	0.62	0.10
		[22 ; 61]	[73 ; 96]	[0.49 ; 0.73]	
DeltaHU	≤66.57HU	41	89	0.65	0.03
		[22 ; 61]	[76 ; 97]	[0.52 ; 0.76]	
DeltaHU<100 (%)	>55%	33	97	0.61	0.13
		[16 ; 54]	[86 ; 100]	[0.48 ; 0.73]	
PRMfsad (%)	>19	52	77	0.60	0.16
		[32 ; 71]	[61 ; 89]	[0.47 ; 0.72]	
PRMemph (%)	>0.3%	81	38	0.57	0.33
		[62 ; 94]	[23 ; 55]	[0.44 ; 0.70]	

Corrélations avec les données des EFR chez les patients BOS (Tableau annexe 3)

Chez les patients BOS, une corrélation positive a été retrouvée entre le PRMfsad et certains des paramètres EFR (VR et CPT) ($r=0.49$ $p<0.01$; $r=0.46$ $p=0.02$, respectivement). D'autre part, une corrélation négative existait entre le PRMfsad et d'autres paramètres EFR (VEMS, Tiffeneau et DEMM₂₅₋₇₅) ($p<0.01$) ($r=-0.52$; $r=-0.73$; $r=-0.77$ respectivement).

De même, le PRMemph était positivement corrélé au VR et à la CPT ($r=0.47$ $p=0.01$; $r=0.44$ $p=0.02$, respectivement) et négativement corrélé au VEMS, au Tiffeneau et au DEMM₂₅₋₇₅ ($p<0.01$) ($r=-0.49$; $r=-0.74$; $r=-0.69$ respectivement).

Le DeltaHU montrait une corrélation positive avec 3 des paramètres EFR (le VEMS, le Tiffeneau et le DEMM₂₅₋₇₅) ($p<0.01$) ($r=0.53$; $r=0.54$; $r=0.62$ respectivement) et une corrélation négative avec le VR ($r=-0.42$ $p=0.03$).

A l'inverse, le DeltaHU_{<100} était négativement corrélé au VEMS, au Tiffeneau et au DEMM₂₅₋₇₅ ($p<0.01$) ($r=-0.53$; $r=-0.63$; $r=-0.73$ respectivement) et positivement corrélé au VR ($r=0.43$ $p=0.03$).

Il existait une corrélation positive entre le DetJ et 3 paramètres EFR (VEMS, Tiffeneau et DEMM₂₅₋₇₅) ($p<0.01$) ($r=0.51$; $r=0.52$; $r=0.58$ respectivement).

Enfin, l'ADI était positivement corrélé au VEMS, au Tiffeneau et au DEMM₂₅₋₇₅ ($p<0.01$) ($r=0.59$; $r=0.52$; $r=0.62$ respectivement).

Discussion

Dans cette étude, nous avons analysé plusieurs paramètres TDM quantitatifs innovants (PRM, DeltaHU, DeltaHU_{<100}, DetJ, ADI, %LDAA) et leur rôle dans le diagnostic et l'évaluation du syndrome de bronchiolite oblitérante post-GCSH. Ainsi, dans l'analyse quantitative globale, le DeltaHU et l'ADI étaient significativement plus faibles chez les patients BOS ($p=0.04$; $p<0.01$ respectivement), alors que le %LDAA était plus élevé ($p=0.01$). L'analyse quantitative régionale montrait un DeltaHU et un ADI significativement plus faibles dans les régions inférieures chez les patients BOS ($p<0.01$) et un DeltaHU_{<100} significativement plus élevé dans ces mêmes régions ($p<0.01$). De plus, un DeltaHU ≤ 66.57 HU, un ADI ≤ 0.45 et un %LDAA $> 8.6\%$ se sont révélés utiles pour le diagnostic de BOS (AUC=0.65 ; AUC=0.70 ; AUC=0.68 respectivement). Enfin, des corrélations modérées ont été retrouvées entre les variables TDM quantitatives et les paramètres des EFR chez les patients BOS.

L'analyse visuelle quantitative s'est révélée être utile dans la distinction entre les patients BOS et les patients Non-BOS. Un pourcentage de piégeage $>25\%$ sur la totalité du champ pulmonaire

(grade >1) était en faveur du diagnostic de BOS, ce seuil possédant une sensibilité de 85%, une spécificité de 61% et un AUC de 0,76 ($p < 0.01$). Cependant, la reproductibilité inter-observateur de l'analyse visuelle était modérée ($Kappa_w = 0.60 [0.44 ; 0.75]$), d'où l'intérêt du recours aux analyses automatiques et semi-automatique.

Il existe déjà plusieurs études portant sur l'utilisation de la PRM dans le diagnostic du syndrome de bronchiolite oblitérante post-GCSH et post-transplantation pulmonaire. Dans l'étude de Galban et al., un PRMfsad > 28 % du volume pulmonaire était considéré comme fortement évocateur de bronchiolite oblitérante post-GCSH (60). Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative du PRMfsad entre les patients BOS et Non-BOS en ce qui concerne l'analyse du champ pulmonaire en totalité, ou dans l'analyse régionale. Cette discordance de résultat pourrait être liée au fait que la PRM utilise des seuils de densité fixes pour objectiver le piégeage aérique, sans prendre en compte l'augmentation physiologique de la densité pulmonaire dans les régions postérieures en rapport avec la gravito-dépendance.

Le DeltaHU était significativement plus faible chez les patients BOS comparativement aux Non-BOS ($p = 0.04$) (78UH ; 95UH respectivement) dans l'analyse quantitative globale, ce qui est en concordance avec l'étude de Kauczor et al., dans laquelle un trouble ventilatoire obstructif s'accompagnait d'une moindre augmentation de la densité pulmonaire moyenne entre les acquisitions inspiratoire et expiratoire (69). Cela s'explique par le fait que les zones de piégeage aérique varient peu en densité au cours du cycle respiratoire, à l'origine d'un DeltaHU moyen plus faible. De plus, l'analyse régionale montrait des valeurs de DeltaHU significativement plus faibles dans les régions inférieures chez les patients BOS ($p < 0.01$) (83 ; 11 respectivement), ce qui n'est pas surprenant : dans une étude portant sur la description des signes tomodensitométriques chez 11 patients atteints de BO post-GCSH (57), le piégeage aérique prédominait dans les lobes inférieurs ; cependant, l'analyse de la distribution de ce piégeage était visuelle, et non automatisée comme c'est le cas ici. De plus, en choisissant un seuil de $\Delta HU \leq 66.57HU$, il était possible de différencier de façon significative les patients BOS des Non-BOS avec une bonne spécificité (89% [76 ; 97]), mais une sensibilité médiocre (41% [22 ; 61]) (AUC = 0.65 [0.52; 0.76]). Ce seuil pourrait prendre tout son intérêt chez les patients pour qui le diagnostic de BOS reste douteux, notamment ceux qui ne remplissent pas complètement les critères diagnostiques du NIH (**Figure 6**).

Le $\Delta HU_{<100}$ ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes dans l'analyse du champ pulmonaire en totalité. En revanche, dans l'analyse régionale, des valeurs significativement plus élevées étaient observées dans les régions inférieures chez les patients BOS ($p < 0.01$) (44 ± 15 ; 34 ± 12 respectivement), ce qui conforte les résultats cités précédemment. En effet, le $\Delta HU_{<100}$ reflète le pourcentage de voxels ayant une faible variation de densité (<100UH), et donc indirectement le piégeage aérique.

Le DetJ ne présentait pas de différence statistiquement significative entre les BOS et les Non-BOS, que ce soit sur l'analyse de la totalité du champ pulmonaire ($p=0.1$) (1.6 ; 1.6 respectivement) ou sur l'analyse régionale. Dans une étude menée par Jahani et al., la distribution du déterminant jacobien dans un poumon sain était hétérogène du fait d'une augmentation de volume plus importante des régions inférieures, plus proches du diaphragme (72).

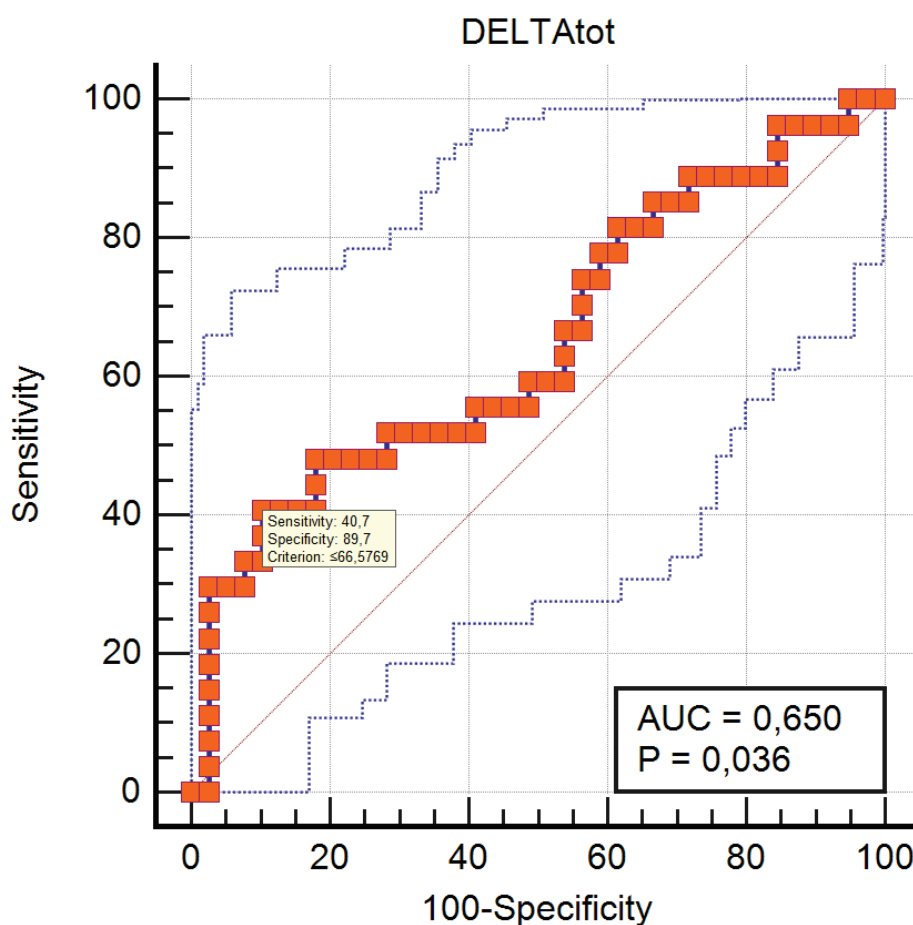


Figure 6 : Courbe sensibilité/spécificité du DeltaHU (analyse quantitative globale)

Les zones de piégeage aérique étant responsables d'une conservation relative du volume pulmonaire, on devrait s'attendre à des valeurs du déterminant Jacobien significativement plus faibles chez les patients BOS, ce qui n'est pas le cas ici, probablement du fait d'un défaut de sensibilité de ce paramètre.

Les valeurs de l'ADI étaient significativement plus faibles chez les patients BOS comparativement aux non BOS ($p < 0.01$) (0.3 ; 0.6 respectivement) dans l'analyse quantitative globale. De plus, l'étude régionale retrouvait des valeurs significativement plus faibles dans les régions inférieures chez les patients BOS ($p < 0.01$) (0.5 ; 1 respectivement), ce qui est en concordance avec les résultats de plusieurs études précédemment menées. Par exemple, dans l'étude de Amelon et al., l'ADI chez des sujets sains était significativement plus élevé dans les régions inférieures, du fait de la proximité avec le diaphragme, qui est responsable d'une déformation verticale plus marquée (71). Or, il a déjà été montré que le trappage aérique prédominait dans les régions inférieures chez les patients BOS (57), ce qui constituerait une explication à la diminution de l'ADI dans ces mêmes régions. En effet, le trappage aérique étant défini par la présence d'air « emprisonné » dans les alvéoles pulmonaires, cet air n'est pas chassé au cours de l'expiration et la déformation pulmonaire est alors moindre au niveau de ces régions. Il en résulte alors un nombre de voxels moins important subissant une déformation verticale préférentielle (du fait de la proximité des lobes inférieurs avec le diaphragme) et par conséquent un ADI plus faible.

La quantification semi-automatique du piégeage expiratoire (%LDAA) sur la totalité du champ pulmonaire montrait des valeurs significativement plus importantes chez les patients BOS ($p = 0.01$) (14% ; 6% respectivement), ce qui est en accord avec la majorité des études actuelles qui considèrent le piégeage aérique comme un signe tomodynamométrique faisant partie du diagnostic de BOS (41,57). De plus, un piégeage aérique $> 8.6\%$ du volume pulmonaire pourrait permettre de diagnostiquer les patients BOS avec une bonne sensibilité (81%) mais une spécificité moyenne (62%) (AUC = 0.68 et $p < 0.01$). La reproductibilité inter-observateur du %LDAA était modérée (0.51 [0.25 ; 0.70]) ce qui pourrait constituer une limite à l'utilisation de cette méthode, contrairement aux autres méthodes automatiques qui présentent une très bonne reproductibilité puisqu'elles ne nécessitent pas de validation préalable par le radiologue.

Par ailleurs, il existait des corrélations significatives entre les variables TDM quantitatives et les paramètres des EFR chez les patients BOS. Le PRMfsad présentait une corrélation positive avec le VR et la CPT ($p < 0.01$; $p = 0.02$ respectivement), et une corrélation négative avec le VEMS, le Tiffeneau et le DEMM₂₅₋₇₅. Ce résultat n'est pas surprenant : le piégeage aérique étant secondaire à l'obstruction des petites voies aériennes distales, toute variable TDM permettant de quantifier ce même piégeage devrait être corrélée aux paramètres EFR témoignant d'un syndrome obstructif. Ainsi, chez les patients transplantés pulmonaires atteints de BOS, la PRM a déjà montré une corrélation modérée entre le piégeage aérique et le déclin du VEMS (68,98). Dans une étude réalisée par Sharifi et al., le PRMfsad présentait une corrélation positive modérée avec le VR chez des patients atteints de BOS post-GCSH (99).

Le DeltaHU était positivement corrélé au VEMS, au Tiffeneau et au DEMM₂₅₋₇₅ ($p < 0.01$) alors que le DeltaHU_{<100} présentait une corrélation négative avec ces mêmes paramètres EFR ($p < 0.01$). Cela est en concordance avec l'étude réalisée par Kauczor et al. qui montrait une corrélation entre le DeltaHU et certains des paramètres EFR (Tiffeneau et VR) ($p < 0.05$).

Enfin, l'ADI était positivement corrélé au VEMS, au Tiffeneau et au DEMM₂₅₋₇₅.

Ce résultat vient conforter l'hypothèse selon laquelle une diminution de l'ADI chez les patients BOS serait liée à un piégeage aérique plus important, et donc à un syndrome obstructif plus marqué aux EFR.

Notre étude présentait plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur un petit nombre de patients atteints de BOS. Ensuite le diagnostic de BOS reposait sur les critères de consensus de NIH 2014, et non sur une analyse histologique, la biopsie pulmonaire étant peu souvent contributive. Certains patients considérés comme Non-BOS car ne remplissant pas la totalité des critères du NIH, pouvaient en réalité être atteints de BO débutante. En effet Uhlving et al. ont montré que seuls 52 % des patients pour lesquels le diagnostic de BO a été prouvé histologiquement remplissaient les critères du NIH (100).

D'autre part, l'étude de la majorité des variables TDM quantitatives est sujette à la bonne réalisation des manœuvres d'inspiration et d'expiration pour chaque patient. Dans le cas contraire, la fiabilité des calculs réalisés pourrait être impactée (75).

Les méthodes entièrement automatisées (PRM, DeltaHU, DeltaHU_{<100}, DetJ et ADI) permettent une meilleure reproductibilité inter-opérateur. Quant aux méthodes semi-automatiques (%LDAA), elles offrent une moins bonne reproductibilité inter-observateur, mais elles permettent de garantir une certaine fiabilité grâce à la validation visuelle du radiologue.

Enfin, des techniques de quantification du piégeage expiratoire basées sur l'intelligence artificielle et notamment les réseaux neuronaux profonds pourraient se révéler bénéfiques dans un futur proche, même si elles nécessitent encore un temps de validation et de perfectionnement (101).

Conclusion

Le DeltaHU, le DeltaHU_{<100}, l'ADI et le %LDAA peuvent être utiles dans le diagnostic du syndrome de bronchiolite oblitérante post-GCSH. Les corrélations existant avec les données des EFR pourraient en faire de bons outils pronostiques

Références bibliographiques :

1. Martin P, Aulagner G. Greffe de cellules souches hématopoïétiques et prévention de la maladie du greffon contre l'hôte. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*. nov 2009;5(20):15.
2. Lemonnier F, Dhedin N, Catherinot É, Tcherakian C, Neveu H, Suarez F, et al. Bronchiolite oblitérante après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : quels progrès ? *Revue de Pneumologie Clinique*. sept 2011;67(4):258-66.
3. Czechowicz A, Weissman I. Purified Hematopoietic Stem Cell Transplantation—The Next Generation of Blood and Immune Replacement. *Immunol Allergy Clin North Am*. mai 2010;30(2):159-71.
4. Ms W-K, La S. Hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Lab Sci*. 1 janv 2001;14(2):112-7.
5. Baron F, Storb R, Little M-T. Hematopoietic cell transplantation: five decades of progress. *Arch Med Res*. déc 2003;34(6):528-44.
6. Blume KG, Thomas ED. A review of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. janv 2000;6(1):1-12.
7. Barrett AJ. Conditioning regimens for allogeneic stem cell transplants. *Current Opinion in Hematology*. nov 2000;7(6):339-42.
8. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 27 avr 2006;354(17):1813-26.
9. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. juin 2006;27(3):297-309.
10. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2 mai 2009;373(9674):1550-61.
11. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J*. mai 2007;29(5):1007-19.
12. Bhatia S, Robison LL, Francisco L, Carter A, Liu Y, Grant M, et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 1 juin 2005;105(11):4215-22.
13. Lennard AL, Jackson GH. Stem cell transplantation. *BMJ*. 12 août 2000;321(7258):433-7.
14. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 29 oct 2014 [cité 27 févr 2021];5(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4222417/>
15. Petersdorf EW. HLA matching in allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. nov 2004;11(6):386-91.
16. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralto S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. déc 2009;15(12):1628-33.
17. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*. nov 1987;70(5):1382-8.

18. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* mai 2005;11(5):383-8.
19. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *New England Journal of Medicine.* 16 déc 2004;351(25):2590-8.
20. Barrett J, Childs R. Non-myeloablative stem cell transplants. *British Journal of Haematology.* 2000;111(1):6-17.
21. Styczynski J, Gil L. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone Marrow Transplantation.* oct 2008;42(2):S77-81.
22. Oh YW, Effmann EL, Godwin JD. Pulmonary infections in immunocompromised hosts: the importance of correlating the conventional radiologic appearance with the clinical setting. *Radiology.* déc 2000;217(3):647-56.
23. Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol.* mai 2007;7(5):340-52.
24. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* sept 2001;28(5):425-34.
25. Magro L, Forcade E, Giraud C, Granata A, Parquet N, Rohrlisch P-S, et al. Prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer.* déc 2017;104(12):S145-68.
26. Bergeron A, Feuillet S, Meignin V, Socie G, Tazi A. Les complications pulmonaires tardives non infectieuses après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Revue des Maladies Respiratoires.* févr 2008;25(2):173-83.
27. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA.* 15 juill 2009;302(3):306-14.
28. Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, Flowers ME, Heckbert SR, Nichols WG, et al. Airflow Obstruction after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2003;168(2):208-14.
29. Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *European Respiratory Journal.* 1 déc 2003;22(6):1007-18.
30. Reynaud-Gaubert M. Pathophysiology of obliterative bronchiolitis in lung transplants. *Rev Mal Respir.* avr 2003;20(2 Pt 1):224-32.
31. Hodge S, Holmes M, Banerjee B, Musk M, Kicic A, Waterer G, et al. Posttransplant bronchiolitis obliterans syndrome is associated with bronchial epithelial to mesenchymal transition. *Am J Transplant.* avr 2009;9(4):727-33.
32. Renaud-Picard B, Valliere K, Kreutter G, Toti F, Chenard MP, Kessler L, et al. La transition épithelio-mésenchymateuse dans la dysfonction chronique du greffon pulmonaire : rôle des microparticules leucocytaires. *Revue des Maladies Respiratoires.* janv 2018;35:A14.
33. Borthwick LA, Parker SM, Brougham KA, Johnson GE, Gorowiec MR, Ward C, et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) and airway remodelling after human lung transplantation. *Thorax.* sept 2009;64(9):770-7.

34. Ward C, Robertson H, Forrest IA, Lordan J, Murphy D, Dark JH, et al. Hypothesis: epithelial-to-mesenchymal transition is a common cause of chronic allograft failure. *Transplant Proc.* mars 2005;37(2):977-80.
35. Borthwick LA, Corris PA, Mahida R, Walker A, Gardner A, Suwara M, et al. TNF α from classically activated macrophages accentuates epithelial to mesenchymal transition in obliterative bronchiolitis. *Am J Transplant.* mars 2013;13(3):621-33.
36. Kasai H, Allen JT, Mason RM, Kamimura T, Zhang Z. TGF- β 1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT). *Respiratory Research.* 9 juin 2005;6(1):56.
37. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* déc 2007;26(12):1229-42.
38. Vanaudenaerde BM, Meyts I, Vos R, Geudens N, De Wever W, Verbeken EK, et al. A dichotomy in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation revealed by azithromycin therapy. *Eur Respir J.* oct 2008;32(4):832-43.
39. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis. *Proc Am Thorac Soc.* 1 mars 2006;3(1):41-7.
40. Garg K, Lynch DA, Newell JD, King TE. Proliferative and constrictive bronchiolitis: classification and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol.* avr 1994;162(4):803-8.
41. Zaïen I, Bergeron A. Bronchiolite oblitérante et pneumopathies interstitielles après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* mai 2015;7(2):95-7.
42. Santo Tomas LH, Loberiza FR, Klein JP, Layde PM, Lipchik RJ, Rizzo JD, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest.* juill 2005;128(1):153-61.
43. Holland HK, Wingard JR, Beschoner WE, Saral R, Santos GW. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. *Blood.* août 1988;72(2):621-7.
44. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* avr 2003;9(4):215-33.
45. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol.* mars 2005;39(3):193-208.
46. Ostrow D, Buskard N, Hill RS, Vickars L, Churg A. Bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation. *Chest.* juin 1985;87(6):828-30.
47. Sargent MA, Cairns RA, Murdoch MJ, Nadel HR, Wensley D, Schultz KR. Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation: evaluation with high-resolution CT. *American Journal of Roentgenology.* mars 1995;164(3):693-6.
48. Paz HL, Crilley P, Patchefsky A, Schiffman RL, Brodsky I. Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. *Chest.* mars 1992;101(3):775-8.
49. Boeckh M, Erard V, Zerr D, Englund J. Emerging viral infections after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Transplant.* déc 2005;9 Suppl 7:48-54.
50. Husain S, Singh N. Bronchiolitis obliterans and lung transplantation: evidence for an infectious etiology. *Semin Respir Infect.* déc 2002;17(4):310-4.

51. Lund MB, Kongerud J, Brinch L, Evensen SA, Boe J. Decreased lung function in one year survivors of allogeneic bone marrow transplantation conditioned with high-dose busulphan and cyclophosphamide. *European Respiratory Journal*. 1 août 1995;8(8):1269-74.
52. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, Scott JP, Swensen SJ, Chen MG, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology*. 1998;100(4):680-7.
53. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. mars 2015;21(3):389-401.e1.
54. Cottin V. Bronchiolite oblitérante. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. mars 2009;1(2):84-8.
55. Cordier J-F. Bronchiolites. *EMC - Pneumologie*. 1 nov 2005;2(4):204-18.
56. Beigelman-Aubry C, Fernandez-Parea G, Mahjoub R, Touitou D, Boulanger X, Grenier P, et al. Aspect TDM des bronchiolites. *Journal de Radiologie*. oct 2008;89(10):1438.
57. Jung JI, Jung WS, Hahn ST, Min CK, Kim CC, Park SH. Bronchiolitis Obliterans after Allogeneic Bone Marrow Transplantation: HRCT Findings. *Korean J Radiol*. 2004;5(2):107-13.
58. Morrish WF, Herman SJ, Weisbrod GL, Chamberlain DW. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: findings at chest radiography and high-resolution CT. *The Toronto Lung Transplant Group*. *Radiology*. mai 1991;179(2):487-90.
59. Bankier AA, Van Muylem A, Knoop C, Estenne M, Gevenois PA. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplant recipients: diagnosis with expiratory CT. *Radiology*. févr 2001;218(2):533-9.
60. Galbán CJ, Boes JL, Bule M, Kitko CL, Couriel DR, Johnson TD, et al. Parametric response mapping as an indicator of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. oct 2014;20(10):1592-8.
61. Galbán CJ, Chenevert TL, Meyer CR, Tsien C, Lawrence TS, Hamstra DA, et al. The parametric response map is an imaging biomarker for early cancer treatment outcome. *Nat Med*. mai 2009;15(5):572-6.
62. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med*. nov 2012;18(11):1711-5.
63. Hoff BA, Toole M, Yablon C, Ross BD, Luker GD, VanPoznak C, et al. Potential for Early Fracture Risk Assessment in Patients with Metastatic Bone Disease using Parametric Response Mapping of CT Images. *Tomography*. déc 2015;1(2):98-104.
64. Galbán CJ, Lemasson B, Hoff BA, Johnson TD, Sundgren PC, Tsien C, et al. Development of a Multiparametric Voxel-Based Magnetic Resonance Imaging Biomarker for Early Cancer Therapeutic Response Assessment. *Tomography*. sept 2015;1(1):44-52.
65. Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, et al. Association between Functional Small Airway Disease and FEV1 Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2016;194(2):178-84.

66. Boudewijn IM, Postma DS, Telenga ED, Hacken NHT ten, Timens W, Oudkerk M, et al. Effects of ageing and smoking on pulmonary computed tomography scans using parametric response mapping. *European Respiratory Journal*. 1 oct 2015;46(4):1193-6.
67. Boes JL, Bule M, Hoff BA, Chamberlain R, Lynch DA, Stojanovska J, et al. The Impact of Sources of Variability on Parametric Response Mapping of Lung CT Scans. *Tomography*. sept 2015;1(1):69-77.
68. Belloli EA, Degtiar I, Wang X, Yanik GA, Stuckey LJ, Verleden SE, et al. Parametric Response Mapping as an Imaging Biomarker in Lung Transplant Recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2017;195(7):942-52.
69. Kauczor H-U, Hast J, Heussel C, Schlegel J, Mildenerger P, Thelen M. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function tests. *Eur Radiol*. nov 2002;12(11):2757-63.
70. Aliverti A, Pennati F, Salito C, Woods JC. Regional lung function and heterogeneity of specific gas volume in healthy and emphysematous subjects. *Eur Respir J*. mai 2013;41(5):1179-88.
71. Amelon R, Cao K, Ding K, Christensen GE, Reinhardt JM, Raghavan ML. Three-dimensional characterization of regional lung deformation. *J Biomech*. 2 sept 2011;44(13):2489-95.
72. Jahani N, Yin Y, Hoffman EA, Lin C-L. Assessment of regional non-linear tissue deformation and air volume change of human lungs via image registration. *J Biomech*. 7 mai 2014;47(7):1626-33.
73. Rodarte JR, Hubmayr RD, Stamenovic D, Walters BJ. Regional lung strain in dogs during deflation from total lung capacity. *J Appl Physiol* (1985). janv 1985;58(1):164-72.
74. Olson LE, Rodarte JR. Regional differences in expansion in excised dog lung lobes. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. déc 1984;57(6):1710-4.
75. Du K, Bayouth JE, Cao K, Christensen GE, Ding K, Reinhardt JM. Reproducibility of registration-based measures of lung tissue expansion. *Med Phys*. mars 2012;39(3):1595-608.
76. Haghghi B, Choi S, Choi J, Hoffman EA, Comellas AP, Newell JD, et al. Imaging-based clusters in former smokers of the COPD cohort associate with clinical characteristics: the SubPopulations and intermediate outcome measures in COPD study (SPIROMICS). *Respir Res*. 15 juill 2019;20(1):153.
77. Benlala I. Apport de l'imagerie TDM et IRM quantitative à l'étude des modifications structurales et fonctionnelles respiratoires dans les maladies obstructives chroniques des voies aériennes chez l'homme. :231.
78. Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3(3):143-57.
79. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. *Ann Intern Med*. 1 sept 1989;111(5):368-76.
80. Ueda K, Watadani T, Maeda E, Ota S, Kataoka K, Seo S, et al. Outcome and treatment of late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. déc 2010;45(12):1719-27.

81. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* juill 2007;13(7):749-59.
82. Bergeron A, Godet C, Chevret S, Lorillon G, Peffault de Latour R, de Revel T, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis. *Bone Marrow Transplant.* juin 2013;48(6):819-24.
83. Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, Godet C, Bergot E, Peffault de Latour R, et al. Budesonide/Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2015;191(11):1242-9.
84. Hayes D. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. *J Cardiothorac Surg.* 18 juill 2011;6:92.
85. Uhlving HH, Buchvald F, Heilmann CJ, Nielsen KG, Gormsen M, Müller KG. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options. *Bone Marrow Transplant.* août 2012;47(8):1020-9.
86. Calhoun JH, Levine S, Anzueto A, Bryan CL, Trinkle JK. Lung transplantation in a patient with a prior bone marrow transplant. *Chest.* sept 1992;102(3):948.
87. Heath JA, Kurland G, Spray TL, Kernan NA, Small TN, Brochstein JA, et al. Lung transplantation after allogeneic marrow transplantation in pediatric patients: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Transplantation.* 27 déc 2001;72(12):1986-90.
88. Boas SR, Noyes BE, Kurland G, Armitage J, Orenstein D. Pediatric lung transplantation for graft-versus-host disease following bone marrow transplantation. *Chest.* mai 1994;105(5):1584-6.
89. Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, Hara T, Shiraishi T. Lung transplantation after hematopoietic stem cell transplantation from the same living donor in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and bronchiolitis obliterans. *Pediatr Blood Cancer.* oct 2008;51(4):567.
90. Ghonge NP, Chowdhury V. Minimum-intensity projection images in high-resolution computed tomography lung: Technology update. *Lung India.* oct 2018;35(5):439-40.
91. Picture Thresholding Using an Iterative Selection Method. *IEEE Trans Syst, Man, Cybern.* 1978;8(8):630-2.
92. Heremans A, Verschakelen JA, Van fraeyenhoven L, Demedts M. Measurement of lung density by means of quantitative CT scanning. A study of correlations with pulmonary function tests. *Chest.* sept 1992;102(3):805-11.
93. Rienmüller RK, Behr J, Kalender WA, Schätzl M, Altmann I, Merin M, et al. Standardized quantitative high resolution CT in lung diseases. *J Comput Assist Tomogr.* oct 1991;15(5):742-9.
94. Vock P, Spiegel T, Fram EK, Effmann EL. CT assessment of the adult intrathoracic cross section of the trachea. *J Comput Assist Tomogr.* déc 1984;8(6):1076-82.
95. Zachiu C, Denis de Senneville B, Moonen C, Ries M. A framework for the correction of slow physiological drifts during MR-guided HIFU therapies: Proof of concept: A framework for the correction of slow physiological drifts. *Med Phys.* 15 juin 2015;42(7):4137-48.

96. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* juin 1999;8(2):135-60.
97. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* mars 1977;33(1):159-74.
98. Verleden SE, Vos R, Vandermeulen E, Ruttens D, Bellon H, Heigl T, et al. Parametric Response Mapping of Bronchiolitis Obliterans Syndrome Progression After Lung Transplantation. *Am J Transplant.* nov 2016;16(11):3262-9.
99. Sharifi H, Lai YK, Guo H, Hoppenfeld M, Guenther ZD, Johnston L, et al. Machine Learning Algorithms to Differentiate Among Pulmonary Complications After Hematopoietic Cell Transplant. *Chest.* sept 2020;158(3):1090-103.
100. Uhlving HH, Andersen CB, Christensen IJ, Gormsen M, Pedersen KD, Buchvald F, et al. Biopsy-verified bronchiolitis obliterans and other noninfectious lung pathologies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* mars 2015;21(3):531-8.
101. Vejjanugraha P, Kotani K, Kongprawechnon W, Kondo T, Tungpimolrut K. A Quantification Technique of Air Trapping in Lungs using Stepwise Regression and Neural Network from End-inspiratory and End-Expiratory CT-images. In: 2018 Thirteenth International Conference on Knowledge, Information and Creativity Support Systems (KICSS) [Internet]. Pattaya, Thailand: IEEE; 2018 [cité 5 juill 2021]. p. 1-6. Disponible sur: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8950596/>

Tableau annexe 1. Analyse régionale

	Non-BOS		BOS		p
	(n=39)		(n=27)		
ADI	0.6 (0.4-0.7)		0.3 (0.2-0.4)		<0.01
ADIsup	0.3 (0.2-0.4)		0.3 (0.2-0.4)		0.34
ADImoy	0.4 (0.3-0.6)		0.3 (0.2-0.4)		0.024
ADIinf	1 (0.6-1.4)		0.5 (0.3-0.7)		<0.01
DetJ	1.6 (1.5-1.7)		1.6 (1.4-1.6)		0.10
DetJsup	1.6 (1.5-1.8)		1.5 (1.4-1.7)		0.09
DetJmoy	1.6 (1.5-1.7)		1.5 (1.4-1.6)		0.15
DetJinf	1.7 (1.6-1.8)		1.6 (1.4-1.7)		0.10
DeltaHU	95 (79-114)		78 (47-105)		0.04
DeltaHUsup	85 (70-101)		89 (50-104)		0.20
DeltaHUmoy	92 (77-114)		83 (43-102)		0.08
DeltaHUinf	111 (95-130)		83 (54-106)		<0.01
DeltaHU<100 (%)	40±	10	46±	14	0.08
DeltaHUsup<100 (%)	48 (40-53)		44 (36-59)		0.50
DeltaHUmoy<100 (%)	40±	13	46±	15	0.11
DeltaHUinf<100 (%)	34±	12	44±	15	<0.01
PRMfsad (%)	10 (6-16)		20 (6-25)		0.16
PRMfsad_Sup (%)	6 (3-13)		13 (2-28)		0.29
PRMfsad_Moy (%)	11 (7-19)		22 (5-26)		0.24
PRMfsad_Inf	0.1 (0.0-0.14)		0.2 (0.1-0.3)		0.03
PRMemph(%)	1 (0.3-3)		1.5 (0.6-3)		0.32
PRMemph_Sup (%)	0.5 (0.09-1.7)		0.6 (0.11-2.7)		0.54
PRMemph_Moy (%)	1.6 (0.4-3.6)		1.7 (0.5-3)		0.53
PRMemph_Inf (%)	0.6 (0.3-2.9)		1.7 (0.6-3.4)		0.14

Tableau annexe 2. Reproductibilité inter-observateur de l'analyse tomodensitométrique

	Quantification semi-automatique du piégeage expiratoire (%LDAA)	Evaluation visuelle du piégeage aérique
ICC	0.51 [0.25 ; 0.70]	NA
Bland-Altman (%)	-4% [-26% ; 18%]	NA
Kappa_w	NA	0.60 [0.44 ; 0.75]

ICC : coefficient de corrélation intraclasse

Les données entre crochets correspondent à l'intervalle de confiance à 95%.

Pour l'analyse de Bland-Altman, les données correspondent à la différence moyenne et les données entre crochets à l'intervalle de confiance des limites d'agrément.

Tableau annexe 3. Corrélations entre les données scanographiques et les EFR chez patients BOS (n=27)

	ADI		DetJ		DeltaHU		DeltaHU<100(%)		PRMfsad(%)		PRMemph(%)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
VEMS (%)	0.59	<0.01	0.51	<0.01	0.53	<0.01	-0.53	<0.01	-0.52	<0.01	-0.49	<0.01
VEMS/CVF	0.52	<0.01	0.52	<0.01	0.64	<0.01	-0.63	<0.01	-0.73	<0.01	-0.74	<0.01
CVF (%)	0.21	0.29	0.15	0.45	0.04	0.84	-0.03	0.90	0.02	0.93	0.007	0.97
DEMM₂₅₋₇₅ (%)	0.62	<0.01	0.58	<0.01	0.52	<0.01	-0.73	<0.01	-0.77	<0.01	-0.69	<0.01
VR (%)	-0.20	0.33	-0.27	0.18	-0.42	0.03	0.43	0.03	0.49	<0.01	0.47	0.01
CPT (%)	-0.11	0.60	-0.19	0.35	-0.30	0.13	0.31	0.12	0.46	0.02	0.44	0.02

r : coefficient de corrélation

SERMENT MEDICAL

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Admis 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. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Paramètres d'imagerie TDM quantitatifs innovants dans le diagnostic et l'évaluation du syndrome de bronchiolite oblitérante post-greffe de cellules souches hématopoïétiques

Contexte : La quantification du piégeage aérique par cartographie de réponse paramétrique (PRM), une méthode innovante basée sur l'analyse de voxels sur un scanner thoracique biphasique, a montré son intérêt dans l'aide au diagnostic du syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) post-greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). D'autres paramètres tomодensitométriques quantitatifs encore à l'étude pourraient être utiles, tels que la variation de densité pulmonaire au cours du cycle respiratoire (DeltaHU), le pourcentage de voxels dont la variation de densité est inférieure à 100UH (DeltaHU_{<100}), le déterminant jacobien (DetJ), l'indice de déformation anisotrope du poumon (ADI) et la quantification du piégeage expiratoire par clustering spectral (%LDAA).

Objectif : Etudier le rôle de la PRM, du DeltaHU, du DeltaHU_{<100}, du DetJ, de l'ADI et du %LDAA dans le diagnostic et l'évaluation du BOS post-GCSH.

Matériels et méthodes : 27 patients BOS et 39 Non-BOS ont été inclus. Tous avaient subi une GCSH dans un contexte d'hémopathie, et disposaient d'un scanner thoracique biphasique ainsi que d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR). Les paramètres d'imagerie ont été étudiés sur le champ pulmonaire total, puis par région. Enfin, une étude de corrélation avec les données des EFR chez les patients BOS a été réalisée.

Résultats : Sur le champ pulmonaire total, le DeltaHU et l'ADI étaient significativement plus faibles chez les patients BOS alors que le %LDAA était plus élevé (p=0.01). Dans les régions inférieures, le DeltaHU et l'ADI étaient plus faibles chez les patients BOS (p<0.01) alors que le DeltaHU_{<100} était plus élevé (p<0.01). Des corrélations significatives ont été retrouvées entre les variables TDM quantitatives et les paramètres EFR chez les patients BOS.

Conclusion : Le DeltaHU, le DeltaHU_{<100}, l'ADI et le %LDAA peuvent être utiles dans le diagnostic du BOS post-GCSH. Les corrélations existant avec les EFR pourraient en faire de bons outils pronostiques.

Innovative quantitative CT imaging parameters in the diagnosis and evaluation of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation

Background : Quantification of air trapping by parametric response mapping (PRM), an innovative method based on voxel analysis on a biphasic chest CT, has been shown to be of interest in aiding the diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Other quantitative CT parameters still under investigation could be useful, such as lung density variation during the respiratory cycle (DeltaHU), percentage of voxels with density variation less than 100UH (DeltaHU_{<100}), Jacobian determinant (DetJ), anisotropic lung deformation index (ADI) and quantification of expiratory air trapping by spectral clustering (%LDAA).

Purpose : To investigate the role of PRM, DeltaHU, DeltaHU_{<100}, DetJ, ADI, and %LDAA in the diagnosis and evaluation of BOS after HSCT.

Materials and methods : 27 BOS and 39 non-BOS patients were included. All had undergone HSCT in the setting of hematologic disease, and had biphasic chest CT and pulmonary function tests (PFTs). Imaging parameters were studied on the total lung field and then by region. Finally, a correlation study with the data of the EFR in BOS patients was performed.

Results : On the total lung field, DeltaHU and ADI were significantly lower in BOS patients while %LDAA was higher (p=0.01). In the lower regions, DeltaHU and ADI were lower in BOS patients (p<0.01) while DeltaHU_{<100} was higher (p<0.01). Significant correlations were found between quantitative CT variables and EFR parameters in BOS patients.

Conclusion : DeltaHU, DeltaHU_{<100}, ADI and %LDAA may be useful in the diagnosis of BOS after HSCT. The existing correlations with EFR could make them good prognostic tools.

Mots clés : bronchiolite oblitérante ; greffe de cellules souches hématopoïétiques ; piégeage aérique ; cartographie de réponse paramétrique ; variation de densité ; déterminant jacobien ; indice de déformation anisotrope ; clustering spectral

Keywords : bronchiolitis obliterans syndrome ; hematopoietic stem cell transplantation ; air trapping ; parametric response mapping ; density variation ; jacobian determinant ; anisotropic deformation index ; spectral clustering

Faculté de Médecine - UFR des Sciences médicales - Université de Bordeaux

146 Rue Léo Saignat, 33000 Bordeaux