



# Modélisation statistique des données d'imagerie médicale : application dans l'asthme

Yann Cabon

## ► To cite this version:

Yann Cabon. Modélisation statistique des données d'imagerie médicale : application dans l'asthme. Imagerie médicale. Université Montpellier, 2018. Français. NNT : 2018MONT014 . tel-01944426

**HAL Id: tel-01944426**

**<https://theses.hal.science/tel-01944426>**

Submitted on 4 Dec 2018

**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.

# THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En mathématiques appliquées et applications des mathématiques

École doctorale I2S

Unité de recherche IMAG

## MODELISATION STATISTIQUE DES DONNEES D'IMAGERIE MEDICALE : APPLICATION DANS L'ASTHME

Présentée par Yann CABON

Le 13 septembre 2018

Sous la direction de Nicolas MOLINARI  
et Arnaud BOURDIN

Devant le jury composé de

Philippe BONNIAUD, Professeur, Université de Bourgogne

Éric MATZNER-LØBER, Professeur, Université de Rennes

Ali GANNOUN, Professeur, Université de Montpellier

Pascal CHANEZ, Professeur, Université Aix Marseille

Isabelle VACHIER, Professeur, CHU Montpellier

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Invitée



UNIVERSITÉ  
DE MONTPELLIER



## REMERCIEMENT

---

Je tiens tout d'abord à remercier mes deux directeurs de thèses Nicolas Molinary et Arnaud Bourdin pour leur sagesse et leur implication. Ils m'ont permis de réaliser un travail translationnel dans le domaine des Mathématique, de la clinique mais aussi de l'analyse d'image et de l'informatique avec une très grande liberté.

Je remercie également mes rapporteurs Eric Matzner-Løber et Philippe Bonniaud d'avoir bien voulu faire partie de mon jury de thèse et dont leur lecture et leurs critiques ont permis d'améliorer mon manuscrit. De plus, ils ont su apporter des pistes de réflexions enrichissantes à ce travail.

Je remercie également Ali Gannoun pour lequel j'ai un profond respect qui m'a fait l'honneur d'être président de mon jury. Je remercie aussi Pascal Chanez pour avoir accepté d'évaluer mon travail.

Cette thèse n'aurait pu avoir lieu sans Isabelle Vachier et la société Med bio Med qui m'a fourni les financements dans le cadre de cette thèse. Mais aussi à Stefan Matecki et Nicolas Molinari qui m'ont fourni les contrats permettant d'être financé tout au long du travail.

J'ai pu réaliser ma thèse au sein du département d'information médicale de Nicolas Nagot. C'est notamment au sein de ce département du CHU de Montpellier que j'ai rencontré de formidable collègues et amis que j'apprécie beaucoup et qui, de par leur soutien et leur expériences m'ont aidé à avancer.

Je remercie de manière très spécifique Maelle pour son implication dans la relecture de ma thèse qui par son aide a grandement améliorée la qualité de mon manuscrit. Elle fut un soutien très important dans l'accomplissement du travail.

Je remercie également Caery non seulement pour son implication dans nos réflexions scientifique mais aussi pour son investissement lors la rédaction des articles.

Enfin je remercie enfin ma famille et mes amis qui m'ont soutenus durant la thèse, grâce à eux j'ai pu réussir ce travail qui m'a autant fait grandir professionnellement comme personnellement.



## TABLE DES MATIERES

---

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| Liste des tables, figures et équations .....                         | iii |
| Liste des tables .....                                               | iii |
| Liste des figures .....                                              | iii |
| Liste des algorithmes.....                                           | iv  |
| Liste des équations.....                                             | iv  |
| Liste des abréviations .....                                         | v   |
| Généralités .....                                                    | v   |
| Concernant l'étude.....                                              | v   |
| Introduction.....                                                    | 1   |
| Chapitre 1    Introduction à l'asthme et aux données .....           | 3   |
| 1.1    Aspect clinique, L'asthme une maladie bronchique .....        | 3   |
| 1.1.1    Symptômes, effets et traitements de l'asthme.....           | 3   |
| 1.1.2    Un peu d'anatomie du poumon .....                           | 8   |
| 1.1.3    Mécanisme et Diagnostic dans l'asthme .....                 | 9   |
| 1.2    Données.....                                                  | 12  |
| 1.2.1    Le scanner, outil de mesure .....                           | 12  |
| 1.2.2    L'étude SCANN'AIR .....                                     | 14  |
| 1.2.3    Segmentation du parenchyme pulmonaire.....                  | 17  |
| 1.2.4    Article de segmentation et transformation des données ..... | 23  |
| 1.2.5    Résumé et discussion de l'article .....                     | 41  |
| 1.3    Problématique.....                                            | 42  |
| 1.3.1    Introduction à la problématique .....                       | 42  |
| 1.3.2    Rationnel de l'hypothèse.....                               | 42  |
| 1.3.3    Application à l'étude SCANN'AIR.....                        | 42  |
| 1.3.4    Exigences méthodologiques .....                             | 44  |
| Chapitre 2    Caractérisation et analyse d'images.....               | 45  |
| 2.1    Introduction à l'analyse d'images .....                       | 45  |
| 2.2    Définition mathématique des données.....                      | 45  |
| 2.3    Outils d'analyse d'images.....                                | 48  |
| 2.3.1    Comparaison des valeurs de voxels.....                      | 48  |
| 2.3.2    Recalage d'image.....                                       | 49  |
| 2.4    Méthode de détection et d'apprentissage.....                  | 49  |
| 2.4.1    Prélude .....                                               | 49  |
| 2.4.2    Transformations considérées .....                           | 50  |

|                    |                                                                              |       |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.4.3              | Entropie de Shannon .....                                                    | 52    |
| 2.5                | Transformation des données .....                                             | 54    |
| 2.5.1              | Précisions sur les données.....                                              | 54    |
| 2.5.2              | Mesure et Distance dans l'image .....                                        | 55    |
| 2.6                | Solution proposée .....                                                      | 58    |
| 2.6.1              | Préambule .....                                                              | 58    |
| 2.6.2              | Définition et distance théorique du $k^{ieme}$ voisin. ....                  | 61    |
| 2.6.3              | Profils de distribution de voxels normalisés.....                            | 66    |
| 2.6.4              | Etude de la fonction du profil de distribution normalisé .....               | 67    |
| 2.6.5              | B-splines et Classification des profils de distribution normalisés .....     | 67    |
| 2.6.6              | Article méthodologique d'analyse d'images .....                              | 71    |
| 2.7                | Discussion de la solution proposée .....                                     | 90    |
| Chapitre 3         | Application à la clinique .....                                              | 93    |
| 3.1                | Stratégie d'analyse .....                                                    | 93    |
| 3.2                | Analyse basée sur la définition clinique du trappage à [-900,-850] HU .....  | 97    |
| 3.2.1              | Sérum physiologique .....                                                    | 97    |
| 3.2.2              | Méthacholine à la PD20 .....                                                 | 102   |
| 3.2.3              | Ventoline .....                                                              | 105   |
| 3.3                | Analyse basée sur le quantile à 5% de la distribution observée à SEPHY ..... | 109   |
| 3.3.1              | Généralité : description du trappage défini par $Q_{SEPHY}5\%$ .....         | 109   |
| 3.3.2              | Méthacholine à la PD20 .....                                                 | 110   |
| 3.3.3              | Ratio Méthacholine à la PD20 normalisé par Sérum physiologique .....         | 114   |
| 3.4                | Discussion .....                                                             | 117   |
| Chapitre 4         | Conclusion .....                                                             | 119   |
| Bibliographie..... |                                                                              | 120   |
| Annexe A .....     |                                                                              | - 1 - |
| 4.1                | Plan.....                                                                    | - 1 - |
| 4.2                | Illustration de la méthode .....                                             | - 1 - |
| Annexe B.....      |                                                                              | - 5 - |

LISTE DES TABLES

|                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Table 1 Statistique descriptive relative aux patientes étudiées issues de l'étude SCANN'AIR .....    | 95  |
| Table 2 Description des données d'imagerie au sérum physiologique.....                               | 97  |
| Table 3 Clinique au sérum physiologique.....                                                         | 99  |
| Table 4 Description des données d'imagerie à la méthacholine .....                                   | 102 |
| Table 5 Clinique à la méthacholine .....                                                             | 103 |
| Table 6 Description des données d'imagerie à la ventoline.....                                       | 105 |
| Table 7 Clinique à la ventoline .....                                                                | 106 |
| Table 8 Description des données d'imagerie à l'intervalle $Q_{SEHPY}5\%$ pour toutes les doses ..... | 110 |
| Table 9 Clinique à la méthacholine $Q_{SEHPY}5\%$ .....                                              | 112 |
| Table 10 Clinique basée sur l'évolution $Q_{SEHPY}5\%$ .....                                         | 115 |

LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 1 Stades dans l'asthme .....                                                                                                                                       | 4   |
| Figure 2 Anatomie des poumons .....                                                                                                                                       | 8   |
| Figure 3 Coupes transversales de voies aériennes.....                                                                                                                     | 10  |
| Figure 4 Plans et repères dans un scanner.....                                                                                                                            | 13  |
| Figure 5 Window et Level sur une image de scanner.....                                                                                                                    | 14  |
| Figure 6 Donnée de SCANN'AIR .....                                                                                                                                        | 15  |
| Figure 7 Déroulement de l'étude SCANN'AIR.....                                                                                                                            | 16  |
| Figure 8 Phases de l'étude SCANN'AIR.....                                                                                                                                 | 17  |
| Figure 9 Scanner issu de l'étude sans traitement .....                                                                                                                    | 19  |
| Figure 10 Application d'un filtre binaire à -400 HU.....                                                                                                                  | 20  |
| Figure 11 (a) Régionalisation poumon gauche/droit (b) Parenchyme segmenté dans le scanner initial .....                                                                   | 21  |
| Figure 12 Identification de la trachée (en blanc) .....                                                                                                                   | 21  |
| Figure 13 5ème coupe d'une même patiente à deux doses (expiration et ventoline) .....                                                                                     | 43  |
| Figure 14 Evolution des parenchymes d'une patiente à la 5ème tranche au cours de l'étude. La dose maximale associée à la PD20 est la dose $J_{11}=5$ , soit la META3..... | 47  |
| Figure 15 $P_{28}$ , bas, droit, META7PC20.....                                                                                                                           | 48  |
| Figure 16 Histogrammes de gradients orientés .....                                                                                                                        | 50  |
| Figure 17 Correction d'image par série de Fourier.....                                                                                                                    | 51  |
| Figure 18 Distance entre deux points.....                                                                                                                                 | 56  |
| Figure 19 Distance de Manhattan .....                                                                                                                                     | 57  |
| Figure 20 Distance de Chebyshev.....                                                                                                                                      | 57  |
| Figure 21 Masques en distance de Chanfrein sur $\mathbb{Z}^2$ .....                                                                                                       | 58  |
| Figure 22 Courbes des distances moyennes des k proches voisins pour des groupes de point répartis dans un plan 50x50. ....                                                | 60  |
| Figure 23 Répartition des points sur un voisinage sphérique .....                                                                                                         | 61  |
| Figure 24 Complétion d'un scanner. ....                                                                                                                                   | 65  |
| Figure 25 Exemple de patientes dans l'intervalle [-900, -850] HU à SEPHY.....                                                                                             | 97  |
| Figure 26 Clinique au sérum physiologique .....                                                                                                                           | 100 |
| Figure 27 Résultat de la classification au sérum physiologique .....                                                                                                      | 101 |
| Figure 28 Exemple de patientes dans l'intervalle [-900, -850] HU à la PD20.....                                                                                           | 102 |
| Figure 29 Clinique à la méthacholine .....                                                                                                                                | 103 |

|                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 30 Résultat de la classification à la méthacholine.....                             | 104 |
| Figure 31 Exemple de patientes dans l'intervalle $[-900, -850]$ HU à la dose VENTO. ....   | 106 |
| Figure 32 Clinique à la ventoline .....                                                    | 107 |
| Figure 33 Résultat de la classification à la ventoline.....                                | 108 |
| Figure 34 Exemple de patientes dans 5% de la référence à la PD20. ....                     | 111 |
| Figure 35 Clinique à la méthacholine $Q_{SEPHY}5\%$ .....                                  | 112 |
| Figure 36 Résultat de la classification à la méthacholine $Q_{SEPHY}5\%$ .....             | 113 |
| Figure 37 Exemple de l'évolution de patientes dans $Q_{SEPHY}5\%$ entre SEPHY et PD20..... | 114 |
| Figure 38 Clinique basée sur l'évolution $Q_{SEPHY}5\%$ .....                              | 115 |
| Figure 39 Résultat de la classification basée sur l'évolution $Q_{SEPHY}5\%$ .....         | 116 |

#### LISTE DES ALGORITHMES

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Algorithme 1 Complétion d'un parenchyme dans le pavé minimal $\mathcal{P}$ ..... | 64 |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|

#### LISTE DES EQUATIONS

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| (1) Modèle linéaire généralisé.....                                                 | 5  |
| (2) Equations de transitivité .....                                                 | 5  |
| (3) Modèle hierarchique bayésien .....                                              | 7  |
| (4) Transformée de Fourier .....                                                    | 51 |
| (5) Entropie de Shannon.....                                                        | 52 |
| (6) Définition du voisinage .....                                                   | 59 |
| (7) Moments théoriques du $k^{\text{ième}}$ voisin sous condition d'uniformité..... | 62 |
| (8) Moments théoriques du $k^{\text{ième}}$ voisin dans un espace borné .....       | 62 |
| (9) Definition des profils de distribution normalisés.....                          | 66 |
| (10) Estimation des coefficients B-splines.....                                     | 68 |
| (11) Distance de Ward.....                                                          | 69 |
| (12) Evolution des distributions de trappage normalisés .....                       | 95 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

### Généralités

*ACQ* : Questionnaire du Contrôle de l'Asthme (Asthma Control Questionnaire)

*BAAC* : Beta-agoniste a courte durée d'action

*BPCO* : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

*CML* : Cellule Musculaires Lisse

*CPT* : Capacité Pulmonaire Totale

*CSI* : Corticostéroïde Inhalé

*CT scan* : Computerized Tomography scanner

*CVF* : Capacité Vitale Forcée

*CVL* : Capacité Vitale Lente

*EFR* : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

*HU* : Unités Hounsfield (Hounsfield Unit)

*IRM* : Imagerie par Résonnances Magnétiques

*MLD* : Densité moyenne pulmonaire (Mean lung density)

*PET scan* : Scanner à positron (Positron Emission Tomography)

*VEMS* : Volume Expiré Maximal en une seconde

*VR* : Volume Résiduel

### Concernant l'étude

*EXPI* : Caractérise l'ensemble des mesures acquises lors de l'expiration durant l'étude SCANN'AIR

*SEPHY* : Caractérise l'ensemble des mesures acquises après la nébulisation d'une dose de sérum physiologique durant l'étude SCANN'AIR

*META 1 à 9* : Caractérise l'ensemble des mesures acquises après la nébulisation d'une dose, comprise entre la dose 1 et la dose maximale 9 de méthacholine durant l'étude SCANN'AIR

*VENTO* : Caractérise l'ensemble des mesures acquises après la prise d'une dose de ventoline durant l'étude SCANN'AIR

*PD20* : Caractérise dose exacte de méthacholine amenant à une chute de 20% du VEMS durant l'étude SCANN'AIR

*PC20* : Caractérise la concentration de méthacholine amenant à une chute de 20% du VEMS durant l'étude SCANN'AIR

La thèse s'inscrit dans une volonté de compréhension des bronchopathies chroniques, en particulier l'asthme. Le but du travail a été d'associer l'information contenue dans des données d'imagerie médicale et l'évaluation clinique de patientes asthmatiques. Ce travail a été financé dans le cadre d'une thèse CIFRE (Convention Industrielle de Financement par la Recherche) par une société de recherche clinique spécialisée dans les pathologies respiratoires, MED BIO MED.

Le rationnel de ce travail est de trouver une solution innovante permettant de faciliter le diagnostic et de classer les patientes en utilisant des données de scanner thoracique tout en y associant une dimension clinique. Cette thèse s'inscrit dans la continuité du travail mené par le Dr Gregory Marin [1].

L'asthme est une maladie fréquente. Elle est caractérisée par l'obstruction des bronches qui entraîne une réduction du volume respiratoire. Une partie des patients présente une forme sévère (asthme difficile) pouvant mener à une défaillance du système respiratoire. Il existe actuellement de nouveaux développements thérapeutiques. L'évaluation de l'efficacité de ces traitements repose pour le moment sur les données cliniques : questionnaires standardisés (ACQ) et nombre d'exacerbations.

Les développements actuels de l'imagerie offrent l'opportunité de quantifier la sévérité de la maladie et d'évaluer de façon objective la réponse au traitement. L'obstruction des voies aériennes est en effet visible au scanner. Différents profils de trappage sont visibles à l'image en fonction de la position, de l'intensité et de la quantité de bronches obstruées. Ces analyses reposent sur l'étude du parenchyme pulmonaire issue de la segmentation des images anatomiques.

La complexité de l'analyse des données d'imagerie dans le milieu médical réside dans leur nature, mais aussi dans les variations du vivant. Le traitement de ces données dites de grandes dimensions est une problématique courante dans la statistique actuelle. Ce type de données nécessite dans un premier temps une transformation spécifique permettant d'en extraire l'information pertinente. Puis, dans un second temps, de confronter l'information obtenue à une problématique, notamment clinique.

L'objectif de cette thèse est de mettre en place une méthodologie permettant d'étudier l'évolution de l'asthme à l'imagerie. Pour cela, nous développons une technique de segmentation du parenchyme pulmonaire indépendante du tracking des voies aériennes, permettant d'abord une analyse de données scannographiques parcellaire, puis la transformation de ces éléments anatomiques en données exploitables pour une analyse de distribution ; en utilisant les moments de la distribution des  $k$  voisins.

Les choix déterministes de modélisation ont été guidés par l'expérience et les connaissances du pneumologue et du radiologue qui ont encadré cette thèse, afin d'obtenir une modélisation ayant un rationnel clinique.

La thèse est articulée autour de trois chapitres décrivant le travail effectué depuis la réflexion initiale jusqu'aux résultats obtenus.

Le premier chapitre présente les bases cliniques ainsi que les données nécessaires à la compréhension de la problématique liée à l'asthme.

L'aspect clinique de l'asthme est présenté depuis ses symptômes et ses traitements jusqu'à la description anatomique de l'appareil respiratoire permettant de replacer la maladie dans un contexte plus général. Les mécanismes en œuvre dans l'asthme sont spécifiquement abordés, permettant de comprendre la maladie étudiée.

Les caractéristiques et les particularités du jeu de données étudié sont présentées, à partir des méthodes d'acquisition et la composition des images de scanner jusqu'à la méthode d'extraction du parenchyme pulmonaire sur les images de scanners thoraciques.

La problématique, les objectifs ainsi que les hypothèses de travail liées à la clinique clôturent ce chapitre.

Le second chapitre regroupe l'ensemble des pistes explorées pour analyser les données, ainsi que la méthodologie mise en place.

Dans un premier temps les problématiques liées à la modélisation sont introduites, suivies de la définition mathématique des données, permettant de trouver un contexte favorable à leur analyse.

Ensuite sont discutées des méthodes classiques d'analyse d'images et les solutions permettant de les comparer. Cette partie est suivie d'une rapide explication des méthodes de détection et d'apprentissage, notamment utilisées dans l'analyse d'images, mais aussi dans la caractérisation d'une image. Par la suite est développée la théorie nécessaire à l'application de la méthode.

La méthode développée permettant d'analyser les données est ensuite présentée en détail. Cette méthode permet de comparer les images des scanners et d'en obtenir une information simple, en lien avec la problématique clinique.

Le chapitre finit par une discussion de la méthode mise en place.

Enfin, le dernier chapitre regroupe les résultats cliniques obtenus et conclut cette thèse. Il se décompose en quatre parties. La première établit la stratégie mise en place pour étudier les données. S'ensuit une analyse basée sur la définition médicale de l'asthme à l'imagerie. Par la suite est présentée une analyse basée sur le quantile de la distribution des éléments de l'image, permettant d'outrepasser les effets de seuillage détectés lors de l'analyse précédente. Pour finir, les résultats obtenus sont discutés.

Ce dernier chapitre est suivi de la conclusion de cette thèse.

Les maladies respiratoires sont un enjeu de santé publique [2] de par le nombre de personnes atteintes ainsi que par leur mortalité. Dans le contexte actuel de l'augmentation de la pollution atmosphérique, et en particulier du fait des particules fines, on observe une recrudescence des bronchopathies chroniques notamment l'asthme [3, 4]. Le développement de nouveaux outils de diagnostic précoce de cette maladie est un enjeu important, pour améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic. Par ailleurs, une très bonne compréhension des mécanismes sous-jacents à la crise d'asthme est essentielle à une prise en charge rapide et adaptée des patients.

### 1.1 ASPECT CLINIQUE, L'ASTHME UNE MALADIE BRONCHIQUE

#### 1.1.1 Symptômes, effets et traitements de l'asthme

##### 1.1.1.1 Définition de l'asthme et traitements associés

L'asthme [3, 5] est une maladie non curable qui peut être efficacement traitée. En 2015, 358 millions personnes dans le monde en étaient atteintes. C'est une maladie inflammatoire des voies aériennes respiratoires qui se manifeste de manière variable d'un individu à un autre. L'asthme est caractérisé par des symptômes récurrents, comme une obstruction des voies aériennes et des bronchospasmes. Les symptômes incluent des épisodes de sifflement, toux, oppression thoracique et essoufflement. Ces épisodes peuvent apparaître plusieurs fois par jour, ou seulement quelques rares fois. Chez certaines personnes, ces symptômes peuvent être accentués durant la nuit ou lors d'un effort physique.

« Une crise ou exacerbation de l'asthme est une aggravation aiguë ou subaiguë des symptômes et une détérioration de la fonction respiratoire par rapport à l'état habituel du patient ; il peut arriver qu'elle soit la manifestation inaugurale de l'asthme. »[3]

Les symptômes de l'asthme peuvent être déclenchés par un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux, entre autres l'exposition à la pollution atmosphérique, au tabac, à des virus et aux allergènes. Ces facteurs encouragent l'apparition soit de symptômes de brève durée, soit d'exacerbations, pouvant être fatales.

Deux types de traitements existent : les traitements de secours comme les beta-2 agonistes (par exemple le Salbutamol) de court délai d'action, ou encore les anti-cholinergiques. Ces traitements sont utilisés pour traiter les crises de façon ponctuelle. Par ailleurs, les traitements de fond permettent de limiter l'inflammation et la fréquence des exacerbations.

Le diagnostic peut être basé sur plusieurs éléments : l'ensemble des symptômes, la réponse du patient aux thérapies mais c'est encore le résultat des tests de spirométrie qui reste le meilleur élément discriminant [3]. Cette maladie est classifiée en fonction de la fréquence des symptômes, de ces résultats aux explorations de la fonction respiratoire (EFR), mais aussi par la capacité qu'a un patient à être répondeur à une thérapie. Cette réponse peut être évaluée par une valeur d'ACQ-6 ou 7 (Asthma Control Questionnaire 6 ou 7 questions)[6].

La notion de contrôle de l'asthme, mesurée par l'ACQ, représente la capacité du patient à maîtriser ses symptômes autant dans leur fréquence que dans leur intensité. Outre le contrôle des symptômes, les effets indésirables, la satisfaction du patient ainsi que le gain sur sa fonction respiratoire définissent la réponse d'un patient à une thérapie.

On distingue cinq stades d'asthme, anciennement définis depuis l'asthme léger jusqu'à l'asthme sévère. Ces différentes catégories permettent de caractériser le profil du patient en fonction du type

de traitement lui permettant d'avoir le meilleur contrôle possible de sa pathologie. Les stratégies de traitement permettant le contrôle de l'asthme pour chaque stade de la maladie sont basées sur deux types de traitements (Figure 1) :

- les traitements anti-inflammatoires type Corticostéroïdes (CSI) ou encore les Anti IL-5 permettant de réduire l'inflammation.
- Les traitements de type Beta-agoniste à courte durée d'action (BAAC ou SABA) permettant de relâcher le muscle lisse bronchique responsable de la bronchoconstriction en activant une voie de signalisation spécifique.

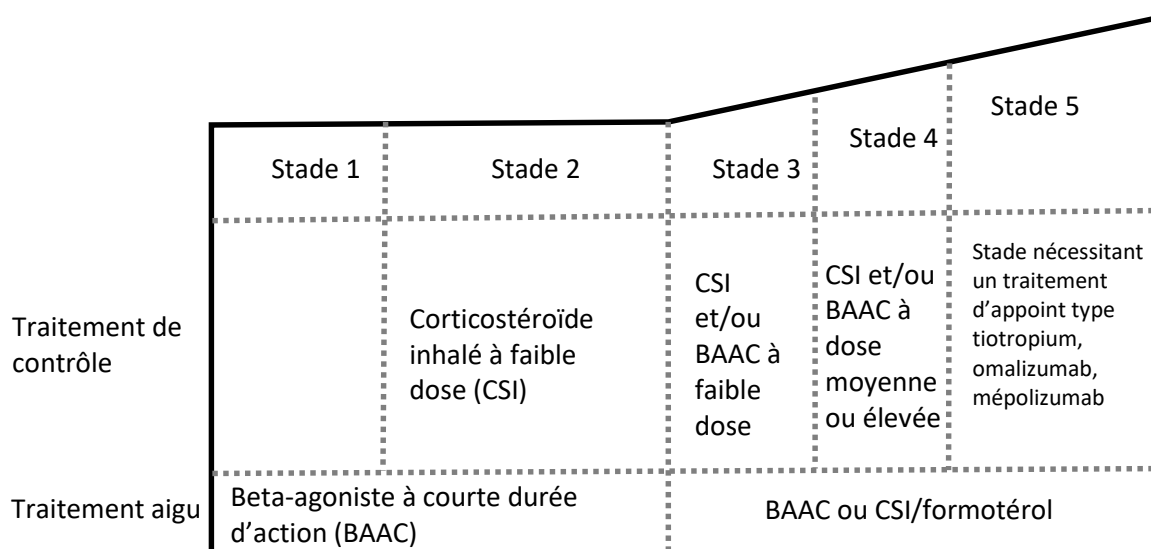


Figure 1 Stades dans l'asthme

#### 1.1.1.2 Comparaison de traitements dans l'asthme sévère

Afin d'évaluer l'efficacité de nouvelles thérapies basées sur des anti-IL5 utilisées chez des patients atteints d'asthme sévère, nous avons effectué une méta-analyse en comparaison indirecte (aussi appelée méta-analyse en réseau). Celle-ci a permis de comparer 3 traitements : le Mepolizumab, le Reslizumab et le Benralizumab, à différentes doses. La comparaison est basée sur les critères d'efficacité estimée par le taux d'exacerbation annualisé, le questionnaire ACQ-5, le VEMS (Volume Expiré Maximal en une seconde) et enfin sur les événements indésirables sévères et non sévères associés au traitement.

Il n'existe pas de comparaison directe entre les traitements, empêchant toute comparaison entre les effets de chacun. Or, tous ces traitements ont été comparés au placebo. Il est possible grâce à la théorie des comparaisons indirectes d'obtenir une estimation indirecte de l'effet entre les traitements, ayant pour traitement central le placebo. Nous nous sommes placés dans un contexte bayésien, plus flexible que des méthodes fréquentistes [7]. Le nombre et la taille des études étaient particulièrement adaptés à ce modèle. Ce contexte a aussi permis de classer les différents traitements entre eux, notamment grâce aux différentes densités a posteriori de chaque effet traitement.

Les résultats obtenus par cette étude ont permis de mettre en avant les forces de chaque traitement par rapport aux autres, dans un contexte d'absence de comparaison directe entre eux. Cette évaluation était d'autant plus importante que ces traitements sont en cours d'évaluation sur des études cliniques de phase 3 (dernière étape en vue d'une autorisation de mise sur le marché).

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le journal Clinical & Experimental Allergy [8] et est présenté en Annexe B.

La modélisation utilisée lors de ce travail est présentée ci-dessous.

Une méta-analyse est une méthode statistique permettant de cumuler l'information de plusieurs essais qui comparent les mêmes traitements en vue d'augmenter la puissance statistique de l'estimation d'un effet entre deux traitements.

Dans cette approche on est amené à privilégier un traitement de référence évalué lors d'une étude clinique  $i$  noté  $b_i$ , par exemple le placebo. Ce dernier est comparé un autre traitement noté  $t_i$ . L'effet  $b_i$  versus  $t_i$  est estimé à l'aide d'un modèle linéaire généralisé défini comme suit.

On note,  $Y^i$  une variable d'intérêt relevée durant une étude clinique  $i$  et  $\mathbb{I}_{\{t_i \neq b_i\}}^i$  la variable explicative correspondant ici au traitement alloué au patient. Le modèle de régression généralisé simple s'écrit alors :

$$g\{\mathbb{E}_i(Y^i)\} = \theta_{i,bt} = \mu_i + d_{i,b_i t_i} \mathbb{I}_{\{t_i \neq b_i\}}^i, \quad (1)$$

Tel que  $d_{i,b_i t_i}$  représente l'effet traitement comparant le traitement  $b_i$  au traitement  $t_i$  mesuré sur la population  $Y^i$ .  $\mu_i$  est l'effet du traitement  $b_i$  dans le  $i^{\text{ème}}$  essai,  $\theta_{i,b_i t_i}$  désigne le paramètre général défini par l'équation ci-dessus,  $g$  désigne la fonction de lien du modèle linéaire généralisé (par exemple lorsque la variable à expliquer est binaire,  $g$  est la fonction *logit*). La fonction de lien  $g$  dépend de la nature des données, conformément aux préceptes des modèles généralisés.

Dans notre situation, deux fonctions de lien sont utilisées. Les critères linéaires comme l'ACQ et le VEMS sont étudiés grâce à la fonction « identité », et la fonction « logit » sera utilisée pour l'étude d'autres critères comme les taux d'exacerbation annualisés et les événements indésirables sévères ou non sévères.

Dans le cadre de la modélisation (1) ci-dessus, l'effet traitement  $d_{i,b_i t_i}$  est observé. Il s'agit donc d'une comparaison directe entre les traitements  $b_i$  et  $t_i$ , identiques pour toutes les études incluses. Cependant dans notre cas il existe un bras de traitement commun, le placebo, et un bras de traitement différent, le produit testé. On parle alors de comparaison indirecte lorsque l'on cherche à estimer une différence entre deux traitements qui n'ont jamais été directement comparés. La combinaison des comparaisons directes et indirectes permet d'estimer l'ensemble des effets traitement dans une méta-analyse en réseau. On parle alors de réseau de traitement, désignant l'ensemble des traitements comparés les uns aux autres au travers des différents essais inclus dans l'analyse.

Cette méthodologie a été mise en place lors de l'étude des traitements anti-IL5.

L'étude des comparaisons indirecte se base sur le principe dit de transitivité défini comme suit : Un effet traitement ( $k$  vs.  $l$ ) est transitif si l'on observe le même effet (entre  $k$  et  $l$ ) quels que soient les traitements intermédiaires utilisés pour comparer ces deux traitements en passant par un troisième quelconque (l'effet estimé entre  $k$  et  $m$  ajouté à l'effet estimé entre  $m$  et  $l$  donne l'effet estimé entre  $k$  et  $l$ , c'est une comparaison indirecte).

Pour un couple  $(k, l)$  de traitements on peut alors écrire (principe de transitivité):

$$d_{kl} = d_{km} + d_{ml} = d_{km'} - d_{lm'}, \forall m, m'. \quad (2)$$

L'hypothèse de cohérence du réseau est la généralisation du principe de transitivité des comparaisons indirectes à l'ensemble des traitements du réseau. La définition des équations de cohérence pour  $T$  traitements est présentée ci-dessous, ici le traitement 1 est considéré comme la référence :

$$\begin{aligned}d_{23} &= d_{13} - d_{12} \\d_{24} &= d_{14} - d_{12} \\&\vdots \\d_{(T-1)T} &= d_{1T} - d_{1(T-1)}.\end{aligned}$$

Un modèle cohérent est un modèle qui suppose la transitivité de l'ensemble des comparaisons directes et indirectes du réseau. En se basant sur les équations définies ci-dessus, il est possible d'exprimer l'ensemble des effets traitement en fonction d'un traitement référent  $b_0$  choisi par l'expérimentateur, généralement le placebo ou le traitement le plus représenté dans le réseau. A partir de ces équations, on obtient l'ensemble des combinaisons des effets possibles entre les traitements.

L'effet traitement est alors modélisé à l'aide du même modèle linéaire généralisé (1) défini initialement. Posons l'estimateur de l'effet traitement  $d_{i,b_it_i}$ , il peut aussi s'écrire grâce aux hypothèses de transitivité comme  $d_{i,b_it_i} = d_{b_0t_i} - d_{b_0b_i}$ , ce modèle est appelé modèle à effet fixe. La notation  $b_it_i$  désigne le couple de traitements administrés dans le  $i^{ième}$  essai et  $b_0$  désigne le traitement de référence sur l'ensemble des traitements considérés.

Afin d'accepter une certaine flexibilité dans les hypothèses de transitivité, on intègre un effet aléatoire normalement distribué à l'estimateur de l'effet traitement qui devient alors  $\delta_{i,b_it_i}$ , défini comme :

$$\delta_{i,b_it_i} \sim \mathcal{N}(d_{b_0t_i} - d_{b_0b_i}, \sigma^2).$$

La variation de l'estimation est alors captée par l'effet aléatoire  $\sigma$  et s'appelle l'hétérogénéité de la méta-analyse. Elle correspond aux variations inhérentes à chaque étude, telles que les différences de population, de matériels employés, de protocoles etc.

Dans notre étude, la méta-analyse en comparaison indirecte a été faite en intégrant une hétérogénéité de manière globale.

Dans un contexte bayésien, l'ensemble des effets traitement est estimé comme suit :

Le modèle se définit vis à vis de l'information recueillie par bras de traitement,  $b_i \wedge t_i = k_i$ .

Dans le cadre où la fonction de lien est l'identité, les données individuelles de chaque étude  $Y^i$  ne sont pas connues, mais les caractéristiques par bras de traitement le sont. Un estimateur de l'effet traitement  $y_{i,b_i \wedge t_i}$  noté  $y_{i,k_i}$  est généralement fourni avec une notion de variabilité (erreur standard, variance ou encore l'écart type). De manière générale, la notion de variabilité est ramenée à l'écart type et est notée  $s_{i,k_i}$ . L'effet traitement est donc simulé par le modèle bayésien suivant :

$$y_{i,k_i} | \theta_{i,k_i}, s_{i,k_i} \sim \mathcal{N}(\theta_{i,k_i}, s_{i,k_i}^2).$$

Quand la fonction de lien est la fonction logit, les données individuelles de comptage sont non accessibles. Seul un résumé est fourni, comme le nombre d'évènements par bras de traitement,  $r_{k_i}$  et le nombre de sujets  $n_{k_i}$ .

L'effet traitement est donc simulé, pour une variable aléatoire  $X$ , grâce à la densité binomiale  $X \sim \mathcal{B}(n, p)$  défini par  $\mathbb{P}(X = k) = \binom{n}{k} p^k (1 - p)^{n-k}$ . Le modèle devient :

$$r_{i,k_i} | \theta_{i,k_i}, n_{k_i}, p_{i,k_i} \sim \mathcal{B}(n_{k_i}, p_{i,k_i}),$$

$$\theta_{i,k_i} = \text{logit}(p_{i,k_i}).$$

L'estimation de l'ensemble des effets traitement est calculé comme suit : En vertu du théorème central limite et en considérant que l'échantillon est de taille suffisante, l'estimateur de l'effet traitement est normalement distribué autour de sa valeur théorique.

L'effet traitement observé sur chaque bras  $\theta_{i,k_i}$  est donc distribué comme suivant :

$$\theta_{i,k_i} = \mu_i + \delta_{ik_i} \mathbb{I}_{\{k_i \neq b_0\}},$$

$$\delta_{ib_0t_i} | d_{b_0t_i}, \sigma \sim \mathcal{N}(d_{b_0t_i} - d_{b_0b_i}, \sigma^2),$$

$$\sigma = \frac{1}{\tau^2}. \quad (3)$$

Les priors sont :

$$d_{b_0t_j} \sim \mathcal{N}(a, b) \forall j, \mu_i \sim \mathcal{N}(a, b) \text{ et } \tau \sim \mathbb{U}[c, d].$$

$a, b, c$  et  $d$  sont les hyper-paramètres du modèle, pouvant être différents en fonction des besoins.

Les densités conditionnelles complètes, permettant d'estimer les différents paramètres du modèle, sont obtenues par la formule de Baye [9, 10]. Le calcul de celle-ci est détaillé pour un effet traitement  $d_{ik_i}$  dans le cas simple d'une fonction de lien identité. Ici  $k_i$  correspond à une comparaison spécifique de deux traitements d'intérêt :

$$p(d_{ik_i} | y_{i,k_i}, s_{ik_i}, \delta_{ik_i}, \mu_i, \sigma) = \frac{p(d_{ik_i})p(y_{i,k_i}, s_{ik_i}, \delta_{ik_i}, \mu_i, \sigma | d_{k_i})}{p(y_{i,k_i}, s_{ik_i}, \delta_{ik_i}, \mu_i, \sigma)}$$

$$\propto p(d_{k_i})p(y_{i,k_i} | s_{ik_i}, \delta_{ik_i}, d_{k_i}, \sigma)p(s_{ik_i}, \delta_{ik_i}, \mu_i, \sigma | d_{k_i})$$

$$\propto p(y_{i,k_i} | s_{ik_i}, \delta_{ik_i}, \sigma, d_{k_i})p(s_{ik_i}, \delta_{ik_i}, d_{k_i}, \mu_i, \sigma).$$

On peut supposer l'indépendance entre la variance observée et l'effet traitement estimé.

$$p(s_{ik_i}, \delta_{ik_i}, \mu_i, \sigma, d_{k_i}) = p(s_{ik_i})p(\delta_{ik_i}, \mu_i, d_{k_i}, \sigma)$$

$$\propto p(\delta_{ik_i} | d_{k_i}, \sigma)p(\mu_{ik_i} | d_{k_i})p(d_{k_i}).$$

On obtient alors la densité conditionnelle complète de l'effet traitement:

$$p(d_{k_i} | y_{i,k_i}, s_{ik_i}, \delta_{ik_i}, \sigma) \propto p(y_{i,k_i} | s_{ik_i}, \delta_{ik_i})p(\delta_{ik_i} | d_{k_i}, \sigma)p(\mu_{ik_i} | d_{k_i})p(d_{k_i}).$$

La loi conditionnelle de l'effet traitement s'écrit alors:

$$p(d_{k_i} | y_{i,k_i}, s_{ik_i}, \delta_{ik_i}, \sigma) = \frac{p(y_{i,k_i} | s_{ik_i}, \delta_{ik_i})p(\delta_{ik_i} | d_{k_i}, \sigma)p(\mu_{ik_i} | d_{k_i})p(d_{k_i})}{\int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}_+} \int_{\mathbb{R}_+} p(y_{i,k_i} | s_{ik_i}, \delta_{ik_i})p(\delta_{ik_i} | d_{k_i}, \sigma)p(d_{k_i}) dD_{i,k_i} d\delta_{ik_i} dd_{k_i} d\sigma ds_{ik_i}}.$$

L'échantillonneur de Gibbs, réalisé par le package R R2WinBUGS [11] permet d'obtenir l'ensemble des estimations pour ces paramètres. A partir de ces densités, il est aussi possible d'exprimer la probabilité

qu'un traitement soit meilleur qu'un autre. Cela permet d'obtenir la densité de répartition des traitements les uns par rapport aux autres.

Pour conclure ce travail la comparaison des traitements anti-IL5 a été faite en se basant sur une méta-analyse en réseau bayésienne en supposant l'hétérogénéité des effets traitement. Les résultats cliniques sont disponibles dans l'article présenté en annexe. L'aparté de modélisation sur les traitements dans l'asthme s'arrête ici, la suite de cette partie se recentre sur le fonctionnement des poumons ainsi que les mécanismes et diagnostics de l'asthme.

### 1.1.2 Un peu d'anatomie du poumon

Afin de présenter les mécanismes intervenant lors d'une réaction asthmatique, présentons le poumon, organe touché dans cette pathologie.

Le poumon est défini comme l'organe servant de lieu d'échange entre l'air et le sang, essentiel à notre survie. Il fonctionne comme un soufflet, attaché par la plèvre aux côtes mais aussi au diaphragme. Dans le cadre de la respiration de repos (opposée à la respiration amplifiée lors d'un effort par exemple), les mouvements des côtes et du diaphragme vont soit augmenter le volume pulmonaire lors d'une inspiration (phénomène actif), qui aura pour conséquence de remplir le poumon d'air frais, soit de diminuer le volume pulmonaire pour en extraire l'air lors de l'expiration (phénomène passif).

L'anatomie du poumon, présentée en Figure 2, est composée des *voies aériennes*, du *parenchyme pulmonaire* et de vaisseaux sanguins.

Les voies aériennes sont des conduits qui permettent de faire le lien entre l'extérieur et le poumon. Elles partent de la bouche, se poursuivent dans la trachée, puis se séparent en deux bronches souches pour se diriger à l'intérieur de chaque poumon. Elles se divisent ensuite en bronches et bronchioles à l'intérieur de ceux-ci.

Le parenchyme pulmonaire, composé notamment de capillaires sanguins, commence à partir des bronchioles et continue jusqu'aux alvéoles pulmonaires. C'est dans cet espace que s'effectuent les échanges gazeux, phénomène appelé hématoxe. Au cours de cet échange, l'oxygène entre dans le sang et le dioxyde de carbone y est expulsé, du fait de la différence de concentration et de pression entre l'air et le sang.

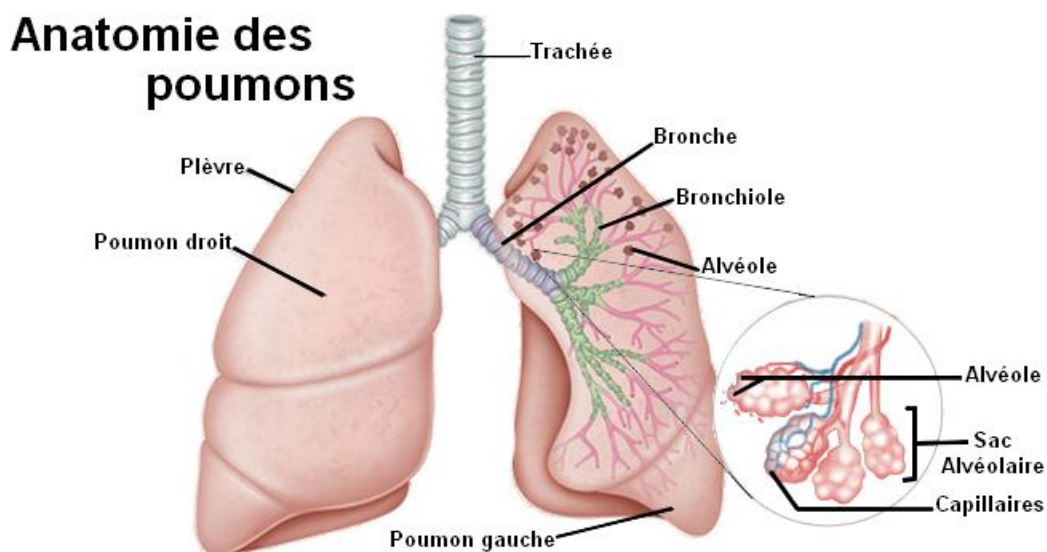


Figure 2 Anatomie des poumons

Le poumon est un organe très optimisé et fragile, celui d'un adulte représente en moyenne 75m<sup>2</sup> de surface alvéolaire pour un volume moyen inspiré de 500 millilitres. La surface d'une alvéole pulmonaire est d'environ 0,125mm<sup>2</sup>.

### 1.1.3 Mécanisme et Diagnostic dans l'asthme

L'asthme est une atteinte inflammatoire chronique de l'arbre bronchique, qui entraîne une hyper réactivité des voies aériennes à différents stimuli. Elle entraîne également une obstruction diffuse de ces dernières et un bronchospasme. La lumière des bronches (espace de circulation de l'air) va se rétrécir, d'abord à cause d'une sécrétion de mucus. Puis, en réponse à l'inflammation, les cellules musculaires des bronches vont se contracter, diminuant encore plus la lumière des bronches [12].

Des coupes transversales de différentes voies aériennes sont présentées en Figure 3. Les figures 3A et 3C montrent deux voies aériennes normales dans lesquelles la lumière de celle-ci est normale et les figures 3B et 3D deux voies aériennes dans lesquelles la lumière des bronches est complètement obstruée [12].

Un des acteurs principaux dans l'obstruction des bronches est le muscle lisse bronchique. Il est constitué de cellules musculaires lisses (CML), qui tapissent toute la surface des voies aériennes depuis la trachée jusqu'aux alvéoles. La contraction du muscle lisse est involontaire, et est gérée par les systèmes nerveux parasympathique et sympathique.

Les CML sont des cellules clés dans la physiopathologie de l'asthme, en tant que cellules effectrices de la contraction et de la réactivité bronchique. De plus, elles jouent un rôle dans l'inflammation et le remodelage des voies aériennes.

Trois processus sont en cause dans l'asthme : l'hyperréactivité, l'inflammation et le remodelage bronchique.

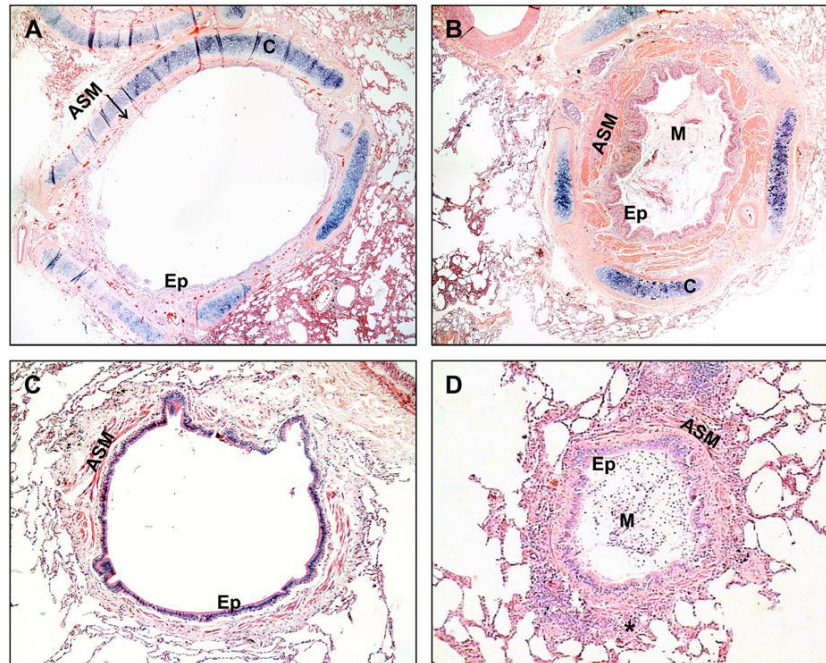
L'**hyperréactivité** bronchique est une réponse démesurée des voies aériennes à des stimuli extérieurs par rapport à la réponse qu'aurait un sujet sain. La réactivité bronchique chez le sujet sain traduit l'aptitude des voies aériennes à diminuer leur diamètre en réponse à une forte stimulation physique, chimique ou pharmacologique. Cette réaction est exacerbée chez les patients asthmatiques.

Les stimuli peuvent être directs ou indirects. Les stimuli directs, tels que la méthacholine ou l'histamine, agissent sur le muscle lisse par la stimulation d'un récepteur membranaire de la CML. Les stimuli indirects, quant à eux, impliquent une ou plusieurs voies intermédiaires aboutissant la plupart du temps à la libération de médiateurs bronchoconstricteurs par les cellules inflammatoires. Parmi les stimuli indirects, on peut citer l'exercice physique, l'air froid, l'hyperventilation, le mannitol et l'adénosine.

L'**inflammation** se caractérise par une infiltration de l'ensemble de la paroi bronchique chez un individu asthmatique par différents types de cellules inflammatoires (principalement les mastocytes, lymphocytes T et polynucléaires éosinophiles).

Le **remodelage** est une modification structurale de la paroi bronchique faisant suite à la réaction inflammatoire. Ce phénomène touche tous les composants de la paroi bronchique, conduisant à des modifications anatomiques. Typiquement, en présence d'un agent inflammatoire, les CML peuvent proliférer. On observe ainsi une hypertrophie (augmentation de la taille des cellules) et une hyperplasie (augmentation du nombre de cellules). De plus, le nombre et la taille des glandes séro-muqueuses augmentent, entraînant une hypersécrétion de mucus.

L'ensemble de ces mécanismes conduit à une obstruction plus ou moins importante de la lumière des bronches, entraînant l'apparition de trappage aérien expiratoire en conséquence. Le trappage expiratoire est défini par un piégeage aérique physiologique ou pathologique présent dans tout ou une partie du parenchyme pulmonaire au cours de l'expiration. Ce trappage peut se limiter au lobule, être segmentaire ou lobaire.



*Figure 3 Coupes transversales de voies aériennes*

*A et C, Voies aériennes normales. B et D, Voies aériennes d'un patient avec un asthme fatal. Le mucus M obstrue la lumière de la bronche accompagné de l'épaississement de la paroi épithéliale (EP) ainsi que du muscle lisse bronchique (ASM) dans B. Le mucus M et l'épaisseur du muscle lisse obstrue la bronche D, avec une propagation de l'inflammation aux alvéoles péribronchiolaires environnantes. La lettre C dans la zone bleue représente le cartilage.[12]*

Dans l'asthme, la contribution relative des différents mécanismes d'obstruction est extrêmement variable, depuis les bronches proximales jusqu'aux bronchioles. Instinctivement, on peut penser que le site préférentiel de l'obstruction dans l'arbre bronchique entrainera du trappage sur une grande ou une petite région parenchymateuse. En effet dans l'arbre bronchique, l'ensemble des branches filles sera touché par une obstruction chez leurs parents.

Venegas et al. [13] se sont intéressés à la répartition spatiale du trappage aérien chez des patients asthmatiques. Pour cela, ils ont cherché à reproduire grâce à un modèle de simulation mathématique les phénomènes observés sur des images PET (Positron Emission Tomography). Ces images représentent les mouvements d'air dans le poumon.

Leur conclusion est la suivante : l'obstruction des bronches est un phénomène qui apparait de manière chaotique, entraînant des réactions en chaîne. Lors de l'obstruction d'une bronche, il apparait une réduction du débit d'air dans toutes les bronches filles. Cette réduction a pour effet d'engendrer une constriction dans l'ensemble des branches de l'arbre bronchique sous cette obstruction, s'étendant jusqu'aux alvéoles. Cela entraîne alors l'apparition de trappage, directement lié à l'obstruction des bronches.

L'analyse se base sur une évaluation indirecte de l'obstruction des bronches au travers de l'exploration du trappage aérien.

Les simulations suggèrent également que dans l'asthme sévère, lorsque la fatigue et la contrainte de ventilation sur l'appareil respiratoire augmentent, la partie restante des poumons jusqu'alors saine développe un contexte favorable à la fermeture des voies aériennes. Ce processus peut entraîner une insuffisance respiratoire, encouragé par la fermeture en chaîne d'autres zones des voies aériennes.

Les hypothèses citées dans les articles sont diverses, allant des contraintes sur l'obstruction spécifique des bronches terminales, proches des alvéoles, à la réduction de la lumière des bronches. Ils ont démontré que l'obstruction des bronches périphériques suffisait à réduire grandement le volume respiratoire, mais aussi qu'en fonction de la position et du degré de constriction des bronches, la distribution du trappage pouvait évoluer.

Les mécanismes d'obstruction et de trappage sont mesurables et observables. Trois grandes catégories d'observation sont disponibles :

- La spirométrie permet de mesurer les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR), entre autres la capacité vitale forcée (CVF – *i.e.* le volume total d'air expiré) ou encore le volume d'air expiré pendant la première seconde de l'expiration forcée (VEMS). Les mesures permettant de refléter le trappage sont l'écart entre la CVL (Capacité vitale lente) et la CVF, le ratio entre le volume résiduel (VR) et la capacité pulmonaire totale (CPT) ou encore le delta  $N^2$ , définit en réalisant un test de rinçage à l'azote [14]. Ces critères ne sont pas très performants pour évaluer le trappage aérien, mais il peut être approché de manière efficace par le test de rinçage à l'azote uniquement. Cependant les EFR reflètent bien l'état d'un poumon pathologique ;
- La fibroscopie permet d'observer l'état interne des bronches, mais est limitée par la taille de la sonde. Elle ne permet cependant pas de visualiser l'ensemble des 23 divisions bronchiques existantes en raison de la taille de l'outil. De plus il s'agit d'un examen invasif, relativement lourd pour les patients. De nouvelles techniques permettent d'observer jusqu'au niveau alvéolaire grâce à des fibres lumineuses [15] ;
- L'imagerie, notamment le scanner (tomodensitomètre). Il permet l'exploration rapide et non invasive de l'appareil respiratoire [16]. Il n'existe pas de sur-risque de pathologie formellement démontré dans la population adulte, lié à l'exposition aux rayons X issue de l'imagerie médicale. Les critères utilisés dans le diagnostic de l'asthme sur des données d'imagerie sont développés en §1.2.1 après avoir défini les poumons ainsi que l'outil de mesure scanner. En tomodensitométrie, les densités pulmonaires augmentent en expiration, lié à la réduction de volume parenchymateux. Lorsque le trappage est présent, l'obstruction est responsable par effet de clapet de zones plus ou moins étendues d'hypodensités [17].

L'imagerie est très largement utilisée, les chiffres d'une étude menée par l'IRDES en 2010 montrent une augmentation de 5.6% du nombre de scanners faits entre 2009 et 2010 ainsi qu'une augmentation de 43.5% d'appareils installés [18]. Aujourd'hui, les scanners thoraciques sont analysés par les radiologues qui, en combinant leur expérience médicale et leurs connaissances, sont capables de diagnostiquer et de caractériser le type de maladie. Un diagnostic de maladies respiratoires effectué automatiquement grâce aux données d'imagerie serait un avantage clinique, de par l'automatisation de la procédure mais aussi grâce à l'impartialité d'un traitement de l'image.

Le scanner a notamment été utilisé chez des enfants en bas âge afin de l'associer à l'évolution de la mucoviscidose en néonatal, maladie pulmonaire à ce jour encore incurable [19, 20]. Ces deux articles

ont fait partie d'un travail statistique appliqué à la clinique entrepris en collaboration avec le Pr Matecki et sont présentés en Annexe B.

## 1.2 DONNEES

### 1.2.1 Le scanner, outil de mesure

Plusieurs types d'appareils permettent d'acquérir une image interne du corps. La plus connue est la radiographie, suivie des différents types d'appareils tomodesitométriques ou CT scan (Computerized Tomography scanner) et enfin par les IRM (Imagerie par Résonances Magnétiques). Ces outils d'imagerie sont capables de mesurer la densité interne d'un organe, et permettent d'explorer l'intérieur du corps sans nécessiter une intervention.

Notre attention se porte sur un appareil utilisé en pneumologie, le scanner. Cet appareil acquiert une image hélicoïdale ou par tranche du corps permettant une représentation en 3 dimensions d'un objet. La tomodesitométrie consiste à reconstruire l'organe observé via des modèles informatiques basés sur les mesures d'absorption des rayons X par les tissus. Le contraste de l'image est lié à la dose de radiation émise par l'appareil. C'est un outil très largement utilisé en médecine.

Les rayons X peuvent être nocifs pour le corps humains lorsque celui-ci y est excessivement exposé. Heureusement, la technologie évoluant très rapidement, les doses de rayon X utilisées sont de plus en plus faibles. De plus, l'exposition des patients aux radiations est très contrôlée par le corps médical. Malgré ces problématiques d'irradiation, le scanner est très largement utilisé dans la pratique clinique

Le scanner appliqué à la médecine fournit les images sous un format informatique de données standard : le Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) [21]. Ce format contient notamment les informations relatives au patient et l'ensemble des mesures de densité acquises durant la prise de l'image. Les mesures de densités sont des Unités Hounsfield (HU), du nom de Sir Godfrey Newbold Hounsfield, inventeur du 1<sup>er</sup> scanner médical. L'échelle des unités de Hounsfield (HU) est une transformation linéaire de la mesure du coefficient d'absorption original basée sur les références suivantes observées aux conditions normales de température et de pression (CNTP):

- Le zéro en unité Hounsfield (0 HU) est calibré comme le coefficient d'absorption de l'eau distillée.
- Le coefficient d'absorption de l'air correspond à -1000 HU.

Ces mesures permettent de reconstruire une image en 3 dimensions de l'objet. Chaque élément de cette image est appelé voxel, qui correspond à un pixel en volume.

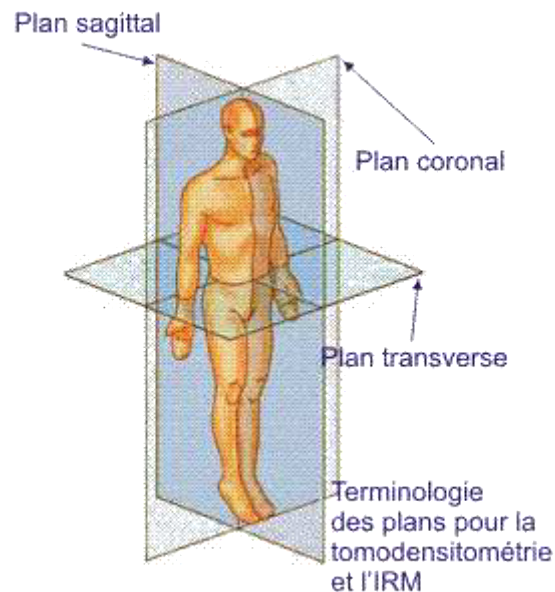
Le DICOM est un format standard exploitable via des logiciels commerciaux proposés par les constructeurs de scanner (Siemens, Général Electric, ...) fournissant des outils de segmentation et d'analyse complexes. Il existe également des solutions disponibles en open source permettant d'exploiter ces données, en particulier les bibliothèques C++ ITK et VTK [22, 23].

Une image DICOM est définie dans un repère à trois dimensions, basé sur les plans axial/transversal, sagittal et coronal (présenté en Figure 4). Elle se définit sur l'ensemble des voxels comme une suite de mesures:

$$\{1, \dots, l\} \times \{1, \dots, L\} \times \{1, \dots, h\} \rightarrow Dens$$

Tels que  $l, L$  et  $h$  sont des entiers strictement positifs correspondant à la hauteur, la largeur, et la longueur de l'image acquise et  $Dens$  correspond aux mesures de densité en Unité Hounsfield (HU) relevées sur la grille des voxels.

Les données d'imageries sont des données de grandes dimensions. Par exemple, un scanner thoracique complet acquis en 2011 au Centre Hospitalier de Montpellier représente une image de dimensions 512x512x256 voxels, soit plus de 67 millions de voxels.



*Figure 4 Plans et repères dans un scanner*

Sur une image DICOM de scanner, le poumon sain est défini sur une plage de valeurs allant de -600 HU à -700 HU. Le mucus est observé pour des valeurs autour de -60 HU mucus, et le muscle lisse correspond à des valeurs d'environ +45 HU[24].

En médecine, le trappage aérien, caractéristique de l'asthme, est défini comme la mesure de faibles valeurs de densités. Le trappage aérien est habituellement identifié autour de l'intervalle [-900, -850] HU [25–28]. Par moment il peut être étendu avec l'intervalle [-900, -100] HU, néanmoins cet intervalle correspond généralement à une autre pathologie, l'emphysème [27].

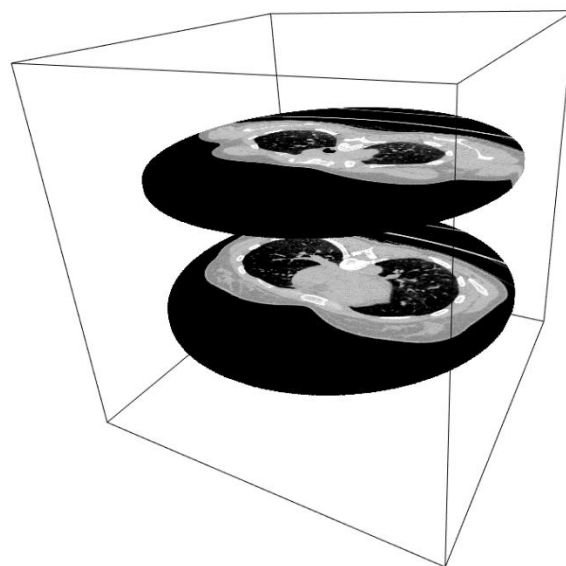
Des outils de visualisation d'images DICOM existent comme le logiciel VV [29]. Sur les représentations visuelles, ces valeurs sont remplacées par une échelle de niveaux de gris codée sur 8 bit. On appelle « window » et « level » les paramètres de centrage d'étalement des niveaux de gris autour de l'intensité de nos valeurs. Cela permet de mettre en valeur une plage de densité d'intérêt, comme montré en Figure 5.

sujets de sexe féminin. La population se décompose en trois groupes selon l'IMC (Indice de Masse Corporelle) des patientes :

- Obèses  $IMC \geq 30$
- Surpoids  $25 \leq IMC < 30$
- Poids normal  $IMC < 25$

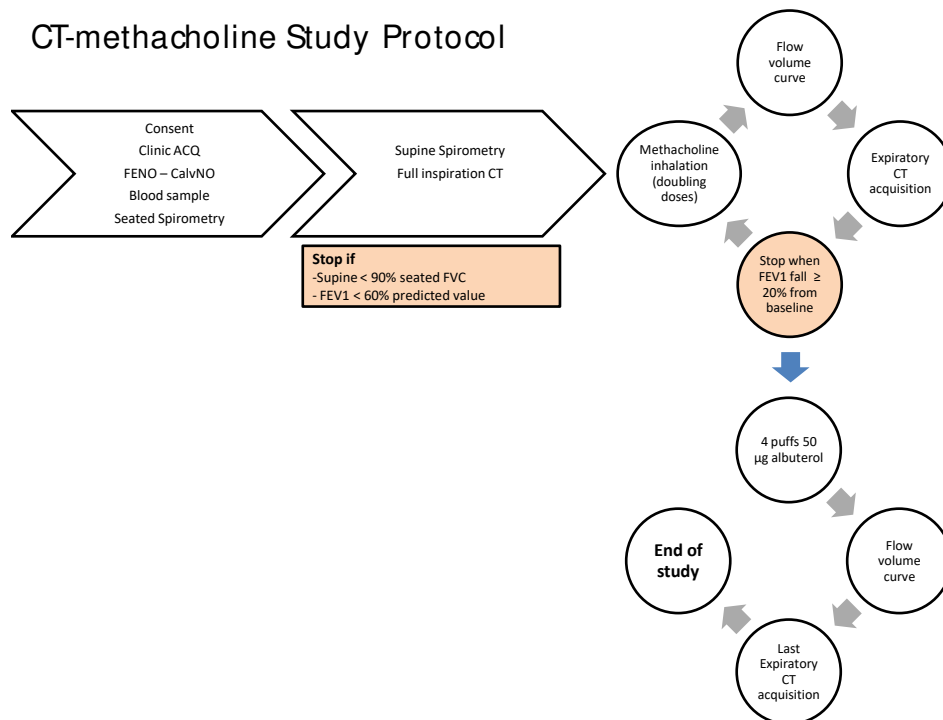
Les données acquises sont donc de deux types, cliniques et d'imagerie. Les données cliniques sont des mesures respiratoires classiques, VEMS, CVF, ACQ-6 et 7, les caractéristiques des bronches proximales B1 et B8 ainsi que de nombreuses autres variables cliniques. La bronche B1 correspond à la bronche lobaire apicale et la B8 correspond à la basale antérieure. Les données d'imagerie quant à elles sont deux coupes de scanner sur le plan transversal du thorax (une en position apicale (coupe haute) et une en position basale).

Les deux coupes, en position haute et basse, sont de 10 tranches d'épaisseur et représentent une épaisseur totale de 6.25 mm. Des images de résolution  $512 \times 512 \times 10$  sont reconstruites par un filtre standard sur les données brutes du scanner prises sur les deux coupes. Un exemple des données est fourni en Figure 6. La spécificité des données, en deux coupes, était nécessaire pour respecter les normes sanitaires et limiter les doses de radiation reçues par les sujets. Ils ont reçu une dose moyenne de 19.29 mSv avec un écart type de  $(\pm) 7.69$ . Le volume d'un voxel observé est un parallélépipède de hauteur 0.625 mm et de longueur et largeur de 0.703 mm.



*Figure 6 Donnée de SCANN'AIR  
Chaque coupe apicale et basale contient 10 tranches.*

Le protocole relatif à l'étude scanner est disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03102749> [33]. Le déroulement du protocole est décrit dans la Figure 7.



*Figure 7 Déroulement de l'étude SCANN'AIR.*

Le test de réactivité bronchique à la méthacholine est un test médical utilisant un broncho-constricteur non spécifique. La méthacholine agit sur le muscle lisse bronchique qui par une contraction engendre une réduction de la lumière bronchique (cf. §1.1.3). Cela entraîne une chute du VEMS mesuré aux EFR. La chute de 20% du VEMS est caractéristique de l'asthme [34]. La dose de méthacholine nécessaire pour engendrer une chute de 20% du VEMS est appelée PD20.

L'intensité de la contraction du muscle lisse induite par un broncho constricteur dépend aussi de l'inflammation bronchique pré existante, l'inflammation étant un catalyseur de la réaction de bronchoconstriction. Le contrôle de l'inflammation par un traitement anti inflammatoire est possible et améliore la résistance à l'exacerbation [35].

Afin de faire revenir le patient à un stade non pathologique, il est courant d'utiliser de la Ventoline. Il s'agit d'un Broncho dilatateur bêta 2 stimulant, agoniste spécifique des récepteurs bêta 2 du muscle lisse bronchique. Le complexe agoniste-récepteur formé enclenche une cascade d'activation protéique qui conduit à une relaxation rapide du muscle bronchique.

Durant l'étude SCANN'AIR la fonction respiratoire des sujets a été évaluée en trois phases (présentées en Figure 8).

La première phase, non médicamenteuse, permet l'acquisition d'images du poumon sans méthacholine. Une première image scanner est faite lors de l'inspiration, une seconde lors d'une expiration (EXPI) simple suivie d'une troisième image scanner après nébulisation d'une solution saline physiologique (inhalation d'une dose de sérum physiologique - SEPHY). L'image acquise durant l'inspiration n'est pas considérée dans ce travail car le trappage aérien est un phénomène lié à l'expiration et non à l'inspiration.

Lors de la seconde phase, les sujets ont reçu des nébulisations de concentration croissante de méthacholine jusqu'à atteindre une chute de 20% de leur VEMS (PD20), *i.e.* de leur volume respiratoire, conformément aux recommandations actuelles [34]. Une acquisition des données du

scanner était faite à chaque nouvelle dose. La dose maximale est la 9<sup>ème</sup> dose correspondant à une dose de 2460 µg de méthacholine (META) inspirée par le sujet.

Enfin les sujets reçoivent une dose de Ventoline (VENTO), un bronchodilatateur, leur permettant de retourner à un état non pathologique. Une dernière acquisition est faite une fois la fonction respiratoire du sujet rétablie.

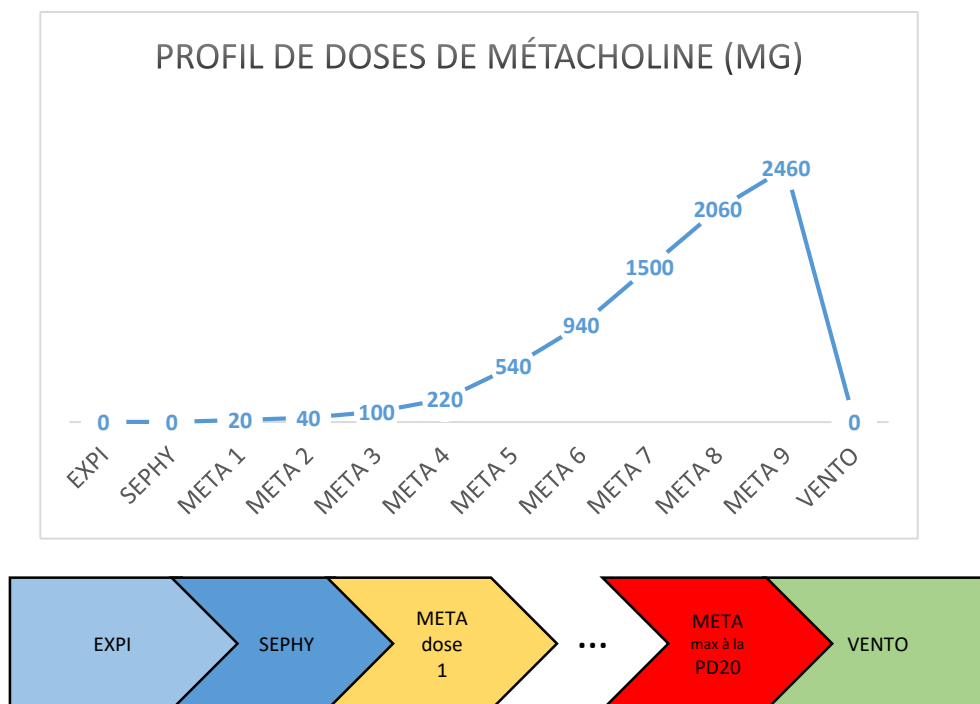


Figure 8 Phases de l'étude SCANN'AIR.

Afin d'illustrer la structure de l'étude, l'exemple de l'ensemble des images acquises chez un sujet est fourni en Figure 14, page 47.

L'étude SCANN'AIR a donc permis d'acquérir les images de l'évolution d'une hyperréactivité bronchique au scanner, conditionnellement à la sensibilité du patient à la méthacholine (un scanner par dose jusqu'à la PD20). L'évolution de l'asthme est donc caractérisée à l'état initial par deux scanners EXPI et SEPHY, puis est caractérisée à chaque dose de méthacholine, suivant la sensibilité du sujet à la maladie jusqu'à la PD20. Le nombre de doses de méthacholine diffère selon les sujets. Enfin, l'asthme est caractérisé à la dose de ventoline. Chaque sujet a donc 4 mesures fixes, EXPI, SEPHY, META à la PD20 et VENTO, cependant le nombre de mesures entre la META 1 à la PD20 est spécifique à chaque sujet, rendant la comparaison de cette évolution complexe. Il est à noter que pour des raisons médicales, une patiente n'a pas pu débuter le test à la méthacholine et a été exclue de l'analyse.

### 1.2.3 Segmentation du parenchyme pulmonaire

Chaque scanner acquis durant l'étude SCANN'AIR est donc composé de deux coupes transversales d'épaisseur 10 voxels du thorax du sujet, l'une en position apicale et l'autre en position basale du thorax. Avant toute analyse de ces images, le parenchyme pulmonaire a dû être segmenté dans l'image.

La segmentation est une opération permettant de regrouper un ensemble de voxels selon des critères prédéfinis, par exemple, isoler les voxels correspondant au poumon sur un scanner thoracique.

Les logiciels utilisés au Centre Hospitalier de Montpellier ne permettent pas de traiter des données de coupes de thorax. Seule une visualisation des données est possible. L'extraction de la région d'intérêt : le parenchyme, est impossible.

Les outils existants de segmentation permettent d'extraire le poumon et non pas le parenchyme. L'extraction du parenchyme est généralement basée sur la reconstruction de l'arbre bronchique. Or, les données que nous avons ne sont qu'une infime partie du poumon (deux coupes de 6.25 mm de hauteur), empêchant toute reconstruction de l'arbre. Une méthode a donc dû être développée, basée sur la définition clinique du parenchyme. Elle s'inspire de ce qui existe actuellement en segmentation pulmonaire.

Lors de la segmentation du poumon, il est identifié comme la plus grande région de basse densité incluse dans le corps. Toutes les méthodes sont basées sur une maximisation de l'espace et ont pour effet d'inclure des éléments supplémentaires dans le parenchyme, tels que les nodules, les vaisseaux sanguins ou encore la trachée et les bronches. Or, notre but est d'extraire uniquement le parenchyme, l'intégration d'organes ou de tissus risquant de biaiser l'exploration des tissus respiratoires.

L'outil développé reprend la plupart des méthodes et outils connus utilisés pour segmenter le poumon, sans intégrer de correction d'espace ou de méthode de maximisation (trop sujette à une surreprésentation du parenchyme).

La solution développée reprend donc les outils utilisés en analyse d'image : filtres binaires, érosion et dilatation. Ces transformations sont des morphologies mathématiques issues de la théorie des ensembles. Elles ont l'avantage d'être simples d'utilisation et de correspondre aux besoins de l'étude.

- L'application d'un filtre binaire est une opération de seuillage sur une image ; en la combinant avec un outil de région (opérations de proximité permettant de regrouper des éléments contigus en ensembles), on obtient alors une collection d'ensembles correspondant au seuil. Le processus appliqué est le suivant : si le voxel adjacent a la même propriété que le voxel d'intérêt, alors tous deux appartiennent à la même région. On obtient ainsi un ensemble de régions contiguës ayant les mêmes propriétés de seuillage.
- L'opération d'érosion sert à réduire une image en érodant ses bordures. Cela correspond à retirer une certaine épaisseur, appelée rayon d'érosion, à la bordure de celle-ci. L'opération de dilatation (qui est approximativement l'opération inverse de l'érosion) correspond à agrandir la bordure d'une image sur un certain rayon.

La région d'intérêt est le parenchyme pulmonaire, région d'échange entre l'air et le sang. L'opération de segmentation consiste donc à éliminer de l'image pulmonaire les grosses bronches, les vaisseaux sanguins, la paroi et le médiastin, pour ne garder que le parenchyme pulmonaire.

La segmentation du parenchyme pulmonaire se base sur la définition anatomique d'un poumon. Il se définit comme une zone à densité négative au-delà du seuil de la graisse à l'intérieur du thorax. Une section transversale peut mener à la détection d'au maximum 4 zones de grand volume ayant des densités plus faibles que l'air. Ces zones sont les conduits d'air (bronches et trachée) et les deux poumons. Le nombre de zones à faible densité dépendra de la zone de coupe, la trachée se divisant en deux bronches souches. La trachée est généralement détachée du poumon et est de volume inférieur aux deux poumons ; elle est donc identifiable. L'identification des bronches, qui mènent l'air jusqu'au parenchyme pulmonaire, est quant à elle plus difficile à cause de la nature de nos données. Les algorithmes basés sur la reconstruction de l'arbre bronchique ne sont pas applicables étant donné que nous ne prenons pas en compte le volume pulmonaire total.

Le trappage aérien apparaît au scanner comme l'apparition de zones à faible densité. Conserver les bronches de gros calibres est problématique dans l'exploration spatiale du trappage, car par définition ce sont des régions de faible densité, car vides. Les éléments trop importants de l'arbre bronchique sont donc des sources de biais qui doivent autant que possible être supprimées de nos données. La stratégie mise en place a été de rechercher des zones suffisamment grandes à très faible densité (la bronche étant un conduit d'air) pour ensuite les supprimer.

Le programme de segmentation se décompose en trois étapes :

- (1) Identification des zones à faible densité.
- (2) Identification et segmentation des poumons.
- (3) Segmentation des bronches.

Le scanner Figure 9, ci-dessous fait office d'illustration lors de la présentation de la méthode de segmentation.



*Figure 9 Scanner issu de l'étude sans traitement*

Dans le but d'identifier les zones à faible densité, nous avons recherché les régions ayant des valeurs de densité inférieures à -400 HU, comme couramment utilisé lors de la segmentation de poumon. Pour rappel, la densité du poumon sain mesurée au scanner est comprise en -700 HU et -600 HU [24]. Chaque voxel est la moyenne des mesures de densité dans la région et englobe alors forcément d'autres tissus. Pour cela, un seuil de -400 HU, moins restrictif, est appliqué.



*Figure 10 Application d'un filtre binaire à -400 HU*

L'application d'un filtre binaire associé à un outil de région permet de référencer l'ensemble des régions correspondant à un seuil inférieur à -400 HU (cf. Figure 10). Sur le scanner, environ 4 régions peuvent avoir des densités inférieures à ce seuil. La principale est l'extérieur du corps, facilement identifiable car jointive avec les bordures de l'image, les autres régions sont incluses à l'intérieur du corps. Or, l'anatomie humaine ne contient que 3 régions pouvant avoir des densités inférieures au seuil choisi : les deux poumons et la trachée. Ordonnées par volumes, les poumons sont les deux plus grandes régions.

Il a parfois été nécessaire de distinguer le parenchyme gauche du droit lorsque ceux-ci étaient jointifs, du fait de leur proximité (problème classique en segmentation). La plupart du temps, la résolution de l'image n'est pas suffisamment fine, et un voxel est jointif entre les deux parenchyms. La combinaison de deux méthodes nous a permis de les séparer :

- La transformation morphologique de l'érosion d'une image permet de réduire le volume de manière homogène sur toute la bordure. Lorsque la portion jointive entre les deux parenchyms est de quelques voxels, la distinction entre les deux régions devient alors possible. En utilisant ensuite une dilatation des régions érodées, on restaure en partie le volume initial du parenchyme.
- L'utilisation d'un filtre binaire basé sur un seuil plus haut, *i.e.* plus restrictif. Le volume de chaque parenchyme est alors plus faible, et, combiné à la première méthode si nécessaire, il est possible de séparer les deux poumons.

Cette méthode est appliquée jusqu'à obtention de deux volumes distincts (cf. Figure 11). Le critère de séparation du parenchyme pulmonaire est basé sur un calcul du ratio de volumes entre le volume gauche et le volume droit. Nous nous sommes basés sur un ratio de volume de l'ordre de 3, en considérant qu'un poumon pouvait être jusqu'à 3 fois plus grand que son voisin.

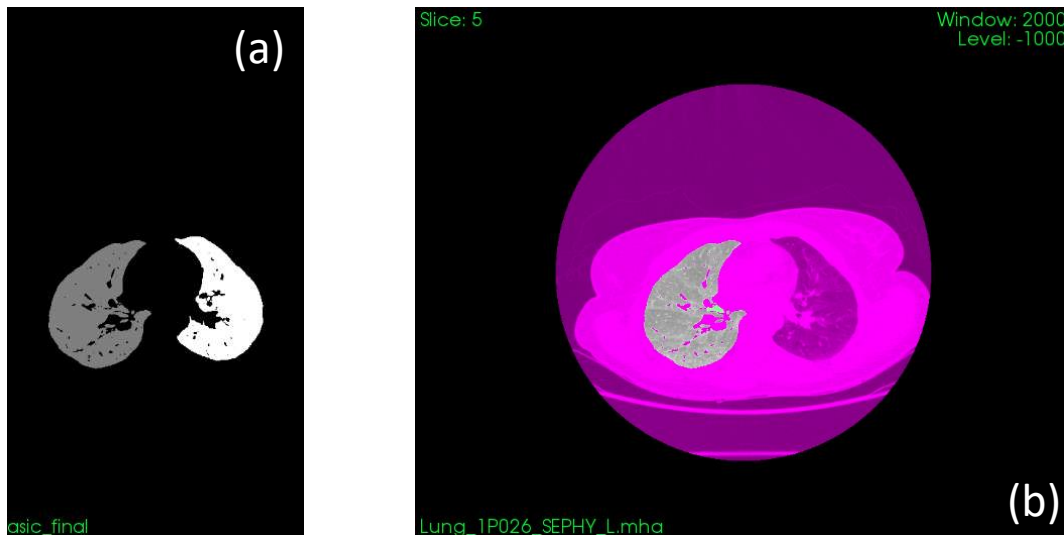


Figure 11 (a) Régionalisation poumon gauche/droit (b) Parenchyme segmenté dans le scanner initial

Enfin, un dernier traitement a été effectué afin de soustraire les bronches de l'image lorsqu'elles sont jointives du poumon. Les bronches étant un conduit vide, l'association d'un filtre binaire à très faible densité -950 HU combiné à une contrainte de volume suffisante, de l'ordre de 40 voxels de volume, a permis de les identifier. Une fois la région des bronches détectée, nous avons fait le choix de dilater la bronche pour être certains de gommer entièrement le conduit avec un rayon de dilatation de 3 (cf. Figure 12). Cela permet de s'assurer de la disparition de la bronche, qui est identifiée de manière parsemée avec un seuil de -950 HU.



Figure 12 Identification de la trachée (en blanc)

Le programme de segmentation est essentiellement basé sur les deux bibliothèques d'imagerie en open source ITK (Insight Segmentation and Registration Toolkit), contenant des algorithmes de recalage d'image ou permettant d'effectuer du filtrage et de la segmentation, et VTK (Visualization ToolKit) utilisé pour la visualisation de données 2D/3D et le traitement d'image [22, 23].

Le code permettant la segmentation du parenchyme est disponible en open source sur git hub [36] et est en cours d'évaluation chez l'éditeur BMC, présenté ci-après. L'exportation des données segmentées au format MSEXcel .csv a été une aide pour leur exploitation.

En plus de la segmentation, nous avons développé une méthode de transformation des données permettant de rendre comparables les parenchyms segmentés. Cette transformation nous est nécessaire pour appliquer la méthodologie utilisée durant la thèse. Cette transformation est présentée

comme un traitement des images. Elle est présentée et discutée dans le Chapitre 2 Méthode, Partie 2.5.

L'article ci-après en cours de relecture au journal Hindawi International Journal of Biomedical Imaging, présente la méthode de segmentation du parenchyme ainsi que la méthode de transformation des données nécessaire à la méthodologie développée lors de cette thèse.

## New strategy for lung parenchyma computed tomography (CT) image post processing

Yann Cabon<sup>1,2</sup>, [yann.cabon@etu.umontpellier.fr](mailto:yann.cabon@etu.umontpellier.fr) (*corresponding author*)

Carey Suehs<sup>3,4</sup>, [c-suehs@chu-montpellier.fr](mailto:c-suehs@chu-montpellier.fr)

Sébastien Bommart<sup>5,6</sup>, [s-bommart@chu-montpellier.fr](mailto:s-bommart@chu-montpellier.fr)

Isabelle Vachier<sup>1,4</sup>, [isabelle.vachier@inserm.fr](mailto:isabelle.vachier@inserm.fr)

Gregory Marin<sup>3</sup>, [g-marin@chu-montpellier.fr](mailto:g-marin@chu-montpellier.fr)

Arnaud Bourdin<sup>4,6</sup>, [a-bourdin@chu-montpellier.fr](mailto:a-bourdin@chu-montpellier.fr)

Nicolas Molinari<sup>2,3</sup>, [nicolas.molinari@inserm.fr](mailto:nicolas.molinari@inserm.fr)

<sup>1</sup>Médecine Biologie Méditerranée, 23 rue de la garrigue, 30470 Aimargues, France

<sup>2</sup>Institut Montpelliérain Alexander Grothendieck, CNRS, Université de Montpellier, France

<sup>3</sup>Department of Medical Information, Montpellier University Hospitals, Hôpital La Colombière, 39 avenue Charles Flahault, 34295 Montpellier Cedex 5, France

<sup>4</sup>Department of Respiratory Diseases, Montpellier University Hospitals, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France

<sup>5</sup>Department of Medical Imaging, Montpellier University Hospitals, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France

<sup>6</sup>PhyMedExp (INSERM U 1046, CNRS UMR9214), Université de Montpellier, France

Abbreviation list:

CT scanner - Computed Tomography scanner

HU – Hounsfield Unit

## Abstract

Computed tomography (CT) imaging is a powerful solution for exploring lung tissue patterns. However, natural lung shape variation renders patient and/or image comparisons complex. In preparation for future studies on lung parenchyma granularity, our goal was to provide a method enabling such comparisons.

Lacking pre-existing software that met our needs, the solution we propose comports new software able to segment partial (or whole) CT scans of lung parenchyma based on common segmentation methods. This software then also completes the segmented lung parenchyma on a cuboid, the result being a defined, homogenous space that is directly comparable between images/patients. Segmentation is achieved via binary threshold-based analyses and cuboid completion via symmetric completion through borders.

We showed that the segmentation module of the software extracts suitable information from partial thoracic CT scans, focuses quite specifically on lung parenchyma and excludes the vast majority of non-relevant lung tissues. Moreover, we assessed the relative conservation of the density distribution of lung parenchyma by further testing the symmetric method on simulated data.

The resulting program is publically available and represents our solution in response to the simultaneous unavailability of segmentation software for partial images and the non-existence of 3 dimensional cuboid completion algorithms.

## Keywords

lung parenchyma; partial CT image; segmentation; symmetric completion; image comparison; 3D space

## 1. Introduction

Asthma is a common disease. New therapeutic improvements are available for severe asthma patients. Currently, the nonobjective Asthma Control Questionnaire (ACQ) and exacerbation rates are often the only methods used to assess the efficacy of these treatments. However, quantitative analyses based on lung imaging [1–3] can now objectively measure treatment responses. Such imaging tools are based on lung parenchyma segmented from anatomical images. The detailed information provided by lung images may help decipher the mechanistic causes of asthma, which are complex and not easily accessible *in vivo*.

Lung image textures for asthma patients are particularly interesting at the alveoli-scale (corresponding to lung parenchyma, i.e. regions of air-exchange within the lung) because air trapping due to small airway collapse or occlusion can occur and because this area of the lung is extremely complex to assess in humans. Collapse appears on CT scans as spatial variation in the density of voxels values (granularity variation on the CT scan image). The analysis of lung parenchyma granularity is therefore a crucial objective for further refining asthma characteristics.

Individual lung specificity renders comparisons between patients and/or images very difficult. Certain solutions exist for pairing similar portions of a given patient image between expired and inspired lung CT scans, based on pattern recognition using regional co-registration [4]. However, this technique does not handle inter-patient lung CT scan comparisons.

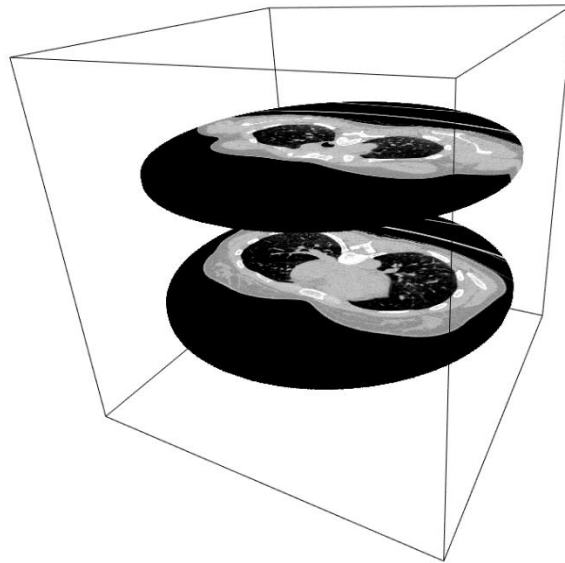
The goal of this work is to present software that we developed specifically for preparing CT images for granularity pattern exploration among asthmatic patients (or other types of lung disease). First, we describe the underlying philosophy and accompanying challenges. The latter includes 2 sub-goals: the first one presents a naïve solution for extracting lung parenchyma regions from CT images and the second one describes a way to create 3 dimensional spaces that are comparable between patients. Finally, we proceed with the software specifications, results and the discussion.

Certain requirements must be met in order to compare parenchyma granularity patterns between patients. First, image zones corresponding to parenchyma tissue must be isolated from the rest of each image (this is termed parenchyma segmentation). Secondly, because distance matrices will be required when calculating granularity distributions, 3-D spaces of parenchyma that are simultaneously similar in size/shape, that correctly reflect granularity data and which are continuous in nature are required for each patient.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Data characteristics and source

The present work uses data generated by the SCANN’AIR protocol (clinicaltrials.gov: NCT03102749), whose primary objective required multiple serial CT scan data from patients. This study received the approval of the local research ethics committee "Comité de Protection des personnes Sud-Mediterranee III" (register: 2011-A01396-35) and the agreement of the French Health Products Safety Agency (ANSM) before the start of the research. CT-scan parameters are commonly set for stacking consecutive image slices of given thicknesses for the reconstruction of 3D volumes. Each measurement generates a 3D model, composed of voxels (the 3-D equivalent of a pixel, on a correspondingly 3-dimensional grid), with output in the DICOM format (Digital Imaging and Communications in Medicine). To limit radiation exposure, the ethics committee overseeing SCANN’AIR insisted on small scanning areas as opposed to total lung acquisitions. Thus, for each patient, this paper focuses on the two transversal small volumes made of ten consecutive and jointed slices that were acquired (*i.e.* the dimension of each volume was 520 x 520 x 10 voxels): one in the superior part of the thorax at the carina level and the second in the inferior part at the right atrium level (see Figure 1).

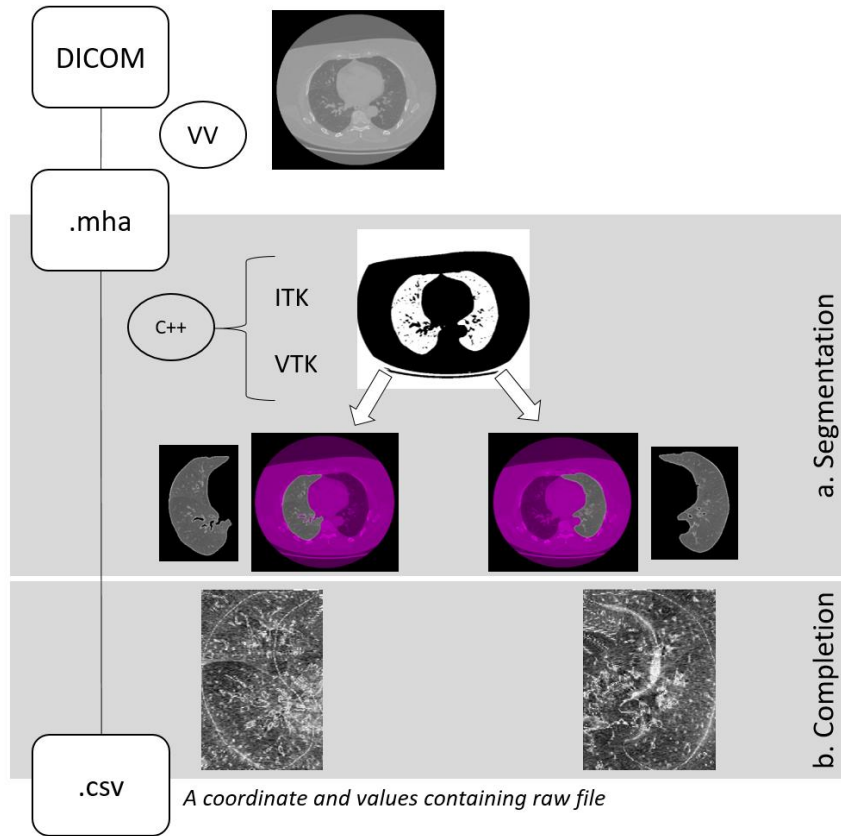


**Figure 1:** General representation of lung slices, Graphic representation of the available imaging data, consisting of two small volumes (one in the superior part of the thorax at the carina level and the second in the inferior part of the right atrium level) made of ten consecutive and jointed slices.

## 2.2. Parenchyma segmentation: challenges

Parenchyma is the part of the lung which includes small airways and alveoli, where gas exchange occurs. The lung also includes denser (more attenuating) adjacent and supportive tissues, nodules and blood vessels which are not of interest for our needs. The first challenge is therefore to perform image segmentation in such a way as to isolate lung parenchyma information from partial CT images (Figure 2.a).

On an expiratory lung thoracic CT scanner, voxels with attenuation values lower than -856 HU are considered as abnormal and characterize air trapping areas or emphysema (air density is measured at -1000 HU, water at 0 HU and bone above 700 HU). Normal parenchyma, i.e. without gas trapping, attenuates below -400 HU [5,6]. We therefore sought pre-existing software that would allow us to perform binary thresholding (the selection of image regions according to a chosen variable threshold) on partial lung images. Such software can be divided into applications that either reconstruct airway trees from complete thoracic scans [7,8] or that perform total lung segmentation [7,8]. Unfortunately, neither the former nor the latter are capable of handling 3D partial images and 2D slices would be inappropriate for achieving our goal due to a loss of continuity between slices.



**Figure 2:** Transformation Strategy, Overview of the general image transformation strategy. In red: voxels considered as on a border. In black: a uniform sample of voxels in the range [-850; -900] HU.

### 2.3. Parenchyma segmentation: solutions

DICOM data were first transformed into the .mha data format using the VV tool [9]. To move towards parenchyma segmentation despite the lack of available software, we developed a new application in C++ that applied a step-by-step strategy (see box 1). The ITK [10] and VTK [11] libraries (which are the most common open-source C++ libraries specialized in medical image analysis), were used for segmentation because of their performance and specifications.

The implemented step-by-step segmentation procedure relies on simple thresholding techniques, border erosions and dilatations, all of which are common in medical imaging. Our technique is similar to an example provided by Heuberger [12], where a threshold based segmentation method was used (with threshold iteration and basic erosion and dilatation), but without border corrections to maintain focus on the parenchymal area.

### 2.4. Creating comparable cuboids of parenchyma: challenges

The previous step-by-step process results in parenchyma shapes with “holes” of empty space corresponding to the removal of large airways or high density tissues. Such “shapes” greatly differ from one patient to another. To transform segmented lung parenchyma images into comparable elements, we chose to include them on a cuboid and then complete the empty space (Figure 2.b) in said cuboids in such a way as to not distort granularity patterns.

The transformation has to preserve the local distribution of a specific range of values. Modifying the image is not an issue as soon as it does not change its local density distribution.

### Box 1

**To move towards parenchyma segmentation despite the lack of available software, we developed a new application in C++ that applied the following step-by-step strategy:**

Step 1: Identify the two largest low-density (initial binary threshold value set at -400HU) regions inside the body (each corresponding to a lung), thus selecting for small airways and alveoli. These regions are typically surrounded by higher density tissues. If contact between the left and right segmented lung parenchyma regions occurs, an erosion (i.e. the border reduction of a region) of the thresholded region is performed to reduce lung parenchyma border size. Following subsequent identification of two sides of lung parenchyma, a dilatation (i.e. the border expansion of a region) of each side is performed to restore the lung parenchyma volume. Erosion and dilatation both use a dilatation ray of 1 voxel to conserve volumes.

Step 2: Successive thresholds, each downgrading by -10HU, are applied until the left and right large airways are identified. During this step, it is necessary to evaluate the degree of parenchymal isolation via the ratio of left to right parenchymal volumes; the latter ratio should be around 1/3.

Step 3: Identify the trachea, which corresponds to a third, smaller, low-density region, and exclude it from the segmentation. Because of its low density and location, trachea identification is not always straightforward. The solution is to search for a wide region (> 40 voxels) with an attenuation below -950 HU on airways identified in step 2. Upon trachea identification, the corresponding region is dilated (with a ray 2 voxels long) to cover the entire trachea and thus avoid segmentation error. The trachea is then excluded.

Step 4: Air outside the body (a low attenuation region joined to the frame border) is excluded.

## 2.5. Creating comparable cuboids of parenchyma: solutions

As for parenchymal segmentation, cuboid completion was programmed in C++.

Three different data transformations were considered for completing our parenchymal cuboids: random replacement, dilation of existing tissue borders, or symmetric completion. Random completion methods would distort granularity distributions and were thus ruled out. Completion via dilatation would modify the shape structure via non-uniform deformation (positively correlated with surface area/complexity), and was also ruled out. Finally, symmetric completion was chosen because, under a hypothesis of border regularity, we can demonstrate that symmetries through the border do not create clusters (i.e. simulations demonstrate that mirroring tissue images over their borders does not bunch up image information). Non-defined voxels were thus “filled” using symmetric existing values through the “border”, which in turn is defined as a voxel with an empty neighbor on segmented frames. This symmetric strategy is applied, starting with empty voxels nearest a border, cuboid completion (See Algorithm 1). In the end, a symmetry mask is applied from the opposite corner of the cuboid in order to smooth the modification.

**Algorithm 1: Completion definition**

Let  $X \in \mathbb{R}^3$  a set of voxels,  $\mathcal{C}_X$  a part of  $\mathbb{R}^3$  which define lung parenchyma voxels,  $\mathcal{B}_X \subset \mathcal{C}_X$  is a sub group of voxels defined by the border of  $\mathcal{C}_X$ .  $x_0$  is an element of  $\mathcal{B}_X$ .

Let  $d_{\mathcal{B}_X}^{x_0}(x, y)$  be the euclidian distance from a point  $x$  in  $(\mathcal{C}_X)^c$  to another point  $y$  in  $\mathcal{C}_X$  through  $x_0$ , a point included on the border  $\mathcal{B}_X$  such that  $x_0$  lies on the segment  $[x, y]$ .

$$d_{\mathcal{B}_X}^{x_0}(x, y) = \|x, y\|$$

$$\text{s.t } \|x, x_0\| = \|x_0, y\|$$

$\mathcal{S}_{\mathcal{B}_X}(x)$  is the symmetric element of  $x \in (\mathcal{C}_X)^c$  across the border:

$$\mathcal{S}_{\mathcal{B}_X}(x) := \operatorname{argmin}_{y \in \mathcal{C}_X} (d_{\mathcal{B}_X}^{x_0}(x, y))$$

```

While (empty voxels){
    For each voxels{
        If( $\mathcal{S}_{\mathcal{B}_X}(x)$  exist)
             $x = \mathcal{S}_{\mathcal{B}_X}(x)$ 
    }
}
For each voxels take in the reverse side{
     $x = \mathcal{S}_{\mathcal{B}_X}(x)$ 
}

```

**2.6. Final software characteristics**

The required software architecture was created using Cmake [13] running under a windows 10 system before compilation of the parenchymal segmentation and cuboid completion methods. Outputs are provided in .csv format to simplify data loading towards computational software.

**3. Results and Discussion****3.1. Segmentation results**

Running on a windows 10 computer with a quad core x64 processor and 16 Go ram at 2.60 GHz, the segmentation process required 3 sec of CPU-time for each algorithm step. The maximum segmentation time was 15 sec due to 5 downgrading thresholds.

Lung parenchyma segmentations were visually inspected by a pulmonologist (AB). Segmentation results were satisfying and missed information was not significant/important enough to require improvement. We observed that most of the blood system was excluded and the trachea well segmented on most of the CT scans.

Due to the complex shape of the lung parenchyma (especially along its border) and its closeness to other elements, we chose to not adapt complex methodologies (including for example border limits or morphology analysis) to our dataset. In fact, when exploring these possibilities, we observed that border modifications often lead to over segmentation of the parenchyma region involved in air exchange. The result of such over-segmentation was the subsequent undesirable inclusion of nodules or adjacent organs.

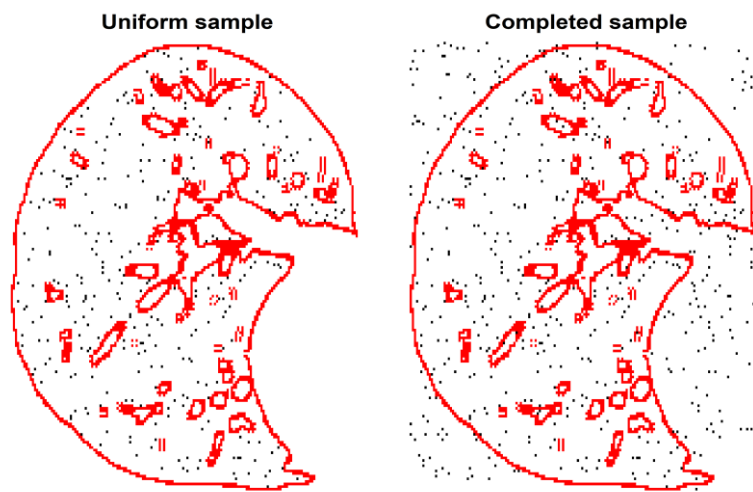
**3.2. Completion results**

The cuboid completion method required 2 sec of CPU-time. One must note that the symmetric mathematical transformation method used for completion is surjective because of the non-regularity of the border. The corresponding non-reversibility of the symmetric transformation hinders direct assessments of how well granularity distributions were conserved across borders. To overcome this

limitation, we demonstrate the relative conservation of granularity distributions during completion using uniform resampling of segmented parenchyma slices.

The Kulldorff spatial test [14] (performed with SaTscan [15] software) was used to assess the uniformity of granularity distributions. Fifty segmented parenchyma were randomly selected and uniformly sampled on a subgroup of voxels. Then, these uniformly sampled segmented parenchyma were completed. Finally, the Kulldorff binomial clustering test was applied on the uniform resampled completed parenchyma to assess modification on the dispersion from uniform distribution, without clusters, to another one.

The completion method does not create significant clusters for the vast majority of parenchyma images (only 2/50 were considered as including clusters) during the completion of a uniform sampled parenchyma. The P-values from Kulldorff tests for the sub-sample of 50 patients had a median of 0.4 with an interquartile  $[Q_{25\%}, Q_{75\%}]$  of  $[0.16, 0.53]$ , indicating absence of statistically-significant voxel clusters. A simulated completion example of a sampled parenchyma is shown in figure 3.



**Figure 3:** Transformation Strategy, Overview of the general image transformation strategy. In red: voxels considered as on a border. In black: a uniform sample of voxels.

As concerns the completion of non-defined regions, either the neighboring regions were compact enough to support the density conservation hypothesis, or discontinuity rendered the hypothesis false. For example, consider a missing region similar to a hole (often identified as blood vessels); symmetric completion can modify distributions moving towards the center of the area via symmetry vector overlap. Another example is the point or peak shape position (i.e. an isolated “dot” or “peninsula” of lung parenchyma surrounded by space requiring completion), for which the distribution is repeated like “orange slices” until completion.

Similarity index which compare voxels by voxels or grey levels distribution on grid could not be apply because the method complete non-existing data. Moreover the completed space is very varied in shape render assessment of the completion method difficult. The definition space of the original data are not equivalent to the transformed one leading to an impossibility to compare them in spatial distribution.

However, overall voxel distribution between completed data and not completed ones are similar. For that purpose, the sum of the absolute difference density histogram is computed showing a slice difference with a median of 0.05 and an interquartile  $[Q_{25\%}, Q_{75\%}]$  of  $[0.03, 0.07]$ , based on the sub-sample. Some examples of the distribution conservation are presented in the supplementary files.

These results demonstrate in average a relative conservation in distribution which couldn't be shown using similarity index. In addition Kulldorff tests repartition shown a conservation of the uniform distribution which is in interest for further analysis.

In addition, completed regions with based on non-smooth border concern a small portion of the overall non-defined space. Segmented lung parenchyma have a regular border almost everywhere. We were not able to demonstrate that the symmetric method preserved the spatial distributions, but given the simulation results, this method did not create new patterns on resampled uniform completed cuboids.

### 3.3. Discussion

In this paper, we present a method for segmenting parenchyma tissue from partial lung imaging data, and then constructing comparable cuboids for the purposes of comparing parenchyma granularity or texture between images. The resulting program is publically available at <https://github.com/YannCabon/ChymaSeg>, and represents our solution to two general problems: 1) the unavailability of segmentation possibilities for partial images and 2) the non-existence of 3 dimensional cuboid completion algorithms.

The reader and potential program user should be aware of certain limits associated with this program. First of all, we implement only basic thresholding and not more complicated techniques such as watershedding. These methods are quite similar, the main difference being that watershedding is used to specifically distinguish adjacent regions below the threshold, whereas binary thresholds cannot do this. However, regrouping the plethora of subregions detected by watershedding results in the inclusion of non-parenchyma tissues. In contrast, basic thresholding is conservative. We preferred to sacrifice some parenchyma rather than accept an increased risk of including extreme values not corresponding to the region of interest (as was often the case with watershedding). We also considered more complex techniques, such as watershed region calculations (a topographic technique which identifies concave regions [16]) or optimization problems [17–20]. Due to the dimension and position of our data, these methods are impracticable, especially when considering flexible automatic software. Second, some judgment is required of the potential user as concerns threshold settings. Our default threshold for parenchyma segmentation is -400HU, as commonly defined in the medical imaging literature [21]. However, lung parenchyma thresholds can be fuzzy (i.e. the parenchyma can blur into surrounding structures), especially along the borders. If the threshold used is too restrictive, the wall thickness between alveoli can exclude some parenchyma from the segmentation. The initial threshold value has to be low enough to make the distinction between the left and the right side of the parenchyma without ignoring peripheral zones. In case of non-identification of the separation between lungs, we consider that the binary threshold used was not restrictive enough. The solution proposed is to downgrade the threshold until existence of separation. The value of 10HU for downgrading was justified by computing time-reduction and can be adjusted if necessary.

Finally, the reader must use some judgment to make sure that the trachea is correctly segmented. During this step, threshold values and dilatation rays can be adjusted until optimal segmentation is achieved. This requires some knowledge of lung anatomy.

### 4. Conclusion and Future plans

We developed a simple segmentation algorithm in order to extract lung parenchyma from CT scan thoracic slices using common techniques used in the segmentation domain. The proposed software provides output in .csv format in order to facilitate compatibility with other software.

We demonstrated a fast and efficient method to segment the lung parenchyma from partial (or whole) CT scan images. Moreover, the method can segment lung parenchyma without unnecessary information such as the trachea, using an adaptive threshold-based segmentation.

This program, via cuboid completion, also renders segmented data comparable, which should facilitate future studies involving voxel granularity.

As concerns future perspectives for ChymaSeg, this first version of the software is a working version. Further improvements will include code optimization for improving computing time and discovering criteria-method combinations that enable automatic segmentation of parenchyma and the trachea. For example, though simple attenuation thresholds prove less than optimal, perhaps parenchyma texture thresholds or adaptation of watershedding techniques to this context may be of more promise. Distributions resulting from the completion method will also be further evaluated.

# Bibliographie:

- [1] E. Hammond, C. Sloan, J.D. Newell, J.P. Sieren, M. Saylor, C. Vidal, S. Hogue, F. De Stefano, A. Sieren, E.A. Hoffman, J.C. Sieren, Comparison of Low and Ultra-Low Dose Computed Tomography Protocols For Quantitative Lung and Airway Assessment, *Med. Phys.* (2017). doi:10.1002/mp.12436.
- [2] S.P. Bhatt, S. Bodduluri, E.A. Hoffman, J.D. Newell, J.C. Sieren, M.T. Dransfield, J.M. Reinhardt, Computed Tomography Measure of Lung at Risk and Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 196 (2017) 569–576. doi:10.1164/rccm.201701-0050OC.
- [3] C.J. Galbán, M.K. Han, J.L. Boes, K.A. Chughtai, C.R. Meyer, T.D. Johnson, S. Galbán, A. Rehemtulla, E.A. Kazerooni, F.J. Martinez, B.D. Ross, Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression, *Nat. Med.* 18 (2012) 1711–1715. doi:10.1038/nm.2971.
- [4] S. Bodduluri, J.D. Newell, E.A. Hoffman, J.M. Reinhardt, Registration-based lung mechanical analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using a supervised machine learning framework, *Acad. Radiol.* 20 (2013) 527–536. doi:10.1016/j.acra.2013.01.019.
- [5] A. Mansoor, U. Bagci, B. Foster, Z. Xu, G.Z. Papadakis, L.R. Folio, J.K. Udupa, D.J. Mollura, Segmentation and Image Analysis of Abnormal Lungs at CT: Current Approaches, Challenges, and Future Trends, *RadioGraphics.* 35 (2015) 1056–1076. doi:10.1148/rg.2015140232.
- [6] J.K. Leader, B. Zheng, R.M. Rogers, F.C. Sciurba, A. Perez, B.E. Chapman, S. Patel, C.R. Fuhrman, D. Gur, Automated lung segmentation in X-ray computed tomography, *Acad. Radiol.* 10 (2003) 1224–1236. doi:10.1016/S1076-6332(03)00380-5.
- [7] L. Salvolini, E. Bichi Secchi, L. Costarelli, M. De Nicola, Clinical applications of 2D and 3D CT imaging of the airways — a review, *Eur. J. Radiol.* 34 (2000) 9–25. doi:10.1016/S0720-048X(00)00155-8.
- [8] J. Tschirren, E.A. Hoffman, G. McLennan, M. Sonka, Intrathoracic airway trees: segmentation and airway morphology analysis from low-dose CT scans, *IEEE Trans. Med. Imaging.* 24 (2005) 1529–1539. doi:10.1109/TMI.2005.857654.
- [9] VV: the 4D viewer : I Do Imaging, (n.d.). <https://idoimaging.com/programs/43> (accessed July 4, 2017).
- [10] ITK - Segmentation & Registration Toolkit, (n.d.). <https://itk.org/> (accessed July 4, 2017).
- [11] VTK - The Visualization Toolkit, (n.d.). <http://www.vtk.org/> (accessed July 4, 2017).
- [12] J. Heuberger, A. Geissbuhler, H. Muller, Lung CT segmentation for image retrieval using the Insight Toolkit (ITK), *Med. Imaging Telemed.* 30 (2005). <https://pdfs.semanticscholar.org/d75f/ccda7a97472c94d8ab4fbbf02b525b1dcd32.pdf> (accessed July 4, 2017).
- [13] CMake, (n.d.). <https://cmake.org/> (accessed July 4, 2017).
- [14] M. Kulldorff, N. Nagarwalla, Spatial disease clusters: detection and inference, *Stat. Med.* 14 (1995) 799–810.
- [15] SaTScan - Software for the spatial, temporal, and space-time scan statistics, (n.d.). <https://www.satscan.org/> (accessed July 13, 2017).
- [16] F. Meyer, Morphological segmentation revisited, in: *Space Struct. Randomness*, Springer, New York, NY, 2005: pp. 315–347. doi:10.1007/0-387-29115-6\_13.
- [17] C. Vinhais, A. Campilho, Lung Parenchyma Segmentation from CT Images Based on Material Decomposition, in: *Image Anal. Recognit.*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2006: pp. 624–635. doi:10.1007/11867661\_56.
- [18] E.M. van Rikxoort, B. de Hoop, M.A. Viergever, M. Prokop, B. van Ginneken, Automatic lung segmentation from thoracic computed tomography scans using a hybrid approach with error detection, *Med. Phys.* 36 (2009) 2934–2947. doi:10.1118/1.3147146.

- [19] S. Luo, Q. Hu, X. He, J. Li, J.S. Jin, M. Park, Automatic liver parenchyma segmentation from abdominal CT images using support vector machines, in: 2009 ICME Int. Conf. Complex Med. Eng., 2009: pp. 1–5. doi:10.1109/ICCME.2009.4906625.
- [20] X. Liao, J. Zhao, C. Jiao, L. Lei, Y. Qiang, Q. Cui, A Segmentation Method for Lung Parenchyma Image Sequences Based on Superpixels and a Self-Generating Neural Forest, PLoS ONE. 11 (2016). doi:10.1371/journal.pone.0160556.
- [21] J. Collins, E.J. Stern, Chest Radiology: The Essentials, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

**Ethics approval and consent to participate**

The data used were generated by the SCANN'AIR project (clinicaltrials.gov NCT03102749) which was evaluated by an independent ethics committee ["Comité de Protection des personnes Sud-Méditerranée III" (register: 2011-A01396-35)] and for which patients provided informed consent in accordance with French law.

**Consent for publication**

Not applicable.

**Availability of data and material**

The datasets analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Funding**

This research was supported by the grant AOI GCS MERRI n°8836 obtained from the Montpellier-Nîmes hospital for the SCANN'AIR data set and by the grant ANRT CIFRE n°2014/1025 which funded the PHD studies of Yann Cabon.

**Authors' contributions**

YC and NM developed the methodology and the software. GM, IV, SB and AB provided the data. SB and AB assessed the segmentation method. CS was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

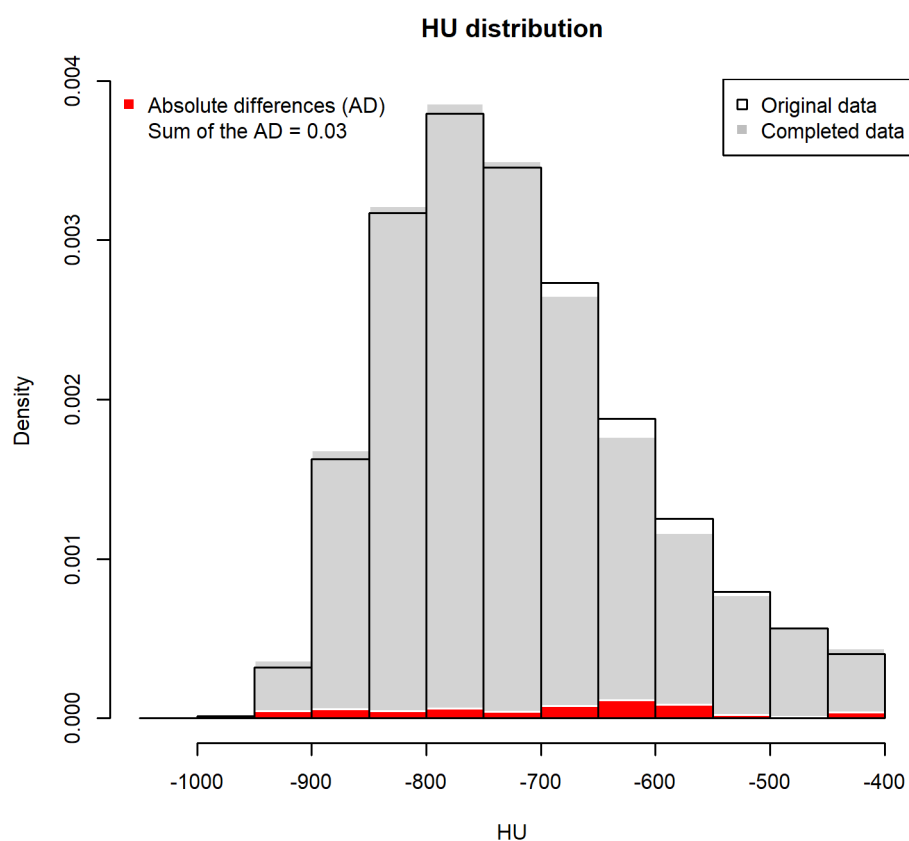
**Acknowledgements**

Not Applicable

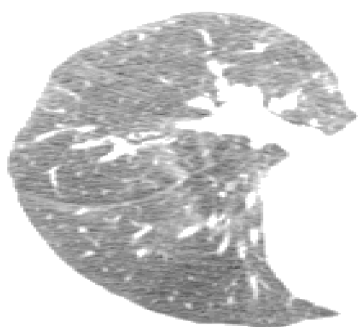
Supplementary files:

Following figures represent the voxels density distribution of the segmented parenchyma before and after completion method. Four different left parenchyma are provided and randomly chosen from the patients included on the SCANN'AIR study.

In addition the absolute difference and its sum is also presented in order to show the distribution changes.



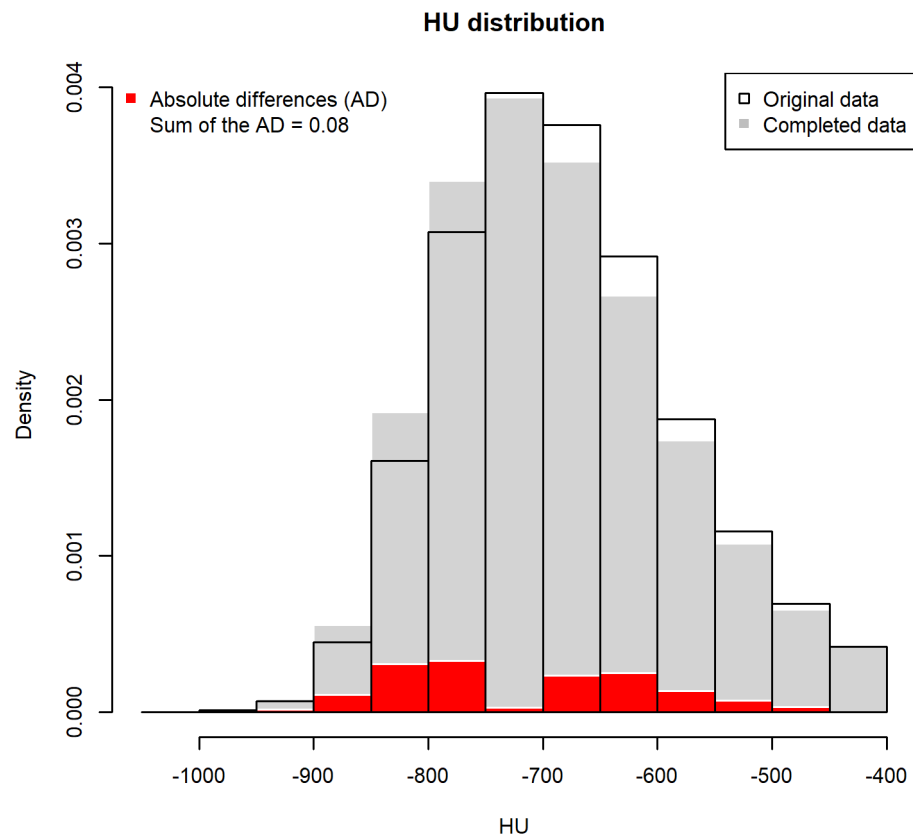
**Original data**



**Completed data**



1<sup>st</sup> sample: The absolute difference is 0.03 showing a slight difference between voxel density before and after completion. We can observe that patterns are extended beyond the border and complete the empty cuboid space.



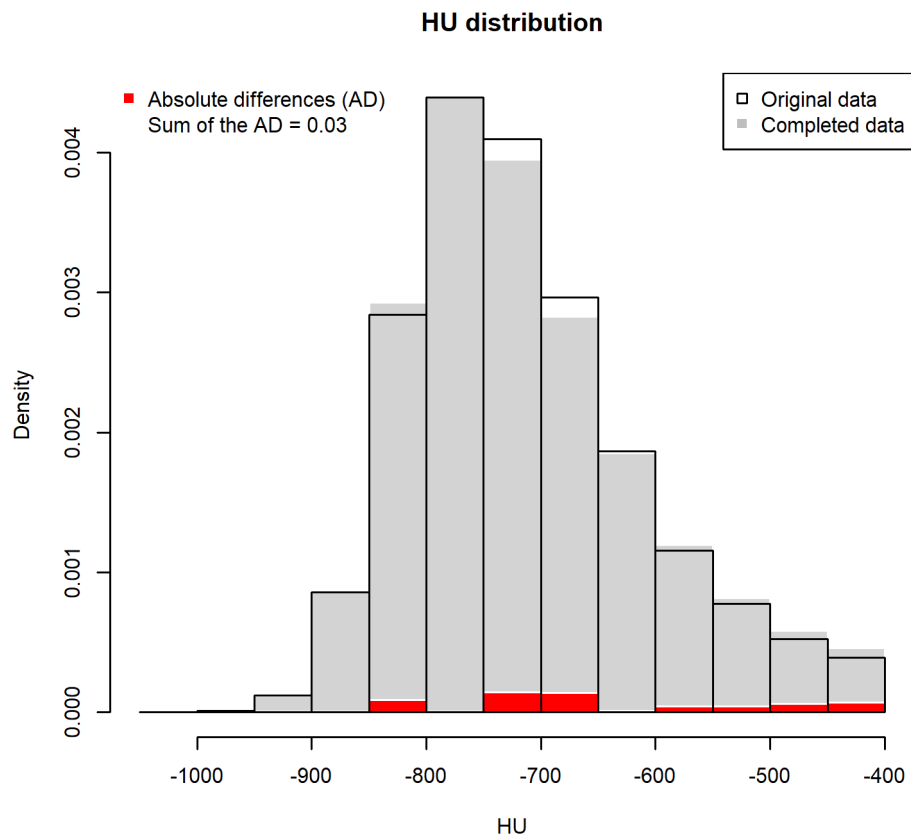
**Original data**



**Completed data**



2<sup>nd</sup> sample: The absolute difference is 0.08 showing a difference between voxel density before and after completion. The patterns are extended beyond the border and complete the empty cuboid space.



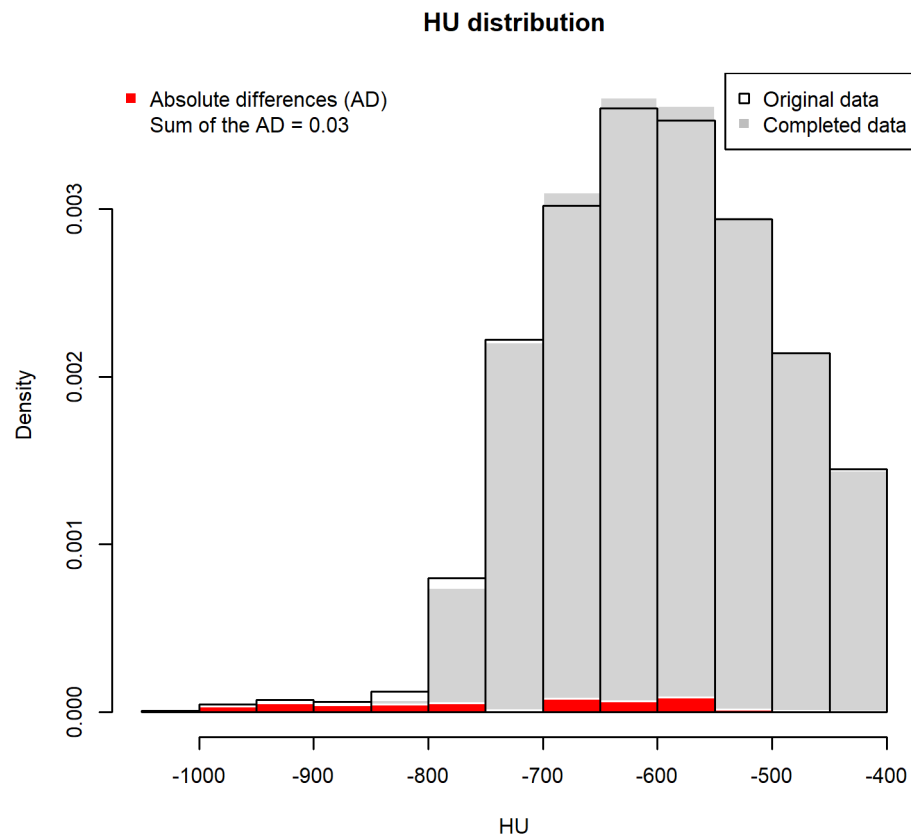
**Original data**



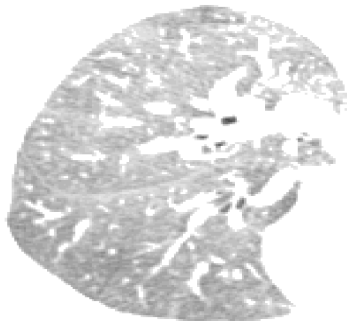
**Completed data**



3<sup>rd</sup> sample: The absolute difference is 0.03 showing slight a difference between voxel density before and after completion. Even on the concave empty space, like the one formed by the diaphragm, patterns are extended beyond the border.



**Original data**



**Completed data**



4<sup>th</sup> sample: The absolute difference is 0.03 showing slight a difference between voxel density before and after completion. A limit of the method is presented here, especially for airway tree (black regions) which are extended. However, the volume of these regions stay minor compared to the volume of the frame and the density is unchanged.

### 1.2.5 Résumé et discussion de l'article

L'obstruction des bronches induite par une bronchoconstriction crée des zones d'air non expiré. Les conséquences de cette obstruction peuvent être identifiées au scanner par la présence de zones à faible densité dans le parenchyme pulmonaire. Pour rappel, le scanner est un outil mesurant la densité d'un objet en trois dimensions.

L'article précédent fournit des solutions pour analyser les données issues de l'étude SCANN'AIR. Lors de cette étude, les sujets inclus ont subi un test de réactivité bronchique à la méthacholine. Ce test permet de quantifier la sensibilité de leurs bronches. En classifiant les scanner des différents sujets, on souhaite étudier la diversité des réactions suite à une bronchoconstriction sur les données d'imagerie.

En l'absence de solution permettant d'extraire le parenchyme pulmonaire de coupes de scanners, nous avons développé un outil de segmentation basé sur les méthodes classiques de segmentation du poumon. En utilisant un filtre binaire à -400 HU et un algorithme basé sur un système d'érosion et de dilatation, nous avons extrait de manière indépendante les parenchyms des poumons de chaque sujet. La trachée ainsi que les bronches de gros calibres sont ensuite retirés sur chaque coupe de parenchyme afin de ne concerner que le tissu intervenant dans les échanges gazeux : le parenchyme pulmonaire.

Les données issues de cette segmentation ne sont pas comparables, or dans la suite de ce travail, nous nous intéressons à la répartition des zones de faible densité dans le poumon, que nous développerons dans la problématique ci-après et dans le chapitre 2. Afin de pouvoir comparer chaque scanner, une normalisation est nécessaire. Cependant, l'espace de définition de chaque parenchyme n'est pas commun. Il est de plus impossible d'effectuer un appariement entre les parenchyms par manque de similarité entre les données.

Pour outrepasser l'ensemble de ces difficultés, nous avons développé une méthode de complétion du parenchyme dans un hyper-cube. L'ensemble des parenchyms ainsi transformés est donc défini dans un espace commun, l'hyper-cube, de taille variable, pour lequel la bordure (principale limite du modèle) est explicite.

La complétion s'effectue par une opération de symétrie axiale par rapport à la bordure.

La méthode de segmentation développée permet d'extraire le parenchyme pulmonaire par une approche de segmentations successives, basée sur la description anatomique du poumon. Cette méthode s'appuie sur des méthodes couramment utilisées en segmentation du poumon. A notre connaissance, il n'existe aucun programme disponible actuellement permettant de répondre à une problématique de segmentation de parenchyme pulmonaire sur le jeu de données à notre disposition.

La différence entre notre méthode et les méthodes de segmentation de poumon existantes réside dans l'absence de maximisation du volume pulmonaire. En effet, les méthodes classiques [37–42] de segmentation de poumon peuvent inclure le vaisseau sanguin, une partie de la plèvre ou encore la trachée. Or, tous ces éléments sont des biais potentiels à l'exploration des tissus parenchymateux. C'est pour cela que nous avons décidé de ne pas chercher à maximiser le volume de poumon inclus et de respecter strictement la définition clinique du parenchyme. La méthode ne retire que les plus gros éléments, sources de biais dans l'exploration de la répartition des éléments à faibles densités. Les bronches et les vaisseaux sanguins de gros diamètre sont ainsi éliminés, tout comme certaines zones de tissus.

Le risque encouru est d'être trop restrictif lors de la segmentation et d'écarter une part du volume pulmonaire. Une relecture et une adaptation du seuil de segmentation ont été nécessaires par l'équipe

médicale afin de s'assurer de la bonne segmentation de nos images. C'est donc une méthode semi-automatique avec relecture. Une automatisation complète de la segmentation aurait été très complexe du fait de l'absence de frontière claire entre le tissu pulmonaire et des organes qui le jouxtent.

### 1.3 PROBLEMATIQUE

#### 1.3.1 Introduction à la problématique

L'hypothèse de travail est la suivante : comme présenté par Venegas et al. [13], le trappage aérien est un phénomène spatial pouvant apparaître de manière différente en fonction de la localisation de l'obstruction.

L'obstruction interviendrait potentiellement à des niveaux différents dans l'arbre bronchique, correspondant à des sensibilités différentes de certains sujets, en particulier lorsque l'obstruction est liée à un stimulus du muscle lisse bronchique.

L'objectif est à la fois fonctionnel et clinique : existe-t-il différents profils de réaction associés à la bronchoconstriction provoquée du muscle lisse ? Si oui, peut-on les associer à des caractéristiques cliniques ?

#### 1.3.2 Rationnel de l'hypothèse

Comme précisé dans le §1.1.3, l'obstruction des bronches entraîne l'apparition de trappage aérien expiratoire dans les alvéoles pulmonaires. Il est possible de simuler une obstruction par nébulisation de méthacholine. Cette stimulation permet d'évaluer uniquement la réponse des bronches à une contraction du muscle lisse, conditionnellement à l'inflammation préexistante chez chaque sujet. Aucune inflammation ni obstruction par mucus n'est donc induite à court terme [43].

L'observation du trappage aérien, conséquence de l'obstruction des bronches, peut s'effectuer au scanner comme développé décrit dans le §1.2.1.

On suppose que le niveau, l'intensité et la localisation de l'obstruction induisent du trappage dans des zones conditionnellement à la dose de méthacholine nébulisée au patient.

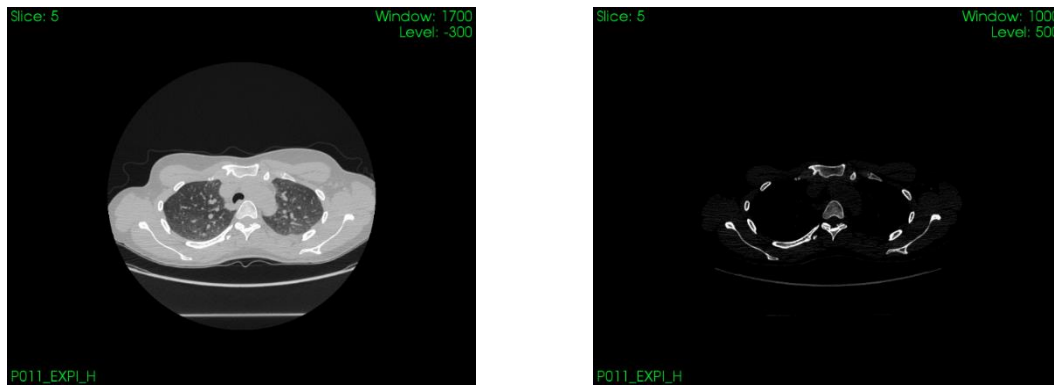
Venegas et al. [13] développent plusieurs hypothèses quant à la répartition du trappage dans l'espace. L'exploration des profils de réactions bronchiques est guidée par une question : l'obstruction des bronches entraînerait-elle une réduction des bronches terminales et donc un trappage uniforme dans le poumon, ou bien la réduction localisée de la lumière bronchique entraînerait-elle un trappage en cluster sur l'ensemble des branches filles de l'arbre bronchique ?

Une solution pour confirmer ou non les hypothèses de Venegas est de tester si la répartition du trappage est uniforme ou non.

De plus, la modélisation permettra une caractérisation clinique des patients ayant les différents profils de trappage.

#### 1.3.3 Application à l'étude SCANN'AIR

Pour répondre à ces questions, nous nous sommes basés sur les données de l'étude SCANN'AIR. Dans cette étude chaque sujet est caractérisé par des données de grande dimension, en l'occurrence une suite de voxels (cf. §1.2.2). Il est aussi à noter que l'étude est une expérience clinique longitudinale, fonction du nombre de doses de méthacholine nébulisée.



*Figure 5 Window et Level sur une image de scanner*

*(À gauche les niveaux de gris sont calibrés pour observer le poumon, à droite pour observer les os)*

La caractérisation de l'asthme au scanner s'effectue de plusieurs manières : en quantifiant la quantité de voxels de basse intensité, en estimant la répartition de la densité des voxels dans le poumon et enfin en étudiant leur répartition. Etudier le lien entre le trappage et l'obstruction des bronches en 3 dimensions est très complexe à mettre en place, étant donné la petite taille des éléments étudiés. Des outils de reconstruction de l'arbre bronchique existent mais ne sont pas applicables dans le cadre de coupes thoraciques, le volume pulmonaire complet étant requis pour l'extraire.

Les méthodes de quantification se basent généralement sur l'étude de l'ensemble des voxels compris entre -900 HU et -850 HU.

Une seconde méthode de caractérisation de la densité consiste à l'analyse de la densité moyenne des voxels. C'est une analyse plus globale de l'image, qui se calcule comme suit : le ratio de la moyenne des voxels à l'expiration sur celle à l'inspiration. Ce critère est appelé E/I MLD (Expiration/Inspiration Mean Lung Density). L'ensemble de ces critères cliniques permet de distinguer l'asthme sévère de l'asthme léger mais aussi de décrire les phénotypes d'asthme et de BPCO [28, 30, 31].

Deux autres critères sont intéressants à utiliser, Skewness et Kurtosis. Ces derniers caractérisent la distribution des voxels dans le poumon, à travers l'estimation d'un coefficient d'aplatissement et de la forme symétrique de l'histogramme de distribution des densités pulmonaires. Ils ont notamment été utilisés dans l'analyse de maladies rares, et ont permis d'évaluer l'évolution de l'état du poumon chez des patients atteints de BPCO [16, 32].

Enfin, l'étude de la répartition des voxels a été mise en place lors du travail précédent réalisé par le Dr Gregory Marin [1], et est basée sur un modèle de dimension fractale. C'est un modèle qui étudie la répartition des voxels de faible intensité en les résumant par un critère de répartition dans l'espace.

Cette dernière méthode semble la plus pertinente dans l'étude du trappage aérien. En effet, le trappage est un phénomène spatial dont la diversité des profils peut être difficilement résumée à un critère de quantification.

### 1.2.2 L'étude SCANN'AIR

Les données utilisées pour cette thèse ont été acquises durant le doctorat de Gregory Marin [1] lors d'une étude nommée SCANN'AIR [33]. C'est un projet de recherche clinique prospectif financé sur appel d'offre interne Nîmes-Montpellier. Cette étude observationnelle a regroupé 35 sujets asthmatiques sans emphysème, qui ont subi un test d'hyper réactivité bronchique à la méthacholine, combiné à un scanner des voies aériennes à l'expiration. Cette étude ne prend en compte que des

L'évaluation de la répartition du trappage aérien requiert l'étude de l'obstruction de l'arbre bronchique. Or il est impossible de reconstruire l'arbre bronchique avec les données de l'étude SCANN'AIR.

L'étude des profils de trappage se base sur l'étude de la distribution spatiale des voxels représentatifs du trappage par analyse des images scanner disponibles.

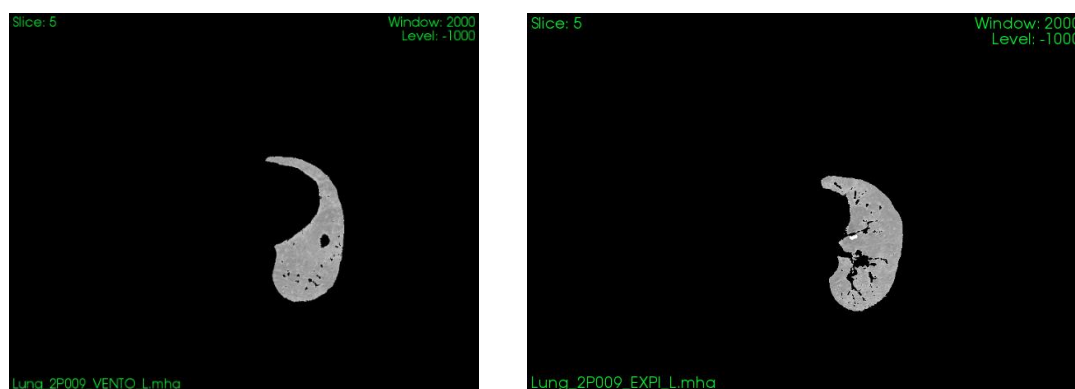
Nous ne nous intéressons pas aux problématiques liées à la quantification de certaines classes de voxels ni à la densité de répartition des voxels dans le poumon. Ces dernières sont déjà largement étudiées et ne sont pas liées à notre objectif d'exploration des profils de trappage dans le parenchyme pulmonaire

Dans le contexte d'analyse d'image, nous nous trouvons confrontés à des problématiques de type reproductibilité et recalage.

Une première difficulté est la diversité des profils d'apparition du trappage (reproductibilité des données). La localisation de l'expression de la maladie est unique à chaque sujet (i.e. le trappage aérien peut apparaître à des endroits différents selon les sujets, alors que l'information est la même : il existe du trappage). La modélisation ne doit alors pas tenir compte de la localisation du phénomène de trappage mais plutôt de son intensité, de son étendue et de son évolution en fonction de la dose de méthacholine reçue. Le modèle doit donc être non orienté : s'intéresser à des répartitions plutôt qu'à des positions.

Une seconde difficulté est liée à la diversité des formes des parenchymes (recalage). En plus d'être non orienté, le modèle doit tenir compte de la diversité des formes de parenchymes. Deux types de variations existent : inter et intra-sujets. Les variations inter-sujets sont dues aux variations anatomiques entre les sujets. On note une grande diversité dans les formes et les volumes des parenchymes entre les sujets. Les variations intra-sujets sont explicables par les variations de prises de vue au cours de l'étude, ou bien sont dues aux variations personnelles (difficulté à expirer, état du sujet etc.).

Des corrections doivent être effectuées pour rendre les scanners comparables : les méthodes de recalage. Les méthodes basiques consistent à effectuer des translations ou des rotations de l'image prise afin de les superposer. Cette méthode de recalage basée sur des isomorphismes concerne les formes, cependant la nature de nos données nous rend l'application très difficile. En effet, les coupes de scanners ne sont pas systématiquement superposables (cf. Figure 13 ci-dessous).



*Figure 13 5ieme coupe d'une même patiente à deux doses (expiration et ventoline)*

#### 1.3.4 Exigences méthodologiques

La méthode de comparaison doit être robuste à la dimension, et être le moins sensible possible au nombre et au volume de données. Ensuite, la méthodologie doit être non sensible à l'espace de définition, les poumons ayant des formes très diverses. Enfin, elle doit pouvoir prendre en compte le caractère longitudinal des données.

Durant la suite de ce manuscrit, nous allons explorer les différentes méthodes permettant d'analyser et de comparer ce type d'image. Nous nous attacherons à trouver une méthode de comparaison qui permette de réduire la dimension des données. La méthode de caractérisation doit être indépendante des coordonnées dans l'image. Elle doit uniquement se concentrer sur les variations de texture de l'image pour prendre en compte la non-comparabilité des scanners voxels à voxels.

### 2.1 INTRODUCTION A L'ANALYSE D'IMAGES

La problématique de ce travail s'inscrit dans une logique d'analyse d'images. De nombreuses solutions existent permettant de traiter et d'extraire de l'information d'une image. Associées à des transformations mathématiques et/ou statistiques, elles permettent d'identifier, de reconnaître ou encore de reconstruire des éléments de celle-ci.

L'analyse d'image est un pan de la science actuellement en plein bouleversement. Du fait de l'amélioration des techniques d'acquisitions, de la performance et de la miniaturisation des capteurs, la qualité et la quantité d'informations recueillies dans une image ne cessent de progresser. L'utilisation de ces données est un phénomène d'actualité. Cela s'observe à travers l'explosion de la réalité augmentée, grâce à la superposition d'éléments numériques à l'observé, via par exemple de la reconnaissance de contour combiné à de la géolocalisation [44]. Le traitement d'image permet aujourd'hui de reconstruire un environnement 3D à partir de la superposition de plusieurs images 2D. Il est également possible d'améliorer la qualité de l'image en multipliant des sources d'observations (les télescopes au Pérou, les smartphones de dernière génération avec deux objectifs, etc...). Ces méthodes nécessitent de pouvoir recalculer et comparer les images acquises.

Cependant dans la plupart des cas, l'image est utilisée à des fins de détection, par exemple pour la problématique du véhicule autonome (Tesla, Google, Renault-Nissan, ...), la reconnaissance d'objet, ou encore la lecture automatique (ex. l'application Google traduction qui à partir d'une image reconnaît et traduit le texte). Les technologies les plus performantes pour ce type d'usage étant à ce jour de type Deep Learning ou classifications SVM (Support Vector Machine).

Les technologies développées actuellement dans l'analyse d'image ne correspondent pas exactement à la problématique de ce travail. En effet, ces approches identifient des formes ou des groupes d'observations similaires dans une image complète, ou encore des variations dans un environnement fixe, par exemple le tracking de cils, d'objets ou d'étoiles. Dans ce cadre, l'image est définie et fixe, le scientifique cherche un élément modifié dans l'image.

Dans notre cas, les images sont de forme variable, prises dans une même région mais pas nécessairement superposables. Nous sommes dans un espace non comparable, dans lequel nous cherchons à associer des variations semblables.

De multiples approches ont été étudiées afin d'obtenir un modèle permettant de représenter la problématique. Ce chapitre présente une définition mathématique des données, suivie par une revue des méthodes d'analyse d'images couramment employées. Ensuite les différents modèles statistiques investigués sont abordés. Pour finir, la méthodologie développée est présentée puis discutée. Les méthodes citées sont des méthodes a priori pertinentes dans l'exploration des voies aériennes mais non applicables à notre jeu de données à cause de sa spécificité. Ces méthodes nous ont cependant aidés dans le développement de notre propre méthodologie.

### 2.2 DEFINITION MATHEMATIQUE DES DONNEES

Les données issues de la segmentation du parenchyme pulmonaire sont deux images, l'une contenant le parenchyme droit et l'autre le gauche. Ces deux images sont disponibles pour les coupes apicales et basales pulmonaires, à chaque étape de l'étude clinique : expiration, sérum physiologique, différentes doses de méthacholine jusqu'à la dose faisant chuter de 20% le VEMS (PD20) du sujet. Une dernière image correspondant à la prise de Ventoline.

Chaque sujet a donc une image de scanner par sections (Haute et Basse) sur lesquels est employée la méthode de segmentation (§1.2.3) permettant d'obtenir les 2 parenchymes (Gauche et Droit). Elles sont acquises pour au maximum 12 doses.

Il existe donc 4 images de parenchymes correspondant aux scanners acquis durant l'expiration (dose 1) et 4 lors de la nébulisation du sérum physiologique (dose 2). Deux jeux de 4 images correspondent aux scanners acquis lors de la PD20 et après l'inhalation de ventoline. Plusieurs autres images peuvent être acquises, correspondant au nombre nécessaire d'inhalation de méthacholine amenant à une chute de 20% du VEMS.

Nous avons dans notre étude un total de 1168 images en 3 dimensions. Ce nombre dépend de la quantité d'images acquises durant l'étude au cours du test à la méthacholine. Pour rappel, la résolution du scanner utilisé durant l'étude est de 512 x 512 x 10. Les parenchymes issus des scanner segmentés sont donc plus petits mais restent de taille conséquente, ils sont inscrits dans un pavé de résolution moyenne 133 x 165 x 10 pour en moyenne 117 554 voxels par parenchyme.

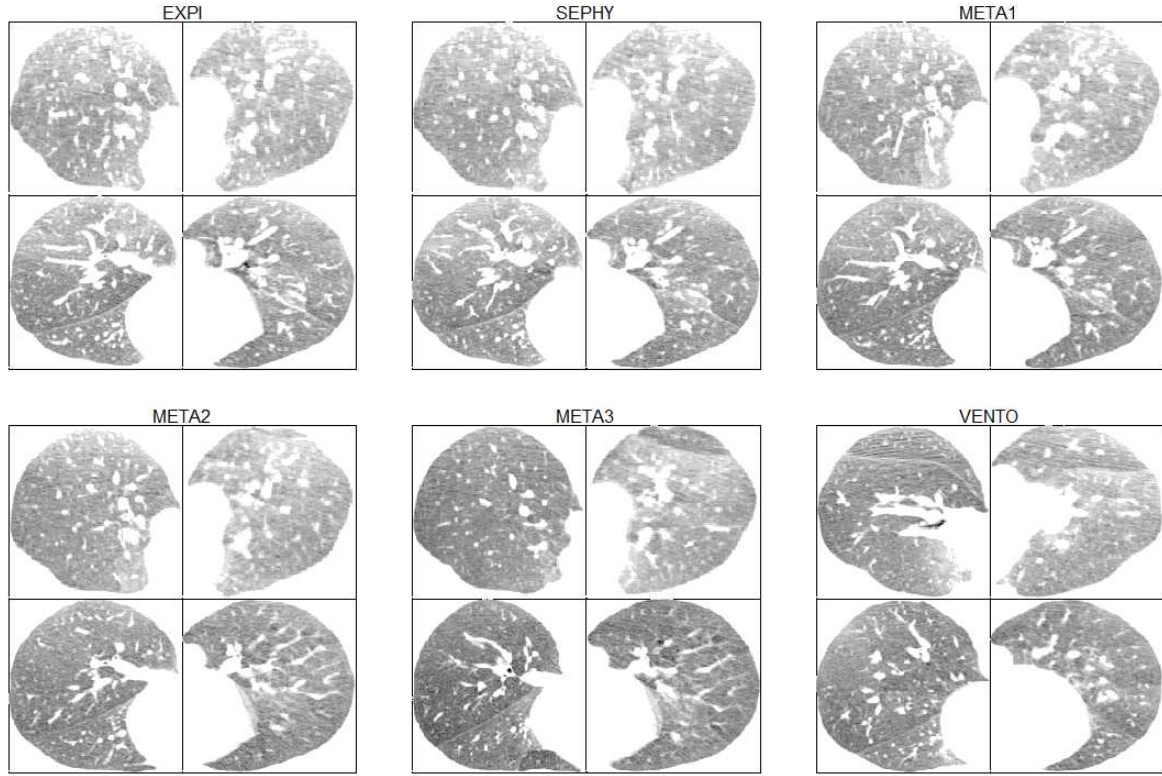
Comme développé plus haut, chaque sujet  $p$  ( $p \in [1, \dots, P]$ ) passe au travers d'un nombre différent d'étapes durant l'étude (cf. Figure 8 Phases de l'étude SCANN'AIR, §1.2.2, page 17). Un exemple est fourni en Figure 14, ci-dessous. Chaque sujet  $p$  possède un scanner pour  $j$  doses ordonnées,  $j \in [1, \dots, J_p]$ , tels que les doses sont ordonnées de manière croissante ( $j = 1$  correspond à l'expiration alors que  $j = J_p$  correspond à la dernière image du sujet  $p$  : la ventoline.  $J_p - 1$  correspond à la PD20, pouvant être variable entre chaque sujets. Pour l'étude, nous nous limiterons à l'analyse des doses suivantes :

- sérum physiologique (SEPHY)
- méthacholine correspondant à la PD20 (PD20)
- ventoline (VENTO).

Chaque image de nos  $P$  sujets est définie par le côté  $c$  du parenchyme segmenté, la section  $s$  et la dose  $d$  reçue. L'image est donc définie dans un espace de définition  $\mathcal{C}_{p,s,c,d}$ . Cet espace est discret, composé de voxels et inclus dans le pavé maximal  $\mathcal{P}_{p,s,c,d}$ . Il est important de noter qu'une part de ce pavé maximal est non définie, correspondant à tout ce qui n'est pas le parenchyme.

$$\mathcal{C}_{p,s,c,d} \subset (\mathcal{P}_{p,s,c,d} = \{1, \dots, l_{i,s,c,d}\} \times \{1, \dots, L_{i,s,c,d}\} \times \{1, \dots, 10\}),$$

tel que  $l_{i,s,c,d}$  est la longueur maximale observée sur le parenchyme segmenté et  $L_{i,s,c,d}$  la largeur maximale correspondante. Pour rappel, les tranches de scanner obtenues dans cette étude sont de hauteur 10 voxels. Afin de simplifier les notations, nous considérerons un ensemble d'image  $\mathcal{P}_i$  issues de l'ensemble des images de l'étude choisies parmi les  $p, s, c$  et  $d$ . Une illustration des ensembles est donnée en Figure 15, ci-dessous.



*Figure 14 Evolution des parenchymes d'une patiente à la 5ième tranche au cours de l'étude.  
La dose maximale associée à la PD20 est la dose  $J_{11}=5$ , soit la META3.*

Le jeu de données est de taille  $N$ . C'est un ensemble  $\mathcal{P}_i, i \in [1, \dots, N]$  de pavé  $\{1, \dots, l_i\} \times \{1, \dots, L_i\} \times \{1, \dots, 10\}$ . On définit alors la suite de valeurs du scanner  $X_i$  comme la suite de valeurs appartenant à  $\mathcal{C}_i$  correspondant aux mesures de densité prises sur la grille en 3 dimensions de  $\mathcal{P}_i$  représentant le parenchyme segmenté. A chaque élément de  $X_i$  est associé une suite de valeurs  $x_i$  correspondant à un voxel appartenant au parenchyme. Chaque élément  $x_i$  de  $X_i$  est identifié en trois dimensions par  $x_i(a, b, c)$  correspondant à la mesure faite dans le voxel  $\{a, b, c\}$  tel que  $a \in \{1, \dots, l_{i,s,c,d}\}, b \in \{1, \dots, L_{i,s,c,d}\}$  et  $c \in \{1, \dots, 10\}$ .

On peut donc caractériser nos données comme une suite de valeurs  $X_i$  incluses dans  $\mathbb{Z}$  correspondant à un espace de définition unique  $\mathcal{P}_i$ , non défini en tous points de l'espace. En effet, certains voxels peuvent ne pas avoir de mesure, à l'extérieur mais aussi à l'intérieur du poumon, étant été considérés comme autre chose que du tissu pulmonaire à l'étape de la segmentation. De plus, les bordures du parenchyme sont hachées et incluent des zones non définies.

Il est à noter que la dimension du pavé maximal contenant chaque parenchyme  $\mathcal{P}_i$  n'est pas la même pour tous les sujets. En effet, chaque parenchyme a une forme unique, et ils ne sont pas superposables entre les sujets (cf. §1.3.3). Il n'existe donc aucune fonction permettant de faire correspondre la valeur des voxels entre deux sujets  $i$  et  $j$ ,  $x_i(a, b, c) \neq x_j(a, b, c)$ .

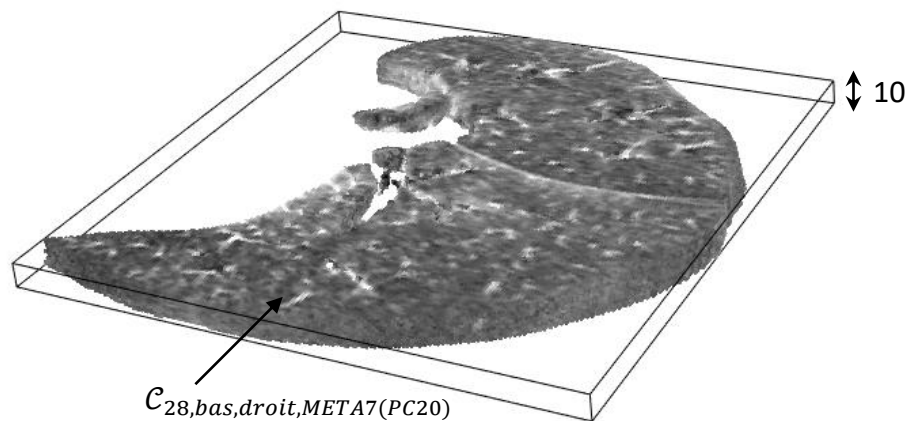


Figure 15  $P_{28,bas,droit,META7(PC20)}$

Les propriétés de cet espace ne sont pas appropriées pour les calculs, c'est un espace métrique discret dont l'espace de définition est non superposable et ne permet pas d'appliquer des méthodes classiques d'analyse de données.

L'objectif étant de comparer l'évolution de certaines classes de voxels, il est important que la méthode permettant cette caractérisation puisse passer outre les variations structurelles de nos données, problématique majeure dans leur comparaison. Un contexte favorable à l'analyse de ces images de parenchyme segmenté doit donc être développé.

## 2.3 OUTILS D'ANALYSE D'IMAGES

### 2.3.1 Comparaison des valeurs de voxels

Les modèles de type régression linéaire généralisés, permettant d'étudier les variations d'une variable à expliquer en fonction de covariables, ne sont pas applicables dans le cadre de nos données. Celles-ci sont en effet une suite de variables en grandes dimensions, corrélées dans l'espace.

Les modèles utilisés pour ce type de données sont de type géostatistique. Ils permettent de décrire des quantités distribuées spatialement ou spatio-temporellement. Ces modèles sont généralement utilisés pour prédire des valeurs en des endroits précis, non mesurés. Par exemple la pluviométrie entre deux stations de mesures météorologiques.

La géostatistique permet de répondre à certaines questions, comme à savoir si localement des données sont corrélées ou si l'intensité du processus varie en fonction de covariables. Des modèles spécifiques adaptés aux images existent ; ils utilisent des champs de Markov. Ces modèles permettent de caractériser des régions aux propriétés statistiques similaires [45]. Cela permettrait notamment de caractériser l'évolution des voxels en fonction de leur changement d'état. Une fois les changements d'état de chaque sujet observés, une comparaison des estimations serait alors possible et pourrait amener à obtenir des groupes de sujets similaires, dans lesquels nous pourrions étudier les profils de variations.

Il existe aussi des modèles semblables utilisés en écologie : les modèles de métapopulation. Ils permettent d'étudier des phénomènes de type migration, évolution de population, etc. avec des notions d'abri. Cela permettrait de représenter les mécanismes associés au trappage.

De manière générale, les données brutes ne peuvent être analysées par des modèles spatiaux adaptés à nos données. Un ensemble de transformations peut néanmoins être appliqué, permettant de les rendre comparables.

### 2.3.2 Recalage d'image

L'ensemble des modèles spatiaux précédents nécessite une définition locale commune pour permettre une comparaison inter ou intra-sujets. On caractérise une définition locale commune comme la possibilité d'obtenir, pour toute la population étudiée, la correspondance entre les voxels des scanners, aussi appelée co-registation. Cela équivaut à chercher une transformation géométrique permettant de passer d'une image à une autre. Autrement dit, on cherche à trouver une relation liant chaque voxel observé entre deux images décrivant la même localisation. Les deux images peuvent être celles d'un même sujet à des doses différentes, ou bien issues de sujets différents.

Les méthodes de recalage consistent à déformer deux images afin de les faire correspondre en utilisant des transformations mathématiques. Ces méthodes sont très utilisées en médecine dans l'analyse d'images cérébrales [46]. Elles nécessitent cependant soit un ensemble de points de référence identifiables, permettant de déterminer la transformation optimale pour recaler les deux images, soit le recoupement total des données. Concernant le cerveau, la boîte crânienne est tout à fait à même de remplir ce rôle, car elle est présente sur chaque image et de forme similaire chez chaque individu.

La transposition de ce genre de méthode au poumon pose de nombreux problèmes : en effet, les poumons de chaque sujet, et en particulier leurs parenchymes, sont de formes très variables. La position des os et des organes varie entre les sujets, tout du moins suffisamment pour rendre l'opération complexe. Il est néanmoins possible de comparer deux poumons d'un même sujet entre inspiration et expiration [47–49].

Les transformations appliquées aux images conduisent à une image commune moyenne. Au vu de la variété de formes du parenchyme segmenté entre les patients, le risque est d'obtenir une forme moyenne tellement déformée qu'elle ne soit plus représentative des données. Ces méthodes doivent donc être appliquées pour l'ensemble des images d'un même sujet.

Cependant, la correspondance n'est pas possible sur les données brutes, du fait du non recoupement des tranches de scanner disponibles. Pour rappel, la hauteur des tranches scannées est de 6.25 millimètres. Repositionner une patiente exactement à la même position est alors difficile, rendant impossible le chevauchement de l'ensemble des scanner acquis pour un même individu au cours de l'étude.

En l'absence de solution permettant de rendre les images de parenchyme comparables, il est important que la méthode puisse être indépendante de l'espace de définition de l'image. Ainsi, nous pouvons nous affranchir de la problématique liée au fait que les espaces de définitions de nos données soient de tailles différentes.

## 2.4 METHODE DE DETECTION ET D'APPRENTISSAGE

### 2.4.1 Prélude

Les outils de type classification permettent de répondre à des problématiques de détection dans des espaces divers en se concentrant sur l'évaluation de la relation entre les valeurs d'intérêt. En imagerie, la plupart de ces méthodes se basent sur des solutions d'apprentissage supervisé [50]. Ces méthodes se décomposent en deux étapes. D'abord, l'image est transformée afin de mettre en valeur la structure à identifier, puis on compare les informations de l'image modifiée avec celles contenues dans une base

de données dite base d'apprentissage. Cette base d'apprentissage, construite sur des cas déjà traités et validés, contient un ensemble de couples entrée-sortie suivant une loi fixe. Le but étant d'utiliser cette base pour déterminer une représentation de nos données en fonction de relations déjà établies, utilisant une fonction de prédiction. Une des techniques d'apprentissage les plus utilisées pour résoudre des problèmes de classification sont les machines à vecteur de support (« SVM »).

Les images acquises pendant l'étude SCANN'AIR sont originales et uniques car elles sont la représentation de l'état du parenchyme pulmonaire au cours d'une stimulation. Pour des raisons de comparabilité et de recalage, leur analyse est complexe, c'est pour cela que nous avons développé une méthodologie spécifique. Nous avons retenu l'idée de transformer l'image en des données qui caractérisent certaines propriétés de cette image.

Parmi les transformations d'images existantes, deux ont retenu notre attention : les histogrammes de gradient orienté (HOG) et la transformée de Fourier. Ces transformations ont l'avantage de posséder des propriétés mathématiques intéressantes ; elles permettent notamment de conserver l'information de gradation contenue dans l'image. Le trappage aérien étant défini par l'apparition de zones à faible densité dans le parenchyme, toute identification basée sur l'observation de variations serait caractéristique de ce phénomène.

Pour finir cette partie, nous présentons une transformation des données très utilisée dans la caractérisation de la complexité d'une information : l'entropie de Shannon. Cette dernière permet de mesurer la complexité d'un problème.

#### 2.4.2 Transformations considérées

Un Histogramme de gradient orienté [50] est une transformation de l'image notamment utilisée pour effectuer de la détection d'objet. Cette méthode est basée sur le calcul d'histogrammes locaux d'orientation du gradient de l'image sur une grille de cellules contenant plusieurs voxels. L'apparence et la forme locale d'un objet dans une image peuvent être alors décrites par la distribution de l'intensité du gradient sur chacune des cellules, ou par la direction des contours, comme présenté dans la Figure 16 ci-dessous. L'image est découpée sur une grille, et on calcule le gradient de l'image (la différence entre la valeur du pixel et ses voisins) sur chacun de ses éléments. Ensuite, on cumule l'information des gradients de chaque pixel pour chaque élément de la grille. On obtient ainsi un histogramme des gradients contenus dans chaque élément du découpage. L'image est ainsi résumée par un certain nombre d'histogrammes, correspondant au découpage de celle-ci.

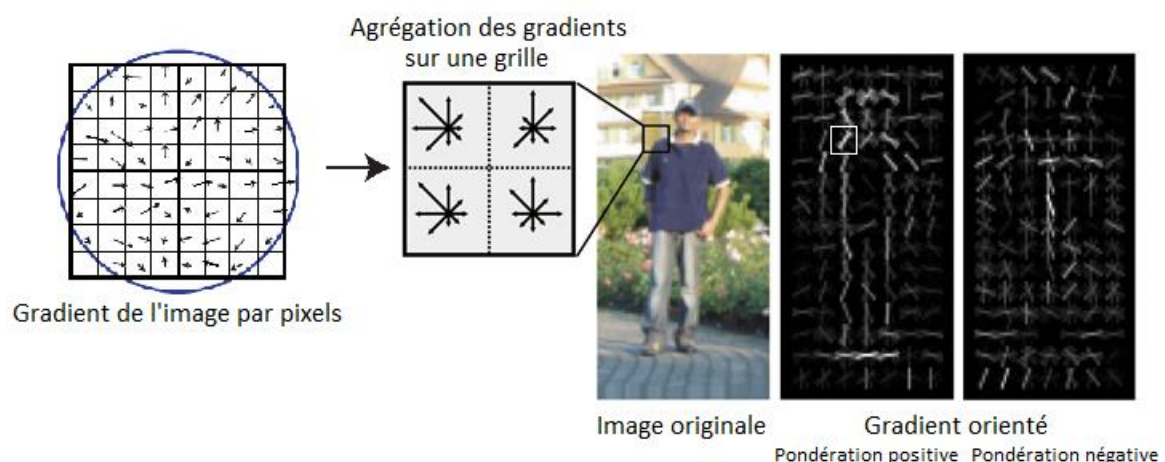


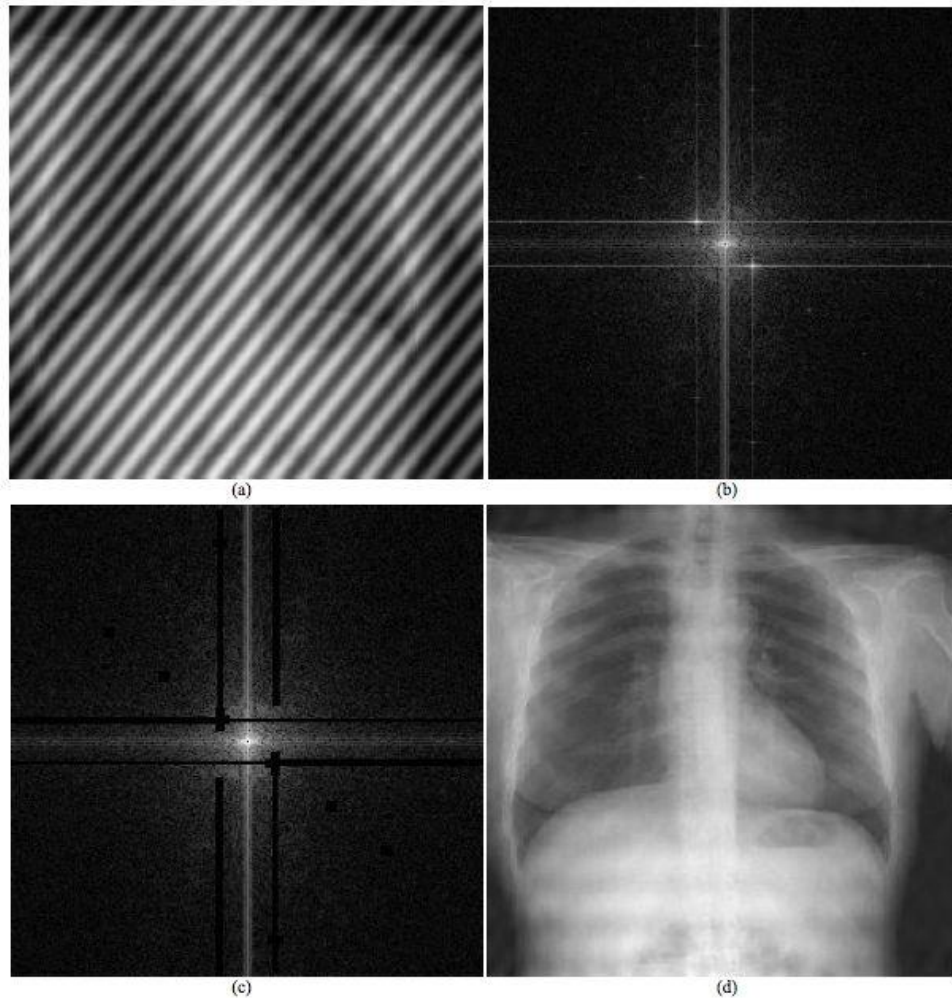
Figure 16 Histogrammes de gradients orientés

La méthode de la transformée de Fourier [51] est très utilisée dans le traitement du signal et de l'image. Elle consiste à transformer une image en ses coefficients de Fourier, définis sur  $\mathbb{R}^3$  (dans notre cas d'image à 3 dimensions). La transformation appliquée sur les  $x$  voxels de l'image est la suivante

$$\hat{x}(\xi, \eta, \zeta) = \int_{\mathbb{R}^3} x(a, b, c) e^{-i(\xi a + \eta b + \zeta c)} da db dc. \quad (4)$$

Cette transformation a de nombreuses propriétés fort utiles dans le traitement de l'image, du fait qu'elle est inversible, stable face aux opérateurs de convolutions ou encore stable à l'échantillonnage. La transformée de Fourier permet par son principe, en classant et en analysant les fréquences constitutives d'une suite de données, de distinguer la part du signal de celle du bruit. La méthode permet alors d'outrepasser l'hypothèse de bruit blanc dans l'analyse du signal.

Un exemple de l'utilisation des séries de Fourier en imagerie médicale est fourni en Figure 17, ci-dessous. Les redondances observées sur l'image (a) sont représentées par les lignes verticales et horizontales dans l'espace des transformées de Fourier, correspondant à la figure (b). Lorsque l'on élimine les redondances dans l'espace de la transformée de Fourier (c), on observe une suppression des erreurs systématiques (d) sur l'image principale.



*Figure 17 Correction d'image par série de Fourier.  
Image initiale en (a) et sa transformée de fourrier en (b). Transformée de fourrier corrigé en (c) et l'image associé en (d).*

Cependant, une des limites de cette méthode concerne les bordures des données, et est définie comme l'effet Gibbs [52]. Il en résulte une erreur d'approximation due à l'absence de valeur pour l'estimation de la convolution en bordure. Cet effet peut néanmoins être corrigé. De plus, la dimension des données est encore plus grande, elle se répartit en deux espaces : l'espace des réels, représentant une partie de l'information et l'espace des complexes contenant la seconde partie. La limite principale de cette transformation est qu'elle est la représentation de l'image de départ. Par conséquent toutes les problématiques liées au fait que nos données ne soient pas comparables restent entières.

### 2.4.3 Entropie de Shannon

L'Entropie définie par Shannon est une mesure de la complexité d'une information. L'expression de l'entropie se définit comme l'espérance de l'évènement pondérée par la surprise de le voir apparaître. Soit  $X$  une variable discrète composée de  $\{x_1, \dots, x_n\}$  éléments, l'entropie de Shannon est définie comme :

$$H(X) = \sum_{i=1}^n P(X = x_i) I(x_i), \quad (5)$$

où  $I(x_i)$  se définit comme la surprise d'un évènement  $x_i$ . La surprise associée au tirage de l'évènement  $I(x_i)$  est comprise entre 0 et 1.

Pour un évènement  $x_i$  cette information se définit comme

$$I(x_i) = f(P(X = x_i)).$$

La fonction  $f$  est construite en respectant les hypothèses suivantes encadrant  $I$ . Pour une suite de  $n$  évènements indépendants  $x_i$  :

$$I\left(\bigcap_{i=1}^n x_i\right) = \sum_{i=1}^n I(x_i),$$

et

$$P\left(\bigcap_{i=1}^n \{X = x_i\}\right) = \prod_{i=1}^n P(X = x_i).$$

Par indépendance des évènements on a :

$$\begin{aligned} I\left(\bigcap_{i=1}^n x_i\right) &= f\left(P\left(\bigcap_{i=1}^n \{X = x_i\}\right)\right) \\ &= f\left(\prod_{i=1}^n P(X = x_i)\right), \end{aligned}$$

et par définition :

$$\sum_{i=1}^n I(x_i) = \sum_{i=1}^n f(P(X = x_i)).$$

La construction de l'élément de surprise est :

$$I\left(\bigcap_{i=1}^n x_i\right) = \sum_{i=1}^n I(x_i),$$

cela est équivalent à trouver une fonction  $f$  permettant de résoudre l'équation suivante :

$$f\left(\prod_{i=1}^n P(X = x_i)\right) = \sum_{i=1}^n f(P(X = x_i)).$$

La fonction logarithme permet de solutionner l'équation. On en déduit que  $f(x) = K \log(x)$ .

Parce que l'on étudie des événements strictement compris entre 0 et 1,  $K$  doit être défini comme négatif. Il en découle que  $I(x) = -\log(P(X = x_i))$ .

Plusieurs sortes de mesures sont possibles, basées sur les variations de la base du logarithme, *Shannon* en base 2, appelée aussi binaire, *Nats* en base népérien et *Hartley* en base 10 [53]. En notant  $p_i$  la probabilité d'observer un élément  $x_i$  dans  $X$ .

L'entropie de Shannon se définit comme :

$$H(X) = -\sum_{i=1}^n p_i \log(p_i).$$

Afin d'illustrer la notion de l'entropie, prenons un exemple : nous nous basons dans le contexte de questions binaires : à une question on ne peut répondre que par *oui* ou par *non*. A travers ces questions, on cherche à retrouver un élément d'une séquence de  $i$  éléments.

Posons :

$$m_i = \log_2\left(\frac{1}{p_i}\right).$$

Cherchons à deviner un élément du mot : YAWANAWA. Ce terme désigne le nom d'un peuple d'Amérique du sud, et est choisi pour ces propriétés statistiques intéressantes. On décompose ce mot en la séquence de ses éléments :

|             |                     |            |
|-------------|---------------------|------------|
| Element $A$ | $p_A = \frac{1}{2}$ | $m_A = 1,$ |
| Element $W$ | $p_W = \frac{1}{4}$ | $m_W = 2,$ |
| Element $Y$ | $p_Y = \frac{1}{8}$ | $m_Y = 3,$ |
| Element $N$ | $p_N = \frac{1}{8}$ | $m_N = 3.$ |

On en déduit l'entropie binaire du mot,

$$H(X) = \sum_{i=1}^n p_i m_i = 1.75.$$

Nous sommes dans le cas particulier où les  $m_i$  éléments sont distribués en puissance de deux dans la séquence,

$$p_i = 2^{-m_i}, \text{ avec } m_i \in \mathbb{N}.$$

Sous ces conditions,  $m_i$  correspond ici au nombre de questions nécessaires pour obtenir un des éléments de la séquence, ordonnés par leur fréquence. Cette propriété est vraie uniquement dans le cas où les éléments de la séquence se décomposent en puissance de 2. Il faut une seule question pour savoir si l'élément est  $A$ , 2 question pour savoir si l'élément est  $B$  et une 3<sup>ème</sup> question si l'élément est  $Y$  ou  $N$ . L'entropie représente donc la complexité d'un problème, si chaque élément de la séquence est différent alors l'entropie est maximale, et à l'inverse elle est minimale si l'élément est identique.

Dans notre problématique, cette méthode permet d'évaluer par un simple critère la complexité de l'image, et est une fonction de l'image vers  $\mathbb{R}$ . Cependant la méthode ne tient compte ni du fait que l'on travaille en trois dimensions, ni du fait qu'il peut exister une corrélation multidimensionnelle locale entre les valeurs.

L'application de ce critère semble difficile dans le cadre où il y a une relation en 3 dimensions entre les voxels contenus dans le scanner, que l'entropie ne mesure pas. Enfin, c'est un critère comparable à la dimension fractale, avec de moins bonnes propriétés. La dimension fractale permet aussi d'estimer la complexité d'une problématique et a déjà été utilisée par G. Marin lors d'une première analyse des données de SCANN'AIR [1].

## 2.5 TRANSFORMATION DES DONNEES

### 2.5.1 Précisions sur les données

Sachant que ni les méthodes de recalage ni les méthodes d'apprentissage supervisé ne sont applicables sur notre jeu de données, nous avons choisi de résumer l'image en un ensemble de critères médicalement pertinents.

Dans un premier temps nous avons classifié les voxels en classes de valeurs. En effet, certaines plages de données ont un intérêt négligeable alors que d'autres sont très importantes, par exemple l'intervalle  $[-900, -850]$  HU qui représente les zones de trappage aérien au scanner (§1.2.1). Chaque image  $X$  est donc transformée en une ou plusieurs classe(s) de voxels. Ces classes peuvent être définies par un intervalle de valeurs d'intérêt, ou encore selon les quantiles de la distribution de ces valeurs.

Soit  $f$  la fonction permettant de dichotomiser les valeurs de densité de  $X$  en  $M$  classes transformant l'image  $X$  en une image « binarisée »  $\mathcal{D}$ . La fonction  $f$  peut être du type

$$x = \begin{cases} 1 & \text{si } -900 < x \leq -850 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases},$$

$$f(X) \rightarrow \mathcal{D},$$

Chaque classe est notée  $c_m$  pour  $m \in [1, \dots, M]$ .

Ne pouvant pas prendre en compte les variabilités propres de chaque voxel, nous avons fait le choix de comparer la répartition des voxels dans chaque image. La répartition des classes de voxel est représentative de la répartition du trappage dans le poumon. L'étude de cette répartition équivaut à étudier un processus discret.

Les points étant répartis sur une grille, la mesure de l'espace n'est pas continue. Néanmoins, comme expliqué dans le §2.5.2.2, nous avons considéré que l'espace était euclidien. Nous nous sommes basés

sur l'ouvrage « Stochastic Geometry and its Applications » [54] pour explorer un ensemble de modèles décrivant des données discrètes dans un espace, notamment continu.

Cet ouvrage présente la théorie ainsi que des solutions de modélisation de phénomènes discrets. Les modèles explorés sont les processus de Poisson, en passant par les modèles de type germe-grain et d'autres processus définissant des ensembles processus notamment utilisés en analyse d'image.

La plupart des modèles tiennent compte de la proximité (en termes de distance euclidienne) des observations les unes des autres. C'est un élément important dans la description de la répartition des observations les unes par rapport aux autres. Une limite intrinsèque à l'exploration en voisinage de points est l'effet de bordure. Il se définit par une modification de la densité des observations à proximité de la bordure, due à l'absence de données de l'autre côté de la frontière.

Malgré la limite de l'effet de bordure, la notion de proximité s'est imposée dans notre démarche car elle permet de considérer les variations de distribution pour chaque classe de voxels entre les scanners, sans tenir compte de la répartition des données dans l'espace.

## 2.5.2 Mesure et Distance dans l'image

### 2.5.2.1 Notion de distance

Pour décrire des relations entre des observations nous utilisons un outil mathématique : les distances. C'est une application mathématique qui s'applique sur un espace nommé espace métrique. Définir cette notion est important car elle caractérise les relations entre les objets dans l'espace étudié, et permet surtout de définir la théorie mathématique à appliquer ainsi que les limites de cette dernière. Commençons donc par quelques rappels sur les notions d'espace et de mesure, nécessaire à la compréhension de la méthodologie mise en place ainsi que des choix des méthodes utilisées pour comparer les données.

D'un point de vue générique, on définit une mesure comme :

Soit  $E$  un ensemble non vide et  $F$  un sous-groupe de  $\mathbb{R}$ . Une distance sur  $E$  a valeur dans  $F$ , notée  $(d, E, F)$ , est une application  $d : E \times E \rightarrow F$  vérifiant :

$$\begin{array}{lll} (\text{positive}) & \forall x, y \in E, & d(x, y) \geq 0; \\ (\text{définie}) & \forall x, y \in E, & d(x, y) = 0 \Leftrightarrow x = y; \\ (\text{symétrique}) & \forall x, y \in E, & d(x, y) = d(y, x); \\ (\text{triangulaire}) & \forall x, y, z \in E, & d(x, y) \leq d(x, z) + d(z, y). \end{array}$$

En d'autres termes, la notion de distance s'applique à des points contenus dans un certain espace  $E$ . C'est une fonction qui prend des valeurs par exemple dans les réels positifs, de 0 à plus l'infini, *i.e.* on sait que toutes les distances entre tous les éléments de notre espace  $E$  seront des réels positifs. Cette notion respecte certaines propriétés : la distance entre deux points est positive (*positive*). Si la distance entre deux points est nulle alors les points sont les mêmes (*définie*). La distance entre deux points est identique quel que soit l'ordre de calcul de la distance (*symétrique*). Pour finir, la distance entre deux points est forcément plus petite ou égale à la somme des distances entre ces deux mêmes points et un troisième (*triangulaire*).

Les notions de distance sont généralement définies en algèbre dans des espaces continus. Pour rappel, une image est un espace discret (les valeurs sont définies sur une grille de voxels). Ces distances ont valeurs dans  $\mathbb{R}, \mathbb{Q}$  ou  $\mathbb{Z}$  et sont appelées respectivement des distances *réelles*, *rationnelles* ou *discrètes*. La plus connue étant la distance euclidienne réelle  $d_E$ :

Soit deux points  $x = (x_1, \dots, x_n)$  et  $y = (y_1, \dots, y_n)$  de  $\mathbb{R}^n$ ,

$$d_E(x, y) = \sqrt{(x_1 - y_1)^2 + \dots + (x_n - y_n)^2}.$$

Cependant, la distance euclidienne étant définie sur  $\mathbb{R}^n$ , elle n'est pas appropriée à des espaces discrets car l'antécédent de la fonction distance n'est pas forcément défini sur les entiers ( $\mathbb{Z}^n$ ). Comme nous travaillons dans un espace discret, les valeurs sont réparties sur une grille. Par conséquent, il existe des distances pour lesquelles aucun voxel ne correspond ; par exemple aucun voxel n'est à une distance euclidienne de  $\frac{\sqrt{2}}{2}$  d'un autre voxel.

Une revue des distances applicables aux espaces discrets est donc importante.

### 2.5.2.2 Distance définies sur un espace discret

Certaines distances sont adaptées aux espaces discrets et donc aux données d'imagerie : la distance de *Manhattan*, *Chebyshev*, celle de *chanfrein* ou encore *minimale* et *Hausdorff* (les deux dernières étant définies comme des distances à des ensembles). Ces fonctions distances permettent d'avoir une image pour chacune de leurs valeurs.

Une idée naïve serait d'utiliser la distance euclidienne au carré, prenant ses valeurs dans  $\mathbb{Z}$ . Cependant, la propriété de l'inégalité triangulaire n'est alors pas respectée : prenons deux points  $x = 1$  et  $y = 2$  définis sur un axe d'origine  $O = 0$ , le calcul de la distance devient alors :

$d_E^2(O, x) = d_E^2(x, y) = 1$  et  $d_E^2(O, y) = 4$ , donc  $d(O, y) \not\leq d(O, x) + d(x, y)$  qui ne respecte pas l'inégalité triangulaire, ce n'est donc pas une distance. Une illustration est présentée ci-dessous en Figure 18 permettant d'avoir une représentation des distances.

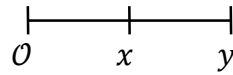


Figure 18 Distance entre deux points

La distance de *Manhattan* aussi appelée *taxi-distance* est la distance parcourue par un taxi lorsqu'il se déplace dans une ville où les rues sont en quadrillages. La distance entre  $x$  et  $y$ , de coordonnées  $(x_0, \dots, x_n)$  et  $(y_0, \dots, y_n)$  est définie par :

$$d_m(x, y) = \sum_{i=0}^n |x_i - y_i|.$$

Cette distance peut ne pas être unique cf. Figure 19, tous les chemins, définissant une même distance, de couleurs différentes ont la même valeur en terme de distance de *Manhattan*.

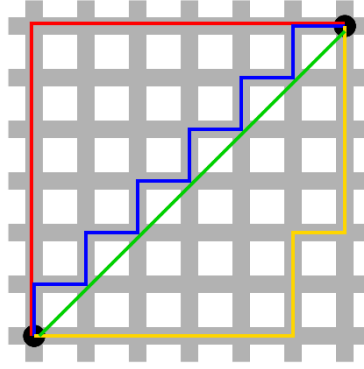


Figure 19 Distance de Manhattan

La distance de *Manhattan* est utilisée pour représenter la distance entre deux points dans une structure où plusieurs chemins sont possibles. Cette distance est utilisée en optimisation, elle a l'avantage d'être moins sensible aux valeurs extrêmes que la distance euclidienne.

La distance de *Chebyshev*, aussi appelée distance maximale, se définit comme la distance entre un point  $x$  et un point  $y$  de même nature. La distance maximale entre le point d'intérêt  $x$  et la coordonnée la plus éloignée de  $y$  définit la distance entre  $x$  et  $y$ . Sur un échiquier, cf. Figure 20, le déplacement d'un roi à chaque tour est de 1 sur toutes les cases autour de lui. Elles sont donc à une distance de 1 d'un point de vue de la distance de *Chebyshev*. Contrairement à la distance de *Chebyshev*, la distance euclidienne considère que les voxels sur la diagonale sont à une distance supérieure ( $\sqrt{2}$ ).

Pour deux points  $x$  et  $y$ , elle s'écrit comme

$$d_c(x, y) = \max_{i \in [0, \dots, n]} (|x_i - y_i|)$$

|   | a | b | c | d | e | f                                                                                   | g | h |   |
|---|---|---|---|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|
| 8 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2                                                                                   | 2 | 2 | 8 |
| 7 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1                                                                                   | 1 | 2 | 7 |
| 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |  | 1 | 2 | 6 |
| 5 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1                                                                                   | 1 | 2 | 5 |
| 4 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2                                                                                   | 2 | 2 | 4 |
| 3 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3                                                                                   | 3 | 3 | 3 |
| 2 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4                                                                                   | 4 | 4 | 2 |
| 1 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5                                                                                   | 5 | 5 | 1 |
|   | a | b | c | d | e | f                                                                                   | g | h |   |

Figure 20 Distance de Chebyshev

La distance de *chanfrein*  $d_{\mathcal{M}}$  aussi appelée distance de pondération est une distance utilisant des masques dont les poids sont entiers. On dit qu'un masque de  $\mathbb{Z}^n$  est de taille  $k$  ( $k$  impair) si  $k$  est le plus petit entier tel que tous les points du masque sont compris dans  $[-k/2, k/2]^n$ . Cette distance est obtenue par un algorithme et a fait l'objet de nombreux travaux [55, 56].

Trois exemples de masques de chanfrein sont présentés en Figure 21. Ces masques sont définis dans  $\mathbb{Z}^2$ , et sont représentés par des matrices où les valeurs nommées  $a, b$  et  $c$ , non nulles, représentent à la fois les points du masque et leur poids. Les masques sont notés  $\langle . \rangle$ .

$$\langle a \rangle = \begin{pmatrix} 0 & a & 0 \\ a & 0 & a \\ 0 & a & 0 \end{pmatrix}, \quad \langle a, b \rangle = \begin{pmatrix} b & a & b \\ a & 0 & a \\ b & a & b \end{pmatrix}, \quad \langle a, b, c \rangle = \begin{pmatrix} 0 & c & 0 & c & 0 \\ c & b & a & b & c \\ 0 & a & 0 & a & 0 \\ c & b & a & b & c \\ 0 & c & 0 & c & 0 \end{pmatrix}$$

Figure 21 Masques en distance de Chanfrein sur  $\mathbb{Z}^2$ .

Le masque  $\langle a, b, c \rangle = \langle 5, 7, 11 \rangle$  sert à approcher les distances des éléments  $a, b$  et  $c$  à une distance euclidienne  $\langle 1, \sqrt{2}, \sqrt{5} \rangle$  par rapport à l'origine du masque. Cette distance a de bonnes propriétés mathématiques mais n'est pas triviale. Elle sert surtout à caractériser la distance entre des objets, des bordures et des éléments. La distance de chanfrein se calcule grâce à un algorithme appliquant le masque choisi sur l'espace.

Chacune des distances présentées a des avantages et des inconvénients. Du point de vue de notre problématique, la distance de *Manhattan* n'est pas intéressante car elle décrit un ensemble de trajectoires entre deux observations, ce qui n'est pas la problématique sous-jacente. La distance de *Chebyshev* n'est pas utilisable dans la problématique car nous nous intéressons à la distance observée entre deux points et pas à une notion d'éloignement maximum. Pour finir la distance de *chanfrein* n'est pas non plus adaptée à la problématique car l'application du filtre sur les données empêcherait toute quantification interprétable de proximité entre les points. Cependant, c'est la mesure la plus adaptée pour décrire nos données.

Finalement, on en revient à utiliser la distance euclidienne dans un espace métrique discret, essentiellement pour sa facilité d'emploi. L'ensemble des raisons nous ayant poussé à utiliser cette distance sont développées ci-dessous et sont nécessaires par l'emploi de la solution proposée.

Le risque sous-jacent à l'application de cette métrique sur notre espace est l'absence d'observation en tout point de ce dernier, car nous sommes sur une grille de voxels et non dans un espace continu. Nous avons considéré qu'à partir du moment où l'on s'intéresse à un processus aléatoire discret et de faible probabilité dans un espace de définition discret multidimensionnel en grande dimensions et de taille conséquente, on peut alors l'approcher par la définition d'un processus continu. En effet, quand on observe de « suffisamment » loin un espace discret, il existe alors un grand nombre de possibilités dans la grille discrète. Au vu de la dimension de la grille des données (la résolution moyenne d'un parenchyme est de  $133 \times 165 \times 10$  cf. §2.2), cette transformation est la plus adaptée. De plus, la distance euclidienne et la distance de chanfrein (sur un voisinage élevé) sont équivalentes dans l'approximation d'une boule à l'infini [56].

## 2.6 SOLUTION PROPOSEE

### 2.6.1 Préambule

Afin de rechercher des profils de trappage différents, nous avons caractérisé les images de scanner par la dispersion de la classe  $\mathcal{D}$  définie par l'intervalle  $[-900, -850]$  HU. En caractérisant la proximité de voxels appartenant à une même classe de points, nous visons à obtenir des profils de trappage aérien similaires. Plusieurs limites sont liées à cette modélisation, la première, et non des moindres, étant les effets de bords ; vient ensuite la problématique liée à la discontinuité des données et enfin la comparabilité des données.

Pour caractériser la répartition des voxels dans l'espace, nous utilisons la notion de voisinage. Pour cela nous nous basons sur la distance du  $k^{\text{ième}}$  voisin. Donnons-nous un espace euclidien  $X$ , muni de la

distance euclidienne, contenant un ensemble de points  $\{x_1, \dots, x_N\} \in \mathcal{D}$ , on définit l'indice du 1<sup>ière</sup> voisin  $V[i, 1]$  (au sens de la distance euclidienne) du point  $x_i$  sur  $X$  comme :

$$V[i, 1] = \operatorname{argmin}_{1 \leq j \leq N, j \neq i} \|x_i - x_j\|.$$

L'indice du  $k^{\text{ième}}$  voisin  $V[i, k]$  se définit alors de manière récursive comme :

$$V[i, k] = \operatorname{argmin}_{1 \leq j \leq N, j \neq i, V[i, 1], \dots, V[i, k-1]} \|x_i - x_j\|. \quad (6)$$

La distance euclidienne entre  $x_i$  et son  $k^{\text{ième}}$  voisin s'écrit alors comme suit :

$$d_E(x_i, x_{V[i, k]}) = \|x_i - x_{V[i, k]}\| = d_{i, k}.$$

A partir de l'expression de la distance du  $k^{\text{ième}}$  voisin il est possible de calculer la moyenne sur tous les points de  $X$  comme :

$$\overline{d_k} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N d_{i, k}.$$

Cette dernière a l'avantage d'être un bon descripteur de la répartition des voxels les uns par rapport aux autres, sans tenir compte de la position des éléments dans l'espace comme présenté en Figure 22. Associées à la variance, ces deux estimations permettent de représenter la répartition du  $k^{\text{ième}}$  point dans l'espace. Il est alors possible de s'intéresser à l'évolution des  $k$  plus proches voisins sur un intervalle pour caractériser l'évolution de leur répartition dans l'espace.

Résumer l'information contenue dans une classe de voxel comme une distribution des  $k$  voisins semble être correct. Cette transformation semble être un bon descripteur de la répartition des voxels dans l'espace. Cependant, chaque image est différente en taille et en nombre d'observations. Normaliser la distance observée par la distance attendue permettrait de gommer les variations spécifiques à l'image, et de ne conserver ainsi que l'éloignement de la distribution de la répartition des voxels à l'attendue dans le même espace avec le même nombre de points. Nous avons pour cela décidé de les normaliser par l'espérance attendue de la distance du  $k^{\text{ième}}$  voisin attendue sous l'hypothèse suivante : nos observations sont distribuées de manière uniforme.

Le choix de la distribution uniforme est non seulement guidé par une des hypothèses cliniques développée par Venegas et al. [13] mais se justifie aussi par des raisons pratiques. En effet, l'expression des moments de la distribution du  $k^{\text{ième}}$  voisin sous condition d'uniformité a été développée par Evans et al. [57] dans un espace métrique muni d'une distance euclidienne. Ils proposent une approximation de la loi de distribution de ces moments dans un espace générique où les observations sont distribuées selon une densité connue. L'expression de la distribution  $k^{\text{ième}}$  voisin sous condition d'uniformité a ensuite été étendue par Liitiäinen et al. [58] pour un espace borné sous condition de bordure convexe.

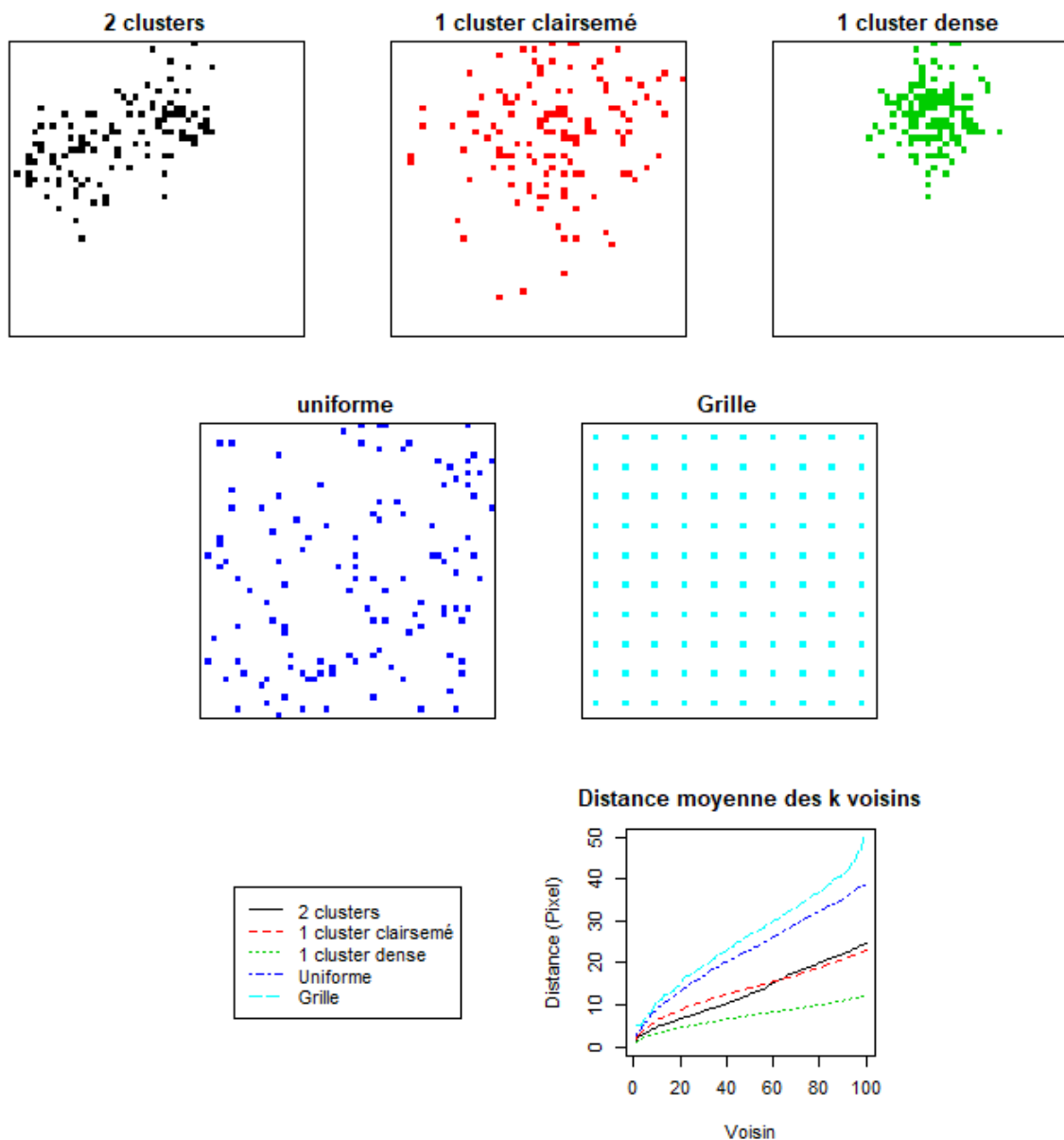


Figure 22 Courbes des distances moyennes des  $k$  proches voisins pour des groupes de point répartis dans un plan 50x50.

En divisant le moment de la distribution de la distance moyenne du  $k^{\text{ième}}$  voisin par la distance attendue sous l'hypothèse d'une répartition uniforme des points dans l'espace, nous nous affranchissons de la différence de taille de l'espace des données. Un autre avantage de cette transformation est qu'elle s'affranchit de la différence du nombre d'observations (de classes de voxels équivalentes) entre les scanners, la normalisation le prenant en compte. Les scanners sont alors exprimés dans un espace de fonctions, des  $k$  voisins étudiés, et non plus sur leur espace de définition complexe.

Les outils de classification d'espace de fonctions sont aujourd'hui largement étudiés. Nous avons considéré une classification des coefficients B-splines permettant d'extraire des profils similaires de déviations de répartition des classes de voxels à l'uniformité.

La suite de ce chapitre se décompose en 4 parties ; la première décrit le calcul développé par Evan et al. [57] ; dans une seconde partie, la généralisation proposée par Liitiäinen et al.[58] permet d'obtenir une estimation de la distance des  $k$  plus proches voisins sous l'hypothèse de répartition uniforme des

points. Dans une troisième partie nous développerons les méthodes mises en place sur nos données permettant l'application de la théorie, notamment grâce à une méthode de complétion de l'image transformant l'espace de définition de l'image en un espace convexe. Enfin, la quatrième partie explicite l'outil de classification non supervisé choisi pour l'application.

## 2.6.2 Définition et distance théorique du $k^{ième}$ voisin.

### 2.6.2.1 Moments de la distance du $k^{ième}$ voisin

A partir de la notion de distance entre un point et son  $k^{ième}$  voisin il est possible d'exprimer la distribution des voisins autour d'un point  $x$  sur  $X$ .

Supposons que l'on ait un  $N$  point  $\{x_1, \dots, x_N\}$  disposé dans un compact  $\mathcal{C} \cap X$  de densité  $\phi$ , tel que la mesure  $\mu(\mathcal{C}) = 1$ . Une des conditions nécessaires à l'estimation est que l'espace  $\mathcal{C}$  doit avoir un « diamètre/étendue » maximal  $c_1$ , cette dernière équivaut à dire qu'il existe une boule de diamètre  $c_1$  qui inclus  $\mathcal{C}$ . La probabilité induite par la distribution  $\phi$  sur le voisinage sphérique sur  $\mathcal{C}$  (i.e. la probabilité d'observer un point dans le voisinage sphérique autour de  $x$ ) est donnée par :

$$\omega_x(r) = \mathbb{P}(B_x(r)) = \int_{B_x(r) \cap \mathcal{C}} \phi(t) dt,$$

Où  $B_x(r)$  est une boule de rayon  $r$  sur  $\mathcal{C}$ .

Pour un certain point  $x$ , la fonction de répartition  $q_x(r)$  du nombre de points compris jusqu'à la distance de son  $k^{ième}$  voisin s'écrit comme suivant

$$q_x(r) = \mathbb{P}(d_{N,k}(x) \leq r) = q_x(N, k, r).$$

La fonction de densité associée à la distance du  $k^{ième}$  voisin s'exprime comme la probabilité d'observer uniquement un voisin dans la couche extérieure de la boule, centrée sur le point d'intérêt.

$$q_x(r + \epsilon) - q_x(r) = \mathbb{P}(r \leq d_{N,k}(x) \leq r + \epsilon).$$

Pour que le  $k^{ième}$  point soit situé à une certaine distance  $d_{N,k}(x)$ , il faut que l'on observe  $k - 1$  points à une distance  $r$  et exactement 1 point entre  $r$  et  $r + \epsilon$ .

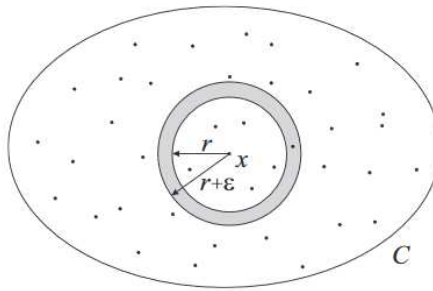


Figure 23 Répartition des points sur un voisinage sphérique

L'équation devient alors :

$$q_x(r + \epsilon) - q_x(r) = k \binom{N}{k} \omega_x(r)^{k-1} (1 - \omega_x(r + \epsilon))^{N-k} (\omega_x(r + \epsilon) - \omega_x(r)).$$

Comme  $\phi$  est constant sur  $\mathcal{C}$  et pour  $\epsilon \rightarrow 0$  on en déduit la fonction de densité du  $k^{ième}$  voisin de  $x$  compris dans l'intervalle  $B_x(r + \epsilon) \setminus B_x(r)$  :

$$dq_x(r) = k \binom{N}{k} \omega_x(r)^{k-1} (1 - \omega_x(r))^{N-k} d\omega_x(r).$$

Ayant exprimé la densité du voisinage autour de  $x$ , le moment  $\alpha$  du  $k^{ième}$  voisin autour de  $x$  s'écrit

$$\mathbb{E}(d_{N,k}^\alpha(x)) = \int_0^{c_1} r^\alpha dq_x(r).$$

En effectuant le changement de variable  $r = h(\omega)$ , la fonction  $h$  existe car  $\omega$  est une fonction de probabilité donc inversible. On en déduit aussi les bornes suivantes :  $\omega(0) = 0$  et  $\omega(c_1) = \int_{B_x(c_1) \cap \mathcal{C}} \phi(t) dt$ , et comme  $\mathcal{C} \in B_x(c_1)$ ,  $\omega(c_1) = 1$ . On peut alors écrire :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(d_{N,k}^\alpha(x)) &= k \binom{N}{k} \int_0^{c_1} r^\alpha \omega_x(r)^{k-1} (1 - \omega_x(r))^{N-k} d\omega_x(r) \\ &= k \binom{N}{k} \int_0^1 h(\omega_x)^\alpha \omega_x(r)^{k-1} (1 - \omega_x(r))^{N-k} d\omega_x(r). \end{aligned}$$

Le moment  $\alpha$  de la distribution de la distance au  $k^{ième}$  voisin pour tous les éléments de  $\mathcal{C}$  s'écrit

$$\mathbb{E}(d_{N,k}^\alpha) = \int_{\mathcal{C}} \mathbb{E}(d_{N,k}^\alpha(x)) \phi(x) dx.$$

Par les nombreuses transformations et majorations développées par Evans et al.[57] il est possible de faire apparaître une fonction Beta  $B(k + \alpha/n, N - k)$  sous certaines conditions, permettant ainsi de simplifier l'expression de  $\mathbb{E}(d_{N,k}^\alpha)$  précédente.

$$B(k + \alpha/n, N - k) = \int_0^1 \omega_x^{k+\alpha/n-1} (1 - \omega_x)^{N-k-1} d\omega_x.$$

L'approximation du moment  $\alpha$  de la distribution des  $k$  plus proches voisins devient alors :

$$\mathbb{E}(d_{N,k}^\alpha) = V_d^{-\alpha/d} \frac{\Gamma(k + \alpha/d)}{\Gamma(k)} \frac{1}{N^{\alpha/d}} + \mathcal{O}\left(\frac{1}{N^{\alpha/d}}\right) \text{ tq } N \rightarrow \infty, \quad (7)$$

avec  $V_d$  correspondant à une sphère multidimensionnelle de dimension  $d$ . Dans notre cas la dimension de l'espace est de 3.

#### 2.6.2.2 Généralisation des moments de la distance des kppv à un espace borné

L'hypothèse de l'existence d'observation en dehors de l'espace  $\mathcal{C}$  proposée par Evans et al.[57] étant trop contraignante, Liitiäinen et al.[58] ont apporté une correction pour des espaces avec bordure convexe :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(d_{N,k}^\alpha) &= V_d^{-\alpha/d} \frac{\Gamma(k + \frac{\alpha}{d}) \Gamma(N)}{\Gamma(k) \Gamma(N + \frac{\alpha}{d})} \int_{\mathcal{C}} \phi(x)^{1-\alpha/3} dx \\ &+ \left(D - V_d^{-\alpha/d-1/d}\right) \frac{\Gamma(k + \frac{\alpha}{d} + \frac{1}{d}) \Gamma(N)}{\Gamma(k) \Gamma(N + \frac{\alpha}{d} + \frac{1}{d})} \int_{\partial \mathcal{C}} \phi(x)^{1-\alpha/d-1/d} dS \\ &+ R. \end{aligned} \quad (8)$$

On reconnait en première partie l'estimation proposée par Evan et al. [57], la seconde partie correspond à la correction apportée à l'estimation du moment de la distance théorique de  $\mathcal{C}$  en sa

bordure  $\delta\mathcal{C}$ . La troisième partie  $R$  correspond aux approximations permettant d'arriver à cette fonction.

Dans le but de détailler les corrections apportées par Liitiäinen et al.[58] nous allons décomposer le second terme de l'estimation du moment  $\alpha$  de la distance du  $k^{ième}$  voisin. Cette correction est apportée en considérant qu'en bordure, la répartition de la proximité peut s'exprimer comme tangente à la bordure. On applique donc au sous ensemble de l'espace de la bordure  $\delta\mathcal{C}$  une correction de la forme et de la répartition des distances  $D$  et  $\int_{\delta\mathcal{C}} \phi(x)^{1-\alpha}/d^{-1/d} dS$ .

$D$  correspond à la modification du volume de proximité en bordure, soit :

$$D = \frac{1}{d} \int_0^1 a^{\alpha-2} h(a^{-1})^{-\alpha/d-1/d-1} h'(a^{-1}) da.$$

$h$  étant une fonction servant à corriger le volume de la densité des observations sur la bordure [54, 58] de nos observations. Elle est définie comme suit :

$$\frac{1}{2} V_d r^d \leq h(r) \leq V_d r^d$$

L'extension du calcul des distances du  $k^{ième}$  voisin en cas d'espace borné est apportée d'abord en considérant l'intérieur de  $\mathcal{C}$  puis en corrigeant les erreurs faites sur la bordure de  $\delta\mathcal{C}$ . L'estimation de la densité des distances sur la bordure  $\delta\mathcal{C}$  s'effectuant grâce à la mesure (m-1)-dimensionnelle de Hausdorff [59]. Cela revient à définir la bordure  $\delta\mathcal{C}$  comme l'espace des jacobiens  $dS = \sqrt{|(J_x \phi)^T (J_x \phi)|} dx$ .

### 2.6.2.3 Application du 1<sup>er</sup> moment des $k^{ièmes}$ voisins au jeu de donnée

Normaliser la distance observée du  $k^{ième}$  voisin par la distance théorique nécessite d'appliquer les calculs sur un même espace. Cependant l'espace de définition de nos parenchymes segmentés ne permet pas un tel calcul. La généralisation des moments de la distance du  $k^{ième}$  voisin n'étant pas possible sur un espace quelconque, nous avons décidé d'inclure le poumon dans un espace possédant les propriétés nécessaires, le pavé maximal  $\mathcal{P}_i$  précédemment défini, de taille maximale  $\{l_i, L_i, 10\}$ . Cependant, une partie de cet espace n'étant pas définie, l'estimation théorique des moments de la distance serait biaisée.

La solution proposée permettant de compléter l'espace  $\bar{\mathcal{C}}_i = \mathcal{P}_i \setminus \mathcal{C}_i$  se base sur un algorithme de complétion de données réalisé sur une opération de symétrie.

Sachant que notre référence est la répartition du  $k^{ième}$  voisin sous l'hypothèse d'une répartition uniforme, nous avons décidé de compléter le poumon à partir des bordures grâce à une symétrie des bords.

La méthode de complétion du scanner par une symétrie a l'avantage de conserver, à un biais près, la distribution observée sur  $\mathcal{C}$  sur l'espace complémentaire  $\bar{\mathcal{C}}$  du pavé  $\mathcal{P}$ .

En cas de bordure droite, et parce qu'une symétrie axiale  $S$  est une application bijective  $S(\mathcal{C}, \delta\mathcal{C}, x) \rightarrow (\bar{\mathcal{C}}, x')$ , on peut écrire pour un point  $x \in \mathcal{C}$ , son image  $x'$  par la symétrie axiale  $S$  sur la bordure  $\delta\mathcal{C}$ ,  $\phi(x') = \phi(x)$ , sous condition que  $\phi$  est constant sur  $\mathcal{C}$ .

Dans le cas des poumons, l'espace est discontinu et les bordures ne sont pas droites. Néanmoins, nous avons considéré que les bordures soient suffisamment lisses pour que localement, l'équivalence de densité soit vraie.

Le fait de travailler dans un espace discret a aussi rendue difficile l'opération du calcul de la symétrie. Nous avons pour cela proposé une méthode de complétion qui s'effectue par une opération de symétrie par rapport à la bordure. Chaque voxel manquant prendra la valeur du voxel de  $\mathcal{C}$  qui minimise la distance à la bordure. Le parenchyme se complète alors par itérations dans un espace compact. Une seule transformation n'est pas suffisante ; certains voxels, en particulier ceux situés dans les angles du pavé, n'ayant pas d'image par la fonction de symétrie.

Un exemple complet de l'application de l'algorithme de complétion est fourni en Figure 24.

La méthode de complétion s'effectue comme suit :

Soit  $X \in \mathbb{R}^3$  ensemble de voxel,  $\mathcal{C}_X$  inclus dans une partie de  $\mathbb{R}^3$  définissant le parenchyme pulmonaire,  $\delta\mathcal{C} \subset \mathcal{C}_X$  est le sous groupe des voxels définissant la bordure de  $\mathcal{C}_X$ .  $x_0$  est défini comme un élément appartenant à  $\mathcal{B}_X$ .

Soit  $d_{\delta\mathcal{C}}^{x_0}(x, y)$  la distance euclidienne d'un point  $x$  dans le complémentaire de  $\mathcal{C}_X$ ,  $\bar{\mathcal{C}}_X$  un autre point  $y$  dans  $\mathcal{C}_X$  passant par  $x_0$ , un point inclus dans la bordure  $\delta\mathcal{C}$  de telle manière que  $x_0$  appartient au segment  $[x, y]$ .

$$d_{\delta\mathcal{C}}^{x_0}(x, y) = \|x, y\|$$

$$\text{s.t } \|x, x_0\| = \|x_0, y\|$$

$\mathcal{S}_{\delta\mathcal{C}}(x)$  est l'élément symétrique de  $x \in \bar{\mathcal{C}}_X$  à travers la bordure:

$$\mathcal{S}_{\delta\mathcal{C}}(x) := \operatorname{argmin}_{y \in \mathcal{C}_X} \left( d_{\mathcal{B}_X}^{x_0}(x, y) \right)$$

L'algorithme de completion est alors défini comme :

*Algorithme 1 Complétion d'un parenchyme dans le pavé minimal  $\mathcal{P}$*

```

Tant que (Le voxel est vide){
    Pour chaque voxel{
        Si( $\mathcal{S}_{\delta\mathcal{C}}(x)$  existe)
             $x = \mathcal{S}_{\delta\mathcal{C}}(x)$ 
    }
}
Pour chaque voxel sélectionné dans le sens inverse{
     $x = \mathcal{S}_{\delta\mathcal{C}}(x)$ 
}

```

Les limites de cette méthode sont nombreuses ; pour certaines configurations, la conservation de la densité de répartition des points est fautive. Par exemple, la complétion d'un vaisseau sanguin conique entraînera plusieurs choix pour le voxel central. De la même manière, pour une bordure bombée, un certain nombre de voxels vont se répéter. A l'inverse, sur une bordure creusée, l'image par cette symétrie réduira le nombre de voxels de l'image. Cependant sous l'hypothèse d'une répartition uniforme des voxels dans l'espace, diverses simulations nous ont montré que les précédentes limites n'avaient que peu d'impact sur la distribution d'une classe de voxel, quelle que soit la densité de ces points dans l'espace [36, 60].

La complétion s'effectue dans un pavé maximal contenant le parenchyme, afin de minimiser au maximum l'espace non défini à compléter, permettant ainsi de réduire les erreurs d'approximation. En effet, d'autres formes auraient pu être considérées telles qu'un ellipsoïde afin de minimiser le volume à combler. En conséquence du choix du pavé, certaines parties du parenchyme, en particulier

les régions extérieures hautes qui longent les cotes, sont plus représentées car il y a plus d'espace à combler. Ce biais de surreprésentation existe et ne peut être corrigé. Il n'est cependant pas problématique si l'on considère la complétion d'un espace sous l'hypothèse uniforme, car la densité ne varie pas. Dans le cas d'une répartition non uniforme, ce biais n'est alors pas gênant car il exacerbe les déviations face à l'uniformité surreprésentant alors la caractéristique de ces régions.

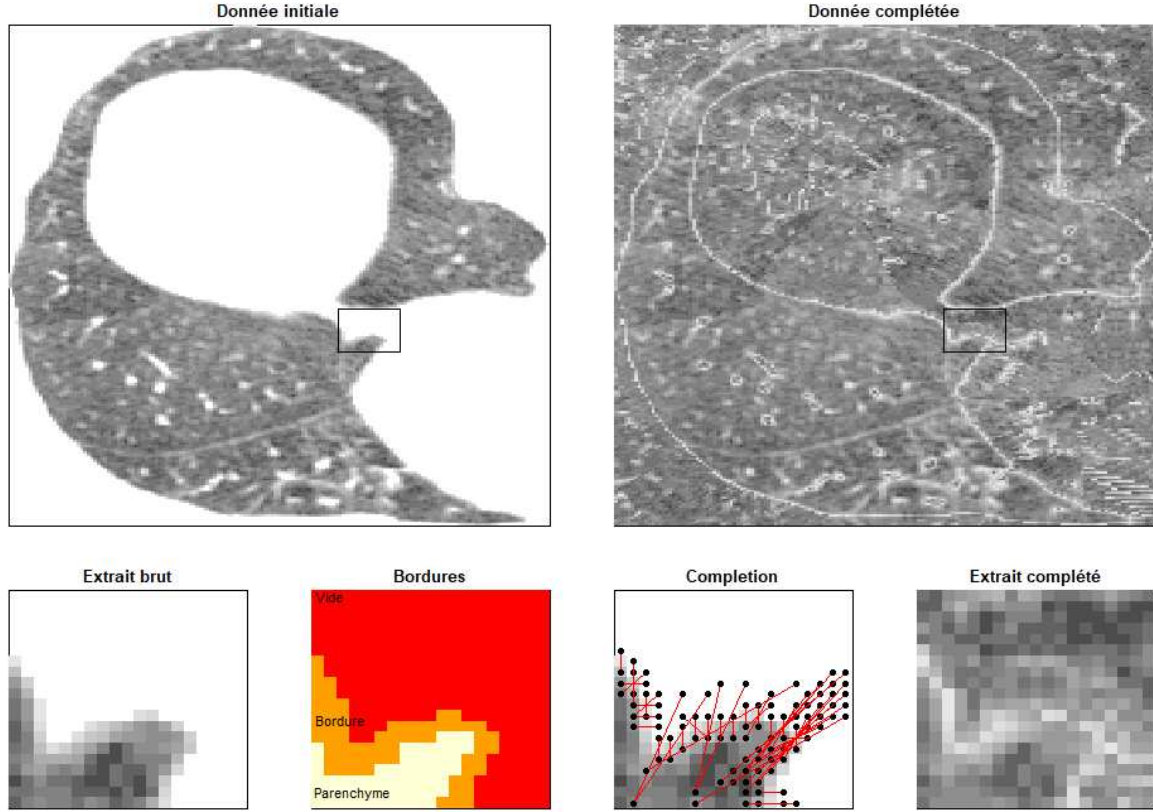


Figure 24 Complétion d'un scanner.

*Transformation depuis les données brutes, en passant par la définition des bordures, la complétion de l'image permettant d'obtenir l'image complétée.*

Sous condition d'uniformité à l'intérieur du parenchyme, l'image transformée ne crée pas de cluster supplémentaire, le test Kulldorff démontre l'absence de création de nouveau cluster lors de la complétion d'un poumon uniforme [36]. Sous cette même hypothèse, la complétion respecte la stabilité des données du point de vue des  $k^{\text{ième}}$  voisins. En effet, la distance moyenne du  $k^{\text{ième}}$  voisin  $\bar{d}_k$  n'est pas impactée (cf. 2.6.6 Article méthodologique d'analyse d'images). La transformation proposée semble ainsi fournir une solution suffisamment robuste permettant de compléter le parenchyme pulmonaire dans une espace de définition nous permettant l'application de la théorie développée par Liitiäinen et al.[58].

Le moment de la distribution de la distance du  $k^{\text{ième}}$  voisin dans le pavé maximal  $\mathcal{P}_i = \{1, \dots, l_i\}\{1, \dots, L_i\}\{1, \dots, 10\}$ , différent pour chaque sujet, devient alors pour le premier moment :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(d_k^1) &\approx \mathcal{V}_3^{-1/3} \frac{\Gamma(k + \frac{1}{3})}{\Gamma(k)} N^{-1/3} (10l_i L_i)^{2/3} \\ &+ 2(l_i^2 + L_i^2 + 10^2)(10l_i L_i)^{-1/3} \left(D - \mathcal{V}_3^{-2/3}\right) \frac{\Gamma(k + \frac{2}{3})}{\Gamma(k)} N^{-2/3}, \end{aligned}$$

Avec

$$D = \frac{1}{d} \int_0^1 a^{\alpha-2} h(a^{-1})^{-\alpha/d-1} h'(a^{-1}) da.$$

Nous avons repris l'expression proposée par les auteurs dans le cas d'un espace à 3 dimensions :

$$h(r) := \begin{cases} \frac{4}{3}\pi r^3 & \text{si } r < 1 \\ \frac{2}{3}\pi r^3 - \frac{1}{3}\pi + \pi r^2 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Dans le cas où le rayon de proximité n'atteint pas la bordure (i.e.  $r < 1$ ),  $h(r)$  correspond à l'estimation du volume complet. Sinon, il faut tronquer l'espace de proximité lorsque l'on est sur la bordure ; on considère alors la fonction  $\frac{2}{3}\pi r^3 - \frac{1}{3}\pi + \pi r^2$ .

L'estimation obtenue du volume de correction est de  $D = 0.42$  identique à l'estimation proposée par les auteurs dans le cadre d'un espace à 3 dimensions.

Dans l'espace complété  $\mathcal{P}$ , il est alors possible d'obtenir la loi de la distribution du  $k^{\text{ième}}$  voisin, l'espace d'application répondant aux hypothèses nécessaires. Il est important de noter que cette méthode est basée sur plusieurs approximations et hypothèses, notamment le transfert des propriétés du continu vers le discret dans la dispersion des points.

### 2.6.3 Profils de distribution de voxels normalisés

Pour l'ensemble des points  $\{x_1, \dots, x_n\}$  définis sur une classe de  $\mathcal{D}$ , dans  $\mathcal{P}$  complété, nous pouvons décrire la distribution de cet ensemble par sa moyenne et sa variance. La complétion permet d'obtenir un estimateur théorique des moments de cette distance sous condition d'uniformité de la répartition.

Il devient alors possible d'estimer la déviation par rapport à l'uniformité de la distance moyenne du  $k^{\text{ième}}$  voisin. Cette information est spécifique à chaque scanner et permet d'homogénéiser les différences structurelles observées entre chacun.

Notons  $\hat{d}_k$  l'estimateur de la moyenne des distances au  $k^{\text{ième}}$  voisin  $\hat{d}_k = \frac{1}{n_k} \sum_{i=1}^{n_k} d_{i,k}$  et  $\tilde{d}_k$  le premier moment théorique de la distribution de la distance au  $k^{\text{ième}}$  voisin sous les mêmes conditions qu'observées  $\tilde{d}_k = \mathbb{E}(d_k^1)$ .

La déviation de la distance du  $k^{\text{ième}}$  voisin à la distance théorique est alors :

$$r(k) = \frac{\hat{d}_k}{\tilde{d}_k}$$

Le ratio  $r(k)$ , appelé profil de distribution normalisé, peut-être décrit pour un ensemble  $K$  fixé de voisins. Nous le noterons comme suit :

$$r = \left( \frac{\hat{d}_1}{\tilde{d}_1}, \dots, \frac{\hat{d}_K}{\tilde{d}_K} \right) \quad (9)$$

Chaque ratio est aussi décrit par la variance associée à la distance du  $k^{ième}$  voisin,  $\hat{\mathbb{V}}(d_K) = \frac{1}{n_k-1} \sum_{i=1}^{n_k} (d_{i,k} - \hat{d}_k)^2$ . Cette variance est définie pour l'ensemble des  $K$  voisins :

$$w = \left\{ \frac{1}{\hat{\mathbb{V}}(d_1)}, \dots, \frac{1}{\hat{\mathbb{V}}(d_K)} \right\}.$$

La caractérisation de l'image par les courbes les profils de distribution de voxels normalisés permet d'obtenir une représentation de la répartition des voxels dans l'espace. L'utilisation de la variance est guidée par l'information qu'elle apporte ; la notion de variation entre les groupes de points observés.

L'image du scanner du parenchyme segmenté puis complété permet d'obtenir un espace d'application de la stratégie de transformation. Cette transformation est nécessaire pour permettre de comparer la dispersion de classes de voxels chez chaque sujet. Une fois la déviation de la distribution du  $k^{ième}$  voisin estimée sur tous les sujets, les données sont simplifiées dans un espace comparable défini du premier au  $K^{ième}$  voisin. Dans le cas où il n'y a pas de voisin défini pour un scanner en particulier, nous avons décidé de considérer que la valeur par défaut était la valeur uniforme. Cette valeur correspond à 0.9, dû aux erreurs d'approximations effectuées aux cours de la méthodologie (cf. 2.6.6 Article méthodologique d'analyse d'images).

#### 2.6.4 Etude de la fonction du profil de distribution normalisé

La distance au  $k^{ième}$  voisin s'écrit comme

$$\overline{d}_k = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \|x_i, x_{V[i,k]}\|,$$

C'est une fonction monotone croissante strictement positive. En effet, distance moyenne au  $k^{ième}$  voisin est par construction comprise entre le  $k-1^{ième}$  et le  $k+1^{ième}$ , et supérieure à 0, le premier voisin étant forcément différent du point référence.

$$0 < \overline{d}_{k-1} \leq \overline{d}_k \leq \overline{d}_{k+1}$$

De plus, la capacité qu'a cette fonction d'exploser entre deux voisinages proches est limitée, l'espace sur lequel est mesuré cette distance étant fini, la fonction distance est donc nécessairement bornée. Au vu des données et de nos hypothèses de départ, le trappage semble distribué de manière uniforme, entraînant nécessairement une augmentation croissante limitée de la distance moyenne du  $k^{ième}$  voisin.

La classification s'effectue sur la distance moyenne du  $k^{ième}$  voisin normalisé  $r(k)$ . Cette fonction est un quotient de deux fonctions monotones croissantes bornées strictement positives.

#### 2.6.5 B-splines et Classification des profils de distribution normalisés

Parmi les outils de classification de fonctions, nous nous concentrons sur une méthode de classification basée sur les coefficients des B-splines développée par Abraham et al. [61].

La méthode des B-splines permet d'estimer une relation fonctionnelle entre des observations. La relation fonctionnelle est estimée par des polynômes par morceaux. La nature de nos données se prête particulièrement bien à une estimation de ce type car les profils de distribution normalisés  $r(k)$  sont des fonctions sans rupture.

### 2.6.5.1 Définition des B-splines

La méthode des B-splines d'ordre  $n$  est une méthode d'estimation de courbe par une combinaison linéaire de splines à support compact minimal. Les B-splines se définissent sur un ensemble de  $m$  nœuds  $t_i$  dans  $i \in [1, K]$  avec

$$1 < t_1 \leq \dots \leq t_m \leq K.$$

Une spline de degré  $n$  est une fonction paramétrique. Elle peut être définie sur un ensemble de nœuds et s'exprimer comme une combinaison linéaire de B-splines :

$$S_n(x, \beta_n) = \beta_0 + \sum_{i=1}^{m+n} \beta_i B_{i,n}(x), x \in [1, K].$$

Les B-splines sont une base dans l'espace de fonction des splines. Cette propriété permet d'obtenir une continuité entre chaque polynôme par morceau, afin de modéliser la relation fonctionnelle. L'expression des polynômes par morceaux peut être calculée par la moyenne des formules de récurrence Cox-de Boor [62].

$$\begin{aligned} B_{i,0}(x) &:= \begin{cases} 1 & \text{si } t_i \leq x \leq t_{i+1} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \\ B_{i,n}(x) &:= \frac{x - t_i}{t_{i+n} - t_i} B_{i,n-1}(x) + \frac{t_{i+n+1} - x}{t_{i+n+1} - t_{i+1}} B_{i+1,n-1}(x). \end{aligned}$$

Le degré  $n$  des polynômes utilisés est à définir, il correspond à la forme que peut prendre la courbe passant entre les observations. On définit également un ensemble de nœuds  $m$ , fixé dans notre cas, correspondant à l'emplacement de l'estimation de la spline. Le nombre de paramètres dans la modélisation est de  $K + n + 1$ .

### 2.6.5.2 Paramétrisation des courbes

L'estimation des paramètres des B-splines se fait par estimation des moindres carrés par jeu de courbe  $r$  comme suit :

Soit  $(r_j, j)_{j=1, \dots, K}$  un ensemble de  $K$  observations de la courbe  $r$  d'un sujet, défini dans  $[1, K] \times \mathbb{R}$ . Les données sont ajustées par la méthode des B-splines, où  $B = \{B_{m+n+1}(j)\}_{j=1, \dots, K}$  est la matrice  $K \times (m + n + 1)$  de codage des données dans la base des splines. On définit aussi

$$r = (r_1, \dots, r_K)'$$

$$\hat{\beta} = \underset{\beta}{\operatorname{argmin}} \left( \frac{1}{K} \sum_{j=1}^K w_j (r_j - S_n(j, \beta_n))^2 \right) = (B'WB)^{-1}WB y. \quad (10)$$

On obtient ainsi une estimation pour chaque paramètre de la spline issue de la régression. Nous avons utilisé une estimation pondérée par l'inverse de la variance observée  $w$ , afin de prendre en compte les variations de position de la distance moyenne observée.

L'estimateur des coefficients B-splines lors d'une régression pondérée est :

$$\hat{\beta}_i = \frac{\sum_{j=1}^K w_j (r_j - \bar{r}) (B_{i,n}(j) - \overline{B_{i,n}})}{\sum_{j=1}^K w_j (B_{i,n}(j) - \overline{B_{i,n}})^2}$$

La matrice de codage des B-splines étant constante une fois les nœuds fixes, l'ajout d'une pondération dans le modèle de régression permet d'ajuster plus précisément les splines lorsque la variance autour

de la distribution  $r$  est faible. Ainsi, les splines seront plus fidèles aux  $r$  faiblement variables alors qu'elles seront plus flexibles lorsque l'estimation du ratio est moins fiable du fait de fortes variations dans la distribution moyenne des observations, permettant alors une plus grande flexibilité dans l'ajustement des splines.

Deux exemples de la méthode sont fournis en Annexe A pour les intervalles [-900, -850] HU et [-1000, -808] HU.

### 2.6.5.3 Classification

L'information contenue dans la description de la distribution normalisée des voxels a été réduite aux coefficients B-splines, appartenant à un espace fonctionnel, comparables entre les sujets. En effet, la position des nœuds et des paramètres des splines sont fixes, basés sur des données normalisées.

Chaque sujet  $p \in [1, \dots, P]$  est donc caractérisé par un vecteur d'estimateur des moindres carrés caractérisant la distribution normalisée des voxels  $\hat{\beta}_{p,i}$  pour chacun de ces scanners  $i \in [1, \dots, I]$  ( $I$  représente le nombre de scanners étudiés). En juxtaposant les coefficients B-splines d'un même sujet, on obtient un vecteur caractérisant l'état de son poumon à plusieurs doses ou aux différentes coupes par sujet. Les  $\hat{\beta}_{p,i}$  étant indépendants entre chaque image, la juxtaposition est tout à fait possible. Un sujet est donc caractérisé par un vecteur  $\hat{B}^p$  défini comme  $\hat{B}^p = \{\hat{\beta}_{p,1}, \dots, \hat{\beta}_{p,I}\}$ .

Une classification des  $\hat{B}^p$  permet de regrouper les sujets ayant le même profil de répartition d'une classe de voxel dans l'espace. Le choix de la méthode de Ward comme outils de classification se justifie par deux raisons : c'est un outil de classification non supervisé basé sur l'étude du dendrogramme. L'étude du dendrogramme donne l'évolution de la classification et permet alors un meilleur ajustement dans le choix du nombre de groupes à considérer.

L'objectif de la Classification Ascendante Hiérarchique (CAH), méthode de classification non supervisée, est d'obtenir une partition de notre espace en  $L$  classes d'observations dont l'inertie intra-classe est minimale. C'est une méthode algorithmique ascendante ; au début, chaque individu est une classe à part entière. Ensuite, à chaque étape de l'algorithme, les individus, ou les classes, sont regroupés de telle sorte que l'inertie intra-classe soit la plus faible possible.

La méthode de classification de Ward est l'application d'une CAH en utilisant la distance de Ward comme indicateur de regroupement. Cette classification s'effectue sur les paramètres estimés  $\hat{B}^p$  issus de la caractérisation des différents profils de voisinage. Il est possible d'exprimer la perte d'inertie liée au regroupement de deux classes :

$$\Delta_I = \frac{n_j n_l}{n_j + n_l} \left\| g(\hat{B}^p)_{p \in C_j} - g(\hat{B}^{p'})_{p' \in C_l} \right\|^2, \quad (11)$$

où  $\Delta_I$  représente la perte d'inertie liée au regroupement de deux classes  $C_j$  et  $C_l$ , de centres de gravité respectifs  $g(\hat{B}^p)_{p \in C_j}$  et  $g(\hat{B}^{p'})_{p' \in C_l}$  et de tailles respectives  $n_j$  et  $n_l$ .

A chaque étape, les deux classes minimisant la perte d'inertie sont regroupées.

Le dendrogramme est la représentation graphique des gains d'inertie à chaque étape de l'algorithme. Le choix du nombre optimal de classes se fait avant un « saut » d'inertie, soit avant une plus grosse augmentation de l'inertie intra-classe dans le découpage des classes (*i.e.* le regroupement entre deux classes plus éloignées).

L'article écrit présenté ci-après, dans le but d'être publié dans la revue *Statistics In Medecine*, explique comment, en se basant sur les approximations théoriques précédentes, nous pouvons obtenir une classification des scanners en fonction de leur répartition dans l'espace. Cet article contient l'ensemble des simulations permettant d'évaluer la robustesse de la méthode.

## 2.6.6 Article méthodologique d'analyse d'images

### **K-Near-Neighbors curve in imaging data classification**

#### Abbreviation list:

*knn*: k-Near Neighbor

*ARI*: Adjusted Rand Index

*HU*: Hounsfield Unit

*UNDC* : uniform neighborhood deviation curve

*ULC*: uniform lung completion

*URC*: uniform resampled cuboid

#### Key work:

Point's pattern comparison, imaging data, k near neighbor curve, B-spline classifiers.

## Abstract

Lung disease quantification via medical images analysis is classically difficult. We propose a method based on normalized neighborhood distribution classifications for comparing individual CT scan air trapping distributions (representing 3D segmented parenchyma). Previously, between-image comparison were precluded by the variation innate to parenchyma segmentations, the dimensions of which are patient and image specific by nature.

Nearest neighbor moment estimations are normalized by a theoretical uniform distribution. This normalization renders images of different size, shape and/or density comparable. The estimated moments for the  $k$  nearest neighbor distributions describe the proximity of point patterns over the image.

Model robustness is characterized via simulation in order to verify that the required transformations do not bias uniformly-sampled results. Additional simulations were performed to assess the discriminant power of the method for different point pattern profiles. Simulation results demonstrate that the method robustly recognizes pattern dissimilarity.

Air trapping is a key characteristic for the diagnosis and management of chronic airway diseases, such as asthma. We demonstrate that a parenchyma-cuboid completion method provides the means of characterizing air trapping patterns in a chosen segmentation, and importantly, to compare such patterns between patients and/or images.

## Introduction

Many lung diseases involve changes at the alveoli-scale, i.e. at around  $0.125 \text{ mm}^2$ . To capture changes at such a fine scale, CT scans must be of high resolution and correspond to an information-dense situation. In addition, the information that is extracted must characterize the parenchyma, a zone whose size and shape vary between individuals and further includes borders and shapes (e.g. large bronchi and blood vessels) that require separation from the rest of the image, which additionally lacks validated landmarks. The parenchyma is therefore a non-empty, hard-to-delimit space that is difficult to compare between patients.<sup>1</sup>

In terms of disease characterization, granularity patterns within lung tissue are especially interesting. Each voxel of a CT scan is associated with an attenuation (density) score, which are abnormally low on expiration when lung disease leads to air-trapping (as in asthma), or overly-large alveoli spaces (as in emphysema). Attenuation scores considered as representative of air-trapping range from -856 to -900 Hounsfield Units (HU); those analogous for emphysema are under -900 HU. Beyond affected-voxel percentages or mean lung densities,<sup>2</sup> studies characterizing low-attenuation lung voxels patterns are relatively rare.

Recent advances have nevertheless enabled intra-patient CT-data comparisons by using regional patient landmarks (in combination with Jacobian matrix transformations) to pair voxels between inspiratory and expiratory scans on a given patient.<sup>1</sup> To our knowledge, there is currently no solution for comparing CT scan parenchyma modifications between patients due to a lack of landmarks appropriate for the job. Surpassing this step is nevertheless crucial for advancing science. We propose a solution, based on normalization, which leaves behind the constraints of size and shape by focusing on voxel distributions. By comparing observed voxel patterns with normalized distributions, one can quantify the deviation from normality.

In this context, we therefore propose measuring the distance between voxels with similar characteristics on a completed parenchyma data cuboid. For a given voxel, the distribution of distances to its nearest neighbors (i.e. a k-nearest neighbors transformation) simultaneously characterizes fine-scale granularity as well as the regional clumping of low-attenuation voxels. In clinical contexts, whether or not diseased tissues follow a uniform pattern or are clumped in space is an important issue.<sup>4</sup> Moreover, the theoretical distribution of neighborhood distances expected under uniformity has been developed by Liitiäinen and al.<sup>5</sup> for a bonded space.

Following the k-nearest neighbor transformation, we can therefore normalize data by computing the divergence from the theoretical distribution expected under uniformity. The ensuing derived parameters (for example means and variances of normalized k-means distributions) provide a novel means of describing parenchyma granularity. Quantification of the latter and associated changes with time, are a potentially powerful, but poorly studied, means of characterizing lung disease. Our hope is that this technique will provide a means of further characterizing known lung diseases, as well as phenotyping patients within diseases. With this aim in mind, our objective in this paper is to classify equivalent point pattern repartition in asthmatics patients.

## Methods

### Data background

A transformation is first performed in order to complete the segmented lung to the lowest inclusive cuboid. Briefly, this completion method uses symmetry-through-the-border around the lung segmentation to create a cuboid without significantly changing point patterns. Initial data parenchyma is not modified only the undefined part of the cuboid is completed. The result is a 3D voxel space, with convenient mathematical properties, representing the granularity observed on the lung parenchyma.

For the set of  $P$  modified cuboid spaces, we have  $x_p$  voxels where:

$$x_p \in [0, a_p] \times [0, b_p] \times [0, c_p] \subset \mathbb{R}^3.$$

Where  $a_p, b_p$  and  $c_p$  are the dimensions of the lowest completed cuboid  $\mathcal{C}$  including the segmented lung parenchyma of the patient  $p$  in  $[1, \dots, P]$ .

$x_p \in \mathcal{C}$  and  $\partial\mathcal{C}$  is defined as the border of  $\mathcal{C}$ .

Attenuation values are regrouped according to the desired segmentation (e.g. air-trapping as defined between -856 and -900 HU) into classes of voxels. Voxels are regrouped in  $M$  classes with  $m = \{1, \dots, M + 1\}$  breaks as  $X_p^m = x^m < x_p \leq x^{m+1}$ . Each class regroups  $N_{M_p}$  number of voxels. For simplification purposes, the notation  $p$  is hidden until required for patient discretization.

### Deviation from a uniform dispersion pattern

We suppose that the point patterns  $(X_i^M)_{i=1}^{N_M}$  are independent and identically distributed on a specific patient  $p$ . In order to simplify notation, we focus on a specific class of the data and the studied point pattern definition then becomes:

$$(X_i)_{i=1}^N \text{ iid.}$$

As defined by Liitiäinen and al.,<sup>5</sup> we consider only Euclidian metric spaces when exploring distance granularity between point patterns within a given voxel class. We will proceed by (i) first defining the notion of “neighborhoods”, then (ii) how neighborhoods are distributed under uniformity and finally (iii) how the latter can be used to classify data.

*--Defining the notion of neighborhoods--*

Let a first neighbor  $V[i, 1]$  of a voxel  $X_i$  be defined as:

$$V[i, 1] = \operatorname{argmin}_{1 < j < N, j \neq i} \|X_i - X_j\|.$$

Then the  $k$ -th nearest neighbor  $V[i, k]$  is recursively defined as:

$$V[i, k] = \operatorname{argmin}_{1 < j < N, j \neq i, V[i, 1], \dots, V[i, k-1]} \|X_i - X_j\|.$$

The distance to the  $k^{\text{th}}$  neighbor is consequently defined as:

$$d_{i,k} = \|X_i - X_{V[i,k]}\|.$$

*--How neighborhoods are distributed under uniformity--*

Regarding the uniform distribution, the latter was the easiest theoretical approximations in order to normalize observed  $k^{\text{th}}$ -nearest neighbor distance and obtain a comparable distance repartition for each patients. Moreover a theoretical approximations exists for the  $k^{\text{th}}$ -distance distribution for this specific distribution and avoid estimation of density. The main advantage is to reduce calculation time.

Under a uniform repartition of a point pattern  $X_i$ ,  $\mathbb{E}(d_k^\alpha)$ , the  $\alpha$  moment of  $d_{i,k}$  is distributed as:

$$\begin{aligned}\mathbb{E}(d_k^\alpha) &= \mathcal{V}_3^{-\alpha/3} \frac{\Gamma(k + \frac{\alpha}{3}) \Gamma(N)}{\Gamma(k) \Gamma(N + \frac{\alpha}{3})} \int_{\mathcal{C}} p(x)^{1-\alpha/3} dx \\ &+ \left( D - \mathcal{V}_3^{-\alpha/3-1/3} \right) \frac{\Gamma(k + \frac{\alpha}{3} + \frac{1}{3}) \Gamma(N)}{\Gamma(k) \Gamma(N + \frac{\alpha}{3} + \frac{1}{3})} \int_{\partial \mathcal{C}} p(x)^{1-\alpha/3-1/3} dS \\ &+ R,\end{aligned}$$

Where  $\mathcal{V}_3$  is the volume of a sphere,  $p(x)$  is the point pattern density over  $\mathcal{C}$  and  $D = \frac{1}{3} \int_0^1 a^{\alpha-2} h(a^{-1})^{-\alpha/3-1/3-1} h'(a^{-1}) da$  which represents the correction applied to the distance distribution according to the border definition.

And finally, we have the approximate term  $R = \mathcal{O}(N^{-\frac{\xi+\alpha}{3}} \log^{\alpha+5} N)$ , where  $\xi$  is an approximation of rounded elements.

According to Liitiäinen and al.,<sup>5</sup> because we are in 3 dimensions, the  $h$  function (which represents how inter-point distances behave in a bonded space) is defined as:

$$h(r) := \begin{cases} \frac{4}{3} \pi r^3 & r < 1 \\ \frac{2}{3} \pi r^3 - \frac{1}{3} \pi + \pi r^2 & \text{elsewhere.} \end{cases}$$

Using numerical approximation, we obtained the same estimated value for  $D \approx 0.42$  as defined by the author.

In our case,  $p(x) = \frac{1}{abc}$

$$\begin{aligned}\int_{\partial \mathcal{C}} p(x)^{1-\alpha/3-1/3} dS &= \frac{1}{abc} \int_{\partial \mathcal{C}} dS \\ &= 2(a^2 + b^2 + c^2)(abc)^{\alpha/3+1/3-1}.\end{aligned}$$

Then, we obtained:

$$\begin{aligned}\mathbb{E}(d_k^\alpha) &\approx \mathcal{V}_3^{-\alpha/3} \frac{\Gamma(k + \frac{\alpha}{3})}{\Gamma(k)} N^{-\alpha/3} (abc)^{\alpha/3} \\ &+ 2(a^2 + b^2 + c^2)(abc)^{\alpha/3+1/3-1} \left( D - \mathcal{V}_3^{-\alpha/3-1/3} \right) \frac{\Gamma(k + \frac{\alpha}{3} + \frac{1}{3})}{\Gamma(k)} N^{-\alpha/3-1/3}.\end{aligned}$$

The mean and variance of the average nearest neighbor characterize the neighborhood distribution of each category  $m$ . This results in a unique representation of the voxel pattern. Each scanner is summarized by the associated **knn**-distance curves. Dimensionality is thus greatly decreased, while simultaneously preserving information.

*--Classification procedures--*

To further simplify notation:

- $\hat{d}_k$  represents the mean estimated distance  $\hat{d}_k = \frac{1}{n_k} \sum_{i=1}^{n_k} d_{i,k}$ .
- $\tilde{d}_k = \mathbb{E}(d_k^1)$  represents the associated theoretical mean value.

How the data deviate from uniformity is summarized as follows:

$$r(k) = \frac{\hat{d}_k}{\tilde{d}_k}.$$

Changes in neighbor distance distributions characterize spatial patterns for a range of values from 1 to the highest possible number of neighbors ( $K$ ), defined as:

$$r^K = \left( \frac{\hat{d}_1}{\tilde{d}_1}, \dots, \frac{\hat{d}_K}{\tilde{d}_K} \right).$$

The curve generated by plotting  $K$  on the abscissa and  $r_k$  on the ordinate axis is called a “uniform neighborhood deviation curve” or UNDC. Obviously the range of neighborhood considered can be truncated and do not necessary start at the first neighbor. A summary of the method is presented in appendix.

### Using UNDC to classify point patterns

Similar UNDCs correspond to similar point patterns. In this context, previously described curve classification methods, such as B-splines,<sup>6</sup> are well suited. In our case, neighborhood variance is an important characteristic of our point patterns and should be taken into account. The B-spline method thus takes on added value as it enables weighting the spline regression using the observed precision of the distance estimates.

In another way variance handle to make difference between equivalent distance repartition. Indeed, variance will represent the discrepancy between the  $k^{\text{th}}$  nearest points and is used to measure degree of dispersion between points.

$$w^K = \left\{ \frac{1}{\hat{V}(d_1)}, \dots, \frac{1}{\hat{V}(d_K)} \right\}.$$

The  $(r^K)^{p=[1,\dots,P]}$  sets of UNDCs for all patients are fit by piecewise polynomial spline functions of order  $n$ . The spline parameters are defined on a given set of  $m$  knots between  $1 < t_1 \leq \dots \leq t_m \leq K$ . Equivalent knot definitions are important for enabling comparison<sup>6</sup> all  $P$  patients. Spline functions are expressed as linear combinations of B-splines for each patient as follows:

$$s(j, \beta^p) = \beta_0^p + \sum_{i=1}^{m+n} \beta_i B_{i,n}^p(j), j \in [1, K],$$

The spline parameters  $B_{i,n}$  can be obtained with a Cox-de Boor<sup>7</sup> recurrences formula,

$$\begin{aligned} B_{i,0}(x) &:= \begin{cases} 1 & \text{if } t_i \leq x \leq t_{i+1} \\ 0 & \text{elsewhere} \end{cases} \\ B_{i,n}(x) &:= \frac{x - t_i}{t_{i+n} - t_i} B_{i,n-1}(x) + \frac{t_{i+n+1} - x}{t_{i+n+1} - t_{i+1}} B_{i+1,n-1}(x). \end{aligned}$$

Let  $\left((r_j^K)^p, j\right)_{j=1, \dots, K}$  be a set of  $K$  observations of UNDCs, defined on  $[1, K] \times \mathbb{R}$ . Data are adjusted on the spline reference matrix  $B^p = \{B_{m+n+1}^p(j)\}_{j=1, \dots, K}$  using a weighted least squares regression<sup>8</sup>. The dimension of the  $B^p$  matrix is  $K \times (m + n + 1)$ .

$$\hat{\beta}^p = \underset{\beta^p}{\operatorname{argmin}} \left( \frac{1}{K} \sum_{j=1}^K (w_j^K)^p \left( (r_j^K)^p - s(j, \beta^p) \right)^2 \right) = (B^{p'} W^p B^p)^{-1} W^p B^p y^p,$$

The estimated spline parameters  $\hat{\beta}^{p=[1, \dots, P]}$  obtained for all patients are then submitted to a cluster analysis<sup>9</sup> in order to determine, in an unsupervised fashion, naturally occurring groups of similar UNDCs. In our case, we chose a hierarchical ascendant classification using Ward's method as our preferred clustering method. This method has the advantages of flexibility and dendrogram generation.

## Simulations

### Background

Simulations are based on a single CT-image-specific lung shape extracted from the SCANN’AIR<sup>10</sup> study. An empty cuboid is built around the lung shape. The dimensions were:

$$[0, 130] \times [0, 200] \times [0, 10].$$

During simulation, the neighborhood distributions are studied from the first to the 170<sup>th</sup> neighbors. Four knots are placed for B-spline classifications, in positions 10, 50, 90 and 130. The degree of the splines used is 3.

### Does the completion method change the point pattern?

In order to assess the stability of the completion method, we simulated uniform point patterns on the lung with random numbers of points. Then we completed these simulations, termed “uniform lung completion” (ULC), over the cuboid using a previously published completion method. Additionally, a similarly-dimensioned cuboid without a lung shape, termed the “uniform resampled cuboid” (URC), was filled via a uniform resampling of the ULC.

A comparison between the ULC and the URC was performed (via  $\hat{d}_k$ ) to demonstrate conservation of a uniform distribution by the completion method.<sup>3</sup> The resulting distributions curves are compared using a Kullback-Leibler divergence test. A boxplot of maximum paired curve differences is also performed to represent deviations between  $\hat{d}_k$  obtained from ULC versus URC.

### Evaluating the $r_k$ ratio

In order to assess the power of the method, sensitivity and sensibility were computed for different (non-uniform) theoretical point pattern distributions (different profiles of  $H_1$ ; see graphic, see below) with UNDCs. The two following hypotheses are used to assess the discriminant capacity of the UNDCs:

$H_0$  : point patterns are uniformly distributed on the lung then completed over the space.

$H_1$  : point patterns are distributed according to non-uniform distributions (we will test multiple parameter combinations).

Alternative  $H_1$  hypotheses are based on a 3D multimodal Gaussian probability density function. Construction of this density function is performed by combining several Gaussian 3D kernel distributions in order to create clusters. The variance of the latter can be selected so as to create variation in pattern densities. These 3D density functions are then normalized in order to obtain a 3D probability density equal to 1 inside the lung shape ( $H_1$ ).

For a given  $H_1$ , the number of points sampled was 5% above that present in the extracted lung shape. We use a  $n = 500$  simulation sample size to model density distributions. Different combinations of number of 3D kernels and associated variance were used (thus generating a range of  $H_1$  hypotheses): 3 kernels with variances of 10, 15, 40, 70 and 100; 5 kernels with a variances of 20; and 10 kernels with a variance of 10.

Let us define  $(r_{H_0}^K)_n$  as the  $n$  samples of the multivariate distribution  $R_{H_0}^K$  describing the UNDCs from the 1<sup>st</sup> to the  $K^{th}$  neighbor, as previously defined:

$$R_{H_0}^K = \left( \frac{\hat{d}_{H_0k}}{\tilde{d}_k} \right)_{k=1}^K.$$

Let us define  $(r_{H_1}^K)_n$  as the  $n$  samples of the multivariate distribution  $R_{H_1}^K$  describing the UNDCs from the 1<sup>st</sup> to the  $K^{th}$  neighbor, as previously defined:

$$R_{H_1}^K = \left( \frac{\hat{d}_{H_1k}}{\tilde{d}_k} \right)_{k=1}^K.$$

A density plot is constructed for each hypothesis. Because the  $K$  neighbors are independent, sensitivity and sensibility probabilities are computed as means over  $K$  as:

$$\alpha = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K [\mathbb{P}(R_{H_0}^K > 0.95)]$$

and

$$\beta = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K [\mathbb{P}(R_{H_1}^K > \alpha)].$$

### Similarity measures for k-means clusters

An Adjusted Rand Index (ARI) is used to quantify the similarity between two clusterings,<sup>11</sup> with an ARI = 1 representing complete agreement. This was used to compare classification results between different alternative hypothesis profiles. Results are provided for each comparison.

## Results

### Completion method assessment

For 200 simulations of ULCs versus URCs, we obtained a Kullback-Leibler divergence<sup>12</sup> value of 0.01, which means that we could not detect a difference between curves (Figure 1). The maximal difference boxplot is slightly positive because the completion method regroups points on concave spaces, creating a systematic bias. This particularity mechanically decreases the distance between **knn** patterns and is negligibly less than 0.025 for distances greater than 1. Furthermore, the region impacted by this problem is negligible in size.

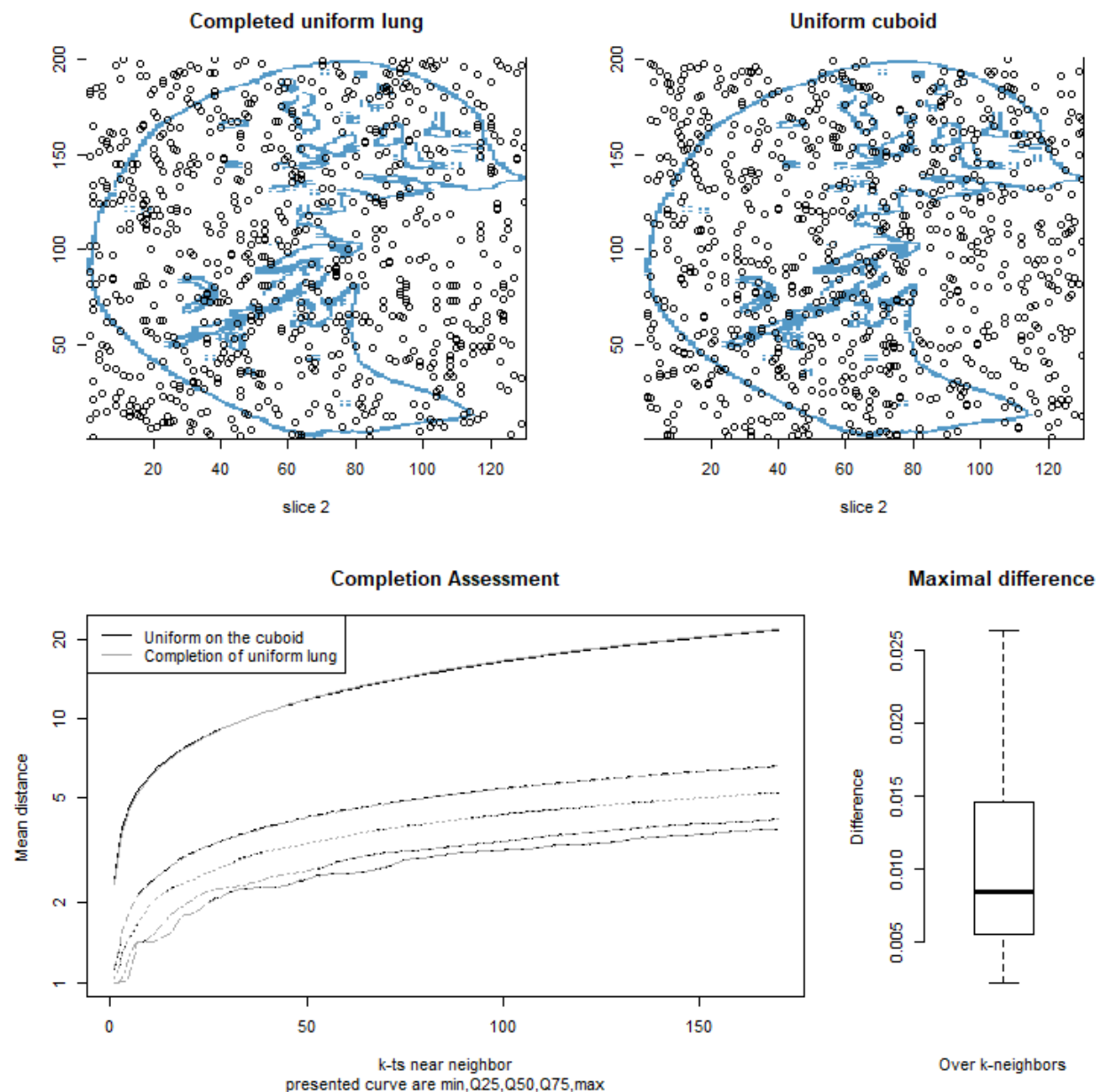


Figure 1: Comparison of mean distance for completed uniform lung and a uniform resampled ones.

### Evaluation of the $r_k$ ratio

For each alternative  $H_1$  hypothesis,  $H_0$  and  $H_1$  UNDCs were portrayed on the same plot (right side of Figure 2, as well as further examples in annex 1). We observed that density repartitions of the  $R_{H_1}^K$  curves were widest when large variances were used. This can be explained by the superposition of kernel centres.

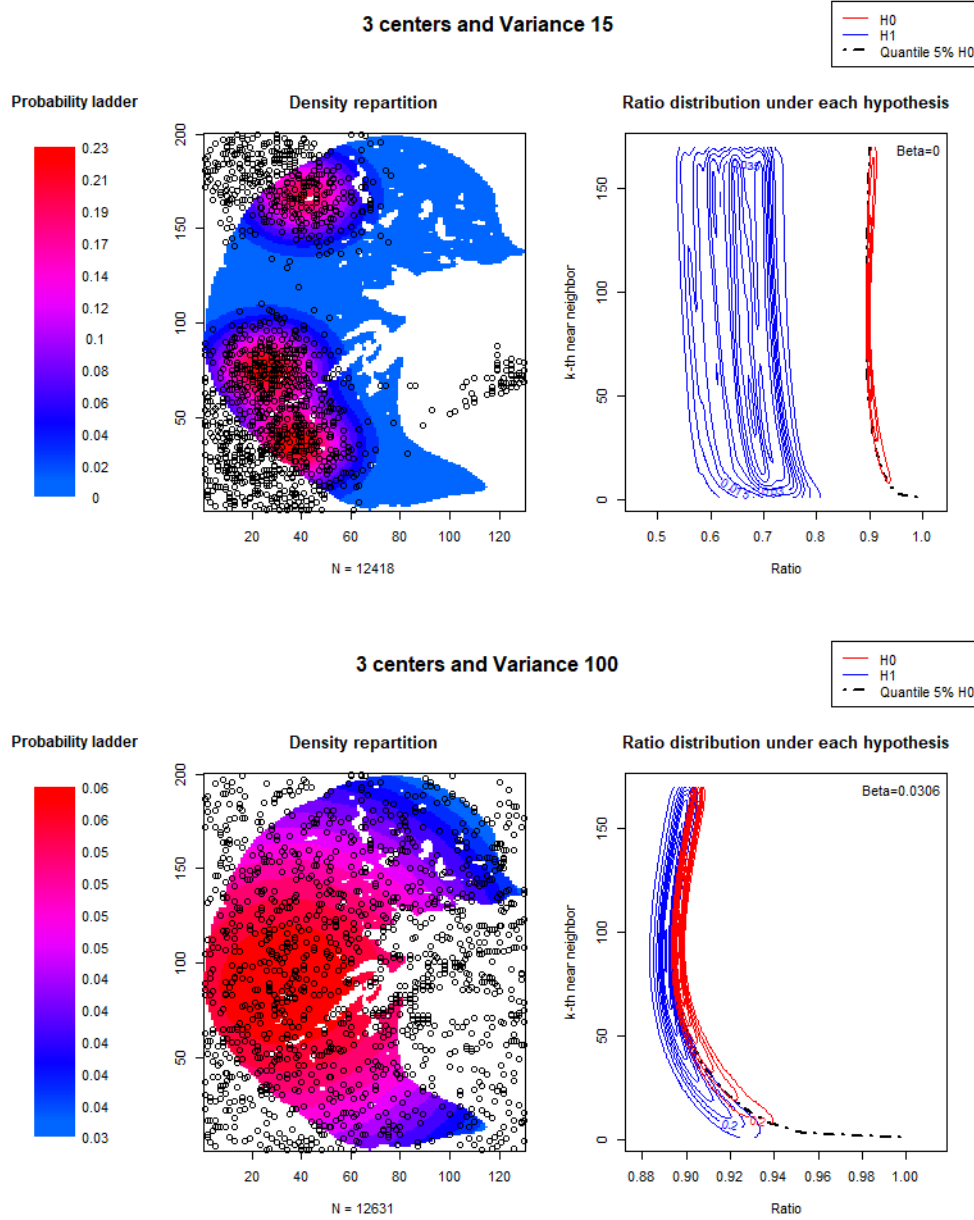


Figure 2: UNDCs ratio according two hypothesis

As concerns the distribution of  $R_{H_0}^K$ , we observed the same structural bias identified by Liitiäinen et al.<sup>5</sup> As expected, this ratio is not aligned with 1. Approximations of the theoretical k near neighbor distribution are biased and cannot be avoided in our data. The latter is explained by the shape of the borders and the underlying theoretical approximations.

In order to assess the discriminant capacity of these transformations, we compute the type two error ( $\beta$ ). Over all simulations, the latter is increased only by 0.03, which is quite low.

### Similarity measures for k-means clusters

ARI results are presented in Table 1. We observed that ARIs are able to detect differences between point patterns only when the latter are quite different in density; small density differences between cuboids result in high ARI scores. This is expected because certain simulations result in similar point patterns, especially when kernel centers were close together.

Table 1: Accordance between classification results and simulated hypothesis.

| <i>ARI TRUE vs C</i>     | <b>N = 3<br/>V = 40</b> | <b>N = 3<br/>V = 70</b> | <b>N = 3<br/>V = 100</b> | <b>N = 5<br/>V = 20</b> | <b>N = 10<br/>V = 10</b> |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <b>N = 3<br/>V = 15</b>  | 0.96                    | 1                       | 1                        | 0.74                    | 0.31                     |
| <b>N = 3<br/>V = 40</b>  |                         | 0.22                    | 0.24                     | 0.28                    | 0.92                     |
| <b>N = 3<br/>V = 70</b>  |                         |                         | 0.02                     | 0.60                    | 1                        |
| <b>N = 3<br/>V = 100</b> |                         |                         |                          | 0.70                    | 1                        |
| <b>N = 5<br/>V = 20</b>  |                         |                         |                          |                         | 0.57                     |

### Results on real world data

The method was applied to the SCANNAIR' dataset, which includes CT scans from asthmatics patients (see Figure 3). We searched for 3 groups using a ward clustering algorithm. Representative CT slices and the UNDCs for each group are presented in Figure 3.

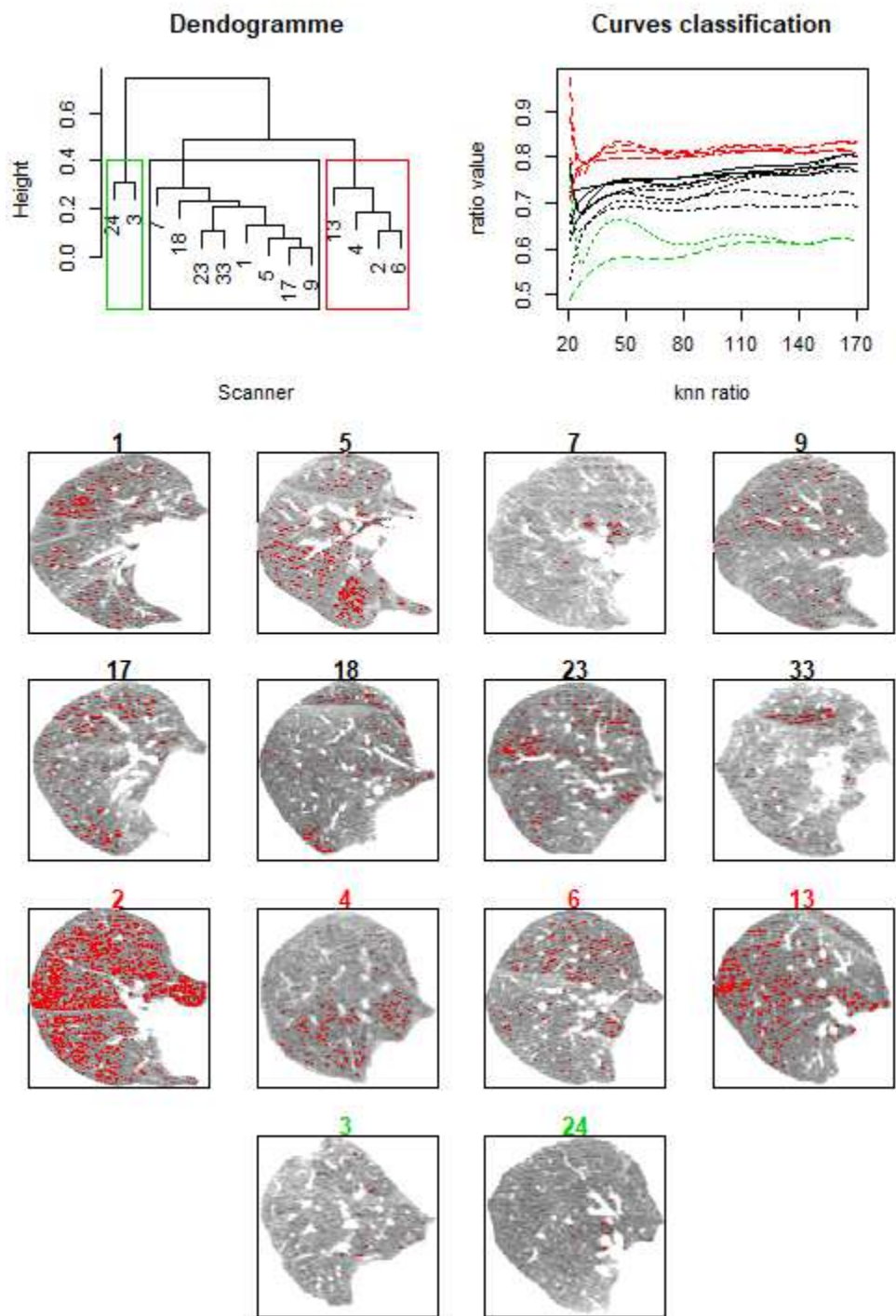


Figure 3: Application in clinic

## Discussion

We propose a method for clustering point patterns articulated around two transformations: (1) a completion method required before calculating (2) UNDCs. The major advantage of UNDCs is that they are comparable within and between images/patients. Subsequent advantages include greatly reducing the dimension of the image data while simultaneously quantifying heretofore non-measured lung parameters. Though a slight systematic bias has been demonstrated within the **knn** method, the latter is known, negligible, normally distributed, constant, and does not affect comparisons between curves.

A given UNDC curve characterizes how voxel patterns differ from uniformity across a range of distances.  $r_k$  values close to 1.0 indicate more-uniform distributions and therefore an absence of clusters or total air-trapping. In our sample dataset, our lowest  $r^K$  values, near 0.6 indicate relatively large-scale clustering, *i.e.* localized disease within a single lobe.  $r^K$  values between 0.6 and 1.0 correspond to a gradient of more or less fragmented voxel-landscapes.

The relationship between  $k$  and distance is necessarily smooth, and classification according to B-spline parameters is therefore appropriate. This forced smoothness precludes discontinuities on a single curve. Nevertheless, when comparing different lung sections, we found that within-patient UNDC curves can greatly vary in y-intercept and slope. This suggests that regional heterogeneity is a lung parameter that should not be ignored or glossed-over by averaging (for example), and merits further study.

As relates to the current literary corpus, few articles provide similar techniques for evaluating lung image data<sup>1,2,13</sup>. Nevertheless these methods require either a total lung volume or imaging landmarks as a prerequisite to voxel-matching techniques.

Venegas et al proposed a mathematical simulation<sup>4</sup> to represent air trapping patterns characterizing different types of asthma (large airway disease versus small airway disease). Reiherd<sup>2</sup> proposed a solution based on parenchyma (voxel) matching, which is not possible/applicable for our dataset due to between-patient anatomical variability.

There are certain methodological choices and limitations that the reader should be aware of regarding (1) the completion methods and (2) the limits in neighbor-distance definitions.

- (1) The stability of completion method results under the theoretical  $H_0$  hypothesis (uniformity of the point pattern distribution) has been verified. However there is no certitude that the completion method will not result in non-conservation of parenchyma point patterns when other, non-uniform  $H_0$  hypotheses are used. However, because the method used is symmetric through the border<sup>3</sup>, the density can be considered as locally equivalent.
- (2) Usable minimal  $k$  values are chosen according to image resolution and the inherent qualities of a grid. We consider that excluding low  $k$  values (e.g.  $k = 1$  to 19 as presented herein) is important for avoiding distance over-estimations within a rigid voxel structure.  
Usable maximal  $k$  values are chosen according to the common number of observations within point-patterns across the dataset and computer limits. Indeed, because calculations include gamma functions, aiming for a  $k$  beyond 170 is impractical.

In conclusion, the presented method uses non-supervised classification on B-spline **knn** curve ratios to enable granularity characterization over CT images. This smooth-curve classification is robust to data shape and repartition, thus providing a framework in which between image comparisons can be performed. Other methods fall short of this possibility.

## Bibliography

1. Farrow CE, Salome CM, Harris BE, et al. Airway closure on imaging relates to airway hyperresponsiveness and peripheral airway disease in asthma. *J Appl Physiol*. 2012;113(6):958-966. doi:10.1152/jappphysiol.01618.2011
2. Bodduluri S, Newell JD, Hoffman EA, Reinhardt JM. Registration-based lung mechanical analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using a supervised machine learning framework. *Acad Radiol*. 2013;20(5):527-536. doi:10.1016/j.acra.2013.01.019
3. Cabon Y. New strategy for lung parenchyma computed tomography (CT). C:\Users\yann\Dropbox\SCANN'AIR\Article Parenchyma Cubes\Submission2\_BMC\_Medical\_Imaging.
4. Venegas JG, Winkler T, Musch G, et al. Self-organized patchiness in asthma as a prelude to catastrophic shifts. *Nature*. 2005;434(7034):777-782. doi:10.1038/nature03490
5. Liitiäinen E, Lendasse A, Corona F. A boundary corrected expansion of the moments of nearest neighbor distributions. *Random Struct Algorithms*. 2010;37(2):223-247. doi:10.1002/rsa.20311
6. Prautzsch H, Boehm W, Paluszny M. *Bézier and B-Spline Techniques*. Springer Science & Business Media; 2013.
7. A Practical Guide to Splines | Carl de Boor | Springer. <http://www.springer.com/gp/book/9780387953663>. Accessed March 30, 2018.
8. Chambers JM, Hastie T. *Statistical Models in S*. Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software; 1992.
9. Unsupervised Curve Clustering using B-Splines - Abraham - 2003 - Scandinavian Journal of Statistics - Wiley Online Library. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1467-9469.00350/abstract>. Accessed December 14, 2017.
10. Mechanism and Dynamics of Bronchial Hyper-reactivity to Methacholine in Distal Airway on Obese Patients With Asthma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03102749>. Accessed February 3, 2018.
11. Hubert L, Arabie P. Comparing partitions. *J Classif*. 1985;2(1):193-218. doi:10.1007/BF01908075
12. Grewal MS. Kalman filtering. In: *International Encyclopedia of Statistical Science*. Springer; 2011:705–708.
13. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med*. 2012;18(11):1711-1715. doi:10.1038/nm.2971

## Appendix

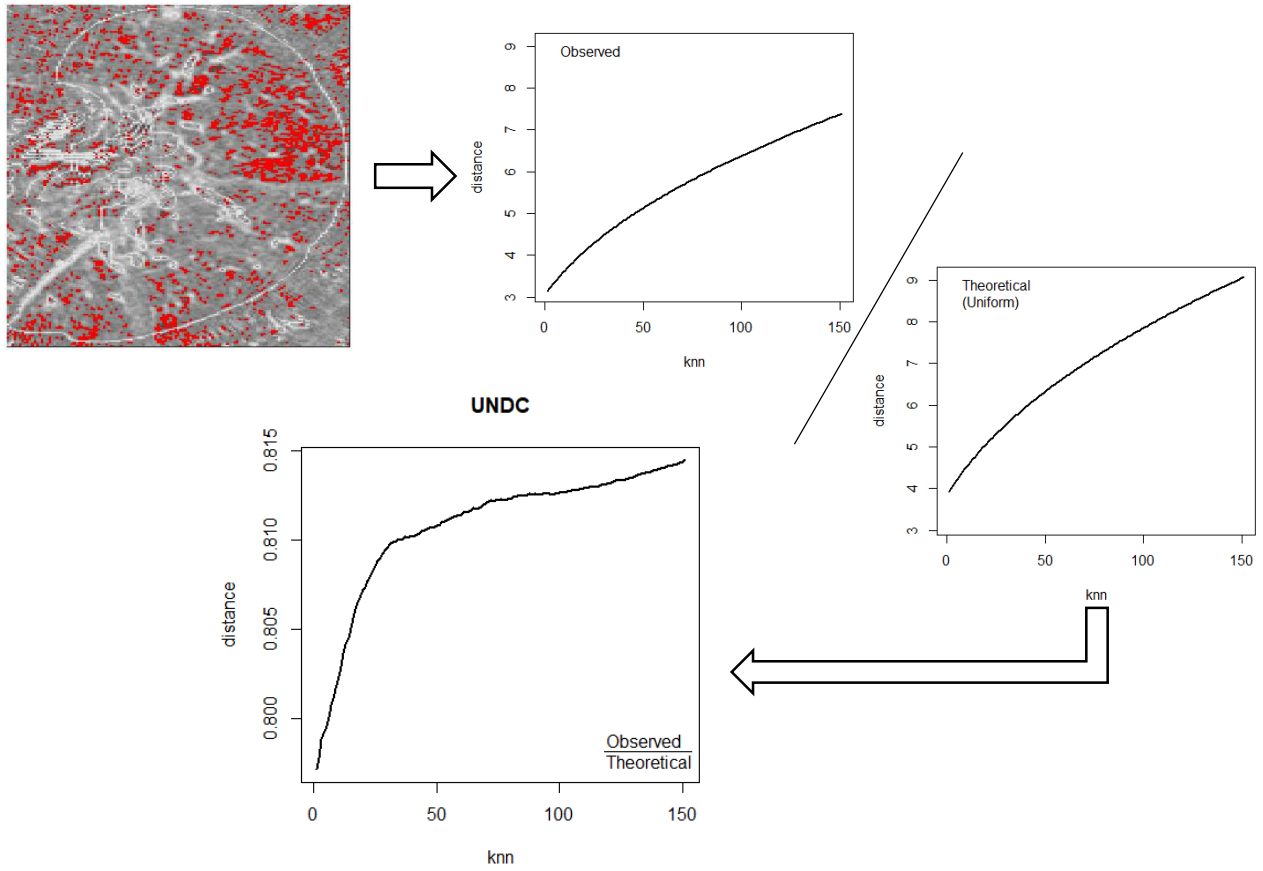
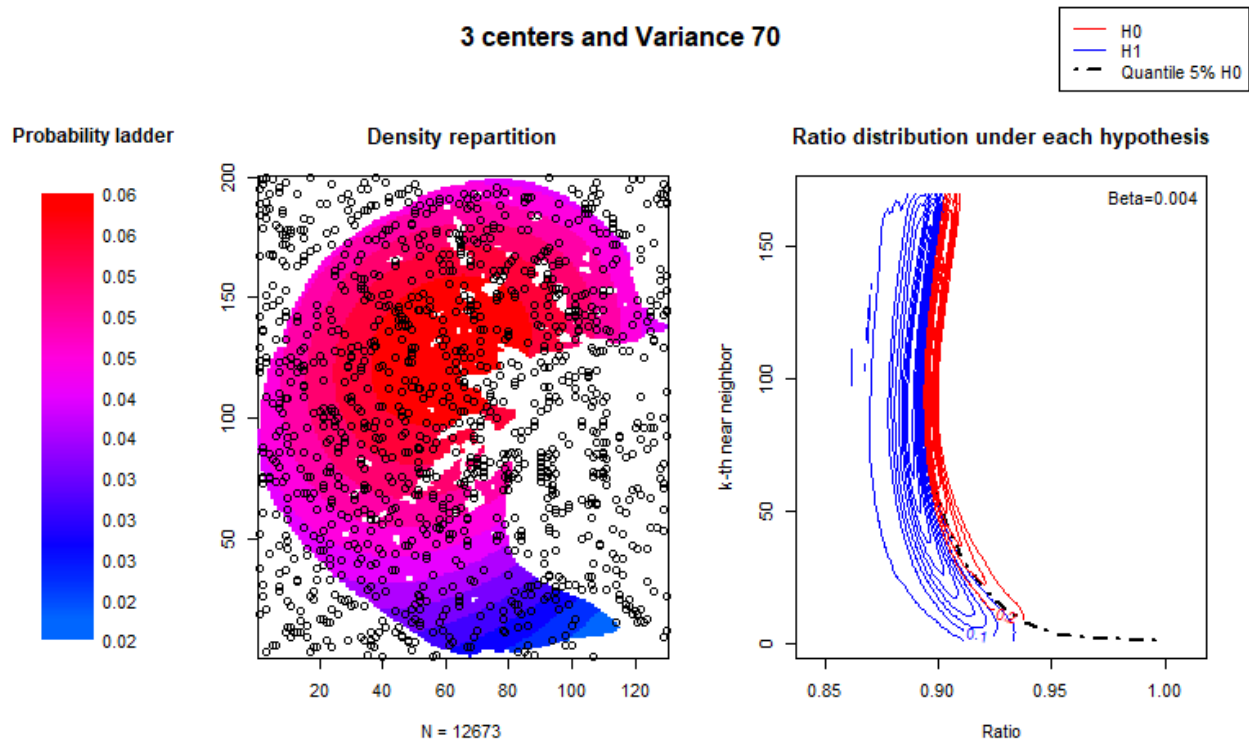
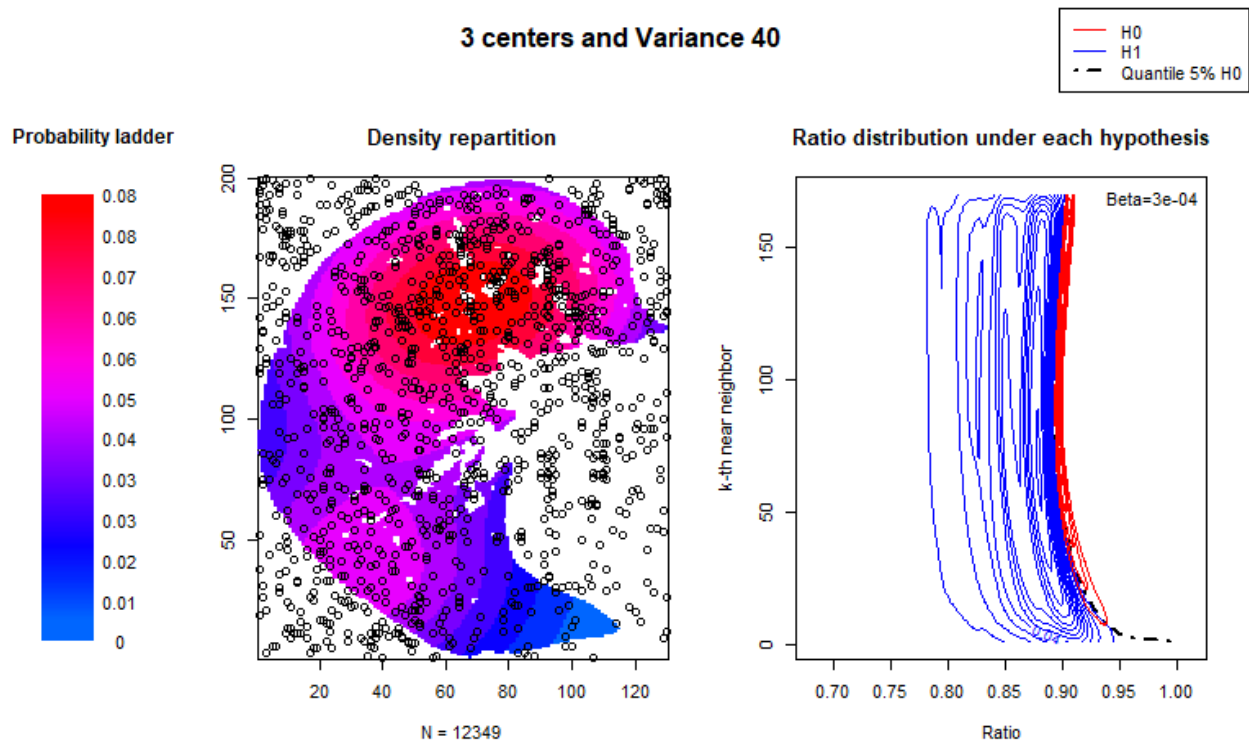


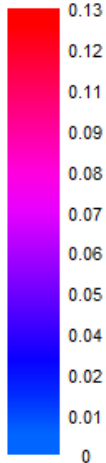
Figure: UNDCs transformation applied on a completed scanner

Figure: Additional UNDCs ratio

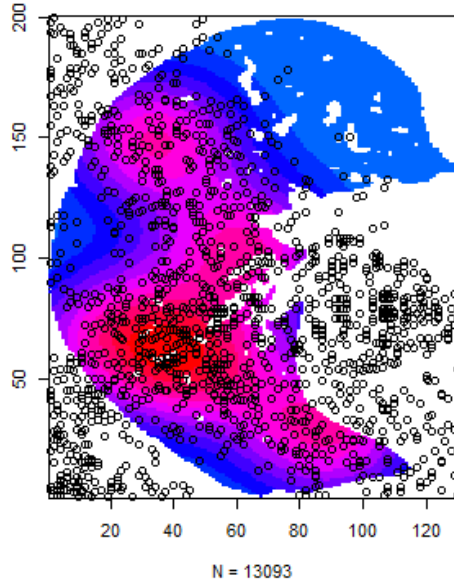


### 5 centers and Variance 20

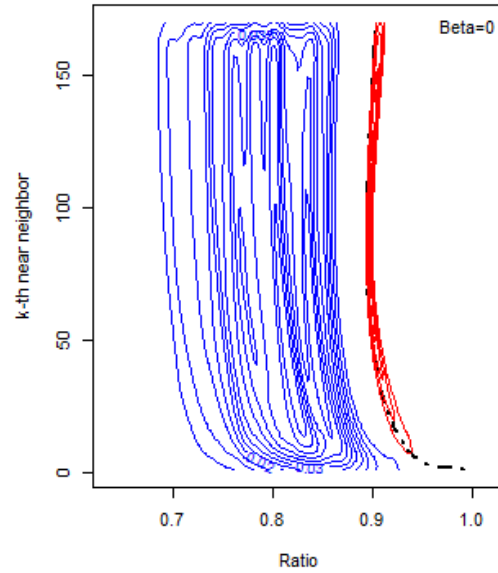
Probability ladder



Density repartition



Ratio distribution under each hypothesis

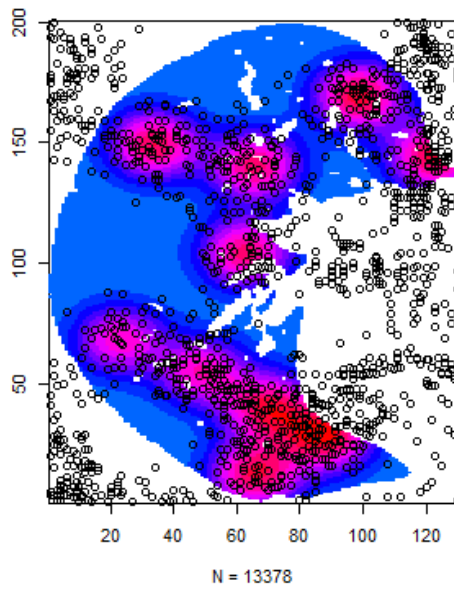


### 10 centers and Variance 10

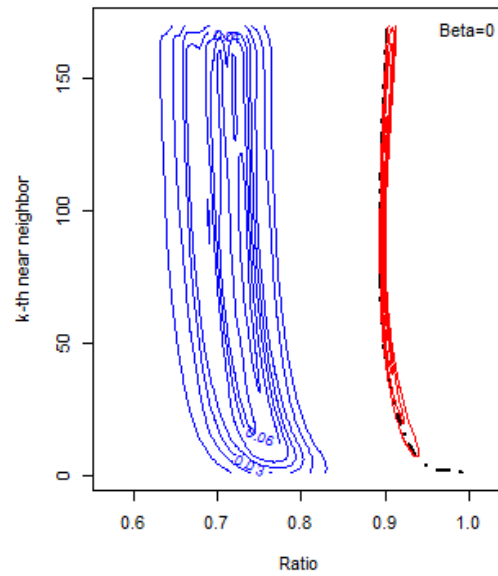
Probability ladder



Density repartition



Ratio distribution under each hypothesis



## 2.7 DISCUSSION DE LA SOLUTION PROPOSEE

La méthodologie proposée permet d'associer des observations cliniques à un résumé pertinent de données d'imagerie. Elle répond à un besoin de comparaison de données jusqu'alors impossible par des méthodes classiques d'analyse d'images, notamment pour des questions de non recouvrement des données.

En utilisant 3 transformations, nous résumons l'information de la répartition de classes de voxels d'un parenchyme pulmonaire segmenté. Une classification des profils permet alors d'extraire des profils semblables de répartitions de classes de voxels dans l'espace.

- La première transformation consiste à compléter l'image afin d'obtenir un espace compact inclus dans un pavé.
- La seconde transformation consiste à calculer la distance des  $k$  premiers voisins rapportée à la distribution attendue sous hypothèse d'uniformité.
- Enfin, la dernière transformation consiste à calculer les coefficients B-splines des profils permettant ainsi d'appliquer un outil de classification.

L'application de ces transformations permet de regrouper des profils de voisinage similaires dans des espaces différents (en termes de forme et de densité).

La méthode de complétion est nécessaire afin d'appliquer l'estimation théorique de la distance uniforme des voisins, l'espace de définition du parenchyme segmenté ne correspondant pas aux hypothèses d'application de la distance théorique des  $k$  voisins. Nous avons fait ce choix car une complétion arbitraire par un processus uniforme, ou encore sans compléter l'espace, biaiserait les courbes des  $k$  voisins. En effet, la proportion de volume vide aurait alors énormément d'importance dans la forme de la courbe, et les ratios ainsi calculés seraient alors représentatifs de l'occupation du poumon dans l'espace et non plus des répartitions des classes de voxels dans l'espace. De manière équivalente, compléter par un processus aléatoire modifierait les distances moyennes au  $k^{\text{ième}}$  voisin proportionnellement au volume vide. Comme expliqué, la méthode de complétion, certes expérimentale, permet d'obtenir un contexte d'application pour la théorie en supposant qu'elle conserve un minimum la répartition des observations.

L'expression de la distribution des  $k$  voisins est basée sur plusieurs approximations. La première, déjà discutée est la méthode de complétion. Ensuite vient la problématique liée au passage du discret au continu. Nous travaillons sur une grille, la répartition des points de chaque classe de voxels est donc au moins de distance 1, représentant la distance entre chaque voxel. Ainsi, l'étude de cette répartition, supposée continue, ne peut être bonne lorsque l'on étudie des distances à un voisin trop proche, surtout dans un espace où l'on observe énormément de points. Dans ce cas, les points sont disposés le long de la grille et sont donc contraints en termes de répartition par leur nature. C'est pour cela que nous avons fait le choix de ne pas considérer les premières distances dans l'étude de la répartition de la distance des  $k$  proches voisins.

Le passage du discret au continu est nécessaire afin d'obtenir les moments de la distribution des  $k$  plus proches voisins dans l'espace de notre image. Cette hypothèse est nécessaire car elle permet de gagner en temps de calcul, n'ayant pas de simulation à faire sur des données en grandes dimensions. Au vu du nombre de voxels contenus dans l'image, nous avons considéré que le passage du discret au continu était un biais acceptable. De plus, de nombreuses simulations ont montré que l'estimation donnée par la théorie était équivalente à celle simulée sous l'hypothèse uniforme.

La normalisation par l'espérance de la distribution théorique du  $k^{\text{ième}}$  voisins permet de rendre comparable l'ensemble des scanners inter et intra-patients. Cette normalisation nous amène à des ratios de courbes, sur lesquels nous avons appliqué une classification en B-Splines.

Les courbes de la distance moyenne des  $k$  plus proches voisins sont considérées comme relativement continues. En effet, la distance moyenne du  $k+1^{\text{ième}}$  voisin prend en compte la distance moyenne du  $k^{\text{ième}}$ . Nous pouvons ainsi considérer que les courbes des ratios sont suffisamment continues et donc adaptées à une classification de courbe par B-splines.

Il reste alors à appliquer cette méthode à nos données cliniques.



### 3.1 STRATEGIE D'ANALYSE

L'application clinique de la méthode développée s'effectue sur le jeu de donnée SCANN'AIR [33]. Comme présenté dans le paragraphe 1.2.2, « L'étude SCANN'AIR », il s'agit d'une étude observationnelle chez 35 patientes asthmatiques non emphysémateuses. La population est divisée en 3 groupes stratifiés selon le poids : les patientes obèses, en surpoids, et celles ayant un poids normal.

Comme annoncé dans l'introduction, l'analyse se concentre sur 3 étapes de l'étude SCANN'AIR : SEPHY, PD20 et VENTO. La dose de sérum physiologique est utilisée comme valeur de référence. Le scanner acquis durant l'expiration est considéré comme l'étape d'apprentissage du protocole de l'étude.

Dans l'évaluation de l'évolution de l'asthme, lors d'un test à la méthacholine, seule la dernière dose correspond à un état clinique identique chez toutes les patientes. C'est à cette dose que la patiente est au plus fort de la crise. Le nombre de doses nécessaire pour atteindre la PD20 diffère selon les patientes.

Dans un premier temps, comme présenté jusqu'alors, nous nous intéressons à la répartition des valeurs comprises entre -900 et -850 HU. Ces valeurs représentent indirectement le degré d'obstruction des voies aériennes distales, non observable directement compte tenu de la résolution spatiale des images. Un second type d'intervalle adaptatif est ensuite présenté qui permet de palier les limites observées au seuil clinique initialement défini. Pour chaque intervalle, les voxels identifiés comme trappés sont représentés en rouge sur les coupes de parenchymes.

Les statistiques descriptives de l'étude sont présentées sous forme de médiane et quantiles à 25% et 75% (Med [Q25%, Q75%]) en raison de la non-normalité des distributions et de la taille de la population étudiée. Les effectifs et le pourcentage de chaque classe dans l'étude sont présentés comme suit : Nombre (%). Les statistiques descriptives des scanners se basent sur l'image avant l'application de la méthode de complétion. La seule information fournie après l'étape de complétion de l'image est le nombre de voxels appartenant à l'intervalle.

Le test de Wilcoxon est utilisé pour comparer les résultats quantitatifs obtenus entre deux groupes. Le test de Kruskal-Wallis est appliqué lors de la comparaison de plus de deux groupes. Ces tests sont des tests non paramétriques, permettant de comparer les rangs de la répartition des observations entre plusieurs groupes. Nous avons considéré un risque  $\alpha$  à 5%.

Les paramètres cliniques étant représentatifs de l'ensemble de la fonction respiratoire de la patiente, il est important de considérer l'ensemble des parenchymes segmentés et non un sous-ensemble de ceux-ci. Pour rappel, la fonction respiratoire d'une patiente est représentée par l'état des parenchymes observés dans les quatre coupes de scanner. Pour combiner l'information contenue dans ces quatre régions, nous avons décidé d'effectuer la classification en concaténant les paramètres B-splines normalisés des  $k$  voisins issues de la modélisation présentée en Chapitre 2.

Comparer chaque région entre elles n'aurait pas de sens du fait que nous avons cherché à dé-régionaliser les positions du trappage dans l'étude de chaque image. Nous avons donc fait le choix de comparer entre elles les régions à plus fort pourcentage de trappage. Cela permet de décrire des profils similaires de trappage par région d'intensité semblable. Nous comparons donc des images ordonnées par pourcentage de trappage croissant.

Les paramètres utilisés par notre méthodologie sont les suivants :

- Les patientes sont caractérisées par la distance moyenne du 21<sup>ième</sup> au 170<sup>ième</sup> voisin.
- Chaque courbe est caractérisée par des B-splines de degré 3 évaluées en 4 nœuds, positionnés aux 31<sup>ième</sup>, 71<sup>ième</sup>, 111<sup>ième</sup> et 151<sup>ième</sup> voisins.

La caractérisation des distributions ne commence qu'à partir du 21<sup>ième</sup> voisin, car nous avons considéré que pour les précédents, la distribution des données était contrainte par la grille des voxels et donc biaisée. Cette caractérisation s'arrête au 170<sup>ième</sup> voisin comme présenté dans le Chapitre 2, en raison des limites calculatoires.

Un parenchyme pulmonaire est donc caractérisé par 8 paramètres. La classification présentée dans la méthodologie s'effectue donc sur  $4 \times 8 = 32$  paramètres pour 31 patientes.

Pour les trois doses communes de l'étude (SEPHY, PD20 et VENTO) nous obtenons un jeu de courbes caractérisées par leurs coefficients B-splines. L'emploi de la classification non supervisée de Ward [63], où le nombre de classes est défini par un dendrogramme, nous permet de classifier l'ensemble des 4 coupes de parenchyms pulmonaires. Le choix du nombre de classes a été défini par deux critères :

- Maximiser le saut d'inertie
- Eclater le plus possible les gros clusters

Une problématique est liée à la présence de parenchyms ayant peu de trappage défini. On observe que 194 scanners (52%) de toutes doses confondues contiennent moins de 600 voxels sur l'ensemble des scanners non complétés. Ce manque fait apparaître une structure dans les données qui est alors identifiée par une méthode de classification. Cette structure s'explique par la présence ou l'absence de données : il existe alors  $2^4$  (vide/pas vide pour chaque parenchyme) possibilités. En cas de trappage non suffisant ( $< 600$  voxels compris dans l'intervalle pour un scanner non complété), la courbe des distances des  $k^{ièmes}$  voisins normalisés est alors arbitrairement définie par une valeur constante de 0.90. Cette valeur correspond à l'estimation de la distance d'intérêt en présence de la distribution d'un processus uniforme dans un pavé. Le résultat inférieur à 1 s'explique par la présence de biais (cf. §2.6).

Les données sont décrites comme suit : sur les 35 patientes, seules 31 sont analysables, les autres sont exclues de l'analyse car elles ne respectent pas les critères ou n'ont pas de données suffisantes (deux patientes n'ont pas eu de chute de 20% du VEMS, une avait un VEMS trop bas ne permettant pas d'effectuer un test à la méthacholine, et enfin une patiente avait des scanners de trop mauvaise qualité).

L'ensemble des tranches de thorax acquises par imagerie a été segmenté par notre logiciel. Deux scanners de patientes (P008 et P022) ont dû être segmentés avec un seuil inférieur car le contraste observé dans leur image scanner (cf. 1.2.1) était différent et la segmentation n'était pas optimale. Un seuil de segmentation plus élevé a dû être considéré. Cela entraîne inévitablement une modification dans la distribution des observations n'ayant que peu d'impact sur notre méthodologie mise en place. En effet, nous nous intéressons à la distribution des faibles valeurs d'unité Hounsfield dans l'espace, non modifiée par l'augmentation du seuil de segmentation. Seul le volume de l'espace de définition a été changé pour être mieux défini.

La population de l'étude est uniquement composée de femmes d'âge médian 35 ans [28.5, 57.5]. La population est répartie comme suit parmi les 3 groupes : 13 femmes (42%) sont obèses, 6 femmes (19%) sont en surpoids et 12 femmes (39%) ont un poids normal. La taille médiane sur l'étude est de 1.64m [1.59, 1.68]. Du côté de l'évaluation des capacités respiratoires des patientes, à l'expiration, les patientes ont un VEMS de  $2.3 \text{ L.s}^{-1}$  [1.7, 2.6], une CVF de  $3.1 \text{ L}$  [2.5, 3.5], un ACQ 6 de 1.33 [0.8, 2.2] et un ACQ 7 de 1.5 [1, 2.1]. Au cours de l'étude, la dose médiane reçue pour atteindre la PD20 est de 940

µg [220, 940]. Cela correspond à la 6<sup>ième</sup> dose de méthacholine. L'ensemble de ces informations est résumé dans la Table 1 ci-dessous.

*Table 1 Statistique descriptive relative aux patientes étudiées issues de l'étude SCANN'AIR*

|                           | <b>N (%)</b>                  |
|---------------------------|-------------------------------|
| Sexe (femme)              | 31 (100%)                     |
| Catégorie de poids        |                               |
| Obèses                    | 13 (42%)                      |
| Surpoids                  | 6 (19%)                       |
| Normal                    | 12 (39%)                      |
|                           | <b>Médiane [Q25 %, Q75 %]</b> |
| Age (ans)                 | 35 [28.5, 57.5]               |
| Taille (m)                | 1.64 [1.59, 1.68]             |
| Poids (kg)                | 75 [58, 83.5]                 |
| IMC                       | 26.64 [20.93, 33.45]          |
| VEMS (L.s <sup>-1</sup> ) | 2.3 [1.7, 2.6]                |
| CVF (L)                   | 3.1 [2.5, 3.5]                |
| ACQ6                      | 1.33 [0.8, 2.2]               |
| ACQ7                      | 1.5 [1, 2.1].                 |
| PD20 (µg)                 | 940 [220, 940]                |

Le nombre de voxels appartenant à l'ensemble des parenchymes est de 111 505 Voxels [77 303, 150 653]. Cela correspond à un volume de 34.4 ml [23.88, 46.53].

Pour le trappage aérien défini dans l'intervalle [-900, -850] HU, nous avons observé qu'à la PD20, 52 scanners (42%) de parenchymes, avant la complétion, avaient moins de 600 voxels identifiés comme caractéristiques du trappage aérien sur les 124 existants (4 coupes pour 31 patientes). Une expertise par un radiologue a suggéré la présence de trappage aérien alors que l'intervalle n'en considérait pas. Afin de compenser ce manque d'information, nous avons considéré un intervalle adaptatif. Il correspond au quantile à 5% des valeurs les plus faibles sur l'ensemble des coupes d'une même patiente au sérum physiologique comme marqueur de faible valeur de densité.

La non-accordance entre l'intervalle de définition clinique du trappage ([-900, -850] HU) et les diagnostics cliniques peut en partie s'expliquer par les différences individuelles d'expiration et de poids, entraînant des variations dans les valeurs de densité mesurées en chaque voxels.

Evaluer l'évolution entre les patientes en juxtaposant les profils de répartition des classes de voxels mesurés à différentes doses augmenterait le nombre de paramètres utilisés pour la classification. La juxtaposition s'effectuerait par la concaténation des coefficients B-splines. Cette dernière n'est pas envisageable, car au vu de la faible taille de l'échantillon, nous aurions trop de paramètres à classer. Dans ces conditions l'identification de groupes homogènes est plus complexe car le nombre de paramètres à classer est trop important par rapport à la faible taille de la population.

La solution permettant de caractériser l'évolution de la répartition du trappage chez les patientes a été de se baser sur le calcul d'un ratio de déviation par rapport aux courbes obtenues à une dose de référence. Les ratios représentant l'évolution de la distribution du trappage sont les suivants :

$$r' = \frac{r_{PC20}}{r_{SEPHY}}. \quad (12)$$

La méthode de classification des courbes reste la même. Cette transformation a l'avantage de conserver 8 x 4 paramètres lors de l'étape de classification. Pour des raisons de données insuffisantes,

cette solution n'est pas applicable pour l'intervalle [-900, -850] HU. Une grande quantité de scanners n'ont pas suffisamment de voxels dans l'intervalle d'intérêt, la classification est alors représentative de l'absence de trappage plutôt que de sa distribution.

Les résultats sont présentés comme suit : pour chaque dose commune de l'étude, nous présentons les statistiques descriptives liées aux données de l'image analysée avant la complétion (nombre de voxels, classe étudiée, quantile correspondant *etc.*). Par la suite sont présentés les résultats de la classification ainsi que les résultats clinique correspondants. Pour finir, les résultats sont interprétés et discutés.

Les résultats cliniques basés sur l'intervalle [-900, -850] HU sont présentés, suivis des résultats basés sur le quantile à 5% de la distribution des voxels à la dose SEPHY.

Un exemple de l'application de la méthodologie est fourni en Annexe A. L'exemple se base sur les deux méthodes d'identification du trappage, le premier sur l'intervalle [-900, -850] HU le second sur l'intervalle [-1000, -808] HU correspondant au quantile à 5% de l'ensemble des valeurs observées au sérum physiologique.

### 3.2 ANALYSE BASEE SUR LA DEFINITION CLINIQUE DU TRAPPAGE A [-900,-850] HU

#### 3.2.1 Sérum physiologique

Au sérum physiologique, la répartition des voxels dans les scanners pour l'intervalle [-900, -850] HU est décrite dans la Table 2. Seulement 49 scanners (40%) au sérum physiologique contiennent suffisamment de voxels appartenant à l'intervalle [-900, -850] HU. L'intervalle considéré représente 0.1% [0.0, 1.7] de chaque parenchyme segmenté. Seule une très faible proportion de voxels est donc considérée comme trappé dans chaque parenchyme.

Table 2 Description des données d'imagerie au sérum physiologique

|                                                        | Médiane [Q25%, Q75%]   | (min, max)      |
|--------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|
| Nombre de voxels [-900, -850] HU après complétion      | 356 [16, 3903]         | (0, 75287)      |
| Nombre de voxels [-900, -850] HU avant complétion      | 151 [7, 2130]          | (0, 45978)      |
| Valeur minimale considérée (HU)                        | -900 [-900, -900]      | (-900, -900)    |
| Valeur maximale considérée (HU)                        | -850 [-850, -850]      | (-850, -850)    |
| Quantile de la distribution de la borne inférieure (%) | 0 [0, 0.2]             | (0, 5.4)        |
| Quantile de la distribution de la borne supérieure (%) | 0.2 [0, 1.9]           | (0, 25.6)       |
| Nombre de voxels du parenchyme segmenté                | 103100 [72330, 146079] | (25888, 277259) |
| Proportion de voxel [-900, -850] HU (%)                | 0.1 [0.0, 1.7]         | (0, 20.16)      |

Le dendrogramme et les courbes caractérisant la distribution moyenne normalisée des  $k^{\text{ièmes}}$  voisins sont fournis en Figure 27. A la vue du dendrogramme, le choix du nombre de groupes est de 5 pour deux raisons : la perte la plus importante d'inertie s'effectue lors du découpage en quatre groupes, néanmoins sous ces conditions, un groupe est trop majoritaire. La découpe choisie permet d'obtenir deux groupes au lieu d'un seul, le groupe n°4 (rouge) et le groupe n°2 (vert).

Le groupe n°4 contient les patientes ayant moins de 600 voxels, car ils ont la valeur par défaut (0.90). L'exemple de patientes appartenant aux groupes 4 et 5 est fourni dans la Figure 25 ci-dessous.

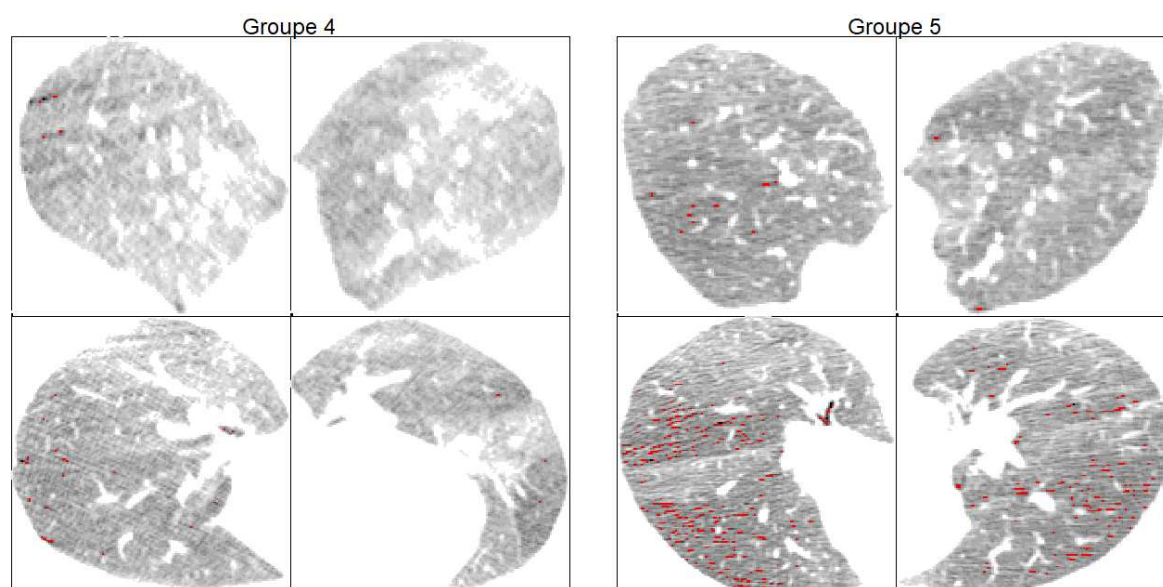


Figure 25 Exemple de patientes dans l'intervalle [-900, -850] HU à SEPHY.  
Une patiente appartenant au groupe 4, défini par son absence de trappage, à gauche.  
Une patiente appartenant au groupe 5, défini par la présence de trappage, à droite.

D'un point de vue clinique, quatre variables sont intéressantes à relever : l'âge, l'IMC et l'ACQ 6 et 7. Elles sont décrites dans la Table 3 et en Figure 26 par groupes issus de la classification. Aucune différence significative n'a été trouvée dans la description des bronches B1 et B8 par groupe de classification des profils de trappage.

La classification obtenue pour l'intervalle [-900, -850] HU est le reflet du manque de voxel dans ce dernier et non le résultat d'une réelle classification par profils de courbes. Nous observons qu'en présence de trappage aérien suffisant, la répartition des voxels n'est pas uniforme. Les groupes ainsi formés par la classification des profils de trappage sont donc d'un côté les patientes n'ayant pas de trappage visible dans l'intervalle, et les autres.

En associant la clinique à cette interprétation, nous nous apercevons que le groupe 4 (correspondant aux patientes ayant peu ou pas de voxels compris dans l'intervalle [-900, -850] HU) sont des patientes relativement jeunes, autour de 29 ans [23, 34.5], d'IMC considéré comme plutôt normal : 22.5 [20.2, 28.8] ayant un asthme plutôt contrôlé (très bon résultats aux questionnaires ACQ 6 : 1 [0, 1.33] et ACQ 7 : 1.1 [0.4, 1.1]). Les autres groupes, à l'exception du groupe 5, sont des patientes plus âgées, présentant un asthme moins contrôlé du point de vue des ACQ 6 et 7 et ayant des IMC pouvant être plus élevés. Le groupe 5 est relativement similaire au groupe 4. Il est caractérisé d'un point de vue de la répartition de ces voxels dans l'espace comme suit :

Les deux parenchymes présentant la plus grande proportion de trappage ne contiennent pas suffisamment d'observations pour calculer les courbes de distribution des  $k$  voisins. Les deux parenchymes ayant la plus faible proportion de trappage effectuent du trappage très localisé, éparpillé dans l'espace (la position du 21<sup>ième</sup> voisin autour de 0.6 représente un gros écart avec une distribution uniforme ; celle-ci augmente au cours de l'étude des voisinages, se rapprochant donc de l'uniformité). Du point de vue de la classification, ces groupes sont très différents mais sont relativement liés d'un point de vue clinique. Nous expliquons cette différence par l'absence de voxels suffisants permettant de caractériser ces courbes, qui semblent être très semblables. Les voxels sont répartis en petits amas relativement éloignés les uns des autres sur la région en bas à droite du parenchyme. La courbe de caractérisation des  $k$  voisins sera donc saccadée, faisant un saut à chaque fois que le nombre de voisins sera suffisamment grand pour « passer » d'un cluster à un autre, d'où l'apparition de distributions en escalier dans la notion de proximité. Par opposition, le trappage est très uniforme sur deux grandes plages du parenchyme en bas à gauche. Néanmoins, l'absence de trappage sur de grandes régions implique une distribution éloignée de l'uniformité dans la caractérisation par les courbes de  $k$  voisins normalisées, d'où l'observation de valeurs proches de 0.6 pour ce groupe pour la majorité des patientes.

En conclusion, au sérum physiologique l'intervalle [-900, -850] HU est trop restrictif. Les patientes ne peuvent être classées, et nous faisons apparaître une classification basée sur le nombre de voxels trappés et non sur la répartition des faibles valeurs d'Unité Hounsfield. On observe que l'âge et l'IMC sont en effet des caractéristiques cliniques importantes dans l'aggravation de l'asthme chronique.

Table 3 Clinique au sérum physiologique

| Groupe      | Médiane [Q25 %, Q75 %] | (min, max)   | N  | NA's | p-value  |
|-------------|------------------------|--------------|----|------|----------|
| Age (ans)   |                        |              |    |      |          |
| 1           | 59 [58, 65]            | (57, 68)     | 5  | 0    | p < 0.01 |
| 2           | 48.5 [33.25, 62.5]     | (28, 64)     | 4  | 0    |          |
| 3           | 70 [70, 70]            | (70, 70)     | 2  | 0    |          |
| 4           | 29 [23, 34.5]          | (20, 52)     | 15 | 0    |          |
| 5           | 34 [30, 53]            | (29, 54)     | 5  | 0    |          |
| IMC (kg/m²) |                        |              |    |      |          |
| 1           | 35.6 [32.4, 37.7]      | (26.6, 43.9) | 5  | 0    | 0.04*    |
| 2           | 24.8 [19.6, 31.1]      | (19.4, 34.5) | 4  | 0    |          |
| 3           | 42.8 [38.6, 47.0]      | (34.5, 51.1) | 2  | 0    |          |
| 4           | 22.5 [20.2, 28.8]      | (16.0, 39.7) | 15 | 0    |          |
| 5           | 25.4 [21.5, 30.3]      | (19.3, 39.8) | 5  | 0    |          |
| ACQ 6       |                        |              |    |      |          |
| 1           | 2.3 [1.3, 3]           | (1.2, 3)     | 5  | 0    | 0.02*    |
| 2           | 2.4 [1.5, 3.2]         | (1.2, 3.3)   | 4  | 0    |          |
| 3           | 1.9 [1.8, 2.0]         | (1.7, 2.2)   | 2  | 0    |          |
| 4           | 1 [0, 1.3]             | (0, 1.5)     | 15 | 2    |          |
| 5           | 1.4 [0.4, 2.3]         | (0, 2.3)     | 5  | 1    |          |
| ACQ 7       |                        |              |    |      |          |
| 1           | 2.6 [1.7, 2.6]         | (1.6, 2.7)   | 5  | 0    | 0.01*    |
| 2           | 2.5 [1.8, 3.3]         | (1.4, 3.6)   | 4  | 0    |          |
| 3           | 2 [2, 2]               | (2, 2)       | 2  | 0    |          |
| 4           | 1.1 [0.4, 1.1]         | (0.3, 1.9)   | 15 | 2    |          |
| 5           | 1.8 [0.9, 2.6]         | (0.4, 2.6)   | 5  | 1    |          |

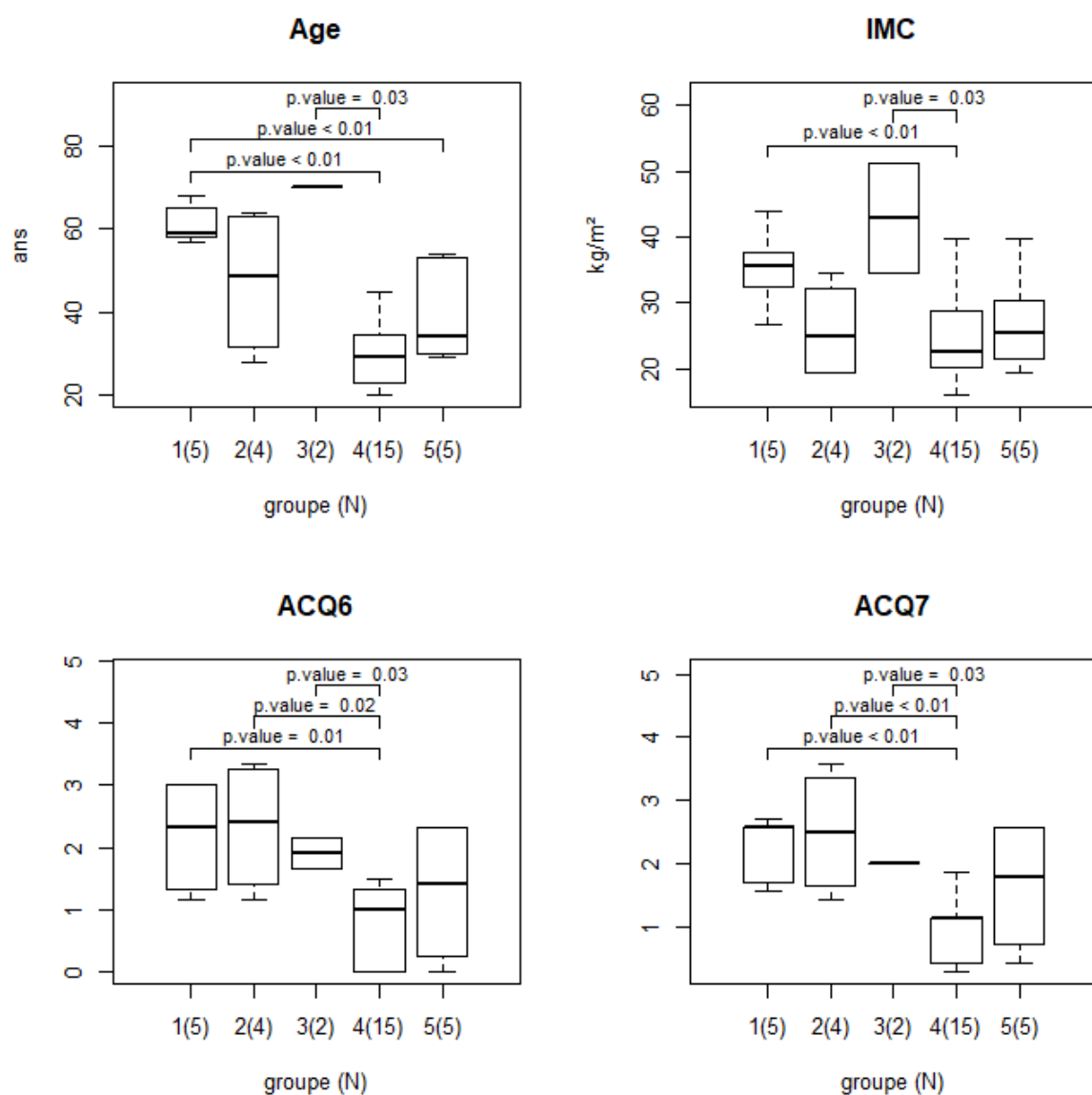
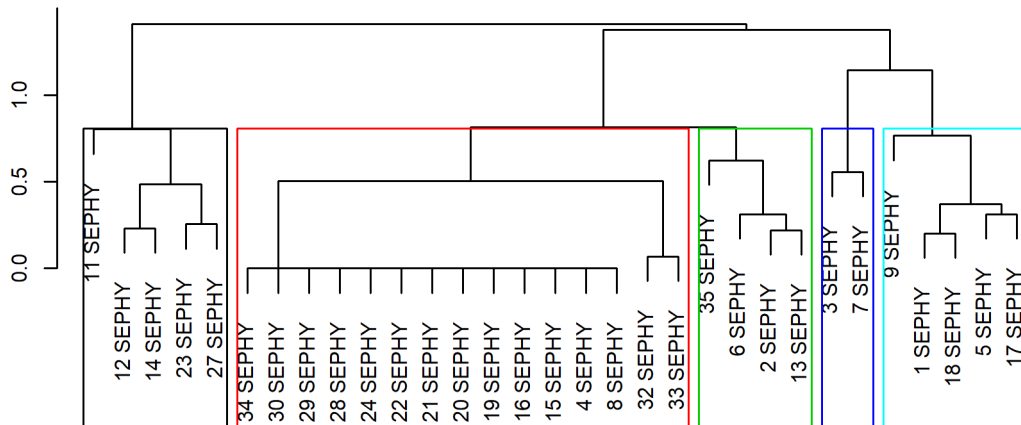


Figure 26 Clinique au sérum physiologique

### Dendrogramme à la dose SEPHY



### Courbes des ratios classifiés présentés de la plus faible densité à la plus haute densité

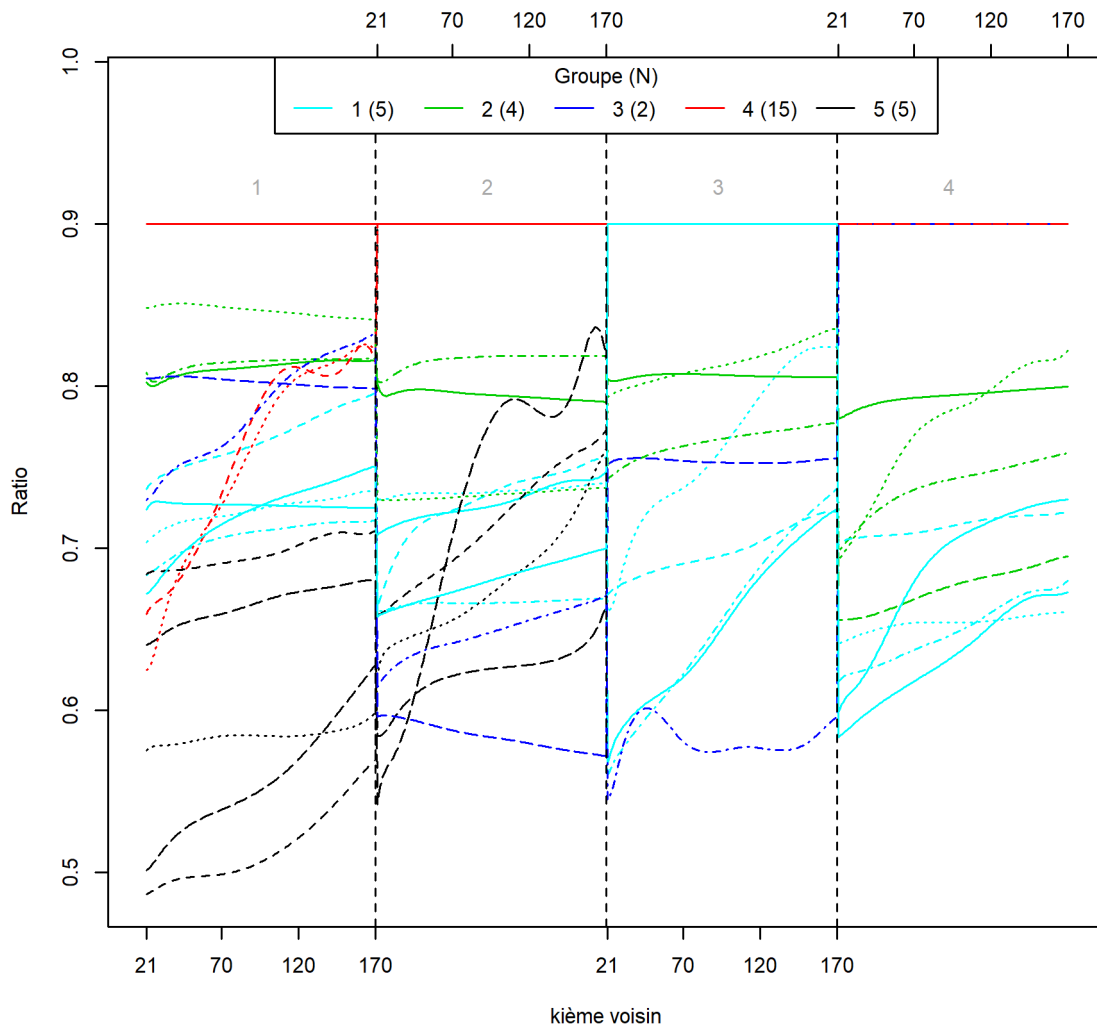


Figure 27 Résultat de la classification au sérum physiologique

### 3.2.2 Méthacholine à la PD20

Lors de la chute de la PD20, le nombre de voxels trappés augmente par rapport à l'état de base du sérum physiologique. L'intervalle  $[-900, -850]$  HU est compris entre le quantile minimal à 0.1% [0, 0.5] et le quantile maximal à 1.1% [0.1, 5.3] pour une proportion de trappage de 1.06% [0.1, 4.7]. Le nombre de parenchymes segmentés ayant suffisamment de voxels a augmenté, passant à 72 (58%). C'est cependant un résultat étonnant car toutes nos patientes sont identifiées comme asthmatiques et l'intervalle étudié est cliniquement représentatif du trappage aérien. Les statistiques descriptives sont présentées dans la Table 4.

Table 4 Description des données d'imagerie à la méthacholine

|                                                        | Médiane [Q25%, Q75%]      | (min, max)      |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|
| Nombre de voxels $[-900, -850]$ HU après complétion    | 2404 [217, 11050]         | (0, 83707)      |
| Nombre de voxels $[-900, -850]$ HU avant complétion    | 1420 [104, 6413]          | (0, 44472)      |
| Valeur minimale considérée (HU)                        | -900 $[-900, -900]$       | (-900, -900)    |
| Valeur maximale considérée (HU)                        | -850 $[-850, -850]$       | (-850, -850)    |
| Quantile de la distribution de la borne inférieure (%) | 0.1 [0, 0.5]              | (0, 8.4)        |
| Quantile de la distribution de la borne supérieure (%) | 1.1 [0.1, 5.3]            | (0, 29.5)       |
| Nombre de voxels du parenchyme segmenté                | 122018 [82122.75, 161514] | (27344, 271738) |
| Proportion de voxel $[-900, -850]$ HU (%)              | 1.1 [0.1, 4.7]            | (0, 23.0)       |

Le dendrogramme présenté en Figure 30 permet d'identifier 5 groupes distincts, afin de faire apparaître des groupes de tailles plus homogènes, mais aussi car la perte d'inertie est importante après cette découpe pour les groupes majoritaires. Comme pour les doses de sérum physiologique, on identifie un groupe composé essentiellement de patientes ayant une proportion trop faible de voxels dans une ou plusieurs régions. Ce sont les individus du groupe 4 (bleu). Nous sommes faces à la même problématique de classification que pour la dose de sérum physiologique. Un exemple est fourni pour les deux groupes majeurs de la classification dans la Figure 28, ci-dessous.

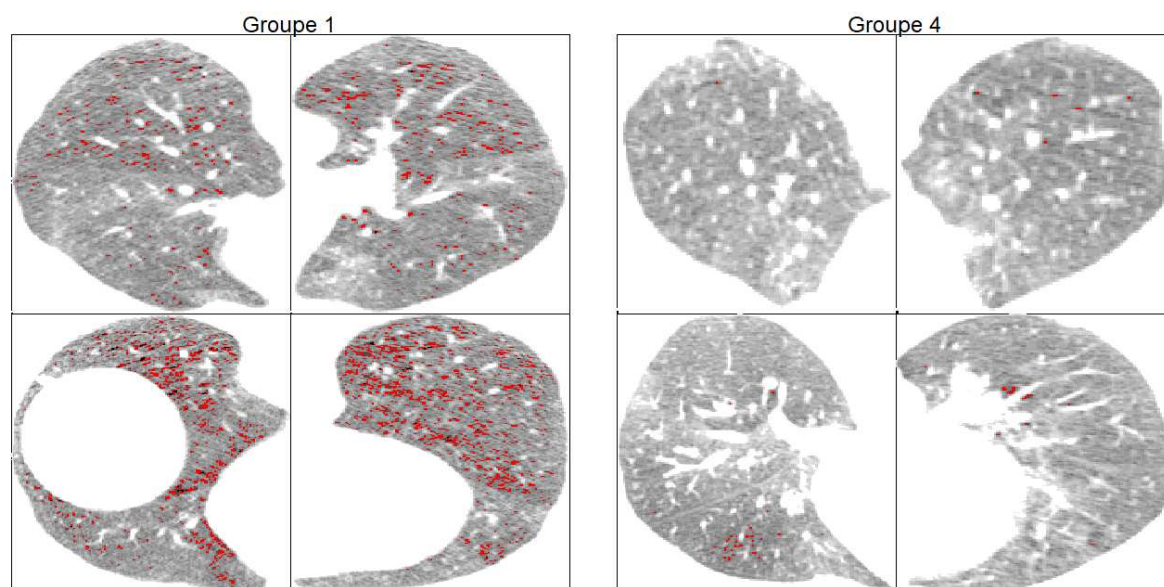


Figure 28 Exemple de patientes dans l'intervalle  $[-900, -850]$  HU à la PD20. Une patiente appartenant au groupe 1, défini par l'existence de trappage, à gauche et au 4, défini par l'absence de trappage, à droite.

Le groupe 1 (bleu azur) contient des patientes relativement âgées 55.5 [31.3, 63.5] ayant une un VEMS plus faible lors de la première dose de l'étude : 1.8 L.s<sup>-1</sup> [1.6, 2.6] comparé au groupe 4, qui contient des patientes plus jeunes : 31 ans [29, 34.5], ayant un meilleur VEMS en début d'étude 2.6 L.s<sup>-1</sup> [2.5, 2.8], présenté en Figure 29 et Table 5.

Les patientes qui apparaissent être plus jeunes et ayant une meilleure capacité respiratoire ont moins de trappage lors de l'exacerbation à la PD20. Ce résultat est toujours à nuancer à cause de l'effet seuil lié à l'intervalle [-900, -850] HU considéré. Comme au sérum physiologique, aucune différence significative n'a été trouvée dans la description des bronches B1 et B8 par groupe de classification des profils de trappage. En revanche à la PD20, aucune relation n'a été trouvée avec le poids ni avec l'IMC.

Table 5 Clinique à la méthacholine

| Groupe                                   | Médiane [Q25%, Q75%] | (min, max) | N  | NA's | p-value |
|------------------------------------------|----------------------|------------|----|------|---------|
| Age (ans)                                |                      |            |    |      |         |
| 1                                        | 55.5 [31.3, 63.5]    | (26,70)    | 18 | 0    | 0.02*   |
| 2                                        | 34 [28, 39.5]        | (22,45)    | 3  | 0    | -       |
| 3                                        | 20 [20, 20]          | (20,20)    | 1  | 0    | -       |
| 4                                        | 31 [29, 34.5]        | (20,44)    | 7  | 0    | -       |
| 5                                        | 23 [22.5, 23.5]      | (22,24)    | 2  | 0    | -       |
| VEMS à l'expiration (L.s <sup>-1</sup> ) |                      |            |    |      |         |
| 1                                        | 1.8 [1.6, 2.6]       | (1.2,3.1)  | 18 | 0    | 0.29    |
| 2                                        | 2.3 [2.0, 2.6]       | (1.6,3.0)  | 3  | 0    | -       |
| 3                                        | 2.3 [2.3, 2.3]       | (2.3,2.3)  | 1  | 0    | -       |
| 4                                        | 2.6 [2.5, 2.8]       | (2.1,2.9)  | 7  | 0    | -       |
| 5                                        | 2.1 [2.1, 2.2]       | (2.0,2.2)  | 2  | 0    | -       |

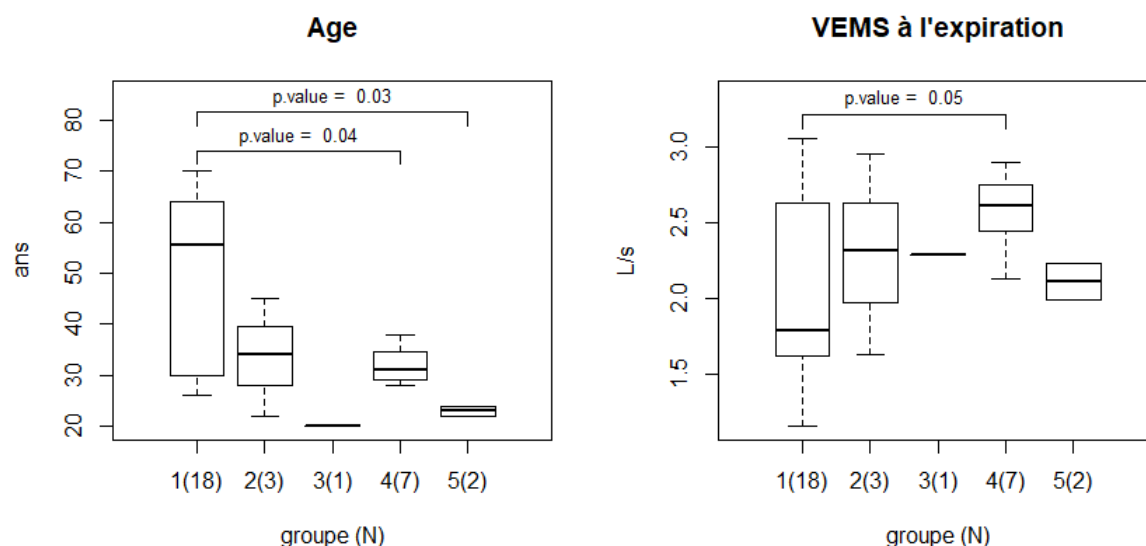
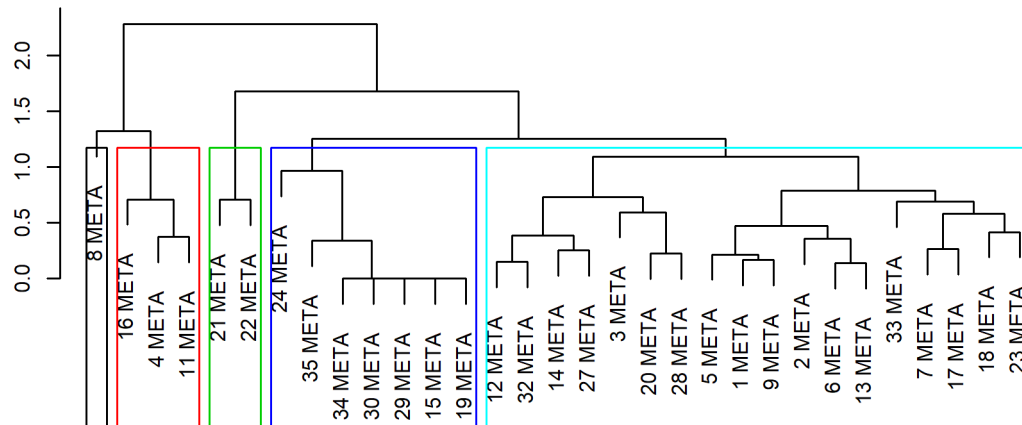


Figure 29 Clinique à la méthacholine

### Dendrogramme à la dose META



### Courbes des ratios classifiés présentés de la plus faible densité à la plus haute densité

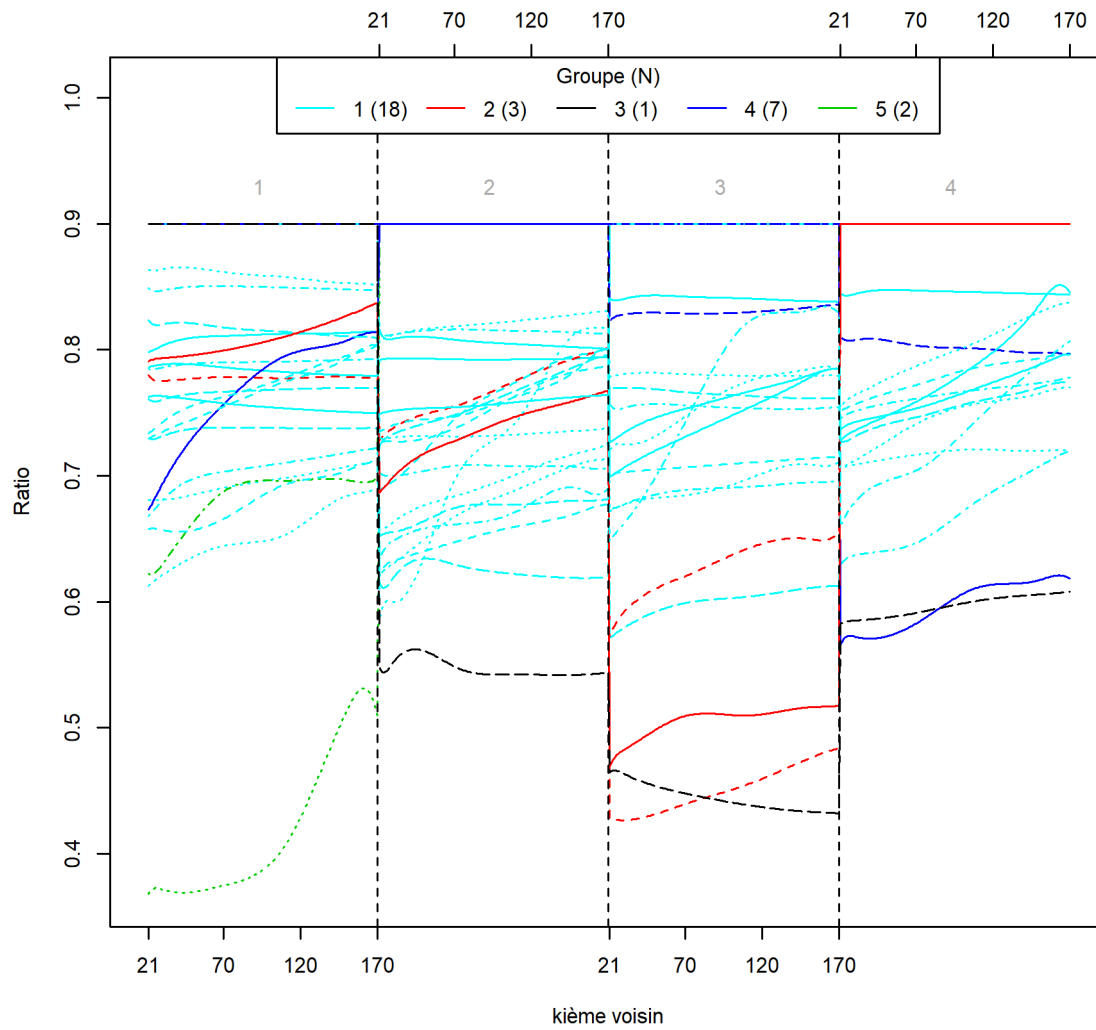


Figure 30 Résultat de la classification à la méthacholine

### 3.2.3 Ventoline

L'inhalation de la ventoline après PD20 montre à l'imagerie une diminution de la quantité de trappage aérien, présentée dans la Table 6. La proportion de trappage est de 0.5% [0.1, 2.1].

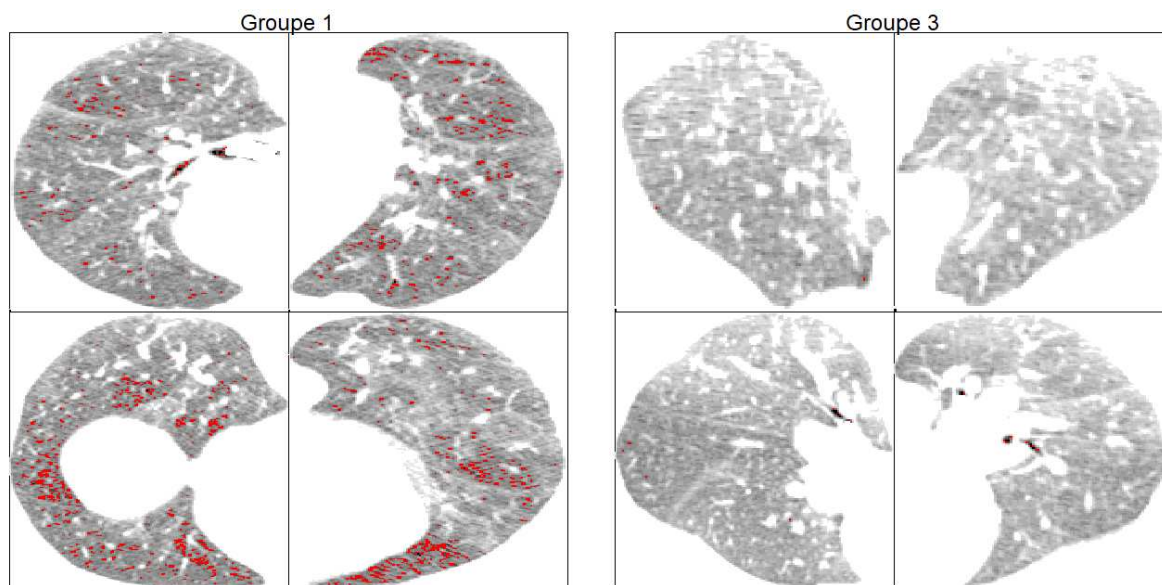
*Table 6 Description des données d'imagerie à la ventoline*

|                                                        | <b>Médiane [Q25%,Q75%]</b> | <b>(min, max)</b> |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| Nombre de voxels [-900, -850] HU après complétion      | 1153 [82, 4846]            | (0, 65305)        |
| Nombre de voxels [-900, -850] HU avant complétion      | 563 [25, 2502]             | (0, 36518)        |
| Valeur minimale considérée (HU)                        | -900 [-900, -900]          | (-900, -900)      |
| Valeur maximale considérée (HU)                        | -850 [-850, -850]          | (-850, -850)      |
| Quantile de la distribution de la borne inférieure (%) | 0 [0, 0.3]                 | (0, 4.9)          |
| Quantile de la distribution de la borne supérieure (%) | 0.6 [0, 2.3]               | (0, 24.4)         |
| Nombre de voxels du parenchyme segmenté                | 113179 [76218, 142641]     | (24609, 235369)   |
| Proportion de voxel [-900, -850] HU (%)                | 0.5 [0.1, 2.1]             | (0, 20.0)         |

Le dendrogramme présenté dans la Figure 33 permet d'identifier 4 groupes. Le nombre de groupe est guidé par la perte d'inertie plus importante ensuite, mais aussi par le fait que cette découpe permet de scinder un groupe très important en deux plus petits.

Comme précédemment, le groupe 3 (vert) représente les patientes n'ayant pas de voxel dans l'intervalle [-900, -850] HU. Il présente un profil de patientes, présenté en Figure 32 et en Table 7, plus jeunes : 29 ans [22.5, 40.8] ayant une bonne CVF à la première dose 3.1 L [3.0, 3.5] et un meilleur contrôle de leur maladie, visible aux ACQ 6 : 0.9 [0.4, 1.3] et ACQ 7 : 1.1 [0.9, 1.1]. Pour rappel, les ACQ sont des critères à minimiser.

A l'inverse, on observe que le groupe 1 est composé de patientes plus âgées : 59 ans [35, 65] avec une plus faible CVF 2.5 L [2.0, 3.3] et un moins bon contrôle visible aux ACQ 6 (2.2 [1.3, 3]) et 7 (2 [1.7, 2.6]). Aucune différence significative n'a été trouvée ni dans la description des bronches B1 et B8 par groupe de classification des profils de trappage ni dans les caractéristiques du poids. Nous observons toujours l'effet de seuil déjà présenté plus haut.



*Figure 31 Exemple de patientes dans l'intervalle [-900, -850] HU à la dose VENTO.  
Une patiente appartenant au groupe 1, défini par la présence de trappage, à gauche et au 3, défini  
par l'absence de trappage, à droite.*

*Table 7 Clinique à la ventoline*

| Groupe                 |   | Médiane<br>Q75 %] | [Q25 %, (min, max) | N  | NA's | p-value  |
|------------------------|---|-------------------|--------------------|----|------|----------|
| Age (ans)              |   |                   |                    |    |      |          |
|                        | 1 | 59 [35, 65]       | (28, 70)           | 13 | 0    | p < 0.01 |
|                        | 2 | 45 [45, 45]       | (45, 45)           | 1  | 0    |          |
|                        | 3 | 29 [22.5, 40.8]   | (20, 54)           | 14 | 0    |          |
|                        | 4 | 29 [29, 33.5]     | (29, 38)           | 3  | 0    |          |
| CVF à l'expiration (L) |   |                   |                    |    |      |          |
|                        | 1 | 2.5 [2.0, 3.3]    | (1.7, 4.0)         | 13 | 0    | 0.03*    |
|                        | 2 | 1.8 [1.8, 1.8]    | (1.8, 1.8)         | 1  | 0    |          |
|                        | 3 | 3.1 [3.0, 3.5]    | (2.6, 4.5)         | 14 | 1    |          |
|                        | 4 | 3.6 [3.3, 3.8]    | (3.1, 4.1)         | 3  | 0    |          |
| ACQ6                   |   |                   |                    |    |      |          |
|                        | 1 | 2.2 [1.3, 3]      | (0, 3.3)           | 13 | 0    | 0.02*    |
|                        | 2 | 0 [0, 0]          | (0, 0)             | 1  | 0    |          |
|                        | 3 | 0.9 [0.4, 1.3]    | (0, 2.3)           | 14 | 2    |          |
|                        | 4 | 1.3 [1.1, 1.4]    | (1, 1.5)           | 3  | 1    |          |
| ACQ7                   |   |                   |                    |    |      |          |
|                        | 1 | 2 [1.7, 2.6]      | (0.43, 3.6)        | 13 | 0    | p < 0.01 |
|                        | 2 | 0.4 [0.4, 0.4]    | (0.4, 0.4)         | 1  | 0    |          |
|                        | 3 | 1.1 [0.9, 1.1]    | (0.3, 2.6)         | 14 | 2    |          |
|                        | 4 | 1.5 [1.3, 1.7]    | (1.1, 1.9)         | 3  | 1    |          |

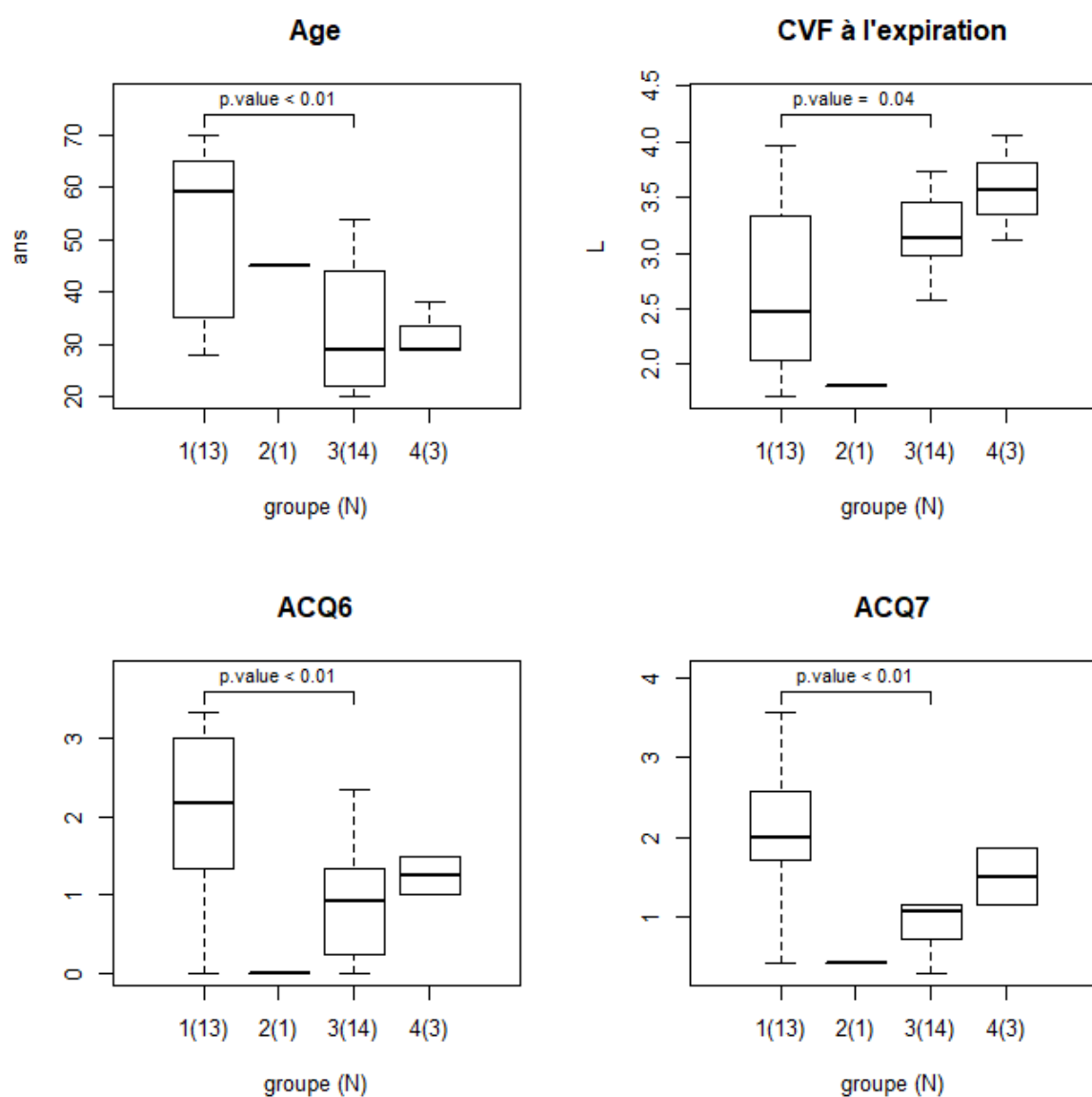
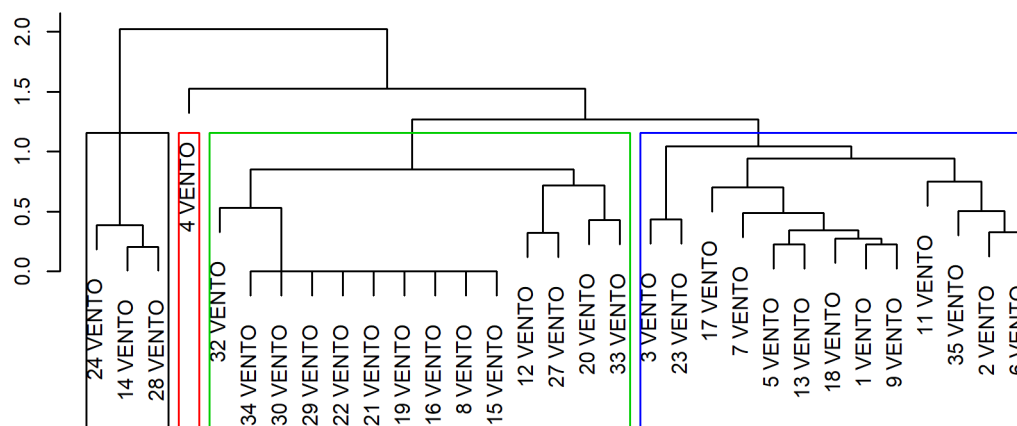


Figure 32 Clinique à la ventoline

### Dendrogramme à la dose VENTO



### Courbes des ratios classifiés présentés de la plus faible densité à la plus haute densité

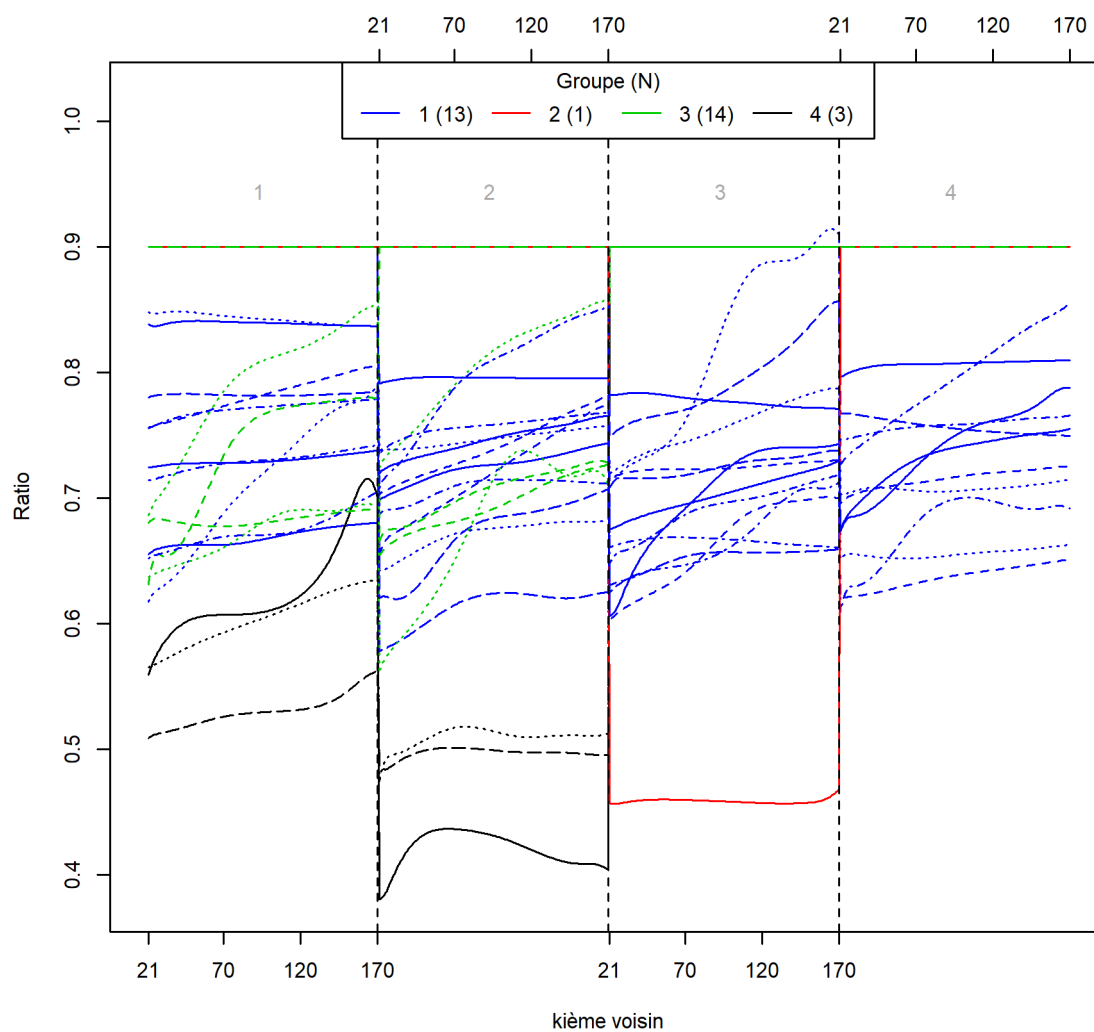


Figure 33 Résultat de la classification à la ventoline

### 3.3 ANALYSE BASEE SUR LE QUANTILE A 5% DE LA DISTRIBUTION OBSERVEE A SEPHY

#### 3.3.1 Généralité : description du trappage défini par $Q_{SEPHY5\%}$

Utiliser un intervalle de définition du trappage basé sur le quantile de la dose de référence permet d'outrepasser la rigidité d'un intervalle arbitraire. Il permet surtout d'éviter l'effet de seuil délétère dans la caractérisation des scanners. Nous calculons le quantile à 5% de l'ensemble des parenchymes du scanner d'une patiente à la dose de sérum physiologique (incluant donc les images droite et gauche en haut et les images droite et gauche en bas). Ainsi, on obtient un intervalle de valeurs caractérisant un ensemble de voxels, définissant la valeur des régions à faibles densités.

Cet intervalle est variable pour chaque patiente au cours de l'étude. Les quantiles observés pour une même patiente à la dose de sérum physiologique sur chaque région peuvent donc ne pas correspondre au quantile à 5% sur un parenchyme particulier.

Nous définissons le trappage- $Q_{SEPHY5\%}$  comme l'ensemble des voxels correspondant au quantile à 5% de l'ensemble des valeurs observées au sérum physiologique ( $Q_{SEPHY5\%}$ ).

Les statistiques descriptives des caractéristiques des scanners associées au trappage défini par le  $Q_{SEPHY5\%}$  nous donnent les résultats présentés dans la Table 8 par doses.

Sur les statistiques descriptives des caractéristiques des scanners, on observe que le quantile correspondant à  $Q_{SEPHY5\%}$  est équivalent au volume de voxels considérés comme caractéristiques du trappage aérien *i.e.* des zones à faibles densités. Le volume de voxel étudié est de 3.5% [1.4, 7.2] au sérum physiologique. Il augmente à 9.5% [3.7, 19.6] à la PD20, puis chute à 6.0% [2.3, 10.2] à la ventoline.

Le nombre de parenchymes segmentés ayant moins de 600 voxels identifiés dans l'intervalle a grandement diminué : au sérum physiologique, seuls 19 (15%) parenchymes étaient non analysables, 5 (4%) à la PD20 et 15 (12%) à la ventoline. De plus, les zones cliniquement identifiées comme trappées- $Q_{SEPHY5\%}$  apparaissaient beaucoup mieux d'un point de vue clinique.

Seuls les résultats pour la PD20 sont présentés pour l'intervalle considéré, les résultats cliniques observés au sérum physiologique et à la ventoline n'ayant relevé aucune différence significative cliniquement intéressante dans la répartition des voxels dans l'espace. L'absence de relation entre les groupes issus de la classification et la clinique pour la SEPHY et la VENTO s'explique par la très grande diversité des profils de trappage à ces étapes de l'étude, et par le manque de sujet de l'étude.

Afin de caractériser l'évolution de l'état des patientes à l'imagerie, nous avons calculé le ratio entre les valeurs obtenues à la PD20 et les valeurs obtenues au sérum physiologique. La classification de ces ratios permet d'identifier des profils de trappage fluctuant avant stimulation à la méthacholine et à l'exacerbation (PD20).

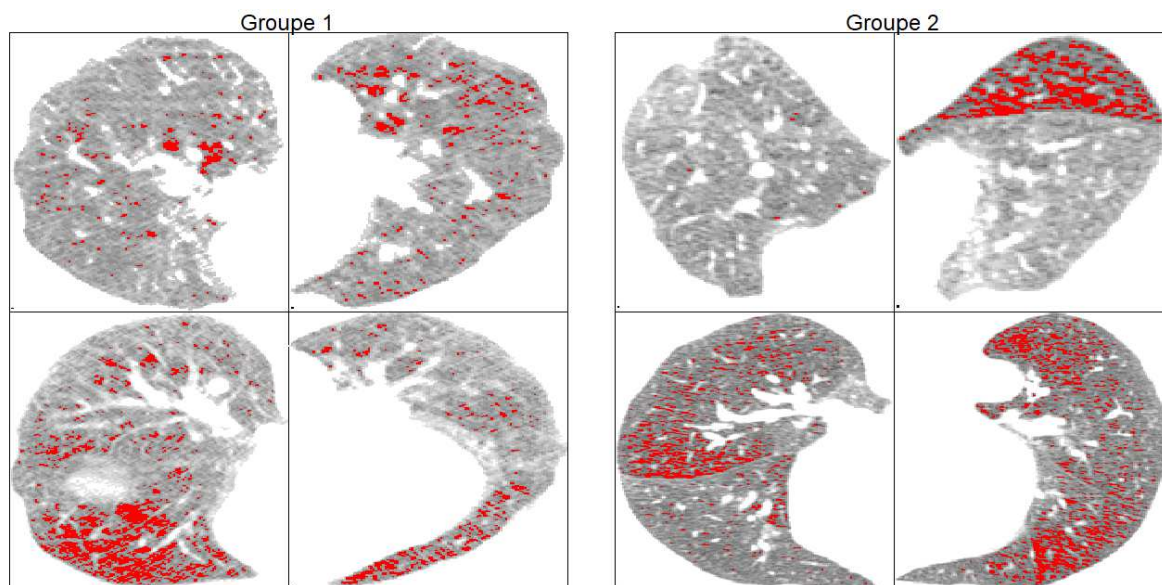
Table 8 Description des données d'imagerie à l'intervalle  $Q_{SEHPY}5\%$  pour toutes les doses

|                                                        | Médiane [Q25%, Q75%]   | (min, max)     |
|--------------------------------------------------------|------------------------|----------------|
| <b>SEPHY</b>                                           |                        |                |
| Nombre de voxels $Q_{SEHPY}5\%$ après complétion       | 6870 [2113, 18915]     | (24,44842)     |
| Nombre de voxels $Q_{SEHPY}5\%$ avant complétion       | 2920 [1063, 9731]      | (13,24783)     |
| Valeur minimale considérée (HU)                        | -2000 [-2000, -2000]   | (-2000,-2000)  |
| Valeur maximale considérée (HU)                        | -785 [-846, -728]      | (-890,-671)    |
| Quantile de la distribution de la borne inférieure (%) | 0 [0, 0]               | (0,0)          |
| Quantile de la distribution de la borne supérieure (%) | 3.5 [1.4, 7.1]         | (0,13.7)       |
| Nombre de voxels du parenchyme segmenté                | 103100 [72330, 146079] | (25888,277259) |
| Proportion de voxel $Q_{SEHPY}5\%$ (%)                 | 3.5 [1.4, 7.1]         | (0,13.7)       |
| <b>PD20</b>                                            |                        |                |
| Nombre de voxels $Q_{SEHPY}5\%$ après complétion       | 21564 [7768, 43589]    | (0,190053)     |
| Nombre de voxels $Q_{SEHPY}5\%$ avant complétion       | 11107 [3912, 25495]    | (0,124952)     |
| Valeur minimale considérée (HU)                        | -2000 [-2000, -2000]   | (-2000,-2000)  |
| Valeur maximale considérée (HU)                        | -785 [-846, -728]      | (-890,-671)    |
| Quantile de la distribution de la borne inférieure (%) | 0 [0, 0]               | (0,0)          |
| Quantile de la distribution de la borne supérieure (%) | 9.5 [3.7, 19.6]        | (0,73)         |
| Nombre de voxels du parenchyme segmenté                | 122018 [82123, 161514] | (27344,271738) |
| Proportion de voxel $Q_{SEHPY}5\%$ (%)                 | 9.5 [3.7, 19.6]        | (0,73)         |
| <b>VENTO</b>                                           |                        |                |
| Nombre de voxels $Q_{SEHPY}5\%$ après complétion       | 11919 [5433, 22007]    | (78,85360)     |
| Nombre de voxels $Q_{SEHPY}5\%$ avant complétion       | 6619 [2739, 10753]     | (31,53699)     |
| Valeur minimale considérée (HU)                        | -2000 [-2000, -2000]   | (-2000,-2000)  |
| Valeur maximale considérée (HU)                        | -785 [-846, -728]      | (-890,-671)    |
| Quantile de la distribution de la borne inférieure (%) | 0 [0, 0]               | (0,0)          |
| Quantile de la distribution de la borne supérieure (%) | 6.0 [2.3, 10.2]        | (0,39.4)       |
| Nombre de voxels du parenchyme segmenté                | 113179 [76218, 142641] | (24609,235369) |
| Proportion de voxel $Q_{SEHPY}5\%$ (%)                 | 6.0 [2.3, 10.2]        | (0,39.4)       |

### 3.3.2 Méthacholine à la PD20

Le dendrogramme accompagné des résultats de la classification présentée en Figure 36 permettent d'identifier deux groupes, présentés en Figure 34, ci-dessous. Cette répartition se justifie par l'homogénéité des groupes issus de la découpe dans le dendrogramme mais aussi par l'absence de réelle rupture de l'inertie.

Le premier groupe (rouge), contenant 23 individus, présente une distribution de voxels **déviant** d'une distribution uniforme sur l'espace. La répartition des voxels se fait donc plutôt en amas et non pas uniformément sur l'espace. A l'opposé, le groupe 2 (noir) contient 8 patientes ayant des profils de trappage beaucoup plus uniformes dans l'espace.



*Figure 34 Exemple de patientes dans 5% de la référence à la PD20.  
Une patiente appartenant au groupe 1, défini en amas, à gauche et au 2, défini uniformément, à droite.*

D'un point de vue clinique, les groupes se différencient par le fait qu'il faille une dose de méthacholine plus importante pour atteindre la PD20 dans le groupe 1 que dans le groupe 2. La dose de méthacholine inhalée exacte (estimée) nécessaire pour atteindre la PD20 dans le groupe 1 est de 692.8  $\mu\text{g}$  [370.3, 979.6]. Elle est de 153.1  $\mu\text{g}$  [83.0, 391.9] dans le groupe 2.

Les patientes du groupe 2 ont un profil plutôt uniforme de trappage et ont un pourcentage de VEMS ajusté lors de l'expiration initiale (*resp.* lors de la prise de ventoline) plus faible 72% [65, 77 (*resp.* 66% [63, 69]). Par opposition, les patientes du groupe 1 ont un trappage- $Q_{\text{SEHPY}5\%}$  plus localisé et un VEMS ajusté lors de l'expiration initiale (*resp.* lors de la prise de ventoline) plus élevé 82% [74, 88 (*resp.* 76% [67, 86]). Ces résultats sont présentés dans la Table 9 et la Figure 35.

La distribution uniforme du trappage aérien serait plus problématique dans les crises d'asthme, entraînant une chute plus rapide du volume respiratoire chez les patientes. Cette conclusion recoupe les résultats obtenus par Venegas et al. [13].

Les patientes ayant un plus petit VEMS% auraient tendance à effectuer du trappage de manière diffuse. Chez ces patientes au volume respiratoire plus faible, le trappage- $Q_{\text{SEHPY}5\%}$  serait plus uniforme et terminal que chez les patientes ayant un trappage plus localisé. Ces dernières auraient peut-être un trappage- $Q_{\text{SEHPY}5\%}$  plus local, engendré par une obstruction plus haute dans l'arbre bronchique.

Aucune différence significative n'a été trouvée dans la description des bronches B1 et B8 par groupe de classification des profils de trappage- $Q_{\text{SEHPY}5\%}$ . Il en est de même pour les caractéristiques du poids.

Table 9 Clinique à la méthacholine Q<sub>SEHPY</sub>5%

| Groupe                                                                                                         | Médiane [Q25%, Q75%] | (min, max)     | N  | NA's | p-value |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|----|------|---------|
| Extrapolation de la dose de méthacholine nébulisée permettant d'obtenir une chute exacte de 20% du VEMS (µg)   |                      |                |    |      |         |
| 1                                                                                                              | 692.8 [370.3, 979.6] | (33.9, 2428.3) | 23 | 0    | 0.01*   |
| 2                                                                                                              | 153.1 [83.0, 391.9]  | (23.2, 746.9)  | 8  | 0    | -       |
| VEMS% <sub>1</sub> (% du VEMS mesuré lors de l'expiration ajusté à la valeur attendue)                         |                      |                |    |      |         |
| 1                                                                                                              | 82 [74, 88]          | (59, 103)      | 23 | 0    | 0.04*   |
| 2                                                                                                              | 72 [65, 77]          | (60, 82)       | 8  | 0    | -       |
| VEMS% <sub>VENTO</sub> (% du VEMS mesuré lors de l'administration de la ventoline ajusté à la valeur attendue) |                      |                |    |      |         |
| 1                                                                                                              | 76 [67, 86]          | (58, 101)      | 23 | 0    | 0.04*   |
| 2                                                                                                              | 66 [63, 69]          | (47, 78)       | 8  | 0    | -       |

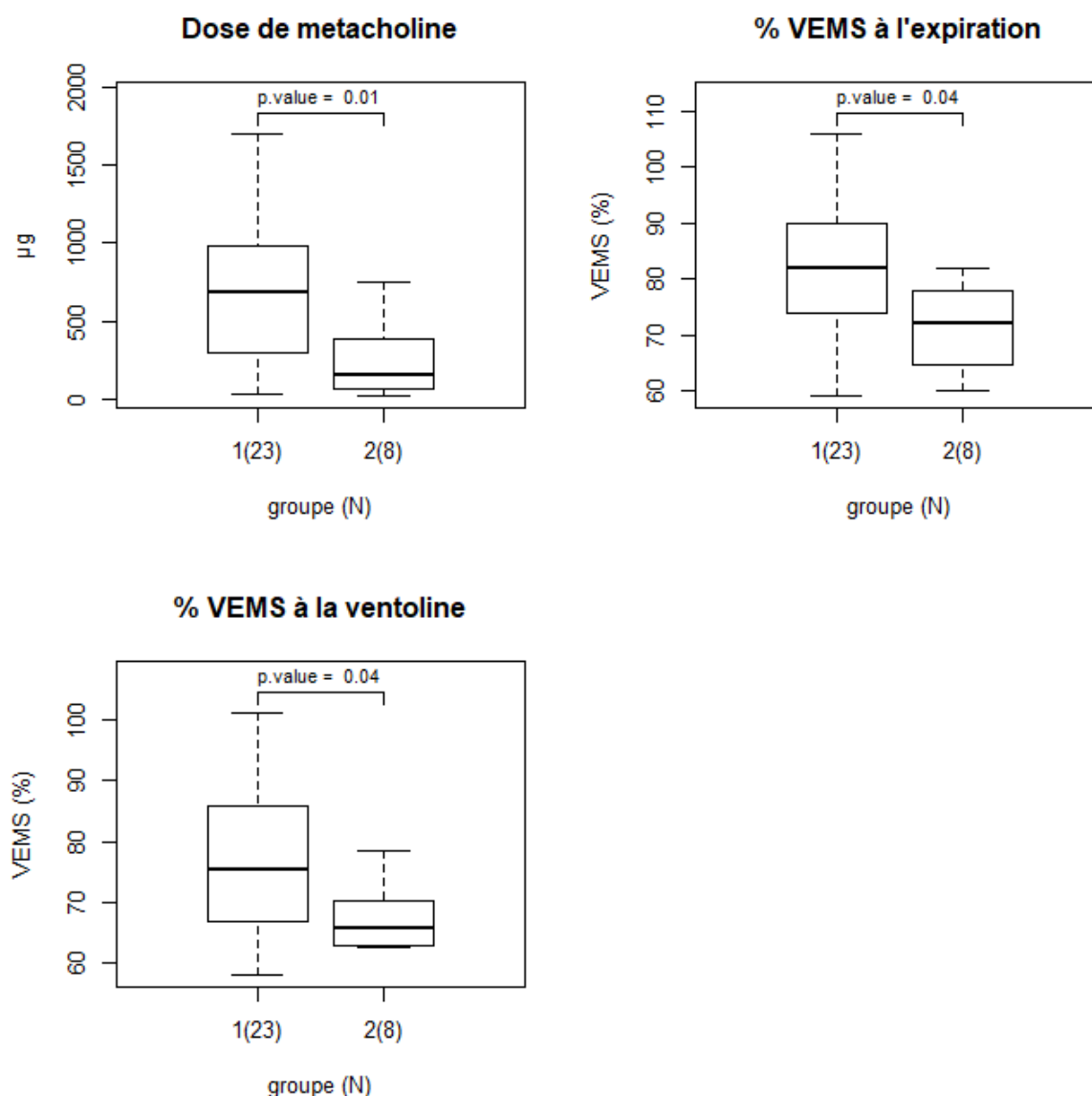
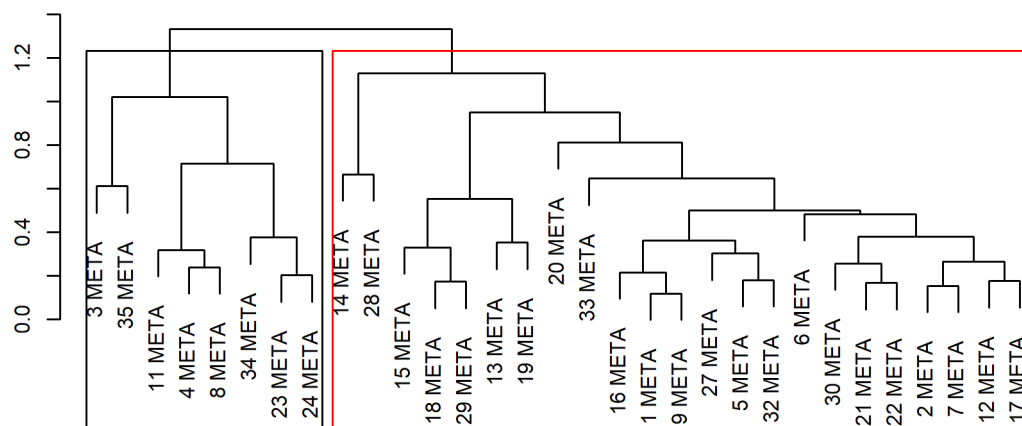


Figure 35 Clinique à la méthacholine Q<sub>SEHPY</sub>5%

### Dendrogramme à la dose META



### Courbes des ratios classifiés présentés de la plus faible densité à la plus haute densité

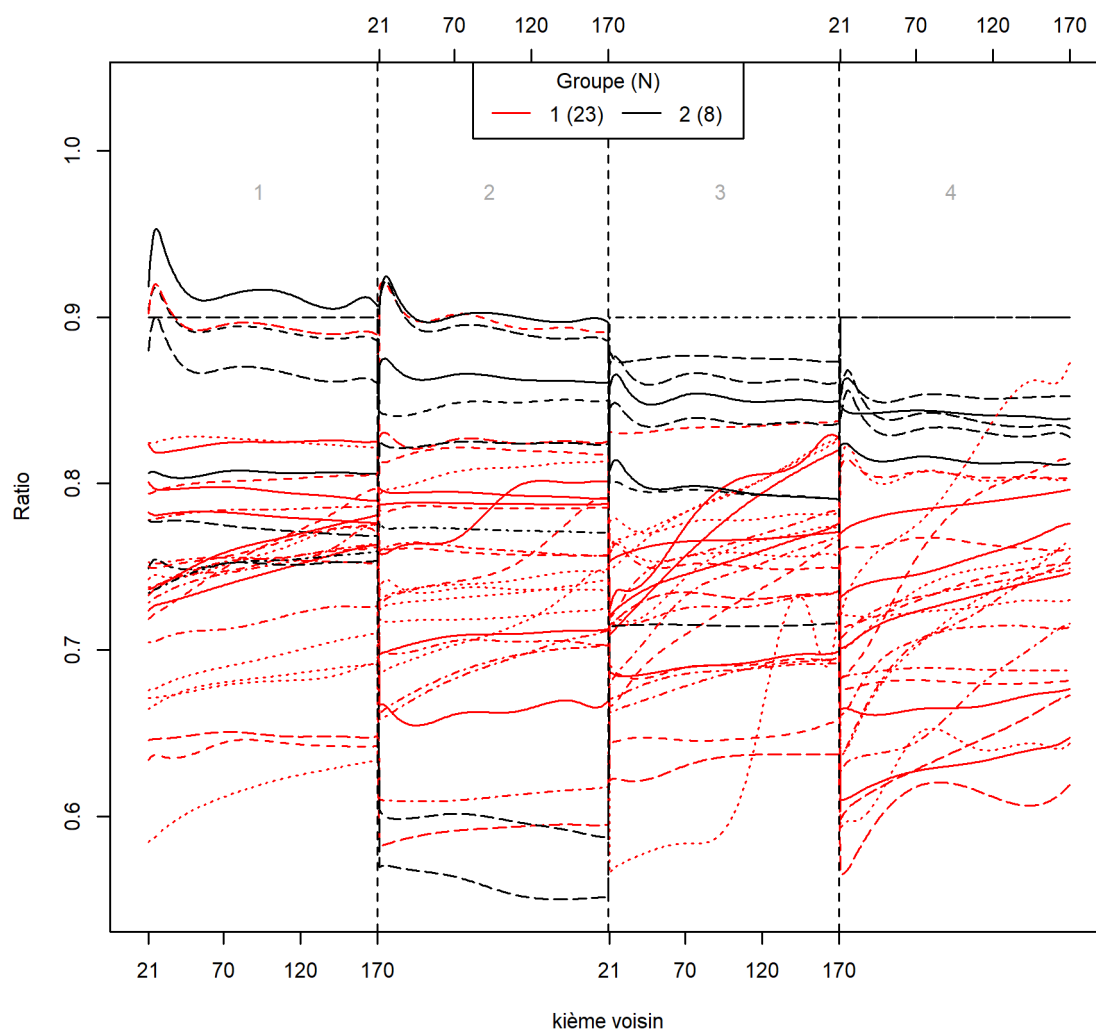


Figure 36 Résultat de la classification à la méthacholine  $Q_{SEHPY}5\%$

### 3.3.3 Ratio Méthacholine à la PD20 normalisé par Sérum physiologique

Cette classification est basée sur le ratio entre la courbe de distribution des  $k^{ièmes}$  voisins normalisés observé lors de la nébulisation du sérum physiologique et la distribution observée à la PD20. Elle est la représentation du changement de distribution entre les valeurs observées avant bronchoconstriction et à l'exacerbation.

Les résultats issus de la classification sont présentés en Figure 39 et une illustration de certains groupes est présentée en Figure 37. L'étude de l'inertie de la classification ne permet pas d'identifier de découpage idéal. Le choix s'est porté sur 6 groupes, permettant d'obtenir 4 groupes ayant des tailles homogènes. Deux groupes, sur les 6 ne contiennent qu'une seule patiente.

Le groupe 1 (vert) représente des patientes ayant une redistribution plus aléatoire de la répartition du trappage dans chaque parenchyme entre la dose de méthacholine à la PD20 et la dose de sérum physiologique. Cela peut se traduire par l'apparition de nouvelles régions trappées.

Le groupe 2 (violet) représente des patientes ayant des profils de répartition stables entre les doses, leurs valeurs restent globalement centrées sur 1.

Le groupe 3 (bleu) correspond à des patientes ayant un profil similaire de trappage- $Q_{SEPHY}5\%$  pour 3 de leurs parenchymes. Par contre, le 4<sup>ème</sup> parenchyme se densifie. Pour rappel, il est défini comme celui ayant le volume de trappage- $Q_{SEPHY}5\%$  le plus important. On observe un ratio inférieur à 1, autour de 0.70, soit 30% de diminution de la valeur du ratio de distance normalisé du  $k^{ième}$  voisin.

Le groupe 5 (bleu azur) correspond à des patientes ayant une densification de la répartition des voxels sur le 3<sup>ème</sup> parenchyme et non le 4<sup>ème</sup>, comme présenté pour le groupe précédent.

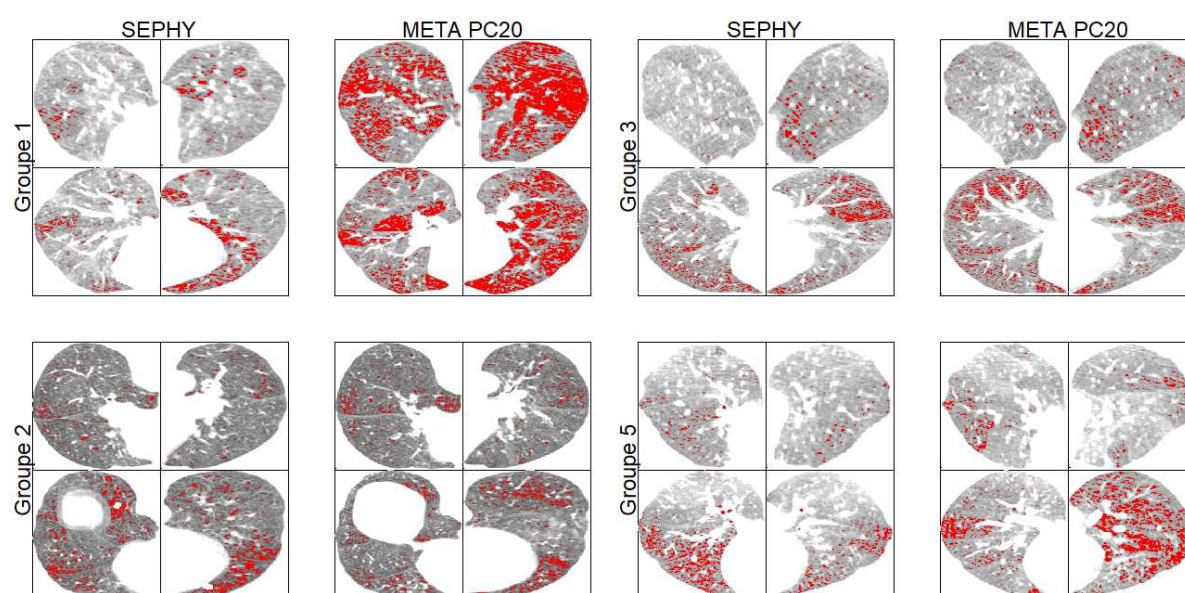


Figure 37 Exemple de l'évolution de patientes dans  $Q_{SEPHY}5\%$  entre SEPHY et PD20.

Un scanner est fourni par groupe de taille suffisante pour chaque dose SEPHY et PD20. Pour le groupe 1, on observe une densification du trappage généralisée. Pour le groupe 2, on observe une stabilité du trappage. Dans le groupe 3, on observe une densification localisée du trappage, tout comme pour le groupe 5.

Les résultats cliniques associés à cette classification sont présentés en Figure 38 et en Table 10.

Il existe une différence de CVF mesurée lors de l'expiration ajustée à la valeur attendue ( $CVF_1\%$ ) entre les groupes 2 et 3. Le groupe 2, contenant des patientes aux profils n'évoluant pas, ont une  $CVF_1\%$  de 95% [89, 101] alors qu'elle est de 83% [81, 86] dans le groupe 3. Il n'existe pas de différence significative entre les autres profils de trappage- $Q_{SEPHY}5\%$  et les résultats issus de la classification.

La taille permet de discrétiser certains profils de trappage- $Q_{SEPHY}5\%$  mais l'interprétation de ce résultat reste difficile à analyser.

Aucune différence significative n'a été trouvée dans la description des bronches B1 et B8, ni dans les caractéristiques du poids, par groupe de classification des ratios de profils de trappage PD20/SEPHY.

Table 10 Clinique basée sur l'évolution  $Q_{SEPHY}5\%$

| Groupe                                                                                    | Médiane [Q25%, Q75%] | (min, max) | N  | NA's | p-value |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------|----|------|---------|
| Taille (cm)                                                                               |                      |            |    |      |         |
| 1                                                                                         | 160 [152, 162]       | (148, 163) | 5  | 0    | 0.07.   |
| 2                                                                                         | 161 [158, 168]       | (152, 175) | 13 | 0    | -       |
| 3                                                                                         | 165 [164.5, 168]     | (156, 173) | 7  | 0    | -       |
| 4                                                                                         | 152 [152, 152]       | (152, 152) | 1  | 0    | -       |
| 5                                                                                         | 167 [165.5, 168.75]  | (164, 171) | 4  | 0    | -       |
| 6                                                                                         | 172 [172, 172]       | (172, 172) | 1  | 0    | -       |
| CVF% <sub>1</sub> (% de la CVF mesurée lors de l'expiration ajustée à la valeur attendue) |                      |            |    |      |         |
| 1                                                                                         | 93 [83, 103]         | (58, 103)  | 5  | 0    | 0.33    |
| 2                                                                                         | 95 [89, 101]         | (76, 119)  | 13 | 1    | -       |
| 3                                                                                         | 83 [81, 86]          | (69, 103)  | 7  | 0    | -       |
| 4                                                                                         | 85 [85, 85]          | (85, 85)   | 1  | 0    | -       |
| 5                                                                                         | 94 [0.88, 99]        | (80, 100)  | 4  | 0    | -       |
| 6                                                                                         | 102 [102, 102]       | (102, 102) | 1  | 0    | -       |

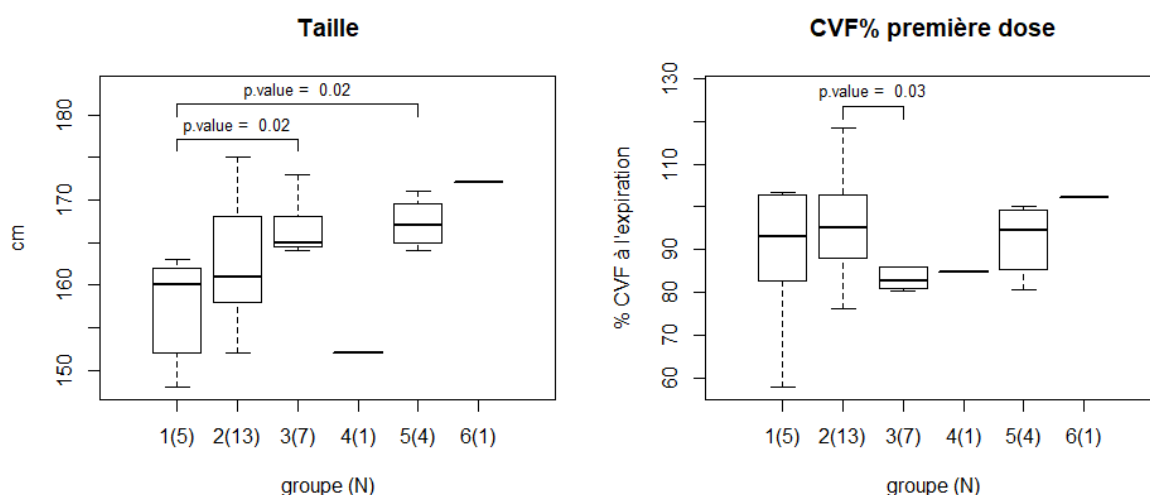
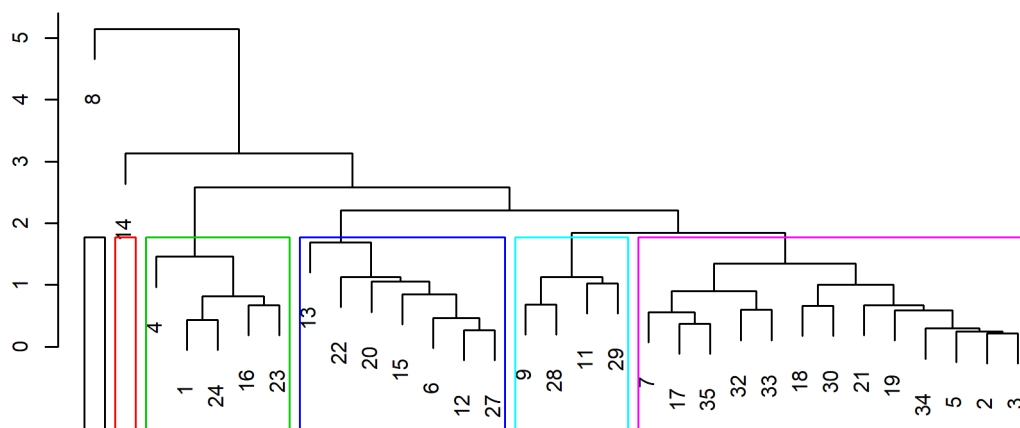
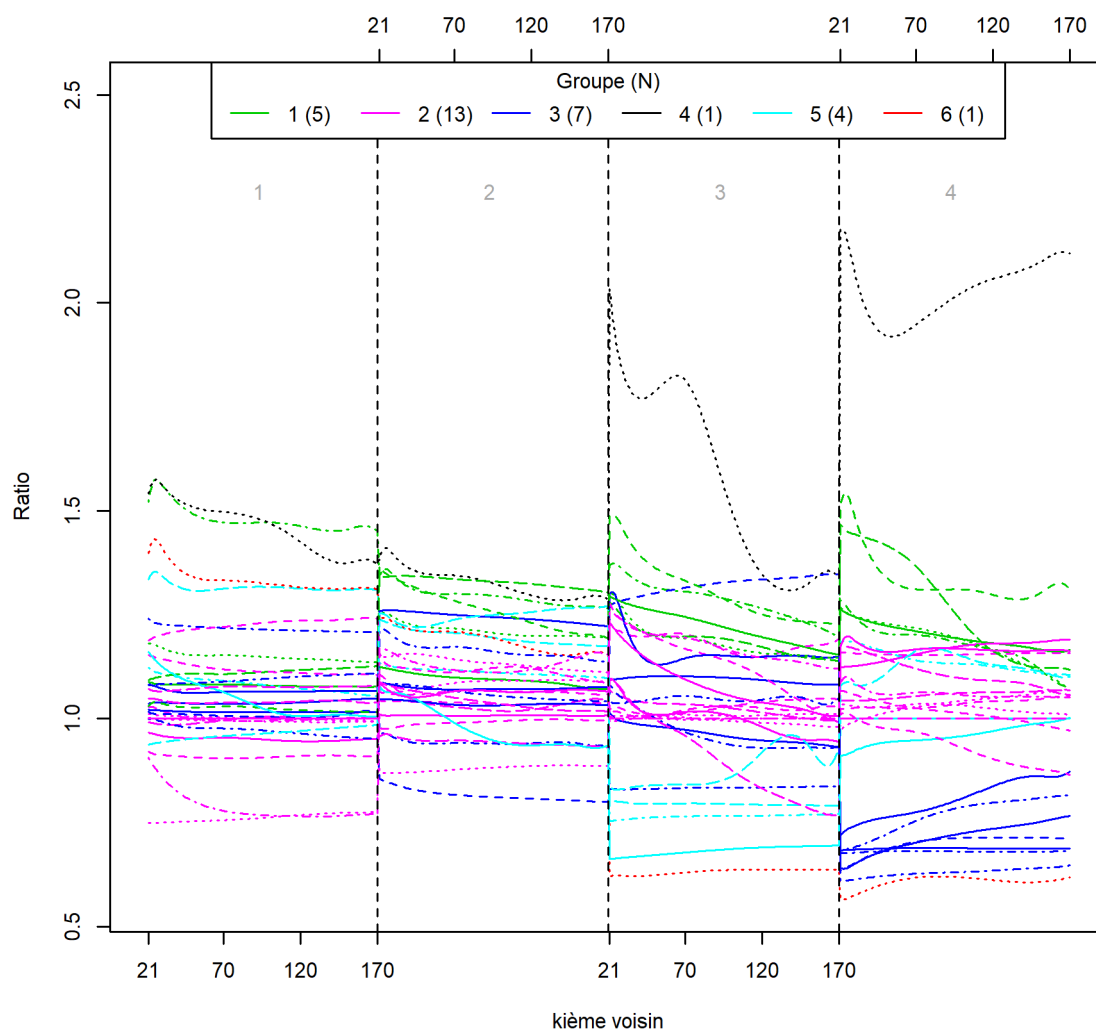


Figure 38 Clinique basée sur l'évolution  $Q_{SEPHY}5\%$

**Dendrogramme du ratio META par rapport à VENTO**



**Ratio des courbes classifiées présentées de la plus faible densité à la plus haute densité**



*Figure 39 Résultat de la classification basée sur l'évolution  $Q_{SEHPY5\%}$*

### 3.4 DISCUSSION

Les résultats de la méthodologie sont robustes. En effet, les conditions d'application de la méthode sont équivalentes aux conditions sur lesquelles elle a été évaluée, autour de 5% du volume total (identifié comme trappé). Malgré le nombre d'approximations nécessaires à l'application de la méthode, les résultats restent fiables. L'ensemble des biais sous-jacents ont été testés dans ces conditions d'application par de nombreuses simulations. Il est important de noter que la méthode reste sensible au nombre de voxels appartenant à la classe étudiée, malgré les efforts de normalisation. Cela s'explique par l'existence d'effets de seuil et par la grande diversité de répartition des classes de voxels dans les parenchymes étudiés.

Les résultats sont sans équivoque : le trappage, que ce soit l'intervalle [-900, -850] HU ou le quantile à 5% de la distribution des voxels au sérum physiologique ( $Q_{SEPHY5\%}$ ), n'est pas distribué en amas très denses dans le parenchyme. On observe des amas plus ou moins importants de voxels, répartis de manière hétérogène à travers le poumon, pouvant épargner certaines régions.

Les résultats issus de l'exploration du trappage correspondant à l'intervalle [-900, -850] HU sont limités par le nombre insuffisant de voxels dans l'espace, faisant apparaître un effet de seuil. Ce dernier amène à des résultats déjà observés, tels que la relation statistiquement significative entre ACQ et quantité de trappage, ou encore avec l'âge, l'IMC et le VEMS.

Les résultats obtenus par cette méthode, pour la classe des quantiles  $Q_{SEPHY5\%}$ , sont différents des résultats issus des méthodes classiques de quantification du trappage, telles qu'E/I MLD. Nous n'avons observé aucune relation entre la répartition de la densité des voxels et la distribution interne des groupes de voxels. Cela implique qu'il n'existe pas sur notre jeu de données de relation entre la répartition de la classe à 5% dans l'espace et l'intensité moyenne relevée dans le parenchyme. Ce résultat fait apparaître une information nouvelle, les positions et formes de trappage ne dépendent pas de l'intensité relevée.

C'est donc la classification basée sur le quantile à 5% observé en SPEHY que nous recommandons d'utiliser pour évaluer l'évolution des voxels à faibles valeurs dans un scanner dans l'étude de la répartition du trappage aérien dans l'asthme. La répartition de l'intervalle [-900,-850] HU est trop restrictive en nombre et ne permet pas d'étudier la diversité des profils de trappage. Néanmoins, les patientes étudiées ici sont sans emphysème, qui est une pathologie qui s'observe à l'imagerie par des faibles valeurs, et donc risquerait de biaiser l'exploration du trappe s'il n'est pas identifié.

L'existence de groupes de trappage- $Q_{SEPHY5\%}$  différents est portée par deux résultats :

- Deux profils de trappage- $Q_{SEPHY5\%}$  lors de l'exacerbation s'opposent, caractérisés par la différence de VEMS% mesuré lors de l'expiration et après l'inhalation de la Ventoline.
- L'évolution des profils de trappage- $Q_{SEPHY5\%}$  peut en partie être expliquée par la CVF<sub>1</sub>%.

Les résultats obtenus pour la CVF sont attendus, il a déjà été démontré que la CVF était liée au trappage aérien [64]. Cependant ce résultat est à nuancer, une grande majorité des patientes n'ont pas de CVF<sub>1</sub>% significativement différente avec le groupe principal (groupe 2).

Ces résultats sont à nuancer par le manque de sujets, le nombre important de paramètres à classifier et la diversité des profils observés. Le manque de sujets associé à un très grand nombre de paramètres à estimer engendre des difficultés de classification. Ils existent en effet des groupes qui présentent des distributions de voisinage diverses, la classification n'a pas été évidente par manque de rupture nette dans le dendrogramme. Conclure à l'existence de plusieurs profils de trappage- $Q_{SEPHY5\%}$  n'est pas encore d'actualité, et doit être appuyé par d'autres études.

Néanmoins, une certaine logique apparaît au travers de ces groupes : Nous pourrions supposer l'existence de deux types de trappage- $Q_{SEPHY}5\%$  différents à la PD20 : un profil intense mais très localisé et un profil plus large et uniforme. Les patientes qui, à la PD20, ont reçu une forte dose de méthacholine ont un profil de trappage- $Q_{SEPHY}5\%$  non-uniforme et un  $VEMS\%_{1/VETO}$  initial élevé, il serait possible de les caractériser comme des patientes ayant une forte résistance à l'obstruction des bronches distales (bronches à proximité des alvéoles), entraînant une obstruction locale plus importante issue de la fermeture de quelques bronches.

A l'inverse, les patientes ayant un profil de trappage plus uniforme ont un  $VEMS\%_{1/VETO}$  initial plus faible et une plus forte sensibilité aux broncho-constricteurs. Ces patientes pourraient être plus sensibles dans les régions distales, entraînant un trappage- $Q_{SEPHY}5\%$  plus aléatoire dans l'ensemble du poumon.

Aucune relation n'a été trouvée entre les différents groupes et les caractéristiques des bronches proximales B1 et B8. Cela correspond aux attentes cliniques, et est en adéquation avec les résultats déjà obtenus pour dans une première exploration de l'étude SCANN'AIR, pas encore publiés.

Concernant les groupes issus de l'exploration de l'évolution du trappage- $Q_{SEPHY}5\%$  entre le sérum physiologique et la dose de méthacholine à la PD20, de nombreux profils spécifiques apparaissent, rendant l'interprétation clinique complexe. De plus, le nombre de patientes dans chaque groupe reste faible et dispersé.

Néanmoins, un élément est important à relever : la  $CVF\%_1$  pourrait être un marqueur majeur d'augmentation de l'intensité du trappage- $Q_{SEPHY}5\%$  dans une région pathologique. Cette comparaison n'est valable qu'entre les patientes identifiées comme stables du point de vue de la répartition du trappage  $Q_{SEPHY}5\%$  entre les deux doses et celles ayant une densification importante du trappage dans les zones pathologiques.

Il est important de rappeler que ni l'obésité, ni la caractérisation des bronches B1 et B8, ni la E/I MLD ou E/I FD ne semblent jouer de rôle dans les différents profils de distribution de l'asthme.

Pour finir, les deux classifications obtenues sur l'étude de la distribution des voxels dans l'espace, à la PD20 et sur l'évolution entre la PD20 rapportée au SEPHY ne sont pas équivalentes du point de vue de l'index de Rand ajusté ( $p$  value = 0.05). Cet index est utilisé pour comparer les résultats de classification. L'interprétation de cette différence de classification est complexe, une première piste réside dans l'absence de groupe clairement identifié pour la représentation de l'évolution de la crise.

La méthode développée permet de comparer la répartition du trappage aérien chez des patientes asthmatiques sur des images acquises au scanner. Elle nous a permis de démontrer que le trappage aérien peut être distribué de façon très hétérogène dans le poumon, depuis le cluster larges, jusqu'à des régions entièrement homogènes.

Parmi les patientes asthmatiques évaluées pendant l'étude SCANN'AIR nous avons pu identifier deux groupes de profils de trappage différents à la PD20, l'un composé de patientes effectuant un trappage localisé en amas et l'autre ayant un trappage plus uniforme. Ces deux groupes sont liés à la valeur du  $VEMS_1\%$  (*resp.*  $VEMS_{VENTO}\%$ ), le trappage homogène ayant des valeurs de  $VEMS_1/VENTO\%$  significativement plus faibles que le trappage en cluster. L'évolution de la répartition du trappage entre la PD20 et la dose de sérum physiologique fait apparaître 3 groupes, dont deux des plus importants en nombre de patientes ont des profils identifiables et sont liés à la  $CVF_1\%$ .

La méthode proposée a permis d'offrir un contexte permettant de comparer des données, jusqu'alors non comparables avec les méthodes classiques. Cette méthode est généralisable à un ensemble de données en plus grande dimensions.

L'absence de données complètes a été problématique, nous n'avons pas pu appliquer les méthodes de segmentation et d'imagerie utilisées classiquement dans l'analyse des poumons. De plus, l'impossibilité d'analyser la structure de l'arbre bronchique afin d'étudier la répartition du trappage autour de celui-ci est une des limites à cette exploration. Des études dans cette direction seraient intéressantes, et permettraient de lier la localisation du trappage à la distance de la bronche.

Etant donné que nous disposons des images du poumon à l'inspiration, il aurait éventuellement pu être possible de recalcr chaque image expirée à chaque dose sur le volume complet inspiré, et ainsi d'en évaluer la répartition du trappage ou encore l'évolution du phénomène. Néanmoins la méthodologie nécessaire à mettre en place est lourde.

Le trappage aérien apparaît au scanner comme l'apparition de zones à faibles densités au scanner. Les vaisseaux sanguins ainsi que les tissus qui composent le poumon peuvent aussi être utiles dans l'approfondissement des recherches sur ces données.

Il est à noter que les patientes incluses dans l'étude SCANN'AIR sont diagnostiquées sans emphysème, l'exploration de la distribution des voxels à faibles densités, notamment au quantile à 5%, est donc exclusivement liée au trappage aérien. L'emphysème a un profil de distribution très dense et particulier, lié au remodelage des parois bronchiques. Cette méthodologie pourrait être appliquée à d'autres pathologies nécessitant de caractériser la distribution spatiale locale de valeurs d'intérêt en cancérologie ou encore dans d'autres pathologies pulmonaires.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Marin, G.: Modélisation de données cliniques de grande dimension : application aux pathologies respiratoires. Montpellier 2 (2014)
2. Institut de Veille sanitaire: Maladies respiratoires, <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-respiratoires>
3. Board Director Soren Pederson, Science Comittee Helen Reddel, Dissemination and Implementation Committee Louis-Philippe Boulet, Program Director Rebecca Decker: 2018 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
4. Institut de Veille sanitaire: Surveillance épidémiologique de l'asthme en France, <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>
5. Pavord, I.D., Beasley, R., Agusti, A., Anderson, G.P., Bel, E., Brusselle, G., Cullinan, P., Custovic, A., Ducharme, F.M., Fahy, J.V., Frey, U., Gibson, P., Heaney, L.G., Holt, P.G., Humbert, M., Lloyd, C.M., Marks, G., Martinez, F.D., Sly, P.D., Mutius, E. von, Wenzel, S., Zar, H.J., Bush, A.: After asthma: redefining airways diseases. *The Lancet*. 391, 350–400 (2018). doi:10.1016/S0140-6736(17)30879-6
6. 1998 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation e.pdf, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire\\_asthme\\_2006\\_11\\_20\\_\\_20\\_47\\_59\\_456.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire_asthme_2006_11_20__20_47_59_456.pdf)
7. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, <http://handbook.cochrane.org/>
8. Cabon, Y., Molinari, N., Marin, G., Vachier, I., Gamez, A.S., Chanez, P., Bourdin, A.: Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin. Exp. Allergy*. 47, 129–138 (2017). doi:10.1111/cea.12853
9. Robert, C.: Le choix bayésien: Principes et pratique. Springer-Verlag, Paris (2006)
10. Dias, S., Welton, N.J., Sutton, A.J., Ades, A.E.: NICE DSU Technical Support Document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Natl. Inst. Health Clin. Excell. Lond. UK*. (2011)
11. Andrew Gelman, Sibylle Sturtz, Uwe Ligges, Gregor Gorjanc, Jouni Kerman: Running “WinBUGS” and “OpenBUGS” from “R” / “S-PLUS,” <https://cran.r-project.org/web/packages/R2WinBUGS/R2WinBUGS.pdf>
12. Mauad, T., Bel, E.H., Sterk, P.J.: Asthma therapy and airway remodeling. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120, 997–1009 (2007). doi:10.1016/j.jaci.2007.06.031
13. Venegas, J.G., Winkler, T., Musch, G., Vidal Melo, M.F., Layfield, D., Tgavalekos, N., Fischman, A.J., Callahan, R.J., Bellani, G., Scott Harris, R.: Self-organized patchiness in asthma as a prelude to catastrophic shifts. *Nature*. 434, 777–782 (2005). doi:10.1038/nature03490
14. Bommart, S., Marin, G., Bourdin, A., Molinari, N., Klein, F., Hayot, M., Vachier, I., Chanez, P., Mercier, J., Vernhet-Kovacsik, H.: Relationship between CT air trapping criteria and lung function in small airway impairment quantification. *BMC Pulm. Med.* 14, 29 (2014). doi:10.1186/1471-2466-14-29
15. Hassan, T., Piton, N., Lachkar, S., Salaün, M., Thiberville, L.: A Novel Method for In Vivo Imaging of Solitary Lung Nodules Using Navigational Bronchoscopy and Confocal Laser Microendoscopy. *Lung*. 193, 773–778 (2015). doi:10.1007/s00408-015-9769-8
16. Ash, S.Y., Harmouche, R., Vallejo, D.L.L., Villalba, J.A., Ostridge, K., Gunville, R., Come, C.E., Onieva Onieva, J., Ross, J.C., Hunninghake, G.M., El-Chemaly, S.Y., Doyle, T.J., Nardelli, P., Sanchez-Ferrero, G.V., Goldberg, H.J., Rosas, I.O., San Jose Estepar, R., Washko, G.R.: Densitometric and local histogram based analysis of computed tomography images in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 18, 45 (2017). doi:10.1186/s12931-017-0527-8

17. Hansell, D.M., Bankier, A.A., MacMahon, H., McCloud, T.C., Müller, N.L., Remy, J.: Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 246, 697–722 (2008). doi:10.1148/radiol.2462070712
18. IRDES: Démographie et activité des professions de santé: Les actes de radiologie, <http://www.irdes.fr/EspaceEnseignement/ChiffresGraphiques/Cadrage/DemographieProfSante/ActesRadiologie.htm>
19. Saguintaah, M., Cabon, Y., Gauthier, R., Duboisbaudry, C., Couderc, L., Le Bourgeois, M., Reix, P., Chiron, R., Arrada, I.T., Molinari, N., Matecki, S.: A simplified, semi-quantitative structural lung disease computed tomography outcome during quiet breathing in infants with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 16, 151–157 (2017). doi:10.1016/j.jcf.2016.10.014
20. Gauthier, R., Cabon, Y., Giroux-Metges, M.A., Du Boisbaudry, C., Reix, P., Le Bourgeois, M., Chiron, R., Molinari, N., Saguintaah, M., Amsallem, F., Matecki, S.: Early follow-up of lung disease in infants with cystic fibrosis using the raised volume rapid thoracic compression technique and computed tomography during quiet breathing. *Pediatr. Pulmonol.* 52, 1283–1290 (2017). doi:10.1002/ppul.23786
21. Current Edition – DICOM Standard, <https://www.dicomstandard.org/current/>
22. ITK - Segmentation & Registration Toolkit, <https://itk.org/>
23. VTK - The Visualization Toolkit, <http://www.vtk.org/>
24. Ella A. Kazerooni, Barry H. Gross: The Core Curriculum: Cardiopulmonary Imaging - AbeBooks, <https://www.abebooks.com/9780781736558/Core-Curriculum-Cardiopulmonary-Imaging-Series-0781736552/plp>
25. Biernacki, W., Redpath, A.T., Best, J.J., MacNee, W.: Measurement of CT lung density in patients with chronic asthma. *Eur. Respir. J.* 10, 2455–2459 (1997)
26. Hartley, R.A., Barker, B.L., Newby, C., Pakkal, M., Baldi, S., Kajekar, R., Kay, R., Laurencin, M., Marshall, R.P., Sousa, A.R., Parmar, H., Siddiqui, S., Gupta, S., Brightling, C.E.: Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A single-center study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 137, 1413–1422.e12 (2016). doi:10.1016/j.jaci.2016.02.001
27. Chen, H., Zeng, Q.-S., Zhang, M., Chen, R.-C., Xia, T.-T., Wang, W., Xu, X., Guan, Y.: Quantitative Low-Dose Computed Tomography of the Lung Parenchyma and Airways for the Differentiation between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma Patients. *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.* 94, 366–374 (2017). doi:10.1159/000478531
28. Mitsunobu, F., Ashida, K., Hosaki, Y., Tsugeno, H., Okamoto, M., Nishida, N., Nagata, T., Takata, S., Tanizaki, Y.: Decreased computed tomographic lung density during exacerbation of asthma. *Eur. Respir. J.* 22, 106–112 (2003)
29. VV: the 4D viewer : I Do Imaging, <https://idoimaging.com/programs/43>
30. Busacker, A., Newell, J.D., Keefe, T., Hoffman, E.A., Granroth, J.C., Castro, M., Fain, S., Wenzel, S.: A Multivariate Analysis of Risk Factors for the Air-Trapping Asthmatic Phenotype as Measured by Quantitative CT Analysis. *Chest*. 135, 48–56 (2009). doi:10.1378/chest.08-0049
31. Gupta, S., Hartley, R., Khan, U.T., Singapuri, A., Hargadon, B., Monteiro, W., Pavord, I.D., Sousa, A.R., Marshall, R.P., Subramanian, D., Parr, D., Entwisle, J.J., Siddiqui, S., Raj, V., Brightling, C.E.: Quantitative computed tomography-derived clusters: redefining airway remodeling in asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133, 729–738.e18 (2014). doi:10.1016/j.jaci.2013.09.039
32. Camiciottoli, G., Orlandi, I., Bartolucci, M., Meoni, E., Nacci, F., Diciotti, S., Barcaroli, C., Conforti, M.L., Pistolesi, M., Matucci-Cerinic, M., Mascalchi, M.: Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest*. 131, 672–681 (2007). doi:10.1378/chest.06-1401
33. Mechanism and Dynamics of Bronchial Hyper-reactivity to Methacholine in Distal Airway on Obese Patients With Asthma - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03102749>

34. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, 309–329 (2000). doi:10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99
35. Sont, J.K., Willems, L.N.A., Bel, E.H., van KRIEKEN, J. ha. J.M., Vandenbroucke, J.P., Sterk, P.J.: Clinical Control and Histopathologic Outcome of Asthma when Using Airway Hyperresponsiveness as an Additional Guide to Long-Term Treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159, 1043–1051 (1999). doi:10.1164/ajrccm.159.4.9806052
36. Cabon, Y.: ChymaSeg: Software able to segment parenchyma and complete it on a cube. (2017)
37. De Nunzio, G., Tommasi, E., Agrusti, A., Cataldo, R., De Mitri, I., Favetta, M., Maglio, S., Massafra, A., Quarta, M., Torsello, M., Zecca, I., Bellotti, R., Tangaro, S., Calvini, P., Camarlinghi, N., Falaschi, F., Cerello, P., Oliva, P.: Automatic Lung Segmentation in CT Images with Accurate Handling of the Hilar Region. *J. Digit. Imaging.* 24, 11–27 (2011). doi:10.1007/s10278-009-9229-1
38. Hu, S., Hoffman, E.A., Reinhardt, J.M.: Automatic lung segmentation for accurate quantitation of volumetric X-ray CT images. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 20, 490–498 (2001). doi:10.1109/42.929615
39. Leader, J.K., Zheng, B., Rogers, R.M., Sciurba, F.C., Perez, A., Chapman, B.E., Patel, S., Fuhrman, C.R., Gur, D.: Automated lung segmentation in X-ray computed tomography. *Acad. Radiol.* 10, 1224–1236 (2003). doi:10.1016/S1076-6332(03)00380-5
40. Liao, X., Zhao, J., Jiao, C., Lei, L., Qiang, Y., Cui, Q.: A Segmentation Method for Lung Parenchyma Image Sequences Based on Superpixels and a Self-Generating Neural Forest. *PLoS ONE.* 11, (2016). doi:10.1371/journal.pone.0160556
41. Mansoor, A., Bagci, U., Foster, B., Xu, Z., Papadakis, G.Z., Folio, L.R., Udupa, J.K., Mollura, D.J.: Segmentation and Image Analysis of Abnormal Lungs at CT: Current Approaches, Challenges, and Future Trends. *RadioGraphics.* 35, 1056–1076 (2015). doi:10.1148/rg.2015140232
42. NITRC: NIH-CIDI Lung Segmentation Tool: Tool/Resource Info, <https://www.nitrc.org/projects/nihlungseg/>
43. Grainge, C.L., Lau, L.C.K., Ward, J.A., Dulay, V., Lahiff, G., Wilson, S., Holgate, S., Davies, D.E., Howarth, P.H.: Effect of Bronchoconstriction on Airway Remodeling in Asthma. *N. Engl. J. Med.* 364, 2006–2015 (2011). doi:10.1056/NEJMoa1014350
44. Announcing ARCore 1.0 and new updates to Google Lens, <https://developers.googleblog.com/2018/02/announcing-arcore-10-and-new-updates-to.html>
45. Descombes, X.: Méthodes stochastiques en analyse d'image: des champs de Markov aux processus ponctuels marqués, (2004)
46. Miolane, N., Pennec, X.: A Survey of Mathematical Structures for Extending 2D Neurogeometry to 3D Image Processing. In: *Medical Computer Vision: Algorithms for Big Data.* pp. 155–167. Springer, Cham (2015)
47. CT-based Biomarker Provides Unique Signature for Diagnosis of COPD Phenotypes and Disease Progression, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493851/>
48. Maintz, J.B.A., Viergever, M.A.: An Overview of Medical Image Registration Methods. In *Symposium of the Belgian hospital physicists association (SBPH-BVZF)* (1996)
49. Bodduluri, S., Newell, J.D., Hoffman, E.A., Reinhardt, J.M.: Registration-based lung mechanical analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using a supervised machine learning framework. *Acad. Radiol.* 20, 527–536 (2013). doi:10.1016/j.acra.2013.01.019
50. Dalal, N., Triggs, B.: Histograms of oriented gradients for human detection. In: *Computer Vision and Pattern Recognition, 2005. CVPR 2005. IEEE Computer Society Conference on.* pp. 886–893. IEEE (2005)
51. Bracewell, R.: *Fourier Analysis and Imaging.* Springer US (2003)
52. Hewitt, E., Hewitt, R.E.: The Gibbs-Wilbraham phenomenon: An episode in fourier analysis. *Arch. Hist. Exact Sci.* 21, 129–160 (1979). doi:10.1007/BF00330404
53. Shannon, C.E.: A Mathematical Theory of Communication. *Bell Syst. Tech. J.* 27, 623–656 (1948). doi:10.1002/j.1538-7305.1948.tb00917.x

54. Sung Nok Chiu, Dietrich Stoyan, Wilfrid S. Kendall, Joseph Mecke: Stochastic Geometry and Its Applications, 3rd Edition, Wiley
55. Remy, E.: Normes de chanfrein et axe médian dans le volume discret. 109
56. Thiel, E.: Les distances de chanfrein en analyse d'images: fondements et applications. 177
57. By, D.D., Evans, D., Jones, A.J., Schmidt, W.M.: Asymptotic Moments of Near Neighbour. In: Proc. Roy. Soc. A Jones, A.J., Evans, D., Margetts, S. & Durrant, P.J. 2001 The Gamma test. In: Heuristic and Optimization for Knowledge Discovery. p. 2002. Idea Group Publishing (2002)
58. Liitiäinen, E., Lendasse, A., Corona, F.: A boundary corrected expansion of the moments of nearest neighbor distributions. Random Struct. Algorithms. 37, 223–247 (2010). doi:10.1002/rsa.20311
59. Morgan, F.: Geometric Measure Theory: A Beginner's Guide. Academic Press (2016)
60. Cabon, Y., Carey Suehs, Sébastien Bommart, Isabelle Vachier, Gregory Marin, Arnaud Bourdin, Nicolas Molinari: New strategy for lung parenchyma computed tomography (CT), (2018)
61. Abraham, C., Cornillon, P.A., Matzner-Løber, E., Molinari, N.: Unsupervised Curve Clustering using B-Splines. Scand. J. Stat. 30, 581–595 (2003). doi:10.1111/1467-9469.00350
62. Boor, C. de: A Practical Guide to Splines. Springer-Verlag, New York (1978)
63. Brian S. Everitt, Sabine Landau, Morven Leese, Daniel Stahl: Cluster Analysis, 5th Edition, Wiley
64. Gibbons, W.J., Sharma, A., Loughheed, D., Macklem, P.T.: Detection of excessive bronchoconstriction in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 153, 582–589 (1996). doi:10.1164/ajrccm.153.2.8564102

#### 4.1 PLAN

L'annexe s'articule comme suit :

Une illustration de la méthode est présentée ci-dessous suivie des articles énoncés dans le manuscrit.

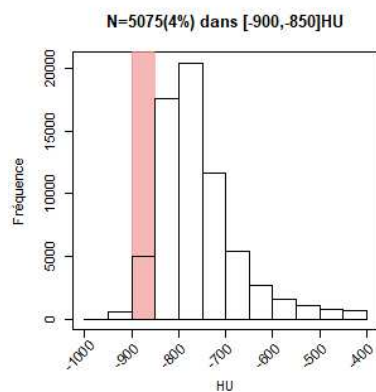
#### 4.2 ILLUSTRATION DE LA METHODE

Des exemples de la méthodologie appliqués sur une même patiente sont présentés ci-dessous pour deux intervalles. Le premier est  $[-900, -850]$  HU correspondant à l'intervalle clinique d'identification du trappage aérien au scanner. Le second correspond à l'intervalle adaptatif basé sur le quantile à 5% des voxels mesurés sur l'ensemble des coupes de scanner lors de l'image acquise au sérum physiologique. L'intervalle est de  $[-1000, -808]$  HU pour cette patiente.

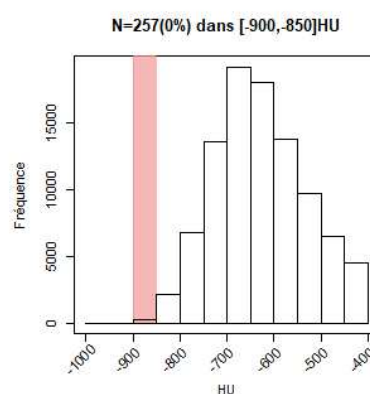
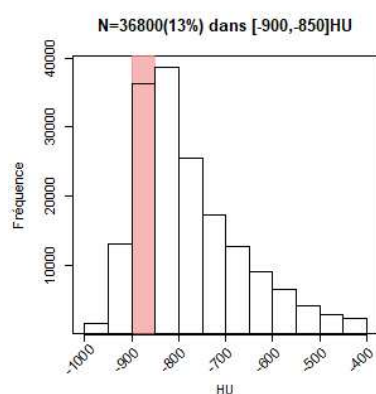
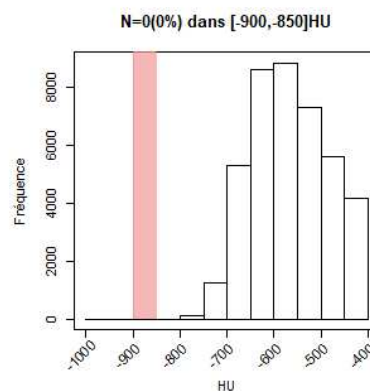
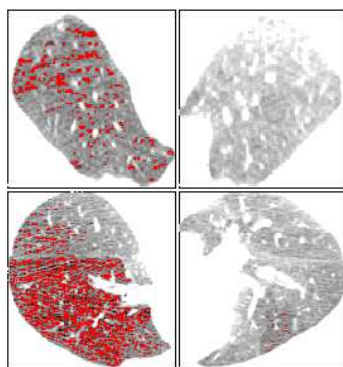
Pour chaque exemple deux graphiques sont fournis. Chacun de ces graphiques est décomposé en quadrant correspondant à la représentation des 4 coupes de scanners acquises durant l'étude.

Le premier graphique représente les 4 coupes du parenchyme de la patiente avant la complétion sur la tranche numéro 5 (parmi les 10 existantes). Les voxels compris dans l'intervalle considéré sont représentés en rouge. Pour chaque scanner, l'histogramme de la distribution des voxels est présenté dans le quadrant correspondant. Sur ce dernier, l'intervalle d'intérêt est mis en valeurs.

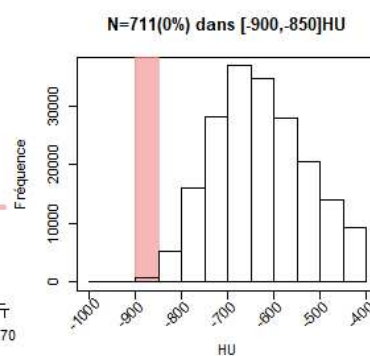
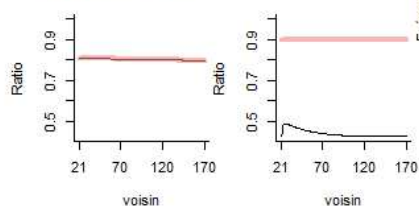
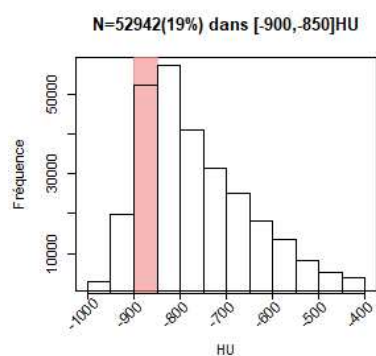
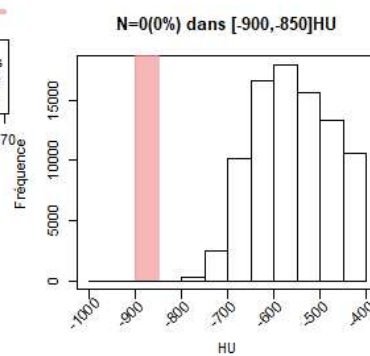
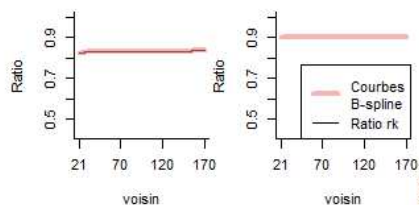
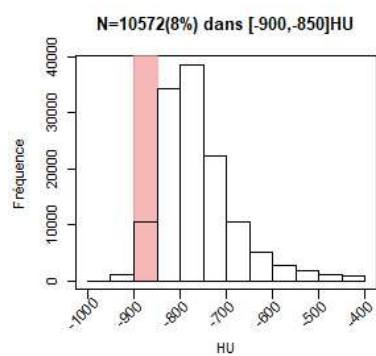
Le second graphique représente les 4 coupes du parenchyme complété ainsi que l'histogramme correspondant. Les courbes  $r_k$  caractérisant la distribution des  $k$  voisins normalisés sont aussi ajoutées par quadrant. Pour rappel, comme présenté dans l'introduction du Chapitre 3 Application à la clinique, ces courbes sont uniquement définies lorsqu'il existe plus de 600 voxels dans l'intervalle sur le scanner non complété. En cas d'insuffisance de voxels, la valeur par défaut des courbes est de 0.90.

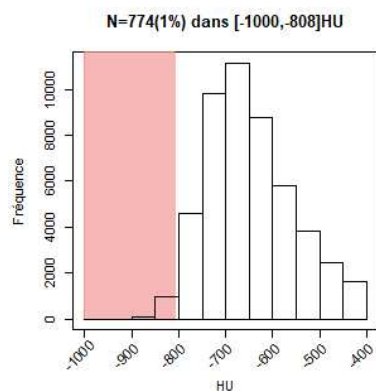


Parenchyme pour l'intervalle  
[-900,-850]HU  
lors de la PC20

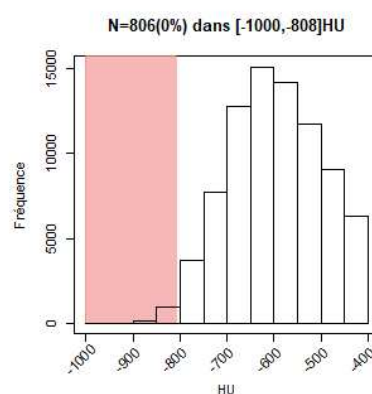
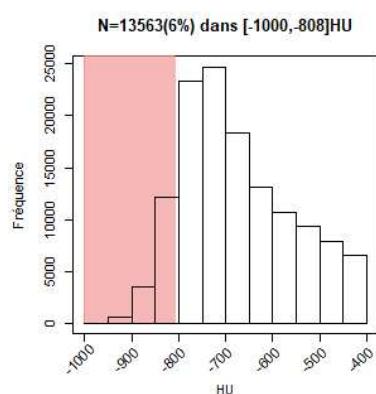
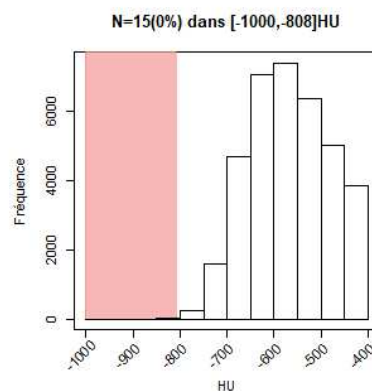
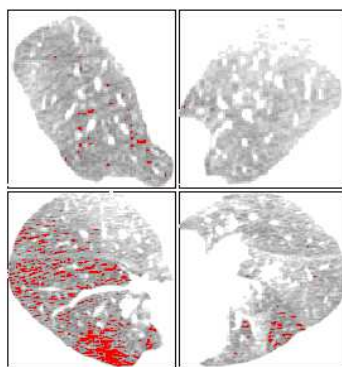


Parenchyme complété  
pour l'intervalle [-900,-850]HU  
lors de la PC20

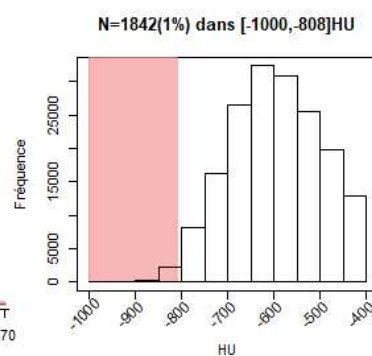
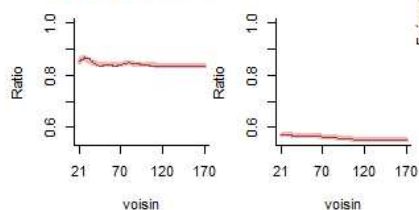
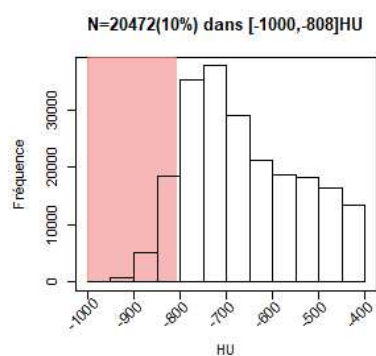
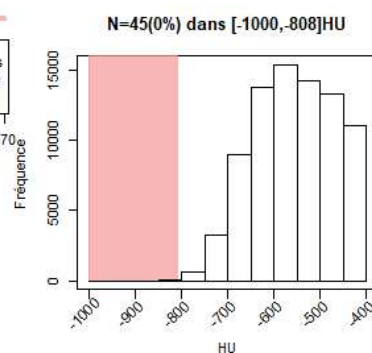
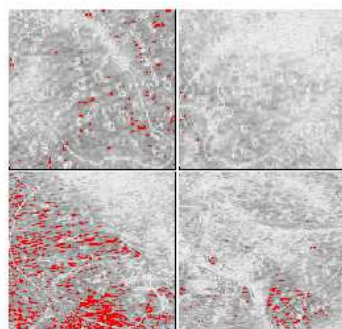
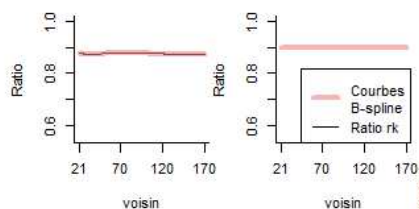
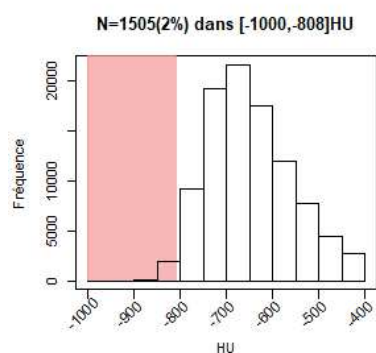


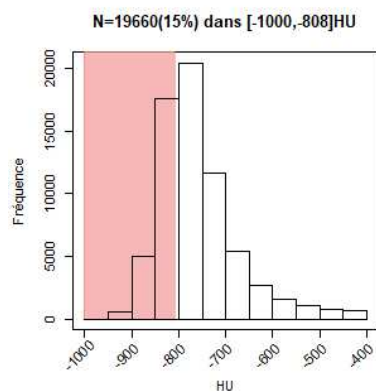


Parenchyme pour l'intervalle  
Q5% observé en SEPHY  
lors de la SEPHY

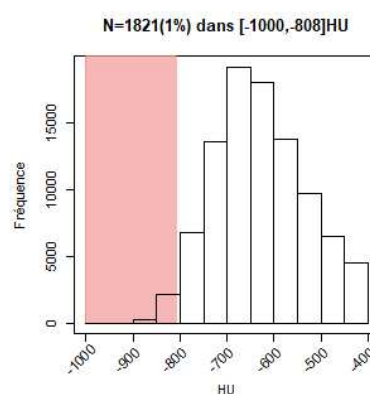
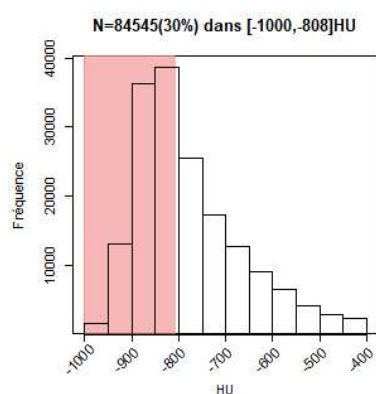
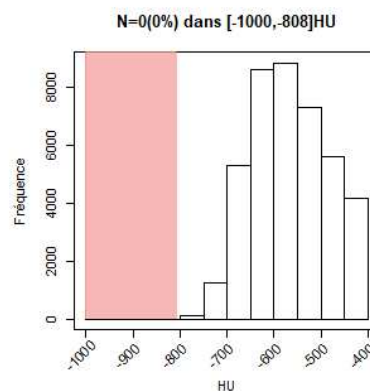
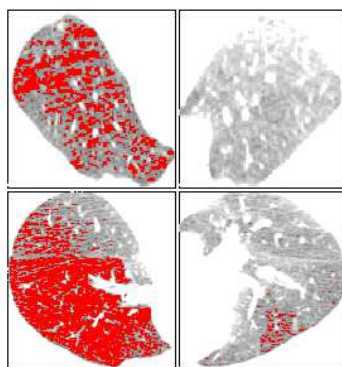


Parenchyme complété pour l'intervalle  
Q5% observé en SEPHY  
lors de la SEPHY

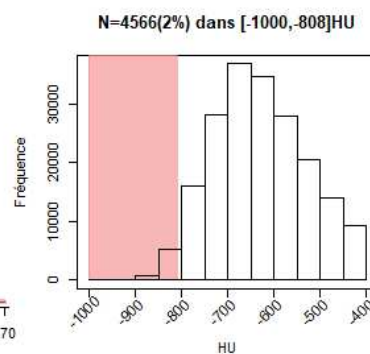
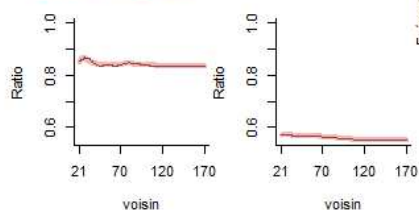
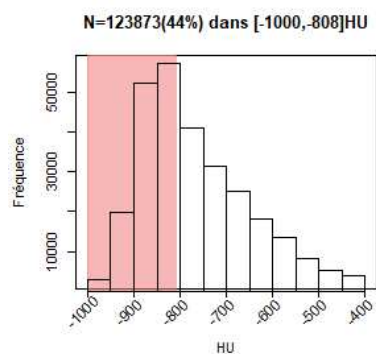
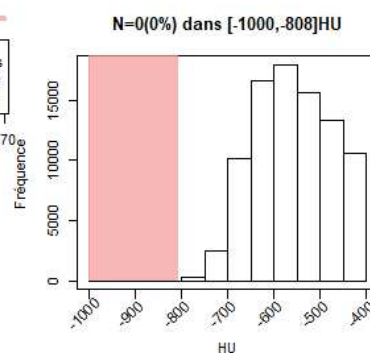
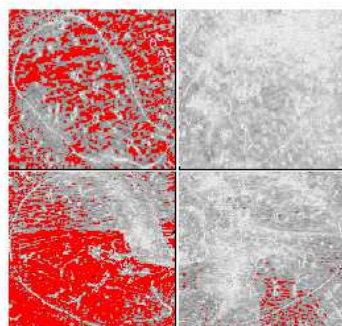
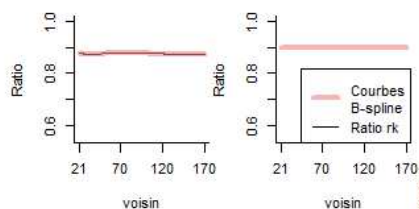
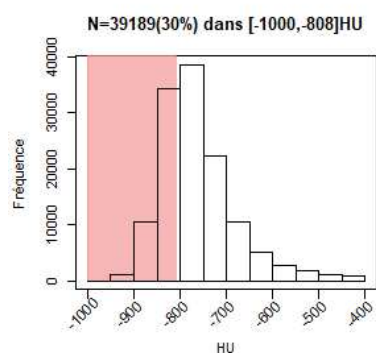




Parenchyme pour l'intervalle  
Q5% observé en SEPHY  
lors de la PC20



Parenchyme complété pour l'intervalle  
Q5% observé en SEPHY  
lors de la PC20



## ANNEXE B

---

Ces annexes contiennent les trois articles publiés durant ma thèse.

Le premier article publié dans *Clinical and experimental allergy* est une méta-analyse indirecte des traitements anti-IL5 dans l'asthme sévère.

Le second article publié dans *Journal of cystic fibrosis* évalue la robustesse d'un score d'atteinte des poumons chez des enfants atteints de mucoviscidose.

Le troisième article publié dans *Pediatric pulmonology* compare l'évolution du score précédent à deux visites associées à des valeurs cliniques.

## SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSIS

# Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials

Y. Cabon<sup>1</sup>, N. Molinari<sup>1,2</sup>, G. Marin<sup>1</sup>, I. Vachier<sup>3</sup>, A. S. Gamez<sup>3</sup>, P. Chanez<sup>4</sup> and A. Bourdin<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Information, Montpellier University Hospital, Montpellier, France, <sup>2</sup>PhyMedExp, INSERM U1046, CNRS UMR 9214, University of Montpellier, Montpellier, France, <sup>3</sup>Department of Respiratory Diseases, Montpellier University Hospital, Montpellier, France and <sup>4</sup>AP HM Marseille, Marseille, France

## Clinical & Experimental Allergy

### Summary

Inconsistent results have been reported regarding IL-5 blockade treatment in asthma. There were no direct between-treatment comparisons. Only differences between each drug and placebo were studied. We identified all RCTs with anti-IL5 treatments for patients with asthma over the 1990–September 2015 period. RCTs were searched on Medline, Cochrane and Embase. At least 50 patients were enrolled in each study. Outcomes considered were exacerbation rate reduction, FEV<sub>1</sub> changes, ACQ-5 improvement, adverse events and serious adverse events. A global meta-analysis was first conducted followed by an indirect comparison of each IL-5-targeting drug: benralizumab, reslizumab and mepolizumab. Further eosinophilic subgroup analysis and sensitivity analysis were also conducted in case of heterogeneity. Ten trials involving 3421 patients were eligible for meta-analysis. IL-5 blockade significantly reduced annual exacerbation rates vs. placebo by 40% [29–50] ( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 0.61$ ). ACQ-5 was significantly improved vs. placebo but below the recognized MCID level ( $-0.31$  [ $-0.41$ ,  $-0.21$ ],  $P < 0.01$ ,  $I^2 = 0.11$ ). FEV<sub>1</sub> changes from baseline were improved vs. placebo by 0.09 L [ $0.05$ – $0.12$ ] ( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 0.28$ ). The subgroup analysis identified a slight additional improvement in mean treatment effects in eosinophilic ( $> 300 \text{ mm}^3/\text{L}$ ) patients with severe asthma. Similar patterns and rates of adverse events and severe adverse events were reported with the three drugs. The data interpretations were not affected by the sensitivity analysis. IL-5 blockade appears to be a relevant treatment strategy to improve severe asthma management, particularly for eosinophilic patients. No clear superiority appeared between the drugs when appropriate doses were compared.

Correspondence: Pr Arnaud Bourdin, Department of Respiratory Diseases, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier, F-34295 Montpellier Cedex 5, France.

E-mail: a-bourdin@chu-montpellier.fr

Cite this as: Y. Cabon, N. Molinari, G. Marin, I. Vachier, A. S. Gamez, P. Chanez, A. Bourdin, *Clinical & Experimental Allergy*, 2017 (47) 129–138.

### Introduction

Severe asthma is a challenging disease as poor levels of asthma control, frequent exacerbations and impaired lung function are associated with poor outcomes [1]. The role of eosinophils has yet to be clarified [2]. Twenty-five years ago, eosinophilic inflammation was reported to be a common inflammation pattern in asthmatic airways [3, 4], but uncertainties arose when negative results were reported with mepolizumab, a monoclonal antibody directed against IL-5 [2]. Concerns about the inclusion criteria used in these first studies were raised – patients included presented with asthma of mild severity and no prior phenotypic identification

was performed. Heterogeneity of severe asthma was then identified, and phenotypic and endotypic studies led to the idea that TH2/non-TH2 inflammation patterns are potential therapeutic targets [5, 6].

IL-5 is a critical cytokine for eosinophil maturation in bone marrow, with recruitment and activation taking place at the inflammation site through the IL-5 receptor [7]. Other TH2 cytokines, such as IL-13, IL-4, IL-9, TSLP, IL-33 and others, are targets currently under development [8]. IgE blockade downstream of these cytokines was an appealing strategy when there was evidence of IgE involvement. Omalizumab was developed and achieved impressive results in severe asthma [9, 10].

Overlaps between phenotypes were then explored, and IgE/eosinophils were seen as different TH2 surrogate markers [11]. Finally, IL-5 again became the focus of clinical trials, but only in eosinophilic patients.

Mepolizumab is a humanized mAb that was initially administered by monthly intravenous (i.v.) infusions [2], while subcutaneous (s.c.) infusion has also been developed and approved. Reslizumab is also a mAb directed against IL-5 tested on the basis of monthly i.v. infusions [12]. Benralizumab does not directly target IL-5, but rather the IL-5 receptor located mostly on eosinophils. Monthly s.c. administrations have also been designed [13, 14].

In evidence-based medicine, meta-analysis is the most effective way to demonstrate a treatment effect. The results are summarized in forest plots, with publication biases highlighted by funnel plots.

We then assessed whether IL-5 blockade was a relevant strategy through a meta-analysis of all anti-IL-5 mAbs tested in severe asthma. Direct face-to-face comparisons between these mAbs would be difficult to conduct as thousands of patients would probably be required in order to observe a significant difference.

Network meta-analysis offers the opportunity to compare treatment effects in the absence of direct comparison when there is a common comparator (usually a placebo arm).

We then compared these different mAbs at their different doses through an indirect network meta-analysis, which made it possible to address safety concerns.

## Methods

A systematic literature review was conducted by two independent reviewers to identify relevant studies focused on asthma trials with mepolizumab, reslizumab and benralizumab treatments. The databases searched were MEDLINE, MEDLINE-IN-PROCESS, EMBASE, the Cochrane CENTRAL Register and PubMed from 1990 to September 2015. Only articles published in English were included. Data were extracted by the two independent reviewers, and the accordance was assessed by a third reviewer.

Of the 11 clinical trials identified, 10 were considered eligible for the meta-analysis, reported in six separate publications and two publications describing two different trials each [13, 15]. This method was applied to compare the three different anti-IL5 mAbs tested at different doses (Fig. 1). The eligible studies reported outcomes relevant for assessment in asthma therapeutic trials: annual exacerbation rates, FEV<sub>1</sub> change from baseline and variations in asthma symptoms assessed by changes in the ACQ-5. They involved 3421 patients [12, 13, 15–20].

A meta-analysis was first conducted to assess the efficacy of the IL-5 blockade strategy overall. Meta-analysis was used to aggregate individual study treatment effect estimates to achieve a single and more accurate treatment effect estimation. Summarized data from each of the included trials were used to conduct the meta-analysis according to Cochrane guidelines. In case of multi-arm studies, group combining methods were used to deal with treatment arm effects according to the Cochrane Handbook [21]. A random effect model was used in case of significant between-trial heterogeneity, as assessed by Cochran's Q and I<sup>2</sup>. The meta-analysis results were expressed as mean differences, and corresponding 95% confidence intervals, for FEV<sub>1</sub> and ACQ-5 between aggregated treatments compared to placebo, and as an exacerbation rate risk ratio. *P*-values indicating significant differences and I<sup>2</sup> are also presented. Standard errors were selected for this meta-analysis to avoid population size weighting effects. Forest and funnels plots were drawn up. An additional sensitivity analysis was conducted to explore the source of heterogeneity.

An indirect network meta-analysis was then performed to compare each anti-IL5 mAb efficacy and safety result using the Bayesian framework according to Cochrane's collaboration guidelines [22]. The models included multi-arm correction. The network meta-analysis was conducted according to PRISMA guidelines, and R-AMSTAR criteria were assessed to check the overall data quality. We selected a random effect model to allow heterogeneity between indirect comparisons according to ISPOR guidelines [23]. Comparison and treatment rankings were assessed by the network.

A hierarchical model using uniform links was applied to normally distributed data (FEV<sub>1</sub> and ACQ-5) and log-normally distributed data (annual exacerbation rates). Adverse and serious adverse events were assessed using a Poisson discrete process with a logarithmic link function.

When studies did not report the effect variability, the corresponding outcomes were excluded from the analysis.

The results were presented as a median [95% credible interval] with respect to the posterior density (for FEV<sub>1</sub> and ACQ-5) or as an exponential of the median [95% credible interval] for exacerbation rates ratios and safety. The median rank probability (*P*<sub>rank</sub> within the text) of the treatment was also provided. Specifically, *P*<sub>1</sub> indicates, for one treatment and one outcome, the probability of being the most effective.

The network meta-analysis was conducted using R 3.2.2 and Winbugs version 1.4.3 software [24]. Flat priors were used for estimate initialization. Estimates were analysed once convergence was assessed through at least 100 000 simulations.

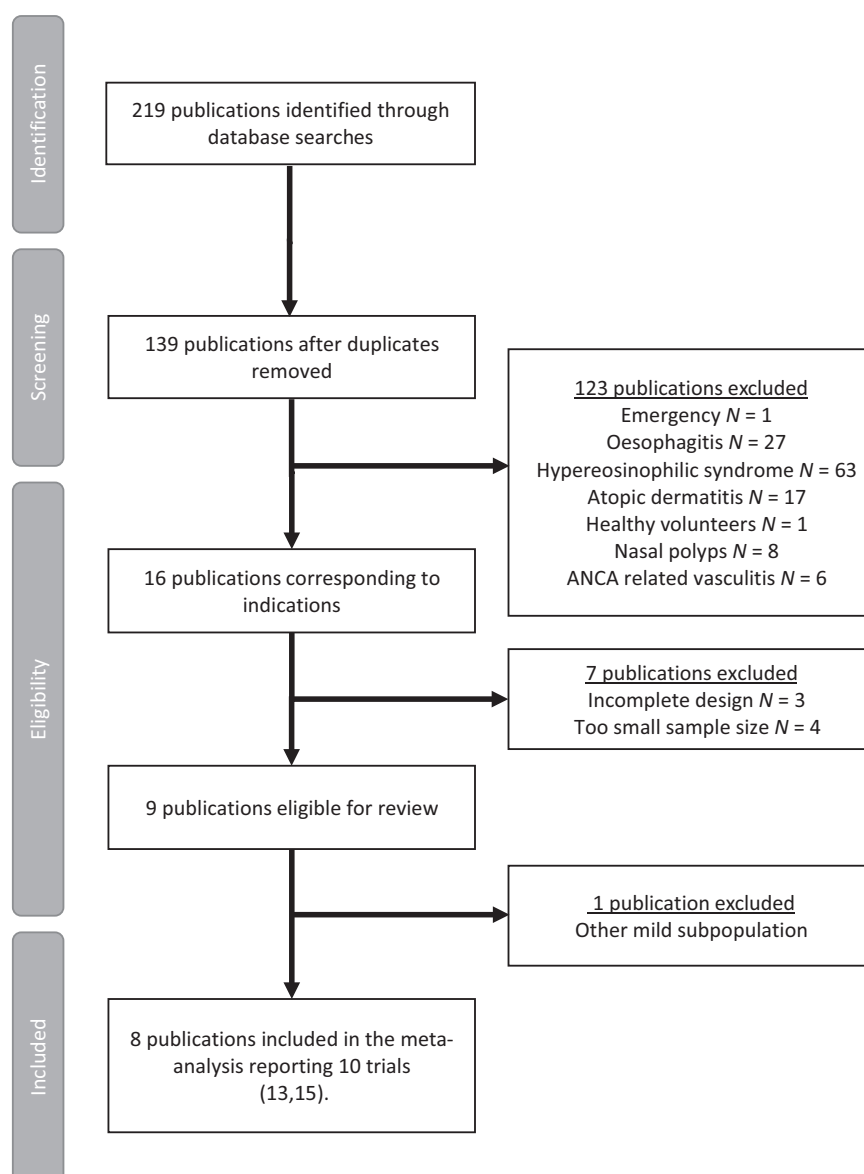


Fig. 1. Study selection flowchart.

The same analysis strategy was applied to the eosinophilic subgroup. The subgroup analysis of the eosinophilic patients was quite complex as the thresholds were defined slightly differently (in the mepolizumab trials, the eosinophilic population was defined by a threshold of 300 eosinophils/mm<sup>3</sup>/L, while a threshold of 400 eosinophils/mm<sup>3</sup>/L was used in the benralizumab and reslizumab trials, and other studies were based on induced sputum eosinophil percentages).

## Results

The defined exacerbation and population characteristics were quite similar in the eight studies consisting of 10 trials, which involved a total of 3421 patients (59.6%

females, average age 47.3 years, average BMI 28.0 kg/m<sup>2</sup>; see details in the Supplementary Appendix). Only randomized, double-blinded, placebo-controlled trials were included. The reference trial numbers and main characteristics are listed in Table 1.

A meta-analysis was performed to assess the overall efficacy of the anti-IL5 strategy. The annual exacerbation rate ratio of the three aggregated anti-IL-5 mAbs vs. placebo was 0.60 [0.50, 0.71],  $P < 0.01$  (Fig. 2). This effect was assessed by a random effect model due to heterogeneity ( $I^2 = 0.61$ ). The FEV<sub>1</sub> change from baseline vs. placebo was 0.09 L [0.05; 0.12],  $P < 0.01$ , using a fixed effect model ( $I^2 = 0.28$ ). The meta-analysis indicated an overall ACQ-5 change from baseline of  $-0.31$  [ $-0.41$ ,  $-0.21$ ],  $P < 0.01$ , based on a fixed effect model

Table 1. Details of the studies included in the meta-analysis

| Trial reference number<br>(publication references) | Quality  | Specific design*                              | Outcome available                                | Phase | Blood<br>eosinophil<br>count<br>threshold<br>(mm <sup>3</sup> /L) | Number of<br>females (%) | BMI  | Age<br>(years) | Treatments involved in the studies (number of patients) |              |              |              |
|----------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|----------------|---------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                    |          |                                               |                                                  |       |                                                                   |                          |      |                | Treatment 1<br>(comparator)                             | Treatment 2  | Treatment 3  | Treatment 4  |
| Halder 2009 [20]                                   | Moderate | Parallel group                                | ER, ACQ, FEV, AE, SAE                            | –     | –                                                                 | 29 (48)                  | 29.3 | 49.0           | Plb (33)                                                | Mep750 (29)  | –            | –            |
| Pavord 2012 [18]                                   | High     | Multi-center                                  | ER, ACQ, FEV, SAE                                | –     | > 300                                                             | 387 (63)                 | 28.5 | 48.6           | Plb (159)                                               | Mep75 (153)  | Mep250 (152) | Mep750 (156) |
| Ortega 2014 [17]                                   | High     | Double dummy                                  | ER, ACQ, FEV, AE, SAE                            | III   | > 300                                                             | 329 (57)                 | 27.8 | 50.0           | Plb (191)                                               | Mep75 (191)  | Mep100 (194) | –            |
| Flood-Page 2007 [19]                               | High     | Parallel group                                | FEV, SAE                                         | –     | –                                                                 | 202 (56)                 | –    | 36.3           | Plb (126)                                               | Mep250 (120) | Mep750 (116) | –            |
| Bel 2014 [16]                                      | Moderate | Parallel group                                | ER,AE,SAE                                        | –     | > 300                                                             | 74 (55)                  | 28.6 | 50.0           | Plb (66)                                                | Mep100 (69)  | –            | –            |
| Castro 2011 [12]                                   | Moderate | –                                             | ACQ, FEV, AE, SAE                                | –     | –                                                                 | 63 (53)                  | –    | 45.4           | Plb (53)                                                | Res3 (53)    | –            | –            |
| Castro 2014 [13]                                   | High     | Dose ranging, eosinophilic patients           | ER, ACQ, FEV, AE <sup>†</sup> , SAE <sup>†</sup> | II b  | > 300                                                             | 219 (69)                 | 28.5 | 46.8           | Plb (80)                                                | Ben2 (81)    | Ben20 (81)   | Ben100 (82)  |
| Castro 2014 [13]                                   | High     | Dose ranging, non-eosinophilic patients       | ER, ACQ, FEV, AE <sup>†</sup> , SAE <sup>†</sup> | II b  | –                                                                 | 198 (70)                 | 29.6 | 50.0           | Plb (142)                                               | Ben100 (140) | –            | –            |
| Castro 2015 study 1 [15]                           | High     | Parallel group, 128 clinical research centres | ER, ACQ, FEV, AE, SAE                            | III   | > 400                                                             | 303 (62)                 | 27.8 | 48.5           | Plb (244)                                               | Res3 (245)   | –            | –            |
| Castro 2015 study 2 [15]                           | High     | Multi-center, 104 centres                     | ER, FEV, AE, SAE                                 | III   | > 400                                                             | 294 (63)                 | 27   | 48.0           | Plb (232)                                               | Res3 (232)   | –            | –            |

ER, Exacerbation Rate, BMI and age were calculated as means over each arm study. The following abbreviations were used for treatments: Ben represents the benralizumab arm, Mep represents the mepolizumab arm, Plb represents the placebo arm and Res represents the reslizumab arm. Numbers after the abbreviation represent the corresponding dose (2, 20, 100, 75, 250 and 750 mg or 3 mg/kg for reslizumab).

\*All included trials were randomized, double-blinded and placebo-controlled.

<sup>†</sup>AE and SAE were analysed for the overall study and not specifically by trial, as presented in the publications.

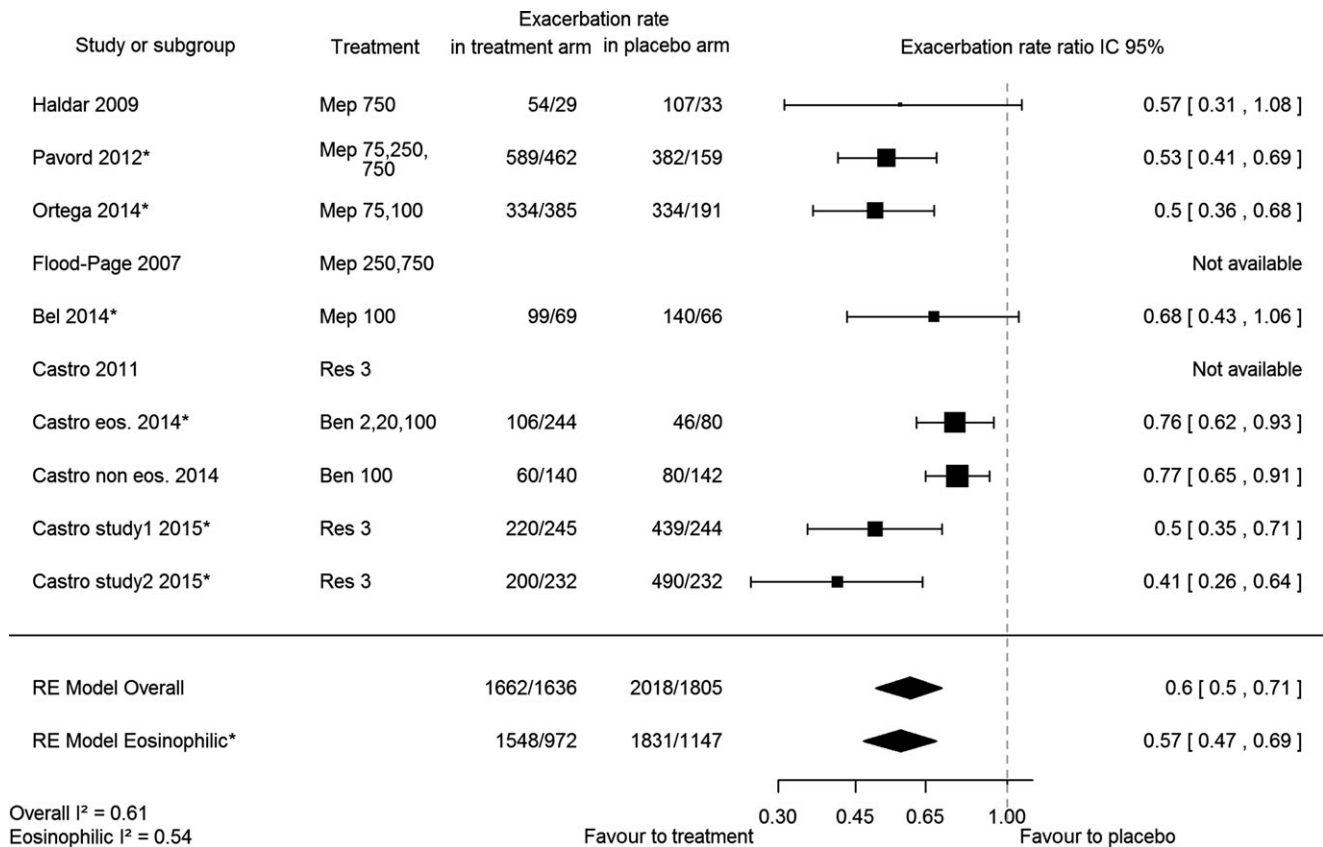


Fig. 2. Forest plot. The eosinophilic subgroup refers to patients enrolled with a blood eosinophilic count at entry  $> 300 \text{ mm}^3/\text{L}$  and was represented by (\*) on this figure.

( $I^2 = 0.11$ ) involving seven studies only, because of missing values in three studies.

The heterogeneity noted in the exacerbation rate ratios was due to the combined rate reduction in eosinophilic and non-eosinophilic 2014 Castro's studies [13]. When these two trials were excluded, the exacerbation rate estimates based on the fixed effect model were 0.52 [0.45, 0.60] ( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 0.0$ ).

A specific meta-analysis was performed in the eosinophilic patient subgroup ( $> 300 \text{ mm}^3/\text{L}$ ). For this subgroup, including five studies, the annual exacerbation rate ratio was 0.57 [0.47, 0.69],  $P < 0.01$ ,  $I^2 = 0.54$  (Fig. 2). FEV<sub>1</sub> increased by 0.10 L [0.06, 0.14] ( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 0$ ) in this subgroup. ACQ-5 changed by  $-0.33$  [ $-0.45$ ,  $-0.21$ ] ( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 0.21$ ). The corresponding funnel and forest plots are provided in the Supplementary Appendix.

The combined treatment effect from eosinophilic 2014 Castro's study [13] was a source of heterogeneity. When this study was excluded, the exacerbation rate estimates for the eosinophilic subgroup based on the fixed effect model were 0.52 [0.44, 0.60] ( $P < 0.01$ ,  $I^2 = 0.0$ ). A network meta-analysis was performed to assess indirect treatment comparisons (Fig. 3). The

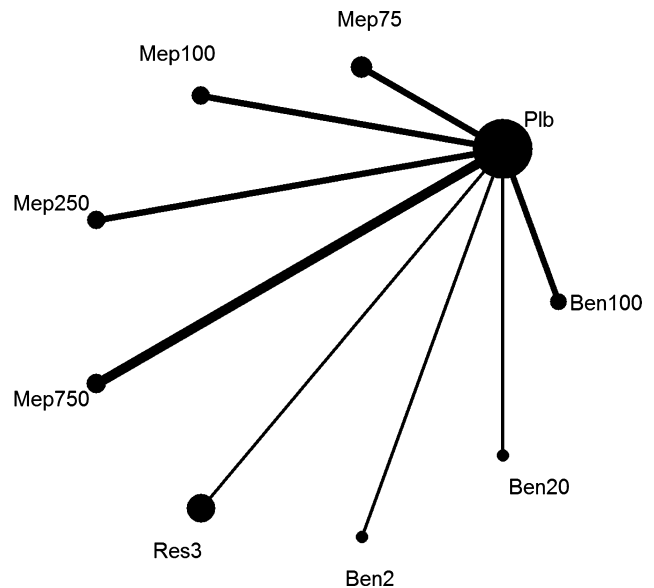


Fig. 3. Network. The line width shown is proportional to the number of comparisons between treatments. The circle size is proportional to the number of patients on the treatment arm.

network displayed all of the included trials vs. placebo, involving four doses of mepolizumab (75 mg i.v., 100 mg s.c., 250 and 750 mg s.c.), one dose of

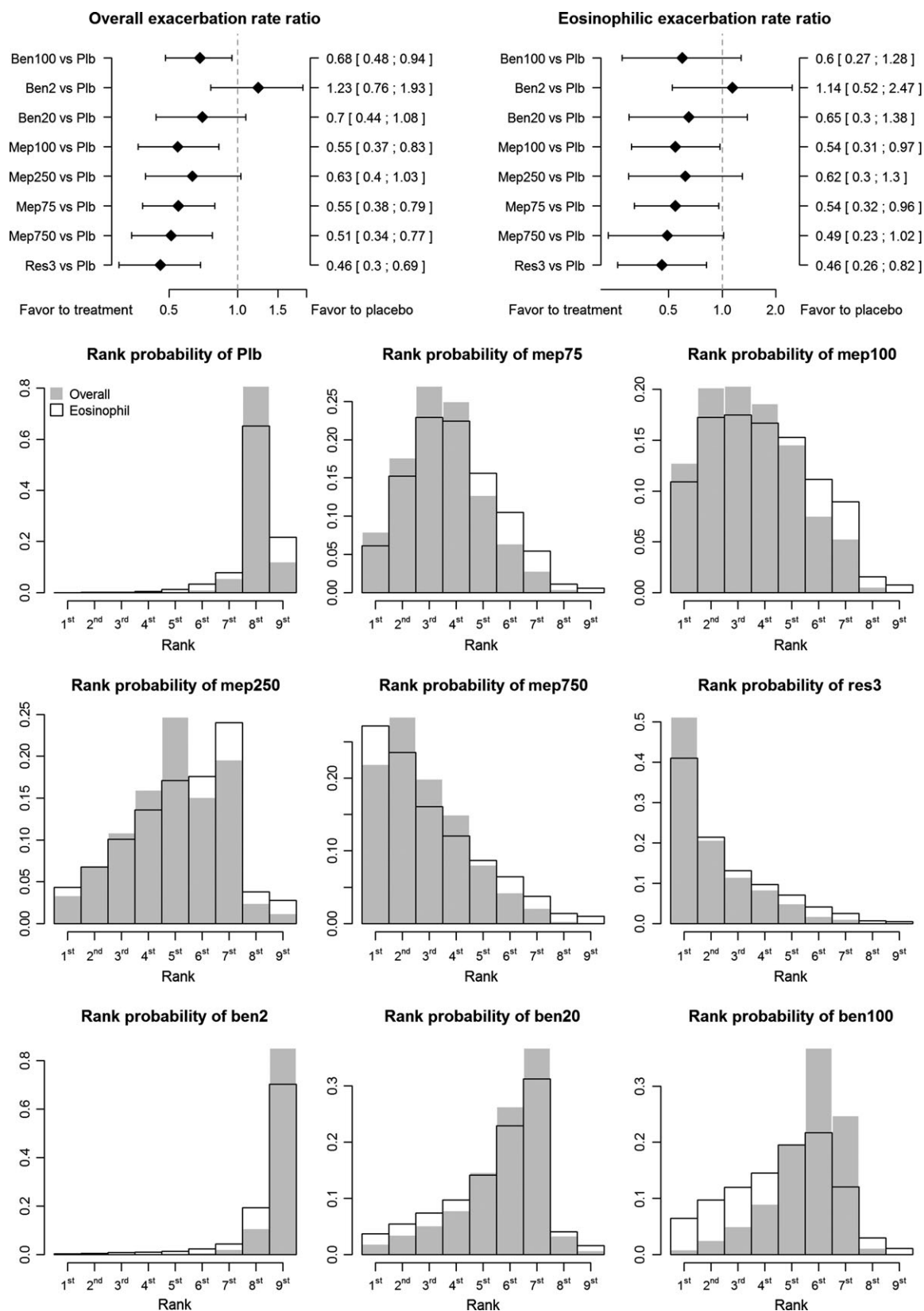


Fig. 4. MTC exacerbation results. The first two forest plots compare exacerbation rate treatment effect vs. placebo. Graphic bars display probabilities of ranking. Y axis is the level of probability of belonging to the class of ranking (given on the X axis), that is  $P_{\text{rank}}$ .

reslizumab (3 mg/kg i.v.) and three doses of benralizumab (2, 20 and 100 mg i.v.).

This network meta-analysis involved sorting all of these arms according to their probability of being ranked first, that is, to provide the greatest benefits (Fig. 4). Accordingly, the top three treatments with the greatest probability of being ranked first for reducing the exacerbation rate were reslizumab 3 mg/kg with  $P_1 = 51\%$ , followed by mepolizumab 750 mg ( $P_1 = 22\%$ ) and mepolizumab 100 mg ( $P_1 = 13\%$ ). Corresponding rate ratio reductions regarding the exacerbation rate vs. placebo were 0.46 [0.3, 0.69] for reslizumab 3 mg/kg, 0.51 [0.35, 0.77] for mepolizumab 750 mg and 0.55 [0.37, 0.83] for mepolizumab 100 mg. As expected, benralizumab 2 mg did not significantly differ from placebo (RR = 1.23 [0.76, 1.93]). Regarding the asthma control questionnaire (ACQ-5) findings, benralizumab 20 mg had the greatest probability of being ranked first (mean difference vs. placebo  $-0.38$  [ $-0.97$ ,  $0.18$ ],  $P_1 = 27\%$ ). Reslizumab 3 mg/kg ( $0.14$  L [ $0.05$ ,  $0.24$ ],  $P_1 = 37\%$ ) had the best likelihood of being ranked first for FEV<sub>1</sub> improvement. Regarding safety concerns (Fig. 5), we analysed non-severe adverse events first. Benralizumab 20 mg had the greatest probability of being ranked as the safest (RR = 0.94 [0.57, 1.54],  $P_1 = 28\%$ ), which was also in favour of the treatment. For severe adverse events, reslizumab was ranked as the best SAE reducer compared to placebo (RR = 0.81 [0.22, 3.03],  $P_1 = 37\%$ ), again in favour of the treatment (Table 2).

In the eosinophilic subgroup, the top three drugs for exacerbation rate reduction were reslizumab 3 mg/kg with a 0.46 [0.26, 0.81] rate ratio regarding the annual exacerbation rate vs. placebo, with a probability of being the best treatment  $P_1 = 41\%$ . This treatment was

followed by mepolizumab 750 mg with 0.49 [0.23, 1.02] ( $P_1 = 27\%$ ) vs. placebo, and then mepolizumab 100 mg with a 0.54 [0.31, 0.97] ( $P_1 = 11\%$ ) rate ratio regarding the annual exacerbation rate vs. placebo. On average, benralizumab 20 mg had the highest probability of being the best treatment for improving the FEV<sub>1</sub> value ( $0.15$  L [ $-0.30$ ,  $0.60$ ],  $P_1 = 29\%$ ) and decreasing the ACQ-5 score ( $-0.36$  [ $-2.28$ ,  $1.56$ ],  $P_1 = 18\%$ ). Additional results on treatment effect sizes, forest plots, other rank probabilities and heterogeneity assessments are provided in the Supplementary Appendix. Safety results are also provided in the Supplementary Appendix.

## Discussion

Monoclonal antibodies targeting TH2 cytokines seem to be a good alternative in severe asthma management. In the present meta-analysis based on more than 3000 patients, aggregated anti-IL-5 studies showed a 40% decrease in exacerbation rate. Moreover, FEV<sub>1</sub> was slightly significantly improved by these mAbs, as also were the asthma control levels assessed by the ACQ-5-scores, with the improvement remaining below the minimal clinically important difference (MCID) level [25]. Identification of the high eosinophilic subgroup improved confidence in the overall anti-IL-5 strategy as it increased the homogeneity of population characteristics. Similar results were obtained in the sensitivity analyses. Reslizumab, at the monthly dose of 3 mg/kg, appeared to be the most likely effective treatment for reducing the exacerbation rate. The overall and specific safety profiles appeared to be similar to placebo. Higher AE rates were reported in the reslizumab study, which could potentially be attributed to the administration route.

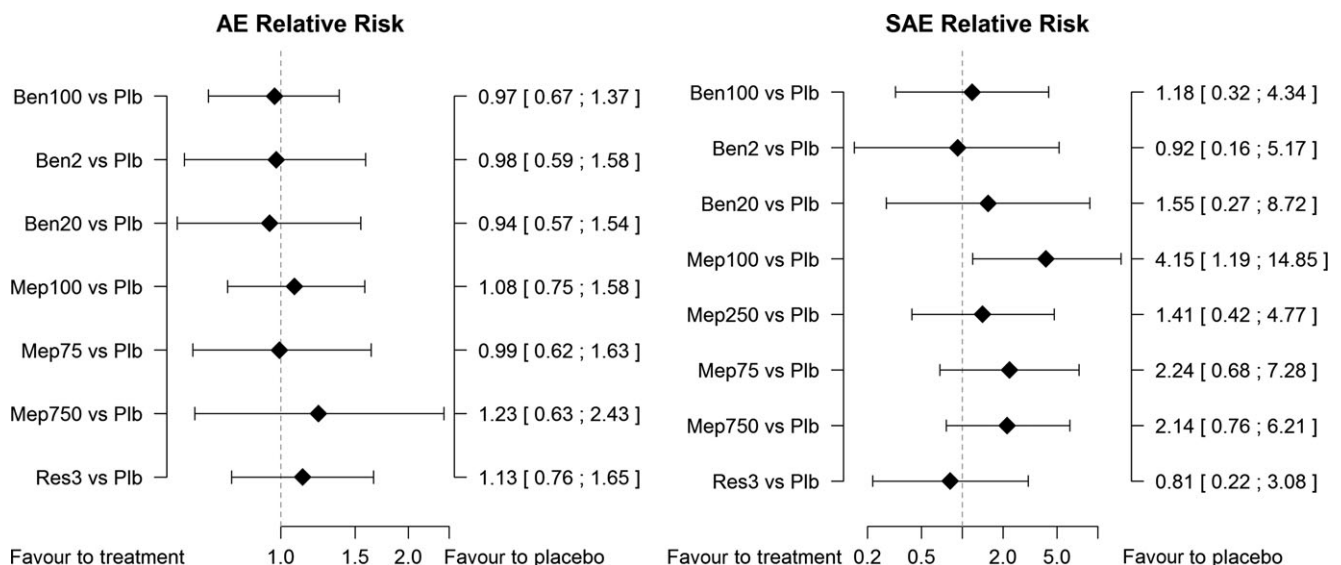


Fig. 5. Network meta-analysis: safety results.

Table 2. Summary of the results

| Outcome effect vs. placebo                                | Treatment | Mepolizumab         |                     |                     |                     | Reslizumab          | Benralizumab        |                     |                     |
|-----------------------------------------------------------|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                                           | Dose      | 75 mg               | 100 mg              | 250 mg              | 750 mg              | 3 mg/kg             | 2 mg                | 20 mg               | 100 mg              |
| Overall                                                   |           |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Exacerbation rate*                                        | –         | 0.55 [0.38, 0.80]   | 0.55 [0.37, 0.83]   | 0.63 [0.40, 1.03]   | 0.51 [0.35, 0.77]   | 0.46 [0.30, 0.69]   | 1.23 [0.76, 1.93]   | 0.70 [0.44, 1.09]   | 0.68 [0.48, 0.94]   |
| ACQ-5 <sup>†</sup>                                        | –         | –0.28 [–0.64, 0.13] | –0.37 [–0.87, 0.14] | –0.31 [–0.80, 0.22] | –0.18 [–0.55, 0.26] | –0.34 [–0.80, 0.13] | –0.23 [–0.79, 0.34] | –0.38 [–0.97, 0.18] | –0.28 [–0.69, 0.13] |
| FEV <sub>1</sub> <sup>‡</sup>                             | –         | 0.06 [–0.04, 0.16]  | 0.07 [–0.06, 0.20]  | 0.03 [–0.09, 0.14]  | 0.01 [–0.10, 0.11]  | 0.14 [0.05, 0.24]   | 0.10 [–0.06, 0.26]  | 0.13 [–0.05, 0.31]  | 0.09 [–0.01, 0.20]  |
| AE*                                                       | –         | 0.99 [0.62, 1.64]   | 1.08 [0.75, 1.59]   | –                   | 1.23 [0.62, 2.44]   | 1.13 [0.76, 1.65]   | 0.98 [0.59, 1.59]   | 0.94 [0.57, 1.54]   | 0.97 [0.68, 1.38]   |
| SAE*                                                      | –         | 2.24 [0.68, 7.29]   | 4.15 [1.17, 15.01]  | 1.42 [0.42, 4.77]   | 2.14 [0.77, 6.25]   | 0.81 [0.22, 3.03]   | 0.93 [0.16, 5.28]   | 1.55 [0.27, 8.76]   | 1.18 [0.32, 4.37]   |
| Eosinophilic                                              |           |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Exacerbation rate*                                        | –         | 0.54 [0.32, 0.96]   | 0.54 [0.31, 0.97]   | 0.62 [0.30, 1.3]    | 0.49 [0.23, 1.02]   | 0.46 [0.26, 0.81]   | 1.14 [0.52, 2.49]   | 0.65 [0.30, 1.42]   | 0.60 [0.27, 1.28]   |
| ACQ-5 <sup>†</sup>                                        | –         | –0.29 [–1.63, 1.08] | –0.37 [–2.14, 1.44] | –0.34 [–2.15, 1.48] | –0.27 [–2.06, 1.51] | –0.25 [–2.23, 1.76] | –0.21 [–2.12, 1.75] | –0.36 [–2.28, 1.56] | –0.23 [–2.18, 1.72] |
| FEV <sub>1</sub> <sup>‡</sup>                             | –         | 0.08 [–0.22, 0.40]  | 0.08 [–0.32, 0.50]  | 0.09 [–0.33, 0.50]  | 0.70 [–0.34, 0.47]  | 0.11 [–0.20, 0.42]  | 0.12 [–0.33, 0.56]  | 0.15 [–0.30, 0.60]  | 0.13 [–0.32, 0.56]  |
| AE*                                                       | –         | 0.99 [0.37, 2.45]   | 1.07 [0.50, 2.34]   | –                   | –                   | 1.09 [0.53, 2.28]   | –                   | –                   | –                   |
| SAE*                                                      | –         | 2.12 [0.15, 29.82]  | 4.22 [0.35, 61.93]  | 1.35 [0.04, 45.97]  | 1.72 [0.05, 57.12]  | 1.35 [0.10, 19.75]  | –                   | –                   | –                   |
| Probability of being the best treatment (P <sub>1</sub> ) |           |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
|                                                           | Placebo   | 75 mg               | 100 mg              | 250 mg              | 750 mg              | 3 mg                | 2 mg                | 20 mg               | 100 mg              |
| Overall                                                   |           |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Exacerbation rate <sup>‡</sup>                            | < 0.01    | 0.08                | 0.13                | 0.03                | 0.22                | 0.51                | < 0.01              | 0.02                | 0.01                |
| ACQ-5 <sup>§</sup>                                        | < 0.01    | 0.04                | 0.21                | 0.13                | 0.02                | 0.20                | 0.07                | 0.27                | 0.06                |
| FEV <sub>1</sub> <sup>¶</sup>                             | < 0.01    | 0.02                | 0.06                | 0.01                | < 0.01              | 0.37                | 0.15                | 0.33                | 0.05                |
| AE <sup>‡</sup>                                           | 0.03      | 0.18                | 0.04                | –                   | 0.11                | 0.04                | 0.2                 | 0.28                | 0.13                |
| SAE <sup>‡</sup>                                          | 0.07      | 0.01                | < 0.01              | 0.07                | 0.01                | 0.37                | 0.29                | 0.08                | 0.1                 |
| Eosinophilic                                              |           |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| Exacerbation rate <sup>‡</sup>                            | < 0.01    | 0.06                | 0.11                | 0.04                | 0.27                | 0.41                | < 0.01              | 0.04                | 0.07                |
| ACQ-5 <sup>§</sup>                                        | < 0.01    | 0.05                | 0.17                | 0.15                | 0.1                 | 0.17                | 0.08                | 0.18                | 0.1                 |
| FEV <sub>1</sub> <sup>¶</sup>                             | < 0.01    | 0.04                | 0.08                | 0.1                 | 0.06                | 0.12                | 0.15                | 0.29                | 0.17                |
| AE <sup>‡</sup>                                           | 0.3       | 0.43                | 0.14                | –                   | –                   | 0.14                | –                   | –                   | –                   |
| SAE <sup>‡</sup>                                          | 0.26      | 0.06                | 0.06                | 0.25                | 0.17                | 0.23                | –                   | –                   | –                   |

\*Mean rate ratio between dose vs. placebo [95% credibility interval].

<sup>†</sup>Mean change difference vs. placebo [95% credibility interval] (expressed in L for FEV<sub>1</sub>).<sup>‡</sup>Probability of the best reduction in the number of exacerbation rates/AE/SAE.<sup>§</sup>Probability of the best reduction in ACQ-5 change.<sup>¶</sup>Probability of the best increase in FEV<sub>1</sub> change.

Most of these results were expected [26, 27], but a global meta-analysis was lacking. Here, we selected significant studies and aggregated the results. This meta-analysis complied with PRISMA guidelines and fulfilled the R-AMSTAR criteria, with a total score of 41/44 (see online supplement).

We noticed some heterogeneity in the assessment of the outcome which could be attributed to 2014 Castro's studies [13]. For example, benralizumab had been tested at a very low dose and the results were nearly equivalent to those obtained for the placebo arm. We incorporated – for the sake of completeness, but at the risk of including the heterogeneity – the findings of all of the selected trials in our analysis. The relatively small number of studies including highly selected patients and the quite short drug exposure duration are other sources of concern regarding the direct transposability of these findings on a long-term basis in a real-life setting.

FDA's approval was published in November 2015 [28] regarding exacerbation rate reductions offered by the drug in 'eosinophilic asthma', especially with considerations for patients ineligible for omalizumab. Interestingly, mepolizumab was shown to be effective throughout the year, irrespective of the atopic status [29]. In the TH2 population, many patients eligible for mepolizumab may also have been eligible for omalizumab. It could potentially be expected that more dramatic IL5 blockade could have greater effects, but this was not observed with any of the three mAbs, as the highest doses never resulted in the best outcomes. The definition of eosinophilic patients was not always homogeneous across the different studies, and only five studies were thus involved in this subgroup analysis. Moreover, a single blood eosinophil threshold was used for the meta-analysis, whereas it differed in the studies. The benefits of anti-IL5 mAbs on FEV<sub>1</sub> were significant, but of moderate intensity, with a mean overall effect reaching 0.09 L in volume improvement in the overall meta-analysis, and 0.10 L in the eosinophilic subgroup. Interestingly, the level of asthma symptoms assessed via the ACQ-5 improved with anti-IL5 blockade, but only to a limited extent and usually below the MCID. It would therefore likely be difficult to identify responders.

We conducted an indirect network meta-analysis as it is unlikely that direct comparisons will ever be conducted, or only using a non-inferiority design. Only 10 trials in which multiple combinations of drugs and doses were tested could be compiled, and no reported head-to-head drug comparisons were available. Annual or annualized numbers of exacerbations were reported in most studies on the basis of a binomial negative model, or Poisson regression in others, and we opted to overlook these discrepancies. Accordingly, the rankings established in this network meta-analysis should be cautiously considered and uncertainties persisted. Our

overall feeling is that it would be nearly impossible to draw definitive conclusions on the superiority of one drug over others.

Phase III trials with benralizumab and reslizumab were not available at the moment of the study. The potential results of such trials could markedly differ from our findings, especially regarding indirect comparisons. Our results will thus require updating when phase III trial results are published. Furthermore, we did not address the issue of the oral steroid sparing effect in oral steroid-dependent patients, as the patients considered in reported studies devoted to oral steroids were pooled with the other patients.

The future will tell whether other strategies directed towards TH2 mediators are as efficient, such as IL-13 and IL-4/13 blockade. These mAbs are usually tested in milder asthma, but their potency should also be tested in severe asthma [30–32]. Promising results have been reported with non-mAbs TH2 inhibitors, and phase II studies are expected in the near future [33]. For non-eosinophilic patients, very few therapy options are currently available, or being developed, despite the fact that it represents a still unmet need in severe asthma.

In conclusion, anti-IL-5 treatment had significant effects in severe asthma patients with frequent exacerbations and evidence of eosinophilic inflammation. Reslizumab appeared to be the most effective mAb in reducing exacerbation rates and improving FEV<sub>1</sub>. Nonetheless, mepolizumab 100 mg and benralizumab 20 mg appeared to be excellent alternatives. No clear significant differences between treatments in terms of efficacy and safety were found due to the limited number of studies available.

Long-term effects, best duration of treatment and the risk of relapse after withdrawal are important issues that should be addressed in further studies. A clear definition of the satisfactory clinical response and the ideal response time for its assessment would also be warranted.

### Acknowledgements

We wish to thank Ms Mireille Renaud-Mallet, interpreter-translator, member of AMWA, EMWA and SFT, for her contributions in editing this paper.

We would like to thank the reviewers for their insightful comments.

### Conflict of interest

Pr Bourdin and Pr Chanez report advisory board membership and participation as an investigator in clinical trials sponsored by GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Novartis, Astra Zeneca, Teva, Cephalon, Chiesi Pharmaceuticals and Sanofi.

## References

- 1 Reddel HK, Bateman ED, Becker A *et al.* A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015; **46**:622–39.
- 2 Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**:199–204.
- 3 Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**:1720–45.
- 4 Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY *et al.* Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; **323**:1033–9.
- 5 Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB *et al.* Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**:355–60.
- 6 Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; **18**:716–25.
- 7 Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006; **24**:147–74.
- 8 Bourdin A, Humbert M, Chanez P. Immunologic therapeutic interventions in asthma: impact on natural history. *Clin Chest Med* 2012; **33**:585–97.
- 9 Humbert M, Beasley R, Ayres J *et al.* Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; **60**:309–16.
- 10 Hanania NA, Wenzel S, Rosén K *et al.* Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**:804–11.
- 11 Woodruff PG, Modrek B, Choy DF *et al.* T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**:388–95.
- 12 Castro M, Mathur S, Hargreave F *et al.* Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**:1125–32.
- 13 Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER *et al.* Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; **2**:879–90.
- 14 Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G *et al.* Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **132**:1086–1096.e5.
- 15 Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME *et al.* Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; **3**:355–66.
- 16 Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; **371**:1189–97.
- 17 Ortega HG, Liu MC, Pavord ID *et al.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; **371**:1198–207.
- 18 Pavord ID, Korn S, Howarth P *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; **380**:651–9.
- 19 Flood-Page P, Swenson C, Faierman I *et al.* A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **176**:1062–71.
- 20 Haldar P, Brightling CE, Hargadon B *et al.* Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; **360**:973–84.
- 21 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Disponible sur: <http://handbook.cochrane.org/> [cité 6 oct 2016].
- 22 Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. London, UK:National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- 23 Jansen JP, Fleurence R, Devine B *et al.* Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. *Value Health* 2011; **14**:417–28.
- 24 Lunn D, Spiegelhalter D, Thomas A, Best N. The BUGS project: evolution, critique and future directions. *Stat Med* 2009; **28**:3049–67.
- 25 Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; **14**:902–7.
- 26 Liu Y, Zhang S, Li D, Jiang S. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS ONE* 2013; **8**:e59872.
- 27 Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **7**:CD010834.
- 28 Keating GM. Mepolizumab: first global approval. *Drugs* 2015; **75**:2163–9.
- 29 Ortega H, Chupp G, Bardin P *et al.* The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia. *Eur Respir J* 2014; **44**:239–41.
- 30 Corren J, Lemanske RF, Hanania NA *et al.* Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; **365**:1088–98.
- 31 Wenzel S, Ford L, Pearlman D *et al.* Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; **368**:2455–66.
- 32 Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet L-P *et al.* Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; **370**:2102–10.
- 33 Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten A-M *et al.* Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase. *N Engl J Med* 2015; **372**:1987–95.

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article:

## Appendix

- Appendix S1. Systematic review protocol.
- Appendix S2. Study by study description.
- Appendix S3. Additional results.

Original Article

# A simplified, semi-quantitative structural lung disease computed tomography outcome during quiet breathing in infants with cystic fibrosis



Magali Saguintaah<sup>a</sup>, Yann Cabon<sup>b</sup>, Rémi Gauthier<sup>c</sup>, Cécile Duboibaudry<sup>d</sup>, Laure Couderc<sup>e</sup>,  
Muriel Le Bourgeois<sup>f</sup>, Philippe Reix<sup>g</sup>, Raphael Chiron<sup>h</sup>, Ikram Taleb Arrada<sup>i</sup>,  
Nicolas Molinari<sup>b</sup>, Stefan Matecki<sup>i,\*</sup>

<sup>a</sup> *Imagerie Pédiatrique, Montpellier University Hospital Arnaud De Villeneuve Montpellier, France*

<sup>b</sup> *Département d'informatique Médicale, Montpellier University Hospital, Montpellier, France*

<sup>c</sup> *Pediatric Respiratory Functional Unit, Amiens University Hospital, Amiens, France*

<sup>d</sup> *Pediatric Unit, Brest University Hospital, Brest, France*

<sup>e</sup> *Pediatric Unit, Inserm CIC 1404, Rouen University Hospital, Rouen, France*

<sup>f</sup> *Pediatric Unit, Necker Hospital, Paris, France*

<sup>g</sup> *Pediatric Unit, UMR CNRS 5558, Lyon University Hospital, Lyon, France*

<sup>h</sup> *Cystic Fibrosis Center, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France*

<sup>i</sup> *Pediatric Respiratory Functional Unit, UMR CNRS 9214—Inserm U1046, Montpellier University Hospital Arnaud De Villeneuve, Montpellier, France*

Received 20 May 2016; revised 29 September 2016; accepted 31 October 2016

Available online 23 November 2016

## Abstract

Chest tomography (CT) using the controlled ventilation technique (CTCV) is a sensitive method to detect features of lung cystic fibrosis (CF) disease in infants with CF. However, this technique needs sedation and is not easily applied for the clinician who may need, in the follow-up, to evaluate more precisely lung disease in infants with CF.

Thus, our study aims to evaluate if CT assessment of lung disease, without the need of sedation, during quiet breathing, using a semi-quantitative scoring system, is reproducible and may discriminate infants with CF from control infants at an early stage of the lung disease. 39 infants with CF underwent a first CT at 10.3 [9.4, 11.4] weeks of age. Among them, 33 underwent a second CT at 56.1 [53.1, 59.6] weeks of age. CF scoring images of the different scanner variables, i.e. bronchial wall thickening, bronchiectasis, mucus plugging and air trapping were compared to CT scoring obtained in 2 different groups of control infants of similar age without lung disease. Among all the constituents of the scoring, air trapping is the only parameter discriminating infants with CF from control infants at both ages in our study ( $p \leq 0.01$ ). Moreover, air trapping explains 90% of the total score variability with  $r^2 = 0.89$  with a good concordance after re-scoring in blind, 6 months apart, by the same operator for both infant populations: ICC = 0.98 [0.97, 0.99]. In this study, we propose that CT during quiet breathing could be a useful clinical tool to evaluate the early presence of gas trapping in infants with CF.

© 2016 European Cystic Fibrosis Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Chest tomography; Cystic fibrosis; Infant; Scoring; Air trapping

## 1. Introduction

Chest CT using the controlled ventilation technique (CTCV) is a sensitive and extensively used method to detect, in infants with CF and young children, airway remodeling, bronchiectasis and gas trapping, i.e. the hallmark features of CF lung disease

\* Corresponding author at: CHU Arnaud De Villeneuve, Pediatric Exploration Unit, Montpellier University, UMR CNRS 9214—Inserm U1046, France.

E-mail address: s-matecki@chu-montpellier.fr (S. Matecki).

[1–8]. In this technique, sedation and positive pressure ventilation are necessary to minimize motion-related artifacts in infants who cannot hold their breath at end-inspiration or end-expiration, to obtain satisfactory images and reliable scores of airway abnormalities [9–11]. Moreover, two longitudinal studies, with successive CTCV, 10 months apart, observed in infants with CF, a constant increase of bronchiectasis prevalence exacerbated by the presence of free neutrophil elastase activity in BAL, a biological parameter linked to lung disease progression [7,12]. For all these studies, the Brody-II CT score was the most widely used: it is a validated semi-quantitative outcome in school-age children [3,13]. Recently in the CF community, CTCV has been proposed as a useful outcome for interventional trials in infants with CF [14]. However, CTCV scoring's poor reproducibility undermines it as a promising surrogate outcome to monitor early hallmark features of CF lung disease for clinical trials in this particular population, unless a new more efficient scoring system is developed [15]. Recently, a quantitative outcome measure has been proposed to score CTCV in children with CF younger than 6. This score seems more sensitive than the currently used score [16], but its usefulness in young infants with a mild disease has yet to be established.

Moreover, for ethical reasons, the sedation needed for CTCV may limit the potential usefulness of CTCV utilization in clinic for the follow-up of early-stage lung disease in infants with CF. Indeed, in regard to cancer risk [17–19], the use of Chloral Hydrate, frequently administered to sedate infants, has recently been prohibited for CT purposes in France, and other countries may follow suit.

Interestingly, constant technical progress of CT, whereby the rotation speed increases and the shooting duration decreases, should progressively reduce motion-related artifacts and improve the quality of CT images during quiet breathing. It is important to make CTCV a reliable primary outcome measure for clinical trials that may quantitatively score CF lung disease on CT images obtained under sedation. Conversely, there remains a need to develop and propose new tools easily applicable by the clinician to help him/her to better quantify the lung disease of CF infants diagnosed through newborn screening (NBS).

Thus, our study aims to evaluate if CT assessment of lung disease during quiet breathing using a semi-quantitative scoring system is reproducible and helps discriminate infants with CF from controls at the respective ages of 10 weeks and 13 months.

## 2. Methods

### 2.1. Study population

CF diagnosed through newborn screening (NBS) and disease surveillance conducted by the CF center federation has existed in France since 2002 and all infants receive an immunoreactive trypsinogen evaluation based on a heel prick-test in the first 48 to 72 h of life. Those above the 99th percentile undergo cystic fibrosis trans-membrane regulator gene mutation analysis, with confirmation of the diagnosis by means of a sweat chloride test.

Between 2008 and 2013, infants with CF diagnosed through NBS were recruited in the 6 centers participating in the study.

For gene mutation analysis in our study, the 30 most common mutations responsible for CF were investigated using a CF30 Kit (Elucigene CF30, Gen-Probe, San Diego, CA).

This study received the approval of the local research ethics committee “*Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée IV*” and the agreement of the French Health Products Safety Agency (ANSM) before the start of the research.

The inclusion criteria covered infants diagnosed for CF through newborn screening, with a mean age of  $10 \pm 4$ . Infants were excluded if they were born at less than 35 weeks of gestation or had a coexisting heart, lung, metabolic, neuromuscular disease or had previously been mechanically ventilated.

In a longitudinal study with two visits (V1 and V2), infants with CF underwent 2 computed tomography sessions without any sedation during quiet breathing. V1 was performed at  $10 \pm 4$  weeks and V2 at  $13 \pm 1$  months of age. The infants were free of respiratory illness for at least 1 week before each visit and oxygen saturation was  $\geq 94\%$  on the day of the test.

Images obtained in infants with CF were compared at both visits with those obtained during a transversal study, in 2 different groups of control infants of similar age. All control infants, without history of lung disease, underwent a CT scan during quiet breathing for reasons presented in Table 2.

Body mass index was calculated, as well as standard deviation scores (Z-scores) for each measurement based on international growth reference data [20,21].

### 2.2. Chest CT during normal quiet breathing

Just after feeding, the infant was comfortably installed on the back then a clinical spotting with a lateral and median laser beam was performed.

All CT studies were spiral CT acquired using an exposure of 100 kV and a tube current of 80 to 150 mA, 0.4 s of exposition, SFVO small, pitch 1.375, matrix  $512 \times 512$ .

Then, images were read in each lung with a  $\times 4$  magnification and standard lung settings [1450; –500], in batches, in random order, on a soft copy reporting station, and were analyzed as previously published [4]. For each image analyzed, the scoring was performed twice in blind test at a 6-month interval by the same pediatric thoracic radiologist from one center (Montpellier).

### 2.3. CT analysis

CT lungs were subdivided in six zones (upper, mid, and lower; right and left) corresponding to each lobe. The presence of gas trapping, bronchial wall thickening bronchiectasis, mucus plugging was considered for each zone as present or absent in a binary fashion. Elements used to define the presence of bronchiectasis according to Hansell et al. [22] were: an internal diameter of the bronchus larger than the diameter of the adjacent pulmonary artery branch, an absence of normal tapering of the bronchus or the visualization of a bronchus in the lung periphery. The presence or absence of bronchial wall thickening, mucus plugging and atelectasis was assessed

subjectively. Air trapping was defined as geographic foci of reduced density. For bronchial wall thickening, the score for each zone was: 0 (absent) or 1 (present) (maximal score 6). For bronchiectasis, the score for each zone was: 0 (absent), 1 (mild bronchiectasis) or 2 (severe or distal bronchiectasis) (maximal score 12). A score of 2 was defined as presence of bronchial luminal diameter higher than 2 times the diameter of the vessel or presence of bronchiectasis in the distal third of the considered pulmonary lobe. For mucous plugging, atelectasis and air trapping, the extent of each abnormality was graded by determining the proportion of each zone affected (absent = 0, <50% = 1; >50% = 2) (maximal score 12 each). The final score over a maximum of 54 points was calculated by adding the scores for each zone.

#### 2.4. Statistical analysis

Data were inspected for distribution and calculation of descriptive statistics. ICC criteria assess the reliability of the scanner values for two readings of the same picture after a 6-month interval by the same reader at blind. The Z-score of the descriptive statistics, weight, height and BMI was adjusted for age and sex [21].

The Shapiro test did not assess the normality of studied variables. Thus, data was presented as median [first quantile, third quantile] and comparison between groups was assessed by a Wilcoxon test. Significance was taken as  $p < 0.05$ .

The value of the quantile at 97.5% was used for scanner score threshold to define abnormality.

### 3. Results

#### 3.1. Infants

In 42 infants with CF (20 boys and 22 girls), 39 (87%) CT under quiet breathing was successfully performed at the age of  $10.5 \pm 1.7$  weeks. Indeed, in 3 infants with CF due to their constant movement which preclude any possibility to obtain good quality CT images.

None of our infants included in this study had presented clinical symptoms relating to their CF disease prior the first CT. Cough was reported by parents in 5 infants prior the second CT

Table 2  
CT indications and diagnosis for control infant.

| Indication                | Diagnosis             | n  |
|---------------------------|-----------------------|----|
| Annual follow-up for:     | Heart disease         | 14 |
|                           | Vascular malformation | 14 |
| Work-up for extension in: | Neuroblastoma         | 11 |
|                           | Hepatoblastoma        | 2  |
|                           | Lymphoma              | 3  |
|                           | Nephroblastoma        | 3  |
|                           | Genital tumor         | 3  |
|                           | Mediastinal cysts     | 3  |
|                           | Thoracic tumor        | 3  |
|                           | Pelvic tumor          | 1  |
|                           | Esophageal atresia    | 2  |
| Dysphagia                 | Esophagitis           | 1  |
| Stridor                   | Normal                | 2  |
|                           | Vocal fold paralysis  | 1  |
|                           | Laryngomalacia        | 2  |
| BK suspicion              | Normal                | 3  |
| Cranial trauma            | Normal                | 1  |

(15%). Among the 39 infants, 33 (73%) were also similarly evaluated at the age of  $57.5 \pm 6$  weeks. The main reason for CT failure at the second visit was due to non-presentation of the infant at the appointment by the parents. In only 1 infant, the reason was presence of constant movement. Mean age at diagnosis of CF was  $7 \pm 2$  weeks with 100% diagnosed through NBS. None of our infants included in this study presented meconium ileus or any history of respiratory disease before the first CT. Out of our 42 infants, 20 were homozygous and 18 were heterozygous for the 508 del mutation. All our infants with CF were treated according to CF national and European standards of care including bacterial infection prophylaxis and treatment [23,24]. Median and inter-quantile values of received radiation by child for each scan were 0.28 mSv [0.14; 0.51].

To compare the CT scores obtained in infants with CF with scores obtained in control infants, in a transversal study, 2 groups of 38 (22 boys and 16 girls) and 31 (18 boys and 13 girls) control infants of respectively similar age as the infants with CF at the first and the second visit, were explored by CT under quiet breathing for non-respiratory reasons.

The anthropometric data of the infants with CF and control infants included in our study are presented in Table 1. Clinical indications for CT in the control infants are presented in Table 2.

Table 1  
Anthropometric characteristics of infants with cystic fibrosis (CF) and of control infants.

|                  | Infant with CF at V1              | 1st control infant group        | Infant with CF at V2            | 2nd control infant group |
|------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| n                | 39                                | 38                              | 33                              | 31                       |
| Age (weeks)      | 10.3 [9.4,11.4] <sup>ba</sup>     | 6.86 [2.29,13.71] <sup>c</sup>  | 56.1 [53.1,59.6] <sup>a</sup>   | 55.14 [51.86,62.71]      |
| Weight (kg)      | 4.9 [4.4,5.2] <sup>b</sup>        | 4.55 [3.5,5.85] <sup>c</sup>    | 9.4 [8.7,10.0]                  | 9.9 [9.05,10.55]         |
| Height (cm)      | 56 [54,58] <sup>b</sup>           | 55.5 [51,60] <sup>c</sup>       | 75 [73,76] <sup>a</sup>         | 77 [75,78.5]             |
| BMI              | 15.2 [14.3,16.1] <sup>b</sup>     | 15 [14,16] <sup>c</sup>         | 16.9 [16.2,17.7]                | 17 [16,18]               |
| Weight (Z-score) | -0.67 [-1.55,-0.01] <sup>ba</sup> | 0.08 [-0.5,0.66]                | 0.02 [-0.68,0.44]               | 0.3 [-0.39,0.8]          |
| Height (Z-score) | -0.71 [-1.63,0.21] <sup>ba</sup>  | 0.06 [-0.44,0.67]               | -0.39 [-1.36,0.45] <sup>a</sup> | 0.45 [-0.1,1.16]         |
| BMI (Z-score)    | -0.60 [-1.13,0.22] <sup>b</sup>   | -0.65 [-1.42,0.02] <sup>c</sup> | 0.24 [-0.18,0.74]               | 0.62 [0.04,0.94]         |

V1: First visit for infant with CF. V2: second visit for infant with CF.

<sup>a</sup> Difference between control infant and infant with CF at each visit.

<sup>b</sup> Difference between V1 and V2 for CF infant.

<sup>c</sup> Difference between 1st and 2nd control infant group.

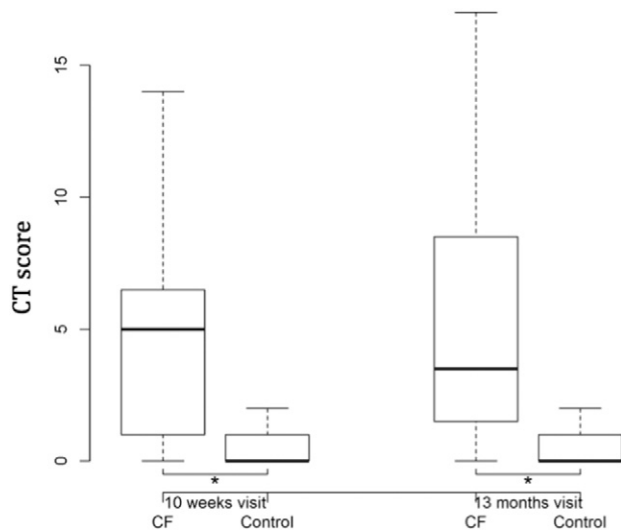


Fig. 1. CT scoring during quiet breathing in control infants and infants with CF at 10 weeks and 13 months. CF: Infant group with cystic fibrosis. Control: Control group of Control Infant. \*:  $p < 0.05$ .

All CT have been re-scored 6 months apart in blind by the same operator and showed a good concordance between the 2 scores for both infant populations with ICC = 0.98 [0.97, 0.99].

As shown by Fig. 1, we observed a significant increase of the CT score in our infants with CF at 10 weeks compared to controls, (5 [1;6,5] vs. 0 [0;1]), with similar differences between CF and controls at 13 months (3.5 [1.5;8.75] vs. 0 [0;1]).

The total score value and each of its components are presented in Table 3 for infants with CF and control infants in absolute value compared to our control infants.

In our infants with CF, bronchiectasis was uncommon at V1 but not at V2. Indeed, we observed in only one infant with CF at V1 (2%) the presence of bronchiectasis, with a score at 2, and in 5 infants at V2 (15%) with a score at 2 [1,4] with minimum value at 1 and a maximum value at 6. None of our control infants presented with bronchiectasis.

Air trapping was the most common features of CF lung disease observed. Indeed, among all the constituents of the final score, air trapping is the main parameter which explains 90% of the total score variability with  $r^2 = 0.89$  as shown in Fig. 2. Moreover, as shown in Table 3, only the air-trapping score discriminates infants with CF from control infants at both ages in our study ( $p \leq 0.01$ ).

Fig. 3 shows a typical CT image during quiet breathing in control infants and infants with CF at 10 weeks and 13 months of age.

Considering that a score for CT scan higher than the 97.5% quantile of the normal population is statistically abnormal ( $>97.5$ th centile), 2.5% and 3% of our control population respectively at 10 weeks and at 13 months presented an abnormal score, while we found that at 10 weeks, 20 infants with CF (51%) presented abnormal CT scan in regard to airway trapping and 18 infants with CF (55%) at 13 months. In the normal population the quantile at 97.5% correspond to a score of 2.3 at V1 and 2.25 at V2. So we propose in the follow-up of infants with CF to consider for air trapping, that a score higher than 3 is abnormal.

Finally, we observed that the score obtained at 13 months is significantly predictable by the value obtained at 10 weeks ( $P = 0.01$ ). Moreover, we observed that out of the 50% of infants who presented an abnormal score for air trapping at 10 weeks, the abnormality persisted in 72% of them at 13 months.

#### 4. Discussion

The main result of our study is that when CT images are taken under quiet breathing without sedation in infants, from all the constituents of the Brody-II CT score [13], only air trapping allows early discrimination of infants with CF from control infants during the first year in infants as young as 10 weeks of age. Indeed, although the presence of bronchiectasis was the second most common feature of CF lung disease observed only in our CF population, the number of infants which presented this particular bronchial pathology was too low (2% at V1 and 15% at V2) for this feature to help discriminate infants with CF from control infants.

The radiological sign of airway obstruction was detectable in more than 70% of infants at 13 months of age despite an improvement of nutritional status, attested by a statistical BMI increase between the 2 visits. This BMI increase has been previously reported as the first clinical benefit observed after the instauration of NBS [25].

Yet, previous studies using CTVT [4–6,14,26] have observed and quantified in very young infants without any clinical symptoms, the presence of bronchiectasis and air trapping, the 2 major hallmarks of CF lung disease, which may serve as useful outcomes for interventional trials. But due to the sedation issue,

Table 3  
Structural lung disease in infants with CF compared to control (CTL) infants at 10 weeks and 13 months.

|                                     | Infant with<br>CF at V1 | First CTL<br>infant group | Infant with<br>CF at V2 | Second CTL<br>infant group |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| n                                   | 39                      | 38                        | 33                      | 31                         |
| Age (weeks)                         | 10.29 [9.4;11.4] *      | 6.86 [2.43;14.29]         | 56.19[53.08;59.5]       | 55.14 [51.5;62.7]          |
| Bronchial dilatation (min; max)     | 0 [0;0] (0;2)           | 0 [0;0] (0;0)             | 0 [0;0] (0;6)           | 0 [0;0] (0;0)              |
| Bronchial wall thickness (min; max) | 0.5 [0;1.5] (0;6)       | 0 [0;0] (0;2)             | 0.5 [0;2] (0;6)         | 0 [0;0] (0;1)              |
| Air trapping (min; max)             | 2.5 [0.75;6] * (0;12)   | 0 [0;0] (0;6)             | 1.5 [0;5] * (0;12)      | 0 [0;0] (0;2)              |
| Mucus plugging (min; max)           | 0 [0;0] (0;4)           | 0 [0;0] (0;0)             | 0 [0;0] (0;4)           | 0 [0;0] (0;1)              |
| Atelectasis (min; max)              | 0 [0;2] (0;5)           | 0 [0;0] (0;1)             | 0 [0;1] (0;6)           | 0 [0;0] (0;1)              |
| Total (min; max)                    | 5 [1;6.5] * (0;29)      | 0 [0;1] (0;6)             | 3.5 [1.5;8.5] * (0;34)  | 0 [0;1] (0;3)              |

\* Difference between healthy infant and infant with CF at each visit.

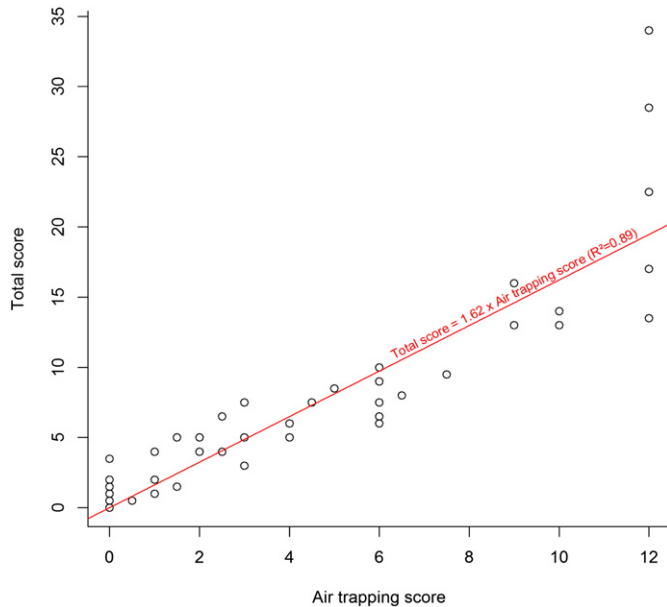


Fig. 2. Global CT scoring in relation to air-trapping scoring in infants with CF.

none of them have included a control population to evaluate the ability of their scoring to discriminate early infants with CF from controls.

Interestingly, a recent study observed that only air-trapping scoring with CTCV at end-expiratory level presented a satisfactory intra-observer agreement [15]. This particular level is similar to that of our study using CT during quiet breathing, considering that in both techniques, expiration is passive. Moreover, with the constant technical progress of CT, the initial rotation speed of 1 s

previously used to compare CTCV and CT during quiet breathing in regard to score variability [26] is much higher than the current 0.4 s scan time used in our study. This time reduction may significantly reduce the negative effects of respiratory motion and thus optimize the relative differences in density that occur between normal regions and regions with air trapping, and thus, decrease the variability of the results. This may explain the accuracy of airway trapping scoring to discriminate infants with CF from control infants as young as 10 weeks of age, using CT during quiet breathing. The discriminating power of CT during quiet breathing is an important issue to consider. Indeed, although there is no doubt about the relevance of CTCV as a surrogate outcome in future clinical trials, its usefulness in the follow-up of infants with CF is difficult to consider in regard to the cumbersome procedure necessary for the sedation.

As also previously reported [4,6,7], to provide more consistent outcomes, this study used one single dedicated observer for scan scoring. Even if this choice cannot realistically be implemented for a large clinical practice, we observed good intra-observer reproducibility, an important factor to be considered in future clinical applications.

Nevertheless, we are aware that having a single radiologist reporting the scans is a limitation to our CT data. Although a second independent report would have been ideal, we were not able to achieve this. In the future, automated scoring systems should be developed to standardize the scoring procedure and minimize issues around inter-observer repeatability.

The quasi-totality of score variability explained by air trapping in our study clearly demonstrates that CT during quiet breathing may evaluate only one aspect of CF lung disease, namely, air trapping.

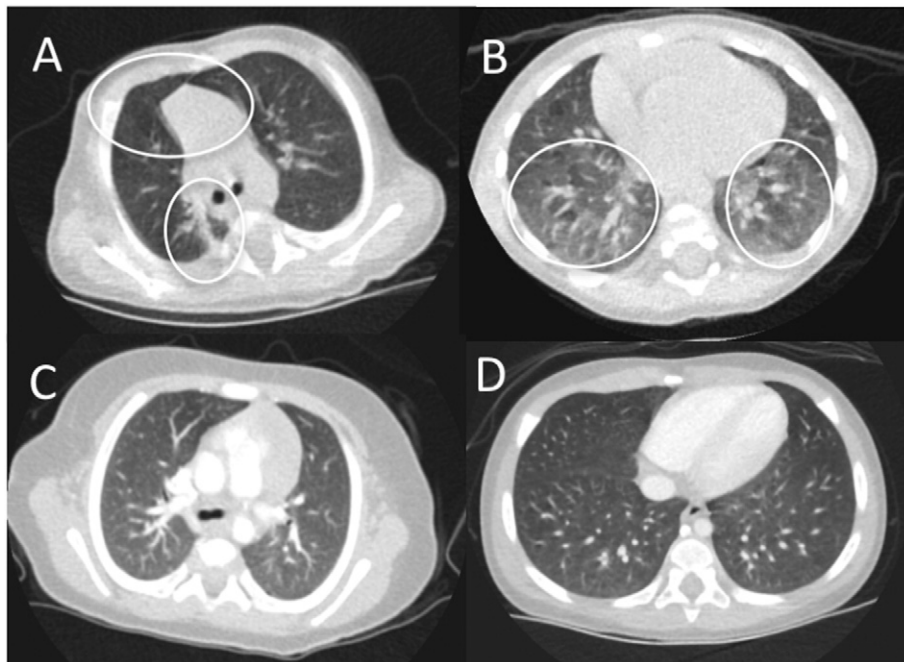


Fig. 3. Examples of CT images at respectively 10 weeks and 13 months from infants with CF (panels A and B) and control infants (panels C and D). Panel A shows, in a 10-week old infant with CF, important abnormalities in air trapping with distension and junction of the 3 anterior parts of the lung normally occupied by the thymus, and presence of atelectasis in the right posterior field of the lung. Panel B shows air trapping with mosaic in the 2 main posterior fields of the lung.

Indeed, we reported for the first time the presence of air trapping in infants with CF as young as 10 weeks of age, using CT during quiet breathing in comparison to a control infant group. The number of 50% of infants with CF presenting abnormal airway trapping scores is lower than the 67% previously found in similarly sedated and intubated infants with CF at 4 months of age [4]. Even if the younger ages or our infants with CF may partly explain the difference, we cannot exclude that our lower value is also related to the weaker accuracy of CT during quiet breathing to discriminate infants with CF from control infants in regard to air trapping. Early bronchiectasis may be more difficult to identify on low lung volume scans compared to CVCT [9]. Indeed, the detection of bronchiectasis is known to be volume dependent, as increased lung volume is associated with increased airway diameter and the number of airways that become visible.

This weakness should be set off by the fact that only 2.5% of our control infants at the same age presented an abnormal air-trapping score, with a score superior or equal to the 97.5% quantile. At 13 months, 55% of our infants with CF presented an abnormal air-trapping score, a finding consistent with the severity of the lung disease process.

In regard to the constant improvement of imaging techniques, which will further reduce the scan time, and, in view of ethical considerations, reduce the use of sedation to monitor a lung disease in infants, CT during quiet breathing could be an alternative, anesthesia-free method to evaluate the presence of gas trapping in young infants with CF. Although radiation induced when CT is programmed should remain a constant concern, the median dose delivered in our study was lower than in a previous study using CTCV procedures [4]. Indeed, to exclusively evaluate air trapping, only scan at end of passive expiration is needed. The dose received by our infants for each scan corresponds in France on average to 30 days of natural radiation exposure or 14 chest radiography [27]. Considering that CT during quiet breathing can only detect air trapping, the question whether CT offers a better evaluation of air trapping than chest X-rays should be addressed in further study. Nevertheless, in regard to our experience, chest X-ray seems less efficient to detect early presence of air trapping. Indeed, among our CF infants who only presented at V1 sign of air trapping attested by geographic foci of reduced density observed with CT during quiet breathing, chest X-ray, when performed, was always normal.

Lastly, thanks to continuous technical progress with shorter exposure, this dose is expected to constantly decrease in the future. Nevertheless, alternatives without radiation exposure must be developed, such as multiple breath washout measurements, which are correlated to air trapping [28]. But this test needs special equipment and skilled personnel devoted to this technique, not always available in the different institutions, which are in charge of the follow up of CF infant, which is not the case with CT, especially if automated scoring systems are likely to be developed.

Our study presents several limitations. All infants from our control group had some health issue that required evaluation by chest CT, and thus they cannot be considered as healthy.

However, none of them presented pulmonary disease, and all infants with cardio vascular disease or stridor, which might affect CT, presented a score of air trapping of zero except one with air trapping scoring at 1.

Obtaining the chest CT during a post-feeding rest period is probably not practical after infancy, and it seems unlikely that this approach would be viable in older children. The data could still be meaningful if they could help the clinician identify infants at risk of more severe disease. But the usefulness of this technique in the follow-up of CF infant was outside the scope of this study. To address this issue, further studies will be needed to evaluate if chest CT during quiet breathing may predict lung disease at age 4 or 5. Moreover, correlations with infant lung function or CTCV score obtained in the same population are needed. We were unable to address this issue, considering that the necessary techniques were unavailable at the time of the study in the various participating institutions.

## 5. Conclusion

CT during quiet breathing may not represent an overly promising tool to quantify and monitor the severity of a lung disease for clinical trial purposes due to its greater inter-individual variability, and inefficiency to detect bronchiectasis. However, in this study we showed that this non-invasive procedure may provide the answer to whether or not air trapping exists in CF. Indeed, we propose in this study a semi-quantitative lung disease structural score to determine the presence of air trapping when the value obtained is equal or superior to 3. CT during quiet breathing may be useful in clinic for the follow-up of the early stages of lung disease in infants with CF considering that an image is better than a long explanation, and evidence of lung disease may help the clinician win over the parents in pursuing or intensifying an aggressive clinical management.

## Funding

This work was supported by Montpellier University Hospital (PHRC) (PROM 8229).

## Acknowledgement

We wish to thank Ms. RENAUD-MALLET Mireille, Interpreter–Translator, member of AMWA, EMWA and SFT, for her contribution in editing this paper.

## References

- [1] Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004;144:154–61.
- [2] de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004;23:93–7.
- [3] Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004;145:32–8.

- [4] Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:146–52.
- [5] Mott LS, Gangell CL, Murray CP, Stick SM, Sly PD. Bronchiectasis in an asymptomatic infant with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2009;8:285–7.
- [6] Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr* 2009;155:623–8 [e621].
- [7] Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax* 2012;67:509–16.
- [8] Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, Gunderman R, Cohen MD, et al. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1133–8.
- [9] Mott LS, Graniel KG, Park J, de Klerk NH, Sly PD, Murray CP, et al. Assessment of early bronchiectasis in young children with cystic fibrosis is dependent on lung volume. *Chest* 2013;144:1193–8.
- [10] Long FR, Williams RS, Castile RG. Inspiratory and expiratory CT lung density in infants and young children. *Pediatr Radiol* 2005;35:677–83.
- [11] Long FR, Castile RG, Brody AS, Hogan MJ, Flucke RL, Filbrun DA, et al. Lungs in infants and young children: improved thin-section CT with a noninvasive controlled-ventilation technique—initial experience. *Radiology* 1999;212:588–93.
- [12] Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013;368:1963–70.
- [13] Brody AS, Kosorok MR, Li Z, Broderick LS, Foster JL, Laxova A, et al. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging* 2006;21:14–21.
- [14] Stick S, Tiddens H, Aurora P, Gustafsson P, Ranganathan S, Robinson P, et al. Early intervention studies in infants and preschool children with cystic fibrosis: are we ready? *Eur Respir J* 2013;42:527–38.
- [15] Thia LP, Calder A, Stocks J, Bush A, Owens CM, Wallis C, et al. Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? *Thorax* 2014;69:320–7.
- [16] Rosenow T, Oudraad MC, Murray CP, Turkovic L, Kuo W, de Bruijne M, et al. PRAGMA-CF: a quantitative structural lung disease computed tomography outcome in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1158–65.
- [17] Ikbal M, Tastekin A, Dogan H, Pirim I, Ors R. The assessment of genotoxic effects in lymphocyte cultures of infants treated with chloral hydrate. *Mutat Res* 2004;564:159–64.
- [18] Seng JE, Agrawal N, Horsley ET, Leakey TI, Scherer EM, Xia S, et al. Toxicokinetics of chloral hydrate in ad libitum-fed, dietary-controlled, and calorically restricted male B6C3F1 mice following short-term exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;193:281–92.
- [19] Leakey JE, Seng JE, Latendresse JR, Hussain N, Allen LJ, Allaben WT. Dietary controlled carcinogenicity study of chloral hydrate in male B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;193:266–80.
- [20] Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med* 1998;17:407–29.
- [21] Cole TJ, Wright CM, Williams AF. Designing the new UK-WHO growth charts to enhance assessment of growth around birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F219–22.
- [22] Hansell DM. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 1998;36:107–28.
- [23] Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749–67.
- [24] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7–26.
- [25] Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr* 2005;147:S30–6.
- [26] Long FR, Williams RS, Adler BH, Castile RG. Comparison of quiet breathing and controlled ventilation in the high-resolution CT assessment of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2005;35:1075–80.
- [27] Ferretti G, Jankowski A. Radiation doses of radiological examinations of the thorax. *Rev Mal Respir* 2010;27:644–50.
- [28] Hall GL, Logie KM, Parsons F, Schulzke SM, Nolan G, Murray C, et al. Air trapping on chest CT is associated with worse ventilation distribution in infants with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *PLoS One* 2011;6, e23932.

# Early follow-up of lung disease in infants with cystic fibrosis using the raised volume rapid thoracic compression technique and computed tomography during quiet breathing

Rémi Gauthier<sup>1</sup> | Yann Cabon<sup>2</sup> | Marie Agnes Giroux-Metges<sup>3</sup> |  
Cecile Du Boisbaudry<sup>3</sup> | Phillipe Reix<sup>4</sup>  | Muriel Le Bourgeois<sup>5</sup> |  
Raphael Chiron<sup>6</sup> | Nicolas Molinari<sup>2</sup> | Magali Saguintaah<sup>7</sup> | Francis Amsallem<sup>8</sup> |  
Stefan Matecki<sup>8</sup> 

<sup>1</sup> Pediatric Functional Exploration Unit, Hôpital Nord, Amiens University Hospital, Amiens, France

<sup>2</sup> Medical Informatics Department, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

<sup>3</sup> Physiology Department-EA 1274, CHRU Cavale Blanche, Brest, France

<sup>4</sup> Pediatric Functional Exploration Unit, CF Center Lyon University Hospital, Paris, France

<sup>5</sup> Pediatric Functional Exploration Unit and CF Center, Necker University Hospital, Paris, France

<sup>6</sup> Cystic Fibrosis Center, Montpellier University Hospital, France

<sup>7</sup> Pediatric Imaging Department, Montpellier University Hospital, France

<sup>8</sup> Pediatric Functional Exploration Unit, UMR CNRS 9214–Inserm, U1046, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

## Correspondence

Stefan Matecki, Pediatric Functional Exploration Unit, UMR CNRS 9214–Inserm U1046, Montpellier University, Montpellier, France.  
Email: stephan.matecki@umontpellier.fr

## Abstract

**Background:** Among the different techniques used to monitor lung disease progression in infants with CF diagnosed by Newborn screening (NBS), raised volume-rapid thoracic compression (RVRTC) remains a promising tool. However, the need of sedation and positive pressure ventilation considerably limits its clinical use. We recently described a semi-quantitative method to evaluate air trapping by chest tomography during quite breathing without sedation (CTqb score). This parameter is the radiological sign of airway obstruction and could be also used for lung disease follow-up in infants with CF. However, its discriminative power compared with RVRTC and correlation with lung function parameters are not known.

**Objectives:** To compare the discriminative powers of the CTqb score and RVRTC parameters and to determine their correlation during the first year of life of infants with CF.

**Methods:** In this multicenter longitudinal study, infants with CF diagnosed by NBS underwent RVRTC and CT during quite breathing at  $10 \pm 4$  weeks ( $n = 30$ ) and then at  $13 \pm 1$  months of age ( $n = 28$ ).

**Results:** All RVRTC parameters and the CTqb score remained stable between evaluations. The CTqb score showed a higher discriminative power than forced expiratory volume in 0.5 s ( $FEV_{0.5}$ ; the main RVRTC parameter) at both visits (66% and 50% of abnormal values vs 30% and 28%, respectively). No correlation was found between CTqb score and the different RVRTC parameters or the plethysmographic functional residual capacity, indicating that they evaluate different aspect of CF lung disease.

## 1 | INTRODUCTION

Early Cystic Fibrosis (CF) lung disease is characterized by airway remodeling and airway obstruction associated with bacterial infections

and inflammation. The functional result is a reduced forced expiratory flow, presence of gas trapping, bronchiectasis, and alveolar ventilation inhomogeneity, which may be reduced by therapeutic intervention.<sup>1–5</sup> To this aim, newborn screening (NBS) programs for CF have been

implemented in many countries during the last decade, based on the possible long-term benefit of early medical management to delay or prevent irreversible airway damage that ultimately leads to illness and death.<sup>6–9</sup> To optimize CF follow-up in infants, outcome measures are needed to allow the identification of children who present early disease abnormalities and who would best benefit from preventive therapies. Different methods exist to evaluate the early consequence of airway remodeling in CF. The raised volume rapid thoracoabdominal compression (RVRTC) technique and plethysmographic lung volume assessment allow quantifying the functional consequences of airway obstruction. They are used to quantify, respectively, two hallmark features of early CF lung disease that are frequently present prior to symptom onset: (i) the reduction in forced expiratory flow (FEF) and (ii) the increase in functional residual capacity (FRC), which is an indicator of hyperinflation in the context of gas trapping.<sup>10,11</sup> Multiple-breath inert-gas washout with the measurement of the lung clearance index (LCI) also is a promising tool to quantify ventilation inhomogeneity, as an indicator of gas trapping and bronchiectasis.<sup>10</sup> Moreover, LCI has been proposed as clinical endpoint in one study on infants with CF that showed an improvement of this parameter after daily hypertonic saline nebulization.<sup>2,5</sup> However, in countries where non-resident gases, such as sulfur hexafluoride, are prohibited, the only available alternative (ie, washout of resident gases by breathing 100% oxygen) has important technical limitations due to the negative effect of 100% oxygen on infant breathing patterns.

Among the different RVRTC parameters, forced expiratory volume in 0.5 s ( $FEV_{0.5}$ ) is less specific for small airway obstruction detection compared with forced vital capacity (FVC) or the mean FEF between 25% and 75% of the FVC ( $FEF_{25-75}$ ). However,  $FEV_{0.5}$  presents the better discriminative power between infants with CF and controls<sup>10–16</sup> and the best responsiveness to therapeutic interventions.<sup>2</sup> Therefore,  $FEV_{0.5}$  is still considered among the main endpoints for clinical trials in infants with CF, even if it should be used only as a secondary endpoint, due to the difficulties to obtain reproducible results and the near-normal values obtained in infants with CF.<sup>4,17</sup>

Controlled-ventilation chest CT (CV-CT) also is a promising outcome measure for interventional trials in infants with CF.<sup>18</sup> It is a sensitive and efficient method to detect the early presence of airway remodeling, bronchiectasis and gas trapping.<sup>19–26</sup> Moreover, the ratio of bronchial wall area to lumen area, a lung damage parameter evaluated by this technique, has been negatively correlated with  $FEV_{0.5}$ .<sup>26</sup> This emphasizes the consequence on lung function of the airway remodeling detected by CV-CT. However, CV-CT in infants requires sedation and positive pressure ventilation to minimize motion-related artifacts.<sup>27–29</sup> This, like for RVRTC, considerably limits its routine use in the clinic for CF monitoring in infants.

Therefore, the development of less invasive and less constraining procedures to evaluate lung disease in infants with CF and to improve their early follow-up remains a significant challenge. Indeed, clinicians need objective and quantifiable parameters of lung disease to improve CF follow-up and management and to identify at early stages infants with the most severe lung disease. We recently described a reproducible and efficient semi-quantitative lung disease score to

discriminate patients with CF from healthy controls based only on air trapping measurement by CT during quiet breathing without sedation (CTqb score).<sup>30</sup> Indeed, the other structural changes relevant for CF lung disease monitoring (ie, increased bronchial wall thickness and bronchiectasis) are poorly detectable with this method.

As a CTqb score equal or higher than three indicates the presence of gas trapping, which is one of the feature airway obstruction,<sup>30</sup> we wanted to evaluate whether it could be used for the follow-up of infants with CF, and to compare its discriminative power with parameters routinely used in the clinic for monitoring CF lung disease progression in young children. To this aim, we evaluated the RVRTC parameters ( $FEV_{0.5}$ , FVC, and  $FEF_{25-75}$ ), FRC and the CTqb score in a French cohort of infants with CF at 10 weeks and 13 months of age.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Study population

Between 2008 and 2013, 39 infants (mean age:  $10 \pm 4$  weeks) with CF diagnosed by NBS and followed in six French CF centers were enrolled to take part in a recently published study showing that a semi-quantitative score evaluated with chest CT during quiet breathing (CTqb score) can be used to follow CF lung disease progression. This study demonstrated that air trapping explains 90% of CTqb score variability.<sup>30</sup> During this study, some children also underwent RVRTC testing, which was available only in four of the participant centers. Only children who underwent both RVRTC and CT assessments ( $n = 35$ ) were included in the present study. This study was approved by the Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée IV and the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM). All parents received and signed an informed consent.

All infants underwent NBS (heel prick test for the measurement of immunoreactive trypsinogen) during the first 48–72 h after birth. When results were above the 99th percentile, CF transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene mutation screening was performed followed by the sweat chloride test for CF diagnosis confirmation.

Infants born before week 35 of gestation or with a coexisting heart, lung, metabolic, or neuromuscular disease, or previously mechanically ventilated were excluded.

Two visits were programmed at  $10 \pm 4$  weeks (V1) and  $13 \pm 1$  months (V2) of age. Infants needed to be free of respiratory illness for at least 1 week before each visit and to have oxygen saturation values  $\geq 94\%$  on testing day. At each visit, infants underwent a chest CT during quiet breathing and a lung function evaluation with the RVRTC technique.

### 2.2 | Clinical assessment and follow-up during the study

During the study, infants with CF were normally treated according to the French and European standards of care, including bacterial infection prophylaxis and treatment.<sup>31,32</sup> For each infant, *CFTR* genotype, family history of lung diseases, antenatal or postnatal

presence of maternal smoking, and anthropometric data at birth were reported. At each visit, the history of current and past respiratory symptoms, prior hospital admissions, respiratory symptoms and clinical data, available cough swab microbiological results, date of the first culture positive for *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*, and use of medications or physiotherapy were noted. Weight, crown–heel length and body mass index and the standard scores (Z-scores), adjusted for age and sex, for each measurement based on international growth reference data<sup>33,34</sup> were calculated.

### 2.3 | Lung function testing

Lung function was evaluated using the RVRTC technique, with the same apparatus in all four centers (Jaeger MasterScreen™ BabyBody Pletismograph; CareFusion, Höchberg, Germany). Measurement were carried out according to international recommendations,<sup>35</sup> and an inflatable jacket was used to rapidly compress the thorax and abdomen, producing forced expiratory flow volume curves. For this test, infants were sedated with oral chloral hydrate (75–100 mg/kg) and monitored by pulse oximetry.

Breathing pattern at rest (breathing frequency (Bf) and tidal volume (Vt)), functional residual capacity measured by pulmonary plethysmography (FRCpleth) and tidal rapid thoracic compression (RTC) were first evaluated according to international guidelines.<sup>36,37</sup> During the last test, the pressure applied by the inflatable jacket was progressively increased until a plateau of forced expiratory flow was obtained, indicating flow limitation. Then, RVRTC measurement was performed according to international guidelines.<sup>38</sup> Repeated synchronized positive pressure inflation breaths were used for lung inflation to a pressure of 30 cm H<sub>2</sub>O. After reaching the maximal inflation, rapid thoracic compression was performed at the “optimal” jacket pressure, as determined during the tidal RTC maneuvers.<sup>39</sup>

The flow volume curves were carefully analyzed. The criteria for acceptable flow volume curves included acceptable transmission pressures at airway opening, a rapid rise to peak flow, expiration to residual volume, absence of glottis closure, and absence of flow transients. The lung function parameters were: FVC, FEV<sub>0.5</sub>, and FEF<sub>25–75</sub>. Values were extracted from the best curve defined as a technically acceptable curve with the greatest sum of FVC and FEV<sub>0.5</sub>. The maneuver was repeated until obtaining at least another curve with values 10% lower than those of the best curve.

Particular attention was taken to harmonize the procedure and quality control in the four centers to reduce result variability. To be selected, each curve had to meet the control criteria required by the Standard Operating Procedures (SOPs) of the European Cystic Fibrosis Society for Clinical Trial Network (ECFS-CTN)<sup>17</sup> and was then validated by the two main investigators (R.G. and S.M.).

### 2.4 | Chest CT during normal quiet breathing

As previously described,<sup>30</sup> just after feeding, the infant was comfortably installed on the back, and proper chest positioning was checked with a lateral and median laser beam. When the infant showed a quite

breathing pattern, the radiologist manually triggered image acquisition during expiration (visually monitored).

All CT examinations were performed by helical CT image acquisition with 100 kV, tube currents from 80 to 150 mA, 0.4 s of exposure, scan field of view (SFOV) small, pitch 1.375, and matrix 512 × 512.

For each lung, images were analyzed in batches in random order at ×4 magnification and standard lung settings [1450–500], on a soft copy reporting station. As described in our previous study,<sup>30</sup> lung images were subdivided in six zones (upper, mid, and lower; right and left) that corresponded to each lobe. The presence of gas trapping, bronchial wall thickening, and bronchiectasis, or mucus plugging was assessed in each zone and marked as present or absent. The elements used to define the presence of bronchiectasis, according to Hansell et al.,<sup>40</sup> were: internal diameter of the bronchus larger than the diameter of the adjacent pulmonary artery branch, absence of normal bronchus tapering or visualization of a bronchus in the lung periphery. The presence or absence of bronchial wall thickening, mucus plugging, and atelectasis was assessed subjectively. Air trapping was defined as a geographic focus of reduced density. Bronchial wall thickening in each zone was scored as: 0 (absent) or 1 (present) (maximum score: 6). For bronchiectasis, the score for each zone was: 0 (absent), 1 (mild bronchiectasis), or 2 (severe or distal bronchiectasis; bronchial luminal diameter two times higher than the diameter of the vessel or presence of bronchiectasis in the distal third of the considered pulmonary lobe) (maximum score: 12). The extent of mucous plugging, atelectasis and air trapping was graded by determining the percentage of the affected area in each zone (absent = 0, <50% = 1; >50% = 2; maximum score: 12). The final score was calculated by adding the scores for each zone (maximum score: 54).

## 3 | STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive data were presented according to data distribution and sample size. The Z-score values for weight, height, and BMI were adjusted for age and sex.<sup>34</sup> The Intra-class Correlation Criteria (ICC) were used to assess the reliability of the CT results from two analyses of the same image performed by the same operator in blind conditions after a 6-month interval. For CT scoring, the Shapiro-Wilk test did not confirm the normal distribution of the studied variables. Therefore, data were presented as medians [first quantile, third quantile] and between-visit comparisons were done with the Wilcoxon test for paired samples. CTqb scores ≥3 were considered abnormal.<sup>30</sup>

Lung function results were reported as Z-scores calculated from the raw lung function parameter values and the recently published reference equations<sup>41</sup> and presented as medians [first quartile and third quartile] due to the sample size and the non-normal distribution (Shapiro-Wilk test). Between-visit differences were assessed using the Wilcoxon test for paired samples. Abnormal lung function was defined by a Z-score outside the 95th percentiles. The distribution of abnormal values was assessed using the chi-square test. Changes over time were modeled using a linear mixed model.

The Kruskal-Wallis test was used to assess the inter-center repeatability for FEV<sub>0.5</sub>, based on the assumption that infants with CF at V1 were similar.

Multivariable linear regressions were used to investigate whether the CTqb score and the RVRTC parameters evaluated at V1 could predict the results obtained at V2, and how they were correlated with other variables (clinical symptoms, antibiotic treatment and microbiological results). Statistical analyses were performed with R 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), and  $P < 0.05$  denoted statistical significance.

## 4 | RESULTS

### 4.1 | Infants

For this longitudinal study, 35 infants with CF were included (mean age at diagnosis  $7 \pm 2$  weeks). None presented meconium ileus or any history of respiratory disease before the first visit. The anthropometric details of these infants are presented in Table 1. Moreover, 48% of infants were homozygous and 45% heterozygous for the F508del CFTR mutation; 42% had a positive history of exposure to maternal smoking during pregnancy or after birth and 23% during pregnancy. The weight and BMI Z-scores increased significantly between V1 and V2.

During the study, a cough swab was satisfactorily obtained only in 26 infants at both visits. *S. aureus* was isolated in 18 infants (69%), and the first detection occurred before V1 in 10 infants (38%). *P. aeruginosa* was isolated in eight infants (30%), and the first detection occurred before V1 in two infants (7%). All infants were treated according to the French and European standards of care for CF, including bacterial infection prophylaxis and treatment,<sup>31,32</sup> and 88% of them received intravenous antibiotics. Despite the treatment, based on cough swab cultures, 14 infants (50%) were still infected, intermittently or chronically, by *P. aeruginosa* or *S. aureus* at V2. Viruses were detected in 10 infants (33%).

### 4.2 | Lung function

Among the 35 infants with CF, satisfactory RVRTC results were obtained in 30 at both visits. The main reasons for lung function testing failure were: insufficient sedation (one infant; 3%), and technically non-acceptable measurements at the secondary analysis (four infants; 13%). The ventilatory parameters at rest (Bf and Vt) and FRCpleth at V1 and V2 are presented in Table 1 (raw values and Z-scores). These three parameters (Z-scores) did not significantly change between visits.

Similarly, the RVRTC parameters (FEV<sub>0.5</sub>, FVC, and FEF<sub>25-75</sub>), expressed as Z-scores,<sup>41</sup> remained stable between visits (Table 1 and Figure 1 for FEV<sub>0.5</sub> variations).

FEV<sub>0.5</sub> was not significantly different between centers ( $P = 0.08$ ), which indicates an acceptable inter-center repeatability for this RVRTC parameter. As a Z-score lower than  $-1.64$  was considered to be statistically abnormal ( $>95$ th percentiles), 30% of infants had an

**TABLE 1** Age, anthropometric characteristics, lung function parameters, and CTqb score of children with cystic fibrosis at the first (V1; 10 weeks of age) and second visit (V2; 13 months of age)

|                              | V1                   | V2                    |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|
| N                            | 30                   | 28                    |
| Age (months)                 | 11 [9.9, 11.9]       | 56.29 [54.9, 60.3]*   |
| Weight (kg)                  | 4.7 [4.3, 5.4]       | 9.4 [8.7, 10.0]*      |
| Height (cm)                  | 56 [54.0, 58.1]      | 75 [72, 77]*          |
| BMI                          | 15.2 [14.4, 16.1]    | 17.1 [16.1, 17.5]*    |
| Weight z-score               | -0.62 [-1.3, 0.1]    | 0.0 [-0.6, 0.8]*      |
| Height z-score               | -0.7 [-1.5, 0.3]     | -0.4 [-1.0, 0.5]      |
| BMI z-score                  | -0.5 [-1.1, 0.3]     | 0.2 [-0.2, 0.6]*      |
| Bf (cpm)                     | 41 [37, 46]          | 32 [29, 36]*          |
| Vt (mL/kg)                   | 9 [8.3, 9.6]         | 9.7 [9.0, 10.5]*      |
| FRC (mL/kg)                  | 20 [18.6, 22.9]      | 23.2 [19.2, 25.8]     |
| Bf z-score                   | 0.22 [-0.6, 1.1]     | 0.7 [0.3, 1.7]        |
| Vt z-score                   | -0.4 [-1.1, 0.2]     | -0.3 [-0.7, 0.4]      |
| FRC z-score                  | 0.6 [0.2, 1.5]       | 1.1 [0.5, 2.1]        |
| FEV <sub>0.5</sub> (mL)      | 132.0 [121.1, 143.5] | 275.0 [254.0, 303.8]* |
| FVC (mL)                     | 153.0 [138.0, 182.7] | 361.5 [309.7, 408.7]* |
| FEF <sub>25-75</sub> (mL/s)  | 250.0 [196.4, 288.0] | 464.0 [395.5, 503.7]* |
| FEV <sub>0.5</sub> z-score   | -1.1 [-1.7, -0.3]    | -1.0 [-1.7, -0.2]     |
| FVC z-score                  | -1.1 [-1.9, 0.2]     | -0.9 [-1.5, -0.1]     |
| FEF <sub>25-75</sub> z-score | -1.72 [-2.76, -0.49] | -1.74 [-2.24, -1.08]  |
| CTqb z-score                 | 5.0 [1.0, 6.5]       | 3.7 [1.4, 8.6]        |

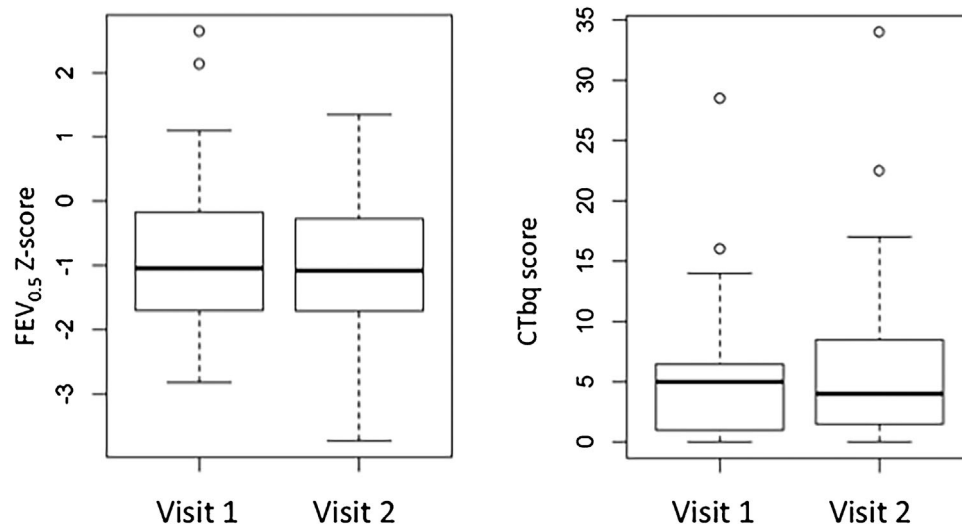
BMI, body mass index; Vt, tidal volume; Bf, breathing frequency; FRCpleth, functional residual capacity; FVC, forced vital capacity; FEV<sub>0.5</sub>, forced expiratory volume in 0.5 sec; FEF<sub>25-75</sub>, mean forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC. Data are presented as medians [first quartile and third quartile].

\* $P < 0.05$  (comparison between V1 and V2).

abnormal FEV<sub>0.5</sub> (the most discriminative RVRTC parameter<sup>32</sup>) at V1 and 28% at V2. Multivariate analyses showed that age, sex, weight, BMI, bacterial colonization, antibiotic treatment, and FEV<sub>0.5</sub> Z-score at V1 were not associated with the FEV<sub>0.5</sub> Z-score at V2. The same negative result was obtained for the FEV<sub>0.5</sub> Z-score variation between visits.

### 4.3 | CTqb score

Among the 30 infants with satisfactory lung function testing, only 28 underwent a successful CT evaluation at V2. The reasons for CT failure at V2 were non-attendance (one infant) and constant movement during the CT scan (one infant). As previously described,<sup>30</sup> all CT data were re-scored after an interval of 6 months in blind by the same operator and the two scores showed a good concordance (ICC = 0.98 [0.97, 0.99]). The CTqb scores were not significantly different between visits (Table 1 and Figure 1).



**FIGURE 1** FEV<sub>0.5</sub> z-score and CTqb score (median, first quartile and third quartile) in infants with cystic fibrosis at 10 weeks (visit 1), and 13 months of age (visit 2); \* $P < 0.05$

In a normal population, CTqb Z-scores higher than three correspond to a quantile higher than 97.5% (and thus indicate abnormal presence of air trapping in lungs).<sup>30</sup> At V1, 66% of infants had a CTqb score  $>3$  and 50% at V2.

No correlation was found between FEV<sub>0.5</sub> and the CTqb score at V1 and V2 (Figure 2), although the CTqb score showed a higher discriminative power than FEV<sub>0.5</sub> ( $P < 0.01$ ). Similarly, no correlation was detected between the CTqb score and more specific parameters of airway obstruction, such as FEF<sub>25-75</sub>, FVC, and FRCpleth ( $P = 0.2$ ,  $P = 0.18$ , and  $P = 0.34$ , respectively).

## 5 | DISCUSSION

In this study, we evaluated lung disease changes in 30 infants with CF diagnosed by NBS, at 10 weeks, using two techniques: pulmonary lung function testing with RVRTC and CT imaging during normal breathing. Among them, 28 CF infants were similarly evaluated at 13 months of age.

The main result of our study is that the CTqb score at 10 weeks of age present a higher discriminative power than RVRTC, and particularly FEV<sub>0.5</sub>, for lung disease in infants with CF (66% of abnormal CTqb values vs 30% of abnormal FEV<sub>0.5</sub> values). However, we did not find any correlation between these parameters, suggesting that they measure different pathological processes. Other RVRTC parameters (FEF<sub>25-75</sub>, FVC, and FRCpleth) are more specific for peripheral airway obstruction; however, they present lower discriminative power compared with FEV<sub>0.5</sub> in infants with CF due to their higher coefficient of variation.<sup>10,17</sup> This could also partly explain the lack of correlation between these parameters and the CTbp score.

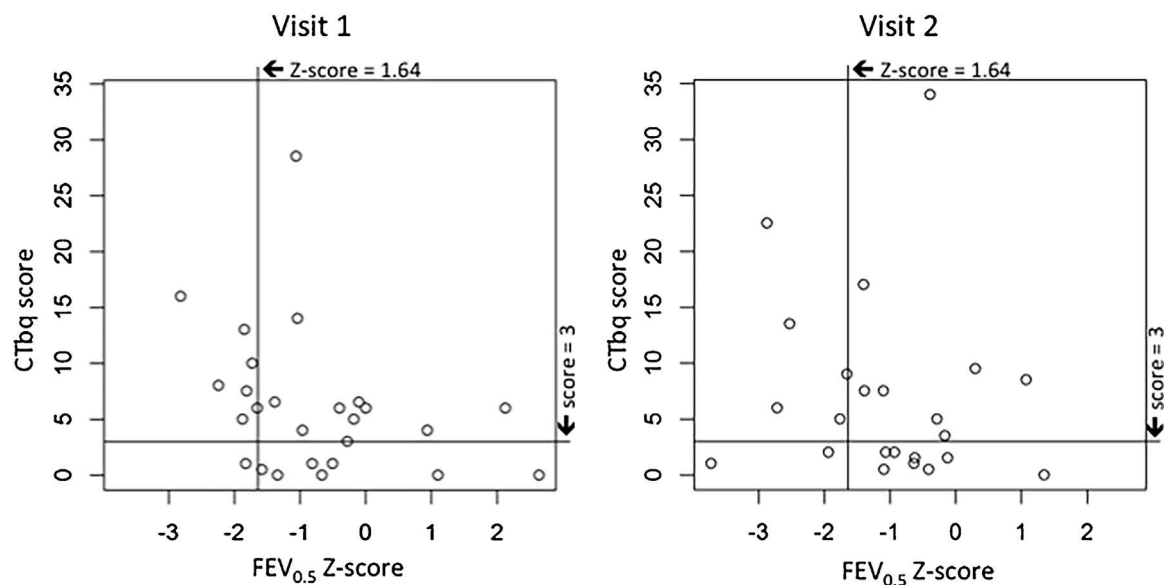
Using CV-CT, Martinez et al<sup>26</sup> observed a negative correlation between the ratio of wall to lumen area and FEV<sub>0.5</sub>. However, they did not find any correlation between FEV<sub>0.5</sub> and lung density, which should accurately reflect air trapping, similarly to our CTqb score. Therefore, our results and this study suggest that FEV<sub>0.5</sub> reduction reflects

remodeling of bronchial tree areas that are different from those where abnormal air trapping is observed by CT. Moreover, the less discriminative power of the RVRTC technique we observed in very young infants with CF suggests that FEV<sub>0.5</sub> is a less sensitive parameter of small airway remodeling in comparison with the radiological sign of air trapping.

We did not observe any between-visit change in RVRTC parameters. FEV<sub>0.5</sub>, the main RVRTC parameter expressed as Z-score,<sup>41</sup> was stable, despite the BMI increase at V2, which is the first clinical benefit of NBS programs.<sup>6</sup> This result is in accordance with recent studies on infants with CF diagnosed by NBS showing minimal and stable lung function deficit.<sup>10,11,14,41,42</sup> In agreement, the number of infants with abnormal lung function (FEV<sub>0.5</sub> Z-score lower than  $-1.64$ ) was low in our study. The lower discriminative power of FEV<sub>0.5</sub> in young infants and the technical difficulties have been clearly identified previously. Indeed, FEV<sub>0.5</sub> is only considered as a secondary endpoint in many clinical trials.<sup>4,17</sup>

In this study, we detected *S. aureus* or *P. aeruginosa* infections in 46% of infants with CF at V1, as previously reported with bronchoalveolar lavage (BAL).<sup>43</sup> However, we did not find any correlation between lung function and the presence of airway pathogens in cough swabs. We did not perform BAL, which is considered the "gold standard" for microbiological culture.<sup>44</sup> Previous studies have shown a link between lower respiratory infections by *S. aureus* or *P. aeruginosa*, evaluated by BAL, and lung function.<sup>43</sup> The absence of correlation between lung function and cough swab results in our study indicates that induced sputum analysis is less relevant than BAL for the follow-up of this population. Indeed, although a positive cough swab is strongly predictive of lower airway infection, a negative cough swab does not rule out the presence of lower airway infections.<sup>45</sup>

In our study, we observed radiological signs of airway obstruction in 66% of infants with CF at V1 and in 50% at V2.



**FIGURE 2** Relationship between pulmonary function at 10 weeks (visit 1) and 13 months (visit 2) of age in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. The upper limits (95th percentiles) of the “normal range” for the  $FEV_{0.5}$  z-score ( $-1.64$ ) and CTqb score (3) are represented by a vertical and horizontal line, respectively. At both visits, infants with normal  $FEV_{0.5}$  z-score and CTqb score are in the lower right quadrant. Infants with abnormal CTqb score and normal  $FEV_{0.5}$  z-score are in the higher right quadrant, while those with abnormal  $FEV_{0.5}$  z-score and normal CTqb are in the left lower quadrant.

These results are comparable with those found in sedated and intubated infants with CF at four months of age,<sup>22</sup> and are significantly higher than those obtained with pulmonary lung function testing (30% and 28% at V1 and V2, respectively). Technical progress has decreased considerably the time necessary for end-expiratory image acquisition. This could explain the good accuracy of airway trapping scoring with CT during quite breathing and consequently the better discrimination, compared with RVRTC, in infants with CF at 10 weeks of age. Indeed, the shorter image capture time significantly reduces the respiratory motion artifacts that can increase the CT score variability.<sup>46</sup> On the other hand, due to its greater inter-individual variability and inefficiency in detecting bronchiectasis, the CT score is not optimal to quantify and monitor CF lung disease severity for clinical trial purposes. However, RVRTC is not available in all CF centers because of the cumbersome procedure necessary for sedation and the technical challenges to obtain reproducible data. Conversely, CF lung disease evaluation by CT during quiet breathing without sedation does not need special equipment and skilled personnel devoted to this technique. The easy access to CT emphasizes its usefulness in the follow-up of infants with CF. Nevertheless, the lack of correlation with  $FEV_{0.5}$  and its higher discriminative power suggest that the air trapping score, quantified with CT during quiet breathing, represents remodeling of more peripheral airways than  $FEV_{0.5}$ . In agreement with this hypothesis, a previous study in infants with CF found a relationship between air trapping evaluated by chest CT under sedation and abnormal ventilation distribution based on the multiple breath washout technique, which is a peripheral airway marker.<sup>47</sup>

## 6 | STRENGTHS AND WEAKNESSES

A major weakness of the CTqb method to evaluate air-trapping is that the volume is not standardized. With CV-CT, air-trapping is evaluated at end expiration, which may roughly correspond to the volume of our study, considering that in both techniques, expiration is passive. Moreover, the initial rotation speed used in our study was 0.4 s, which is certainly insufficient to standardize the end expiratory level when acquisition is manually triggered. Nevertheless, the CTqb score is reproducible and is an efficient tool to discriminate CF from healthy infants based on air trapping measurement.<sup>30</sup> Technical progress, particularly reduction of the rotation speed and development of automatic shooting coupled to ventilatory motion, will allow, in the near future, end-expiratory lung volume standardization with CT during quiet breathing.

Another limitation of the current study is that we did not include a healthy control group for lung function testing and CT during quite breathing. Indeed, the French national ethics committee does not allow sedation of healthy infants with chloral hydrate for functional or radiological tests because of the potential cancer risk,<sup>48–50</sup> although the only longitudinal study on this issue did not find any effect.<sup>51</sup>

Therefore, we used recent published reference equations derived from a cohort of 429 healthy infants (4–118 weeks of age)<sup>41</sup> to express our RVRTC result as Z-scores and the semi-quantitative structural lung scoring system we recently validated<sup>30</sup> for CT during quite breathing, to determine the prevalence of abnormal values with both techniques in infants with CF. Indeed, both can discriminate infants with CF from healthy controls and this is the first study to compare these two scores in the same CF population.

We obtained acceptable RVRTC data for 80% of infants with CF at both visits during the first year of life. The main reason of failure was related to technical difficulties (inadequate sedation or not compliance with the American Thoracic Society/European Respiratory Society quality control criteria). Our technical failure rate is in line with previous studies reporting a success rate between 62% and 96%.<sup>1,2,10–12,26,43,52–55</sup> These values highlight the high technical skills required to perform RVRTC according to the SOPs to ensure good quality data collection. The participant centers in our study underwent harmonization procedures according to the ECF5-CTN SOPs, and test re-reading by two designated experts (SM and RG) was performed to retain only technically satisfactory RVRTC tests. In comparison, we could not obtain an acceptable CTqb score only in one infant with CF, due to the presence of constant movement.

Finally, although our results emphasize the importance of evaluating the correlation between CTqb and CV-CT, we could not address this issue because CV-CT requires sedation, which is not allowed by our national ethics committee.

## 7 | CONCLUSION

In this longitudinal study in which pulmonary lung function testing and CT scan during quite breathing were performed at 10 weeks and 13 months of age, we observed minimal and stable lung disease in infants with CF. We also show that the CTqb score has a higher discriminative powers to detect lung abnormalities than FEV<sub>0.5</sub>. Therefore, due to its lower technical constraints, it is an interesting tool to help the clinician win over the parents in pursuing or intensifying an aggressive clinical management of CF. However the lack of correlation with lung function parameters implies that the CTqb score and FEV<sub>0.5</sub> measure different aspects of CF lung disease.

## ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by Montpellier University Hospital, PROM 8229 (PHRC). We thank E. Andermarcher for editing the manuscript.

## ORCID

Phillipe Reix  <http://orcid.org/0000-0002-9192-8335>

Stefan Matecki  <http://orcid.org/0000-0002-1878-0936>

## REFERENCES

- Davis SD, Rosenfeld M, Kerby GS, et al. Multicenter evaluation of infant lung function tests as cystic fibrosis clinical trial endpoints. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1387–1397.
- Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2269–2277.
- Amin R, Subbarao P, Jabar A, et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax*. 2010;65:379–383.
- Davis SD, Ratjen F, Brumback LC, et al. Infant lung function tests as endpoints in the ISIS multicenter clinical trial in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15:386–391.
- Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:456–460.
- Farrell PM, Lai HJ, Li Z, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr*. 2005;147:S30–S36.
- Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007;119:19–28.
- Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child*. 2008;93:7–10.
- Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics*. 2012;129:e348–e355.
- Hoo AF, Thia LP, Nguyen TT, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax*. 2012;67:874–881.
- Nguyen TT, Thia LP, Hoo AF, et al. Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. *Thorax*. 2013.
- Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax*. 2007;62:341–347.
- Lum S, Hoo AF, Hulskamp G, Wade A, Stocks J. Potential misinterpretation of infant lung function unless prospective healthy controls are studied. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:906–913.
- Linnane BM, Hall GL, Nolan G, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1238–1244.
- Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:928–933.
- Kozłowska WJ, Bush A, Wade A, et al. Lung function from infancy to the preschool years after clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:42–49.
- Matecki S, Kent L, de Boeck K, et al. Is the raised volume rapid thoracic compression technique ready for use in clinical trials in infants with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros*. 2015.
- Stick S, Tiddens H, Aurora P, et al. Early intervention studies in infants and preschool children with cystic fibrosis: are we ready? *Eur Respir J*. 2013;42:527–538.
- Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004;144:154–161.
- de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;23:93–97.
- Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr*. 2004;145:32–38.
- Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:146–152.
- Mott LS, Gangell CL, Murray CP, Stick SM, Sly PD. Bronchiectasis in an asymptomatic infant with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8:285–287.
- Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr*. 2009;155:623–628 e1.

25. Mott LS, Park J, Murray CP, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax*. 2012;67:509–516.
26. Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, et al. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1133–1138.
27. Mott LS, Graniel KG, Park J, et al. Assessment of early bronchiectasis in young children with cystic fibrosis is dependent on lung volume. *Chest*. 2013;144:1193–1198.
28. Long FR, Williams RS, Castile RG. Inspiratory and expiratory CT lung density in infants and young children. *Pediatr Radiol*. 2005;35:677–683.
29. Long FR, Castile RG, Brody AS, et al. Lungs in infants and young children: improved thin-section CT with a noninvasive controlled-ventilation technique—initial experience. *Radiology*. 1999;212:588–593.
30. Saguintaah M, Cabon Y, Gauthier R, et al. A simplified, semi-quantitative structural lung disease computed tomography outcome during quiet breathing in infants with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16:151–157.
31. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J*. 2000;16:749–767.
32. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4:7–26.
33. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med*. 1998;17:407–429.
34. Cole TJ, Wright CM, Williams AF. Designing the new UK-WHO growth charts to enhance assessment of growth around birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F219–F222.
35. Frey U, Stocks J, Sly P, Bates J. Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS task force on standards for infant respiratory function testing. European respiratory Society/American thoracic society. *Eur Respir J*. 2000;16:1016–1022.
36. Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. ERS/ATS task force on standards for infant respiratory function testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J*. 2001;17:302–312.
37. Sly PD, Tepper R, Henschen M, Gappa M, Stocks J. Tidal forced expirations. ERS/ATS task force on standards for infant respiratory function testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J*. 2000;16:741–748.
38. ATS/ERS statement: raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1463–1471.
39. Lum S, Hoo AF, Stocks J. Effect of airway inflation pressure on forced expiratory maneuvers from raised lung volume in infants. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:130–134.
40. Hansell DM. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am*. 1998;36:107–128.
41. Lum S, Bountziouka V, Wade A, et al. New reference ranges for interpreting forced expiratory manoeuvres in infants and implications for clinical interpretation: a multicentre collaboration. *Thorax*. 2016;71:276–283.
42. Thia LP, Calder A, Stocks J, et al. Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? *Thorax*. 2014;69:320–327.
43. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:75–81.
44. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2000;15:217–231.
45. Equi AC, Pike SE, Davies J, Bush A. Use of cough swabs in a cystic fibrosis clinic. *Arch Dis Child*. 2001;85:438–439.
46. Long FR, Williams RS, Adler BH, Castile RG. Comparison of quiet breathing and controlled ventilation in the high-resolution CT assessment of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2005;35:1075–1080.
47. Hall GL, Logie KM, Parsons F, et al. Air trapping on chest CT is associated with worse ventilation distribution in infants with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *PLoS ONE*. 2011;6:e23932.
48. Ikbal M, Tastekin A, Dogan H, Pirim I, Ors R. The assessment of genotoxic effects in lymphocyte cultures of infants treated with chloral hydrate. *Mutat Res*. 2004;564:159–164.
49. Seng JE, Agrawal N, Horsley ET, et al. Toxicokinetics of chloral hydrate in ad libitum-fed, dietary-controlled, and calorically restricted male B6C3F1 mice following short-term exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003;193:281–292.
50. Leakey JE, Seng JE, Latendresse JR, Hussain N, Allen LJ, Allaben WT. Dietary controlled carcinogenicity study of chloral hydrate in male B6C3F1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003;193:266–280.
51. Haselkorn T, Whittemore AS, Udaltsova N, Friedman GD. Short-term chloral hydrate administration and cancer in humans. *Drug Saf*. 2006;29:67–77.
52. Ranganathan SC, Bush A, Dezateux C, et al. Relative ability of full and partial forced expiratory maneuvers to identify diminished airway function in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1350–1357.
53. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, et al. Early airway infection, inflammation, and lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2002;87:306–311.
54. Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, Ratjen F. Pilot study of safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:471–476.
55. Brumback LC, Davis SD, Kerby GS, et al. Lung function from infancy to preschool in a cohort of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2013;41:60–66.

**How to cite this article:** Gauthier R, Cabon Y, Giroux-Metges MA, et al. Early follow-up of lung disease in infants with cystic fibrosis using the raised volume rapid thoracic compression technique and computed tomography during quiet breathing. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52:1283–1290. <https://doi.org/10.1002/ppul.23786>



## RESUMES

---

Cette thèse a pour but de présenter une solution permettant d'identifier et de comparer différents profils de piégeage aérique chez des patients asthmatiques. L'asthme se décrit comme l'atteinte des voies aériennes en réponse à une irritation. Les réactions mécaniques associées à cette stimulation affectent le flux expiratoire en réduisant la lumière des bronches, et engendrent une chute de la fonction respiratoire et des symptômes d'asthme. La réduction du flux d'air entraîne, lors de l'expiration, l'apparition de régions d'air piégé non expiré, phénomène appelé trappage aérien. Le travail présenté ici a pour but premier de rechercher l'existence de profils de trappage différents, qui pourraient correspondre à des sensibilités spécifiques différentes de l'arbre bronchique entre patients, à moins qu'il ne s'agisse que de spécificités anatomiques. Nous avons également cherché à associer une dimension clinique aux profils de trappage. Pour cela, le travail se base sur des données de scanners de patients recueillis au cours d'un test de réactivité bronchique, permettant de capturer l'évolution de l'obstruction des voies respiratoires. Le modèle statistique mis en place consiste à comparer le profil normalisé de trappage de chaque patient. Ce profil est issu d'un parenchyme pulmonaire segmenté, complété dans un espace aux propriétés mathématiques permettant une analyse. Dans cet espace, les profils de trappage sont caractérisés par la distribution de leurs proches voisins. Cela permet d'obtenir pour chaque image une représentation locale de la distribution du trappage. L'estimateur de cette distribution est normalisé par une distribution théorique sous condition d'uniformité, permettant une comparaison entre les patients. Pour finir, une classification en B-splines des profils de distribution normalisée et faite par la méthode non supervisée de Ward, permettant d'obtenir des profils similaires de trappage. Ces profils sont ensuite comparés aux observations cliniques.

This thesis presents a solution for comparing and identifying air trapping profiles among asthmatic patients. Asthma is defined as a narrowing of the airways following irritation. The mechanical reactions associated with irritation affect the expiratory flow by reducing the bronchial lumen, and thus causing exacerbation. This air flow reduction leads to the non-evacuation of air from certain regions of the lung upon expiration, a phenomenon named air trapping. Though triggers are well known, the mechanisms underlying the irritation are complex and poorly understood, the lung being a complex internal organ. This work is primarily intended to detect and describe different trapping profiles which correspond to specific sensitivities of the bronchial tree between patients. We also sought to associate a clinical data with trapping profiles. This work is based on data from patient scans collected during a bronchial reactivity test designed to capture the evolution of airway obstruction. The statistical models consists of comparing trapping profiles in a standardized way. Such profiles are derived by isolating pulmonary parenchyma on CT images, then generating a data space with mathematical properties enabling analysis. In this space, trapping profiles are characterized by the distribution of their nearest neighbors. This makes it possible to obtain for each image a local representation of the trapping distribution. The estimator of this distribution is standardized by a theoretical uniform distribution, which further renders between-patient comparisons possible. Finally, a B-spline classification of standardized distribution profiles using Ward's unsupervised method was performed. These grouped profiles were then compared to clinical observations.