

UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE : *STITS*
Laboratoire de *C.N.R.S. UMR 8162*

DISCIPLINE PHSIQUE

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 11/05/2012

par

Mohammed EMAM

Prédiction des facteurs de risque conduisant à l'Emphysème chez l'homme par utilisation de techniques diagnostiques

Directeur de thèse : J-F RENAUD de la FAVERIE PhD, DSc et DR2 INSERM

Composition du jury :

Rapporteurs: Ricardo GARAY MD, PhD, DSc, DR2 CNRS
Alain LOMBET PhD, DSc, CR1 INSERM

Examineur : Nouredine GHARBI MD, Pneumologue
(Centre Chirurgical Marie Lannelongue)

REMERCIEMENTS

Les lignes suivantes rendent hommage à plusieurs personnes sans lesquelles ce travail n'aurait jamais pu aboutir.

Je tiens en premier lieu à remercier mon directeur de thèse, le Docteur Renaud de la Faverie, Directeur du Département de recherche médicale, CNRS UMR 8162, Le Plessis-Robinson, France. Mes premiers remerciements s'adressent à mon directeur de thèse, auprès de qui j'ai acquis beaucoup tant au niveau scientifique qu'en matière de pédagogie. Il a toujours été pour moi un conseiller chaleureux, infatigable. Il m'a encadré, et, m'a dirigé dans ma démarche scientifique avec enthousiasme. Pour cela, je lui suis très reconnaissant.

Je voudrais exprimer ma gratitude profonde au Docteur GHARBI du Centre Chirurgical Marie-Lannelongue, au Plessis-Robinson, France. Sans son soutien ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

Également, ma reconnaissance toute spéciale au professeur EL GOHARY Directeur de la branche de Biophysique de l'Université D'Al-Azhar, au Caire, Egypte, pour ses suggestions déterminantes dans l'orientation de mon travail, pour ses conseils, ses encouragements et la relecture de la rédaction de ma thèse. Je remercie aussi, mes collègues en Egypte pour leurs encouragements.

Aussi, je souhaite remercier le Professeur Abdalla S. Mohamed, Professeur dans le Service d'Ingénierie et de Systèmes Biomédicaux de la Faculté d'Ingénierie de

l'Université du Caire, qui m'a guidé et transmis ses suggestions, ce qui m'a permis de mieux comprendre mon sujet et de pouvoir préciser la direction de mon travail.

J'ai une pensée toute particulière pour plusieurs personnes dont j'ai été très proche durant ces années passées à l'université de Paris-Sud. Un grand merci à Madame Dominique Martin de l'Ecole doctorale STITS pour son aide administrative indispensable et également à Madame Yvonne Dutheil du secrétariat de mon directeur de thèse.

Je garde une place toute particulière pour ma famille et mes parents à qui je dédie cette thèse. Je les remercie pour leur soutien de tous les instants et les encouragements qui m'ont été très précieux durant les années de ma thèse.

Enfin, je dois présenter mes remerciements aux organismes suivants, qui ont financé ce projet :

- Le Ministère Egyptien de l'Enseignement Supérieur*
- Le Ministère Français des Affaires Etrangères, représenté en Egypte par le Centre Culturel Français du Caire, et en France par « ÉGIDE ».*
- L'université Paris-Sud 11 de m'avoir permis de venir réaliser ma thèse et valoriser ma formation avec le suivi de différents modules ;*

- 1. « Module Probabilités et Statistiques (Mm) », 2007, DU SSV.*
- 2. « Modélisation des incertitudes et inférence », 2008, "Supélec".*
- 3. « Introduction à l'estimation de paramètres et de variables d'état », 2008, "Supélec".*

4. *« Réussir son intégration dans l'entreprise », 2008, Université "Paris-Sud".*
5. *« Problèmes inverses en imagerie », 2009, "Supélec".*
6. *« Traitement numérique des images », 2009, TELECOM Paristech.*

RESUME

Objectif :

Mesurer la densité d'air au sein de l'arbre des voies respiratoires de patients atteints d'emphysème.

Méthodes :

L'emphysème est généralement diagnostiqué de façon indirecte, sur la base d'un examen clinique, d'explorations de la fonction respiratoire (EFR), et d'une évaluation visuelle subjective des scanners des tomodensitogrammes.

Ces tests présentent une valeur limitée dans les cas d'emphysème et la présente étude aborde la possibilité d'appliquer une démarche d'analyse non linéaire à la répartition de la densité de l'air au sein de l'arbre des voies respiratoires des poumons à un quelconque niveau des ramifications.

Les images sources de tomodensitométrie (TDM) du poumon sont traitées en deux phases, afin de produire un coefficient fractal de répartition de la densité de l'air. Ce processus constitue une première phase de traitement visant à supprimer les données indésirables, et est suivi des traitements de réduction itérative de la résolution (RIR)

Résultats :

Au cours de la première phase, un logiciel appliqué aux images source, permet d'extraire les valeurs de densité d'air au sein des voies respiratoires (tout en éliminant les pixels des éléments indésirables).

Chaque réduction de la résolution produit un nouvel histogramme. Chaque histogramme ainsi produit comporte un certain nombre de pics, chacun d'entre eux correspondant à un ensemble de densités d'air. La courbe mettant en relation chaque réduction de la résolution avec le nombre de pics correspondant, obtenus à la résolution concernée, est tracée.

Conclusion :

Nous avons développé un logiciel permettant de mesurer la densité d'air au sein de l'arbre des voies respiratoires à partir des images sources de

tomodensitométrie (TDM). Son application à l'emphysème peut permettre une meilleure analyse des actions à suivre après un traitement médical ou chirurgical.

CONTENUS

	Page
<i>REMERCIEMENTS</i>	2
<i>RESUME</i>	5
<i>CONTENUS</i>	7
<i>LISTE D'ABREVIATIONS UTILISEES</i>	9
<i>LISTE DES FIGURES</i>	10
<i>PUBLICATIONS</i>	11
1. INTRODUCTION	12
1-1	14
1-2	14
1-2.1. TECHNIQUE DE GESTION DIMENSIONNELLE	16
1-2.2. APPLICATIONS DE LA GEOMETRIE FRACTALE EN BIOLOGIE	17
1-2.3. PRINCIPE D'ECHELLE VARIABLE	19
1-2.4. ANALYSE D'IMAGE NUMERIQUE	20
1-3	22
1-3.1. CARACTÉRISATION DE L'EMPHYSEME	22
1-3.2. DETECTION ET QUANTIFICATION DE L'EMPHYSEME	24
1-3.3. UN PROBLEME DE JUGEMENT CLINIQUE INCOMPLET	25
1-3.4. NIVEAUX PULMONAIRES MACROSCOPIQUES ET MICROSCOPIQUES	26
1-4	29
OBJECTIF DE LA THÈSE	29
INTRODUCTION DES ARTICLES	30
2. MÉTHODES	32
2-1	32
2-2	32
2-3	34
2-4	35
SOLUTION A LA COMPLEXITE FRACTALE MULTI-ECHELLES	35
3. RÉSULTATS	37
3-1	41
DEUX POINTS UTILISES POUR MENER A BIEN LA VERIFICATION	41
3-2	41
RESULTATS DES TECHNIQUES DE CALCUL INFORMATIQUE	41

4.	DISCUSSION	<i>49</i>
5.	PERSPECTIVES	<i>51</i>
6.	ENGLISH SUMMARY	<i>52</i>
7.	BIBLIOGRAPHIE	<i>54</i>

LISTE D'ABRÉVIATIONS UTILISEES

A₁ & A₂	Régions de section des branches pulmonaires
ADN	Acide désoxyribonucléique
AQI	Analyse quantitative d'image
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CRVP	Chirurgie de Réduction de volume pulmonaire
CVF	Capacité vitale forcée
D	Dimension fractale
DICOM	Imagerie et communications numériques médicales
EFR	Exploration de la fonction respiratoire
EH	Emphysème homogène
EHI	Emphysème hétérogène intermédiaire
EHP	Emphysème hétérogène prédominant
FRP	Fonction de répartition de la probabilité
PACS	Systèmes d'Archivage et de Transmission d'Images
PD	Poumon droit
PDE	Pourcentage de destruction emphysémateuse
PG	Poumon gauche
RI	Région d'intérêt
RIR	Réduction itérative de la résolution
SCEI	Suppression en cascade des éléments indésirables
TDM	Tomodensitométrie
UH	Unités Hounsfield
VEMS₁	Volume expiratoire maximum par seconde
VFC	Variabilité de la fréquence cardiaque
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
JPEG	Groupe d'Experts en Photographie
ZFA	Zones de faible atténuation

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1 Boucle de flux-volume.	14
Figure 2 Image source avant traitement par SCEI.	38
Figure 3 Tracé d'histogramme de l'image source.	38
Figure 4 Masque établi automatiquement.	39
Figure 5 Histogramme de l'image traitée avec le masque établi, lors de la première étape des traitements de SCEI.	39
Figure 6 Intensités totales extraites de pixels d'air après traitement SCEI.	40
Figure 7 Histogramme de l'image produite à l'issue du traitement SCEI.	40
Figure 8 Histogrammes de la RI de l'image générée lors de la phase de SCEI, avec modification du processus de résolution menée lors de la phase de RIR.	42
Figure 9 Illustration de la diminution du nombre de pics, représentant des ensembles de valeurs d'intensité d'air, sur l'histogramme produit par la modification itérative de la résolution de l'image lors de la phase de SCEI, par augmentation de la largeur d'échelle de balayage.	42
Figure 10 Emphysème hétérogène prédominant avec prédominance du lobe supérieur.	46
Figure 11 Emphysème hétérogène prédominant avec prédominance du lobe inférieur.	46
Figure 12 Emphysème hétérogène intermédiaire.	47
Figure 13 Emphysème homogène.	47
Figure 14 Hétérogène prédominant (a), Hétérogène intermédiaire (b), et Homogène (c).	48

PUBLICATIONS

Emam M, Renaud de la Faverie J-F, Gharbi N, El-Gohary MI. (2010) **Early recognition of lung's air sacs wall collapsing**. New Trends in Information Science and Service Science NISS2010 (IEEE)¹, 4th International Conference, pp 404-409, 11-13 May 2010.

Emam M, Renaud de la Faverie J-F, Gharbi N, El-Gohary MI. (2010) **Characterization of lung's emphysema distribution: Numerical assessment of disease development**. New Trends in Information Science and Service Science NISS2010 (IEEE), 4th International Conference, pp 464-469, 11-13 May 2010.

IEEE Catalogue number: CFP1013H-ART

IEEE PDF files ISBN: 978-89-88678-17-6

IEEE Conference Record number: 16756

IEEE Print version ISBN: 978-89-88678-18-3

¹ IEEE Catalog Number, ISBN, and Record Number were assigned to NISS2010.

1- INTRODUCTION

Les poumons peuvent être le siège de nombreuses maladies graves. Les maladies pulmonaires obstructives chroniques constituent un groupe de maladies des poumons caractérisées par le blocage du passage de l'air, rendant la respiration de plus en plus difficile.

L'emphysème pulmonaire est une maladie pulmonaire caractérisée par l'élargissement des espaces aériens distaux en amont des bronchioles terminales non respiratoires, accompagné de la destruction des parois alvéolaires [1, 2]. Ces modifications du parenchyme pulmonaire sont pathognomoniques de l'emphysème.

La bronchite chronique est une forme de bronchite caractérisée par une production excessive d'expectoration, entraînant l'apparition d'une toux chronique et l'obstruction des voies respiratoires. L'emphysème et la bronchite chronique sont les deux principales affections parmi les BPCO, mais les BPCO peuvent également être provoquées par les dégâts causés par des bronchites chroniques asthmatiques. Dans tous les cas, les dégâts causés aux voies respiratoires finissent par affecter l'échange d'oxygène et de dioxyde de carbone dans les poumons [3].

L'Organisation Mondiale de la Santé estime le nombre de personnes atteintes de BPCO dans le monde à 600 millions [3]. En comparaison, le cancer du poumon, le cancer de l'estomac et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constituent respectivement les 5^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} causes de décès les plus fréquentes, selon la même étude [3].

Une analyse économique de données provenant d'une étude internationale de grande envergure (menée en France, en Italie, aux Pays-Bas, en Espagne, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis) a prouvé que la perte de productivité liée aux BPCO avait un impact particulièrement significatif en France, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni où elle représente respectivement 67%, 50% et 41% du total des coûts [3].

Les BPCO constituent un problème sanitaire grave, dont la fréquence ne cesse d'augmenter et qui devrait, d'après les prévisions, devenir la troisième cause de décès et la cinquième cause de handicap dans le monde d'ici à 2020 [4].

Entre 1966 et 1995, les taux de mortalité liés aux maladies coronariennes et aux attaques ont respectivement chuté de 45% et 58%, tandis que le taux de mortalité lié aux BPCO a augmenté de 71% [4]. L'énorme fardeau que représentent ces maladies et l'augmentation en flèche des coûts de santé correspondants ont provoqué un regain d'intérêt pour les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents et pour la recherche de nouvelles thérapies, ce qui a permis une réévaluation de ces maladies [4].

Entre 45 et 65% des patients atteints de BPCO ne sont pas formellement diagnostiqués car un grand nombre d'entre eux prennent le manque de souffle et la tolérance réduite à l'exercice pour des signes de vieillissement et considèrent leur « toux de fumeur » comme quelque chose de normal. En Espagne, 9% des adultes entre 40 et 70 ans sont atteints de BPCO [5], mais seuls 22% de ces individus sont diagnostiqués comme tels et bénéficient d'un traitement adapté à leur maladie [6].

L'étude « *Confronting COPD in North America and Europe* » [7] a tenté de surmonter ce type de problèmes en rassemblant des données sur les symptômes évoquant les BPCO parallèlement à l'enregistrement des cas de BPCO diagnostiqués par les médecins. En se basant sur ces critères, il a été démontré que la prévalence des BPCO chez les fumeurs était une constante, apparaissant dans de nombreux pays (5,4% aux Pays-Bas, 4,5% aux Etats-Unis et au Canada et 3,2% en France) [8].

Les différences entre les individus et entre les espèces en termes de géométrie des voies respiratoires rendent l'interprétation des résultats d'imagerie fonctionnelle médicale difficile [9]. L'application de modèles informatiques pour comprendre l'importance de ces différences exige des méthodes permettant de générer des modèles géométriques d'arbre bronchique spécifiques à chaque type d'individu [9].

Des algorithmes de remplissage de volume ont donc été utilisés pour créer des arbres qui modélisent la totalité du système de conduite de l'air dans les voies respiratoires, en identifiant les localisations de ligne centrale de voies respiratoires selon des descriptions détaillées du volume des poumons ou des lobes.

1-1. OUTILS ACTUELS D'ANALYSE

Le diagnostic habituel de l'emphysème s'appuie sur des caractéristiques indirectes, comme un examen clinique, des explorations de la fonction respiratoire (EFR), Figure 1 [10], et une évaluation visuelle subjective des scanners des tomodensitogrammes. Ces tests présentent une valeur limitée dans les cas d'emphysème léger ou modéré.

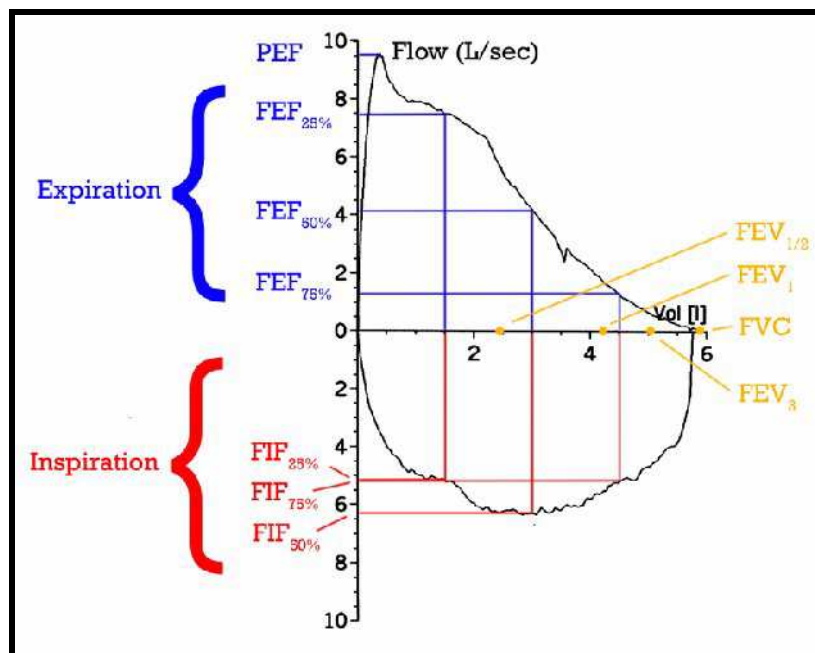


Figure 1-Boucle de flux-volume indiquant une manœuvre CVF réussie ; les valeurs positives indiquent l'expiration ; les valeurs négatives indiquent l'inspiration. Le tracé évolue dans le sens des aiguilles d'une montre, pour l'expiration suivie de l'inspiration. On remarque que les valeurs de $VEMS_1$, $VEMS_{1/2}$ et $VEMS_3$ sont arbitraires dans ce graphique et sont uniquement indiquées pour illustrer le graphique ; elles doivent être enregistrées comme faisant partie de l'expérience [10].

1-2. APPROCHE DE GEOMETRIE FRACTALE

La tomographie par rayons X assistée par ordinateur (encore appelé tomodensitométrie² (TDM), ou scanographie) fut développée par G.M.

² La tomodensitométrie (TDM), dite aussi scanographie, tomographie axiale calculée par ordinateur (TACO), CT-scan (CT = Computed Tomography), CAT-scan (CAT = Computer Assisted Tomography), ou simplement scanner pour l'appareil, est une technique d'imagerie médicale qui consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus puis, par traitement informatique, à numériser et enfin reconstruire des images 2D ou 3D des structures anatomiques.

Hounsfield et la première machine (scanner) utilisable sur site clinique fut installée en 1971 à Londres. Elle ne permettait d'examiner que la tête, et l'exploration du "corps entier" ne fut possible qu'à partir de 1974. La mise au point de la scanographie a été saluée comme la découverte la plus importante en radiologie depuis celle des rayons X par W.C. Roentgen en 1895. Elle a valu à A.M. Cormak et G.M. Hounsfield le prix Nobel de Médecine en 1979 [11].

La tomographie axiale assistée par ordinateur (C.T.), ou scanographie, est basée sur la détection d'un faisceau de rayons X tournant autour du patient. Cependant, à l'opposé de la radiologie classique où le faisceau transmis est détecté et visualisé à l'aide d'un film ou d'un amplificateur de luminance, il est détecté électroniquement puis numérisé. L'image est ensuite reconstruite à l'aide d'un ordinateur et visualisée. L'acquisition de plusieurs coupes adjacentes conduit à l'information tridimensionnelle.

Depuis son apparition il y a maintenant plus de trente ans, la scanographie a connu un succès croissant, le nombre de scanners ayant par exemple plus que doublé entre 1988 (229 machines) et 1997 (563 machines) [12]. Aussi, compte tenu des niveaux de doses relativement élevés délivrés par ces examens, cette technique d'imagerie représente à ce jour la principale source d'exposition de la population dans le domaine du radiodiagnostic.

Les débuts du mode hélicoïdal [13] datent de 1989, cette technique ayant été développée à l'origine pour les études de régions soumises aux mouvements respiratoires ou cardiaques. Depuis cette date, ce mode a été étendu pratiquement à toutes les régions anatomiques compte tenu de la vitesse d'acquisition qu'il procure. Il permet l'acquisition d'un grand volume anatomique (50 à 60 cm de longueur) en moins d'une minute. Il faut être conscient de toutes les évolutions technologiques qui ont permis le développement de ce mode : rotation continue du tube à rayons X et des détecteurs, alimentation du tube à rayons X par contacts glissants, tube à anode tournante ayant une capacité calorifique élevée, transmission sans fil du signal, flux de données élevé, capacité de stockage des informations importante et temps de reconstruction des images très court.

Parallèlement aux évolutions technologiques qui ont directement concerné les composants de base du scanner, on a assisté également à des développements au niveau de l'utilisation des données pour permettre de nouvelles applications. En effet, la scanographie fut la première technique

d'imagerie totalement numérique en radiologie. Cette caractéristique a rapidement conduit certains utilisateurs à essayer d'exploiter les données d'un point de vue quantitatif à des fins, par exemple, de caractérisation tissulaire [14, 15]. Ces travaux n'ont pas eu les résultats espérés. Il faut citer néanmoins le développement de l'acquisition en double énergie pour extraire la carte des distributions en densité électronique et en numéro atomique, et surtout les études du contenu minéral osseux (ostéodensitométrie).

Depuis le début des années 90 il est possible d'utiliser l'ensemble des données d'un volume pour procéder à des reconstructions tridimensionnelles afin de visualiser le volume sous n'importe quel angle ou l'image d'une coupe dans n'importe quelle incidence. Cette fonction, associée à un outil de segmentation plus ou moins automatique, est utile pour l'enseignement, l'aide à la chirurgie dans le cas d'interventions stéréotaxiques, de mise en place de prothèses, de reconstruction plastique, etc. Parmi les évolutions les plus récentes, principalement dues au développement de l'acquisition hélicoïdale, citons l'angiographie synchronisée sur l'injection de produit de contraste [16], la mesure de densité pulmonaire sous contrôle spirométrique [17] et l'endoscopie virtuelle [18]. On terminera ce panorama des évolutions associées aux progrès du traitement des données par le scanner interventionnel [19]. Cette technique, qui nécessite de disposer d'une reconstruction en temps réel, d'un écran dans la salle d'examen, et de la possibilité de contrôler la position de la table, permet de guider en temps réel les gestes d'une procédure interventionnelle.

La présente étude aborde la possibilité d'appliquer une démarche d'analyse non linéaire à la répartition de la densité de l'air au sein de l'arbre des voies respiratoires des poumons à un quelconque niveau des ramifications.

1-2.1. TECHNIQUE DE GESTION DIMENSIONNELLE

La science des « objets fractals », objets mathématiques spécifiques de la géométrie non euclidienne, inventée par le mathématicien Benoît MANDELBROT dès les années 1960, a été mise à l'honneur de la littérature scientifique en 1975 dans son livre fondamental : Les objets fractals - forme, hasard et dimension. Cette géométrie qui s'applique aux formes irrégulières de la nature complexe autant qu'aux figures issues des mathématiques pures, a servi de base de réflexion et de création aux artistes du mouvement fractaliste international depuis les années 1980, quel que soit le domaine

particulier de leurs investigations artistiques respectives (arts plastiques, arts numériques, photographie, musique, voire littérature).

Au cours des dernières années, une attention toute particulière a été portée aux techniques d'analyse fractale des systèmes non linéaires utilisées dans le traitement des signaux et des images, en particulier dans les sciences médicales que sont la pathologie, la neuropsychiatrie et la cardiologie. Par exemple, la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) est un phénomène physiologique défini par une variation des intervalles RR normal-normal dans un rythme sinusal normal. Elle reflète les effets du système nerveux autonome et d'autres mécanismes de contrôle physiologique de la fonction cardiaque. La VFC n'est pas clairement périodique ou régulière, et le signal de VFC semble plutôt non linéaire que linéaire [20, 21].

La géométrie fractale a prouvé qu'elle constituait un outil utile à la quantification des structures d'une vaste gamme d'objets idéalisés et naturels, dans le domaine des mathématiques pures, de la physique et de la chimie, mais aussi en biologie et dans le domaine de la médecine.

1-2.2. APPLICATIONS DE LA GEOMETRIE FRACTALE EN BIOLOGIE

La science des « objets fractals » fait appel à des objets mathématiques spécifiques de la géométrie non euclidienne. Le terme « fractale » est utilisé pour désigner des objets auto-similaires et présentant les mêmes détails à différentes échelles. La dimension fractale constitue une mesure de la densité à laquelle la fractale occupe l'espace dans lequel elle se trouve [22].

Un certain nombre de nouvelles méthodes, comme l'analyse fractale, ont récemment été mises au point pour la quantification des dynamiques complexes de rythme cardiaque [23, 24]. Ces méthodes peuvent révéler des anomalies dans les données de séries chronologiques et la décomposition des propriétés fractales qui ne sont pas apparentes lorsque des statistiques conventionnelles sont utilisées [21, 25-27]. Les démarches fractales, y compris les mécanismes non linéaires, sont également utilisées dans les études de la genèse des dynamiques de rythme cardiaque [28, 29] et les analyses du comportement dynamique des signaux cardiaques. Cette démarche a donc ouvert de nouvelles possibilités en termes d'évaluation des comportements cardiovasculaires normaux et pathologiques.

On avait généralement tendance à penser que de bonnes mesures se caractérisaient par leur moyenne et par leur variance, et qu'une bonne théorie était caractérisée par son habilité à prévoir des valeurs mesurées lors d'une expérience. Les propriétés des systèmes de fractals non linéaires ont démontré que ce n'était pas forcément le cas. Les données issues de systèmes de fractales s'étendent sur de nombreux champs et ne peuvent donc pas être caractérisées par une moyenne unique et caractéristique. L'une des conséquences est que les modèles mathématiques valables peuvent ne pas parvenir à prévoir les valeurs de séries chronologiques.

Lewis et Rees (1985) [30] utilisèrent des microsondes pour déterminer la dimension fractale des surfaces de protéines ($2 \leq D \leq 3$). Ils obtinrent une dimension moyenne de surface $D = 2,4$ avec des rayons de microsonde compris entre 1 et 3,5 angströms. Il fut prouvé que les interactions protéine-protéine se produisaient sur les surfaces les plus irrégulières ($D > 2,4$). Wagner *et collaborateurs* (1985) [31] utilisèrent les coordonnées de cristallographie aux rayons X de la chaîne principale du carbone pour estimer les dimensions fractales des protéines à hème et à liaison fer-soufre. Ils réalisèrent que la dimension fractale structurelle était assurément en corrélation avec la dépendance de la température des taux de relaxation des protéines.

Takahashi (1989) [32] suggéra que l'architecture de base d'un chromosome était une architecture arborescente, qui consiste en une concaténation de « mini-chromosomes ». La dimension fractale $D = 2,34$ fut déterminée à partir d'une analyse des figures de ramification de premier et de second ordre d'un chromosome humain en métaphase. Xu *et collaborateurs* (1994) [33] supposèrent que les spirales de protéines de liaison de l'ADN devaient présenter des propriétés fractales. Smith *et collaborateurs* (1989) [34] utilisèrent la dimension fractale pour évaluer la complexité du contour dans les images bidimensionnelles de cellules nerveuses. Ils recommandèrent l'utilisation de D comme mesure morphologique quantitative de la complexité cellulaire.

Une fractale est un objet localisé dans l'espace qui peut être décomposé en un nombre toujours plus important d'éléments similaires ou identiques toujours plus petits. C'est un objet auto-similaire, ce qui signifie que ses plus petits éléments sont des copies de ses plus grands éléments. Dans le cas de certaines fractales, les plus petits éléments de la structure sont des copies exactes des plus grands éléments. Pour la plupart des fractales présentes

dans la nature, les plus petits éléments sont similaires, et non identiques, aux plus grands éléments. L'arbre constitue un exemple de fractale : il présente un nombre toujours plus grand de branches toujours plus petites. Une fractale peut également être un processus établi à une position particulière dans le temps, et présentant un nombre toujours plus important de fluctuations d'amplitude toujours plus faible. Une fractale peut également être un ensemble de nombres provenant de données expérimentales, présentant un nombre toujours plus important de nombres toujours plus petit. Ce système présente une propriété surprenante : il permet de prévoir les valeurs du système avec exactitude sur de courtes périodes de temps, mais ne permet pas d'effectuer les mêmes prévisions sur de longues périodes de temps [35].

1-2.3. PRINCIPE D'ECHELLE VARIABLE

Les analyses de la géométrie de voies respiratoires scannées ou modélisées ont démontré une cohérence avec les mesures fournies par les études anatomiques et ont fourni de nouvelles données anatomiques sur l'arbre bronchique. On estime en général la dimension fractale à partir de la régression linéaire sur un graphique log – log. Cependant, la définition des variables « indépendantes » et « dépendantes » n'est pas claire dans de telles applications [36]. Il s'agit là d'un problème grave, mais largement méconnu, car l'utilisation d'une régression par la méthode des moindres carrés dans ce contexte donne lieu à une estimation de pente biaisée, tendant vers une augmentation de la dimension : une courbe approximative a une dimension comprise entre 1 et 2, et une région approximative a une dimension comprise entre 2 et 3.

Les applications du modèle d'arbre bronchique comprennent entre autres la simulation du mélange des gaz inertes [37] et de la thermodynamique des voies respiratoires. D'autres groupes ont tenté de générer des modèles d'arbre bronchique [38]. Avec des ensembles de paramètres identiques, l'algorithme de remplissage de volume a produit des arbres bronchiques dotés d'une asymétrie de ramification correspondant au poumon humain, démontrant ainsi la dépendance de la méthode sur la forme du poumon ou le volume du lobe. L'arbre bronchique humain présente un modèle de ramification asymétrique, qui reste cependant plus symétrique que celui des poumons d'autres mammifères [39].

Combien de kilomètres de côtes la Grande-Bretagne présente-t-elle ? A première vue, cette question peut paraître triviale. Il suffit de prendre une carte et de mesurer la longueur des côtes à l'aide d'une règle. Pourtant, vous vous rendrez compte que les mêmes mesures, effectuées sur une carte à une échelle supérieure vous donneront une estimation plus élevée de la longueur recherchée. Et en vous rendant directement sur la côte pour la mesurer sur place, vous obtiendriez une estimation plus élevée encore. Ainsi, plus l'échelle de mesure diminue, plus la longueur estimée augmente, et ce sans limite [35].

On peut tirer une conséquence évidente de ce phénomène : si l'échelle des mesures hypothétiques pouvait être réduite à une valeur infiniment petite, la longueur estimée pourrait devenir infiniment plus longue ! Lewis Fry Richardson remarqua cette dépendance existant entre la longueur mesurée et l'échelle de mesure utilisée. En termes de mesures, l'échelle peut être caractérisée comme une règle de mesure d'une longueur spécifique : plus l'échelle est affinée, plus la règle est courte. Ainsi, quelle que soit l'échelle utilisée, on peut se représenter une courbe comme une suite de droites.

1-2.4. ANALYSE D'IMAGE NUMERIQUE

Le principe de la tomodensitométrie repose sur le théorème de Radon (1917) qui décrit comment il est possible de reconstruire la géométrie bidimensionnelle d'un objet à partir d'une série de projections mesurées tout autour de celui-ci. Cette méthode peut être étendue à la reconstruction de la tomographie interne d'un objet à partir de la façon dont les rayons le traversant sont absorbés suivant leurs angles de pénétration. Toutefois, les calculs nécessaires à cette technique la rendaient impraticable avant l'avènement des ordinateurs. L'ordinateur attribue à chaque pixel d'image une valeur d'échelle de gris proportionnelle à l'absorption des rayons X par le volume corporel correspondant. La densité mesurée³ en unités Hounsfield (UH)⁴ va de -1000 pour l'air à +1000 pour l'os dense cortical, en passant par -50 pour la graisse et 0 pour l'eau.

Les zones de faible atténuation (ZFA) sont caractéristiques de l'emphysème. L'une des techniques utilisées consiste à définir les zones de faible atténuation selon un seuil unique d'indice de densité ou un spectre

³ La densité assignée à un pixel.

⁴ La densité attribuée à un pixel dans une TDM (tomodensitométrie), sur une échelle arbitraire.

d'indices de densité. Toute zone dont la densité est inférieure à 910 unités Hounsfield (UH), en dessous du cinquième centile, ou qui est comprise dans un certain spectre de densités est considérée comme emphysémateuse. Il a été prouvé que les valeurs en dessous du cinquième centile de l'histogramme d'individus emphysémateux correspondent bien à la surface des parois des espaces aériens distaux par volume pulmonaire unitaire [2, 40].

Une autre méthode consiste à calculer la densité moyenne du poumon comme une caractéristique distinctive de l'emphysème. Il a été possible de démontrer un bon niveau de corrélation entre les résultats fournis par cette méthode et les résultats de certaines explorations de la fonction respiratoire [2].

De nombreux modèles peuvent servir à tester les hypothèses fondées sur des modèles et relatives aux principes régissant la répartition régionale de la ventilation et de la perfusion. Les prévisions de modèle peuvent être analysées par comparaison avec les mesures obtenues *in vivo* par traitement de l'image de l'individu utilisé comme base pour ce modèle. Des modèles anatomiques personnalisés de différents individus ou différentes espèces peuvent être utilisés pour sonder la sensibilité des prévisions aux changements géométriques, afin de déterminer s'ils sont légers (changement temporel normal du calibre des voies respiratoires chez un individu) ou considérables (différences entre espèces).

La dimension d'une courbe fractale caractérise la façon selon laquelle la longueur mesurée entre deux points donnés augmente au fur et à mesure que l'échelle diminue [41, 42]. Le premier obstacle rencontré lors des efforts visant à appliquer cette technique d'analyse a été lié à l'obtention d'un plan numérique de la structure fine de tous les niveaux et de toutes les générations de voies respiratoires pulmonaires. Ce plan, qui indique l'ensemble des intensités de pixels d'air, est essentiel pour les étapes suivantes de traitement de l'image. Il constitue le résultat final du processus de suppression en cascade des éléments indésirables (SCEI).

1-3. EMPHYSEME : GÉNÉRALITÉS

Les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) constituent un groupe de maladies des poumons caractérisées par le blocage du passage de l'air, rendant la respiration de plus en plus difficile.

L'emphysème et la bronchite chronique sont les deux principales affections parmi les BPCO, mais les BPCO peuvent également être provoquées par les dégâts causés par des bronchites chroniques asthmatiques.

1-3.1. CARACTÉRISATION DE L'EMPHYSEME

L'emphysème pulmonaire est une maladie pulmonaire caractérisée par l'élargissement des espaces aériens distaux en amont des bronchioles terminales non respiratoires, accompagné de la destruction des parois alvéolaires. Ces modifications du parenchyme pulmonaire sont pathognomoniques de l'emphysème.

La bronchite chronique est une forme de bronchite caractérisée par une production excessive d'expectoration, entraînant l'apparition d'une toux chronique et l'obstruction des voies respiratoires. Dans toutes ces affections, les dégâts causés aux voies respiratoires finissent par affecter les échanges gazeux dans les poumons.

L'emphysème est généralement diagnostiqué de façon indirecte, sur la base d'un examen clinique, d'explorations de la fonction respiratoire (EFR), et d'une évaluation visuelle subjective des scanners des tomodensitogrammes.

L'analyse quantitative d'image (AQI) va au-delà de l'évaluation visuelle subjective, en générant des mesures informatisées du contenu de l'image, généralement après segmentation afin d'identifier les régions d'intérêt (RI) anatomiques. La mesure des dommages causés aux voies respiratoires dans les poumons est importante car ces dégâts finissent par affecter l'échange d'oxygène et de dioxyde de carbone dans les poumons [3]. C'est pour cette raison, et pour la caractérisation quantitative des différents types d'emphysème que nous avons choisi d'appuyer notre travail sur la classification de Weder [43].

Les techniques de traitement de l'image permettent d'extraire des ensembles importants et complexes de mesures quantitatives à partir

d'images, en particulier dans le cadre de recherches. Les systèmes d'archivage et de transmission d'images (systèmes PACS) actuellement sur le marché ont été conçus pour stocker des données d'image et ne sont pas particulièrement adaptés au stockage efficace et à l'exploitation de nouveaux types de données quantitatives [44].

Des exemples d'imagerie quantitative sont fournis par le dépistage du cancer du poumon et l'évaluation de l'emphysème pulmonaire. Le dépistage du cancer du poumon comprend l'imagerie des sujets à haut risque, comme les fumeurs de longue date, afin de rechercher des nodules pulmonaires (tumeurs) pouvant indiquer la présence d'un cancer du poumon [44-45]. L'emphysème est également souvent associé au tabagisme, et l'imagerie médicale peut être utilisée pour évaluer le degré d'avancement et la gravité de la destruction du poumon [46, 47]. La répartition des niveaux de gris est illustrée par l'énergie de niveaux de gris de l'image codée. Cette mesure statistique quantitative représente l'énergie de niveaux de gris de 256 fichiers et sa fonction de densité de probabilité (FRP)⁵ est construite à partir de comptes effectués sur l'histogramme pour l'image [40]. La moyenne de l'échantillon est utilisée pour décrire l'échantillon. Si la FRP des données est normalement répartie, le rassemblement de plus de données mène à une moyenne d'échantillon approchant une valeur de limite identifiée comme la « véritable » moyenne applicable à la population sous-jacente (la moyenne de la population).

Pour pouvoir appliquer la méthode de densité pulmonaire moyenne et les statistiques classiques, le système doit être divisé en plus petites parties permettant une analyse individuelle, afin de simplifier les résultats obtenus et d'éviter la génération de résultats analogues. Un très grand souci a été apporté, dans cette étude, au choix des enregistrements statistiques appropriés pour la segmentation des coupes d'image de tomographie analysées par le système. Le terme « segmentation » est utilisé comme on l'utilise généralement dans ce type de traitement [40, 48]. Les progrès en matière de modes d'imagerie et de technologie d'analyse des images ont permis aux radiologues de poser de nouvelles questions cliniques auxquelles ils peuvent trouver des réponses grâce aux données quantitatives d'images. Par exemple, l'emphysème peut être quantifié en déterminant le volume de gaz par gramme de tissu pulmonaire [47, 40]. De telles méthodes permettent

⁵ La fonction des valeurs possibles de probabilité (PDF : *Probability Distribution Function* / Fonction de Distribution de la Probabilité) est la fonction qui décrit toutes les valeurs possibles comprises dans les données numériques de l'histogramme de chaque image.

également d'évaluer les changements de gravité de la maladie au cours de l'évaluation de nouveaux traitements [49, 50].

L'emphysème est généralement diagnostiqué de façon indirecte, sur la base d'un examen clinique, d'explorations de la fonction respiratoire, et d'une évaluation visuelle subjective des scanners des tomodensitogrammes. Ces tests présentent une valeur limitée dans les cas d'emphysème léger ou modéré [2]. Plusieurs modifications apparaissant dans le poumon sont pathognomoniques de l'emphysème : élargissement des espaces aériens distaux en amont des bronchioles terminales non respiratoires, accompagné de modifications destructives des parois alvéolaires.

Il est difficile de détecter de telles modifications dans la vie du patient, mais le diagnostic précoce et précis de l'emphysème est essentiel pour permettre d'aider le patient à arrêter de fumer et pour l'évaluation de la progression de la maladie et du phénotype, qui est particulièrement importante dans ce contexte où notre compréhension des processus de la maladie et des interventions thérapeutiques progresse considérablement [2].

1-3.2. DETECTION ET QUANTIFICATION DE L'EMPHYSEME

En fait, les méthodes traditionnelles s'appuyant sur les caractéristiques géométriques du modèle Euclidien de caractéristiques d'espace et d'échelle de gris ne parviennent souvent pas à assurer l'exigence d'invariance dans l'espace des environnements aléatoires, dans lesquels la localisation de la réalité peut être plus complexe et irrégulière que ce que les modèles conventionnels parviennent à décrire [51].

Les tomodensitogrammes ont été utilisés pour la détection et la quantification de l'emphysème. Une des démarches possibles consiste à classifier ou à noter la présence de l'emphysème par un examen visuel des copies au format papier des scans [2, 46, 47, 52, 53].

Dans ce cas-là, les évaluations visuelles sont comparées à l'examen pathologique ultérieur visant à détecter l'emphysème. Ces deux évaluations montrent une bonne corrélation. Cependant, les évaluations visuelles prennent beaucoup de temps et présentent un niveau élevé de variabilité d'un examinateur à l'autre. Elles présentent également un faible taux de détection de maladie à un stage précoce. Une autre démarche consiste à s'appuyer sur l'analyse directe des données numériques fournies par les

tomodensitogrammes [2, 40, 54-58].

Il s'agit alors d'une démarche objective qui ne laisse pas de place à la subjectivité d'un examinateur. On utilise actuellement au moins deux méthodes informatiques de détection de l'emphysème. Les zones de faible atténuation (ZFA) sont caractéristiques de l'emphysème. L'une des techniques utilisées pour détecter les ZFA consiste à les définir selon un seuil unique d'indice de densité ou un spectre d'indices de densité. Ici, toute région dont la densité est inférieure au seuil (par exemple, 910 unités Hounsfield (UH), ou en dessous du cinquième centile de l'histogramme, ou comprise dans un certain spectre de densités, est considérée comme emphysemateuse. Il a été prouvé que les valeurs en dessous du 5^{ème} centile d'histogrammes d'individus emphysemateux correspondent bien à la surface des parois des espaces aériens distaux par volume pulmonaire unitaire [40, 2].

Une autre méthode consiste à calculer la densité moyenne du poumon comme une caractéristique distinctive de l'emphysème. Il a été possible de démontrer un bon niveau de corrélation entre les résultats fournis par cette méthode et les résultats de certaines explorations de la fonction respiratoire [2].

1-3.3. UN PROBLEME DE JUGEMENT CLINIQUE INCOMPLET

Tout patient présentant les symptômes suivants devraient faire l'objet d'un diagnostic de recherche de BPCO : toux, production d'expectoration ou dyspnée ou exposition passée à des facteurs de risque de la maladie [59]. Même si les BPCO affectent principalement les poumons, elles ont également des conséquences importantes sur le reste de l'organisme. Les BPCO sont des maladies qui peuvent être évitées et traitées, et qui sont caractérisées par une diminution du passage de l'air qui n'est pas entièrement réversible. Cette diminution du passage de l'air est généralement progressive et associée à une réaction inflammatoire anormale des poumons aux particules et gaz nocifs, principalement causée par le tabagisme [59]. Un examen de spirométrie doit être pratiqué chez tout individu présentant un passé d'exposition aux cigarettes et/ou à des polluants environnementaux ou utilisés dans son activité professionnelle, et/ou des toux, une production d'expectoration ou une dyspnée.

La spirométrie est nécessaire pour établir un diagnostic fiable de BPCO.

Un rapport de volume expiratoire maximum par seconde ($VEMS_1$)⁶ / capacité vitale forcée (CVF) $\leq 0,7$, après prise de bronchodilatateur confirme la présence d'une réduction du passage de l'air qui n'est pas entièrement réversible [59]. Cette démarche est conçue pour être applicable aux populations [60] et ne remplace pas un jugement clinique dans l'évaluation de la gravité de la maladie chez les patients individuels. Il est très largement reconnu qu'une seule mesure de $VEMS_1$ fournit une représentation incomplète des conséquences cliniques complexes des BPCO.

1-3.4. NIVEAUX PULMONAIRES MACROSCOPIQUES ET MICROSCOPIQUES

En effet, la résolution spatiale est très bonne de l'ordre du millimètre et la scanographie d'une tranche ne prend que quelques secondes voire moins. Si le principe de base du scanner n'a pas changé depuis son apparition en 1971, on doit noter que les évolutions technologiques ont été constantes et particulièrement importantes ces dix dernières années autour de la géométrie dite de troisième génération et du mode hélicoïdal. Ces progrès ont conduit à une amélioration des performances. Cependant on peut voir que les caractéristiques de l'image (résolution spatiale et résolution en contraste) étaient déjà du niveau des performances actuelles en 1980, c'est-à-dire sur certains appareils de 2^{ème} génération et, bien sûr, ceux de 3^{ème} génération. Par contre le temps d'acquisition, la matrice de reconstruction, la puissance des générateurs et tous les logiciels d'analyse d'image ont été considérablement améliorés.

De nombreux objets naturels présentent un certain degré d'auto-similarité « statistique », au moins dans un spectre réduit d'échelles spatiales ou temporelles. Par exemple, les ramifications bronchiales des poumons présentent une auto-similarité statistique sur 14 dichotomies, et la ramification des arbres présente une auto-similarité statique sur plus de huit dichotomies [61].

La notion de « dimension fractale » peut être utilisée pour évaluer la brutalité des courbes fractales. On considère généralement que les lignes ont une dimension, les surfaces deux dimensions, et les volumes trois dimensions. Cependant, une courbe brutale serpente sur une surface et, dans les cas extrêmes, peut être suffisamment brutale pour en réalité remplir la

⁶ Volume expiratoire maximum par seconde.

région sur laquelle elle se trouve. Les surfaces extrêmement tortueuses comme le feuillage d'un arbre ou les surfaces internes des poumons peuvent donc effectivement constituer des structures tridimensionnelles. On peut donc considérer que la brutalité d'une ligne diminue le nombre de dimensions.

La dimension topologique de la ligne est toujours de 1, et celle d'une surface est toujours de 2, mais la dimension fractale peut correspondre à n'importe quelle valeur entre 1 et 2. On estime en général la dimension fractale D par une régression linéaire sur un graphique $\log - \log$. Cependant, la définition des variables « indépendantes » et « dépendantes » (nécessaire pour le modèle des moindres carrés ou la méthode d'analyse de la régression) n'est pas claire dans de telles applications [34]. Il a été prouvé que l'arbre vasculaire pulmonaire d'un adulte présente des propriétés fractales [62-65]. En s'appuyant sur ces propriétés mathématiques, on peut considérer le poumon non pas comme un compartiment simple, mais également par le biais de modèles complexes de répartition de flux dans l'arbre artériel pulmonaire, ce qui améliore notre compréhension de l'effet de l'architecture fractale des artères sur l'impédance d'entrée vasculaire pulmonaire [66, 67].

De tels modèles ont déjà amélioré notre compréhension de la relation structure-fonction de l'arbre vasculaire pulmonaire [68-70]. En s'appuyant sur l'auto-similarité des structures fractales, la relation mathématique entre les dimensions de la branche mère et des branches filles restent relativement constante. Ainsi, il est possible de décrire des structures fractales complexes à l'aide de règles mathématiques relativement simples. On a récemment assisté à un regain d'intérêt pour le thème de la circulation pulmonaire chez les nourrissons et les modifications liées à la naissance (par exemple Levine *et al.* [71]). L'augmentation de la taille des voies respiratoires lors la période postnatale est linéaire et parallèle à la croissance anténatal, puis la vitesse d'augmentation ralentit après la première année de vie [72]. Des mesures de bronchogrammes ont montré que la croissance des voies respiratoires au cours de l'enfance semble proportionnelle dans l'ensemble du poumon [73]. Certains éléments suggèrent que les artères pulmonaires et les voies respiratoires grandissent et se ramifient ensemble, créant ainsi un équilibre entre les nombres d'artères terminales et d'alvéoles [73-78].

U. Frey *et al.* [79] ont démontré que l'arbre artériel pulmonaire infantile présente des rapports de ramification relativement constants, en accord avec

une structure fractale. Il a également été démontré mathématiquement que la proportionnalité d'une structure artérielle fractale croissante restait constante. Cette règle mathématique simple régissant la génération de l'arbre artériel pourrait être un principe fondamental à la base de cette structure vasculaire [79].

Les fractales sont un concept géométrique en relation avec le chaos [80, 81], mais non synonymes de chaos. Une fractale consiste en des unités et sous-unités de composants ressemblant à la structure d'échelle supérieure : il s'agit d'une propriété que l'on nomme auto-similarité. D'un point de vue mécanique, les structures auto-similaires ont toutes la même fonction physiologique : le transport rapide et efficace au sein d'un système complexe, réparti dans l'espace. Plusieurs autres systèmes d'organes contiennent des structures fractales dotées de fonctions en lien avec la distribution d'informations (le système nerveux), l'absorption des nutriments (l'intestin), le rassemblement et le transport (système de conduite biliaire, calices du rein).

Le concept fractal peut non seulement être appliqué aux formes géométriques ou anatomiques irrégulières sans échelle unique caractéristique de longueur, mais également aux processus complexes dépourvus d'une échelle de temps unique uniforme. Les processus de type fractal (invariables en échelle) génèrent des fluctuations irrégulières sur les échelles multiples de temps, analogues aux objets de type fractal, présentant une structure « ridée » à différentes échelles de longueur.

L'épaississement de la paroi des voies respiratoires et les zones de faible atténuation sont corrélées avec la fonction du poumon, mais l'analyse de la régression multiple progressive a démontré que l'association des mesures des voies respiratoires et de l'emphysème améliorerait les estimations de l'EFR [82].

Les mesures de TDM sont très fortement corrélées par la capacité de diffusion, mais la relation entre les mesures de TDM et les mesures de l'obstruction du flux respiratoire est moins significative [83, 84], très certainement parce que l'obstruction du flux respiratoire est le fruit d'une perte de recul et du rétrécissement inflammatoire des voies respiratoires.

Au cœur de cette quête d'une référence normative pouvant s'appliquer aux poumons humains et animaux et permettant la détection et le suivi quantitatif

de la maladie [85, 86], on constate un intérêt grandissant pour les modèles de voies pulmonaires et d'arbres vasculaires spécifiques aux sujets.

Les BPCO sont caractérisées par une obstruction de l'air due à l'emphysème, à un rétrécissement des voies respiratoires, ou aux deux phénomènes [38]. Il a été démontré que les zones de faible atténuation (ZFA) apparaissant sur les tomodensitogrammes représentent des changements emphysémateux macroscopiques ou microscopiques sur les poumons des patients [87-89].

1-4. OBJECTIF DE LA THÈSE

Les méthodes traditionnelles s'appuyant sur les caractéristiques géométriques du modèle Euclidien de caractéristiques d'espace et d'échelle de gris ne parviennent souvent pas à assurer l'exigence d'invariance dans l'espace des environnements aléatoires, dans lesquels la localisation de la réalité peut être plus complexe et irrégulière que ce que les modèles conventionnels parviennent à décrire [51].

L'objectif global de ce travail a été de mettre au point un outil, fondé sur une démarche d'analyse non linéaire, et permettant l'évaluation précise de l'effondrement du sac aérien, afin de faciliter la recherche et de pouvoir être utilisé en analyse d'image du poumon.

La méthode a pour but de créer un modèle qui puisse être appliqué à la pratique clinique. Le seul matériel nécessaire est le logiciel nécessaire aux mesures quantitatives de tomodensitométrie.

- INTRODUCTION DES ARTICLES

Les méthodes traditionnelles s'appuyant sur les caractéristiques géométriques du modèle Euclidien de caractéristiques d'espace et d'échelle de gris ne parviennent souvent pas à assurer l'exigence d'invariance dans l'espace des environnements aléatoires, dans lesquels la localisation de la réalité peut être plus complexe et irrégulière que ce que les modèles conventionnels parviennent à décrire.

La gravité de l'emphysème est hétérogène. Afin de procéder à une classification, la gravité de l'emphysème a été calculée lors de la mise au point du logiciel comme le rapport des régions d'emphysème dans l'image de TDM traitée. La tomographie informatique a été utilisée pour examiner 67 patients atteints d'emphysème. Le logiciel utilisé a évalué avec précision la région emphysémateuse sur les images de TDM.

Dans le cadre de ce travail, une méthode de classification objective de l'hétérogénéité de l'emphysème a été mise au point, qui permet d'évaluer la gravité de l'emphysème avec précision et plus rapidement qu'avec les méthodes classiques. Un axe important de la recherche est la quantification des volumes pulmonaires et du pourcentage d'emphysème. La gravité de l'emphysème a été définie comme la proportion de la région pulmonaire affectée par l'emphysème (pourcentage de destruction emphysémateuse, PDE).

Les images de TDM ont été analysées à l'aide du logiciel mis au point. Pour chaque image, ce logiciel reconnaît automatiquement le cadre entourant la surface du poumon, les traces, les voies respiratoires, et génère des histogrammes des valeurs d'atténuation relatives à toutes les valeurs de pixels détectées dans la région du poumon occupée par des pixels. Puis, il calcule la proportion de pixels ayant des valeurs d'atténuation inférieures au seuil de densité (ZFA), considérés comme des zones d'emphysème.

La géométrie fractale obtenue en utilisant cette méthode reflète avec précision celle observée sur les images médicales des poumons. L'outil décrit ici est conçu pour analyser les répartitions de densité d'air au sein des voies respiratoires des poumons, par une démarche non linéaire.

Les fractales constituent un concept d'association, intégrant la dépendance

à l'échelle et la complexité, qui sont deux éléments essentiels à la compréhension des modèles et processus biologiques.

Cette étude aborde la possibilité d'appliquer la démarche d'analyse non linéaire à la répartition de la densité de l'air au sein de l'arbre des voies respiratoires des poumons. Les modèles respiratoires classiques de Weibel [43], Horsfield [89] conviennent aux recherches pour lesquelles l'effet de l'asymétrie des ramifications respiratoires peut être négligé, ou pour lesquelles l'asymétrie constitue un élément important alors que la localisation spatiale des voies respiratoires peut être négligée [90]. Cependant, pour la caractérisation quantitative des différents types d'emphysème, la présente étude⁷ s'appuie sur la classification de Weder [91].

Cette approche permet d'évaluer le pourcentage de destruction emphysemateuse. Parmi les 67 patients participants à cette étude, 26 présentaient des types d'emphysème différents entre le poumon droit et le poumon gauche. Il s'agit-là d'un des résultats les plus importants obtenus grâce à l'outil mis au point, et s'appuyant sur une démarche d'analyse fractale.

Ceci prouve la force de cette technique, qui a permis d'identifier cet énorme pourcentage de patients pour qui des traitements différents ou une chirurgie de RVP seraient adaptés, même si les deux poumons étaient touchés. La méthode présentée peut donc faciliter la classification de l'hétérogénéité de l'emphysème et guider le choix vers le traitement le mieux adapté à la situation : processus de guérison par traitement ou CRVP.

⁷ Cette étude a été menée à l'Hôpital Marie Lannelongue, par le CNRS UMR 8162, Université de Paris-Sud 11 - France.

2- MÉTHODES

2-1. PATIENTS

La gravité de l'emphysème est hétérogène. Afin de procéder à une classification, la gravité de l'emphysème a été calculée lors de la mise au point du logiciel comme le rapport des régions d'emphysème dans l'image de TDM traitée. La tomographie informatique a été utilisée pour examiner 67 patients atteints d'emphysème. Le logiciel utilisé a évalué avec précision la région emphysemateuse sur les images de TDM.

Entre janvier 2007 et mai 2009, 67 patients ont fait l'objet d'évaluations d'emphysème à l'hôpital Marie Lannelongue du Plessis-Robinson, en France. Ces patients ont consulté pour suspicion clinique d'emphysème, afin de déterminer s'ils étaient oui ou non de bons candidats à la chirurgie de réduction du volume pulmonaire (CRVP) en lien avec les BPCO. L'âge moyen des patients étaient de 62 ans (entre 34 et 79 ans), et on comptait 38 femmes et 29 hommes.

2-2. DÉVELOPPEMENT DU LOGICIEL

Le logiciel développé prend en charge les formats JPEG et DICOM⁸. Il traite les images sources rapidement lors des phases de prétraitement d'analyse SCEI et de RIR et ne prend pas longtemps pour atteindre la phase au cours de laquelle la dimension fractale est calculée à partir de la pente de tracé à loi exponentielle à double échelle logarithmique. Il peut être utile aux centres de recherche sur les affections pulmonaires qui souhaitent disposer d'un outil de ce genre pour le diagnostic des maladies pulmonaires et les études de modification de la gravité de la maladie, en particulier pendant les phases d'évaluation et de suivi de thérapies nouvelles ou actuelles.

Toutes les données rassemblées lors de ces examens ont été fournies par le système d'archive médicale interne de l'hôpital, au format JPEG. Entre cinq et 15 images/coupes ont été sélectionnés pour chaque patient examiné. Ce nombre d'images/coupes étudiées dépendait du nombre total d'images/coupes prises du poumon et de la région de la vue finale, qui diminuait au fur et à mesure que le nombre de coupes augmentait.

⁸ DICOM ('Digital Imaging and Communications in Medicine' - '*l'Image Numérique et des Communications dans la Médecine*') est la norme utilisée dans le secteur médical pour le transfert des images radiologiques et d'autres informations médicales entre ordinateurs.

Les images sources de tomodensitométrie (TDM) du poumon sont traitées en deux phases :

Au cours de la première phase, les valeurs brutes de pixel des images sources correspondant à toutes les densités d'air possibles sont traitées par un outil logiciel, mis au point pour construire une image par le biais d'une méthode de prétraitement. Celle-ci permet d'identifier les valeurs de densité d'air au sein de l'arbre des voies respiratoires, tout en éliminant toutes les valeurs non relatives à la densité de l'air.

Au cours de la seconde phase, on procède à une RIR. La seconde phase consiste en une réduction itérative de la résolution (RIR); chaque réduction de la résolution produit un nouvel histogramme. Chaque histogramme ainsi produit comporte un certain nombre de pics, chacun d'entre eux correspondant à un ensemble de densités d'air. La courbe mettant en relation chaque réduction de la résolution avec le nombre de pics correspondant, obtenus à la résolution concernée, est tracée. Ceci permet de calculer la dimension fractale à partir de la régression linéaire sur un graphique log – log.

- Démarches de manipulation en détail :

Première phase :

- Au début, on applique un étape de suppression des données indésirables de l'images source comme :

- Spécifiquement certains objets (logo, carré gris)
- Les petites structures
- Requête sur l'objet de l'image

- Au cours de la première phase de Suppression en Cascade des Eléments Indésirables (SCEI), les valeurs brutes de pixel des images sources correspondant à toutes les densités d'air possibles sont traitées par un outil logiciel, mis au point pour construire une image cible.

- Cette étape est effectuée par le biais d'étapes d'analyse de prétraitement au niveau de l'image source.

- Ceci permet d'identifier les valeurs de densité d'air au sein de l'arbre des voies respiratoires, tout en éliminant toutes les valeurs non relatives à la densité de l'air.

Seconde phase :

- Puis de façon itérative, un processus de Réduction Itérative de Résolution (RIR) a lieu.

Il est évident que la préparation de l'image source au processus itératif de RIR exige la suppression de nombreuses régions qui auront un effet nuisible sur l'histogramme de la RI.

- Chaque réduction de la résolution produit un nouvel histogramme.

- Chaque histogramme ainsi produit comporte un certain nombre de pics, chacun d'entre eux correspondant à un ensemble de densités d'air.

- Une courbe est tracée pour chaque étape de la RIR (1,2,3,,, ,d), indiquant le nombre de pics N comptés à cette résolution spécifique.

2-3. EVALUATION DE L'EMPHYSÈME

Ici, le logiciel mis au point présenté ci-dessus a utilisé la géométrie fractale pour évaluer les propriétés d'auto-similitude (caractéristiques fractales) de l'histogramme de la région d'intérêt (RI) détectée. Le paramètre morphologique que nous avons décidé de caractériser, la « dimension fractale », quantifie le nombre de petites valeurs en rapport avec le nombre de grandes valeurs et est lié à la pente du tracé à loi exponentielle à double échelle logarithmique. Grâce à des descriptions structurelles réalistes et à une cartographie plus précise de l'architecture du poumon, il est désormais possible d'obtenir des simulations plus exactes de la dynamique des gaz et de la déposition des particules [92]. Le fait de pouvoir générer des représentations informatiques réalistes du poumon, pouvant être mises à l'échelle, constitue une avancée considérable dans le domaine de la recherche liée au poumon, de la toxicologie et des applications cliniques, notamment en termes de prévisions fonctionnelles [93]. Les prévisions basées sur la ventilation sont très souvent utilisées dans la pratique clinique, tandis que les méthodes basées sur les données de tomographie sont rarement utilisées car elles permettent de déterminer des données

uniquement jusqu'au septième rang [92]. Les fractales sont irrégulières : pour autant, toute structure irrégulière ou série chronologique changeante ne constitue pas une fractale. En termes de biologie, l'une des caractéristiques essentielles des fractales est leur ordre à long terme, [23]. Cette propriété génère des corrélations qui s'étendent à de nombreuses échelles spatiales et temporelles.

2-4. SOLUTION A LA COMPLEXITE FRACTALE MULTI-ECHELLES

Dans les processus complexes, il existe un effet de mémoire dépendant des corrélations fractales à grande échelle. Par exemple, la valeur de certaines variables, comme le rythme cardiaque, à un moment spécifique, dépend non seulement des valeurs obtenues au niveau des points immédiatement précédents, mais également des fluctuations dans le passé lointain. Certaines maladies sont marquées par la décomposition de cette organisation à long terme, ce qui provoque un caractère aléatoire non corrélé.

La clé de la description statistique réside dans l'ordination numérique des éléments de l'arbre bronchique. L'ordination classique de Weibel attribue le premier rang à la trachée, le second rang aux branches filles, et ainsi de suite. Dans le cas où un modèle asymétrique de ramification est prédominant, des branches de différents diamètres peuvent se voir attribuer le même rang, ce qui génère des contradictions dans les évaluations statistiques qui en découlent.

Des fluctuations complexes des propriétés statistiques des fractales ont également été décrites pour la respiration, la pression artérielle systémique [94], la marche humaine [95], la leucocytémie [96] et la cinétique de certains canaux ioniques. En outre, si l'on considère que l'invariance d'échelle constitue un pilier de l'organisation de la structure et de la fonction physiologiques, il est possible d'établir une prévision générale de ce qui pourrait se produire lorsque ces systèmes sont gravement perturbés. Si un système fonctionnel est auto-organisé de telle façon qu'il ne présente pas d'échelle caractéristique de longueur ou de temps, alors on peut s'attendre à ce que la maladie provoque une décomposition de la structure ou de la dynamique sans échelle.

Comment un système se comporte-t-il après une transformation pathologique ? L'antithèse d'un système sans échelle (fractale), qui dispose

d'échelles multiples, est un système dominé par une fréquence ou une échelle. Un système défini par une seule échelle prédominante est très facile à reconnaître et à caractériser car par définition, il est périodique : il présente un comportement répétitif défini par un modèle prévisible et régulier.

L'apparition paradoxale de dynamiques extrêmement périodiques dans les états de maladie constitue l'un des exemples les plus convaincants de la notion de perte de complexité de la maladie. Ici, la complexité renvoie de façon spécifique à la variabilité multi-échelles de type « fractale » de la structure ou de la fonction.

3- RÉSULTATS

Un certain nombre d'évaluations statistiques différentes ont été utilisées pour décrire les propriétés du modèle de référence géométrique récemment établi [92]. Un modèle présente une structure arborescente au sein de laquelle la trachée correspond au « tronc » et les bronches et bronchioles aux « branches ». Ce modèle est considéré comme un système de bifurcation : chaque branche mère, appelée mère b , donne naissance à deux branches filles b_1 et b_2 , qui sont généralement asymétriques en termes de dimension de branche et de volume de poumon desservi par chaque branche fille. On donne des noms aux propriétés individuelles des branches. Par exemple, la mention Analogique (par exemple A_1 et A_2) désigne la région de section des branches filles. Ce modèle peut prendre en compte 1453 branches et identifie 727 de ces branches comme des points terminaux, que l'on désignera plus bas comme les feuilles de l'arbre. Chaque branche prend en charge, en aval, une certaine proportion du volume total du poumon.

La méthode de traitement de l'image proposée ici s'appuie sur la modification de la résolution de l'image entière dans l'extraction des caractéristiques texturales. Cette démarche est différente de celle utilisée dans l'étude décrite ci-dessus ou dans d'autres études similaires. Il est clair que la préparation de l'image source, comme décrite sur la figure 2, au processus de réduction itérative de la résolution (RIR) exige la suppression de nombreuses régions pouvant potentiellement avoir un effet nuisible sur l'histogramme de la région d'intérêt (RI) détectée de la figure 3.

Lors de la première étape de la SCEI, on établit un masque automatique, comme indiqué sur la figure 4, pour le traitement de l'image source. L'histogramme généré à partir de l'image traitée lors de cette étape de suppression des données indésirables est présenté dans la figure 5.

De nombreuses séquences doivent ensuite être appliquées pour procéder à l'archivage du processus de suppression. L'image cible finale, présentée par la figure 6, est l'image optimale obtenue à l'issue du traitement par SCEI. L'histogramme correspondant est présenté figure 7. Ce processus constitue la première phase de traitement visant à supprimer les données indésirables, et est suivi des traitements de RIR. Cette démarche est simplifiée par l'utilisation des fonctions d'analyse d'image de MATLAB, qui génère un masque par le biais d'un processus automatisé, code tous les pixels de l'image, définit leurs valeurs et procède à la RIR dans un très court délai.

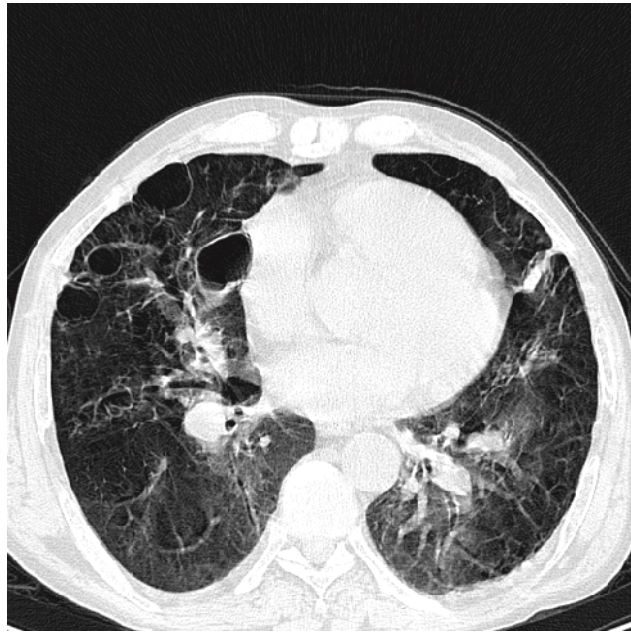


Figure 2- Image source avant traitement par SCEI.

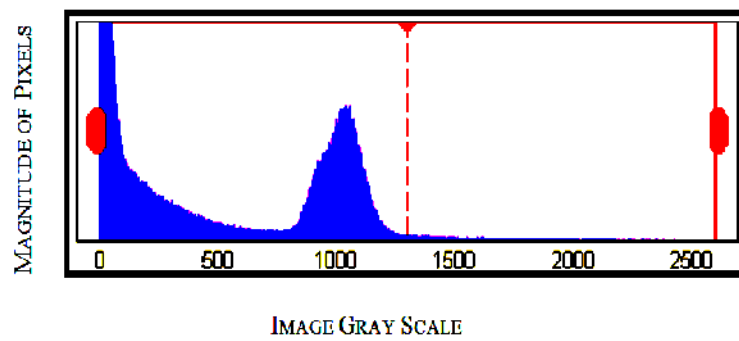


Figure 3-Histogramme de l'image source.



Figure 4-Masque établi automatiquement.

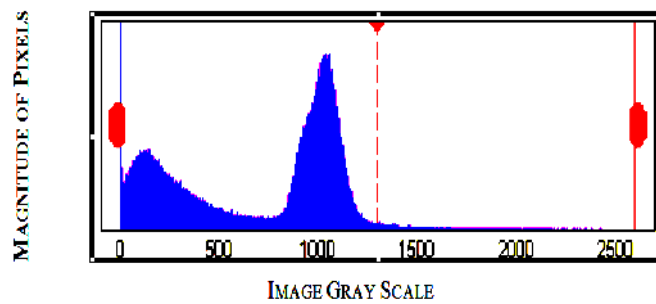


Figure 5-Histogramme de l'image traitée avec le masque établi, lors de la première étape des traitements de SCEI.

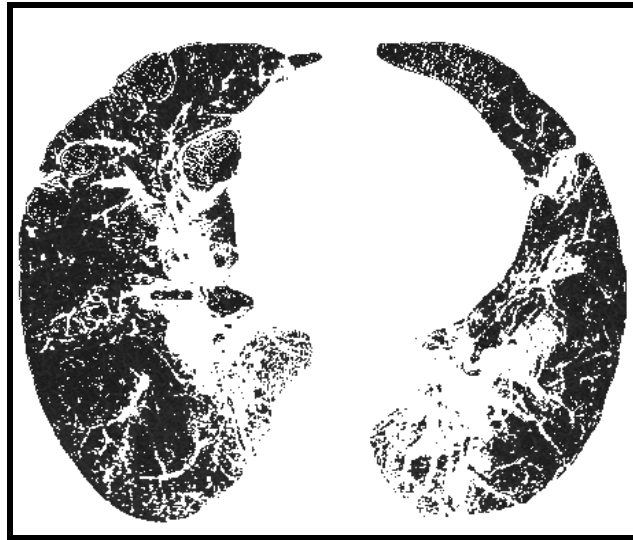


Figure 6-Intensités totales extraites de pixels d'air après traitement SCEI.

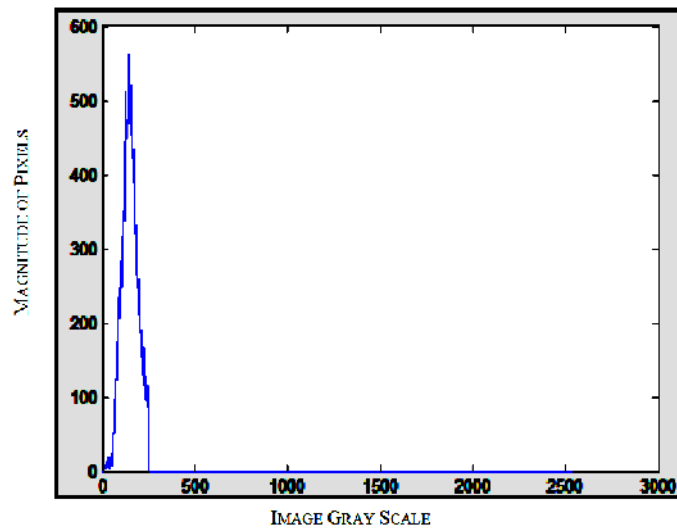


Figure 7-Histogramme de l'image produite à l'issue du traitement SCEI.

3-1. DEUX POINTS UTILISES POUR MENER A BIEN LA VERIFICATION

L'outil fractal proposé s'appuie sur la démarche non linéaire. La vérification de son efficacité dans la caractérisation des propriétés d'auto-similarité des voies respiratoires est nécessaire pour valider cet outil et démontrer son intérêt. Cette vérification s'effectue sur deux points clés.

Le premier point de vérification inclut la démonstration visant à prouver que le traitement SCEI mené par l'outil proposé est réussi, en comparant, à l'œil nu, les trois histogrammes présentant respectivement l'image source (figure 3), l'image traitée lors de la première étape du processus de SCEI (figure 5) et l'image cible finale (figure 7).

Le second point de vérification consiste à démontrer qu'il existe une relation directement proportionnelle entre le nombre de pics, représentant des ensembles de valeurs de densité d'air, à chaque étape du processus de RIR (figure 8), sur l'histogramme et la résolution de la texture de l'image, comme l'indique la figure 9.

La figure 9 illustre la diminution du nombre de pics, représentant des ensembles de valeurs d'intensité d'air, sur l'histogramme produit par la modification itérative de la résolution de l'image par SCEI.

Cette modification est obtenue par augmentation de la largeur de l'échelle de balayage. Lors de cette phase, la diminution de la résolution provoquée par une augmentation de la largeur de l'échelle de lecture génère un nouvel histogramme. Chaque histogramme ainsi produit comporte un certain nombre de pics, chacun d'entre eux correspondant à un ensemble de densités d'air. La corrélation illustrée constitue une caractéristique essentielle de la démarche théorique adoptée.

3-2. RESULTATS DES TECHNIQUES DE CALCUL INFORMATIQUE

Des études préliminaires ont montré qu'un logiciel d'analyse d'images qui recherche automatiquement des images de TDM à la recherche de nodules pulmonaires peut être utilisé pour augmenter la sensibilité de la détection des petits nodules pulmonaires à un stage précoce, ce qui permet de les traiter plus efficacement [97, 98].

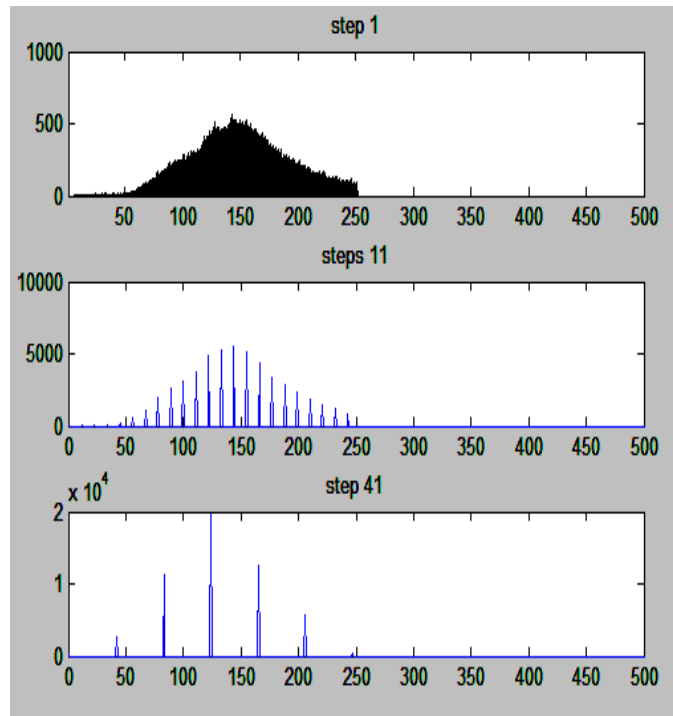


Figure 8-Histogrammes de la RI de l'image générée lors de la phase de SCEI, avec modification du processus de résolution menée lors de la phase de RIR.

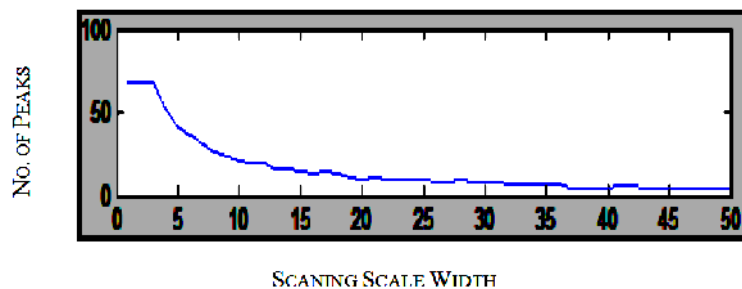


Figure 9-Illustration de la diminution du nombre de pics, représentant des ensembles de valeurs d'intensité d'air, sur l'histogramme produit par la modification itérative de la résolution de l'image lors de la phase de SCEI, par augmentation de la largeur d'échelle de balayage.

De tels systèmes peuvent être utilisés pour mesurer des nodules et guider le diagnostic [97, 99, 100]. Il convient de comprendre la relation existant entre la structure et la fonction [70-101] de l'arbre artériel pulmonaire normal [66-69] si l'on veut comprendre à la fois l'hémodynamique pulmonaire normale et les conséquences fonctionnelles du remodelage vasculaire accompagnant la maladie vasculaire pulmonaire. L'outil mis au point recherche l'asymétrie et les propriétés multi-fractales des voies respiratoires sur les images traitées. Les fractales présentent généralement des particularités d'auto-similarité d'une échelle à une autre. Ainsi, des images similaires, voire identiques, sont obtenues à différents niveaux d'agrandissement. L'application de la démarche d'analyse fractale pour compléter des ensembles de données de régions d'intérêt nous permettrait d'obtenir un coefficient fractal, qui reflète le degré d'affection de la structure globale du poumon.

La gravité de l'emphysème a été définie comme la proportion de la région pulmonaire affectée par l'emphysème (pourcentage de destruction emphysemateuse, PDE). Dans cette étude, le PDE a été défini comme la proportion de région de tissus pulmonaires sur chaque vue de TDM occupée par des pixels comprenant les premiers 5% de la RI extraite.

Les images de TDM ont été analysées à l'aide du logiciel mis au point. Pour chaque image, ce logiciel reconnaît automatiquement le cadre entourant la surface du poumon, les traces, les voies respiratoires, et génère des histogrammes des valeurs d'atténuation relatives à toutes les valeurs de pixels détectées dans la région du poumon occupée par des pixels. Puis, il calcule la proportion de pixels ayant des valeurs d'atténuation inférieures au seuil de densité (ZFA), considérés comme des zones d'emphysème. La répartition du PDE au sein de neuf différentes parties du poumon a été représentée sur un diagramme, indiquant la localisation sur le poumon (de crânienne à caudale) sur l'axe des abscisses et le PDE sur l'axe des ordonnées.

La variation de PDE entre les différentes parties du poumon est graphiquement représentée par des diagrammes (Figures 9-12). Chaque diagramme établi, présentant sur l'axe des abscisses le nombre de coupe sélectionnée et sur l'axe des ordonnées le PDE. Les PDE pour chaque poumon sont répartis le long d'une ligne droite, qui a été déterminée par la boîte à outils de MATLAB utilisant la méthode des moindres carrés.

Trois types de variation autour de cette ligne peuvent être simplement distingués. Pour effectuer une différenciation entre les différents types d'emphysème, nous avons admis que (1) une faible variation de PDE correspond à un emphysème homogène; (2) une variation élevée de PDE associée à une pente peu abrupte de la ligne de tendance correspond à un emphysème hétérogène intermédiaire et (3) une variation élevée de PDE associée à une pente abrupte de la ligne de tendance correspond à un emphysème hétérogène prédominant avec dominance du lobe supérieur ou du lobe inférieur. Ces diagrammes permettaient donc d'établir une différence entre emphysème hétérogène prédominant, hétérogène intermédiaire et homogène.

Selon les critères définis ci-dessus, 21 patients remplissaient les critères correspondant à la présence d'un emphysème bilatéral hétérogène prédominant, 4 patients présentaient les critères définissant la présence d'un emphysème bilatéral hétérogène intermédiaire et 16 patients présentaient les critères correspondant à la présence d'un emphysème bilatéral hétérogène.

Cette approche permet d'évaluer le pourcentage de destruction emphysémateuse. Ceci a permis d'avoir un modèle pour la classification informatique de l'hétérogénéité de l'emphysème correspondant aux trois types de répartition d'emphysème décrits dans la figure 14.

Parmi les 67 patients participants à cette étude, 26 présentaient des types d'emphysème différents entre le poumon droit et le poumon gauche (Tableau 1). Il s'agit-là d'un des résultats les plus importants obtenus grâce à l'outil mis au point, et s'appuyant sur une démarche d'analyse fractale.

Ceci prouve la force de cette technique, qui a permis d'identifier cet énorme pourcentage de patients pour qui des traitements différents ou une chirurgie de RVP seraient adaptés, même si les deux poumons étaient touchés. La méthode présentée peut donc faciliter la classification de l'hétérogénéité de l'emphysème et guider le choix vers le traitement le mieux adapté à la situation : processus de guérison par traitement ou CRVP.

TABLEAU 1
NOMBRE D'EMPHYSEMES DETECTES PAR TYPE
DANS POUMON DROIT (PD) ET POUMON GAUCHE (PG)

PG-EHP	PD-EHP	21
	PD-EHI	3
	PD-EH	3
PG-EHI	PD- EHP	3
	PD- EHI	4
	PD- EH	2
PG-EH	PD- EHP	7
	PD- EHI	8
	PD- EH	16
<ul style="list-style-type: none"> - Emphysème hétérogène prédominant (EHP) - Emphysème hétérogène intermédiaire (EHI) - Emphysème homogène (EH) 		

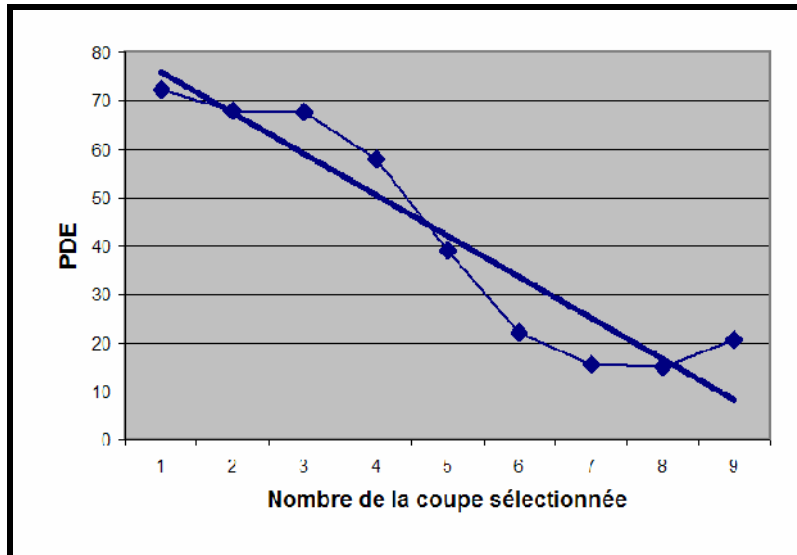


Figure 10-Emphysème hétérogène prédominant avec prédominance du lobe supérieur.

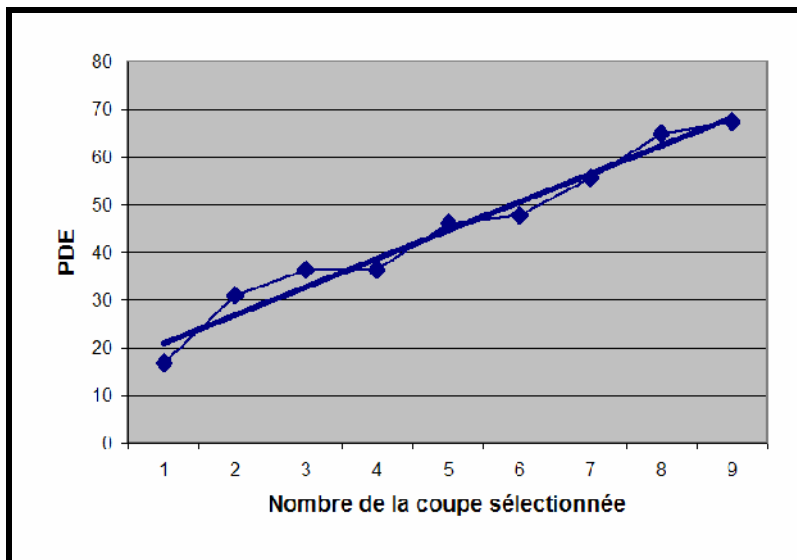


Figure 11-Emphysème hétérogène prédominant avec prédominance du lobe inférieur.

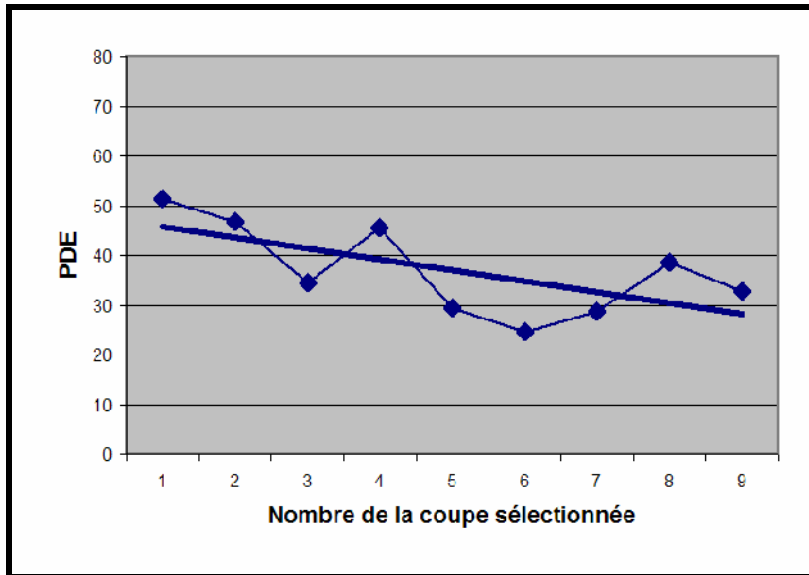


Figure 12-Emphysème hétérogène intermédiaire.

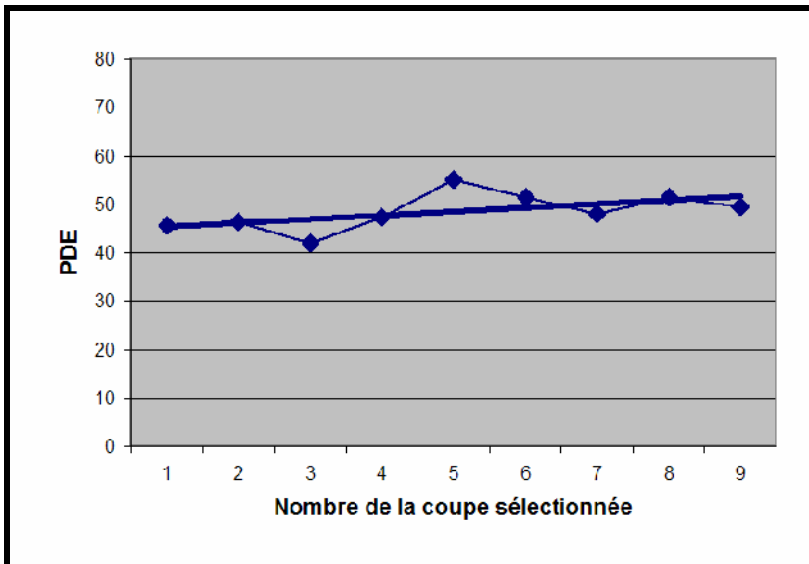


Figure 13-Emphysème homogène.

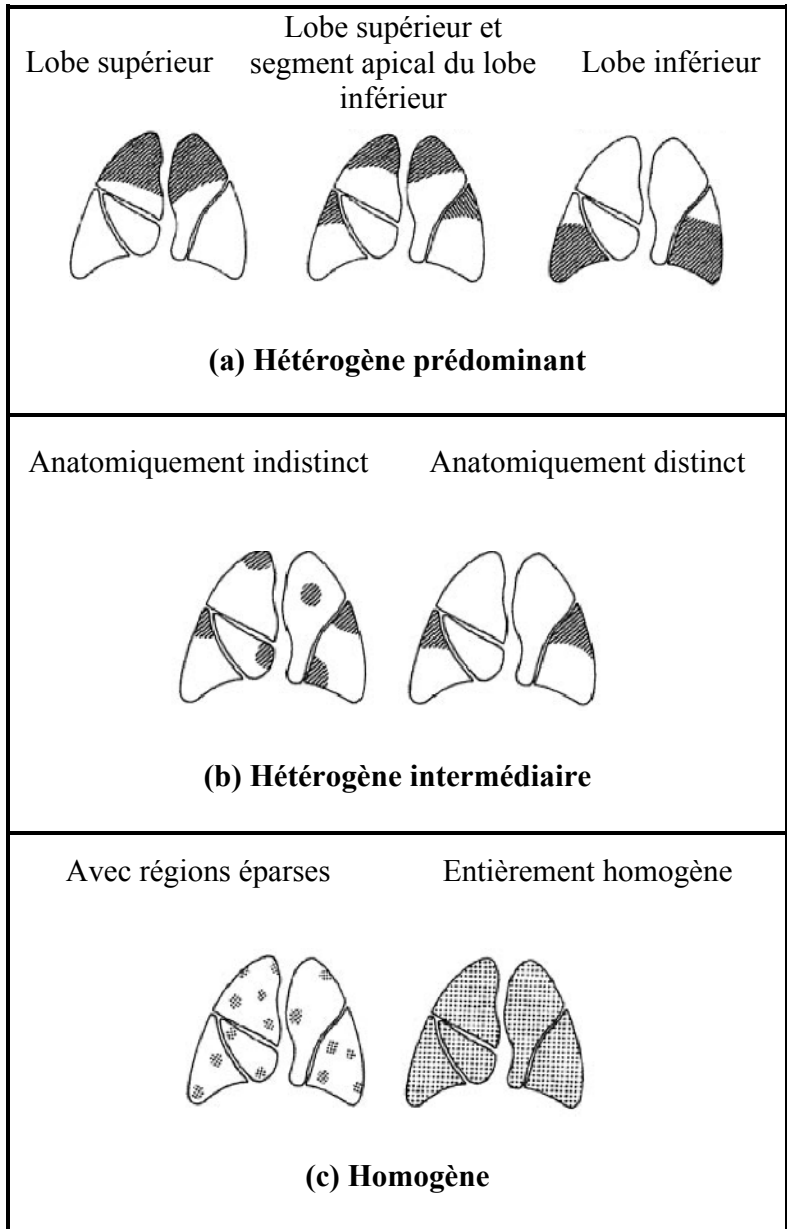


Figure 14- Hétérogène prédominant (a), Hétérogène intermédiaire (b), et Homogène (c) [43].

4- DISCUSSION

Les modifications du parenchyme pulmonaire sont pathognomoniques de l'emphysème et l'emphysème est généralement diagnostiqué de façon indirecte, sur la base d'un examen clinique, d'explorations de la fonction respiratoire (EFR) et d'une évaluation visuelle subjective des scanners des tomodensitogrammes.

Au cours des dernières années, on a remarqué un intérêt considérable pour les CRVP comme traitements palliatifs chez certains patients atteints d'emphysème pulmonaire grave. Austin a été le premier à soulever la question de la répartition hétérogène de l'emphysème pulmonaire dans un éditorial [102].

Si le principe de base du scanner n'a pas changé depuis son apparition en 1971, on doit noter que les évolutions technologiques ont été constantes et particulièrement importantes ces dix dernières années autour de la géométrie dite de troisième génération et du mode hélicoïdal. Ces progrès ont conduit à une amélioration des performances.

Tous ces progrès ont fait que la place de cette technique a été de plus en plus grande dans les explorations diagnostiques.

Le progrès technologique aura un impact considérable sur les applications cliniques par l'accélération des temps d'acquisition et l'augmentation des volumes explorés, et, dans ce cadre, cette étude présente un outil pratique qui profite de ce progrès technologique pour améliorer la puissance d'analyse des immenses données disponibles.

La présente étude aborde la possibilité d'appliquer une approche d'analyse non linéaire à la répartition de la densité de l'air au sein de l'arbre des voies respiratoires des poumons à un quelconque niveau des ramifications. L'approche d'analyse choisie s'approprie la structure géométrique des voies respiratoires des poumons.

Cette étude présente une nouvelle démarche de contrôle et de nouvelles techniques de traitement de l'image permettant de déterminer la structure fractale sous-jacente des voies respiratoires arborescentes dans le poumon.

Ce travail explore le puissant micro-niveau d'analyse de texture fractale utile au diagnostic et à l'interprétation des scintigraphies du poumon.

Le logiciel mis au point ne nécessite pas la présence d'autres programmes pour effectuer le lissage des courbes ou l'intégration non linéaire. Il s'agit d'un logiciel de taille relativement réduite, compatible avec le système d'exploitation Windows et qui peut facilement être utilisé par toute personne formée à sa pratique. Il peut également être traduit en langage C ou C++, ce qui permet de l'utiliser sur d'autres plateformes. Il peut être chargé sur tout type de système central de tomodensitométrie ou sur le système interne PACS system d'un hôpital.

Austin a posé la question suivante en 1999 : « Qu'est-ce que la répartition hétérogène de l'emphysème pulmonaire ? ». Dans le cadre de ce travail, une méthode de classification de l'hétérogénéité de l'emphysème a été mise au point, qui permet d'évaluer la gravité de l'emphysème avec précision et plus rapidement qu'avec les méthodes classiques. Un axe important de la recherche est la quantification des volumes pulmonaires et du pourcentage d'emphysème.

Un pourcentage important – 38,8% - des patients participants à cette étude présentaient des types d'emphysème différents entre le poumon droit et le poumon gauche, ce qui constitue un des résultats les plus importants obtenus grâce à l'outil mis au point en s'appuyant sur une démarche d'analyse fractale.

Au cours des dernières années, on a remarqué un intérêt considérable pour les CRVP comme traitements palliatifs chez certains patients atteints d'emphysème pulmonaire grave. La méthode présentée permet la classification de l'hétérogénéité de l'emphysème, ce qui facilite le choix du traitement le mieux adapté, qu'il s'agisse d'un traitement de guérison ou d'une CRVP.

Le logiciel utilisé pourrait être utile aux centres de recherche sur les affections pulmonaires, spécialisés dans l'étude des modifications de la gravité de la maladie, en particulier pendant les phases d'évaluation et de suivi de thérapies nouvelles ou actuelles.

5- PERSPECTIVES

Des avancées en matière de caractérisation mathématique des voies respiratoires du poumon devraient permettre d'améliorer l'efficacité de prescription des médicaments inhalés et de mieux comprendre les effets des polluants, de la fumée de tabac, de certaines activités industrielles et des maladies respiratoires.

Cette méthode de description de l'emphysème sur images de TDM s'appuie sur l'analyse fractale. Elle peut être utilisée pour la classification à but chirurgical de l'emphysème dans les catégories suivantes : emphysème hétérogène prédominant, hétérogène intermédiaire et homogène.

Cette étude démontre également que cette technique peut être utilisée pour analyser l'emphysème dans le poumon droit et dans le poumon gauche, ainsi que dans le lobe supérieur et le lobe inférieur séparément.

6- ENGLISH SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a group of lung diseases in which airflow is blocked, making it increasingly difficult to breath.

Emphysema and chronic bronchitis are the two main conditions comprising COPD, but COPD may also result from damage caused by chronic asthmatic bronchitis. Pulmonary emphysema is a lung disease characterized by the abnormal enlargement of air spaces distal to the terminal, non respiratory bronchiole, accompanied by destructive changes to the alveolar walls. These changes to the lung parenchyma are pathognomonic for emphysema.

Chronic bronchitis is characterized by excess sputum production, leading to a chronic cough and air flow obstruction. In all these conditions, damage to the airways eventually interferes with gaseous exchange in the lungs.

Emphysema is routinely diagnosed indirectly, on the basis of clinical examination, pulmonary function tests (PFT) and subjective visual evaluation of CT scans. These tests are of limited value for the assessment of mild to moderate emphysema.

The presented study discusses the possibility of applying a non-linear analysis approach on air density distribution within the lung airway tree at any level of branching. Computed tomography (CT) source images of the lung are processed in two phases, to produce a fractal coefficient of the air density distribution.

In the first phase, raw pixel values from source images corresponding to all possible air densities are processed by a software tool, developed in order to, construct a product image. This is achieved by cascading elimination of unwanted elements (CEUE): a preprocessing step in the analysis of the source image. This identifies air density values within the airways tree, whilst eliminating all non-air-density values.

The second phase involves iterative resolution diminution (IRD). Each decrease in resolution results in a new resultant histogram. A resultant histogram consists of a number of peaks, each of which corresponds to a cluster of air densities.

A curve of each decrease in resolution against the number of peaks obtained at the resolution concerned is plotted. This makes it possible to calculate fractal dimension from the slope of the regression line on log-log power law plots.

7- BIBLIOGRAPHIE

- [1] Uppaluri R, Mitsa T, Sonka M, Hoffman EA, McLennan G. (1997) Quantification of Pulmonary Emphysema from Lung Computed Tomography Images. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156: 248–254.
- [2] American Thoracic Society. (1962) Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema: a statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 85: 762–768.
- [3] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. (2007) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176: 532–55.
- [4] Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. (2000) Economic burden of COPD. *Chest* 117(Suppl 2): 5S–9S.
- [5] PeñaVS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernandez-Fau L. (2000) Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 118: 981–989.
- [6] Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Luis Viejo JL, Masa JF, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Fernandez-Fau L, Sobradillo V. (2005) Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study: focus on previous diagnosis and never smokers. *Respir. Med.* 99: 985–995.
- [7] Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, Vestbo J. (2002) Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur. Respir. J.* 20: 799–805.
- [8] Mannino DM, Braman S. The Epidemiology and Economics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2007) *Proc. Am. Thorac. Soc.* 4: 502–506.

- [9] Tawhai MH, Hunter P, Tschirren J, Reinhardt J, McLennan G, Hoffman EA. (2004) CT-based geometry analysis and finite element models of the human and ovine bronchial tree. *J. Appl. Physiol.* 97: 2310-2321.
- [10] Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. (2005). General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 26: 153–161.
- [11] Friedland GW, Thurber BD. (1996) The birth of CT. *Am. J. Respir.* 167: 1365-1370.
- [12] *Annuaire de la Cancérologie/Radiothérapie et des Imageries Médicales en France (ACRIM) (1998)*, Ed. A. Laugier, Paris, 17ème édition.
- [13] Zeman RK, Fox SH, Silverman PM, et al. (1993) Helical (spiral) CT of the abdomen. *Am. J. Respir.* 160: 719-725.
- [14] Brooks RA. (1977) A quantitative theory of the Hounsfield unit and its application to dual energy scanning. *J. Comput. Ass. Tom.* 1: 487-493.
- [15] Crawley EO. (1990) In vivo tissue characterization using quantitative computed tomography: a review. *J. Med. Engin. Tech.* 14: 233-242.
- [16] Bautz W, Strotzer M, Lenz M, et al. (1991) Preoperative evaluation of the vessels of the upper abdomen with spiral CT: comparison with conventional CT and arterial DSA. *Radiology* 181: 261.
- [17] Kalender WA, Rienmüller R, Seissler W, et al. (1990) Spirometric gating for measuring pulmonary parenchymal density by quantitative computed tomography. *Radiology* 175: 265-268.
- [18] Rubin GD, Beaulieu CF, Argiro V, et al. (1996) Perspective volume rendering of CT and MR images: applications for endoscopic imaging. *Radiology* 199: 321-330.
- [19] Fox SH, Tanenbaum LN, Ackelsberg S, et al. (1998) Future directions in CT technology. *Neuroimaging Clinics of North America* 8: 497-513.

- [20] Sayers BM. (1973) Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16: 17-32.
- [21] Goldberger AL. (1996) Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 347: 1312-1314.
- [22] Valarmathi ML, Anbumani K. (2006) Non Iterative Fast Fractal Codec Using Local Fractal Dimension. *GVIP J.* 6 (3).
- [23] Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. (1995) Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5: 82-87.
- [24] Yamamoto Y, Hughson RL. (1991) Coarse-graining spectral analysis: new method for studying heart rate variability. *J. Appl. Physiol.* 71: 1143-1150.
- [25] Pincus SM, Goldberger AL. (1994) Physiologic time-series analysis: what does regularity quantify? *Am. J. Physiol.* 226: H1643-H1656.
- [26] Iyengar N, Peng CK, Morin R, Goldberger AL, Lipsitz LA. (1996) Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am. J. Physiol.* 271: R1078-R1084.
- [27] Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum SH. (1993) Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology* 78: 683-692.
- [28] Goldberger AL, West BJ. (1987) Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann. New York Acad. Sci.* 504: 155-212.
- [29] Babyloyantz A, Destexhe A. (1988) Is the normal heart a periodic oscillator? *Biol. Cybern.* 58: 203-211.
- [30] Lewis M, Rees DC. (1985) Fractal surfaces of proteins. *Science* 230: 1163-1165.
- [31] Wagner GC, Colvin JT, Allen JP, Stapleton HJ. (1985) Fractal models of protein structure, dynamics and magnetic relaxation. *J. Am. Chem. Soc.* 107: 5589-5594.
- [32] Takahashi M. (1989) A fractal model of chromosomes and chromosomal DNA replication. *J. Theor. Biol.* 141: 117-136.

- [33] Xu J, Chao Y, Chen R. (1994) Fractal geometry study of DNA binding proteins. *J. Theor. Biol.* 171: 239-249.
- [34] Smith TG, Marks WB, Lange GD, Sheriff WH, Neale EA. (1989) A fractal analysis of cell images. *J. Neurosci. Meth.* 27: 173-180.
- [35] Liebovitch LS. (1998) *Fractals and Chaos Simplified for the Life Sciences*. Oxford University Press, New York.
- [36] Zeide B, Gresham CA (1991) Fractal dimensions of tree crowns in three loblolly pine plantations of coastal South Carolina. *Can. J. For. Res.* 21: 1208-1212.
- [37] Tawhai MH, Hunter PJ. (2001) Multibreath washout analysis: modelling the influence of conducting airway asymmetry. *Respir. Physiol.* 127: 249–258.
- [38] Kitaoka H, Takaki J, Suki B. (1999) A three-dimensional model of the human airway tree. *J. Appl. Physiol.* 87: 2207–2217.
- [39] Schlesinger RB, McFadden LA. (1981) Comparative morphometry of the upper bronchial tree in six mammalian species. *Anat. Rec.* 199: 99–108.
- [40] Prem M, Kalra K, Kumar N. (2009) Tsallis Entropy based Microcalcification Segmentation. *ICGST-GVIP J.* 9 (I).
- [41] Kenkel NC, Walker DJ. (1993) Fractals and ecology. *Abst. Bot.* 17: 53-70.
- [42] Loehle C, Bai-Lian L. (1996) Statistical properties of ecological and geologic fractals. *Ecol. Modeling* 85: 271-284.
- [43] Weibel ER. (1963) *Morphometry of the Human Lung*. Springer-Verlag, Berlin.
- [44] Brown MS, Shah SK, Pais RC, Lee Y-Z, McNitt-Gray MF, Goldin JG, Cardenas AF, Aberle DR. (2005) Database Design and Implementation for Quantitative Image Analysis Research. *IEEE Trans. Inform. Tech. Biomed.* 9 (1).
- [45] Henschke CI, McCauley DI, Yankelovitz DF, et al. (1999) Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354: 99–105.

- [46] Muller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. (1988) Density mask: an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 94: 782–787.
- [47] Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, Yachkova YD, Pare PD, Sciurba FC, Hogg JC. (1995) The measurement of lung expansion with computed tomography and comparison with quantitative histology. *J. Appl. Physiol.* 79: 1525–1530.
- [48] Ye Z. (2009) Objective Assessment of Nonlinear Segmentation Approaches to Gray Level, Underwater Images. *ICGST-GVIP J.* 9 (II).
- [49] Brown MS, Goldin JG, Suh RD, McNitt-Gray MF, Sayre JW, Aberle DR. (2003) Automatic detection of lung micronodules in high resolution CT images-preliminary experience. *Radiology* 226: 256–262.
- [50] Mao JT, Goldin JG, Dermand J, Ibrahim G, Brown MS, Emerick A, McNitt-Gray MF, Gjertson DW, Estrada F, Tashkin DP, Roth MD. (2002) A pilot study of all-trans-retinoic acid for the treatment of human emphysema. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 165: 718–723.
- [51] Qing AC, Xiao B, Yao D, Xi C, Ye N. (2005) A Fractal-based Feature Extraction Method for The Target Recognition of Infrared Image. *GVIP 05 Conference*, 19-21 December, CICC, Cairo, Egypt.
- [52] Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T, Murakami J, Araki A, Nishitani H, Ishida T, Yasumoto K, Shigematsu N. (1990) The diagnosis of mild emphysema—correlation of computed tomography and pathology scores. *Am. Rev. Respir. Dis.* 141: 169–178.
- [53] Dillon TJ, Walsh RL, Scicchitano R, Eckert B, Cleary EG, McLennan G. (1992) Plasma elastin derived peptide levels in normal adults, children and emphysematous subjects: physiological and CT scan correlates. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146: 1143–1148.
- [54] Zhao Y, Lieber BB. (1994) Steady inspiratory flow in a model symmetric bifurcation. *ASME J. Biomech. Eng.* 116: 488-496.

- [55] Sakai N, Mishima M, Nishimura K, Itoh H, Kuno K. (1994) An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest* 106: 1319–1325.
- [56] Kinsella M, Müller NL, Abboud RT, Morrison NJ, Dy-Buncio A. (1990) Quantitation of emphysema by computed tomography using a “density mask” program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 97: 315–321.
- [57] Archer DC, Coblenz CL, deKemp RA, Nahmias C, and Norman G. (1993) Automated in vivo quantification of emphysema. *Radiology* 188: 835–838.
- [58] Knudson RJ, Standen JR, Kaltenborn WT, Knudson DE, Rehm K, Habib MP, Newell JD. (1991) Expiratory computed tomography for assessment of suspected pulmonary emphysema. *Chest* 99: 1357–1366.
- [59] Celli BR, MacNee W, and committee members (2004) Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 23: 932–946.
- [60] Celli B, Halbert R, Isonaka S, Schau B. (2003) Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur. Respir. J.* 22: 268–273.
- [61] Lorimer ND, Haight RG, Leary RA. (1994) The fractal forest: fractal geometry and applications in forest science. U.S. Department of Agriculture, Forest Service. NorthCentral Forest Experimental Station, General Technical Report NC-170. 43 pages.
- [62] Cumming G, Harding LK, Horsfield K, Prowse K, Singal SS, Woldenberg MJ. (1970) Morphological aspects of the pulmonary circulation and of the airway. In fluid dynamics of blood circulation and respiratory flow. Neuilly-sur-Seine: North Atlantic Treaty Organization (AGARD Conf. Proc. No. 65), pp. 230–237.
- [63] Horsfield K. (1978) Morphometry of the small pulmonary arteries in man. *Circ. Res.* 42: 593–597.

- [64] Huang W, Yen RT, McLaurine M, Bledsoe G. (1996) Morphometry of the human pulmonary vasculature. *J. Appl. Physiol.* 81: 2123–2133.
- [65] Singhal S, Henderson R, Horsfield K, Harding K, Cumming G. (1973) Morphometry of the human pulmonary arterial tree. *Circ. Res.* 33: 190–197.
- [66] Bennett SH. (1994) Modeling methodology for vascular input impedance determination and interpretation. *J. Appl. Physiol.* 76: 455–484.
- [67] Bennett SH, Goetzman BW, Milstein JM, Pannu JS. (1996) Role of arterial design on pulse wave reflection in a fractal pulmonary network. *J. Appl. Physiol.* 80: 1033–1056.
- [68] Dawson CA, Krenz GS, Karau KL, Haworth ST, Hanger CC, Linehan JH. (1999) Structure–function relationships in the pulmonary arterial tree. *J. Appl. Physiol.* 86: 569–583.
- [69] Haworth ST, Linehan JH, Bronikowski TA, Dawson CA. (1991) A hemodynamic model representation of the dog lung. *J. Appl. Physiol.* 70: 15–26.
- [70] Krenz GS, Lin J, Dawson CA, Linehan JH. (1994) Impact of parallel heterogeneity on a continuum model of the pulmonary arterial tree. *J. Appl. Physiol.* 77: 660–670.
- [71] Levine GL, Goetzman WB, Milstein JM, Bennett SH. (1994) Irreversibility of birth-related changes in the pulmonary circulation. *Pediatr. Pulmonol.* 18: 368–373.
- [72] Hislop A, Haworth SG, (1989) Airway size and structure in the normal fetal and infant lung and the effect of premature delivery and artificial ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 140: 1717–1726.
- [73] Hislop A, Muir DC, Jacobson M, Simon G, Reid L. (1972) Postnatal growth and function of pre-acinar airways. *Thorax* 27: 265–274.
- [74] Hislop A, Reid L. (1972) Intra-pulmonary arterial development during fetal life-branching pattern and structure. *J. Anat.* 113: 35–48.

- [75] Hislop A, Reid L. (1973a) Pulmonary arterial development during childhood. Branching pattern and structure. *Thorax* 28: 129–135.
- [76] Hislop A, Reid L. (1973b) The similarity of the pulmonary artery branching system in siblings. *Forensic Sci.* 2: 37–52.
- [77] Hislop A, Wigglesworth JS, Desai R. (1986) Alveolar development in the human fetus and infant. *Early Hum. Dev.* 13: 1–11.
- [78] Zeltner TB, Caduff JH, Gehr P, Pfenninger J, Burri PH. (1987) The postnatal development and growth of the human lung. I. Morphometry. *Respir. Physiol.* 67: 247–267.
- [79] Frey U, et al. (2004) Branching properties of the pulmonary arterial tree during preand postnatal development. *Resp. Physiol. Neurobiol.* 139: 179–189.
- [80] Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. (1990) Chaos and fractals in human physiology. *Sci. Am.* 262: 42-49.
- [81] Bassingthwaighte JB, Liebovitch LS, West BJ. (1994) *Fractal Physiology*. New York/Oxford University Press.
- [82] Boulet L-P, Bélanger M, Carrier G. (1995) Airway responsiveness and bronchial-wall thickness in asthma with or without fixed airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152: 865–871.
- [83] Nishimura K, Murata K, Yamagishi M, Itoh H, Ikeda A, Tsukino M, Koyama H, Sakai N, Mishima M, Izumi T. (1998) Comparison of different computed tomography scanning methods for quantifying emphysema. *J. Thoracic Imaging* 13: 193–198.
- [84] Nakano Y, Sakai H, Muro S, Hirai H, Oku Y, Nishimura K, Mishima M. (1999) Comparison of low attenuation areas on CT between inner and outer segments of the lung in COPD patients: incidence and contribution to lung function. *Thorax* 54: 384–389.
- [85] Hoffman EA, McLennan G. (1997) Assessment of the pulmonary structure-function relationship and clinical outcomes measures: quantitative volumetric CT of the lung. *Acad. Radiol.* 4: 758–776.

- [86] Hoffman EA, Reinhardt JM, Sonka M, Simon BA, Guo J, Saba O, Chon D, Samrah S, Shikata H, Tschirren J, Palagyi K, Beck KC, McLennan G. (2003) Characterization of the interstitial lung diseases via density-based and texture-based analysis of computed tomography images of lung structure and function. *Acad. Radiol.* 10: 1104–1118.
- [87] Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault J-C. (1995) Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152: 653–657.
- [88] Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, Yernault J-C. (1996) Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154: 187–192.
- [89] Horsfield K, Dart G, Olson DE, Filley GF, Cumming G. (1971) Models of the human bronchial tree. *J. Appl. Physiol.* 31: 207-217.
- [90] Polak AG, Lutchen KR. (2003) Computational model for forced expiration from asymmetric normal lungs. *Ann. Biomed. Eng.* 31: 891–907.
- [91] Weder W, Thurnheer R, Stammberger U, et al. (1997) Radiologic emphysema morphology is associated with outcome after surgical lung volume reduction. *Ann. Thorac. Surg.* 64: 313–320.
- [92] Nowak N, Kakade PP, Annapragada AV. (2003) Computational fluid dynamics simulation of airflow and aerosol deposition in human lungs. *Ann. Biomed. Eng.* 31: 374-390.
- [93] Sera T, Fujioka H, Yokota H, Makinouchi A, Himeno R, Schroter RC, Tanishita K. (2003) Threedimensional visualization and morphometry of small airways from microfocal X-ray computed tomography. *J. Biomechanics* 36: 1587-1594.
- [94] Hausdorff JM, Peng CK, Ladin Z, Wei JY, Goldberger AL. (1995) Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait. *J. Appl. Physiol.* 78: 349-358.

- [95] Goldberger AL, Kobalter K, Bhargava V. (1986) 1/f-like scaling in normal neutrophil dynamics: Implications for hematologic monitoring. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 33: 874-876.
- [96] Mandelbrot BB, Ness JV. (1968) Fractional Brownian Motion, fractional noises and applications. *SIAW Rev.* 10: 78-79.
- [97] Sone S, Takashima S, Li F, et al. (1998) Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351: 1242–1245.
- [98] McNitt-Gray MF, Hart EM, Wyckoff N, Sayre JW, Goldin J, Aberle DR. (1999) A pattern classification approach to characterizing solitary pulmonary nodules imaged on high resolution CT: Preliminary results. *Med. Phys.* 26: 880–888.
- [99] Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Muller NL, Sherrick A, Yamashita K, Naidich DP, Patz EF, Hartman TE, Muhm JR, Weaver AL. (2000) Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 214: 73–80.
- [100] Marsh DJ, Osborn JL, Cowley AW. (1990) 1/f fluctuations in arterial pressure and regulation of renal blood flow in dogs. *Am. J. Physiol.* 258: F1394-1400.
- [101] Elliot FM, Reid L. (1965) Some new facts about the pulmonary artery and its branching pattern. *Clin. Radiol.* 16: 193–198.
- [102] Austin JH. (1999) Pulmonary emphysema: imaging assessment of lung volume reduction surgery. *Radiology* 212: 1–3.