

Classification floue généralisée : Application à la quantification de la stéatose hépatique sur des images histologiques couleurs.

Vincent ROULLIER^{1,3}, Christine CAVARO-MÉNARD¹, Guillaume CALMON³, Christophe AUBÉ²

¹LISA UPRES EA-4014

62 Avenue Notre Dame du Lac, 49000 Angers, France

²CHU Angers, Service de Radiologie

4, Rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9, France

³GE Healthcare

283, Rue de la Minière, 78530 Buc, France

vincent.roullier@etud.univ-angers.fr, christine.menard@univ-angers.fr,
guillaume.calmon@med.ge.com, christophe.aube@chu-angers.fr

Résumé – L’obésité et le surpoids sont des pathologies en forte progression dans nos pays occidentaux, avec les complications qui en découlent telles que les pathologies cardiaques, le diabète . . . L’accumulation de graisse dans le foie (ou stéatose hépatique) s’estime par l’intermédiaire d’un pourcentage d’hépatocytes stéatosiques (contenant de la graisse) mesuré visuellement sur une biopsie hépatique. Cette évaluation subjective est sujette aux variations inter- et intra-experts. Nous proposons dans cet article une méthode automatique pour estimer l’aire de stéatose hépatique présente sur les images couleurs de biopsie hépatique. Cette méthode est fondée sur un algorithme de classification floue permettant de regrouper les pixels entre eux en fonction de leur intensité. Seules les régions préalablement classées de forme circulaire et de texture homogène (caractéristiques des vacuoles de stéatose) sont conservées pour la quantification de la stéatose hépatique.

Abstract – Obesity and overweighted are fast growing diseases in our western countries, with the complications related as cardiac diseases, diabetes, . . . The fat accumulation in liver (hepatitis steatosis) is estimated by a percentage of hepatocyte with steatosis (with fat), visually measured on hepatitis biopsy. This subjective evaluation is prone to inter- and intra-expert variabilities. We proposed in this article an automatic method to estimate the surface of hepatitis steatosis in hepatitis biopsy color images. This method is based on a fuzzy classification algorithm that allows to group together pixels according to their intensity. Then we kept only clustered regions of circular shape and homogeneous texture (characteristic of vacuole of steatosis).

1 Introduction

L’obésité et le surpoids sont des pathologies en forte progression dans nos sociétés sédentaires. Or l’accumulation de graisse augmente fortement le risque de développer une stéatose hépatique¹, pathologie qui peut rapidement évoluer vers une fibrose voir une cirrhose et ses complications (pathologie cardiaque, diabète, . . .). En routine clinique, la mesure du degré de stéatose se fait visuellement par un expert qui estime le pourcentage d’hépatocytes contenant de la graisse par rapport aux hépatocytes ne contenant pas de graisse [1]. Une graduation de la stéatose est alors effectuée selon cinq degrés : degré 0, pas de stéatose, degré 1 jusqu’à 10%, degré 2, de 10 à 30%, degré 3, de 30 à 50% et degré 4 >50% (cette stadification est celle utilisée par notre expert).

Peu de méthodes existent dans la littérature permettant de quantifier la stéatose hépatique. Ces méthodes

sont semi-quantitatives et demandent l’intervention d’un expert, entraînant une variabilité inter- et intra-opérateur. Dans [2], les auteurs réalisent une étude morphométrique manuelle pour estimer le degré de stéatose hépatique. Dans [3], les auteurs étudient la forme et la taille des vacuoles de stéatose afin de mettre en relation ces informations avec la fibrose hépatique des patients. Dans ces deux articles, les méthodes subjectives proposées ne fournissent pas une surface de stéatose mais un pourcentage d’hépatocytes stéatosiques. Les auteurs de [4] présentent une méthode de quantification de la surface de stéatose sur une lame histologique en utilisant plusieurs seuillage manuels. Les résultats de cette étude montrent que même trois experts confirmés peuvent fournir des résultats différents (une différence pouvant atteindre 37%) en évaluant l’aire de stéatose d’une biopsie hépatique. L’algorithme informatique quant à lui surestime la stéatose car il prend en compte certaines régions d’intensité similaire à celle de la stéatose mais de forme et de texture incompatibles à celles d’une vacuoles de stéatosiques.

Dans cette article, nous proposons de pallier au manque

¹Augmentation de la quantité de lipides normalement présente au sein des hépatocytes (représentant 5% du poids total du foie). Il s’agit dans la plupart des cas d’une accumulation de triglycérides.

de précision et à la variabilité inter- et intra-expert des méthodes semi-quantitatives par une méthode automatique, robuste et fiable.

2 Matériel et Méthode

2.1 Matériel

Les images traitées pour quantifier la stéatose hépatique sont des images couleurs de biopsies hépatiques colorée à l'hémateine-phloxine-safran. Cette coloration teinte les tissus sains en un dégradé de rouge et les vacuoles de stéatose restent blanches. Les images sont acquises avec un microscope électronique et un grossissement X400. Pour la quantification de la stéatose, nous devons seulement tenir compte des vacuoles contenant du triglycéride et caractérisées par une texture homogène proche du blanc et une forme circulaire. Les veines apparaissent également de couleur blanche, mais leur forme est rarement circulaire et leur texture interne est hétérogène.

2.2 Méthode

2.2.1 Espace Colorimétrique

Comme nous pouvons le remarquer sur la figure 1-a), il apparaît une ombre circulaire sur l'image générée par la lentille du microscope électronique.

Il existe deux approches dans la littérature permettant de traiter les images présentant des inhomogénéités d'intensité. La première approche est d'appliquer l'algorithme de correction d'intensité avant de procéder au traitement proprement dit. Cette approche a le mérite d'être flexible, car, une fois la correction effectuée, nous pouvons complètement ignorer les inhomogénéités d'intensité dans les prochains traitements. Sur les images IRM, Dawant et al [5] sélectionnent manuellement des points de référence permettant de guider une correction utilisant un lissage d'intensité fondé sur les B-splines. Une autre méthode [6] est d'appliquer un filtre homomorphique permettant de supprimer l'effet multiplicatif des inhomogénéités d'intensité.

La seconde approche propose de segmenter les images avec leurs inhomogénéités en compensant les inhomogénéités dans le processus de segmentation. Certains algorithmes de segmentation fondés sur les champs de Markov [7, 8, 9] ou d'algorithme EM [10] modélisent les inhomogénéités d'intensité comme une carte *biais* de l'image logarithmique et corrigent ces inhomogénéités par cette carte.

Dans notre étude, nous décidons d'utiliser la première approche car notre algorithme doit être indépendant du système d'acquisition des images. En outre, les microscopes électroniques provoquent des effets d'ombrage sur les bords des images alors que les systèmes d'acquisition comme le scanner 3D évitent ce genre d'artéfact. Afin d'éliminer ces inhomogénéités d'intensité, nous convertissons l'image RGB (espace colorimétrique standard) dans l'espace TSV (Teinte, Saturation, Valeur) (figure 1-b,c,d). En étudiant séparément chaque composante de l'espace TSV, nous remarquons que l'image Valeur (figure 1-d) révèle des pertes d'intensités sur le bord de l'image. Sur

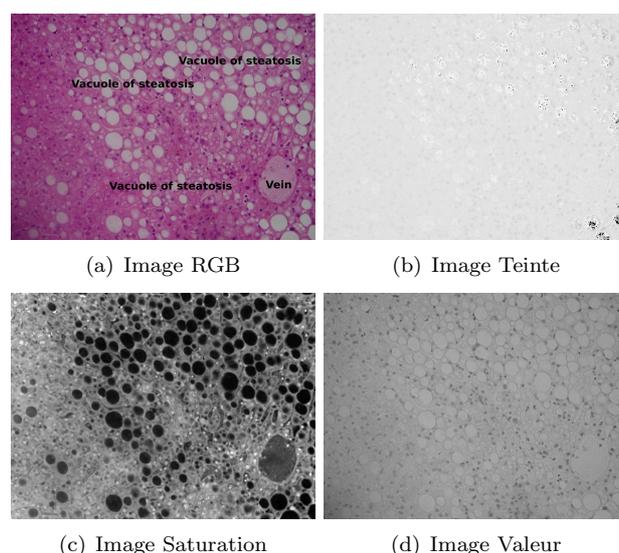


FIG. 1 – a) Image originale sur laquelle nous pouvons remarquer la présence de vacuoles de stéatose et d'une veine. Respectivement les images Teinte b), Saturation c) et Valeur d) après la conversion de l'espace RGB vers l'espace TSV

l'image Teinte (figure 1-b), l'information est pauvre pour pouvoir être utile pour l'extraction des vacuoles de stéatose. L'image Saturation (1-c) ne présente pas de perte d'intensité circulaire et fournit plus d'information que les images Valeur et Teinte. La méthode de segmentation sera donc appliquée sur l'image Saturation.

2.2.2 Classification floue

Le but de la classification est de partitionner une famille de données en classes disjointes. L'algorithme de référence pour résoudre ce problème est présenté par Bezdek [11] et est nommé *C-Moyennes Floues* (Fuzzy c-Mean (FcM)). La classification floue est fondée sur la définition d'une fonction objective qui attribue une qualité à chaque arrangement de classe. Cette qualité est fondée sur la distance entre les données et le prototype de la classe (i.e. le centroïde). L'objectif du problème de classification est de créer, à partir d'un ensemble de données initiales, une partition qui souligne la structure de l'ensemble des données. Le problème de classification consiste à minimiser une fonction objective $J(U, V; Y)$ avec :

- $Y = y_1, y_2, \dots, y_n$ l'ensemble des données à partitionner. Chaque $y_{i=1..n}$ est défini comme un vecteur de dimension p , $y_i = (y_{i_1}, \dots, y_{i_p})$.
- c est le nombre de classes souhaitées.
- $U = (u_{ik})$ une matrice $c \times n$ où u_{ik} est la mesure d'appartenance du point y_k à la classe i (dans notre étude, nous utilisons la distance classique, i.e. la distance Euclidienne).
- $V = v_1, v_2, \dots, v_c$ les c prototypes résultant de l'algorithme de classification.

Deux approches sont possibles dans les processus de classification floue donnant lieu à deux familles de fonctions objectives. La partition floue probabiliste considère que pour chaque point, la somme des mesures d'appartenance pour toutes les classes vaut 1. La partition floue possi-

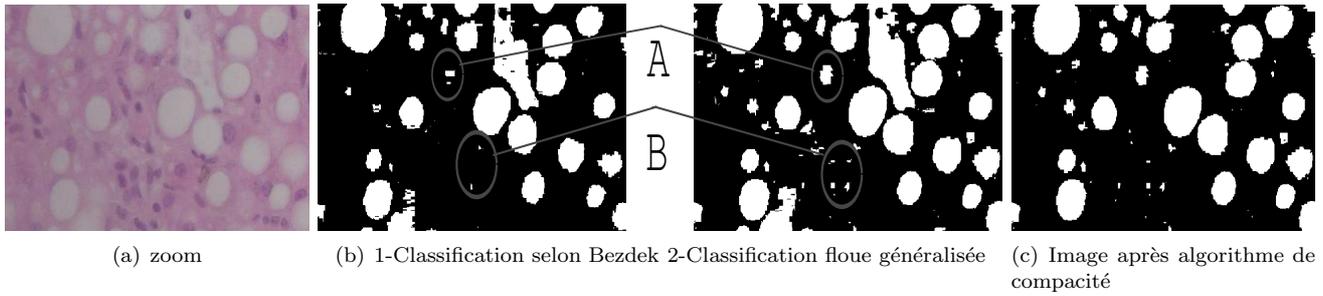


FIG. 2 – Figure a) représente un agrandissement d’une biopsie hépatique. Figure b) est le résultat de la classification classique de Bezdek (1) et de la classification floue généralisée (2). Nous remarquons deux erreurs de détection sur les résultats obtenus par le FcM. Premièrement (A) est une *détection incomplète* causée par le flou (la région sera rejetée par l’algorithme de compacité). Deuxièmement (B) est une *détection manquée* car l’algorithme FcM ne détecte pas les micro vacuoles de stéatose. Figure c) représente le résultat obtenu après l’algorithme de compacité appliqué sur la classification FGcM. Les régions irrégulières ont été éliminées.

biliste proposée par [12] permet de réduire l’influence des points éloignés des centroïdes en relaxant cette contrainte.

La fonction objective généralisée proposée par M. Ménard [13] inclue l’information de Tsallis [14] qui permet de prendre en compte des points encore plus éloignés des prototypes et d’espacer davantage les centroïdes par rapport à la fonction objective proposée par Bezdek. La fonction objective généralisée permet de détecter les micro vacuoles et les vacuoles floues de stéatose comme illustré sur la figure 2-c).

La fonction objective probabiliste généralisée que nous devons minimiser est la suivante (équation. 1) :

$$J(U, V; Y) = \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik}^m d^2(y_k, v_i) + \frac{1}{\lambda(m-1)} \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik}^m - \frac{1}{\lambda} \sum_{k=1}^n \gamma_k \left(\sum_{i=1}^c u_{ik} - 1 \right) \quad (1)$$

avec m , le coefficient de flou, $m \in]1, +\infty[$. Le premier terme est le terme des moindres carrés, présent également dans la fonction objective de Bezdek [11]. Le second terme permet d’inclure l’entropie de Tsallis lorsque $\sum_{i=1}^c u_{ik} = 1$.

Le processus de minimisation de l’équation 1 nous fournit la fonction de mise à jour des mesures d’appartenance (équation 2) :

$$u_{ik} = \frac{1}{Z_m} [1 + \lambda(m-1)d^2(y_k, v_i)]^{-\frac{1}{m-1}} \quad (2)$$

où $Z_m = \sum_{j=1}^c [1 + \lambda(m-1)d^2(y_k, v_j)]^{-\frac{1}{m-1}}$, terme permettant la normalisation. La fonction de mise à jour du prototype s’écrit alors (équation 3) :

$$v_i = \frac{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m y_k}{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m} \quad (3)$$

Dans notre algorithme, nous utilisons successivement l’approche probabiliste suivie de l’approche possibiliste. Nous utilisons tout d’abord l’algorithme probabiliste initialisé aléatoirement et qui permet d’orienter les résultats vers la valeur *VRAI* des centroïdes. Ensuite, nous utilisons l’approche possibiliste initialisée par les résultats précédents,

pour approcher plus précisément la valeur *VRAI* des centroïdes.

2.2.3 Extraction des vacuoles de stéatose

Pour ne détecter que les vacuoles de stéatoses (caractérisée par une texture homogène et une forme circulaire), nous mesurons la compacité et l’homogénéité texturale des régions préalablement détectées par la classification.

La mesure de compacité utilisée dans notre étude est la suivante (équation 4) :

$$M = \frac{4\pi A}{P^2} \quad (4)$$

où A est l’aire de la région et P est le périmètre de la région. Cette mesure compare l’aire de la région avec l’aire maximale de la région circulaire englobante. Cette mesure est comprise entre 0 et 1, avec le cercle qui reçoit un score de 1. Pour déterminer si un objet est rond à partir de la mesure de compacité, nous utilisons un seuil de 0.6. La figure 3 présente les résultats de la mesure de compacité sur des régions détectées par l’algorithme de classification. Nous pouvons remarquer que les structures, même légèrement irrégulières (Figure 3-a, b), sont encore conservées. Alors que les régions allongées (Figure 3-c) sont éliminées par seuillage de la mesure de compacité.

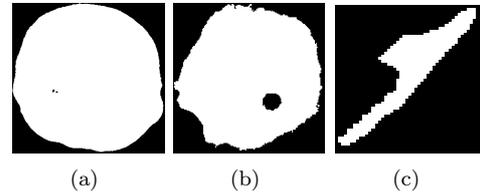


FIG. 3 – Cette figure présente différentes régions obtenues après classification. Nous calculons la mesure de compacité sur chacune d’elles : a) $M = 0.856$, b) $M = 0.657$ et c) $M = 0.278$ (la région c sera donc rejetée).

Des veines peuvent également apparaître sur les images et présenter une forme circulaire avec une intensité proche du blanc. Mais la texture est alors inhomogène. Afin d’éliminer des veines, nous calculons l’écart-type de la texture de la région concernée. Dans les vacuoles de stéatose,

l'écart-type est faible, alors que ce dernier est plus important dans les veines.

3 Résultats

La figure 2 présente les résultats obtenus par les deux méthodes de classification sur un échantillon d'une image. La méthode de classification floue proposée par Bezdek (2-b-1) sous estime les zones de stéatose : non détection des micro vacuoles (figure 2-b-B) et détection incomplète dans les zones de flou du à l'épaisseur de la lame (figure 2-b-A).

Nous avons testé notre algorithme sur 37 images, préalablement gradées par notre expert (11 images ayant un degré 1 de stéatose, 5 de degré 2, 7 de degré 3, 14 de degré 4). Nous obtenons une bonne corrélation ($r^2 = 0,81$) malgré un échantillon de degrés de stéatose peu homogène. Notre expert nous a également fourni une stadification plus fine (de 5% à 95%) avec laquelle nous obtenons une meilleure corrélation ($r^2 = 0,85$).

4 Conclusion et Perspectives

Dans cet article, nous présentons une méthode automatique, fiable et robuste de quantification de la stéatose hépatique sur des images couleurs de biopsie. L'algorithme que nous avons mis en oeuvre est basé sur la classification floue généralisée qui s'est avérée plus performante en terme de détection des zones floues (micro vacuoles et flou du à l'épaisseur de l'échantillon). Une étude de la forme et de la texture des zones détectées permet d'éliminer les fausses détections (veines).

Toutefois, des erreurs de détection persistent encore. Il s'avère qu'un simple seuillage des mesures de compacité et d'homogénéité des textures est insuffisantes pour une bonne sélection des hépatocytes stéatosiques. De plus, une étude approfondie du problème montre que la taille et l'abondance des hépatocytes stéatosiques dans la biopsie dépend de la proportion de tissus fibreux présent sur l'échantillon. Ces deux remarques expriment la nécessité de traitements spécifiques selon différents cas. Cela va donc orienter notre travail vers la réalisation d'un système expert permettant de prendre en compte ces particularités.

Bien que la stadification de la stéatose soit difficile à évaluer sur un petit fragment par manque de représentativité globale du foie, l'analyse de la biopsie (méthode invasive) reste le gold standard pour définir le degré de stéatose.

Références

- [1] M. M. Koch, U. Freddara, I. Lorenzini, M. P. Giamperri, A. M. Jezequel, and F. Orlandi, "A stereological and biochemical study of the human liver in uncomplicated cholelithiasis," *Digestion*, vol. 18, no. 3-4, pp. 162-177, 1978.
- [2] E. Gioulis. M. Bosco P. Pollesello F. Masutti L. S. Grocè S. Paoletti B. de Bernard C. Tiribelli L. D Palam C. Ricci, R. Longo, "Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver," *Journal of Hepatology*, vol. 27, pp. 108-113, 1997.
- [3] S. Awad S. Ukabam S. Makadisi C.O. Record A. M. Zaitoun, H. A. Mardini, "Quantitative assessment of fibrosis and steatosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis c," *Journal of Clinical Pathology*, vol. 54, pp. 461-465, 2001.
- [4] B. Perlyasamy Z. Evans J. K. Haines G. Cheng C. Polito D. Rodwell S. F. Shafizadeh. X. Zhou C. Campbell J. Birsner M. Schmidt D. Lewin K. D. Chavin R. N. Fiorini, J. Kirtz, "Development of an unbiased method for estimation of liver steatosis," *Clinical Transplantation*, vol. 18, pp. 700-706, Juillet 2004.
- [5] B.M. Dawant, A.P. Zijdenbos, and R.A. Margolin, "Correction of intensity variations in mr images for computer-aided tissue classification," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 12, no. 4, pp. 770-781, Dec. 1993.
- [6] B. Johnston, M.S. Atkins, B. Mackiewich, and M. Anderson, "Segmentation of multiple sclerosis lesions in intensity corrected multispectral mri," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 15, no. 2, pp. 154-169, April 1996.
- [7] T.N. Pappas, "An adaptive clustering algorithm for image segmentation," *Signal Processing, IEEE Transactions on [see also Acoustics, Speech, and Signal Processing, IEEE Transactions on]*, vol. 40, no. 4, pp. 901-914, April 1992.
- [8] J.C. Rajapakse, J.N. Giedd, and J.L. Rapoport, "Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral mr images," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 16, no. 2, pp. 176-186, April 1997.
- [9] Yan M.X.H and Karp J.S., "An adaptive bayesian approach to three dimensional MR brain segmentation," in *XIVth International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI95)*, 1995, pp. 201-213.
- [10] Wells W.M., Grimson W.E.L., Kikinis R., and Jolesz F.A., "Adaptative segmentation of MRI data," *IEEE Transaction on Medical Imaging*, vol. 15, pp. 429-442, 1997.
- [11] J.C. Bezdek, *Pattern Recognition with Fuzzy Objective Function Algorithms*, Plenum Press, New York, 1981.
- [12] R. Krishnapuram and J.M. Keller, "A possibilistic approach to clustering," *Fuzzy Systems, IEEE Transactions on*, vol. 1, no. 2, pp. 98-110, May 1993.
- [13] Michel Ménard and Michel Eboueya, "Extreme physical information and objective functions in fuzzy clustering," *Fuzzy Sets and Systems*, 2001.
- [14] C. Tsallis, "Entropic nonextensivity : a possible measure of complexity," *Fractal*, vol. 6, pp. 539, 2000.