

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ANALYSE AUTOMATIQUE DE RADIOGRAPHIES PULMONAIRES POUR LE
DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË

NESRINE ZAGLAM

DÉPARTEMENT DE GÉNIE INFORMATIQUE ET GÉNIE LOGICIEL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIÆ DOCTOR
(GÉNIE INFORMATIQUE)

FÉVRIER 2017

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée:

ANALYSE AUTOMATIQUE DE RADIOGRAPHIES PULMONAIRES POUR LE
DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË

présentée par : ZAGLAM Nesrine

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiæ Doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

M. GUIBAULT François, Ph. D., président

Mme CHERIET Farida, Ph. D., membre et directrice de recherche

M. JOUVET Philippe, Ph. D., membre et codirecteur de recherche

M. DUONG Luc, Ph. D., membre

M. PRAUD Jean Paul, Doctorat, membre externe

DÉDICACE

À toute ma famille,

Spécialement Riad et mes deux filles Alaa et Lyne.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de recherche, professeure Farida Cheriet, d'avoir supervisé ce travail et pour son encouragement et ses critiques constructives ainsi que pour la relecture de ce document. Tout ceci a permis de rendre ce travail possible.

Je tiens également à remercier mon co-directeur de recherche Docteur Philippe Jouvét pour ses commentaires pertinents, pour son transfert de connaissances dans le domaine médical et finalement pour m'avoir donné l'occasion de participer à des conférences et pour son aide financière.

Je tiens également à remercier les membres du Jury pour leur intérêt à lire et évaluer cette thèse.

Je remercie également Dr Guillaume Emeriaud, Dr Olivier Flechelles et Dr Sandrine Essouri pour leurs collaborations aux articles ainsi que pour leurs commentaires intéressants lors des discussions aux réunions hebdomadaires à Sainte Justine.

Je remercie M. Sylvain Deschênes pour la collecte des radiographies pulmonaires. Je remercie aussi Dr Hervé Gagnon pour son aide.

Je tiens aussi à remercier Philippe Debanné, associé de recherche, pour son aide tout au long de ce projet et pour la relecture d'articles.

Je remercie tous mes collègues, étudiants du laboratoire LIV4D, avec qui j'ai passé d'agréables moments, pleins d'échanges intellectuels et techniques qui ont permis de rendre possible la réalisation de ce projet. Un remerciement spécial pour Claude et Sébastien pour le temps précieux qu'ils m'ont accordé.

Et finalement je remercie infiniment mon conjoint Riad ainsi que ma famille pour leurs encouragements en tout temps.

RÉSUMÉ

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) est une maladie pulmonaire qui représente la forme la plus grave de l'insuffisance respiratoire aiguë. Elle consiste en une atteinte inflammatoire aiguë des poumons et se manifeste au niveau de la radiographie pulmonaire sous forme d'opacités bilatérales. Le diagnostic de cette maladie est effectué à partir de données sur l'hypoxémie et de l'analyse de la radiographie pulmonaire. L'interprétation de la radiographie pulmonaire par des experts souffre d'une variabilité inter-observateurs élevée, ce qui peut entraîner un diagnostic tardif. Cela est problématique, car un diagnostic retardé d'un patient atteint du SDRA rend son traitement moins efficace et peut, par conséquent, grever son pronostic. D'où l'intérêt de développer un système d'aide à la décision clinique (SADC) pour aider le médecin à établir un diagnostic précoce de la maladie.

Les SADC pour le diagnostic automatique de maladies à partir des radiographies sont devenus des outils très importants. Ils consistent à analyser automatiquement les radiographies pour identifier les anomalies et procurer un deuxième avis diagnostique aux médecins. Même si plusieurs SADC ont été déjà développés, il n'existe aucun SADC pour le diagnostic du SDRA. La difficulté principale est due à la superposition de structures osseuses telle que la cage thoracique, dont la propriété de radio-opacité rend leur apparence très similaire à celle des opacités diffuses liées au SDRA dans la radiographie pulmonaire. Une segmentation préalable des côtes entières est requise dans le but de les exclure de l'analyse et de focaliser sur l'étude des opacités diffuses due au SDRA. Pour pouvoir valider un SADC pour le diagnostic du SDRA, la création d'une base de radiographies pulmonaires diagnostiquées avec précision est aussi indispensable.

La première partie de cette thèse propose un SADC original pour le diagnostic du SDRA à partir de radiographies pulmonaires. Comme il n'existe actuellement aucun système dédié pour cette pathologie, il a fallu le construire de novo. Le SADC développé consiste à analyser une radiographie du thorax après soustraction des côtes entières (postérieures et antérieures) pour pouvoir extraire des régions d'intérêt (ROI) intercostales qui se composent de tissus pulmonaires et analyser uniquement ces régions. Des caractéristiques statistiques et spectrales sont extraites pour chaque ROI. Ensuite, une méthode de transformation des caractéristiques est appliquée en utilisant l'analyse discriminante linéaire (*Linear Discriminant Analysis*). Les ROI sont ensuite classifiées comme normales ou anormales en utilisant un classifieur SVM. Finalement, le

pourcentage des ROI anormales est calculé pour chaque cadran (chaque poumon est divisé en deux parties appelées cadrans). Si ce pourcentage est supérieur à 34%, le cadran donné est alors considéré comme touché. Et si au moins un cadran du poumon gauche et un cadran du poumon droit sont touchés, alors la radiographie pulmonaire est considérée comme un cas de SDRA. Le SADC proposé a été évalué en utilisant une base de radiographies pulmonaires diagnostiquées avec consensus entre plusieurs experts et des mesures de performance telles que la sensibilité et la spécificité ont été calculées. Le système automatisé développé pour le diagnostic du SDRA a permis d'obtenir une bonne sensibilité et une bonne spécificité (sensibilité = 90.6% et spécificité = 86.5%).

La deuxième partie de cette thèse présente une étude sur la variabilité inter-observateurs pour le diagnostic du SDRA à partir de radiographies pulmonaires en utilisant notre système, soit individuellement, soit comme deuxième avis. Cette étude a été réalisée en calculant le coefficient Kappa, d'abord entre les experts, ensuite en utilisant le système d'analyse développé. Notre système d'analyse automatique a permis d'améliorer le coefficient Kappa et d'obtenir une bonne concordance de diagnostic en l'utilisant individuellement (Kappa = 0.77) ainsi qu'une meilleure concordance ou une concordance presque parfaite de diagnostic en l'utilisant comme deuxième avis (Kappa = 0.79-0.86).

La troisième partie de cette thèse est consacrée à une analyse des besoins pour un SADC déployable en clinique. Dans cette étude, nous avons remarqué que peu de SADC pour l'interprétation de radiographies pulmonaires ont été commercialisés. Aussi, nous avons montré que plusieurs facteurs doivent être considérés pour développer un SADC en soins intensifs. Ces facteurs incluent : la segmentation interactive pour l'extraction des régions d'intérêt (ROI) afin d'améliorer la performance; le choix des caractéristiques devrait être basé sur les différents aspects qui caractérisent l'apparence de la pathologie sur les radiographies pulmonaires et devraient être combinées pour atteindre une meilleure performance; et la construction de la base de données pour la validation du système joue un rôle très important dans la performance de tout SADC. Ce dernier facteur implique que la base des radiographies pulmonaires doit être construite avec précaution en considérant les facteurs suivants: le nombre de radiographies normales et anormales à utiliser ainsi que la représentativité de la diversité des anomalies; la méthodologie à utiliser pour élaborer l'interprétation des radiographies pulmonaires; et la qualité des images à utiliser. Finalement, la création de bases de radiographies pulmonaires publiques permettrait de comparer différents

SADC et de choisir celui ayant la meilleure performance, et par conséquent celui qui doit être testé en premier en clinique.

En conclusion, ce projet propose un SADC pour le diagnostic précoce du SDRA à partir de radiographies pulmonaires. Son évaluation a permis de confirmer qu'il peut être utilisé par les médecins pour fournir un deuxième avis afin d'élaborer un diagnostic plus précis.

En perspective, pour utiliser notre système tout au long du traitement d'un patient atteint du SDRA, une fusion multimodale d'images (RX/ CT/ TIE) permettrait de visualiser à la fois l'information fonctionnelle et l'information morphologique, ainsi que de connaître l'état actuel du patient. Ceci donnerait lieu à un suivi clinique plus efficace au chevet du patient, entre autres en choisissant les paramètres optimaux pour la ventilation mécanique.

ABSTRACT

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a lung disease which represents the most severe form of acute respiratory failure. It consists of an acute inflammation of the lungs and manifests as bilateral opacities in chest radiographs. The diagnosis of this disease is done using the chest X-ray and hypoxemia criteria. However, interpretation of chest X-ray by medical experts suffers from high inter-observer variability, which can lead to a delayed diagnosis. This is problematic because any delay in diagnosing ARDS makes its treatment less effective and may, therefore, burden the patient's prognosis. Hence, there is a clear clinical motivation to develop a computer-aided diagnosis (CAD) system to help the doctor establish an early chest X-ray diagnosis of the disease.

CAD systems using X-rays for automatic diagnosis of diseases have become very important tools. They consist in automatically analyzing radiographs to identify abnormalities and providing a second diagnostic opinion to physicians. Even though several CAD systems have already been developed, there is currently no such system for the diagnosis of ARDS. The main difficulty is due to the superposition of bone structures such as the rib cage, whose radiopacity makes their appearance very similar to that of diffuse opacities associated with ARDS in chest radiographs. A preliminary segmentation of the whole ribs is thereby required in order to exclude them from the analysis and to focus on studying only the diffuse opacities linked with ARDS. To validate a CAD system for diagnosing ARDS, the creation of a database of chest X-rays diagnosed accurately is also essential.

The first part of this thesis proposes a novel CAD system for the diagnosis of ARDS from chest radiographs. As there is currently no dedicated system for this disease, it was necessary to build it *de novo*. The CAD system we developed consists in analyzing a chest radiograph by first subtracting the whole ribs (anterior and posterior) from the image, and subsequently extracting intercostal patches and analyzing these regions of interest only, which are made up of lung tissues. Statistical and spectral features are extracted from each patch. A feature transformation method is then applied using Linear Discriminant Analysis (LDA). The patches are then classified as either normal or abnormal using an SVM classifier. Finally, the rate of abnormal patches is calculated for each quadrant (each lung is divided into two parts called quadrants). If this rate is greater than 34%, the given quadrant is then considered as affected. And if at least one quadrant of the left lung and one of the right lung are affected, then the chest radiograph is considered as an ARDS case. The

proposed CAD system was evaluated using a database of chest radiographs diagnosed with consensus among several experts, and performance measurements such as sensitivity and specificity were calculated. The automated system developed for diagnosing ARDS achieved a sensitivity and specificity that are both good (sensitivity = 90.6% and specificity = 86.5%).

The second part of this thesis presents a study of the inter-observer variability for the diagnosis of ARDS from chest radiographs using our system either by itself or as providing a second opinion. This study was carried out by calculating the Kappa coefficient, first between the medical experts, then by using the proposed CAD system. Our automatic analysis system improved the Kappa coefficient and showed a good diagnostic agreement when used individually (Kappa = 0.77) and a better diagnostic agreement or an almost perfect agreement diagnosis using it to give a second opinion (kappa = 0.79-0.86).

The third part of this thesis is devoted to a requirements analysis for a CAD system to be used in the clinical setting. In this study, we noticed that only a few CAD systems for chest X-ray interpretation are commercially available. Thus, we showed that several factors must be considered when developing a CAD system for use in intensive care. These factors include: interactive segmentation for extracting regions of interest (ROI) to improve performance; the choice of features should be based on the different aspects that characterize the appearance of the pathology in chest X-rays and should be combined to achieve better performance; and the construction of a validation database, which plays a very important role in the performance of any CAD system. The latter implies that the database must be carefully constructed by considering the following factors: the number of normal and abnormal chest X-rays to be used and the representativeness of the diversity of abnormalities, the methodology used to interpret the chest X-rays, and the quality of the images to use. Finally, the creation of public databases of pulmonary radiographs would make it easier to compare different CAD systems and to choose the one that performs best and therefore the one to be tested first in the clinical setting.

In conclusion, this project proposes a CAD system for the early diagnosis of ARDS from chest X-rays. Its evaluation allowed us to confirm that it can be used by doctors to provide a second opinion with the aim of elaborating a more accurate diagnosis.

In future work, to utilize our system throughout the treatment of an ARDS patient, a multimodal image fusion approach (RX / CT / EIT) would allow the visualization of both functional and

morphological information, as well as knowing the patient's current condition. This would give rise to more efficient monitoring at the patient's bedside, in particular by choosing the optimal settings for mechanical ventilation.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS	IV
RÉSUMÉ.....	V
ABSTRACT.....	VIII
TABLE DES MATIÈRES	XI
LISTE DES TABLEAUX.....	XV
LISTE DES FIGURES	XVI
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XVIII
LISTE DES ANNEXES	XXI
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
1.1 Mise en contexte.....	1
1.2 Organisation de la thèse	2
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE.....	4
2.1 Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë	4
2.1.1 Diagnostic.....	4
2.1.2 Prise en charge du SDRA	6
2.2 Systèmes d'aide à la décision clinique (SADC).....	9
2.2.1 Méthodes d'analyse de texture	10
2.2.2 Méthodes de classification	15
2.2.3 Systèmes d'aide à la décision clinique (SADC) au niveau des radiographies pulmonaires	20
2.3 Synthèse de la revue de littérature.....	21
CHAPITRE 3 PROBLÉMATIQUE, HYPOTHÈSES, OBJECTIFS ET MÉTHODE GÉNÉRALE.....	24

3.1	Problématique.....	24
3.2	Objectifs et hypothèses.....	24
3.2.1	Objectif général	24
3.2.2	Hypothèse de recherche	25
3.3	Méthode générale	25
CHAPITRE 4	ARTICLE 1: COMPUTER-AIDED DIAGNOSIS SYSTEM FOR THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME FROM CHEST RADIOGRAPHS	28
4.1	Abstract	28
4.2	Introduction	28
4.2.1	Computer-aided diagnosis system for chest radiograph	29
4.2.2	Texture analysis of chest radiographs	29
4.2.3	Aim of our study	31
4.3	Materials.....	31
4.3.1	Optimization of reading	31
4.4	Methods.....	31
4.4.1	Training database	32
4.4.2	Test database	32
4.4.3	Texture Analysis	35
4.4.4	Feature transformation	38
4.4.5	Classification.....	39
4.5	Results and discussions	40
4.5.1	Texture analysis and classification.....	40
4.6	Conclusion.....	46

CHAPITRE 5	ARTICLE 2: INTER-OBSERVER VARIABILITY FOR RADIOGRA- PHY IN PEDIATRIC ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND IMPROVEMENT WITH A COMPUTER-AIDED DIAGNOSIS SYSTEM.....	47
5.1	Abstract	47
5.2	Introduction	48
5.3	Materials and Methods	49
5.3.1	Patients	49
5.3.2	Chest X ray gold standard database development.....	49
5.3.3	CAD system characteristics	51
5.3.4	Inter-observer variability study	51
5.3.5	Statistics	52
5.4	Results	52
5.4.1	Subject characteristics	52
5.4.2	Inter-observer variability.....	53
5.5	Discussion	55
5.6	Conclusion.....	58
CHAPITRE 6	ARTICLE 3: COMPUTER-AIDED DIAGNOSIS FOR CHEST RADIOGRAPHS IN INTENSIVE CARE	59
6.1	Abstract	59
6.2	Introduction	59
6.3	Commercialized CAD Systems for Chest Radiographs.....	61
6.4	Methodology to Develop a Computer-Aided Diagnosis in Chest Radiographs	63
6.4.1	Detection of a Lung Nodule	67
6.4.2	Detection and Characterization of Parenchymal/Diffuse Lung Diseases	70

6.5	Chest X-Ray Databases Construction for the Development and Validation of CAD Systems.....	75
6.6	Conclusion.....	76
CHAPITRE 7	DISCUSSION GÉNÉRALE.....	77
CHAPITRE 8	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	81
	BIBLIOGRAPHIE.....	83
	ANNEXES.....	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 :	MODÈLES DE RECONNAISSANCE DES FORMES [36]	15
Table 4.1 :	DESCRIPTORS OF TEXTURE BASED ON HISTOGRAMS	37
Table 4.2 :	STATISTICAL AND SPECTRAL TEXTURE FEATURES USED FOR PATCH'S ANALYSIS ...	41
Table 5.1 :	GENERAL CHARACTERISTICS OF THE STUDIED POPULATION. ARDS AND NO ARDS DIAGNOSIS CORRESPOND TO THE FINAL CHEST X-RAY CLASSIFICATION IN THE GOLD STANDARD DATABASE (SEE FIGURE 5.1).....	53
Table 5.2 :	DIFFERENT SCHEMES FOR USING THE CAD TO IMPROVE RADIOLOGIC DIAGNOSIS OF P-ARDS.....	54
Table 5.3 :	VARIABILITY FOR INTERPRETATION FOR EACH QUADRANT.	55
Table 6.1 :	CHARACTERISTICS OF CAD SYSTEMS IN CHEST RADIOGRAPHS INTERPRETATION REPORTED IN THE LITERATURE	65

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 :	LE SYSTÈME RESPIRATOIRE HUMAIN	4
Figure 2.2 :	1- ALVÉOLE REMPLIE DE LIQUIDE INFLAMMATOIRE (SOURCE : WWW. VISIBLEBODY.COM), 2- ALVÉOLE COLLAPSÉE	5
Figure 2.3 :	A GAUCHE UNE RADIOGRAPHIE PULMONAIRE : CAS NORMAL ; À DROITE UNE RADIOGRAPHIE PULMONAIRE : CAS SDRA (SOURCE : HÔPITAL SAINTE JUSTINE).....	5
Figure 2.4 :	EXEMPLE D’UNE IMAGE DE VARIATION DE CONDUCTIVITÉ OBTENUE PAR TIE SUR UN VOLONTAIRE AU NIVEAU DU CINQUIÈME ESPACE INTERCOSTAL, LE NOIR REPRÉSENTE UN CHANGEMENT NUL DE CONDUCTIVITÉ, LE BLEU ALLANT VERS LE BLANC, UNE DIMINUTION ET LE ROUGE, UNE AUGMENTATION [16]	8
Figure 2.5 :	MODELE D’UN SYSTEME DE CLASSIFICATION STATISTIQUE [37]	16
Figure 2.6 :	L’APPRENTISSAGE DE SVM CONSISTE À TROUVER L’HYPERPLAN OPTIMAL QUI MAXIMISE LA DISTANCE ENTRE LES DONNÉES LES PLUS PROCHEDES DES DEUX CLASSES (APPELÉES AUSSI LES VECTEURS DE SUPPORT INDIQUÉS DANS LES POINTS PLEINS). ...	18
Figure 3.1 :	APPROCHE GLOBALE DU PROJET	27
Figure 4.1 :	LEFT CHEST RADIOGRAPH: NORMAL CASE; RIGHT CHEST RADIOGRAPH: ARDS CASE (REF: SAINTE JUSTINE HOSPITAL).....	30
Figure 4.2 :	GENERAL DIAGRAM OF THE METHODOLOGY	33
Figure 4.3 :	AN ILLUSTRATION OF THE FOUR POINTS REQUIRED PER RIB [73]	33
Figure 4.4 :	THE IMAGE ON THE LEFT SHOWS A CHEST RADIOGRAPH, THE MIDDLE IMAGE SHOWS POSTERIOR AND ANTERIOR SEGMENTED RIBS AND THE IMAGE ON THE RIGHT SHOWS THE CHEST RADIOGRAPH AFTER REMOVAL OF RIBS	35
Figure 4.5 :	INTERCOSTAL REGION EXTRACTED FROM THE X-RAY (LEFT), IMAGE AFTER BINARIZATION AND EXTRACTION OF THE WHITE PATCHES (MIDDLE), PATCHES ON THE ORIGINAL INTERCOSTAL REGION (RIGHT)	35
Figure 4.6 :	PATCHES AUTOMATICALLY SELECTED FROM A CHEST RADIOGRAPH (SIZE 32X32 OR 16X16)	35
Figure 4.7 :	THE LUNG FIELDS ARE SUBDIVIDED INTO FOUR REGIONS CALLED QUADRANTS (1–4)	40

Figure 4.8 : ROC CURVE FOR THE TRAINING SET USING THE THREE KINDS OF FEATURES TO SELECT HYPER-PARAMETERS C AND Γ	42
Figure 4.9 : ROC CURVE FOR THE 30 RADIOGRAPHS OF THE TRAINING DATASET TO SELECT THRESHOLD.....	44
Figure 4.10: ROC CURVES FOR THE TEST SET USING THE THREE KINDS OF FEATURES	45
Figure 4.11: THE RADIOGRAPH ON THE LEFT SHOWS A NORMAL CASE (THE OPACITY RATE FOR QUADRANTS 1,2,3,4 IS RESPECTIVELY 0.09, 0.08, 0, 0). THE RADIOGRAPH ON THE RIGHT PRESENTS ARDS CASE WITH THREE AFFECTED QUADRANTS (THE OPACITY RATE FOR QUADRANTS 1,2,3,4 ARE RESPECTIVELY 1, 1, 1, 0.15). PATCHES FRAMED BY BLACK ARE ABNORMAL, WHILE THOSE FRAMED WITH WHITE ARE NORMAL	46
Figure 5.1 : THE FIGURE REPRESENTS THE DEFINITION OF THE GOLD STANDARD. 120 CHEST X RAY (CXR) DONE AT THE ADMISSION OF THE PATIENT WERE CONSECUTIVELY SELECTED FROM THE TARD STUDY DATABASE. AFTER INCLUSION, INDEPENDENT READING WAS PERFORMED BY TWO INTENSIVISTS. IN CASE OF DISAGREEMENT, A THIRD INTENSIVIST WAS INCLUDED. IN CASE OF DISAGREEMENT IN THE NUMBER OF AFFECTED QUADRANT, CONSENSUS WAS ACHIEVED BY GROUP DISCUSSION. THE DIAGNOSIS CONCORDANCE AND THE CONSENSUS WERE CONSIDERED AS THE GOLD STANDARD.....	50
Figure 6.1 : ALGORITHM OF A COMPUTER-AIDED DIAGNOSIS (CAD) SYSTEM USE IN INTENSIVE CARE	61
Figure 6.2 : GENERAL DIAGRAM OF THE DIFFERENT STEPS PERFORMED BY COMPUTER-AIDED DIAGNOSIS (CAD) SYSTEM FOR CHEST RADIOGRAPH INTERPRETATION	67

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

1D	Unidimensionnel
ANN	Artificial neural network
AP ₁₆	Number of affected patches of size 16x16
AP ₃₂	Number of affected patches of size 32x32
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASM	Active Shape Model
ASM	Angular second moment
AUC	Area under the curve
Az	The area under the ROC curve
CAD	Computer-aided diagnosis
CAD4TB	Computer Aided Detection for Tuberculosis
CCAE	Conférence de Consensus Américano-Européen
CLAHE	Contrast-Limited Adaptive Histogram Equalization
CO ₂	Carbon dioxide
CT	Computed Tomography
CXR	Chest X-ray
FP	False positive
ICU	Intensive care units
JPIC	Journal of Pediatric Intensive Care
KNN	K-Nearest-Neighbors
LDA	Linear Discriminant Analysis
mmHg	Millimètre de mercure

MOF	Multiple Organ Failure
O ₂	Oxygène
PA	Posteroanterior
PALICC	Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference
PaO ₂ /FiO ₂	The ratio of partial pressure arterial oxygen and fraction of inspired oxygen
P-ARDS	Pediatric ARDS
PELOD	Pediatric Logistic Organ Dysfunction
PEP	Pression Expiratoire Positive
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
PRISM	Pediatric RISK of Mortality
RAPQ	Ratio of affected patches in the quadrant
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RMS	Root Mean Square
RNA	Réseau de neurones artificiels
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest
SADC	Système d'aide à la décision clinique
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SVM	Support vector machine
TARD	Transfusion Associated Respiratory Distress
TB	Tuberculosis
TDM	Tomodensitométrie
TEM	Tomographie par Émission Monophotonique
TEP	Tomographie par Émission de Positons

TGRPP	Transfusion de Globules Rouges Plaquettes
TIE	Tomographie par Impédance Electrique
TP	True positive
TP ₁₆	Total number of patches of size 16x16
TP ₃₂	Total number of patches of size 32x32
Q1	Upper right lung quadrant
Q2	Lower right lung quadrant
Q3	Upper left lung quadrant
Q4	Lower left lung quadrant

LISTE DES ANNEXES

Annexe A – THÉORIE SUR LES MÉTHODES DE CLASSIFICATION.....	99
Annexe B – FORMULES MATHÉMATIQUES UTILISÉES.....	102

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

1.1 Mise en contexte

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) correspond à une atteinte inflammatoire aiguë du poumon associée à une hypoxémie sévère. Malgré les progrès dans la prise en charge thérapeutique, la mortalité due au SDRA est entre 18 et 35% [1, 2]. Un diagnostic précoce du SDRA fait partie des mesures qui devraient permettre d'améliorer la prise en charge de cette maladie avec notamment, l'initiation précoce d'une assistance respiratoire de protection pulmonaire.

Plusieurs définitions sont apparues pour caractériser le SDRA. Ce dernier a été premièrement défini en 1967 par Ashbaugh et al. [3]. Une définition précise du SDRA est cruciale pour faciliter les recherches et standardiser les modalités des traitements et permettre ainsi la comparaison des résultats de diverses études cliniques. En 1994, la Conférence de Consensus Américano-Européen (CCEA) a proposé une nouvelle définition du SDRA [4] pour apporter de la clarté et de l'uniformité. Le diagnostic du SDRA est basé sur 4 critères définis par la CCEA en 1994 :

- Situation aiguë,
- $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg,
- Pas d'évidence clinique d'insuffisance cardiaque gauche,
- Radiographie avec atteinte alvéolaire bilatérale.

Cette classification a été révisée récemment et a confirmé ces critères, y compris l'atteinte alvéolaire bilatérale sur la radiographie pulmonaire [5]. Toutefois, ces critères restent difficiles à mettre en évidence simultanément ce qui s'accompagne d'un défaut de diagnostic. Ainsi, Kneyber et al. [6] aux Pays Bas, en 2008, ont rapporté que seulement 25% des cas de SDRA étaient diagnostiqués pendant le séjour aux soins intensifs pédiatriques, ce qui correspond à l'expérience des cliniciens en Amérique du Nord.

La radiographie pulmonaire est l'outil indispensable pour le diagnostic du SDRA. Son coût réduit, sa portabilité, sa rapidité ainsi que son utilisation d'une dose d'irradiation modérée font d'elle

l'outil de détection le plus important. Elle est aussi utilisée quotidiennement pour le « monitoring » des patients atteints de cette pathologie, que ce soit pour documenter le placement adéquat des cathéters et de la sonde d'intubation, ou détecter les complications du SDRA (pneumonie nosocomiale, pneumothorax, épanchements pleuraux, atélectasies) [7].

Les atteintes alvéolaires apparaissent sur la radiographie sous forme d'opacités (taches blanches). Ceci est dû au fait que les alvéoles qui sont responsables de transfert de l'air entre l'air ambiant et le sang sont remplies de liquide inflammatoire et/ou collapsées. L'apparition d'opacités alvéolaires diffuses et bilatérales confirme l'existence d'un œdème alvéolaire et interstitiel (l'accumulation de liquide au niveau des alvéoles ou des espaces interstitiels pulmonaires).

Parmi les 4 critères du diagnostic du SDRA définis par la CCEA, l'interprétation de la radiographie pulmonaire est le facteur le plus limitant. Ainsi, Angoulvant et al. [8] en 2008, ont montré que la variabilité inter observateurs était très élevée dans le SDRA ($\kappa=0.3$, où 0 signifie l'absence d'accord et 1 un accord parfait). En effet, la difficulté du diagnostic du SDRA est due à la qualité parfois mauvaise de la radiographie pulmonaire. En plus, il n'existe pas encore un standard d'interprétation des radiographies pulmonaires pour le diagnostic du SDRA comme c'est le cas pour la pneumonie [9] et par conséquent, chaque clinicien interprète la radiographie selon ses propres expériences. D'où l'intérêt de développer un Système d'Aide à la Décision Clinique (SADC) afin de faciliter le diagnostic du SDRA par les soignants et réduire la variabilité inter-observateurs. Ces SADC se basent sur des méthodes d'analyse de texture afin de caractériser les anomalies. Le principal problème dans l'analyse de texture des radiographies pulmonaires est la superposition d'autres structures anatomiques comme les côtes et les vaisseaux, dont l'apparence est similaire à celle des anomalies en cas du SDRA (opacité diffuse).

Aucun système commercialisé n'existe en soins intensifs, d'où l'intérêt d'étudier les besoins pour concevoir un système d'aide à la décision clinique pour qu'il soit utilisé en clinique comme un deuxième avis.

1.2 Organisation de la thèse

Cette thèse est présentée sous format d'articles et comporte huit chapitres. Le chapitre 2 est consacré à la revue de littérature. Nous présentons la maladie SDRA ainsi qu'une revue sur les méthodes d'analyse de texture et de classification. Nous présentons par la suite quelques SADC

développés pour interpréter des radiographies pulmonaires. Le chapitre 3 décrit la problématique ainsi que l'objectif générale de la thèse, les objectifs spécifiques et les hypothèses. Le chapitre 4 présente notre première contribution sous forme d'un article publié dans le journal *Computers in Biology and Medicine*, intitulé 'Computer-aided diagnosis system for the Acute Respiratory Distress Syndrome from Chest Radiographs' et qui présente un système d'aide à la décision clinique pour aider les intensivistes à faire un diagnostic précoce du Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) à partir des radiographies pulmonaires. Le chapitre 5 présente notre deuxième contribution sous forme d'un article publié dans le journal *Austin Journal of Emergency and Critical Care Medicine*, intitulé 'Inter-observer Variability for Radiography in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome and Improvement with a Computer-Aided Diagnosis System' et qui montre l'utilité de notre système d'aide à la décision clinique à réduire la variabilité inter observateurs pour le diagnostic du SDRA que ce soit utilisé tout seul ou comme un deuxième avis de diagnostic. Le chapitre 6 présente notre troisième article intitulé 'Computer-Aided Diagnosis in Chest Radiographs in Intensive Care' publié dans *Journal of Pediatric Intensive Care (JPIC)* et qui présente les systèmes d'aide à la décision clinique à partir de radiographies pulmonaires, incluant celui que nous avons développé, afin d'étudier les besoins pour développer un système déployable en clinique.

Dans le chapitre 7, nous présentons une discussion générale sur l'ensemble du travail effectué et les résultats présentés dans cette thèse. Finalement le chapitre 8 est consacré à une conclusion qui résume les contributions de cette thèse et propose des recommandations et des perspectives pour pallier aux limites des méthodes adoptées.

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

Ce chapitre présente une revue de connaissances sur les travaux antérieurs en lien avec le sujet de cette thèse. La section 2.1 présente des notions sur la maladie SDRA. La section 2.2 présente les systèmes d'aide à la décision clinique (SADC) à partir de radiographies pulmonaires ainsi que les méthodes d'analyse de texture et les méthodes de classification utilisées dans les systèmes existants. Finalement, la section 2.3 présente une synthèse de la revue de littérature.

2.1 Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

2.1.1 Diagnostic

Comme on a cité auparavant le SDRA se manifeste sur la radiographie pulmonaire sous forme d'opacités bilatérales diffuses. Les alvéoles (Figure 2.1) qui sont responsables de transférer l'air sont soit remplies de liquides inflammatoires et ou collapsées en présence de pathologie (Figure 2.2).

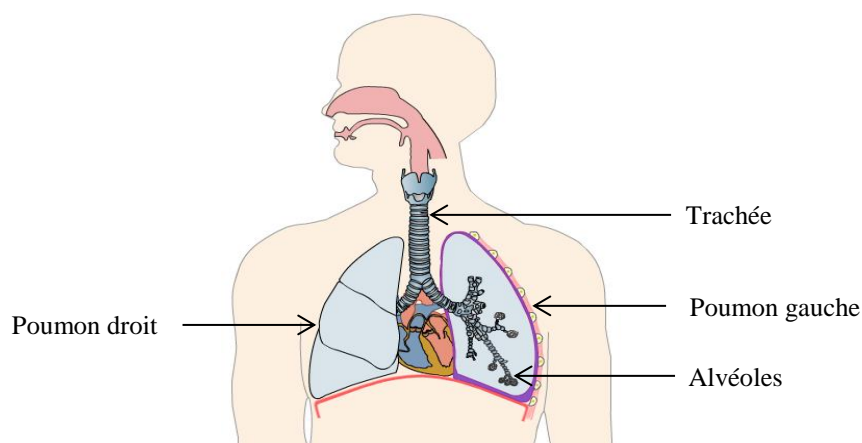


Figure 2.1: Le système respiratoire humain

(Source : <http://www.biologieenflash.net>)

Ces atteintes alvéolaires se présentent sous forme de taches blanches sur la radiographie (Figure 2.3).

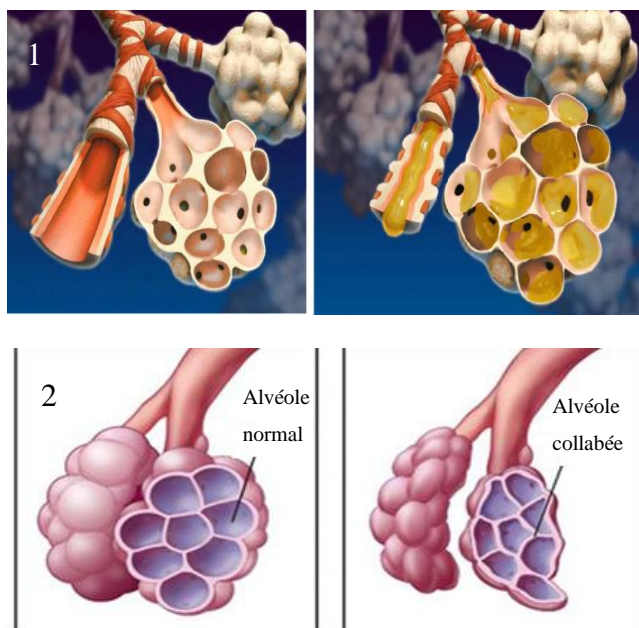


Figure 2.2 : 1- Alvéole remplie de liquide inflammatoire (source : www.visiblebody.com),
2- Alvéole collapsée

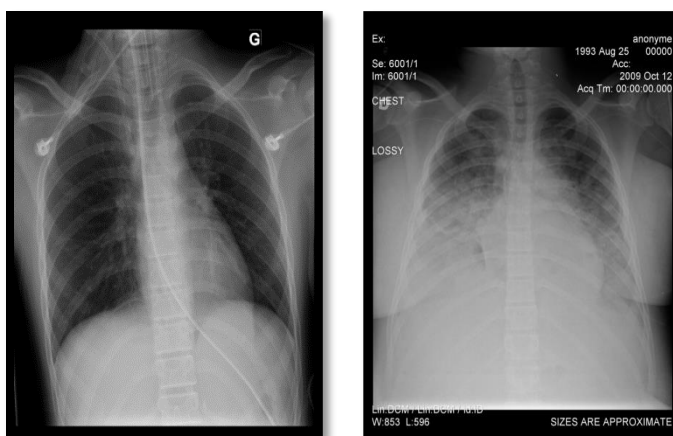


Figure 2.3 : A gauche une radiographie pulmonaire : cas normal ; à droite une radiographie pulmonaire : cas SDRA (source : Hôpital Sainte Justine)

Les causes du SDRA sont classées en deux types : directes (pulmonaire) et indirectes (extra pulmonaires) [10, 11]. Plusieurs conditions pulmonaires peuvent entraîner des lésions alvéolaires directes comme la pneumonie, l'aspiration de contenu gastrique ou l'inhalation de fumée toxique. D'autre part, des causes extra pulmonaires peuvent produire des dommages par des mécanismes

indirects comme par exemple, le sepsis, les brûlures ou les traumatismes (blessure à la tête, traumatisme abdominal).

La radiographie pulmonaire est la modalité la plus utilisée pour le diagnostic du SDRA. Il existe cependant d'autres modalités d'imagerie utilisées moins fréquemment que la radiographie pour diagnostiquer le SDRA. On peut citer par exemple la modalité CT (Computed Tomography) et la Tomographie par Émission de Positons (TEP). Mais la modalité CT présente plusieurs inconvénients comme l'irradiation importante requise pour acquérir les images ainsi que son coût élevé.

La Tomographie par Émission Monophotonique (TEM) et la Tomographie par Émission de Positons (TEP) peuvent aussi être utilisées pour la détection du SDRA malgré leur faible résolution spatiale par rapport aux images CT. Toutefois, après l'injection d'un traceur radioactif, une étude sur la TEP a permis de montrer qu'il n'y a pas de modification significative de la perfusion du traceur chez les patients avec SDRA au niveau des poumons, par rapport aux sujets normaux [7]. De plus, cette technique présente des inconvénients majeurs. La tâche de la préparation du patient pour l'examen doit avoir une durée minimum de 15 à 60 min selon le type de traceur utilisé pour lui laisser le temps de se fixer sur les zones d'intérêt. En plus, les photons gamma présentent un risque de radiation. Ceci fait que la TEP n'est pas utilisée en pratique clinique pour le diagnostic de SDRA.

2.1.2 Prise en charge du SDRA

Après un diagnostic positif du SDRA, la ventilation mécanique se montre indispensable dans le traitement de la maladie pour compenser l'hypoxie (la diminution de la quantité d'oxygène) et la perte du volume pulmonaire aéré. Jusqu'à maintenant, aucun protocole thérapeutique pharmacologique n'a modifié efficacement l'évolution clinique du SDRA ou diminué les taux de mortalité associés [10]. En fait, l'hypoxémie et la perte du volume pulmonaire aéré qui en résultent imposent une ventilation mécanique associée à une Pression Expiratoire Positive (PEP) afin d'aider le patient à respirer tout en réduisant la dépense énergétique nécessaire à la respiration spontanée par le patient [12]. Elle permet ainsi d'ajuster les paramètres sanguins à des valeurs de survie (une pression partielle en O₂ supérieure à 60mm Hg, et une saturation en O₂ supérieure à 90%). L'inconvénient majeur de la ventilation mécanique réside dans le fait qu'on doit garantir une oxygénation adéquate en utilisant une pression ou un volume de courant parfois élevés afin de

recruter les alvéoles affaissées. Par conséquent, la ventilation peut endommager les alvéoles pulmonaires [13]. De plus, les lésions pulmonaires peuvent s'aggraver par la ventilation mécanique, et les lésions pulmonaires induites par la ventilation (à cause de l'ouverture et la fermeture répétée des alvéoles) peuvent se développer à un degré qui diminue la survie au cours du SDRA.

En soins intensifs, deux types d'informations peuvent être prélevées fréquemment sur le patient : l'information du ventilateur (le volume courant, la fréquence respiratoire (f ou Fr), la ventilation minute et la pression expiratoire positive (PEP)) ainsi que l'information sanguine (la saturation en oxygène, les pressions partielles de O_2 et CO_2). Or ces dernières offrent des informations sur la ventilation globale seulement. D'où la nécessité d'utiliser l'imagerie médicale qui offre la possibilité d'obtenir des informations régionales.

2.1.2.1 La tomodensitométrie (CT-scan)

La tomodensitométrie permet d'obtenir des images de très bonne résolution. Les images CT peuvent montrer les régions de poumons qui sont normalement aérées, mal aérées ou pas aérées [14]. Toutefois cette modalité d'imagerie présente plusieurs inconvénients comme son coût élevé, les risques sur la santé du patient vu la quantité importante de la radiation utilisée pour acquérir les images, la présentation statique de l'information régionale sur la ventilation et la nécessité de transport du patient, généralement dangereux puisque le patient est sous ventilation mécanique. Tous ces inconvénients rendent l'utilisation de ce type d'images CT pour le contrôle de la ventilation régionale très limitée en pratique clinique.

2.1.2.2 La Tomographie par Impédance Électrique (TIE)

La Tomographie par Impédance Électrique (TIE) est une des modalités d'imagerie qui pourrait être utilisée pour contrôler les paramètres de la ventilation mécanique.

La Tomographie par Impédance Électrique (TIE) (Figure 2.4), donne l'information régionale continue sur la ventilation en temps réel au chevet du patient.

Elle est très intéressante pour le monitoring des patients en clinique durant la ventilation mécanique, parce qu'elle permet de fournir des images continues de l'impédance pulmonaire qui indiquent la distribution de la ventilation [15]. Une diminution de l'impédance thoracique régionale peut ainsi être induite par une diminution de la quantité d'air régionale, une atélectasie, une

accumulation d'œdème alvéolaire ou interstitiel, l'apparition d'un épanchement pleural ou une redistribution de la perfusion pulmonaire.

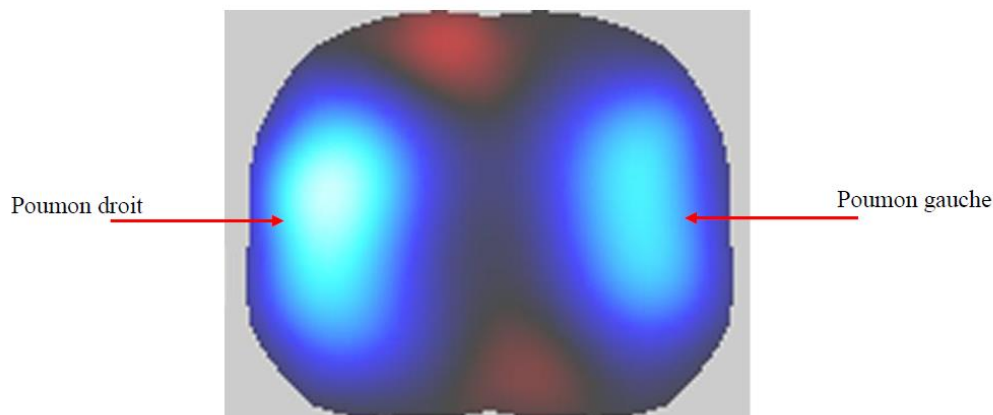


Figure 2.4 : Exemple d'une image de variation de conductivité obtenue par TIE sur un volontaire au niveau du cinquième espace intercostal, le noir représente un changement nul de conductivité, le bleu allant vers le blanc, une diminution et le rouge, une augmentation [16]

Pour obtenir les images de TIE, un nombre n_E d'électrodes autoadhésives sont placées au niveau de la région du thorax qu'on veut observer. Un courant sinusoïdal de faible amplitude est ensuite appliqué par paire d'électrodes. On mesure simultanément la différence de potentiel sur toutes les paires d'électrodes non utilisées pour appliquer le courant. Par conséquent on aura $n_E*(n_E-3)$ mesures pour construire une image. Les mesures de potentiel sont transformées en images qui montrent la distribution de la conductivité en utilisant un modèle d'éléments finis. Le processus de reconstruction de l'image à partir des mesures de potentiels est appelé le problème inverse.

Pour le traitement des patients atteints du SDRA, des mesures des régions des poumons ventilés au chevet de patient devraient être envisagées pour optimiser les paramètres de la ventilation. Afin de valider la tomographie par impédance électrique pour mesurer la distribution de la ventilation régionale, pendant le processus de ventilation mécanique, plusieurs études ont été réalisées. Victorino et al. (2004) [17] ont fait une étude pour valider la TIE pour mesurer la distribution de la ventilation régionale, en la comparant avec des images CT (Computed Tomography) dynamiques pour un ensemble de patients sous ventilation mécanique. Pour cela plusieurs séquences dynamiques de la TIE et des CT, durant six cycles respirations au même niveau de thorax ont été

comparées pour des patients en position couchée. Les images TIE des patients sous ventilation contrôlée ont présenté une bonne corrélation avec les images CT. Ils ont observé un accord acceptable entre les deux technologies dans la détection des déséquilibres de ventilation droite-gauche.

Cette technique d'imagerie permet de montrer la distribution de la ventilation dans les poumons durant l'inspiration et l'expiration sans danger sur la santé du patient. Toutefois, sa résolution spatiale est limitée et elle ne montre que les régions aérées mais ne permet pas de montrer les zones non ventilées ni de localiser anatomiquement les régions des poumons, qu'elles soient bien ventilées ou non. Les régions non ventilées peuvent présenter une atélectasie (affaissement des alvéoles d'une partie du poumon) ou un épanchement pleural (la présence de liquide ou de gaz entre les 2 feuillets de la plèvre : le feuillet viscéral qui recouvre le poumon et le feuillet pariétal qui recouvre la face interne de la cage thoracique) qui ne seront pas vus puisqu'en TIE, on ne connaît ni la localisation exacte des poumons au niveau de l'image ni leur taille. Ce qui rend intéressant de les combiner avec des images CT-scan 2D du même niveau du thorax, pour avoir à la fois, l'information fonctionnelle et l'information morphologique et pouvoir identifier anatomiquement les régions des poumons qui sont ventilées ou non dans le but d'ajuster le ventilateur.

La TIE a le potentiel d'apporter de nouvelles possibilités au traitement des patients ventilés mécaniquement [18]. Elle est toutefois peu utilisée en pratique clinique, et le suivi de l'assistance respiratoire se fait essentiellement sur les paramètres du respirateur, la surveillance des signes vitaux du patient (coloration, fréquence respiratoire, ampliation thoracique et saturation en oxygène) et l'analyse des gaz du sang artériel.

Un diagnostic précoce du SDRA peut améliorer son traitement. Or la variabilité inter observateurs pour le diagnostic du SDRA à partir des radiographies pulmonaires peut retarder son traitement. Un SADC peut aider les médecins à élaborer un diagnostic précis de la maladie.

2.2 Systèmes d'aide à la décision clinique (SADC)

Les SDAC sont devenus très utiles pour aider les médecins à interpréter avec précision les images médicales et par conséquent rendre le traitement plus efficace.

Les systèmes d'aide à la décision clinique se basent généralement sur les étapes suivantes : (1) les zones d'intérêt qui peuvent contenir l'anomalie sont d'abord extraites à partir des images

médicales ; (2) par la suite, une méthode d'analyse de texture est appliquée dans le but de caractériser les anomalies ; (3) enfin, une méthode de classification est développée dans le but d'élaborer un diagnostic final à partir de l'image.

2.2.1 Méthodes d'analyse de texture

Les approches pour analyser la texture sont très diverses et elles se différencient principalement par la méthode utilisée pour extraire les descripteurs qui peuvent caractériser une image ou une région de l'image. L'analyse de texture joue un rôle très important dans l'imagerie médicale et elle est utilisée principalement pour la classification (détection d'une lésion) et la segmentation [19]. Les approches pour analyser les textures peuvent être divisées en quatre catégories : méthodes statistiques, méthodes structurelles, méthodes basées sur des transformées de l'image et les méthodes basées sur une modélisation du contenu de l'image.

2.2.1.1 Les méthodes statistiques

L'analyse de texture utilisant des méthodes statistiques permettent d'analyser la distribution et les relations des niveaux de gris dans une région de l'image. On peut citer comme exemple l'histogramme, la matrice de cooccurrence, la matrice de Run Length, etc...

2.2.1.1.1 L'histogramme

L'histogramme peut être considéré comme une représentation du profil d'intensité de l'image. C'est une fonction qui calcule la fréquence d'apparition de chaque intensité de pixel de l'image. Par exemple, pour les images en niveaux de gris, chaque pixel est représenté sur 8 bits et par conséquent les intensités des pixels vont varier entre 0 et 255. L'histogramme va donc contenir 256 bins où chaque bin présente la fréquence d'apparition de sa valeur dans l'image. Le calcul de l'histogramme de niveaux de gris implique des pixels individuels. Pour cela, on dit que l'histogramme contient l'information statistique de premier ordre à propos de l'image (ou son fragment) [20]. À partir de l'histogramme, on peut extraire plusieurs caractéristiques comme : la moyenne, la variance, l'entropie, l'énergie, *skewness* et *kurtosis*.

2.2.1.1.2 La matrice de cooccurrence

Les mesures de texture calculées en utilisant uniquement des histogrammes ne donnent aucune information en ce qui concerne la position relative des pixels par rapport à l'autre. Cette information

est importante pour décrire la texture, et une façon de l'intégrer dans l'analyse de texture est d'utiliser la matrice de cooccurrence. Cette méthode a été développée par Haralick et al. [21], elle est très utilisée pour l'analyse de textures et offre de bonnes performances. Elle permet de déterminer la fréquence d'apparition d'un "motif" formé de deux pixels séparés par une certaine distance dis dans une direction θ particulière par rapport à l'horizontale. Un élément à la position (i, j) de la matrice de cooccurrence, exprime la densité de probabilité jointe d'apparition des niveaux de gris i et j séparés par une certaine distance dis dans une direction θ . La taille de la matrice de cooccurrence est $N*N$, où N correspond au maximum des niveaux de gris de l'image ou d'une partie d'elle. Pratiquement, on choisit $\theta = 0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$ et 135° et $dis = 1, 2$.

Une fois la matrice de cooccurrence calculée, on peut facilement extraire plusieurs caractéristiques. On peut citer par exemple : le contraste, la corrélation, l'énergie, etc...

2.2.1.1.3 Applications

Plusieurs travaux ont été réalisés en utilisant ces caractéristiques statistiques afin de classifier des images médicales pour la détection d'une maladie. Aggarwal et al. [22] ont utilisé des caractéristiques du première ordre (la moyenne, la variance, *skewness*, *kurtosis*) et de deuxième ordre (Angular second moment (ASM), contraste, corrélation, homogénéité, entropie) pour la classification de la maladie d'Alzheimer à partir des images IRM du cerveau. Sohail et al. [23] ont combiné des caractéristiques du premier ordre (moments de l'histogramme) et celle de la matrice de cooccurrences pour classifier des images échographiques de l'ovaire selon le type de kyste. Radhakrishnan et al. [24] ont montré que la combinaison de trois types de caractéristiques statistiques pour l'analyse de texture (histogramme, la matrice de cooccurrences et la matrice de Run Length) a performé mieux afin de classifier le cancer de la prostate à partir des images par échographie transrectale.

2.2.1.2 Les méthodes structurelles

Les approches structurelles utilisent un ensemble de primitives de texture prédéfinis et un ensemble de règles de construction pour définir la manière dont une région de texture est construite [25].

Les primitives peuvent être identifiées par des méthodes de segmentation, comme la détection de contours, la croissance de région, les seuillages ou par morphologie mathématique effectuée sur des images binaires. Une fois que les primitives ont été identifiées, l'analyse est complétée, soit par

calcul de statistiques sur les primitives, soit en utilisant ces primitives et un ensemble de règles de construction pour définir comment une région de l'image est construite [26]. Cependant, ce type de caractéristiques est plus utile pour la synthèse que pour l'analyse d'images [20].

2.2.1.2.1 Applications

Skoura et al. [27] ont utilisé des caractéristiques structurelles pour détecter le cancer du sein. Après avoir segmenté les arbres canaux (ductal trees) au niveau des images des seins par galactographie, ils considèrent une ellipse hypothétique qui correspond le mieux à chaque arbre canalaire pour décrire ses propriétés géométriques. Des mesures géométriques ont été calculées pour ces ellipses (la longueur (en pixels) de l'axe majeur de l'ellipse, la longueur (en pixels) de l'axe mineur de l'ellipse, l'excentricité de l'ellipse et l'angle $[-90, 90]$ formé par l'axe de référence horizontal et l'axe majeur de l'ellipse) comme caractéristiques pour détecter le cancer du sein.

Ng et al. [28] ont montré que l'utilisation de caractéristiques structurelles du ventricule latéral segmenté dans les images CT du cerveau a permis de distinguer une structure pathologique d'une structure normale.

2.2.1.3 Les méthodes basées sur une transformée de l'image

Ces techniques d'analyse de textures sont basées sur une transformation de l'image dans un nouvel espace en utilisant les propriétés de fréquence spatiale de la variation d'intensité dans l'image. Plusieurs types de transformées peuvent être utilisées pour extraire des caractéristiques de texture dans une image. On peut citer par exemple : la transformée de Fourier, la transformée de Gabor et la transformée par ondelettes [19].

2.2.1.3.1 La transformée de Fourier

La transformée de Fourier F permet de convertir une image I de dimension $N \times M$ du domaine spatial vers le domaine fréquentiel en utilisant la formule suivante :

$$F(u, v) = \sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^M I(n, m) \exp\left(-2\pi j \left(\frac{un}{N} + \frac{vm}{M}\right)\right) \quad (2.1)$$

Où $F(u, v)$ est la transformée de Fourier de l'image $I(n, m)$. u et v sont les fréquences spatiales de l'image.

Généralement, le spectre ou le module de la transformée de Fourier est utilisé pour l'analyse de texture. Une texture lisse présente des valeurs élevées autour du centre du spectre (les basses fréquences) alors qu'une région qui contient une grande variation de texture présente des valeurs étalées dans le spectre (les hautes fréquences).

2.2.1.3.2 La transformée de Gabor

Une des limites de la transformée de Fourier est qu'elle contient des informations dans le domaine fréquentiel mais pas d'informations sur leur localisation spatiale dans l'image. Le filtre de Gabor et les transformées par ondelette permettent par contre de donner l'information fréquentielle et spatiale dans l'image. Le filtre de Gabor est une fonction sinusoïde complexe modulée par une fonction gaussienne.

$$G(x, y, \theta, f) = e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{x_{\theta}^2}{\sigma_x^2} + \frac{y_{\theta}^2}{\sigma_y^2} \right)} \cos(2\pi f x_{\theta}) \quad (2.2)$$

$$\text{avec } x_{\theta} = x \cos \theta + y \sin \theta$$

$$\text{et } y_{\theta} = y \cos \theta - x \sin \theta$$

Où θ est l'orientation de la sinusoïde autour de laquelle le filtre est centré (elle détermine l'orientation des contours pour laquelle le filtre sera sensible) dans le domaine fréquentiel, f est sa fréquence et σ_x (respectivement σ_y) l'écart type de la gaussienne selon l'axe des abscisses (respectivement des ordonnées).

2.2.1.3.3 La transformée en ondelettes

Contrairement au filtre de Gabor, la transformée en ondelette permet de décomposer l'image en un ensemble de sous-classes bio-orthogonales pour éviter la redondance d'informations. Elle permet aussi de décomposer l'image originale selon différentes résolutions (décomposition multi-échelle).

Les ondelettes sont des fonctions générées par translation et dilatation (changement d'échelle) à partir d'une fonction appelée 'ondelette mère' :

$$\psi_{s,u} = \frac{1}{\sqrt{s}} \psi\left(\frac{x-u}{s}\right) \quad (2.3)$$

Où s et u représentent respectivement le facteur d'échelle et le facteur de translation. La décomposition en ondelettes $c_{i,j}$ d'une image $f(x,y)$ est le produit de convolution entre l'image $f(x,y)$ et les fonctions d'ondelettes $\psi(s,u)$:

$$c_{i,j} = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x,y) \frac{1}{\sqrt{s}} \psi\left(\frac{x-u}{s}, \frac{y-u}{s}\right) dx dy \quad (2.4)$$

2.2.1.3.4 Applications

Chen et al. [29] ont utilisé la distribution des coefficients d'ondelettes pour classifier le cancer du sein à partir des images par échographie. Ils ont extrait comme caractéristiques, le contraste de la variance et le contraste d'autocorrélation ainsi que la distorsion de la distribution des coefficients d'ondelettes. Chevrefils et al. [30] ont utilisé des caractéristiques statistiques et des caractéristiques basées sur le spectre de Fourier dans le but de développer une technique de segmentation automatique des disques intervertébraux de patients scoliotiques à partir d'images par résonance magnétique. Mitani et al. [31] ont obtenu une bonne performance pour la classification des opacités pulmonaires diffuses à partir des images CT des poumons, en combinant pour l'analyse de texture le filtre de Gabor (en utilisant 4 orientations) et les caractéristiques de l'histogramme.

2.2.1.4 Les méthodes basées sur une modélisation du contenu de l'image

Ces méthodes consistent à décrire une image comme un modèle de probabilité ou comme une combinaison linéaire d'un ensemble de fonctions de base. Les méthodes d'analyse de texture basées sur des modèles tels que le modèle de Markov et le modèle fractal sont basées sur la construction d'un modèle d'image qui peut être utilisé pour décrire la texture et la synthétiser [32].

Le principal problème de ces méthodes est la façon d'estimer les coefficients de ces modèles et comment choisir le bon modèle adapté à la texture sélectionnée. Les coefficients de ces modèles sont souvent transformés en différentes formes invariantes à la translation, la rotation et l'échelle [33].

2.2.1.4.1 Applications

Esgiar et al. [34] ont montré que l'ajout des caractéristiques du modèle fractal à des caractéristiques statistiques (matrice de cooccurrence: entropie et corrélation) a amélioré la sensibilité pour la classification des images cancéreuses du côlon. Kolář et al. [35] ont utilisé le modèle de Markov pour analyser les fibres nerveuses rétinienne. Ils ont montré que ce type de caractéristiques basé sur ce modèle peut être utilisé pour la discrimination entre tissus sains et glaucomateux.

2.2.2 Méthodes de classification

La reconnaissance des formes est l'un des axes de recherche de l'intelligence artificielle qui consiste à identifier des formes et les assigner à des classes (classification) en se basant sur certaines de leurs caractéristiques en utilisant différentes méthodes et techniques. Contrairement à l'être humain qui peut parfaitement reconnaître des formes, les machines doivent être entraînées pour réaliser cette tâche. La reconnaissance des formes est utilisée pour reconnaître par exemple, des caractères imprimés, du manuscrit, des signatures, de la parole, des visages, des empreintes digitales, des structures anatomiques, des pathologies, etc...

Les approches pour la reconnaissance des formes peuvent être catégorisées en quatre groupes principaux [36]: 1) Modèle a priori, 2) Approche statistique, 3) Approche structurelle, 4) Réseau de neurones. Chaque approche utilise différentes techniques pour la description et la classification des objets comme montré dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1 : Modèles de reconnaissance des formes [36]

Approche	Représentation	Classification	Performance
Modèle a priori	Échantillons, courbures, pixels,	Corrélation, mesure de distance	Erreur de classification
Statistique	Caractéristiques	Fonction discriminante	Erreur de classification

Structurelle	Primitives	Règles, grammaire	Erreur d'acceptation
Réseau de neurones	Échantillons, pixels, caractéristiques	Fonction de réseau	Erreurs des moindres carrées

Le système de reconnaissance de forme statistique se base sur deux étapes : une étape d'apprentissage et une étape de test (Figure 2.5).

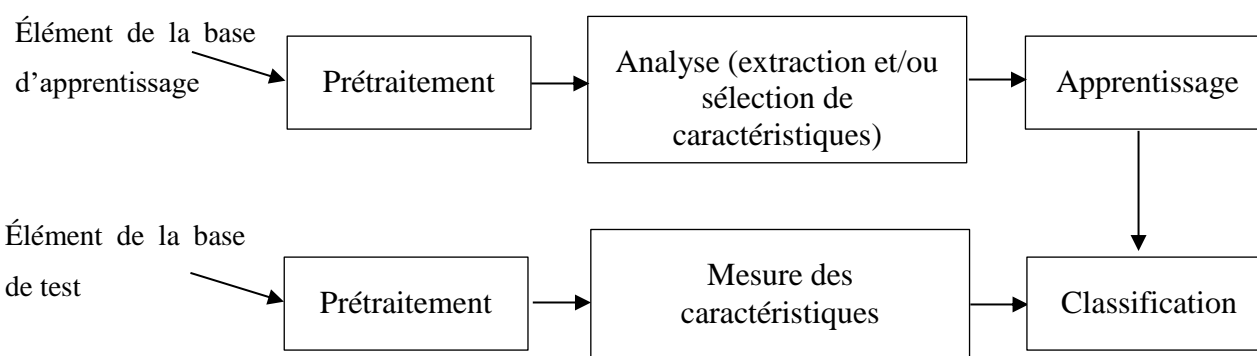


Figure 2.5: Modèle d'un système de classification statistique [37]

Les approches d'apprentissage se divisent en deux catégories : supervisées et non supervisées.

2.2.2.1 Les Méthodes supervisées

Les méthodes dites supervisées, si les classes possibles sont connues et les données dans la base d'apprentissage sont étiquetées de leur classe. Dans ce cas, pour une nouvelle donnée de la base de test, la classification consiste à affecter une classe à cette donnée où les caractéristiques sont connues, mais la classe est inconnue, en utilisant la base d'apprentissage.

2.2.2.1.1 Réseaux de neurones

Un réseau de neurones artificiels (RNA) est un modèle de calcul abstrait du cerveau humain. Comme pour le cerveau, RNA est composé de neurones mais dans ce cas, les neurones sont artificiels.

L'apprentissage d'un réseau de neurones peut être soit supervisé ou non supervisé. L'apprentissage supervisé du réseau de neurone consiste à définir les poids des connexions. Ces derniers sont

initialisés d'abord aléatoirement, ils doivent ensuite être ajustés de telle sorte à minimiser les erreurs entre les sorties de neurones obtenues et les sorties de neurones désirées. Dans le cas des réseaux de neurones multicouches, ne connaissant pas les sorties désirées des couches cachées mais seulement de la dernière couche, un algorithme appelé retro-propagation est utilisé [38]. Il consiste d'abord à calculer les erreurs pour chaque couche jusqu'à arriver à la dernière couche (de gauche vers la droite). Ensuite, il propage les erreurs de la dernière couche vers la première couche (de droite vers la gauche) pour ajuster les valeurs des poids. Ces deux étapes sont répétées jusqu'à obtenir les meilleures valeurs des poids qui matchent au maximum, les sorties calculées avec les sorties désirées de la base d'apprentissage (jusqu'à ce que le critère d'erreur soit atteint.).

Les réseaux de neurones ont l'avantage de résoudre n'importe quel problème non linéaire complexe. Par contre, l'utilisateur doit délicatement définir quelques paramètres pour le bon fonctionnement du réseau comme par exemple, déterminer les bons paramètres d'entrée avec le bon nombre de neurones cachés [39].

2.2.2.1.1.1 Applications

Les réseaux de neurones ont été appliqués avec succès dans différents problèmes de classification dans l'industrie ainsi que dans le domaine de la recherche scientifique [40]. On peut citer par exemple la reconnaissance des empreintes digitales [41], la reconnaissance d'écriture [42], la reconnaissance de la parole [43] ou pour le diagnostic d'une maladie comme la détection de cancer des poumons [44], ou la détection du cancer des seins[45].

2.2.2.1.2 Machines à vecteur de support (SVM)

Le SVM est une technique supervisée développée par Vapnik [46] et a montré son efficacité dans plusieurs domaines. Par exemple, pour deux classes données, le but du SVM est de trouver un hyperplan optimal qui va séparer les données et maximiser la distance entre ces deux classes (Figure 2.6).

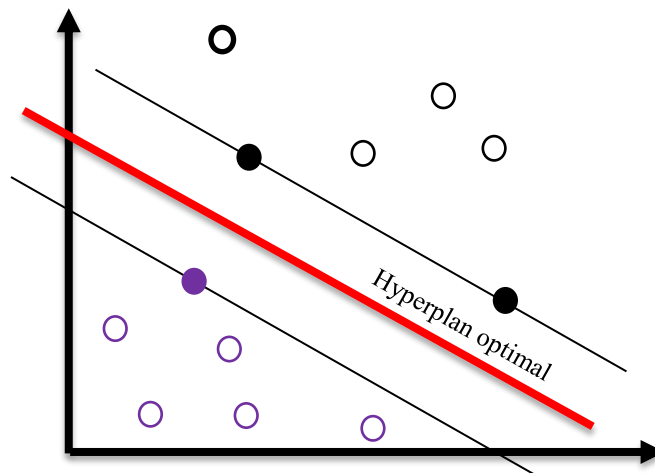


Figure 2.6 : L'apprentissage de SVM consiste à trouver l'hyperplan optimal qui maximise la distance entre les données les plus proches des deux classes (appelées aussi les vecteurs de support indiqués dans les points pleins).

Or, dans le cas d'applications réelles, les données ne sont malheureusement pas toujours linéairement séparables. Il sera alors nécessaire d'utiliser d'autres types de noyaux, tels que le noyau polynomial, le noyau gaussien, etc...

2.2.2.1.2.1 Applications

Comme on a cité auparavant, le SVM a été utilisé pour la classification dans divers problèmes, on peut citer par exemple la reconnaissance de visage [47], la reconnaissance d'écriture [48], ainsi que pour la détection des maladies comme le cancer du sein [49], la détermination des différents types de courbure de la scoliose [50], etc...

2.2.2.2 Les Méthodes non supervisées

Les méthodes sont dites non supervisées, si les classes et leurs nombres sont inconnus (*clustering*). En fait, la création d'une base d'apprentissage étiquetée selon les différentes classes est parfois difficile ou coûteuse et même impossible dans quelques applications de la reconnaissance de formes [36].

Elles consistent à créer des groupes homogènes de données, c'est-à-dire, construire des groupes de telle sorte que les données les plus similaires appartiennent au même groupe alors que les données les moins similaires soient séparées dans des groupes différents.

Les RNA peuvent être appliqués dans le cas de l'apprentissage non supervisé dans le cas où on n'a pas de sorties désirées mais on a juste les données d'entrées. Ce type d'apprentissage peut parfois être avantageux, car il permet de définir des nouvelles classes qui ne sont pas auparavant considérées. La méthode appelée cartes auto-organisatrice ou carte de Kohonen est un réseau de neurones utilisée pour le type d'apprentissage non supervisé [51]. Il consiste d'abord à initialiser aléatoirement les valeurs des poids. Ensuite, il choisit une entrée au hasard et la compare avec tous les poids. Le neurone gagnant est celui qui a la distance minimale avec cette entrée. Par la suite, il met à jour les poids de ce neurone gagnant ainsi que ses voisins les plus proches. Ce processus est répété pour chaque entrée jusqu'à ce que le critère de la distance minimale soit atteint.

Parmi les algorithmes utilisés pour la classification non supervisée, on peut citer l'algorithme de groupement *k-means* et l'algorithme de groupement *fuzzy c-means*.

2.2.2.2.1 Algorithme de groupement *k-means*

L'algorithme de regroupement *k-means* a été développé par MacQueen [52]. L'algorithme consiste à diviser les observations en k groupes différents à l'aide d'un critère de distance (généralement la distance euclidienne est utilisée).

Etant donné un ensemble d'observations (x_1, x_2, \dots, x_n) , le but de cet algorithme est de partitionner ces n observations en k groupes (S_1, S_2, \dots, S_k) , en minimisant la fonction J suivante :

$$J = \sum_{j=1}^k \sum_{x \in S_j} \|x - c_j\|^2 \quad (2.5)$$

où c_j est le centre du groupe S_j .

L'algorithme consiste à appliquer itérativement les étapes suivantes [37]:

1. Initialiser le nombre de groupes k
2. Affecter aléatoirement chaque observation à un des k groupes
3. Recalculer les centroïdes de chacun des k groupes
4. Réassigner chaque observation au groupe avec le plus proche centre

5. Répéter les étapes 3 et 4 jusqu'à ce que le critère de convergence soit atteint.

2.2.2.2.2 Algorithme de groupement *fuzzy c-means*

C'est un algorithme de regroupement qui permet à une observation d'appartenir à un ou plusieurs groupes (*clusters*) avec des degrés d'appartenance entre 0 et 1 [53]. Comme pour l'algorithme *k-means*, il se base sur un critère de minimisation d'une fonction objective et un algorithme itératif, mais l'appartenance d'une observation à un groupe est influencée par le degré d'appartenance ainsi que l'indice de flou (*Fuzzy index*).

2.2.2.2.3 Applications

Le clustering a été utilisé dans plusieurs applications. Le *k-means* a été utilisé pour la segmentation de marché (*Marketing*) [54]. Une autre étude a été réalisée en utilisant le *k-means* et le *fuzzy c-means* pour la segmentation des images infrarouges thermiques des seins afin de détecter le cancer [55]. Ils ont montré que la méthode *fuzzy c-means* a mieux performée que la méthode *k-means*. Duong et al ont réalisé une classification non supervisée de colonnes vertébrales scoliotiques en utilisant l'algorithme de *fuzzy k-means* [56].

2.2.3 Systèmes d'aide à la décision clinique (SADC) au niveau des radiographies pulmonaires

Plusieurs systèmes d'aide à la décision clinique ont été développés pour diagnostiquer des maladies à partir de radiographies pulmonaires [57]. Un SADC a été développé pour diagnostiquer la pneumoconiose à partir de radiographies pulmonaires en utilisant la méthode de segmentation par un modèle de forme active (Active Shape Model : ASM) pour segmenter d'abord les poumons. La méthode d'analyse de texture utilisée est basée sur les caractéristiques de l'histogramme et de la matrice de cooccurrences. Et finalement, le classificateur SVM est utilisé pour interpréter les radiographies [58]. Ginneken et al. [59] ont développé deux SADC, un pour diagnostiquer la tuberculose et l'autre pour les maladies interstitielles. Les poumons sont d'abord segmentés en utilisant ASM, ensuite l'analyse a été réalisée en utilisant comme caractéristiques les moments de l'histogramme extraits à partir des images filtrées avec une banque de filtres multi échelles de type Gaussien et comme classificateur le KNN (K-Nearest-Neighbors). La segmentation des poumons seulement, peut fausser l'analyse, vu que ces derniers contiennent d'autres structures autres que les

anomalies comme les vaisseaux, les clavicules et les côtes. Kruger et al. [60] ont utilisé les caractéristiques de la matrice de cooccurrence et du spectre de Fourier extraites à partir des régions intercostales (ROI : Region of interest) sélectionnées manuellement. Katsuragawa et al. [61] ont utilisé la variation de RMS (Root Mean Square) et le premier moment du spectre de Fourier comme caractéristiques, extraites à partir de petites régions intercostales sélectionnées automatiquement pour caractériser les maladies interstitielles. Lors de la sélection des régions intercostales aucun effort n'a été fait pour éviter les régions contenant les côtes antérieures. Peu de travaux ont testé leurs systèmes en clinique. Katsuragawa et al. [61], après avoir développé leur SADC, ont réalisé une étude de performance pour évaluer l'effet du système sur l'interprétation des maladies interstitielles par les radiologistes. Pour cela, 40 radiographies (20 normal et 20 avec des maladies interstitielles) ont été interprétées par 16 radiologistes avec et sans leur SADC. La courbe ROC (Receiver operating characteristic) a prouvé que l'utilisation du SADC a amélioré significativement la valeur de l'aire sous la courbe ROC de 0.948 à 0.970. Tsukuda et al. [62] ont ainsi testé leur système pour la détection des nodules en clinique. Pour cela, ils ont comparé le diagnostic de 50 Radiographies (25 normal et 25 contiennent des nodules) sans et avec une technique de soustraction controlatérale par 12 radiologistes. L'étude a été évaluée en utilisant la courbe ROC. En utilisant le SADC qui consiste à appliquer la technique de soustraction controlatérale, la valeur de l'aire sous la courbe ROC a été améliorée de 0,926 à 0,962.

2.3 Synthèse de la revue de littérature

Pour résumer cette revue de littérature, on peut conclure que les SADC se différencient selon la maladie à diagnostiquer, le type d'image médicale, la méthode d'analyse de texture et la méthode de classification. Plusieurs systèmes d'aide à la décision clinique existent, toutefois, notre groupe de recherche est le premier à proposer le développement d'un système d'analyse automatique pour la détection du SDRA à partir de radiographies pulmonaires.

Le principal problème rencontré réside dans le fait que des structures osseuses radio-opaques comme les côtes et les vaisseaux se superposent aux poumons et leur apparence est similaire aux anomalies en cas du SDRA (opacité diffuse). Ces structures doivent donc impérativement être ignorées. Une façon de résoudre ce problème serait de limiter l'analyse de texture aux régions qui ne contiennent pas ces structures. Les travaux existants se basent initialement sur une segmentation globale des poumons et/ou une suppression des côtes postérieures soit manuellement, ou

automatiquement. Les opacités en SDRA sont diffuses et peuvent se confondre avec l'opacité due aux propriétés de radio-opacité des côtes entières (postérieures et antérieures) lors de l'analyse de texture. Segmenter les côtes entières permet une extraction automatique des ROI qui ne contiennent que les tissus pulmonaires. Une autre limite des travaux existants est l'absence d'une base de régions intercostales diagnostiquées pour la phase d'apprentissage. Pour valider un SADC, une base de radiographies pulmonaires diagnostiquées avec précision doit être construite. Or, le diagnostic du SDRA par les experts fait l'objet d'une très grande variabilité inter-experts.

Pour l'analyse de texture, plusieurs types de caractéristiques existent. Les méthodes statistiques réalisent une meilleure discrimination que les méthodes structurelles et les méthodes basées sur transformée [63]. Les caractéristiques de l'histogramme sont faciles à calculer et représentent des informations globales de l'image ou une partie d'elle mais ne donnent aucune information sur les relations spatiales entre les pixels. Ces relations peuvent être représentées en utilisant les matrices de cooccurrences. Ces matrices peuvent par conséquent montrer le degré de similarité et de dissimilarité de pixels adjacents. Une région de l'image présentant l'opacité va contenir des pixels adjacents d'intensité élevée. Les caractéristiques spectrales basées sur le spectre de Fourier peuvent être utiles pour caractériser l'anomalie vu que dans le spectre des fréquences les hautes fréquences vont montrer la forte variation qui existe entre les intensités de l'opacité (intensités élevées) et l'arrière-plan (la clarté de faible intensité).

Une fois les descripteurs extraits, un classifieur doit être utilisé pour classifier une image ou une partie d'elle. Plusieurs classifieurs existent, les plus couramment utilisés pour leur bonne performance sont SVM et RNA. Les SVM ont été largement utilisés pour résoudre les problèmes de classification dans l'imagerie médicale. Ils possèdent l'avantage d'être simples à configurer et rapides en exécution. Alors qu'avec les réseaux de neurones (RNA), la détermination de l'architecture et les paramètres du réseau sont complexes (trouver les meilleures combinaisons de nombre de couches cachées, de nombre de neurones dans chaque couche, le choix des fonctions d'activation, etc...). Le deuxième problème est leur caractère de fonctionnement en boîte noire. Un réseau de neurones pourrait très bien performer mais il est généralement difficile d'expliquer comment la décision finale a été prise. Dans le traitement d'images médicales, cela est certainement problématique, ce qui rend l'utilisation de réseaux de neurones dans une telle application très limitée [64]. En plus, il souffre du problème de sur-apprentissage « overfitting » (perte de la capacité de généralisation).

D'après cette revue de littérature, nous avons remarqué aussi que peu de travaux ont testé leurs systèmes en clinique. En fait, pour montrer l'utilité d'un système d'analyse, il faut le comparer avec le diagnostic radiologique fait par les médecins et/ou l'utiliser comme un deuxième avis pour élaborer le diagnostic final.

CHAPITRE 3 PROBLÉMATIQUE, HYPOTHÈSES, OBJECTIFS ET MÉTHODE GÉNÉRALE

3.1 Problématique

Comme mentionné précédemment, le diagnostic du SDRA présente une variabilité inter observateurs très élevée, ce qui retarde son diagnostic précoce. Le diagnostic précoce du SDRA est essentiel pour effectuer un traitement adéquat au moment opportun et, par conséquent, arrêter la progression de la maladie et améliorer la santé du patient. De plus, un diagnostic tardif du SDRA mène à l'utilisation d'une pression PEP, ou un volume courant élevés pour aider le patient à respirer et recruter les alvéoles affaissées. Ceci peut aggraver l'état du patient à cause des dommages causés par la pression élevée utilisée. Aucun système d'aide à la décision clinique n'existe pour la détection du SDRA. D'où l'intérêt de développer un tel système pour aider les intensivistes à élaborer un diagnostic plus précis de la maladie. Parmi les défis rencontrés pour réaliser un tel système, on peut citer la variabilité du diagnostic entre les trois intensivistes qui ont contribué à la création de la base de données pour la validation de notre système ainsi que la superposition des structures anatomiques (les côtes et les vaisseaux) et leur apparence similaire à celle des anomalies observées dans le SDRA ce qui rend difficile l'analyse des régions d'intérêt. L'utilisation de systèmes d'aide à la décision clinique peut potentiellement diminuer la variabilité inter observateurs, mais il n'existe pas encore un SADC commercial pour aider à interpréter les radiographies pulmonaires chez l'enfant en soins intensifs. De cette problématique, découle la question de recherche globale de cette thèse: **Est-il possible de concevoir un SADC pour le diagnostic du SDRA utilisable en clinique?**

3.2 Objectifs et hypothèses

3.2.1 Objectif général

L'objectif général de ce projet est de développer un Système d'Aide à la Décision Clinique (SADC) permettant le diagnostic du SDRA à partir de radiographies pulmonaires.

3.2.2 Hypothèse de recherche

La problématique présentée précédemment conduit directement à la formulation de notre hypothèse de recherche.

Hypothèse : Une analyse automatique des radiographies pulmonaires permettra de diminuer la variabilité inter observateurs pour le diagnostic du SDRA en améliorant le coefficient Kappa.

Pour vérifier cette hypothèse, les objectifs spécifiques suivants doivent être atteints :

- Objectif 1: Utilisation d'une méthode de segmentation semi-automatique des côtes pour extraire automatiquement des régions intercostales (Régions d'intérêt).
- Objectif 2 : Caractérisation des régions d'intérêt en extrayant des descripteurs.
- Objectif 3 : Conception d'un classifieur SVM et évaluation de ses performances.
- Objectif 4: Comparaison entre l'évaluation clinique et le système d'aide à la décision clinique développé en calculant le coefficient Kappa.
- Objectif 5: Identification des exigences requises pour le déploiement d'un SADC en clinique.

3.3 Méthode générale

Afin d'atteindre les objectifs et vérifier l'hypothèse mentionnée dans la section précédente, nous proposons une méthodologie pour développer un outil d'analyse automatique des images pulmonaires permettant le diagnostic précoce du SDRA. La Figure 3.1 résume la méthodologie générale de notre projet. Nous avons développé un système d'aide à la décision clinique permettant le diagnostic précoce du SDRA (article 1). Pour cela, une base de données des radiographies pulmonaires, diagnostiquées par consensus entre trois intensivistes, est créée pour valider notre système d'analyse. Pour cela, 120 Radiographies pulmonaires ont été d'abord diagnostiquées par deux intensivistes séparément en les classifiant comme SDRA ou non SDRA et en identifiant pour chaque radiographie, le nombre et la position des cadrans touchés. En cas de concordance de diagnostic pour tous les cadrans, la radiographie est ajoutée à la base de référence (gold standard). En cas de désaccord sur le nombre et/ou sur l'emplacement des cadrans touchés, la radiographie a été diagnostiquée par un troisième intensiviste. S'il y a une concordance de diagnostic entre le

troisième intensiviste et un des deux premiers intensivistes, alors la radiographie est ajoutée à la base. Si un désaccord persiste entre les trois intensivistes pour le diagnostic de la radiographie, alors elle est diagnostiquée par les trois intensivistes en même temps pour être ajoutée à la base (article 2).

Ensuite une base d'apprentissage est créée à partir des ROI intercostales extraites manuellement et diagnostiquées comme normales ou anormales par un intensiviste (ROI extraites à partir des radiographies où il y avait une concordance de diagnostic dès le début entre les deux intensivistes). Pour la création de la base de test, une segmentation semi-automatique des côtes a été d'abord effectuée afin de pouvoir extraire automatiquement les ROI intercostales. Des caractéristiques statistiques et spectrales ont été extraites pour chaque ROI. Ensuite, une méthode de transformation des caractéristiques appelée LDA (Linear Discriminant Analysis) est appliquée sur les vecteurs des caractéristiques déjà extraits. Enfin, une classification des ROI est réalisée en utilisant le classificateur SVM pour pouvoir différencier entre un patch normal ou anormal. Un patch est considéré comme anormal si 90% de sa surface contient de l'opacité. Pour classifier toute la radiographie pulmonaire comme atteinte ou non du SDRA, le pourcentage des patches atteints dans chaque cadran est calculé pour décider si le cadran est atteint ou non. Si au moins deux cadrans des poumons (un du poumon gauche et un du poumon droit) sont touchés, alors la radiographie est considérée comme atteinte du SDRA. Afin d'évaluer notre système automatique, des mesures de sensibilité et de spécificité ont été calculées.

Afin de montrer l'utilité d'utiliser ce système automatique en clinique (article 2), une étude de variabilité inter observateurs entre l'évaluation clinique des radiographies et le diagnostic par le système automatique est réalisée en calculant d'abord le coefficient Kappa entre les deux intensivistes et ensuite, en calculant ce coefficient Kappa en utilisant notre système automatique individuellement ou comme un deuxième avis pour les intensivistes.

Vu qu'il n'existe pas encore un SADC utilisé en clinique en soins intensifs, une étude sur les SADC développés pour le diagnostic des maladies à partir des radiographies pulmonaires a été réalisée. Ceci est dans le but d'orienter les chercheurs à développer un SADC utilisable en clinique tout en évitant les limitations des SADC existants pour le diagnostic d'autres maladies.

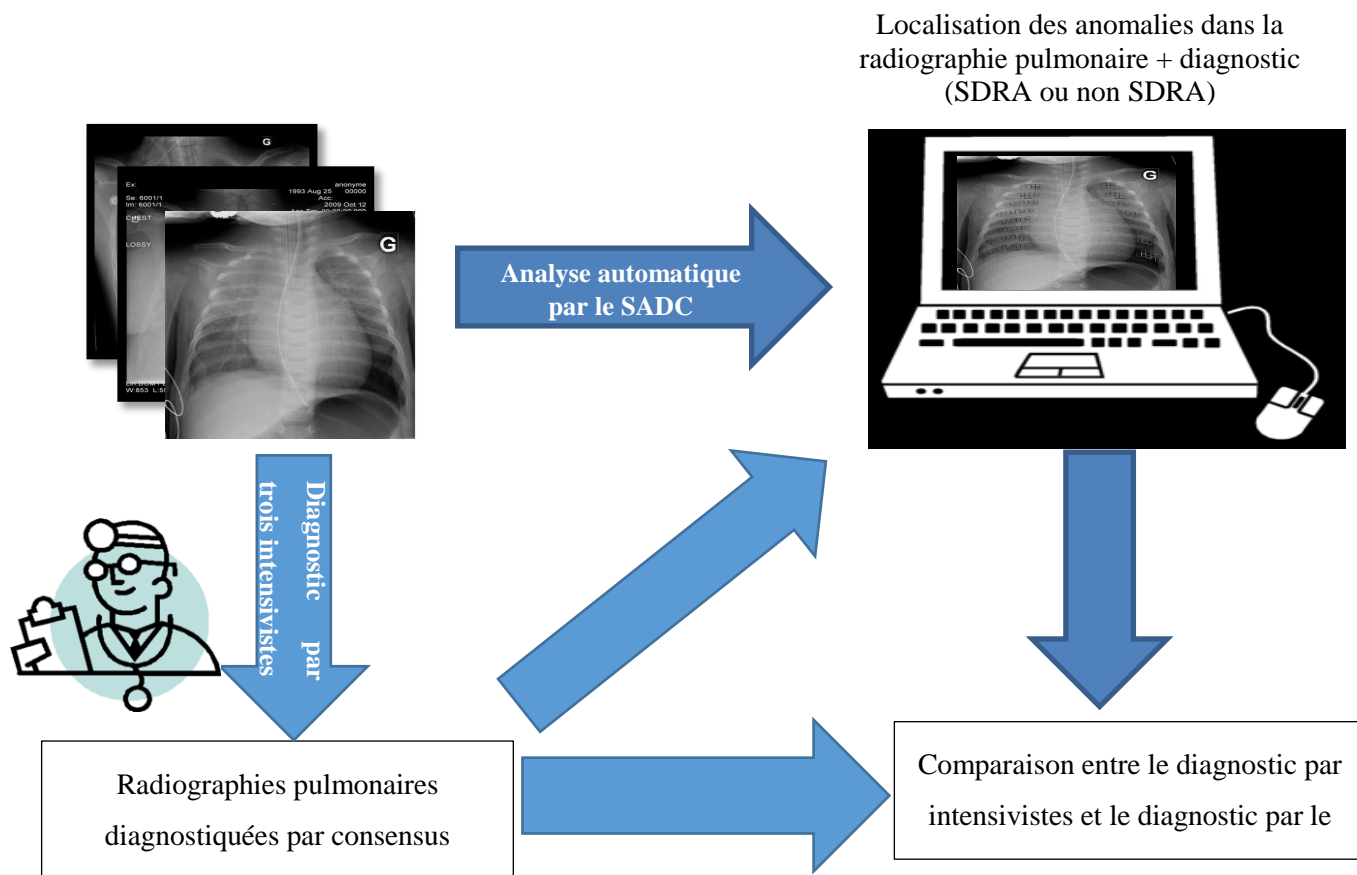


Figure 3.1 : Approche globale du projet

CHAPITRE 4 ARTICLE 1: COMPUTER-AIDED DIAGNOSIS SYSTEM FOR THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME FROM CHEST RADIOGRAPHS

NESRINE ZAGLAM^{1,2}, PHILIPPE JOUVET¹, OLIVIER FLECHELLES¹,

GUILLAUME EMERIAUD¹, FARIDA CHERIET^{1,2}

COMPUTERS IN BIOLOGY AND MEDICINE

(1) SAINTE-JUSTINE HOSPITAL RESEARCH CENTER, MONTREAL, QC, CANADA H3T 1C5

(2) THE DEPARTMENT OF COMPUTER ENGINEERING, ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL,
MONTREAL, CANADA H3T 1J4

4.1 Abstract

This paper presents a computer-aided diagnosis (CAD) system for the assessment of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) from chest radiographs. Our method consists in automatically extracting intercostal patches from chest radiographs belonging to the test database using a semiautomatic segmentation method of the ribs. Statistical and spectral features are computed from each patch then a method of feature transformation is applied using the Linear Discriminant Analysis (LDA). A training database of 321 patches was classified by an expert in two classes, a class of normal patches and a class of abnormal patches. Patches belonging to the test database are then classified using the SVM classifier. Finally, the rate of abnormal patches is calculated for each quadrant to decide if the chest radiograph presents an ARDS. The method has been evaluated on 90 radiographs where 53 images present ARDS. The results show a sensitivity of 90.6% at a specificity of 86.5%.

4.2 Introduction

The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is an acute inflammatory disease of the lungs associated with severe hypoxemia mostly due to pneumonia, sepsis, aspiration of gastric contents and major trauma [10, 11]. Despite a mortality rate between 18% and 35% [1, 2], ARDS is still underdiagnosed in intensive care [6]. Early diagnosis of ARDS counts among the measures that should improve the management of this disease including an early initiation of a lung protective ventilator support. The diagnosis of ARDS is based on four criteria [4]:

- Acute situation,

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg,
- No clinical evidence of left heart failure,
- Fluid overload and bilateral infiltrates (alveolar damage) on chest radiograph (white spots as shown in Figure 4.1) [65].

The alveolar damage appears in chest radiograph in the form of opacities. This is due to the fact that the alveoli, which are responsible for air transfer between the outside and the blood, are filled with inflammatory fluid and/or are collapsed. These criteria are difficult to highlight simultaneously, which usually leads to a false diagnosis, and among them, Angoulvant et al. [8] demonstrated that the inter-observer variability on the chest radiograph, which corresponds to the fourth criteria, was very high ($\text{kappa} = 0.3$) and was a limiting factor in the early diagnosis of ARDS. In fact, the difficulty of diagnosing this disease is probably due to both the quality of the chest radiograph and the intensivist's interpretation which usually depends on his own experience. In order to assist clinicians in the early diagnosis of ARDS, the development of an automatic system has proven to be essential.

4.2.1 Computer-aided diagnosis system for chest radiograph

The chest radiograph is an essential tool for diagnosing ARDS. Its low cost, portability, speed, and its use of a moderate dose of radiation make it the most adequate imaging tool. A computer-aided diagnosis (CAD) system to detect ARDS (diffuse abnormalities) in chest radiographs is a new area that has not been previously studied, even though CAD is one of the major research area in medical imaging and diagnostic radiology [66] where several CAD systems have already been developed in order to help radiologists in chest radiographs diagnosis [57]. The computerized analysis of chest radiograph in these CAD systems are based on size measurements, detection of nodules (low-contrast white circular objects) or texture analysis [57]. Texture analysis is the best approach that assesses diffuse patterns in chest radiographs and can be used for ARDS diagnosis.

4.2.2 Texture analysis of chest radiographs

The texture analysis plays a very important role in CAD systems [67]. There are several approaches to represent the texture. The main ones are divided into three categories namely statistical, structural, and spectral [68].

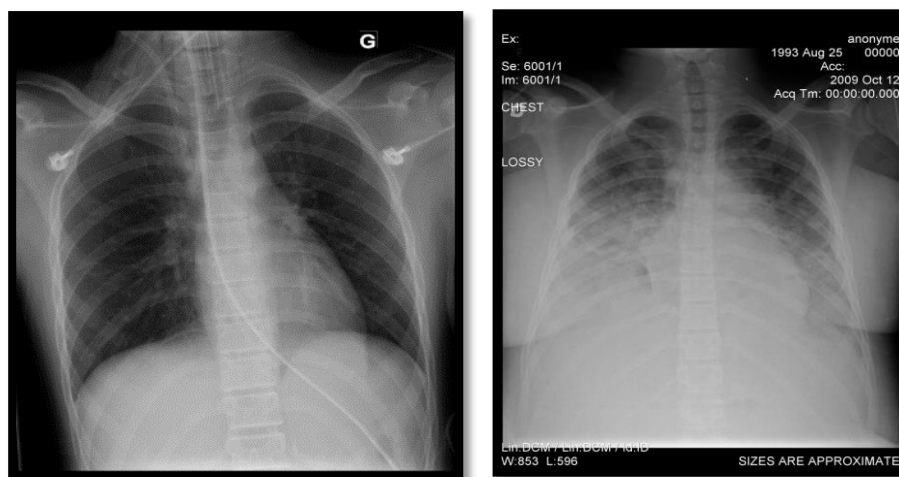


Figure 4.1: Left chest radiograph: normal case; right chest radiograph: ARDS case (Ref: Sainte Justine Hospital)

In the 1970s, texture analysis has been applied in chest radiographs in order to detect the pneumoconiosis using Fourier spectrum [69]. More recent work has realized a fully automatic CAD scheme for pneumoconiosis using the histogram and co-occurrence matrices features [58]. Ginneken et al. [59] used as features, the moments of responses to a multi-scale filter bank in order to detect tuberculosis (TB) and interstitial disease. Chest radiographs also include normal structures that may distort the analysis of the lungs. To address this, several studies have performed their analysis exclusively on the Regions Of Interest (ROI) that may contain the lesions. Kruger et al. [60] used the characteristics of the co-occurrence matrix and Fourier spectrum extracted from the manually selected intercostal regions (ROI). Katsuragawa et al. [61] used the variation of Root Mean Square (RMS) and the first moment of the Fourier spectrum as features extracted from small automatically selected intercostal regions. They developed an algorithm to eliminate the posterior ribs by first selecting a large number of squares (ROI) in the chest radiograph and then eliminate those that contain sharp rib edges, using edge gradient analysis. However, in [60] [61], the areas containing anterior ribs were not eliminated, when selecting intercostal regions for analysis. This can distort the ensuing analysis because these areas are visually similar to the lesions.

4.2.3 Aim of our study

In the present work, we developed a computer-aided diagnosis system for the detection of ARDS based on statistical and spectral texture features and using an SVM classifier. We applied a method of semiautomatic segmentation of the ribs in order to exclude them because of their similarity with opacities. This allowed an automatic selection of intercostal regions for analysis.

4.3 Materials

Chest radiographs have been selected from a previous clinical database (TARD study: Transfusion Associated Respiratory Distress), which included children in Pediatric Intensive Care [70]. Patients who participated in the TARD study were aged between 7 days (newborns) and 18 years old. Given the inter-observer variability in the diagnosis of ARDS shown in literature, a study of the variability in reading chest radiographs for the diagnosis of ARDS in children was necessary in order to optimize the reading method and to create in the end, a test set of chest radiographs diagnosed with consensus to validate precisely our automatic decision system.

4.3.1 Optimization of reading

To optimize the diagnosis of our database, in the first evaluation, two intensivists have initially agreed on the criteria for chest radiographs reading based on the 1994 definition of the Consensus Conference on ARDS [4] and from a panel of X-rays from the literature [71]. Then, they classified a set of 120 chest radiographs as ARDS positive or negative. In the same process, they determined the positions of the affected quadrants for each chest radiograph [72]. To establish the basis of a diagnosis consensus, chest radiographs showing disagreement between the two intensivists, were reviewed by a third one. In case of disagreement among the three intensivists on the location of the damage, the three observers performed an evaluation together to determine the final diagnosis.

4.4 Methods

The methods for the development of a CAD to detect ARDS are described in this section and shown in Figure 4.2.

4.4.1 Training database

4.4.1.1 Manual extraction of intercostal patches

Opacities in ARDS are bilateral and diffuse. To analyze the normal and abnormal regions, we manually selected normal and abnormal patches of size 32x32 pixels in the intercostal regions with the help of an intensivist (PJ), in order to create the training set. 321 patches were thus selected and diagnosed (avoiding the anterior and posterior ribs) from 9 radiographs. 4 radiographs presented ARDS and 5 others did not (4 normal cases and 1 case with left lung affected). A patch is considered abnormal if about 90% of its surface contains opacity.

4.4.2 Test database

4.4.2.1 Semiautomatic segmentation of ribs

In order to extract the intercostal patches, we first removed the anterior and posterior ribs' regions from the images. Ribs in chest radiographs are considered as normal structures in the context of ARDS diagnosis. Locating the anterior and posterior ribs, allows us to subsequently analyze exclusively the intercostal regions that may contain opacities. These are generally diffuse in the case of ARDS.

To achieve this objective, we have used in this work, an algorithm for semiautomatic segmentation of ribs developed by Plourde et al. [73] which allows us to segment anterior and posterior ribs in chest radiographs by only identifying four points for every rib (two points at the beginning of each rib and two points at the end), as shown in Figure 4.3. The final rib border is obtained by finding the most parallel pair among the detected edges. This algorithm is based on an oriented filtering and edge following approach with multiple-path branching [73].

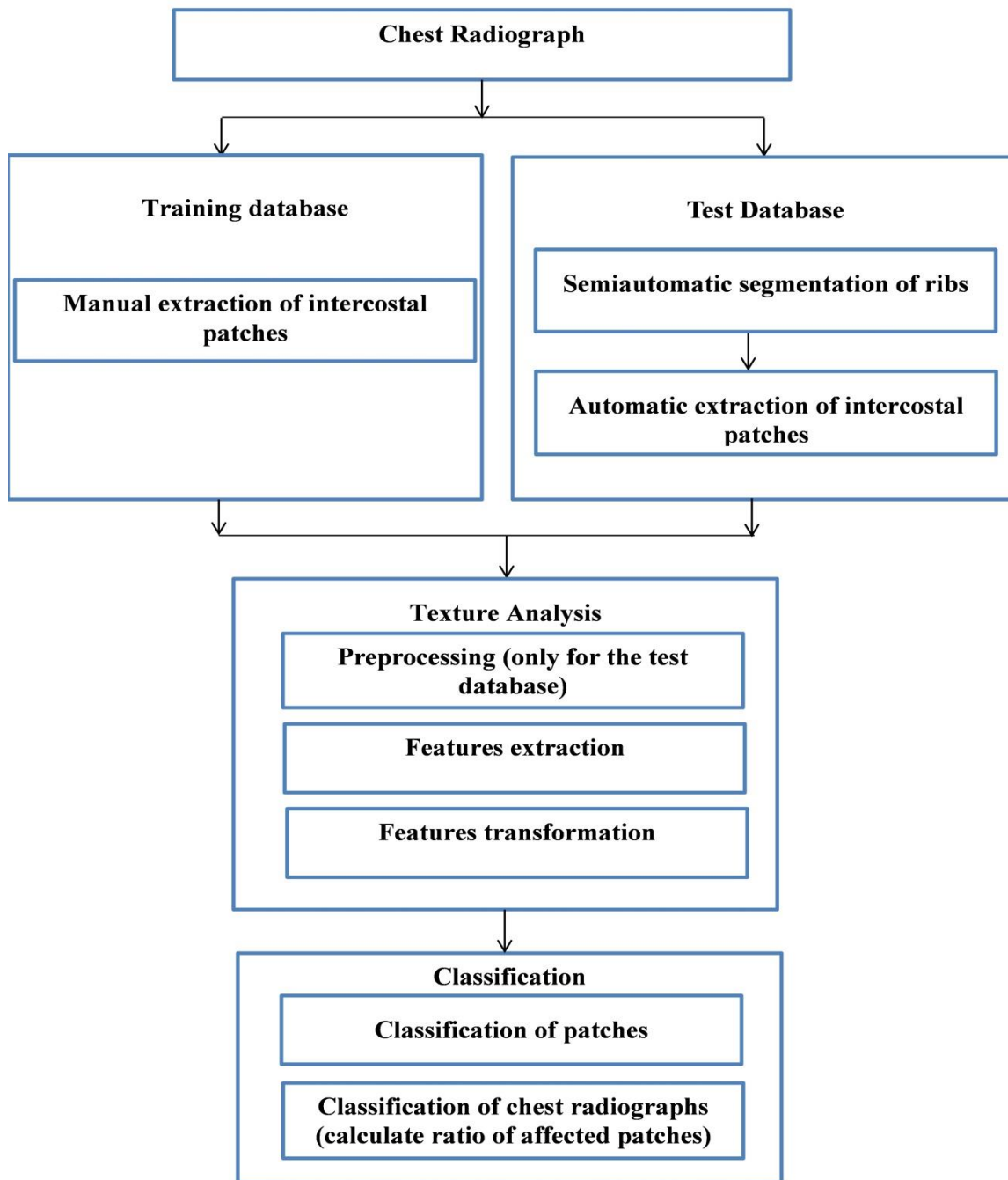


Figure 4.2: General diagram of the methodology

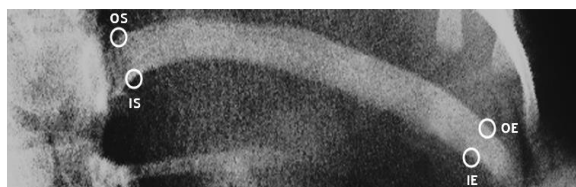


Figure 4.3: An illustration of the four points required per rib [73]

This method has already shown a good accuracy in a previous work and is capable of segmenting the entire rib [73] which corresponds to what is needed in our study.

We segmented only the ribs over pulmonary tissue (between 6 and 11 ribs for each lung; thus, between 12 and 22 ribs were segmented per chest radiograph depending on the latter). We also eliminated parts of the lungs near the heart which contain vessels that are in fact, normal structures, but resemble opacities. This is achieved through an appropriate choice of the two starting points on each rib. We also removed the parts of the lungs that are at the extremity since they show some similarities to the opacities (either because of the scapula or the pleural effusions).

4.4.2.2 Automatic extraction of intercostal patches

Once the segmentation of the ribs was done, we removed them from the chest radiographs so as to only keep the intercostal regions (ROI) (Figure 4.4). We then extracted the intercostal regions and we binarized them. We automatically browsed each intercostal region from left to right and from top to bottom until finding a block of size 32x32 pixels which all have a value of 1 (white). This means that the patch contains only the pixels belonging to the lung tissue between both ribs. Once we find the position of the white patch in the binary picture, we extract it from the original intercostal area for analysis as shown in the Figure 4.5.

The 32x32 pixel patch's size was chosen because it is generally the optimal size that can be extracted from the intercostal area (smaller than or equal to the width of the intercostal regions). However, for smaller intercostal areas, 16x16 pixel patches were extracted as shown in the Figure 4.6.

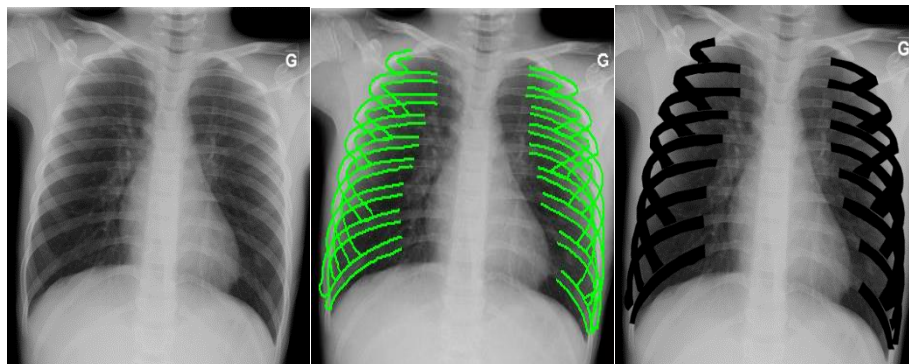


Figure 4.4: The image on the left shows a chest radiograph, the middle image shows posterior and anterior segmented ribs and the image on the right shows the chest radiograph after removal of ribs

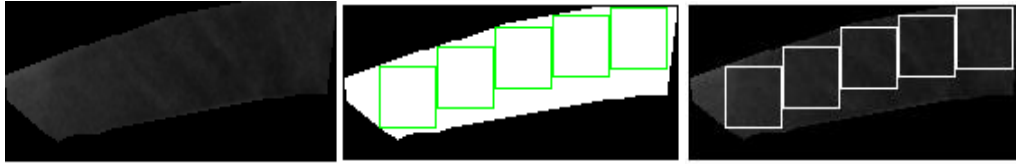


Figure 4.5: Intercostal region extracted from the X-ray (left), image after binarization and extraction of the white patches (middle), patches on the original intercostal region (right)

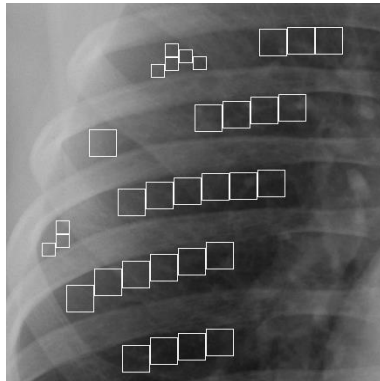


Figure 4.6: Patches automatically selected from a chest radiograph (size 32x32 or 16x16)

4.4.3 Texture Analysis

4.4.3.1 Preprocessing

During the diagnosis, doctors take into account the variation of contrast between skin tissue and the background. If it is large, then the patient is considered to be underexposed (white chest radiograph) and poorly penetrated. In this case, the chest radiograph is too bright and does not have enough contrast.

To solve this problem, we first calculated automatically the contrast between the skin tissue and the background for each chest radiograph by averaging neighboring pixels of the most lateral point of the fourth left rib, which is close enough to the skin tissue of the left lung. The background in a chest radiograph is normally black. If the difference in intensity is high, we apply the CLAHE

(Contrast-Limited Adaptive Histogram Equalization) preprocessing technique to improve the local contrast.

4.4.3.2 Feature extraction

In this work, we used both statistical features (the histogram and the co-occurrence matrix) and spectral features (Fourier transform).

Using the central moments can be a good method to represent quantitatively a histogram. This can be represented by the following formulas:

$$\mu_n = \sum_{i=0}^{L-1} (z_i - m)^n p(z_i) \quad (4.1)$$

where n is the order of the moment, z_i is a random variable representing the intensity, $p(z)$ is the histogram of the intensity levels in the image, L is the number of possible intensity levels and m is the mean intensity with

$$m = \sum_{i=0}^{L-1} z_i p(z_i) \quad (4.2)$$

Six texture descriptors based on the intensity histogram were used as shown in Table 4.1.

However, the histogram-based features do not capture the spatial relationships between the pixels' intensities. These relationships can be represented numerically using grayscale spatial dependence matrices, also called co-occurrence matrices. These determine the frequency of occurrence of a "pattern" formed of two pixels separated by a certain distance dis in a particular direction θ relative to the horizontal axis [21]. Co-occurrence matrices can show the degree of similarity or dissimilarity of adjacent pixels. A region of interest with opacity will contain adjacent pixels that have similar high intensities. Four features are extracted from the co-occurrence matrix: energy, contrast, homogeneity and correlation.

Spectral texture measurements for our study are based on the Fourier spectrum. In the frequency spectrum, the high frequencies show the strong variations between dark areas and opacities, which make them useful for our work. To facilitate interpretation of spectrum features, the spectrum is expressed in polar coordinates by the function $S(r, \theta)$, where S is the function of spectrum and r

and θ are the independent variables in the polar system [74]. The global description of the spectral energy is obtained by summing the following two functions:

$$S(r) = \sum_{\theta=0}^{\pi} S_{\theta}(r) \quad (4.3)$$

$$S(\theta) = \sum_{r=1}^{R_0} S_r(\theta) \quad (4.4)$$

where $S_{\theta}(r)$ is a 1D function representing the spectrum $S(r, \theta)$ for each direction θ and $S_r(\theta)$ is another 1D function representing the spectrum $S(r, \theta)$ for each radius r . $S(r)$ and $S(\theta)$ represent a description of the texture spectral energy for either the whole image or a part of it.

The descriptors of these functions can be computed to characterize their quantitative behavior. Typical descriptors used for this purpose are the mean and variance of the function as well as the distance between the mean and the maximum value of the function [74].

Table 4.1: Descriptors of texture based on histograms

Descriptors	Expression	Measure of texture
Mean	$m = \sum_{i=0}^{L-1} z_i p(z_i)$	A measure of average intensity
Standard deviation	μ_2	A measure of average contrast
Smoothness	$R = 1 - \frac{1}{1 + \sigma^2}$	Measures the relative smoothness of the intensity
Third moment (skewness)	μ_3	Measures the skewness of a histogram

Uniformity	$U = \sum_{i=0}^{L-1} p^2(z_i)$	Measures the uniformity
Entropy	$e = - \sum_{i=0}^{L-1} p(z_i) \log_2 p(z_i)$	A measure of randomness

4.4.4 Feature transformation

Linear Discriminant Analysis (LDA) is a method with the objective of finding an optimal linear transformation of features that separates 2 or more classes. The best transformation is the one that shows a maximum distance between the different classes and a minimum distance between elements of each class [75]. Our training database X is partitioned into two classes as $X = \{X_1, X_2\}$ where X_1 containing n_1 patches diagnosed as abnormal and a class of normal patches X_2 containing n_2 patches diagnosed as normal.

The objective of LDA is to find a projection direction w^* that maximizes the ratio of between-class scatter to within-class scatter [76], where:

$$w^* = S_w^{-1}(m_1 - m_2) \quad (4.5)$$

The between- and within-class scatter matrices S_b and S_w are defined as:

$$S_b = (m_1 - m_2)(m_1 - m_2)^T \quad (4.6)$$

$$S_w = \sum_{i \in \{1,2\}} \sum_{x \in X_i} (x - m_i)(x - m_i)^T \quad (4.7)$$

where $m_i = \frac{1}{n_i} \sum_{x \in X_i} x$ is the mean of the i^{th} class.

4.4.5 Classification

4.4.5.1 Classification of patches

We used as a classifier, the SVM (Support Vector Machine) with a Gaussian kernel, to classify patches as normal or abnormal. The SVM is a technique developed by Vapnik [46] and has shown its effectiveness in the field of medical imaging and other fields. An SVM classifier looks for an optimal hyperplane as a decision function in a high dimensional space, i.e., the one with the maximum distance from the nearest training patterns [77].

To effectively implement the SVM, it is necessary to optimize the values of the hyper-parameters C and γ of the Gaussian kernel. C is the constant of soft margin. This parameter is used to fix the tradeoff between minimizing the training error and maximizing the margin, while γ is the parameter of the Gaussian kernel. To choose the best hyper-parameters, we applied the SVM classifier on the training database using the leave-one-out validation strategy. The classification results were evaluated using measures of sensitivity and specificity. Then we plot the Received Operating Characteristic (ROC) curve, which shows the true positive fraction (sensitivity) as a function of the false positive fraction (1- specificity). The ROC curve is used to select the optimal hyper-parameters that give the best classification performance.

4.4.5.2 Classification of chest radiographs

ARDS is defined as the presence of bilateral opacities. Before making a diagnosis of ARDS, doctors generally divide each lung into two parts called quadrants (Figure 4.7). If at least two quadrants (one on the left lung and one on the right lung) are affected, then they consider the radiograph as an ARDS case. After having classified the patches, the ratio of affected patches in each quadrant is calculated by the following formula:

$$RAPQ = \frac{AP_{32} + 0.25AP_{16}}{TP_{32} + 0.25TP_{16}} \quad (4.8)$$

RAPQ: ratio of affected patches in the quadrant

AP₃₂: number of affected patches of size 32x32

AP_{16} : number of affected patches of size 16×16

TP_{32} : total number of patches of size 32×32

TP_{16} : total number of patches of size 16×16

The ratio of affected patches is equal to the number of affected patches divided by the total number of patches.

Since the 16×16 patch's size is equivalent to one-quarter of a 32×32 patch, we multiplied the number of 16×16 patches by 0.25 (one-fourth):

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{If } RAPQ > \text{threshold then quadrant is affected} \\ \text{Else} \\ \text{The quadrant is not affected} \end{array} \right.$$

Threshold: a value that shows the ratio of affected patches in the quadrant from which we consider that the quadrant is affected or not. This threshold will be defined from the training dataset in the Results section.

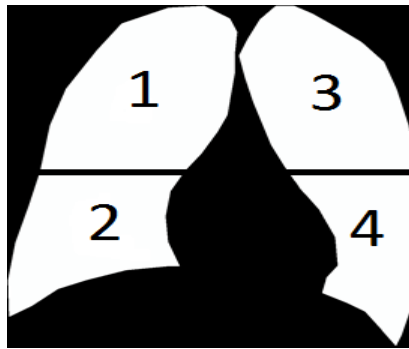


Figure 4.7: The lung fields are subdivided into four regions called quadrants (1–4)

4.5 Results and discussions

4.5.1 Texture analysis and classification

Experiments were applied on 90 chest radiographs (test set), including 53 ARDS chest radiographs. We calculated the six characteristics of the histogram, the four characteristics of the co-occurrence matrix and the six spectral characteristics for each patch. We calculated the co-occurrence matrix

with given orientations $\theta \in \{0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ, 180^\circ\}$ and given distance $dis = 1$. So at the end, we got 32 features for each patch as shown in Table 4.2. For the training database X , we created two classes: A class of abnormal patches X_1 containing $n_1 = 165$ patches diagnosed as abnormal and a class of normal patches X_2 containing $n_2 = 156$ patches diagnosed as normal and each patch is described by 32 features.

Then we applied the feature transformation using the LDA method on the training dataset to find the optimum projection direction. We then projected each vector from the test dataset onto this optimum projection.

Table 4.2: Statistical and spectral texture features used for patch's analysis

Feature Type	Feature name
Statistical features based on histograms (6 features)	Mean
	Standard deviation
	Smoothness
	Third moment (Skewness)
	Uniformity
	Entropy
Statistical features extracted from the co-occurrence matrix (4 features x 5 orientations $\theta \in \{0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ, 180^\circ\} = 20$ features)	Energy
	Contrast
	Homogeneity
	Correlation
Spectral features (6 features)	Mean($S(r)$)
	Mean($S(\theta)$)
	Variance($S(r)$)
	Variance($S(\theta)$)
	$\Delta(\text{Mean}(S(r)) , \text{Max}(S(r)))$
	$\Delta(\text{Mean}(S(\theta)) , \text{Max}(S(\theta)))$

4.5.1.1 Optimization of SVM hyper-parameters

We applied the SVM classifier on the training database using the leave-one-out validation. This strategy consists of browsing the database and deleting temporarily the K th data, where K is the number of data used (321 patches), and form the training set from the $K-1$ data (320 patches). The deleted K data is used as the test data. The same process is repeated K times (321 times).

We calculated the sensitivity and the specificity for the training database of patches (validation set) while varying the hyper-parameters C and γ . We obtained the ROC curve seen in Figure 4.8. The best performance is obtained when using C equal to 1000 and γ equal to 1000. It has sensitivity of 90.9% at specificity of 94.9%.

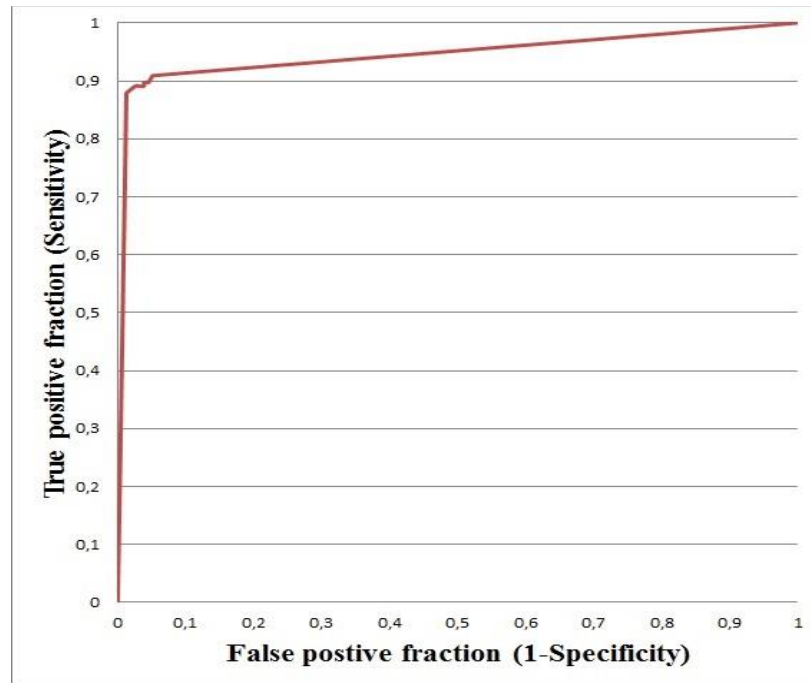


Figure 4.8: ROC curve for the training set using the three kinds of features to select hyper-parameters C and γ

4.5.1.2 Radiograph classification

To classify the patches of the test database, 90 chest radiographs have been segmented semi-automatically to eliminate the entire ribs belonging to the two lungs. A total of 4536 patches were automatically extracted from the intercostal regions for analysis. It was not clinically relevant to analyze the 4536 patches of all radiographs as it was not the way clinicians work (analysis of the chest radiograph is not done by patch in clinical practice but by visual analysis of the global lung parenchymal texture). So we did not construct a test database with patch classification. The choice of the threshold value from which we consider the quadrant as affected was determined quantitatively while the intensivists determined that threshold qualitatively or intuitively. So we decided to choose the threshold that maximizes sensitivity and specificity for the 30 radiographs

of the training dataset (11 radiographs with ARDS, 11 normal radiographs and 8 radiographs with unilateral opacity), which led us to a judicious choice of the threshold value.

We varied the threshold from 0 to 1 with a step of 0.1 and we plotted the ROC curve in order to choose the threshold that maximizes the two measures: sensitivity and specificity. According to the ROC curve in Figure 4.9, the threshold which gives a good performance (sensitivity = 90.9% at specificity= 94.7%) is equal to 34%.

The final diagnosis or the result of chest classification is obtained after having calculated the opacity rate for each quadrant. If this rate is greater than 34%, then the quadrant is considered as affected. And if the opacities are bilateral (located in the left and the right lungs), then the chest radiograph presents an ARDS case.

We evaluated the ROC curves for four different scenarios to show the relevance of each class of features. In the Figure 4.10, we can see that texture analysis based on the combination of the three types of texture features outperforms the use of one kind of feature only (histogram or co-occurrence matrix or spectral features). For the automatic analysis of the 90 chest radiographs based on statistical and spectral texture features, the results of classification gave a sensitivity of 90.6% at a specificity of 86.5% (Table 4.3).

These results show that our system has a good performance. We also note that our automatic system is more sensitive than specific and therefore there are less false negative cases. The intensivists prefer to be more sensitive, since early diagnosis of ARDS has the advantage of using a reduced tidal volume and thereby avoiding the complications that can be caused by the treatment (mechanical ventilation).

According to our knowledge, this computer-aided diagnosis system for the detection of ARDS is considered as the first such system that evaluates this disease. ARDS introduces high inter-observer variability in chest radiograph interpretation which makes the development of an automatic system challenging. However our study of the variability of diagnosis between intensivists and the reconstruction of chest radiographs database diagnosed with consensus allowed to realize such a system. This system aims to interpret the chest radiograph, which is the most limiting factor among the four diagnostic criteria of ARDS defined by the AECC. The other three criteria (Acute situation, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg and no clinical evidence of left heart failure) should be taken into consideration to establish a global diagnosis which is not studied in this work. The semiautomatic

segmentation was used to analyze the intercostal regions (ROI) and eliminate other unnecessary areas for the diagnosis (ribs, heart, skin tissue, diaphragm ...). In addition the analysis of intercostal patches allows the intensivists to locate abnormalities on the chest radiograph, by framing affected patches in black and the other patches in white (Figure 4.11). Locating parts of the lungs that need to be ventilated to help the patient breathing can be very useful during treatment.

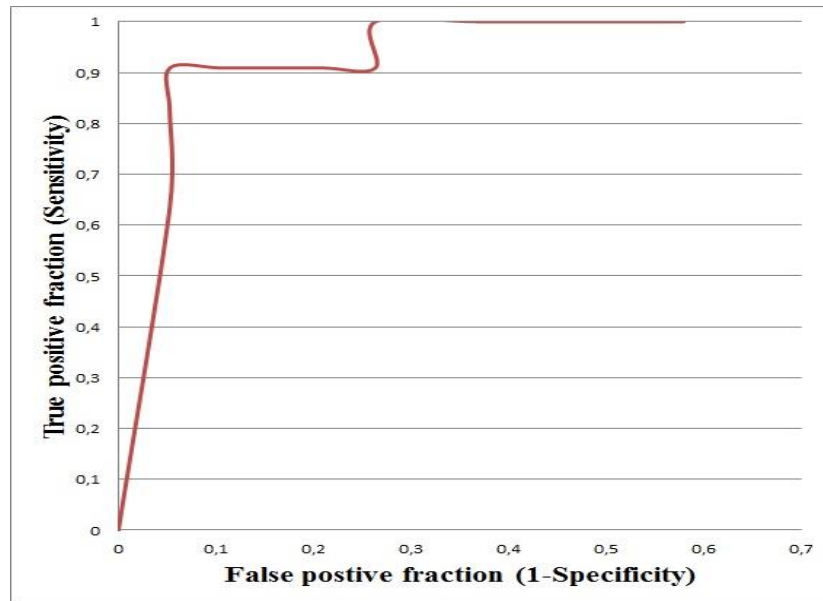


Figure 4.9: ROC curve for the 30 radiographs of the training dataset to select threshold

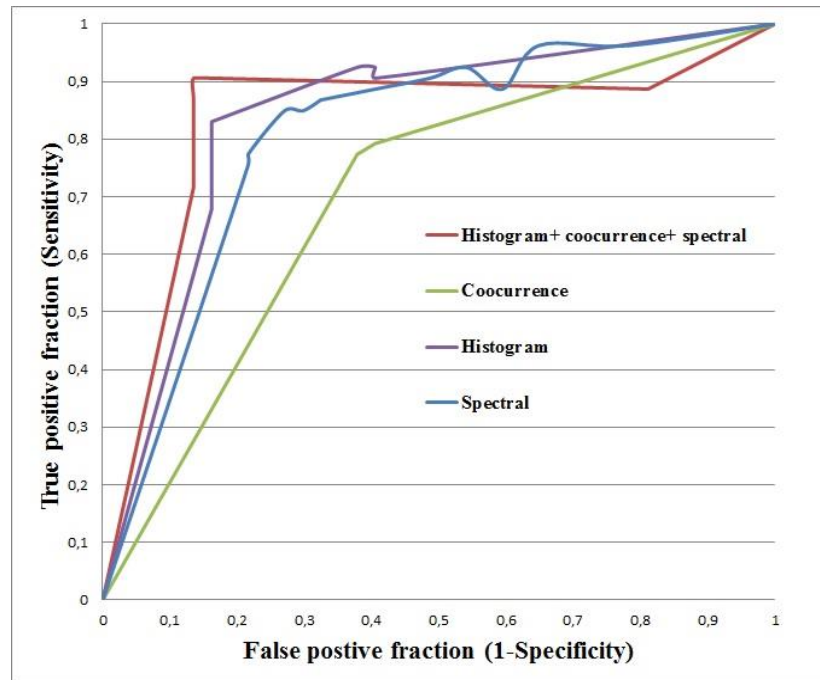


Figure 4.10: ROC curves for the test set using the three kinds of features

Table 4.3: Results of classification for the different kinds of texture features

Texture features	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Histogram	83.02	83.78
Spectral	84.9	70.3
Co-occurrence	77.4	62.2
Combined	90.6	86.5

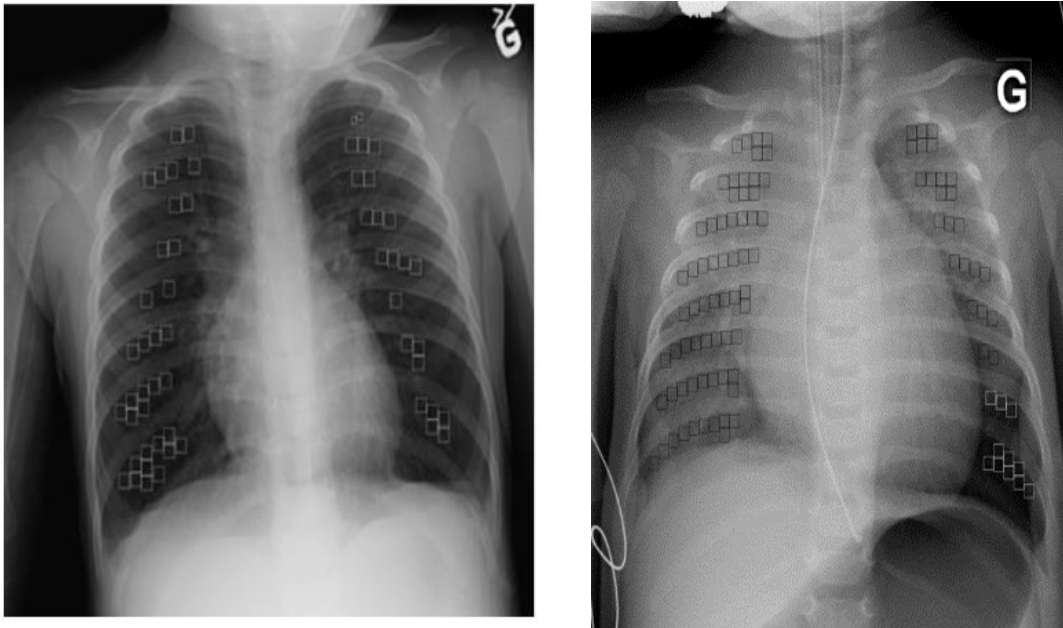


Figure 4.11: The radiograph on the left shows a normal case (the opacity rate for quadrants 1,2,3,4 is respectively 0.09, 0.08, 0, 0). The radiograph on the right presents ARDS case with three affected quadrants (the opacity rate for quadrants 1,2,3,4 are respectively 1, 1, 1, 0.15).

Patches framed by black are abnormal, while those framed with white are normal

4.6 Conclusion

We have presented a computer-aided diagnosis system for the detection of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in chest radiographs. Our method is based on texture analysis applied on intercostal patches which are selected automatically after having segmented the entire ribs. Statistical and spectral features are extracted from each patch and classified with an SVM. Finally, the classification of the chest radiographs is realized after calculating the opacity rate for each quadrant. Experiments were performed on a test dataset containing 90 chest radiographs, and therefore this tool can be used by intensivists to get a second opinion of diagnosis and elaborate an early diagnosis of the disease for improving its treatment. To show the utility of such a system, a comparison between the intensivist's assessment of chest radiographs and the CAD system for the detection of Acute Respiratory Distress Syndrome is undertaken.

CHAPITRE 5 ARTICLE 2: INTER-OBSERVER VARIABILITY FOR RADIOGRAPHY IN PEDIATRIC ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND IMPROVEMENT WITH A COMPUTER-AIDED DIAGNOSIS SYSTEM

ZAGLAM N^{1,2}, ESSOURI S^{2,4}, FLÉCHELLES O², EMERIAUD G^{2,3}, CHERIET F^{1,2} AND JOUVET P^{2,3}

AUSTIN JOURNAL OF EMERGENCY AND CRITICAL CARE MEDICINE

(1) DEPARTMENT OF COMPUTER ENGINEERING, ÉCOLE POLYTECHNIQUE, CANADA

(2) RESEARCH CENTER OF STE JUSTINE HOSPITAL, CANADA

(3) PEDIATRIC ICU, SAINTE-JUSTINE HOSPITAL, CANADA

(4) PEDIATRIC ICU, CHU KREMLIN BICÊTRE, FRANCE

5.1 Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is the most severe form of acute respiratory failure both in adult and children. The Consensus Conference on ARDS definition requires the presence of bilateral pulmonary infiltrates on chest X-ray (CXR). To be consistently useful, interpretation of the CXR must be reliable. Adult studies on radiographic interpretation in ARDS have shown limited inter-observer agreement and concluded that intensivists without formal consensus training can only achieve a moderate level of agreement. In order to improve this agreement level, a computer-aided diagnosis (CAD) system was developed.

Objective: To compare the reliability of radiological diagnosis of P-ARDS between clinical assessment and a CAD system.

Design: Retrospective radiological study.

Patients: Chest X ray of children admitted in a pediatric intensive care unit between April 1, 2009 and April 30, 2010.

Measurements: a CXR database was developed using 90 CXR selected among children included in a previous study. We developed a methodology to create a gold standard for the radiological diagnosis of ARDS. We compared the inter-observer variability for radiological ARDS diagnosis between two intensivists and the CAD.

Results: Inter-observer variability was moderate between two intensivists (κ : 0.49). The CAD system was able to significantly improve the κ score either alone or as second reader (0.77 and 0.79-0.86 respectively) and reach a good agreement level.

Conclusion: Our study confirms the inter-observer variability with clinical assessment alone. The use of a CAD system for CXR interpretation in pediatric ARDS is able to reduce variability.

5.2 Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS), the most severe form of acute respiratory failure both in adult and children, is characterized by increased capillary permeability, inflammation and alveolar damage. The incidence of Pediatric ARDS (P-ARDS) is lower than in adults and ranges from 2 to 12.8 cases per 100,000 per year [6, 78-80]. ARDS mortality in children appears to be lower than in adults but is still high (18 – 27% versus 27-45%) [1, 2, 80-84]. Variability in defining and identifying ARDS has led to difficulties in comparing clinical trials. Both the American-European Consensus Conference (AECC) and the recent Berlin definitions of ARDS require the presence of bilateral pulmonary infiltrates on chest radiography [4, 5, 71]. To be consistently useful, interpretation of the chest radiography must be reliable. Adult studies on radiographic interpretation in ARDS have shown limited inter-observer agreement and concluded that intensivists without formal consensus training can only achieve moderate level of agreements [85, 86]. Angoulvant et al., reported similar results in a pediatric ARDS population [8].

The lack of strong agreement for the radiographic interpretation of P-ARDS can impact the delivery of clinical care (delayed recognition of ARDS condition) and becomes crucial in clinical studies. This last point has been stated by the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) in 2014 with the following recommendation: “Future clinical trials for P-ARDS should stratify patients by the presence or absence of bilateral infiltrates on chest imaging. In order to minimize variability in these studies, investigators should standardize interpretation of all chest imaging” [87].

Radiological evaluations are affected by subjective interpretation and affect the reproducibility of this diagnostic test. Computer-aided diagnosis (CAD) is currently a leading topic of research in medical imaging that can help to the standardization of interpretation. The consensus conference PALICC also stated that “Future studies are needed to determine the optimal common training or

effect of automated methodologies to reduce inter-observer variability in the interpretation of chest imaging for PARDS” [87]. Several CAD have been developed for detection of nodules or texture analysis in adult [57]. A specific CAD was developed to help intensivists with the early recognition of P-ARDS. This CAD is based on texture analysis of semi-automatic selection of region of interest (ROI). The selection of ROI is made by the initial segmentation of ribs which are then removed from the Chest X-ray (CXR) to obtain the inter-costal areas where patches are automatically extracted and analysed. This CAD has been developed and previously validated by our team [88].

The main objective of the present study was to assess the inter-observer variability and agreement with a gold standard of experienced intensivists and a CAD system for the radiological diagnosis of P-ARDS.

5.3 Materials and Methods

5.3.1 Patients

Chest X-ray selection was done within a database of children previously included in the TGRPP study (Transfusion de Globules Rouges Plaquettes et al. Plasma) [70]. This database contains 916 patients aged between 7 days and 18 years and admitted in the unit between April 1, 2009 and April 30, 2010. General characteristics, primary diagnosis and clinical conditions of all patients enrolled in the TGRPP study were recorded prospectively into the database, was approved by the Institutional Review Board of Sainte-Justine Hospital n°2870 and parental consent was waived. This current study was approved by the Institutional Review board of Sainte-Justine Hospital n°3424.

5.3.2 Chest X ray gold standard database development

The first 120 CXR performed upon admission of patients to the PICU were consecutively selected among the TGRPP study database and included in the study. Three experienced (≥ 10 years in PICU i.e. Reader 1: 20 years, Reader 2: 11 years, Reader 3: 10 years) pediatric intensivists assessed these chest X-Rays for the study. All 3 intensivists did a pediatric residency, an intensive care fellowship with training on chest X-ray interpretation and were working more than 20 weeks a year in PICU during the last 10 years, with a daily interpretation of chest X-Ray of all the patients they had in charge including patients with or without ARDS. The readers were not aware of the clinical

diagnosis of the patient. All protected health information, including name, age, date of examination were masked before evaluation. Two pediatric intensivists read the CXR in the same order without additional formal consensus training. Interpretation was done independently from one to another. Each reader was asked to evaluate the four quadrants. The horizontal plane of the ipsilateral pulmonary artery defined the limit between upper and lower quadrant of the lung field. If this landmark was obscured, the midpoint of the height of the lung fields was used. To create a gold standard database of ARDS/ non ARDS chest X-Rays (classification as CXR ARDS/non ARDS and location of affected quadrants), the following steps were performed (Figure 5.1):

Step 1: For each CXR, both intensivists determined the number and the position of affected quadrant and then classified the CXR as ARDS positive or negative. In case of agreement on all quadrants, the chest X-Ray was included in the gold standard database.

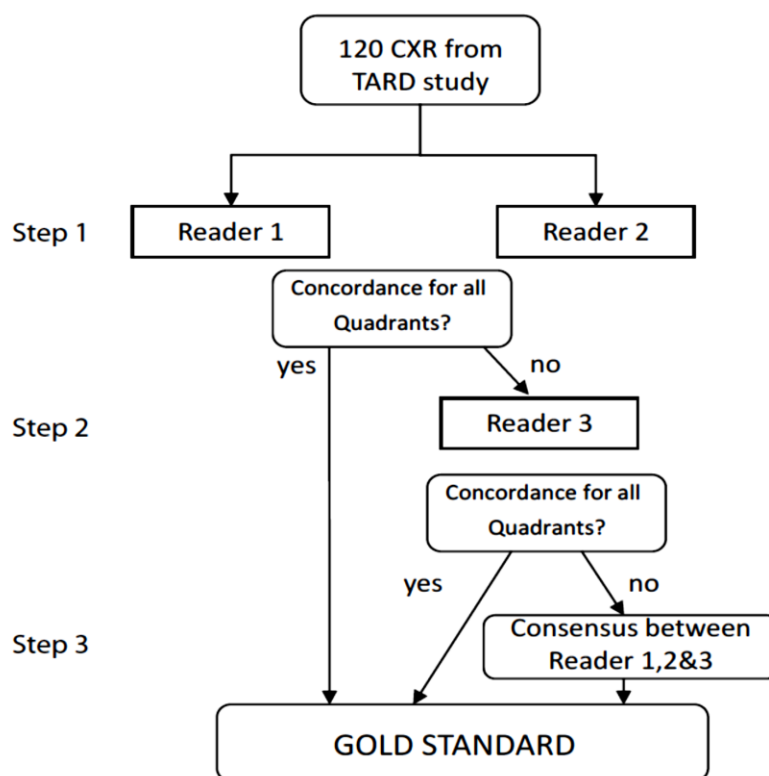


Figure 5.1: The figure represents the definition of the gold standard. 120 Chest X Ray (CXR) done at the admission of the patient were consecutively selected from the TARD study database. After inclusion, independent reading was performed by two intensivists. In case of disagreement, a third intensivist was included. In case of disagreement in the number of affected quadrant,

consensus was achieved by group discussion. The diagnosis concordance and the consensus were considered as the gold standard

Step 2: In case of disagreement on the number and/or location of affected quadrants, the CXR was analysed by the third intensivist. If there was an agreement on all quadrants with one of the two previous intensivists, the chest X-Ray was included in the gold standard database.

Step 3: In case of persistent disagreement on the number and/or location of affected quadrant, the final diagnosis was achieved by the three intensivists using a consensus oriented decision making. This whole process of chest X-Ray classification resulted in the classification of the 120 chest X-Ray.

Among the 120 CXR selected, 30 of them were used for the development of the CAD system [88]. Thus, 90 CXR were used to validate the CAD (comparison of the CAD diagnosis to the gold standard).

5.3.3 CAD system characteristics

The CAD system characteristics have been published previously [88]. In summary, the CAD system performed a texture analysis of extracted inter-costal patches of lung tissues. Inter-costal lung tissues patch are extracted from the CXR using an algorithm for semi-automatic segmentation of ribs developed by Plourde et al. [73]. The extremities of the inter-costal space are removed from the CAD analysis to avoid confounders due to the scapulae or pleural effusion. The lungs are then subdivided in four quadrants: upper right lung quadrant=1, lower right lung quadrant=2, upper left lung quadrant=3, lower left lung quadrant=4 and patches (32x32 or 16x16 according to patient size) are automatically selected. The CAD system calculates for each patch of each quadrant the histogram characteristics, co-occurrence matrix characteristics and the spectral characteristics. According to the authors' previous work [88], the threshold which gives the best performance (sensitivity=90.9% at specificity=94.7%) is 34% of affected patch per quadrant. The final diagnosis of radiological ARDS is retained if the opacities affected at least 1 quadrant, on both side.

5.3.4 Inter-observer variability study

To assess the clinical impact of the CAD use for CXR diagnosis of ARDS, we studied the inter-observer variability of reader 1 versus reader 2, reader 1 & 2 versus gold standard, reader 1&2 with

a second reading by the CAD versus gold standard (in this scheme the radiological ARDS diagnosis was considered as positive if either the intensivist or the CAD interpreted the CXR as positive) and reader 1 with a second reading by the CAD versus reader 2 with a second reading by the CAD.

We also compared quadrant by quadrant the classification performed by the two first readers versus the gold standard, in order to determine the quadrants that are the most challenging to diagnose.

5.3.5 Statistics

For comparisons of rating of the presence or absence of bilateral alveolar infiltrates we calculated raw agreement and chance corrected agreement to measure inter-observer variability using the Kappa statistic [89].

Raw agreement can be misleading if the two observers both make a high or low proportion of positive rating, raw agreement will be high even if they are just guessing. High agreement by chance tends to occur when the observers believe the prevalence of the clinical entity of interest is high or low in the studied population. To avoid this problem we used the calculated chance-corrected agreement using k statistics [89]. Variability between the consensus and the CAD system was calculated using the same statistical method. Kappa values for the level of agreement were interpreted using the following categories: 0-0.20 (slight agreement), 0.21-0.40 (fair agreement), 0.41-0.60 (moderate agreement), 0.61-0.80 (good agreement), 0.81-1 (almost perfect agreement) [90].

5.4 Results

5.4.1 Subject characteristics

The main clinical features are reported in Table 5.1. The studied population represented the heterogeneous population of PICU with mainly primary respiratory diseases and sepsis.

Table 5.1: General characteristics of the studied population. ARDS and no ARDS diagnosis correspond to the final chest X-Ray classification in the Gold Standard database (see Figure 5.1).

Characteristics	ARDS (n=53)	No ARDS (n=37)	p value
Male gender, n (%)	33 (62.3)	22 (59.5)	0.79
Age (months)	47.2 ± 63.2	86.9 ± 76	0.009
Weight (kg)	17.9 ± 19.5	25.1 ± 18.3	0.091
PRISM score	7.57 ± 7.3	6.7 ± 5.5	0.54
PELOD score	5.23 ± 6.9	6.1 ± 8.3	0.63
Pre-existing cardiopathy n (%)	26 (49)	9 (24.3)	0.15
<i>Primary diagnosis at PICU admission</i>			
respiratory disease, n	28 (34)	9 (24.3)	0.33
sepsis, n	17 (32.1)	12 (32.4)	0.79
post cardiac surgery	11 (20.8)	4 (10.8)	0.24
MOF, n	24 (45.2)	14 (37.8)	0.19
<i>Organ failure other than respiratory, n</i>			
1	16	11	
2	6	2	
3	2	1	
PICU length of stay (days)	6.9 ± 6.4	7.6 ± 16.9	0.82
Mortality in PICU n (%)	2 (3.8)	1 (2.7)	0.72

PRISM: Pediatric RiSk of Mortality [91], PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction [92], PICU: Pediatric Intensive Care Unit, MOF: Multiple Organ Failure

5.4.2 Inter-observer variability

Inter-observer variability between reader 1 and 2 was high for P-ARDS. Among the 90 CXR, the 2 experienced readers achieved a moderate level of agreement ($k=0.49$) (Table 5.2). The variability in quadrant classification between reader 1 and 2 was the highest for both lower quadrants (Q2 and Q4) with only a fair agreement, kappa of 0.38 and 0.32 respectively (Table 5.3).

Compared to the gold standard, the CAD system had a good level of agreement ($k=0.77$). The use of the CAD system as second reader was able to decrease the variability and improve agreement of reader 2. Furthermore, the use of the CAD as second reader decreased significantly the inter-

observer variability between reader 1 and 2 and achieved the highest level of agreement <<almost perfect agreement>> (Table 5.2).

Table 5.2: Different schemes for using the CAD to improve radiologic diagnosis of P-ARDS.

	Observed agreement	Expected agreement	kappa
Reader 1/Reader 2	0.74	0.49	0.49
Reader 1/gold standard	0.94	0.51	0.89
Reader 2/gold standard	0.76	0.49	0.52
CAD/gold standard	0.88	0.51	0.77
Reader 1+ CAD/gold standard	0.93	0.53	0.86
Reader 2 + CAD/gold standard	0.90	0.53	0.79
Reader 1+CAD/ Reader 2 +CAD	0.94	0.55	0.88

CAD: Computer-Aided Diagnosis system. To study the optimal use of the CAD we analysed different schemes, CAD as exclusive reader or CAD as second reader (Reader + CAD). For each scheme observed, expected and chance-corrected agreements (kappa) were calculated.

Table 5.3: Variability for interpretation for each quadrant.

	Observed agreement	Expected agreement	k
Q1			
Reader 1/Reader 2	0.73	0.48	0.49
Reader 1/gold standard	0.92	0.53	0.83
Reader 2/gold standard	0.74	0.47	0.51
Q2			
Reader 1/Reader 2	0.69	0.5	0.38
Reader 1/gold standard	0.96	0.54	0.9
Reader 2/gold standard	0.71	0.5	0.43
Q3			
Reader 1/Reader 2	0.73	0.48	0.48
Reader 1/gold standard	0.94	0.52	0.88
Reader 2/gold standard	0.77	0.48	0.55
Q4			
Reader 1/Reader 2	0.69	0.54	0.32
Reader 1/gold standard	0.94	0.51	0.89
Reader 2/gold standard	0.71	0.54	0.37

Q1=upper right lung quadrant, Q2=lower right lung quadrant, Q3=upper left lung quadrant, Q4=lower left lung quadrant. For each quadrant, observed, expected and chance-corrected agreements (kappa) were calculated.

5.5 Discussion

The chest X-Ray diagnosis of ARDS is still challenging in both adult and pediatric intensive care units. In this study, we demonstrated that the use of a computer-aided diagnosis system dedicated to the radiological diagnosis of ARDS can significantly improve chest X-Ray inter-observer variability from a moderate level of agreement to an almost perfect agreement.

In this study, the performance of experienced readers in the interpretation of diffuse bilateral infiltrate achieved a moderate agreement. This level of agreement corresponds to the level of agreement observed in previous similar studies on radiographic diagnosis of ARDS, using the

AECC criteria. Angoulvant et al. [8] found high inter-observer variability among experienced pediatricians, intensivists and radiologists, regarding the AECC radiographic criterion for ARDS. Meade et al. [85] described a similar moderate level of agreement on the presence of diffuse bilateral infiltrates suggestive of ARDS on 778 films in adults. However, they demonstrated that consensus training can increase the level of agreement up to 0.88 when CXR are reviewed by intensivists and radiologists. Rubenfeld et al. [86] found only a moderate level of agreement ($k=0.55$) when experts in the field applied the consensus radiographic definition for ARDS. In the clinical setting, poor or moderate agreement may compromise precision of measurement and can result in misleading findings. This has led to considerable difficulties in comparing epidemiologic data relating to ARDS incidence [85, 86]. The recent Berlin definition on ARDS addressed some of the limitations of the AECC definition [5] including the radiologic criteria of ARDS that were modified as follows: “Bilateral opacities-not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules”. Bilateral infiltrates on CXR remains part of the definition of ARDS in order to exclude localized pathology (lobar pneumonia) and to select the diffuse inflammatory disease that characterizes ARDS. In order to reduce inter-observer variability, the expert group involved in the Berlin definition developed a reference set of chest radiographs [71]. However, with such an approach, subjectivity remains in the CXR diagnosis of ARDS. This is the reason why we developed a computer aided diagnosis system.

The CAD systems are developed to allow the identification of early-stage disease and to reduce the high level of inter-observer variability. Inter-observer variability is mostly due to human interpretation rather than the technical aspect of imaging patients [93]. CAD was developed for the detection of various pathologies in different organs. However, CAD performances are variable depending on the type of imaging finding. Studies comparing the diagnostic performance of the CAD to clinical diagnosis are critical in order to verify the clinical impact of such CAD [94, 95]. Three study design methods can be used: historical control, crossover control and sequential control. In a historical control design, the number of patients to include is very large in order to detect change in performance of CAD. The crossover and sequential designs use a common sample of patients. In the crossover design, images of the first half of patients are interpreted by the observers and images of the second half of patients by the CAD. Then, after a washout period the first half cohort is read by the CAD and the second half cohort by the observers. In a sequential design, such as our study, the observers interpret the images before the CAD interpretation.

Obuchowski et al. [94] investigated the difference between a crossover and sequential design when used to estimate the effect of CAD and concluded that the effect of CAD on observer performance can be evaluated without bias using the sequential design.

The CAD systems are mainly labelled for use as second readers but other reading modes, such as concurrent read mode, similar to the mode we used, are more widely used in clinical practice because they may reduce clinical workload. In our study, we evaluated different modes of use of the CAD and we observed that both use of the CAD system as second reader or as concurrent reader achieve a high level of agreement with a Kappa of 0.79 to 0.86 and 0.77 respectively (Table 5.3). Paquerault et al. [96] compared decision making by the CAD alone or by a reader with or without the CAD diagnosis and concluded that performance increased when a CAD system participated to the diagnosis, with a decrease in variability and subjectivity.

Although the utility of CXR has been demonstrated for verifying the position of endotracheal tubes, catheters and the detection of abnormalities which require an immediate intervention [96], the poor sensitivity of CXR to detect changes in edema, consolidation or atelectasis has been shown by multiple investigators [97-99]. Given the current absence of alternatives to chest X-ray in the pediatric population for the diagnosis for bilateral infiltrates, we believe that a CAD system is an objective means to improve the radiologic diagnosis of P-ARDS.

Our study has several limitations. First, the study did not use the CAD system prospectively to diagnose radiological ARDS. We used a database from a previous study that collected patient data prospectively. The next step will be to assess the improvement of inter-observer variability while using the CAD system prospectively, using a similar design for the gold standard achievement. Secondly, the CAD system did not assess new infiltrates as we analysed the chest-X Ray at intensive care admission without referring to a previous chest X-Ray. This does not influence the interpretation of the chest X-Ray in this study as readers were in the same situation. However, according to the ARDS definition, the chest X-Ray must be interpreted as showing new infiltrates and a refinement of the CAD will be required to take into account previous imaging. Third, we need to confirm these results in various intensive care settings. A study in one center does not reflect the whole spectrum of clinical environments and several validated databases will decrease any bias due to reader's chest X-Ray interpretation. Fourth, the CAD system is semi-automatic and needs clinician intervention to identify the ribs [88]. To improve implementation in clinical

practice, a fully automatic chest X-Ray evaluation by the CAD system is under development and will need further validation. Despite all these limitations, the strength of our study is the high sensitivity and sensibility of the CAD system we have developed and the demonstrated improvement that such a CAD system can offer, which is consistent with findings in the literature on this topic.

5.6 Conclusion

Our study revealed that there is still large variability in the radiologic diagnosis of P-ARDS. The use of a validated computer aided system, either on its own or as second reader, for the radiologic diagnosis of ARDS should be helpful and it warrants further investment.

CHAPITRE 6 ARTICLE 3: COMPUTER-AIDED DIAGNOSIS FOR CHEST RADIOGRAPHS IN INTENSIVE CARE

NESRINE ZAGLAM^{1,2}, FARIDA CHERIET^{1,2}, PHILIPPE JOUVET^{2,3}

JOURNAL OF PEDIATRIC INTENSIVE CARE

(1) DEPARTMENT OF COMPUTER ENGINEERING, ÉCOLE POLYTECHNIQUE, MONTRÉAL, QUEBEC,
CANADA

(2) RESEARCH CENTER, SAINTE JUSTINE UNIVERSITY HOSPITAL, MONTREAL, QUEBEC,
CANADA

(3) PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT, SAINTE JUSTINE UNIVERSITY HOSPITAL, MONTREAL,
QUEBEC, CANADA

6.1 Abstract

The chest radiograph is an essential tool for the diagnosis of several lung diseases in intensive care units (ICU). However, several factors make the interpretation of the chest radiograph difficult including the number of X-rays done daily in ICU, the quality of the chest radiograph, and the lack of a standardized interpretation. To overcome these limitations in the interpretation of chest radiographs, researchers have developed computer-aided diagnosis (CAD) systems. In this review, the authors report the methodology used to develop CAD systems including identification of the region of interest, analysis of these regions, and classification. Currently, only a few CAD systems for chest X-ray interpretation are commercially available. Some promising research is ongoing, but the involvement of the pediatric research community is needed for the development and validation of such CAD systems dedicated to pediatric intensive care.

6.2 Introduction

The chest radiograph is an essential tool for the diagnosis of several lung diseases in intensive care units (ICU) [100]. Its low cost, portability, speed, and its use of a moderate dose of radiation make it the most adequate imaging tool, especially in ICUs. Usually, a chest radiograph showing a disease is followed by a therapeutic intervention or a second examination using a high-resolution modality imaging such as computed tomography (CT) scan to confirm the presence and the location of the disease. Misinterpretation of the chest X-ray makes this tool less effective, as this can lead to delayed diagnosis and treatment, which can potentially have an impact on patient outcome.

Several factors can make the interpretation of the chest radiograph difficult. Many images are produced for each patient in the ICU. The substantial number of images as well as the quality of the chest radiograph itself and the lack of a standardized interpretation for some diseases [8] make it difficult for physicians to provide accurate interpretation of the image in a short time to arrive at a timely diagnosis. All these factors lead to interobserver variability for the diagnosis of the chest radiograph and generally result in imprecise and/or delayed diagnosis [8].

The development of computer-aided diagnosis (CAD) systems aiming to standardize chest X-ray interpretation is one of the major research areas in medical imaging [66]. CAD systems are built to identify radiological abnormalities using specific computerized algorithms. In intensive care, a CAD system can help physicians make diagnoses with more precision and more quickly while showing all the regions of the chest X-ray that may contain abnormalities that may not have been initially detected by the physician. With such a system, the physician rapidly arrives at a final decision and can interact with the CAD system's output to confirm or invalidate the presence of any abnormalities to elaborate a final diagnosis (Figure 6.1).

Several CAD systems have been developed to help physicians in chest radiograph diagnosis [57]. These CAD interprets radiographs to detect nodules, interstitial diseases (acute respiratory distress syndrome [ARDS], pneumoconiosis, tuberculosis [TB], etc.), and other diseases. In this review, we report the different CAD systems in chest radiographs developed, their clinical relevance, and the challenges that still remain to obtain an accurate CAD system for chest X-ray interpretation.

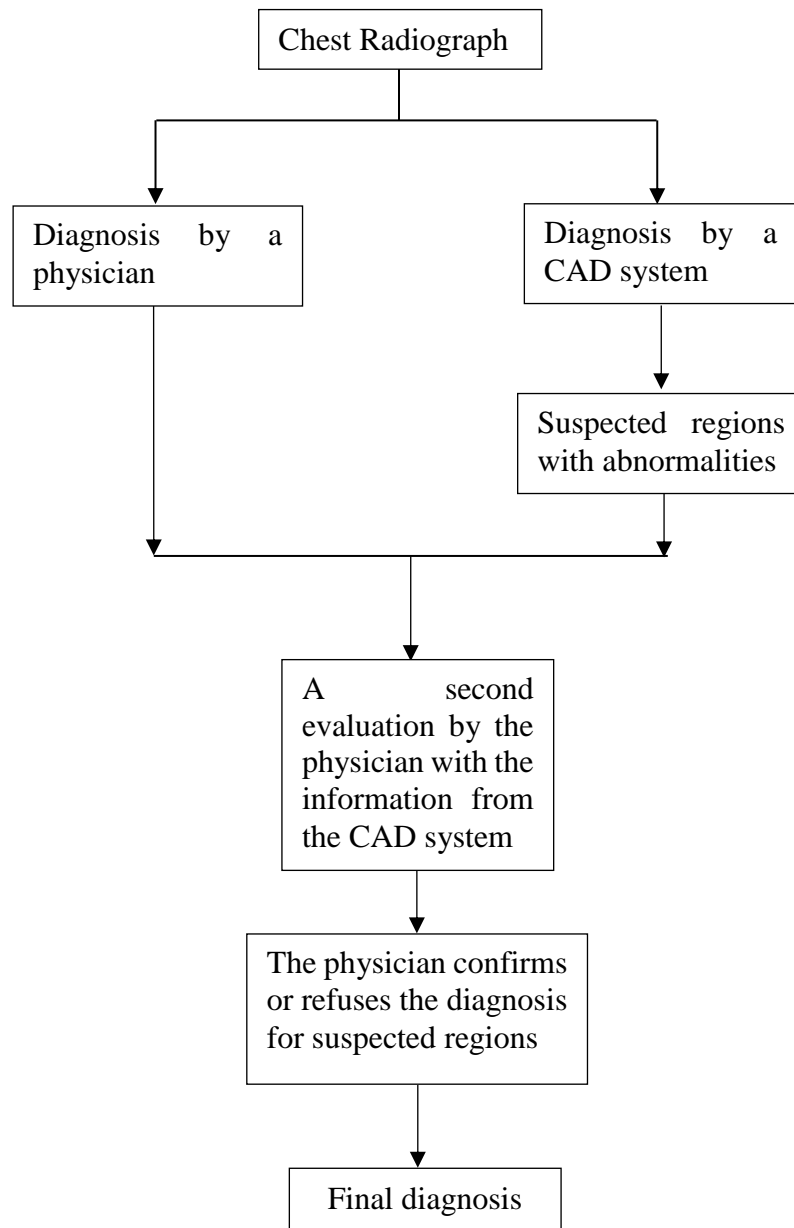


Figure 6.1: Algorithm of a computer-aided diagnosis (CAD) system use in intensive care

6.3 Commercialized CAD Systems for Chest Radiographs

Few CAD systems for chest radiographs are commercialized. In this section, we present some of the available systems tested and evaluated to show their efficiency in disease detection. Mitsubishi

Space Software (Tokyo, Japan) developed a commercial CAD system (EpiSight/XR) [101]. This CAD system aims to detect lung nodules up to 25 mm in diameter (8–25). The CAD development is detailed in the study of Xu et al [102]. Kakeda et al evaluated the ability of radiologists to interpret chest radiographs for the detection of lung nodules with and without this commercial CAD system. The observer's performance was evaluated using a receiver operating characteristic (ROC) analysis involving 45 cases with solitary lung nodules and 45 healthy patients. The average value of area under the curve (AUC) improved from 0.924 without the CAD to 0.986 with the commercialized CAD output [101]. This commercialized CAD did, however, have some limitations. It had a sensitivity performance of 73% with 3.15 false positive (FP) findings per image which is insufficient for adequate detection [101]; such a low sensitivity results in undetected lung nodules which are not recognized because they overlap with normal anatomic structures such as ribs and vessels. Li et al [103] tested the use of a commercial CAD system (Food and Drug Administration–approved CAD nodule detection program) in 34 patients with missed lung cancer on chest radiographs read by radiologists. This commercial CAD system detected the overlooked cancers in 12 (35%) patients with an average of 5.9 FP marks per image. Thus, this CAD system can identify more lung cancers that are more subtle and that may be missed by radiologists; however, the major limitation is the high number of FP marks due to the resemblance between some normal structures and the nodules in chest radiographs. The authors concluded that further development is needed to improve this CAD system.

White et al [104] have studied the potential of using a commercial CAD system (OnGuard 3.0; Riverain Medical) to detect nodules in 114 chest radiographs (89 patients) that were missed on initial interpretation by radiologists. In 47% of the radiographs read and in more than 50% of patients, the CAD successfully detected nodules that had been overlooked at initial interpretation resulting in 3.9 FP per radiograph. However, these two studies [103] [104] evaluated only the standalone performance of the CAD system and did not involve support of the decisions made by radiologists. Therefore, the final diagnosis retained by radiologists was not reported.

De Boo et al [105] evaluated a commercial CAD system (IQQAChest; EDDA Technology, Princeton Junction, New Jersey, United States) used as second reader for the detection of small pulmonary nodules on chest radiographs from 113 patients. Six readers with different levels of experience individually evaluated chest radiographs with and without the CAD system as second reader in two separate reading sessions. Sensitivity was improved for inexperienced readers who

used the commercial CAD system for detection of small nodules (39 vs. 45%) and unchanged for experienced readers (50 vs. 51%).

The interpretation of a software system developed for automated detection of pulmonary TB (CAD4TB, version 1.08, Diagnostic Image Analysis Group, Nijmegen, the Netherlands) was comparable with the interpretation made by clinical officers in 161 subjects in a Zambian clinic [106] among whom 120 had abnormal chest radiographs. The AUCs for CAD4TB and the clinical officers were, respectively, 0.91 and 0.89 to 0.94 in comparison with the radiological reference.

These commercial CAD systems have many limitations. The sensitivity observed is frequently low. This implies that several chest X-rays are considered normal when in fact they are not. Low specificity (high FP rate) is also observed and may result in further investigation with unnecessary expenses. Validations of CAD systems are generally done in only one center (the one who developed the CAD) and, as a result, reproducibility in other centers is usually not tested. None of the CAD systems described have been used in ICUs.

The limitations cited earlier support the undertaking of further research in this field to improve performances to use CAD systems in clinic settings as a second reader that might help to make early diagnosis possible.

6.4 Methodology to Develop a Computer-Aided Diagnosis in Chest Radiographs

We present in this section the various steps needed to develop a CAD system, the technical characteristics of the CAD systems already developed according to lung disease, and their respective impact on the sensitivity and specificity (Table 6.1).

CAD is generally based on extracting the regions of interest (ROI) that may contain abnormalities on a chest X-ray, analyzing these regions to identify the characteristics that distinguish the abnormalities on the radiograph and finally classifying them to decide if the patient has disease or not (Figure 6.2). At each of these steps, researchers used a specific methodology.

Identification of the ROI: A segmentation method is applied to extract only the ROI that may contain abnormalities and to eliminate all normal structures (diaphragm, heart, and sometimes ribs). A good segmentation avoids analyzing regions that do not interest readers and may therefore

distort our analysis. Using an automatic segmentation is a good choice, but, for cases where large abnormalities close to the lung walls are present, the detection of anomalies within the lungs is difficult and can result in the elimination of areas of the lung that in fact contain abnormalities. Using an interactive segmentation (semiautomatic) is a good solution for this problem, where the physician can interact with the system and manually correct the lung segmentation. However, this interactive segmentation must be very easy to use for physicians.

Analysis of ROI: To characterize the abnormalities in the ROI, the specifications of the abnormalities are determined and the best features for analysis chosen and tested. Generally, different methods of analysis are combined, tested on a database, and the most accurate is chosen. The main approaches to represent the texture for analysis are divided into three categories, namely, statistical, structural, and spectral [68]. To analyze the spatial distribution of gray values, statistical methods compute local features at each point in the image, and then derive a set of statistics based on the distributions of the local features [107]. Structural approaches use a set of predefined texture primitives and a set of construction rules to define the way a texture region is constructed [25]. Spectral approaches are based on properties of the Fourier spectrum, Gabor, and wavelet based. Their main use is to describe the directionality of periodic or almost periodic two-dimensional patterns in an image [25].

Classification: After having extracted the features, a classifier that differentiates a normal and abnormal chest radiographs is selected, tested on a database, and the most accurate is chosen. For the development of CAD systems, supervised machine learning classification techniques are used. The supervised learning consists in first creating a training database which comprises a set of feature vectors that have a corresponding class label. In our case, the training database contains diagnosed chest radiographs or parts of them. The resulting classifier is then used to assign class labels to an instance from the test database, with known features, but unknown class labels [108].

Many CAD systems have been developed for diverse lung diseases including lung nodules [109-123], interstitial lung disease [124-132], and pneumoconiosis [60, 133-135]. These are cited in the study of van Ginneken et al. [57] and detailed in the following section.

Table 6.1: Characteristics of CAD systems in chest radiographs interpretation reported in the literature

Disease	Reference	Database	Commercial	Performance
Lung nodules	101	45 patients with lung nodules and 45 healthy patients	Yes	Area under the curve was improved from 0.924 without the CAD to 0.986 with the commercialized CAD
	103	34 patients	Yes	Overlooked cancer in 12 (35%) patients was detected but with 5.9 FP/image
	104	114 chest radiographs (89 patients)	Yes	Overlooked nodules were detected on 47% of radiographs and in more than 50% of patients with 3.9 FP per radiograph
	105	113 patients	Yes	The sensitivity of inexperienced readers for the detection of small nodules was improved (39 vs. 45%) and remained unchanged for experienced readers (50 vs. 51%).
	62	25 normal and 25 abnormal	No	The value of the AUC has improved from 0.926 to 0.962
	140	Training set: 172 TP nodules, 44 TP + 377 FP for the test set. For the template 3077 FP + 236 TP	No	44.3% of the FP nodules were removed with reduction of TP (2.3%)
	141	924 Chest Radiographs	No	70.1% of sensitivity with 5 FP/image
	142	106 pairs of PA and lateral views	No	Sensitivity of 70.5%, with 4.9 FP/image for the PA view, sensitivity of 86.9% (6.6 FP/2images) for PA+ lateral view

	143	Public database: 247 Chest Radiographs	No	A sensitivity of 0.71 and 0.78 with 1.5 and 2.5 FP/image, respectively
Interstitial lung disease	61	20 radiographs with interstitial infiltrates and 20 normal chest radiographs	No	The radiologists' detection accuracy was improved from an Az of 0.948 to 0.970
Pneumoconiosis	58	300 normal and 125 pneumoconiosis cases	No	Sensitivity of 91.2% at a specificity of 86.3%
	144	85 normal chest radiographs and 40 with pneumoconiosis	No	Sensitivity, specificity and accuracy were 0.974 ± 0.018 , 0.957 ± 0.021 , 0.873 ± 0.024 and 0.929 ± 0.018 , respectively
TB	106	161 subjects: 120 had abnormal chest radiographs	Yes	The AUCs for CAD and the clinical officers were respectively 0.91 and 0.89–0.94
	59	147 images with TB and 241 normal images. 100 normal images and 100 abnormal images with interstitial disease	No	For the diffuse lung disease database, a sensitivity of 0.97 at a specificity of 0.90. For the TB database, a sensitivity of 0.86 at a specificity of 0.50
	148	365 chest radiographs	No	The AUC (Az) is 85%
	149	The first: 138 chest radiographs (80 normal, 58 TB). The second set: 340 normal, 275 with TB	No	Accuracy of 78.3 for the first set and 84% for the second set
	150	50 normal and 45 with TB	No	Sensitivity of 91% at a specificity of 95.4%
ARDS	88	120 chest radiographs A training database :321 patches Test database : 90 radiographs	No	Sensitivity of 90.6% and a specificity of 86.5%

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; AUC, area under the ROC curve; CAD, computer-aided diagnosis; FP, false positive; TB, tuberculosis; TP, true positive.

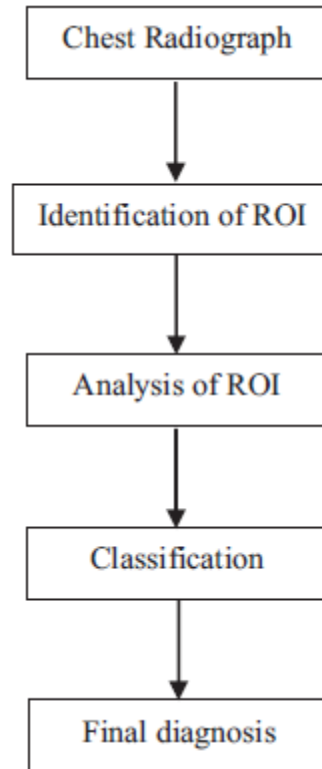


Figure 6.2: General diagram of the different steps performed by computer-aided diagnosis (CAD) system for chest radiograph interpretation

6.4.1 Detection of a Lung Nodule

Lung cancer has become one of the leading causes of mortality in the world [136]. The missed rate for radiographic detection for small lung nodules is approximately 30% [57]. Early detection of lung cancer can improve its management and prognosis. Many CAD systems have been developed to help doctors interpret chest radiographs and detect lung nodules, especially when the latter are very small and are merged with anatomical structures. These systems are detailed in the study of De Boo et al [137].

Li et al [138] developed a novel contralateral subtraction technique to identify the ROI that eliminates symmetrical skeletal structures such as ribs and clavicles and enhances asymmetrical opacities (such as lung nodules). This technique consists of correcting the lateral inclination by rotating and shifting the original chest image so that the midline of the thorax is aligned with the vertical centerline of the original chest image. Then, the mirror image is wrapped and subtracted from the original image. Li et al [139] developed an improved contralateral subtraction image to

assist radiologists in the detection of asymmetrical abnormalities. With contralateral subtraction technique presented by Li et al [138], they observed severe and minor misregistration artifacts in some cases that were caused by the asymmetry of the ribs in the two lungs of the original image. To reduce these artifacts, three image warping techniques (global warping and two iterative warping techniques based on an elastic matching technique) were used. To evaluate the effectiveness of this contralateral subtraction technique in the detection of delicate lung nodules in chest radiographs, Tsukuda et al [62] undertook an observer performance study with a ROC analysis. In this study, 25 normal and 25 abnormal chest radiographs, with a subtle lung nodule, were diagnosed by 12 radiologists (10 attending physicians and 2 residents) with and without the contralateral subtraction technique. Use of the contralateral subtraction technique improved the value of the area under the ROC curve from 0.926 to 0.962. However, this technique is just an enhancement step for highlighting lung nodules that does not identify lung nodules on chest radiographs like a full CAD system but can be used as a first step in CAD systems.

Analysis of ROI: Li et al [140] developed a CAD system using a template matching technique for nodule detection to significantly reduce the number of FPs. For the training set, 172 true positive (TP) nodules were used and 44 TP + 377 FP nodules were used for the test set. For the template, 3,077 FP + 236 TP nodules were used. A nodule from a test set can be considered as FP and eliminated if its largest cross-correlation value with non-nodule templates is larger than that with nodule templates. Using this technique, 44.3% of the FP nodules were removed with reduction of a very small number of TPs (2.3%).

Shiraishi et al [141] developed a CAD system for the detection of various types of lung nodules using a large database that contained a large number of cases which could reflect a real implementation in clinical situations. This database contained 924 chest radiographs divided into two sets that included 459 radiographs for the test base (492 lung nodules) and 465 for the training set (465 lung nodules).

Identification of ROI: Lung fields are first segmented using a ribcage detection technique. Lung nodules are then detected in these regions using an anatomical classification by region of interest (classification into apical, peripheral, hilar, and diaphragm/heart regions) and identified by using the nodule enhanced image obtained with the average radial-gradient filtering technique.

Analysis of ROI: A total of 71 image features based on geometric, gray-level, background structure, and edge-gradient features and the corresponding locations in the contralateral subtraction image were extracted [141].

Classification: A classification into three artificial neural networks (ANNs) is applied to reduce the number of FP nodules. Using the anatomical classification, the average sensitivity for detecting lung nodules was 70.1% with 5.0 FPs per image for testing cases. The performance of this CAD system is not high enough to be used in a clinical setting. The CAD system has the advantage of using a large number of lung nodule cases in its analysis. However, the variation in lung nodule characteristics was very large, making it difficult to compare it to systems with a limited number of lung nodule cases.

Shiraishi et al [142] also developed a CAD system for the detection of lung nodules using the lateral and posteroanterior (PA) views of the chest radiograph. They noted that some nodules were detected only on lateral views. In this study, PA and lateral views of 106 chest radiographs (122 lung nodules) were used.

Identification of ROI: In the CAD scheme for lateral views, initial lung nodule candidates were identified by using a nodule enhancement filter based on the edge gradients.

Analysis of ROI: Thirty-four image features were extracted from the original and the nodule-enhanced images.

Classification: For the PA views, the CAD system developed by Shiraishi et al [141] was used and resulted in a sensitivity of 70.5%, with 4.9 FP per image. For the lateral views, the rule-based scheme and the ANNs were used for the removal of some FP candidates. The computer performance was evaluated with a leave-one-case-out test method for ANNs. Using the lateral views combined with the PA views improved the sensitivity to 86.9% but increased FPs to 6.6 per two views [142].

Campadelli et al [143] used the support vector machine (SVM) as a classifier. They presented a fully automated system for detection of lung nodules from digital PA chest radiographs and improved the performance of the CAD system scheme by introducing a new lung segmentation method.

Identification of ROI: Given that lung nodules may be found in the parts of the lungs hidden behind the heart, the spine, and the diaphragm, the investigators performed an accurate segmentation of the lung field area that included those parts. For this, an initial outline of lung borders was contoured by the first derivatives of Gaussian filters in four different orientations. Then, an edge tracking procedure was used to find a continuous external lung contour using the Laplacian of Gaussian operator at three different scales. Finally, the edges were integrated with the initial outline to produce the final lung segmentation. Next, to select potential nodules which often appear in the chest image as circular regions of various sizes, with the highest gray levels at the center surrounded by a much darker ring, the segmented area was processed with a simple multiscale method that enhanced the visibility of the nodules, and an extraction scheme was then applied [143].

Analysis of ROI: A total of 160 features were calculated and a feature selection technique was applied to select the best features.

Classification: The system was tested on a public database that included 247 chest radiographs which made comparison with other systems possible; there were 154 patient images containing lung nodules and 93 with no disease. For the classification, polynomial and Gaussian SVMs were used. The authors reported a sensitivity of 0.71 and 0.78 with 1.5 and 2.5 FP/image, respectively. When sensitivity increased to 0.85, they observed 4.5 FP/ image. For the highest sensitivity values (0.92 and 1.0), 7 to 8 FP/image were observed [143].

6.4.2 Detection and Characterization of Parenchymal/Diffuse Lung Diseases

Detection of diffuse lung disease in chest radiographs is one of the most difficult problems, hence the necessity of CAD system to help detect these abnormalities. Katsuragawa et al developed a CAD system that detects interstitial lung disease [61].

Identification of ROI: The authors developed an algorithm to eliminate the posterior ribs by first selecting a large number of squares (ROI) in the chest radiograph and then eliminating those that contain sharp rib edges, using edge-gradient analysis to extract intercostal regions.

Analysis of ROI: Subsequently, they used the variation of root mean square and the first moment of the Fourier spectrum as features extracted from small automatically selected intercostal regions.

Classification: The features measured were compared with an empirically determined threshold level to classify the ROI as normal or abnormal. To show the usefulness of this CAD system, they

have undertaken an observer performance study to evaluate the effect of the CAD system on radiologists' interpretation of interstitial diseases. Twenty radiographs with interstitial infiltrates and 20 normal chest radiographs were used [61]. Sixteen radiologists interpreted chest radiographs with and without the CAD system output. The ROC curves indicated that the detection accuracy of radiologists using the CAD system output significantly improved from an Az (the area under the ROC curve) of 0.948 to 0.970.

For discussion of parenchymal lung diseases, we present in this section pneumoconiosis, TB, and ARDS.

6.4.2.1 Pneumoconiosis

In the 1970s, texture analysis was applied in chest radiographs to detect pneumoconiosis using the Fourier spectrum [69]. More recently, fully automated CAD schemes for pneumoconiosis have been elaborated [58].

Identification of ROI: The system used an active shape method (ASM) for segmenting lung fields which were then subdivided into six non-overlapping regions.

Analysis of ROI: Histogram and co-occurrence matrices were used to obtain a full feature vector of 427 features and the selected feature vector consisting of 20 selected features for each region [58].

Classification: Both the training and the test sets had 300 normal and 125 cases of pneumoconiosis. To detect pneumoconiosis, a SVM classifier was used. The evaluation resulted in a sensitivity of 91.2% at a specificity of 86.3%. Zhu et al [144] developed a CAD system for pneumoconiosis using other features based on wavelet transform. In this CAD system, chest radiographs with stage III pneumoconiosis were excluded to make it more suitable for clinical practice. It is of note that stage III disease is generally considered fairly easy to diagnose for radiologists. However, almost all of the CAD systems were built and tested using chest X-ray with stage III pneumoconiosis. This system used a database containing 85 normal chest radiographs and 40 with pneumoconiosis.

Identification of ROI: Lung fields were first segmented by combining the traditional Otsu-threshold method with a morphological reconstruction, and then subdivided into six non-overlapping regions. If the lungs were not segmented perfectly (up to 10% of all images), the corrected lung contours were drawn manually by radiologists [144].

Analysis of ROI: Twenty-two wavelet-based energy texture features were calculated exclusively from each region.

Classification: A SVM was used to classify an individual region of a healthy subject or a patient with pneumoconiosis. The classification of chest radiographs resulted in an AUC of 0.974 ± 0.018 , a sensitivity of 0.957 ± 0.021 , a specificity of 0.873 ± 0.024 , and an accuracy of 0.929 ± 0.018 . These CAD systems developed for the detection of pneumoconiosis [58] [144] have a good performance, but their impact on physician interpretation in a clinical setting has not been prospectively studied.

6.4.2.2 Tuberculosis

TB remains the second leading cause of death from infectious disease worldwide, after human immunodeficiency virus. In 2013, there were 1.5 million TB deaths among 9.0 million TB cases [145]. Many CAD systems developed to help doctors detect TB disease are detailed in two survey articles [146] [147]. The first CAD system for TB was developed by van Ginneken et al [59] who also developed a CAD system for interstitial disease. They used two databases to develop the CAD: (1) the TB database consisted of 147 images with textural abnormalities and 241 normal images; (2) the interstitial disease database included 100 normal images and 100 abnormal images with interstitial disease.

Identification of ROI: Lungs were first segmented using an ASM.

Analysis of ROI: To detect TB and interstitial disease, the features used included the moments of responses to a multiscale filter bank.

Classification: A KNN (K-nearest neighbor) classifier was then used to classify the regions and the chest radiograph. For the diffuse lung disease database, sensitivity and specificity were 0.97 and 0.90, respectively. For the TB database, the classification had a sensitivity of 0.86 at a specificity of 0.50. The low specificity was due to lung segmentation failure on some TB images including analysis of regions outside the contours of the lungs.

To decrease FP responses and improve specificity, Hogeweg et al [148] combined a texture-based abnormality detection system (textural abnormality detection and shape abnormality detection) with a normal detection system.

Identification of ROI: The normal detection system consisted of a segmentation system for the chest radiograph based on pixel classification to detect the lung fields and clavicles.

Analysis of ROI: Gaussian derivative filtered images were calculated at different scales and in different directions and used as features for this system. The detection of textural abnormalities was based on texture analysis of small circular image patches (radius = 32 pixels). Features were based on the moments of intensity distributions of Gaussian derivative filtered images sampled in a patch. Shape abnormality detection was used when large abnormalities close to the lung walls were present because these make segmentation of the lung fields difficult and result in exclusion of lung abnormalities. In such situations, the changed shape of the detected lung fields can be used to detect abnormal images. The results of the three systems were combined to give the final diagnosis.

Classification: A database containing 365 images was used. The training database consisted of 216 images (110 normal, 106 abnormal). The test database included 149 images (69 normal, 80 abnormal). The area under the ROC curve (A_z) was improved to 0.85 by combining the three systems.

More recent work undertaken by Jaeger et al aimed to assess efficacy of the system's performance by comparing its ability to detect TB in PA chest radiographs with that of radiologists [149].

Identification of ROI: Lung fields were first segmented using a graph cut segmentation method.

Analysis of ROI: A set of texture and shape features were then computed for these lung fields.

Classification: Finally, a classification was applied that permitted a distinction between normal and abnormal chest radiographs using SVM. Two datasets were used. The first set contained 138 chest radiographs, among which 80 were normal and 58 were abnormal with TB. The second set contained 340 normal chest radiographs and 275 abnormal radiographs with TB. Classification accuracy rates of 78.3 and 84% were obtained with the first and second set, respectively.

For the first set, system performance was compared with the performance of radiologists. The radiologists' performance was better (accuracy of 82%, and FP half of the CAD system).

In contrast with the CAD systems cited earlier for TB detection, which used an automatic segmentation method, Tan et al [150] developed a CAD system for detection of TB disease using an interactive lung field segmentation.

Identification of ROI: A semiautomated segmentation (user-guided snake algorithm) was adopted to ensure better detection of the lung field and less distortion of the texture analysis.

Analysis of ROI: In this study, texture features were based on a first-order textural statistical approach (mean, variance, third moment, and entropy) that calculated an intensity histogram of the segmented lungs.

Classification: A decision tree-based classifier was used to differentiate normal and abnormal radiographs. Fifty normal and 45 TB PA chest radiographs were used. The authors observed a sensitivity of 91% and a specificity of 95.4%. This CAD system had a good performance using only the histogram features and the global diagnosis (database created for the right and left lungs), but the use of an interactive segmentation led to an accurate analysis. However, this CAD system was not compared with radiologist's interpretation to show its efficacy in improving the final diagnosis.

6.4.2.3 Acute Respiratory Distress Syndrome

The ARDS is an acute inflammatory disease of the lung associated with severe hypoxemia. Our group developed the first CAD system for detection of ARDS in chest radiographs from children [88].

Identification of ROI: Our method consists of automatically extracting intercostal patches from chest radiographs belonging to the test database using a semiautomatic segmentation method of the ribs.

Analysis of ROI: Statistical and spectral features were computed from each patch. Then a method of feature transformation was applied using the linear discriminant analysis.

Classification: A training database of 321 patches was classified by an expert into two classes qualified as normal and abnormal patches. Patches belonging to the test database were then classified using the SVM classifier. Finally, the rate of abnormal patches was calculated for each quadrant to ascertain whether the chest radiograph was an ARDS case (bilateral infiltrate of a least one quadrant on each side). The method was evaluated on the chest radiographs of 90 patients among whom 53 presented ARDS. The sensitivity and specificity of the CAD system were 90.6 and 86.5%, respectively. To study the performance of this CAD system, we compared interobserver variability for radiological ARDS diagnosis between two intensivists and the CAD system.

Interobserver variability was moderate between the two intensivists (κ : 0.49). The CAD system was able to significantly improve the κ score either alone or as a second reader (0.77 and 0.79–0.86, respectively) and reached a good agreement level [151].

6.5 Chest X-Ray Databases Construction for the Development and Validation of CAD Systems

The current gold standard used to develop and validate CAD systems for chest X-ray interpretation is usually a database that includes chest X-rays and their radiological diagnosis. This implies that the database must be carefully constructed to include the following features: (1) The number of abnormal and normal chest X-rays, and the range of abnormalities included, is important. The higher the number and diversity of radiological presentations of disease cases, the better the CAD system assessment will be [141]. (2) The design of chest X-ray diagnosis is crucial. Databases are built by physicians who manually identify anomalies on chest radiographs. There is a variability in the interpretation of chest X-rays between physicians [151], thus the importance of undertaking this step with precision and concordance of diagnosis between several physicians. The number and the experience of physicians who participated in the chest X-ray interpretation are important. The quality of the database can also be improved with the use of other imaging to confirm the diagnosis. For example, the use of other high-quality image modalities (such as tomodensitometry) or chest radiograph follow-up to confirm the presence of abnormal regions improves the accuracy of the diagnosis. (3) The image definition can interfere with CAD system interpretation. The higher the definition, the better the interpretation can be.

In the literature, various databases have been used for validation of CAD systems. Some databases were created using chest X-ray interpretation obtained from a consensus among several radiologists or physicians which subsequently had no diagnosis verification [58, 88, 150] or were verified by CT scans or chest radiograph follow-up [59, 102, 140-143]. For detection of lung nodules, databases were created by identifying all the nodules on each chest radiograph. However, for other lung diseases, lungs were divided into several regions and specific databases were created for each region: 6 regions [58, 144], 41 regions [59], or small circular image patches [148]. Some databases only included lungs without ribs areas to avoid interpretation bias [61] [88]. Others used the global diagnosis and created a database for the right and left lungs [149, 150].

For external validation (outside the center that developed the CAD system), the CAD system can be tested using a public database. There are, however, only a few databases that are public [152]. Studies of Schilham et al [153], Hardie et al [154], and Campadelli et al [143] that tested CAD systems using a public database for lung nodules detection obtained a sensitivity of 67% (4 FP/image), 78.1% (4 FP/image), and 78% (2.5 FP/image), respectively. Given that the same database was used, it was also easier to assess which CAD system had the highest sensitivity and which should be tested first in clinical trials.

6.6 Conclusion

Chest X-rays are commonly used in PICUs with known interobserver interpretation variability. The use of CAD systems can potentially decrease the interobserver variability, but there are currently no commercially available CAD systems to help in the interpretation of chest X-rays in pediatric intensive care. More research is needed to identify, analyze, and classify radiological abnormalities and to build public databases that can be used for validation of these systems.

CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE

Les systèmes d'aides à la décision clinique jouent un rôle très important pour aider les médecins à diagnostiquer avec précision les pathologies et par conséquent, prescrire le traitement le plus adéquat. Des SADC ont été développés dans le cadre du diagnostic de plusieurs maladies mais il n'existait aucun SADC développé spécialement pour le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë. Notre projet a montré que la variabilité de diagnostic du SDRA à partir de radiographies pulmonaires est très élevée. Pour l'annotation des radiographies utilisées pour l'évaluation des performances du système proposé, les 2 intensivistes impliqués dans le projet s'étaient mis d'accord sur les critères de lecture des radiographies de thorax en se basant sur la définition de la conférence de consensus sur l'ARDS de 1994 et après une formation à partir d'un panel de radiographies issus de la littérature. Puis ils ont classé les radiographies de thorax en SDRA ou non SDRA en indiquant pour chaque radiographie le nombre et les positions des cadrans atteints.

Afin d'améliorer la lecture et construire la base de données, les radiographies de poumon pour lesquels il y avait désaccord entre eux, ont été revues par un troisième évaluateur et en cas de désaccord persistant, une lecture simultanée des radiographies par les 3 observateurs était réalisée. La concordance inter observateurs dans cette première annotation était faible avec un Kappa de 0.302. Pour cela nous avons décidé de refaire une deuxième annotation où de nouvelles radiographies de poumon ont été classées par les 2 mêmes intensivistes. La différence avec la première annotation était que les 2 intensivistes bénéficiaient d'une évaluation commune des radiographies de thorax de la première annotation pour lesquelles ils étaient en désaccord entre eux et avec un troisième observateur [72]. Pour la deuxième annotation la concordance inter observateurs globale est devenue modérée avec Kappa de 0.52. Nous avons conclu qu'une discussion sur les discordances d'interprétation de radiographies de thorax permet de diminuer la variabilité inter-observateurs, sans pour autant obtenir une concordance parfaite. Ceci a permis de créer une base de données de radiographies annotées (avec ou sans SDRA) avec consensus pour valider notre système.

Une autre étude par la suite (article 1) a pour sa part démontré que grâce à notre SADC développé pour détecter le SDRA à partir de radiographies pulmonaires, nous avons obtenu une bonne sensibilité et spécificité de l'ordre de 90.6% et 86.5% respectivement. Ce SADC se base sur une

classification effectuée par apprentissage supervisée en utilisant pour l'analyse de texture des caractéristiques statistiques et spectrales des ROI intercostales extraites automatiquement après avoir appliqué une méthode de segmentation semi-automatique des côtes.

Toutefois cette étude présente quelques limitations. Pour diagnostiquer une radiographie par notre SADC, l'utilisateur doit d'abord identifier quatre points par côte (deux points au début de la côte et deux points à sa fin) (Plourde et al). Mais l'utilisateur doit faire attention à ce que ces quatre points soient approximativement perpendiculaires à l'orientation des côtes aux extrémités. Un mauvais choix de points peut mal segmenter la côte, et dans ce cas l'utilisateur doit refaire le choix des points avec précaution ou appliquer une correction manuelle. Ceci peut être laborieux surtout si on veut déployer notre système en clinique ou si on veut réaliser un diagnostic de radiographies de suivi en temps réel au chevet du patient lorsqu'il est sous ventilation mécanique, dans le but de mieux choisir les paramètres de ventilation mécanique.

Une deuxième limite de cette étude, est que lors de la création de la base de données de radiographies annotées avec consensus, seule la variabilité inter observateurs pour le diagnostic du SDRA à partir de radiographies pulmonaires a été étudiée et aucun autre facteur n'a été considéré pour confirmer le diagnostic.

Comme nous avons cité dans le chapitre 2, la ventilation mécanique est le seul traitement efficace pour le SDRA afin d'aider le patient à respirer. Plusieurs modalités d'imagerie sont utilisées pour évaluer la ventilation comme la tomodensitométrie (ou CT-scan), la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), la Tomographie par Émission Monophotonique (TEM) et la Tomographie par Émission de Positons (TEP). Ces modalités présentent toutefois quelques inconvénients : leur coût élevé, les risques sur la santé du patient souvent à cause de la dose d'irradiation, la présentation statique de l'information sur la ventilation ainsi que la nécessité de transport du patient, parfois dangereux, puisqu'il est sous ventilation. D'autre part, la radiographie pulmonaire, interprétée par notre SADC ne permet pas de quantifier l'importance des lésions. En effet, les radiographies pulmonaires utilisées au chevet des patients pour contrôler l'effet de la ventilation ont pu conduire les cliniciens à déduire que la participation du poumon à la ventilation était homogène alors que la tomodensitométrie (TDM ou CT scan) a montré une participation inégale : environ un tiers du poumon est non aéré, un tiers mal aéré, et un tiers normalement aéré [12].

La tomographie d'impédance électrique est une technique non invasive, sécuritaire, peu coûteuse et portable permettant de donner l'information régionale continue sur la ventilation pour toute la région du thorax qu'on veut observer en temps réel au chevet du patient. Toutefois, elle ne montre que les régions aérées mais ne permet pas de montrer les zones non ventilées ni de localiser anatomiquement les régions des poumons, qu'elles soient bien ventilées ou non. Les régions non ventilées peuvent présenter une atélectasie (affaissement des alvéoles d'une partie du poumon) ou un épanchement pleural (la présence de liquide ou de gaz entre les 2 feuillets de la plèvre : le feuillet viscéral qui recouvre le poumon et le feuillet pariétal qui recouvre la face interne de la cage thoracique) qui ne seront pas vus puisqu'en TIE, on ne connaît ni la localisation exacte des poumons au niveau de l'image ni leur taille.

Une autre étude (article 2) a montré que l'utilisation de notre SADC a permis d'améliorer la reproductibilité de diagnostic en assistant la décision du médecin et par conséquent, a réduit la variabilité inter observateurs. Comme nous avons rapporté précédemment, la concordance inter observateurs (2 intensivistes) globale était modérée avec un kappa de 0.49 qui indique une discordance de diagnostic global sur 23 radiographies parmi les 90. L'utilisation de notre SADC a amélioré la concordance, qu'il soit utilisé seul avec un Kappa de 0.77 (une bonne concordance), en diminuant la discordance de diagnostic global de 23 radiographies à 10, ou qu'il soit utilisé comme deuxième avis. Une concordance presque parfaite est obtenue en utilisant le SADC comme deuxième avis pour le premier intensiviste avec un Kappa de 0.86, et une bonne concordance est obtenue avec un Kappa de 0.79 lorsqu'il est utilisé comme deuxième avis pour le deuxième médecin. Et lorsque nous avons étudié la variabilité de diagnostic entre les deux intensivistes ou chacun a utilisé le SADC comme deuxième avis, une concordance presque parfaite est obtenue avec un Kappa de 0.88.

Une limite de cette étude est que l'utilisation du SADC comme un deuxième avis est en faveur d'un diagnostic de SDRA si, soit le médecin ou le SADC a annoté cette radiographie comme SDRA (diagnostic globale de la radiographie). Le système ne se substitue donc pas au diagnostic médical et ne permet pas la correction du diagnostic.

Une autre étude qui a été réalisée (article 3) consiste à étudier les SADC existants afin de comprendre les méthodologies adoptées et les défis rencontrés, ceci dans le but d'orienter les chercheurs à développer un SADC, pour l'interprétation des radiographies pulmonaires,

implantable en clinique. Cette étude a montré que plusieurs facteurs doivent être considérés pour développer un SADC en soins intensifs. Pour l'identification des régions d'intérêt, généralement une méthode de segmentation est utilisée. La segmentation interactive (semi-automatique) peut grandement améliorer les performances d'un SADC vu que le médecin peut interagir et s'assurer que les régions à analyser sont uniquement les régions d'intérêts qui peuvent contenir les anomalies et éviter par conséquent d'analyser d'autres régions de l'image. Pour le choix des caractéristiques, notre étude a montré que généralement, plusieurs caractéristiques sont combinées et testées afin de garder strictement celles qui caractérisent le mieux les anomalies. Finalement, une méthode de classification doit être utilisée et, de la même façon, il faut choisir celles qui performant mieux en termes de sensibilité et de spécificité. En plus, dans cet article, nous avons étudié un facteur très important pour la réussite d'un SADC qui est la construction de la base des données pour la validation du système. Nous avons conclu, que plusieurs facteurs peuvent affecter la précision de l'annotation des images de la base de données utilisée: 1- le nombre de radiographies pulmonaires normales et anormales utilisées ainsi que la diversité des anomalies incluses. Plus le nombre est élevé et la représentativité des différentes anomalies est grande, plus le SADC sera proche de la réalité clinique. 2- la méthodologie utilisée pour élaborer l'interprétation de la radiographie pulmonaire est très importante. Plusieurs facteurs peuvent influencer cette étape comme le nombre et l'expérience des médecins qui participent au diagnostic, l'étude de la variabilité de diagnostic pour construire une base annotée avec consensus, l'utilisation d'autres types d'images pour confirmer le diagnostic (comme des images de meilleures qualités si disponible comme le CT ou des radiographies de suivi). 3- Finalement, la qualité d'image à utiliser. Plus la qualité est meilleure, plus l'interprétation du système sera plus précise.

CHAPITRE 8 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Le seul traitement efficace pour le SDRA est la ventilation mécanique pour aider le patient à respirer puisqu'il ne peut pas le faire volontairement. Toutefois, la ventilation mécanique peut elle-même aggraver l'état du patient en utilisant une pression ou un volume courant parfois élevés afin de recruter les alvéoles affaissées. Un diagnostic précoce du SDRA permet d'utiliser un volume courant faible et éviter par conséquent les complications de la ventilation mécanique (dues à l'utilisation d'une pression ou un volume courant élevé). Cependant, le diagnostic du SDRA à partir des radiographies pulmonaires présente une variabilité inter observateurs élevée ce qui peut retarder le bon diagnostic. Cette thèse a abordé la problématique du diagnostic précoce du SDRA à partir de radiographies pulmonaires.

Afin de vérifier l'hypothèse de recherche, deux études ont été menées. La première étude a permis de développer un système automatique pour analyser des radiographies pulmonaires pour le diagnostic du SDRA. Et pour satisfaire les exigences cliniques et démontrer que le système est cliniquement valide, une deuxième étude comparative a permis de montrer la possibilité d'utiliser ce système comme deuxième avis clinique pour élaborer un diagnostic précoce du SDRA. Grâce à ces deux études, nous avons pu vérifier l'hypothèse de ce projet et confirmer qu'il est possible de réduire la variabilité inter observateurs en améliorant le coefficient Kappa en utilisant notre SADC développé.

Notre troisième étude nous a permis de répondre à la question de recherche concernant les démarches à suivre dans les différentes étapes de développement d'un SADC pour réaliser un système performant qui peut être utilisé en clinique.

Recommandations

Pour l'utilisation de notre SADC, le médecin doit d'abord intervenir pour identifier avec prudence le bon positionnement des points pour chaque côte afin de la segmenter. La segmentation interactive est une solution efficace si l'intervention du médecin est simple et facile à appliquer.

Recommandation 1 : Automatiser complètement notre SADC par l'automatisation de la segmentation des côtes tout en laissant l'option au médecin de faire des corrections manuelles mineures au besoin d'une façon simple.

Pour la création de la base de radiographies annotées, comme mentionné dans l'article 3, plusieurs facteurs peuvent rendre cette base de validation performante au niveau du diagnostic.

Recommandation 2 : Réévaluer l'annotation de la base des radiographies pulmonaires en prenant en considération d'autres facteurs pour confirmer le diagnostic comme les autres critères définis par la CCEA (Situation aiguë, $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg, Pas d'évidence clinique d'insuffisance cardiaque gauche) et des radiographies de suivi ou des images de meilleure qualité si disponibles telles que des images CT.

Pour valider notre système, l'utilisation d'une base des radiographies publique est indispensable.

Recommandation 3 : Tester notre système sur une autre base des radiographies publique pour confirmer sa performance. Pour cela, il y a une étude en cours appelée l'étude PARDIE qui consiste à collecter des radiographies diagnostiquées comme cas SDRA à travers 33 pays.

L'utilisation de notre système comme un deuxième avis pour le diagnostic globale du SDRA a amélioré efficacement la concordance inter observateurs.

Recommandation 4 : Une meilleure façon d'utiliser notre SADC comme un deuxième avis pour améliorer le diagnostic du SDRA est présentée dans l'article 3 (Figure 6.1). La méthode consiste d'abord à interpréter la radiographie par le médecin et le SADC séparément, ensuite une deuxième évaluation est faite par le médecin. Cette évaluation consiste à confirmer ou infirmer la présence de toute anomalie pour élaborer un diagnostic final plus précis. Cette méthode permettra de bien localiser les anomalies au niveau de la radiographie. Par conséquent, elle va aider à optimiser les paramètres de ventilation en changeant la pression respiratoire ou la position du patient surtout si on recale la radiographie avec d'autres types d'images.

Notre SADC est conçu pour réaliser le diagnostic précoce du SDRA. Cependant, il peut être utilisé aussi lors du traitement pour l'interprétation de la radiographie de suivi au chevet du patient.

Recommandation 5: Recaler des images TIE avec des images CT pour avoir à la fois l'information fonctionnelle et l'information morphologique et pouvoir identifier les régions anatomiques des poumons qui sont ventilées ou non dans le but d'ajuster la ventilation. Par contre, pour avoir l'état actuel du patient cette combinaison est insuffisante. Il faut donc la raffiner en utilisant des radiographies, interprétées par notre SADC, que les cliniciens utilisent pour le suivi quotidien au chevet du patient.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] H. R. Flori, D. V. Glidden, G. W. Rutherford, and M. A. Matthay, "Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality," *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 171, pp. 995-1001, 2005.
- [2] J. J. Zimmerman, S. R. Akhtar, E. Caldwell, and G. D. Rubenfeld, "Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury," *Pediatrics*, vol. 124, pp. 87-95, Jul 2009.
- [3] D. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. Petty, and B. Levine, "Acute respiratory distress in adults," *The Lancet*, vol. 290, pp. 319-323, 1967.
- [4] G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham, J. Carlet, K. Falke, L. Hudson, *et al.*, "The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 149, pp. 818-24, Mar 1994.
- [5] A. D. T. Force, V. M. Ranieri, G. D. Rubenfeld, B. T. Thompson, N. D. Ferguson, E. Caldwell, *et al.*, "Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition," *JAMA*, vol. 307, pp. 2526-33, Jun 20 2012.
- [6] M. C. Kneyber, A. G. Brouwers, J. A. Caris, S. Chedamni, and F. B. Plotz, "Acute respiratory distress syndrome: is it underrecognized in the pediatric intensive care unit?," *Intensive Care Med*, vol. 34, pp. 751-4, Apr 2008.
- [7] L. Papazian and A. Roch, *Le syndrome de détresse respiratoire aiguë*: Springer Science & Business Media, 2008.
- [8] F. Angoulvant, J. Llor, C. Alberti, A. Kheniche, I. Zaccaria, C. Garel, *et al.*, "Inter-observer variability in chest radiograph reading for diagnosing acute lung injury in children," *Pediatr Pulmonol*, vol. 43, pp. 987-91, Oct 2008.
- [9] T. Cherian, E. K. Mulholland, J. B. Carlin, H. Ostensen, R. Amin, M. de Campo, *et al.*, "Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies," *Bull World Health Organ*, vol. 83, pp. 353-9, May 2005.
- [10] M. M. Taylor, "ARDS diagnosis and management: implications for the critical care nurse," *Dimens Crit Care Nurs*, vol. 24, pp. 197-207; quiz 208-9, Sep-Oct 2005.

- [11] K. Raghavendran and L. M. Napolitano, "Definition of ALI/ARDS," *Crit Care Clin*, vol. 27, pp. 429-37, Jul 2011.
- [12] M. J. Tobin, "Advances in mechanical ventilation," *N Engl J Med*, vol. 344, pp. 1986-96, Jun 28 2001.
- [13] P. W. Kunst, S. H. Bohm, G. Vazquez de Anda, M. B. Amato, B. Lachmann, P. E. Postmus, *et al.*, "Regional pressure volume curves by electrical impedance tomography in a model of acute lung injury," *Crit Care Med*, vol. 28, pp. 178-83, Jan 2000.
- [14] L. Gattinoni, P. Caironi, P. Pelosi, and L. R. Goodman, "What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?," *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 164, pp. 1701-1711, 2001.
- [15] A. Adler, J. H. Arnold, R. Bayford, A. Borsic, B. Brown, P. Dixon, *et al.*, "GREIT: a unified approach to 2D linear EIT reconstruction of lung images," *Physiol Meas*, vol. 30, pp. S35-55, Jun 2009.
- [16] H. Gagnon, "Évaluation de la ventilation pulmonaire par tomographie d'impédance électrique," Ph.D. thesis, Ecole Polytechnique de Montreal, 2003.
- [17] J. A. Victorino, J. B. Borges, V. N. Okamoto, G. F. Matos, M. R. Tucci, M. P. Caraméz, *et al.*, "Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography," *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 169, pp. 791-800, 2004.
- [18] I. Frerichs, M. B. Amato, A. H. van Kaam, D. G. Tingay, Z. Zhao, B. Grychtol, *et al.*, "Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group," *Thorax*, pp. thoraxjnl-2016-208357, 2016.
- [19] M. H. Bharati, J. J. Liu, and J. F. MacGregor, "Image texture analysis: methods and comparisons," *Chemometrics and intelligent laboratory systems*, vol. 72, pp. 57-71, 2004.
- [20] A. Materka and M. Strzelecki, "Texture analysis methods—a review," *Technical university of lodz, institute of electronics, COST B11 report, Brussels*, pp. 9-11, 1998.

- [21] R. M. Haralick and K. Shanmugam, "Textural features for image classification," *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*, pp. 610-621, 1973.
- [22] N. Aggarwal and R. Agrawal, "First and second order statistics features for classification of magnetic resonance brain images," 2012.
- [23] A. S. M. Sohail, P. Bhattacharya, S. P. Mudur, S. Krishnamurthy, and L. Gilbert, "Content-based retrieval and classification of ultrasound medical images of ovarian cysts," in *IAPR Workshop on Artificial Neural Networks in Pattern Recognition*, 2010, pp. 173-184.
- [24] M. Radhakrishnan, T. Kuttiannan, and N. Tiruchengode, "Comparative analysis of feature extraction methods for the classification of prostate cancer from TRUS medical images," *IJCSI Int J Comput Sci*, p. 1, 2012.
- [25] G. Srinivasan and G. Shobha, "Statistical texture analysis," in *Proceedings of world academy of science, engineering and technology*, 2008, pp. 1264-1269.
- [26] T. Ojala and M. Pietikäinen, "Texture classification," *CVonline: The Evolving, Distributed, Non-Proprietary, On-Line Compendium of Computer Vision*, 2001.
- [27] A. Skoura, T. Nuzhnaya, P. R. Bakic, and V. Megalooikonomou, "Classifying Ductal Trees Using Geometrical Features and Ensemble Learning Techniques," in *International Conference on Engineering Applications of Neural Networks*, 2013, pp. 146-155.
- [28] H.-F. Ng, C.-H. Chuang, and C.-H. Hsu, "Extraction and Analysis of Structural Features of Lateral Ventricle in Brain Medical Images," in *Genetic and Evolutionary Computing (ICGEC), 2012 Sixth International Conference on*, 2012, pp. 35-38.
- [29] D.-R. Chen, R.-F. Chang, W.-J. Kuo, M.-C. Chen, and Y.-L. Huang, "Diagnosis of breast tumors with sonographic texture analysis using wavelet transform and neural networks," *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 28, pp. 1301-1310, 2002.
- [30] C. Chevrefils, F. Cheriet, C.-É. Aubin, and G. Grimard, "Texture analysis for automatic segmentation of intervertebral disks of scoliotic spines from MR images," *IEEE transactions on information technology in biomedicine*, vol. 13, pp. 608-620, 2009.
- [31] Y. Mitani, H. Yasuda, S. Kido, K. Ueda, N. Matsunaga, and Y. Hamamoto, "Combining the Gabor and histogram features for classifying diffuse lung opacities in thin-section

- computed tomography," in *Pattern Recognition, 2002. Proceedings. 16th International Conference on*, 2002, pp. 53-56.
- [32] M. Tuceryan and A. K. Jain, "Texture analysis," *Handbook of pattern recognition and computer vision*, vol. 2, pp. 207-248, 1993.
- [33] C.-L. Tsai, C. V. Stewart, H. L. Tanenbaum, and B. Roysam, "Model-based method for improving the accuracy and repeatability of estimating vascular bifurcations and crossovers from retinal fundus images," *IEEE Transactions on information Technology in Biomedicine*, vol. 8, pp. 122-130, 2004.
- [34] A. N. Esgiar, R. N. Naguib, B. S. Sharif, M. K. Bennett, and A. Murray, "Fractal analysis in the detection of colonic cancer images," *IEEE transactions on information technology in biomedicine*, vol. 6, pp. 54-58, 2002.
- [35] R. Kolář and P. Vacha, "Texture analysis of the retinal nerve fiber layer in fundus images via Markov random fields," in *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany, 2009*, pp. 247-250.
- [36] A. K. Jain, R. P. W. Duin, and J. Mao, "Statistical pattern recognition: A review," *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, vol. 22, pp. 4-37, 2000.
- [37] L. Duong, "Detection et classification automatique de la colonne vertebrale a partir d'images a rayons-X," Ecole Polytechnique de Montreal, 2007.
- [38] D. E. Rumelhart, G. E. Hinton, and R. J. Williams, "Learning representations by back-propagating errors," *Cognitive modeling*, vol. 5, p. 1, 1988.
- [39] J. V. Tu, "Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes," *Journal of clinical epidemiology*, vol. 49, pp. 1225-1231, 1996.
- [40] G. P. Zhang, "Neural networks for classification: a survey," *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part C (Applications and Reviews)*, vol. 30, pp. 451-462, 2000.
- [41] C. Wilson, G. Candela, and C. Watson, "Neural network fingerprint classification," *Journal of Artificial Neural Networks*, vol. 1, pp. 203-228, 1994.

- [42] S. Knerr, L. Personnaz, and G. Dreyfus, "Handwritten digit recognition by neural networks with single-layer training," *IEEE Transactions on neural networks*, vol. 3, pp. 962-968, 1992.
- [43] G. Hinton, L. Deng, D. Yu, G. E. Dahl, A.-r. Mohamed, N. Jaitly, *et al.*, "Deep neural networks for acoustic modeling in speech recognition: The shared views of four research groups," *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 29, pp. 82-97, 2012.
- [44] J. Kuruvilla and K. Gunavathi, "Lung cancer classification using neural networks for CT images," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 113, pp. 202-209, 2014.
- [45] H.-D. Cheng, X. Cai, X. Chen, L. Hu, and X. Lou, "Computer-aided detection and classification of microcalcifications in mammograms: a survey," *Pattern recognition*, vol. 36, pp. 2967-2991, 2003.
- [46] V. Vapnik, "Statistical learning theory," ed: Wiley, New York, 1998.
- [47] B. Heisele, P. Ho, and T. Poggio, "Face recognition with support vector machines: Global versus component-based approach," in *Computer Vision, 2001. ICCV 2001. Proceedings. Eighth IEEE International Conference on*, 2001, pp. 688-694.
- [48] C. Bahlmann, B. Haasdonk, and H. Burkhardt, "Online handwriting recognition with support vector machines-a kernel approach," in *Frontiers in handwriting recognition, 2002. proceedings. eighth international workshop on*, 2002, pp. 49-54.
- [49] H. Liu, R. Zhang, F. Luan, X. Yao, M. Liu, Z. Hu, *et al.*, "Diagnosing breast cancer based on support vector machines," *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, vol. 43, pp. 900-907, 2003.
- [50] M. M. Adankon, J. Dansereau, H. Labelle, and F. Cheriet, "Non invasive classification system of scoliosis curve types using least-squares support vector machines," *Artificial intelligence in medicine*, vol. 56, pp. 99-107, 2012.
- [51] T. Kohonen, "Self-organized formation of topologically correct feature maps," *Biological cybernetics*, vol. 43, pp. 59-69, 1982.

- [52] J. MacQueen, "Some methods for classification and analysis of multivariate observations," in *Proceedings of the fifth Berkeley symposium on mathematical statistics and probability*, 1967, pp. 281-297.
- [53] J. C. Bezdek, *Pattern Recognition with Fuzzy Objective Function Algorithms*: Kluwer Academic Publishers, 1981.
- [54] R. Kuo, L. Ho, and C. M. Hu, "Integration of self-organizing feature map and K-means algorithm for market segmentation," *Computers & Operations Research*, vol. 29, pp. 1475-1493, 2002.
- [55] M. EtehadTavakol, S. Sadri, and E. Ng, "Application of K-and fuzzy c-means for color segmentation of thermal infrared breast images," *Journal of medical systems*, vol. 34, pp. 35-42, 2010.
- [56] L. Duong, F. Cheriet, and H. Labelle, "Three-dimensional classification of spinal deformities using fuzzy clustering," *Spine*, vol. 31, pp. 923-930, 2006.
- [57] B. Van Ginneken, B. T. H. Romeny, and M. A. Viergever, "Computer-aided diagnosis in chest radiography: a survey," *IEEE Transactions on medical imaging*, vol. 20, pp. 1228-1241, 2001.
- [58] P. Yu, H. Xu, Y. Zhu, C. Yang, X. Sun, and J. Zhao, "An automatic computer-aided detection scheme for pneumoconiosis on digital chest radiographs," *Journal of digital imaging*, vol. 24, pp. 382-393, 2011.
- [59] B. van Ginneken, S. Katsuragawa, B. M. ter Haar Romeny, K. Doi, and M. A. Viergever, "Automatic detection of abnormalities in chest radiographs using local texture analysis," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 21, pp. 139-149, 2002.
- [60] R. P. Kruger, W. B. Thompson, and A. F. Turner, "Computer diagnosis of pneumoconiosis," *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, pp. 40-49, 1974.
- [61] S. Katsuragawa and K. Doi, "Computer-aided diagnosis in chest radiography," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 31, pp. 212-223, 2007.

- [62] S. Tsukuda, A. Heshiki, S. Katsuragawa, Q. Li, H. MacMahon, and K. Doi, "Detection of Lung Nodules on Digital Chest Radiographs: Potential Usefulness of a New Contralateral Subtraction Technique1," *Radiology*, vol. 223, pp. 199-203, 2002.
- [63] G. Castellano, L. Bonilha, L. Li, and F. Cendes, "Texture analysis of medical images," *Clinical radiology*, vol. 59, pp. 1061-1069, 2004.
- [64] Z. Shi, L. He, K. Suzuki, T. Nakamura, and H. Itoh, "Survey on neural networks used for medical image processing," *International journal of computational science*, vol. 3, p. 86, 2009.
- [65] A. D. T. Force, "Acute respiratory distress syndrome," *Jama*, vol. 307, pp. 2526-2533, 2012.
- [66] K. Doi, "Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential," *Computerized medical imaging and graphics*, vol. 31, pp. 198-211, 2007.
- [67] G. D. Tourassi, "Journey toward Computer-aided Diagnosis: Role of Image Texture Analysis 1," *Radiology*, vol. 213, pp. 317-320, 1999.
- [68] A. P. Dhawan, "Image Representation, Analysis, and Classification," *Medical Image Analysis, Second Edition*, pp. 265-309, 2011.
- [69] G. Revesz and H. L. Kundel, "Feasibility of Classifying Disseminated Pulmonary Diseases Based on Their Fourier Spectra," *Investigative radiology*, vol. 8, pp. 345-349, 1973.
- [70] N. Kleiber, E. Lefebvre, G. Emeriaud, P. Jouviet, N. Poitras, T. Ducruet, *et al.*, "Incidence des complications respiratoires post-transfusion de concentrés érythrocytaires aux soins intensifs pédiatriques," *Réanimation*, vol. 2, pp. S131–S131, 2012.
- [71] N. D. Ferguson, E. Fan, L. Camporota, M. Antonelli, A. Anzueto, R. Beale, *et al.*, "The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material," *Intensive care medicine*, vol. 38, pp. 1573-1582, 2012.
- [72] N. Zaglam, F. Cheriet, O. Flechelles, G. Emeriaud, and P. Jouviet, "Study of inter-observer variability in chest X-ray reading in the diagnosis of acute respiratory distress syndrome in children," *Can. Respir. J.*, vol. 20, p. e34, 2012.

- [73] F. Plourde, F. Cheriet, and J. Dansereau, "Semiautomatic detection of scoliotic rib borders from posteroanterior chest radiographs," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, pp. 909-919, 2012.
- [74] R. C. Gonzalez, R. E. Woods, and S. L. Eddins, *Digital Image Processing Using MATLAB®*: McGraw Hill Education, 2010.
- [75] T. Xiong and V. Cherkassky, "A combined SVM and LDA approach for classification," in *Proceedings. 2005 IEEE International Joint Conference on Neural Networks, 2005.*, 2005, pp. 1455-1459.
- [76] R. O. Duda and P. E. Hart, *Pattern classification and scene analysis* vol. 3: Wiley New York, 1973.
- [77] P. E. Hart, D. G. Stork, and R. O. Duda, "Pattern classification," *John Willey & Sons*, 2001.
- [78] S. Erickson, A. Schibler, A. Numa, G. Nuthall, M. Yung, E. Pascoe, *et al.*, "Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand—A prospective, multicenter, observational study," *Pediatric critical care medicine*, vol. 8, pp. 317-323, 2007.
- [79] L. Bindl, K. Dresbach, and M. J. Lentze, "Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population-based study," *Critical care medicine*, vol. 33, pp. 209-312, 2005.
- [80] G. D. Rubenfeld, E. Caldwell, E. Peabody, J. Weaver, D. P. Martin, M. Neff, *et al.*, "Incidence and outcomes of acute lung injury," *New England Journal of Medicine*, vol. 353, pp. 1685-1693, 2005.
- [81] A. D. Bersten, C. Edibam, T. HUNT, J. Moran, T. A. GROUP, and N. Z. I. C. S. C. TRIALS, "Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 165, pp. 443-448, 2002.
- [82] Y. López-Fernández, A. Martínez-de Azagra, P. de la Oliva, V. Modesto, J. I. Sánchez, J. Parrilla, *et al.*, "Pediatric acute lung injury epidemiology and natural history study: incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children," *Critical care medicine*, vol. 40, pp. 3238-3245, 2012.

- [83] Y. Li, Q. Wang, H. Chen, H.-M. Gao, T. Zhou, and S.-Y. Qian, "Epidemiological features and risk factor analysis of children with acute lung injury," *World journal of pediatrics*, vol. 8, pp. 43-46, 2012.
- [84] P. Dahlem, W. Van Aalderen, M. Hamaker, M. Dijkgraaf, and A. Bos, "Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children," *European Respiratory Journal*, vol. 22, pp. 980-985, 2003.
- [85] M. O. MEADE, R. J. COOK, G. H. GUYATT, R. GROLL, J. R. KACHURA, M. BEDARD, *et al.*, "Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome," *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 161, pp. 85-90, 2000.
- [86] G. D. Rubenfeld, E. Caldwell, J. Granton, L. D. Hudson, and M. A. Matthay, "Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS," *CHEST Journal*, vol. 116, pp. 1347-1353, 1999.
- [87] P. A. L. I. C. C. Group, "Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference," *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 16, pp. 428-439, 2015.
- [88] N. Zaglam, P. Jouvet, O. Flechelles, G. Emeriaud, and F. Chretien, "Computer-aided diagnosis system for the Acute Respiratory Distress Syndrome from chest radiographs," *Computers in biology and medicine*, vol. 52, pp. 41-48, 2014.
- [89] J. L. Fleiss, *Statistical methods for rates and proportions*: John Wiley & Sons, 1981.
- [90] J. L. Fleiss, "Measuring nominal scale agreement among many raters," *Psychological bulletin*, vol. 76, pp. 378-382, 1971.
- [91] M. M. Pollack, U. E. Ruttimann, and P. R. Getson, "Pediatric risk of mortality (PRISM) score," *Critical care medicine*, vol. 16, pp. 1110-1116, 1988.
- [92] S. Leteurtre, A. Martinot, A. Duhamel, F. Proulx, B. Grandbastien, J. Cotting, *et al.*, "Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study," *The Lancet*, vol. 362, pp. 192-197, 2003.

- [93] P. Robinson, "Radiology's Achilles' heel: error and variation in the interpretation of the Röntgen image," *The British Journal of Radiology*, vol. 70, pp. 1085-1098, 1997.
- [94] N. A. Obuchowski, M. Meziane, A. H. Dachman, M. L. Lieber, and P. J. Mazzone, "What's the control in studies measuring the effect of computer-aided detection (CAD) on observer performance?," *Academic radiology*, vol. 17, pp. 761-767, 2010.
- [95] R. F. Wagner, C. E. Metz, and G. Campbell, "Assessment of medical imaging systems and computer aids: a tutorial review," *Academic radiology*, vol. 14, pp. 723-748, 2007.
- [96] S. Paquerault, P. T. Hardy, N. Wersto, J. Chen, and R. C. Smith, "Investigation of optimal use of computer-aided detection systems: the role of the "machine" in decision making process," *Academic radiology*, vol. 17, pp. 1112-1121, 2010.
- [97] S. Sheard, P. Rao, and A. Devaraj, "Imaging of acute respiratory distress syndrome," *Respiratory care*, vol. 57, pp. 607-612, 2012.
- [98] S. R. Desai, "Acute respiratory distress syndrome: imaging of the injured lung," *Clinical radiology*, vol. 57, pp. 8-17, 2002.
- [99] D. Lichtenstein, I. Goldstein, E. Mourgeon, P. Cluzel, P. Grenier, and J.-J. Rouby, "Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome," *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 100, pp. 9-15, 2004.
- [100] A. N. Rubinowitz, M. D. Siegel, and I. Tocino, "Thoracic imaging in the ICU," *Critical care clinics*, vol. 23, pp. 539-573, 2007.
- [101] S. Kakeda, J. Moriya, H. Sato, T. Aoki, H. Watanabe, H. Nakata, *et al.*, "Improved detection of lung nodules on chest radiographs using a commercial computer-aided diagnosis system," *American Journal of Roentgenology*, vol. 182, pp. 505-510, 2004.
- [102] X.-W. Xu, K. Doi, T. Kobayashi, H. MacMahon, and M. L. Giger, "Development of an improved CAD scheme for automated detection of lung nodules in digital chest images," *Medical Physics*, vol. 24, pp. 1395-1403, 1997.

- [103] F. Li, R. Engelmann, C. E. Metz, K. Doi, and H. MacMahon, "Lung Cancers Missed on Chest Radiographs: Results Obtained with a Commercial Computer-aided Detection Program 1," *Radiology*, vol. 246, pp. 273-280, 2008.
- [104] C. S. White, T. Flukinger, J. Jeudy, and J. J. Chen, "Use of a Computer-aided Detection System to Detect Missed Lung Cancer at Chest Radiography 1," *Radiology*, vol. 252, pp. 273-281, 2009.
- [105] D. W. De Boo, M. Uffmann, M. Weber, S. Bipat, E. F. Boorsma, M. J. Scheerder, *et al.*, "Computer-aided detection of small pulmonary nodules in chest radiographs: an observer study," *Academic radiology*, vol. 18, pp. 1507-1514, 2011.
- [106] P. Maduskar, M. Muyoyeta, H. Ayles, L. Hogeweg, L. Peters-Bax, and B. van Ginneken, "Detection of tuberculosis using digital chest radiography: automated reading vs. interpretation by clinical officers," *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 17, pp. 1613-1620, 2013.
- [107] T. Ojala and M. Pietikäinen, "Texture Classification. Machine Vision and Media Processing Unit, University of Oulu, Finland," ed, 2004.
- [108] S. B. Kotsiantis, I. D. Zaharakis, and P. E. Pintelas, "Machine learning: a review of classification and combining techniques," *Artificial Intelligence Review*, vol. 26, pp. 159-190, 2006.
- [109] D. H. Ballard and J. Sklansky, "A ladder-structured decision tree for recognizing tumors in chest radiographs," *IEEE Transactions on computers*, vol. 100, pp. 503-513, 1976.
- [110] J. Sklansky and D. Petković, "Two-resolution detection of lung tumors in chest radiographs," in *Multiresolution Image Processing and Analysis*, ed: Springer, 1984, pp. 365-378.
- [111] W. A. Lampeter and J. C. Wandtke, "Computerized search of chest radiographs for nodules," *Investigative radiology*, vol. 21, pp. 384-390, 1986.
- [112] M. L. Giger, K. Doi, and H. MacMahon, "Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography. 3. Automated detection of nodules in peripheral lung fields," *Medical Physics*, vol. 15, pp. 158-166, 1988.

- [113] M. L. Giger, K. Doi, H. MacMahon, C. E. Metz, and F.-F. Yin, "Pulmonary nodules: computer-aided detection in digital chest images," *Radiographics*, vol. 10, pp. 41-51, 1990.
- [114] G. Cox, F. Hoare, and G. de Jager, "Experiments in lung cancer nodule detection using texture analysis and neural network classifiers," in *Third South African Workshop on Pattern Recognition*, 1992.
- [115] T. MATSUMOTO, H. YOSHIMURA, K. DOI, M. L. GIGER, A. KANO, H. MacMAHON, *et al.*, "Image feature analysis of false-positive diagnoses produced by automated detection of lung nodules," *Investigative radiology*, vol. 27, pp. 587-597, 1992.
- [116] Y. C. Wu, K. Doi, M. L. Giger, C. E. Metz, and W. Zhang, "Reduction of false positives in computerized detection of lung nodules in chest radiographs using artificial neural networks, discriminant analysis, and a rule-based scheme," *Journal of digital imaging*, vol. 7, pp. 196-207, 1994.
- [117] S.-C. Lo, S.-L. Lou, J.-S. Lin, M. T. Freedman, M. V. Chien, and S. K. Mun, "Artificial convolution neural network techniques and applications for lung nodule detection," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 14, pp. 711-718, 1995.
- [118] J.-S. Lin, S.-C. Lo, A. Hasegawa, M. T. Freedman, and S. K. Mun, "Reduction of false positives in lung nodule detection using a two-level neural classification," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 15, pp. 206-217, 1996.
- [119] C. E. Floyd Jr, E. F. Patz Jr, J. Y. Lo, N. F. Vittitoe, and L. E. Stambaugh, "Diffuse nodular lung disease on chest radiographs: a pilot study of characterization by fractal dimension," *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 167, pp. 1185-1187, 1996.
- [120] N. F. Vittitoe, J. A. Baker, and C. E. Floyd, "Fractal texture analysis in computer-aided diagnosis of solitary pulmonary nodules," *Academic radiology*, vol. 4, pp. 96-101, 1997.
- [121] M. a. J. Carreira, D. Cabello, M. G. Penedo, and A. Mosquera, "Computer-aided diagnoses: Automatic detection of lung nodules," *Medical physics*, vol. 25, 1998.
- [122] M. G. Penedo, M. J. Carreira, A. Mosquera, and D. Cabello, "Computer-aided diagnosis: a neural-network-based approach to lung nodule detection," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 17, pp. 872-880, 1998.

- [123] K. Nakamura, H. Yoshida, R. Engelmann, H. MacMahon, S. Katsuragawa, T. Ishida, *et al.*, "Computerized Analysis of the Likelihood of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules with Use of Artificial Neural Networks 1," *Radiology*, vol. 214, pp. 823-830, 2000.
- [124] R. J. Tully, R. W. Conners, C. A. Harlow, and G. S. Lodwick, "Towards computer analysis of pulmonary infiltration," *Investigative radiology*, vol. 13, pp. 298-305, 1978.
- [125] S. Katsuragawa, K. Doi, and H. MacMahon, "Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography: Detection and characterization of interstitial lung disease in digital chest radiographs," *Medical Physics*, vol. 15, pp. 311-319, 1988.
- [126] S. Katsuragawa, K. Doi, and H. MacMahon, "Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography: classification of normal and abnormal lungs with interstitial disease in chest images," *Medical physics*, vol. 16, pp. 38-44, 1989.
- [127] S. Kido, J. Ikezoe, H. Naito, M. Masuike, S. Tamura, and T. Kozuka, "An Image Analyzing System for Interstitial Lung Abnormalities in Chest Radiography, Detection and Classification by Laplacian-Gaussian Filtering and Linear Opacity Judgment," *Investigative radiology*, vol. 29, pp. 172-177, 1994.
- [128] S. Kido, J. Ikezoe, H. Naito, S. Tamura, and S. Machi, "Fractal analysis of interstitial lung abnormalities in chest radiography," *Radiographics*, vol. 15, pp. 1457-1464, 1995.
- [129] J. Morishita, K. Doi, S. Katsuragawa, L. Monnier-Cholley, and H. MacMahon, "Computer-aided diagnosis for interstitial infiltrates in chest radiographs: Optical-density dependence of texture measures," *Medical physics*, vol. 22, pp. 1515-1522, 1995.
- [130] S. Katsuragawa, K. Doi, H. MacMahon, L. Monnier-Cholley, T. Ishida, and T. Kobayashi, "Classification of normal and abnormal lungs with interstitial diseases by rule-based method and artificial neural networks," *Journal of digital imaging*, vol. 10, pp. 108-114, 1997.
- [131] T. Ishida, S. Katsuragawa, K. Ashizawa, H. MacMahon, and K. Doi, "Application of artificial neural networks for quantitative analysis of image data in chest radiographs for detection of interstitial lung disease," *Journal of digital imaging*, vol. 11, pp. 182-192, 1998.

- [132] L. Monnier-Cholley, H. MacMahon, S. Katsuragawa, J. Morishita, T. Ishida, and K. Doi, "Computer-aided diagnosis for detection of interstitial opacities on chest radiographs," *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 171, pp. 1651-1656, 1998.
- [133] E. L. Hall, W. O. Crawford, and F. E. Roberts, "Computer classification of pneumoconiosis from radiographs of coal workers," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 22, pp. 518-527, 1975.
- [134] J. R. Jagoe and K. A. Paton, "Reading chest radiographs for pneumoconiosis by computer," *British journal of industrial medicine*, vol. 32, pp. 267-272, 1975.
- [135] S. Katsuragawa, K. Doi, H. MacMahon, N. Nakamori, Y. Sasaki, and J. J. Fennessy, "Quantitative computer-aided analysis of lung texture in chest radiographs," *Radiographics*, vol. 10, pp. 257-269, 1990.
- [136] A. Jemal, M. M. Center, C. DeSantis, and E. M. Ward, "Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends," *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, vol. 19, pp. 1893-1907, 2010.
- [137] D. W. De Boo, M. Prokop, M. Uffmann, B. van Ginneken, and C. M. Schaefer-Prokop, "Computer-aided detection (CAD) of lung nodules and small tumours on chest radiographs," *European journal of radiology*, vol. 72, pp. 218-225, 2009.
- [138] Q. Li, S. Katsuragawa, T. Ishida, H. Yoshida, S. Tsukuda, H. MacMahon, *et al.*, "Contralateral subtraction: A novel technique for detection of asymmetric abnormalities on digital chest radiographs," *Medical physics*, vol. 27, pp. 47-55, 2000.
- [139] Q. Li, S. Katsuragawa, and K. Doi, "Improved contralateral subtraction images by use of elastic matching technique," *Medical physics*, vol. 27, pp. 1934-1942, 2000.
- [140] Q. Li, S. Katsuragawa, and K. Doi, "Computer-aided diagnostic scheme for lung nodule detection in digital chest radiographs by use of a multiple-template matching technique," *Medical Physics*, vol. 28, pp. 2070-2076, 2001.
- [141] J. Shiraishi, Q. Li, K. Suzuki, R. Engelmann, and K. Doi, "Computer-aided diagnostic scheme for the detection of lung nodules on chest radiographs: localized search method based on anatomical classification," *Medical Physics*, vol. 33, pp. 2642-2653, 2006.

- [142] J. Shiraishi, F. Li, and K. Doi, "Computer-aided diagnosis for improved detection of lung nodules by use of posterior-anterior and lateral chest radiographs," *Academic radiology*, vol. 14, pp. 28-37, 2007.
- [143] P. Campadelli, E. Casiraghi, and D. Artioli, "A fully automated method for lung nodule detection from postero-anterior chest radiographs," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 25, pp. 1588-1603, 2006.
- [144] B. Zhu, W. Luo, B. Li, B. Chen, Q. Yang, Y. Xu, *et al.*, "The development and evaluation of a computerized diagnosis scheme for pneumoconiosis on digital chest radiographs," *Biomedical engineering online*, vol. 13, pp. 141-154, 2014.
- [145] W. H. Organization, *Global tuberculosis report 2014*: World Health Organization, 2014.
- [146] S. Jaeger, A. Karargyris, S. Candemir, J. Siegelman, L. Folio, S. Antani, *et al.*, "Automatic screening for tuberculosis in chest radiographs: a survey," *Quantitative imaging in medicine and surgery*, vol. 3, pp. 89-99, 2013.
- [147] N. Naing, W. Yan, H. Yusof, and A. Akramin, "Computer-aided tuberculosis detection in chest radiographs: a review," *Electrical & Computer Engineering: An International Journal*, vol. 3, pp. 1-14, 2014.
- [148] L. Hogeweg, C. Mol, P. A. de Jong, R. Dawson, H. Ayles, and B. van Ginneken, "Fusion of local and global detection systems to detect tuberculosis in chest radiographs," in *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 2010, pp. 650-657.
- [149] S. Jaeger, A. Karargyris, S. Candemir, L. Folio, J. Siegelman, F. Callaghan, *et al.*, "Automatic tuberculosis screening using chest radiographs," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 33, pp. 233-245, 2014.
- [150] J. H. Tan, U. R. Acharya, C. Tan, K. T. Abraham, and C. M. Lim, "Computer-assisted diagnosis of tuberculosis: a first order statistical approach to chest radiograph," *Journal of medical systems*, vol. 36, pp. 2751-2759, 2012.
- [151] N. Zaglam, S. Essouri, O. Fléchettes, G. Emeriaud, F. Cheriet, and P. Jouvét, "Inter-observer Variability for Radiography in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome and

- Improvement with a Computer-Aided Diagnosis System," *Austin J Emergency & Crit Care Med*, vol. 2, pp. 1020-1024, 2015.
- [152] J. Shiraishi, S. Katsuragawa, J. Ikezoe, T. Matsumoto, T. Kobayashi, K.-i. Komatsu, *et al.*, "Development of a digital image database for chest radiographs with and without a lung nodule: receiver operating characteristic analysis of radiologists' detection of pulmonary nodules," *American Journal of Roentgenology*, vol. 174, pp. 71-74, 2000.
- [153] A. M. Schilham, B. Van Ginneken, and M. Loog, "A computer-aided diagnosis system for detection of lung nodules in chest radiographs with an evaluation on a public database," *Medical Image Analysis*, vol. 10, pp. 247-258, 2006.
- [154] R. C. Hardie, S. K. Rogers, T. Wilson, and A. Rogers, "Performance analysis of a new computer aided detection system for identifying lung nodules on chest radiographs," *Medical Image Analysis*, vol. 12, pp. 240-258, 2008.

ANNEXES

ANNEXE A – THÉORIE SUR LES MÉTHODES DE CLASSIFICATION

1- SVM

- Théorie sur SVM

SVM est un classifieur binaire dont l'objectif est de déterminer la frontière « optimale » séparant les données d'apprentissage des deux classes. Cette frontière est définie par :

$$\sum_{i=1}^n y_i \alpha_i K(x_i, x) + b = 0,$$

Où les $y_i \in \{1, -1\}$ correspondent aux étiquettes des données d'apprentissage x_i et K est un noyau de Mercer qui permet de projeter les données dans un espace éventuellement plus grand dans lequel la séparation linéaire des classes est possible. N présente le nombre total d'observations utilisées à la base d'apprentissage.

La phase d'apprentissage consiste à déterminer les coefficients α_i et le biais b qui maximisent la marge de séparation ; c'est-à-dire la distance entre les données de la classe positive et les données de la classe négative les plus proches de la frontière de séparation. L'apprentissage résout un problème d'optimisation équivalent à l'équation ci-après [37].

$$\max_{\alpha} \left[\sum_{i=1}^n \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^n \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(x_i, x_j) \right] \text{ avec } \sum_{i=1}^n y_i \alpha_i = 0 \text{ et } 0 \leq \alpha_i \leq C, \quad i = 1, \dots, n$$

La sortie d'un SVM sera donc définie par :

$$f(x) = \sum_{i=1}^m y_i \alpha_i K(x_i, x) + b$$

Et la décision sera prise en considérant le signe de celle-ci. Si on utilise un noyau linéaire $K(x_i, x) = x_i \cdot x$ dans le cas d'un noyau polynomial, $K(x_i, x_j) = (ax_i \cdot x_j + b)^d$ et pour le noyau gaussien $K(x_i, x_j) = \exp(-\gamma \|x_i - x_j\|^2)$.

Dans le cas multi-classes (supérieurs à deux classes), l'approche un-contre-tous est généralement utilisée. Elle consiste à construire autant de SVMs que de classes où chaque SVM permet de séparer une classe de toutes les autres. L'étiquette retenue est celle associée au classifieur ayant renvoyé la valeur la plus élevée.

L'approche un-contre-un consiste à calculer un SVM par pair de classes. Donc pour c classes on obtient $c(c - 1)/2$ SVMs. L'étiquette retenue est donnée par le vote majoritaire.

2- Les réseaux de neurones

- Théorie sur les réseaux de neurones

Le principe d'un neurone artificiel est montré dans la Figure 1 :

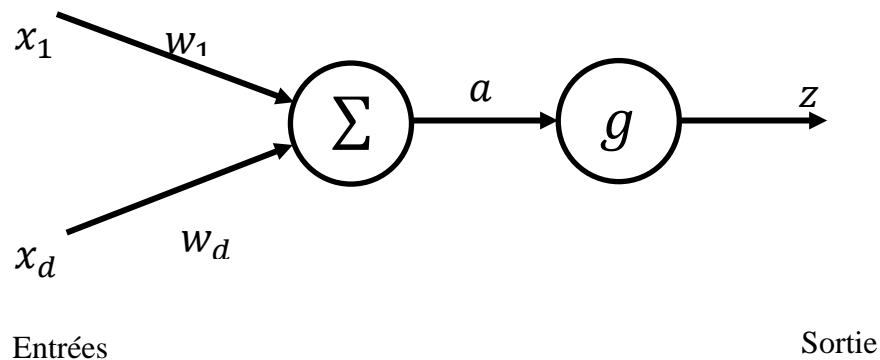


Figure 1 : Principe d'un neurone artificiel

Un neurone dont les entrées sont (x_1, \dots, x_d) multiple d'abord pour chaque entrée x_i par un paramètre w_i appelé poids, et puis il sera additionné aux autres entrées pondérées comme montré dans la formule suivante :

$$a = \sum_{i=1}^d w_i x_i$$

La sortie de l'unité z est alors donnée en appliquant sur a une fonction d'activation non linéaire $g()$ comme suit :

$$z = g(a)$$

Les quatre fonctions d'activation les plus utilisées sont les suivantes [44] (tableau 1)

- Sigmoide
- Tangente hyperbolique
- A seuil
- Linéaire

Tableau 1 : Différentes fonctions d'activation

Fonction	Équation
Sigmoide	$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$
Tangente hyperbolique	$f(x) = \frac{1 - e^{-x}}{1 + e^{-x}}$
A seuil	$f(x) = \begin{cases} 0 & \text{si } x < 0 \\ 1 & \text{si } x \geq 0 \end{cases}$
Linéaire	$f(x) = x$

Les réseaux de neurones peuvent être composés de plusieurs couches liées. Les couches (*Layers*) de neurones peuvent être essentiellement divisées en trois catégories : couche d'entrée, une ou plusieurs couches cachées et une couche de sortie [44] (Figure 2).

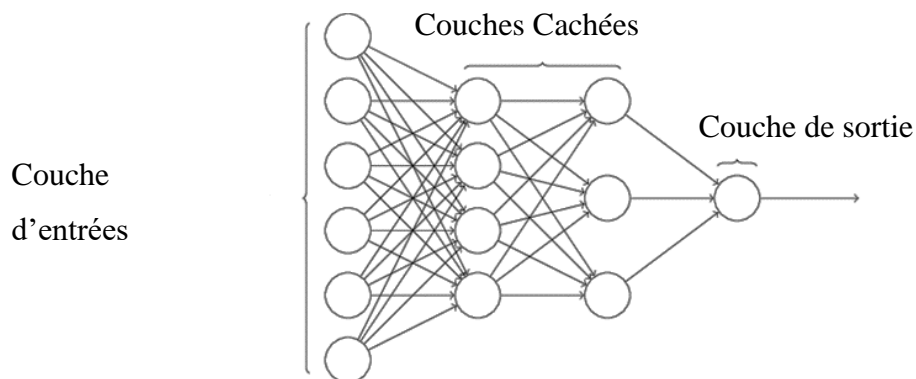


Figure 2 : Un exemple d'un réseau de neurones de quatre couches (avec deux couches cachées)

ANNEXE B – FORMULES MATHÉMATIQUES UTILISÉES

1- Kappa :

		Observateur B	
		Oui	Non
Observateur A	Oui	a	b
	Non	c	d

$$Kappa = \frac{\text{Accord observé} - \text{Accord aléatoire}}{1 - \text{Accord aléatoire}}$$

$$\text{Accord observé} = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

$$\text{Accord aléatoire} = \frac{(a + b) * (a + c)}{(a + b + c + d)} + \frac{(c + d) * (b + d)}{(a + b + c + d)}$$

$$\text{Accord aléatoire} = \frac{\frac{(a + b) * (a + c)}{(a + b + c + d)} + \frac{(c + d) * (b + d)}{(a + b + c + d)}}{(a + b + c + d)}$$

Kappa: Cet indice traduit un niveau de concordance d'autant plus élevé que sa valeur est proche de 1. 0-0.20 (concordance très faible), 0.21-0.40 (concordance faible), 0.41-0.60 (concordance modérée), 0.61-0.80 (bonne concordance ou forte concordance), 0.81-1 (concordance presque parfaite).

2- La sensibilité et la spécificité :

	Malade	Non malade
Diagnostic positif	VP	FP
Diagnostic négatif	FN	VN

VP : vrais positifs qui représente le nombre d'individus malades avec un diagnostic positif,

FP : faux positifs qui représente le nombre d'individus non malades avec un diagnostic positif,

FN : faux négatifs qui représente le nombre d'individus malades avec un diagnostic négatif,

VN : vrais négatifs qui représente le nombre d'individus non malades avec un diagnostic négatif.

$$\text{sensibilité} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{spécificité} = \frac{VN}{VN + FP}$$