

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
ECOLE NATIONALE POLYTECHNIQUE



DEPARTEMENT D'ELECTRONIQUE
MEMOIRE DE MAGISTER
EN ELECTRONIQUE

Présenté par :
MAHGOUN Hichem
Ingénieur d'Etat en Electronique

Développement d'Algorithmes de Traitement d'Images en vue d'une Application en Génomique

Soutenu devant le Jury d'examen composé de :

Président :	Mr	BELOUHRANI Adel	Professeur (ENP)
Rapporteur :	Mme	HAMAMI-MITICHE Latifa	Professeur (ENP)
Examineurs :	Mr	TRABELSI Mohamed	Professeur (ENP)
	Mr	AÏT CHEIKH Mohamed Salah	MCA (ENP)

2010/2011

الخلاصة :

يتعلق عملنا هذا بإنتاج قاعدة بيانات التي تتناول التصنيف المورفولوجي للكروموزومات . هذا البرنامج يحتوي على تسعة عشر صورة أساسية . كل صورة تتعامل مع سيناريو معين . النتيجة النهائية هي الحصول على النمط النووي لكل صورة . من أجل الوصول إلى هذه النتيجة يجب المرور عبر العديد من الخطوات مثل المعالجة المبدئية . الفصل بين الكروموزومات المتداخلة واستخراج كل معلومات النمط النووي . وفي الأخير إنشاء التصنيف النهائي للكروموزومات .

مفاتيح: كروموزوم، تصنيف، انحرافات، شبكة عصبية، معالجة عددية للصورة

Résumé :

Ce travail consiste en la réalisation d'une base de données qui traite de la classification morphologique des chromosomes, ce logiciel est constitué de dix-neuf images sources, chacune traite d'un cas de figure propre, le résultat final est l'obtention d'un caryotype pour chaque image source. Pour atteindre cet objectif plusieurs étapes sont nécessaires, à savoir le prétraitement des images source, la séparation entre les chromosomes qui se touchent ou se chevauchent, le traitement et l'extraction des paramètres de chaque chromosome et en dernier la classification et l'établissement du caryotype.

Mots clés : Chromosomes, classification, réseau de neurones, séparation chromosomique.

Abstract:

This work involves the creation of a database dealing with morphological classification of chromosomes, this software consists of nineteen source images, each dealing with a specific scenario, the end result is to obtain a caryotype of each source image. To achieve this goal several steps, including pretreatment of source images, the separation between chromosomes that are touching or overlapping, processing and extraction of parameters from each chromosome, and finally classification and the establishment of the caryotype.

Keywords: Chromosomes, classification, neural network, chromosome separation.

A. Liste des figures

Figure	Définition
Figure 2.1	La taille d'une cellule et de ses constituants
Figure 2.2	Les composants du système de microscopie assistée par ordinateur
Figure 2.3	Phase trois de la division cellulaire : Métaphase
Figure 2.4	(a) :Réplication et séparation des chromosomes (b) : Photographie d'un chromosome mitotique répliqué (c) :Les différents niveaux d'empaquetage de la chromatine
Figure 2.5	Organisation d'un chromosome métaphasique
Figure 2.6	Caryotype humain, Phot. Laboratoire de cytogénétique d'Hussein Dey. (Avec l'autorisation du Dr A. ZEROUALA)
Figure 2.7	Carte standard de distribution des bandes (G) de chaque chromosome du caryotype humain , déterminée au stade prémétaphasique de la mitose
Figure 2.8	Classification des chromosomes selon le centromère
Figure 2.9	Mitose (métaphase) d'une cellule d'homme normal. Phot. Laboratoire de cytogénétique d'Hussein Dey. (Avec l'autorisation du Dr A. ZEROUALA)
Figure 2.10	Délétion interstitielle
Figure 2.11	Délétion terminale
Figure 2.12	Inversion pericentrique
Figure 2.13	Translocation reciproque
Figure 2.14	Coloration générale de l'ADN dans le cas d'une cellule cancéreuse
Figure 2.15	Colorants fluorescents de l'ADN dans le cas d'une cellule cancéreuse
Figure 3.1	Réponse d'un système linéaire
Figure 3.2	Squelette de Marthon, Stentiford et de Zhang-Suen
Figure 4.1	Quelques fonctions de transfert couramment utilisées ,a) Fonction à seuil. b) Linéaire par morceaux c) Sigmoide standard.d) Gaussienne.
Figure 4.2	Réseau multicouche
Figure 4.3	Réseau à connexions récurrentes
Figure 4.4	Réseau à connexion complète
Figure 4.5	Le perceptron
Figure 4.6	Exemple de réseaux multicouches
Figure 4.7	Réseau de Kohonen

TABLE 1 – Liste des figures

Figure	Définition
Figure 5.1	Premier cas de figure : Homme normal, le nombre total de chromosomes est égal à 46
Figure 5.2	Deuxième cas de figure : femme atteinte d'une trisomie 21, le nombre total de chromosomes est égal à 47
Figure 5.3	Troisième cas de figure, un homme atteint d'une anomalie de structure au niveau du chromosome 9, le nombre total de chromosomes est égal à 46
Figure 5.4	Quatrième cas de figure, Homme normal, le nombre total de chromosomes est égal à 46, cas de chevauchement simple
Figure 5.5	Cinquième cas de figure, Homme normal, nombre total de chromosomes est égal à 46, cas de chevauchement complexe
Figure 5.6	Sixième cas de figure, femme atteinte d'un cancer du sein, cas de chevauchement complexe, nombre total de chromosome est égal à 48
Figure 5.7	Organigramme des différentes fonctions de pré-traitement
Figure 5.8	Outil de base pour le pré-traitement
Figure 5.9	Les différentes opérations de traitement et d'extraction des paramètres chromosomiques
Figure 5.10	Binarisation par seuillage (254)
Figure 5.11	Étiquetage de l'image binaire
Figure 5.12	Type de connexité lors de l'étiquetage
Figure 5.13	Algorithme d'étiquetage
Figure 5.14	Génération de l'image contour
Figure 5.15	Génération de l'image squelette
Figure 5.16	Algorithme d'étalement du squelette de marthon
Figure 5.17	Plusieurs cas simple de chevauchement chromosomique
Figure 5.18	Algorithme de séparation par lignes de coupe
Figure 5.19	Cas de chevauchement chromosomique complexe
Figure 5.20	Séparation chromosomique par lignes de coupe
Figure 5.21	Séparation chromosomique par filtrage couleur
Figure 5.22	Algorithme de reconstruction de forme
Figure 5.23	Exemple de reconstruction de forme
Figure 5.24	Algorithme de classification chromosomiques
Figure 5.25	Algorithme d'optimisation de la classification
Figure 5.26	Constituants de la base de donnée
Figure 5.27	L'interface d'utilisation de la base de données
Figure 5.28	Génération de l'image source 8
Figure 5.29	Génération des source 9 et 10
Figure 5.30	Image aide classement

TABLE 2 – Suite de la liste des figures

Figure	Définition
Figure 5.31	Caryotype du source 1
Figure 5.32	Caryotype du source 2
Figure 5.33	Caryotype du source 3
Figure 5.34	Caryotype du source 4
Figure 5.35	Caryotype du source 5
Figure 5.36	Caryotype du source 6
Figure A.1	Microscope optique
Figure A.2	Cycle de division cellulaire

TABLE 3 – Suite de la liste des figures

B. Liste des Acronymes

Acronyme	Définition
Caryotype	Représentation classifiée du génome humain
Morphologie	La forme d'un objet
Chromosome	Entité biologique qui transporte les caractères héréditaires d'une espèce
Cytogénétique	Étude morphologique du génome humain
Métaphase	État de condensation maximale des chromosomes
Segmentation	Subdivision de l'image en régions d'intérêts
Squelettisation	Passage d'une forme surfacique vers une forme linéique
ADN	Acide Désoxyribonucléique
CCD	Charge Coupled Device
télomère	Extrémité du chromosome
Centromère	Région d'association entre les deux chromatides
XY	Chromosomes sexuels
C	Contraste
Y	Signal de luminance
RVB	Rouge, Vert, Bleu, les trois signaux à la sortie d'une caméra couleur

TABLE 4 – Liste des acronymes

Acronyme	Définition
$f(m,n)$	Image d'entrée avant filtrage
$g(m,n)$	Image de sortie après filtrage
$h(m,n)$	Réponse impulsionnelle du filtre
$H(U,V)$	Réponse fréquentielle du filtre
FFT	Transformée de Fourier rapide
TFD	Transformée de Fourier discrète
$N = k_1 * k_2$	Nombre de pixels de la fenêtre de traitement (exemple masque 3x3)
$X(n)$	Pixel avant traitement
$y(n)$	Pixel après traitement
b	Fonction Booléenne de n variables
LoG	Laplacien de Gauss
DoG	Différence de Gauss
Merge	Méthode locale ou par fusion
Split and Merge	Méthode par séparation fusion
C_n	Nombre de connectivités
$p(i, j)$	Valeur d'un pixel se trouvant à la $i^{\text{ème}}$ ligne $j^{\text{ème}}$ colonne
e_i	l'entrée i du réseau de neurones
W_i	Le poids W_i associé à l'entrée i du neurone
a	Sortie activation du neurone
f	Fonction de transfert du neurone
s	État du neurone
Perceptron	Composé d'un seul neurone
$C(W)$	Fonction coût
w_{ij}	Poids du réseau de neurone associé à l'entrée i et à la sortie j
I	Taille du vecteur d'entrée du réseau de neurones
J	Nombre de neurones à la sortie du réseau
d_j	Distance euclidienne entre le vecteur d'entrée et le vecteur poids du neurone j

TABLE 5 – Suite de la Liste des acronymes

Table des matières

1	Introduction	1
2	Étude du matériel génétique	3
2.1	Introduction	3
2.1.1	Points de repères historiques	4
2.1.2	Les cellules vues au microscope	4
2.1.3	Microscopie assistée par ordinateur	6
2.2	La Cytogénétique	7
2.2.1	Rappel historique	7
2.2.2	Métaphase	8
2.2.3	Chromosome métaphasique	8
2.2.4	Constituants du chromosome métaphasique	11
2.2.5	Constitutions du caryotype humain	12
2.2.6	Comment distinguer les chromosomes entre eux	12
2.2.7	Profils chromosomiques en bandes	13
2.2.8	Formes des chromosomes	15
2.2.9	Méthodologie de préparation	16
2.3	Les anomalies chromosomiques	17
2.3.1	Les anomalies de nombre	18
2.3.2	Les anomalies de structure	19
2.3.3	Cancer et mutation génétique	22
2.4	Conclusion	24
3	Introduction au traitement d'images	25
3.1	Notions de base	25
3.1.1	Image numérique	25
3.1.2	Notion de pixel	25
3.1.3	Images à niveaux de gris	26
3.1.4	Intensité	26

3.1.5	Contraste	26
3.1.6	Histogramme	27
3.1.7	Opérations élémentaires	27
3.2	Filtre linéaire	28
3.2.1	Système linéaire	29
3.2.2	Filtre gaussien	29
3.3	Filtre non linéaire	30
3.3.1	Filtre médian	30
3.4	Filtre morphologique	32
3.4.1	Filtre morphologique pour image binaire	32
3.5	Détecteur de contours	34
3.5.1	Méthode basée sur le gradient	34
3.5.2	Méthode basé sur le Laplacien	37
3.6	Segmentation d'images	40
3.6.1	Segmentation en utilisant les critères d'homogénéité	40
3.6.2	Segmentation par seuillage	41
3.6.3	Segmentation par étiquetage en composantes connexes	41
3.6.4	Segmentation par croissance de régions	41
3.7	Squelettisation	42
3.7.1	Algorithme de Marthon	42
3.7.2	Algorithme de Stentiford	43
3.7.3	Algorithme de Zhang-Suen	44
3.8	Conclusion	46
4	Réseaux de Neurones	47
4.1	Introduction	47
4.2	Chronologie	47
4.3	Définition	48
4.4	Principe de fonctionnement général	49
4.5	Le modèle neurophysiologique	49
4.5.1	Le système nerveux	49
4.5.2	Evolution	50
4.5.3	Le neurone	50
4.5.4	Structure du neurone	50
4.6	Le modèle mathématique	51
4.6.1	Structure	51

4.6.2	Comportement	51
4.6.3	Structure d'interconnexion	52
4.6.4	Le perceptron	54
4.7	Apprentissage	54
4.7.1	Mode supervisé	54
4.7.2	Mode non supervisé	55
4.8	Les réseaux multicouches	55
4.8.1	Structure et fonctionnement	55
4.8.2	Apprentissage	57
4.9	Le réseau de Kohonen	58
4.9.1	Algorithme d'évolution de la mémoire de Kohonen	59
4.10	Conclusion	60
5	Étude morphologique du génome humain	61
5.1	Étape de pré-traitement	64
5.2	Étape de traitement et d'extraction des paramètres	68
5.2.1	Images Contour et squelette	71
5.3	Traitement avancé des images chromosomiques	73
5.4	Étape de classification	79
5.5	Présentation du logiciel	82
5.6	Extension de la base de données du Logiciel	91
5.7	Récapitulatif des travaux de Recherche	105
5.8	Valeur effective de ce travail	108
6	Conclusion	109
	Bibliographie	110
A	Annexes	i
A.1	Que pouvons-nous voir ?	i
A.2	Types cellulaires	ii
A.3	Microscope optique	iii
A.4	Microscope électronique à transmission	iv
A.5	Microscope électronique à balayage	v
A.6	Division cellulaire	vi
A.6.1	Prophase	vii
A.6.2	Prométaphase	vii
A.6.3	Métaphase	viii

A.6.4	Anaphase	viii
A.6.5	Télophase	ix
A.6.6	Cytodiérèse	ix

1 Introduction

Le présent travail rentre dans le cadre de l'étude morphologique du génome humain. L'objectif final est d'obtenir une image qui regroupe l'ensemble des chromosomes dans un caryotype, ce caryotype est une image qui englobe tous les chromosomes suivant des caractéristiques de similarité morphologique, à savoir un classement en paire identique. Cette image représente un intérêt majeur pour la détection de maladies génétiques comme la trisomie, le syndrome de Turner, le syndrome de Klinefelter. Pour obtenir cette image, on passe par plusieurs étapes de traitement d'images afin d'extraire le maximum d'informations sur chaque chromosome; une fois ces informations réunies, on classe les chromosomes dans un caryotype.

Ce mémoire est composé de quatre chapitres. Dans le premier chapitre on introduit la théorie liée au matériel génétique, la première section illustre un bref historique sur l'évolution de la biologie, en incluant les étapes majeures de l'évolution de cette science, ensuite on présente les différents types de cellules ainsi que les outils utilisés pour les observer (microscope). La deuxième partie traite de la cytogénétique, on introduit la métaphase, puis on détaille la constitution des chromosomes métaphasiques, pour finir par l'illustration du caryotype humain. La dernière partie de ce chapitre traite des anomalies génétiques, on aborde les anomalies de nombre, les anomalies de structure, les anomalies génétiques liées au cancer du sein, on finit ce chapitre par une conclusion sur l'importance de l'étude du matériel génétique. [1,2,3,4, 37]

Dans le deuxième chapitre on introduit le traitement d'images, on débute avec les notions de base et les opérations élémentaires. On introduit ensuite la théorie des filtres (linéaire, non linéaire, morphologique) et la détection de contour. Dans la troisième section, on traite des différentes méthodes de segmentation (croissance de région, étiquetage,...). Dans la quatrième section on expose les différents algorithmes de squelettisation (Marthon, stentiford, zhang-suen), on termine ce chapitre par une conclusion sur l'importance des outils de traitement d'images dans le cas d'une application de ce type. [5,6,7,8,9,10]

Dans le troisième chapitre on introduit les réseaux de neurones, on présente l'historique de développement des réseaux de neurones, ensuite on aborde le principe de fonc-

tionnement général d'un réseau de neurones, puis le modèle du système nerveux. Dans la deuxième section on traite du modèle mathématique du neurone, la fonction d'activation, la structure multicouches, on termine par l'étape d'apprentissage. Dans la troisième section, on traite le réseau de Kohonen, on finit ce chapitre par une conclusion sur l'importance de l'utilisation des réseaux de neurones pour la classification chromosomique. [16,17]

Dans le quatrième chapitre on présente l'application développée dans le cadre de ce travail de recherche, cette application est dédiée à l'étude morphologique du génome humain. La première section de ce chapitre traite de l'étape de pré-traitement, ensuite l'étape de traitement et d'extraction des paramètres, l'étape de traitement avancé, on termine par l'étape de classification. Dans la deuxième section on présente le logiciel réalisé sous Matlab, les différents caryotypes obtenus, la dernière section traite de l'extension de la base de données, avec l'ajout de nouvelles anomalies génétiques, on termine ce chapitre par une forme de conclusion sur l'apport de ce travail par rapport à ce qui a été réalisé auparavant.[11,12]

En termine par une conclusion générale, sur ce travail, sur les difficultés rencontrées, les perspectives possibles, la solution optimale, ainsi que les futurs travaux envisagés.

Pour conclure cette introduction, le présent mémoire rentre dans le cadre d'un travail de recherche qui a pour but premier de montrer la faisabilité de l'automatisation de la tâche du cytogénéticien. Dans le passé, la personne responsable de cette fonction devait faire un très grand travail manuel afin d'obtenir le caryotype du patient, maintenant des outils de traitement d'image sont présents pour réduire la charge de ce travail et faciliter la fonction du cytogénéticien. Le présent mémoire montre la faisabilité technique de cette affirmation, chaque chapitre présenté dans ce mémoire traite d'une facette de la problématique, le premier chapitre nous montre les paramètres qu'on peut tirer de chaque chromosomes, le deuxième chapitre nous montre comment on tire chaque chromosome de son milieu, le troisième chapitre nous montre comment on peut classer les chromosomes en se basant sur leur paramètres propres, le dernier chapitre nous montre la mise en-œuvre de toute cette théorie pour la réalisation de la fonction caryotypage.

2 Étude du matériel génétique

2.1 Introduction

Que signifie la vie ? quelles sont les caractéristiques qui distinguent un être vivant de la matière non vivante ? La réponse coule de source, tous les êtres vivants sont constitués de cellules, petites unités entourées d'une membrane, remplies d'une solution aqueuse concentrée de produits chimiques, possédant l'extraordinaire capacité de créer des copies, en se divisant en deux, il y a trois types de cellules existant dans le monde vivant, leurs principaux composants sont :

- **Cellule animale** : Membrane plasmique, lysosome, ribosome, mitochondries, appareil de Golgi, enveloppe nucléaire, chromatine (ADN) ;
- **Cellule végétale** : Paroi cellulaire, lysosome, ribosomes, mitochondries, chloroplaste, appareil de Golgi, pore nucléaire, chromatine (ADN) ;
- **Cellule Bactérienne** : Paroi cellulaire, membrane plasmique, ribosomes, ADN.

Les mitochondries génèrent, à partir de la nourriture, l'énergie permettant à la cellule de fonctionner, les chloroplastes captent l'énergie de la lumière, le cytosquelette est responsable du contrôle des mouvements cellulaires, le noyau est la réserve d'information de la cellule.

Le génome d'une cellule (Animale, Végétale, Bactérienne), c'est-à-dire toute l'information génétique contenue dans son ADN fournit le programme génétique qui dicte à la cellule son mode de fonctionnement. Pour les plantes et les animaux, l'ADN leur indique comment croître dans un organisme contenant des centaines de différents types cellulaires. Chaque cellule est capable d'accomplir une tâche biologique particulière, qui dépend de son environnement et de son histoire en utilisant l'information codée par son ADN. Les molécules d'ADN sont de très long polymères qui codent l'information génétique de l'or-

ganisme. Au microscope optique, ces molécules géantes d'ADN deviennent visibles sous la forme de chromosomes, elles deviennent plus compactes au moment où la cellule se prépare à se diviser en deux cellules filles [1].

2.1.1 Points de repères historiques

Année	Événement scientifique
1665	Hook utilise un microscope primitif pour décrire des cellules
1674	Leeuwenhoek annonce sa découverte des protozoaires
1833	Brown décrit le noyau de la cellule des orchidées
1838	Schleiden et Schwann proposent la théorie cellulaire
1857	Kölliker décrit les mitochondries dans les cellules musculaires
1879	Flemming décrit le comportement des chromosomes durant la mitose
1881	Cajal développe des méthodes de colorations
1898	Golgi décrit l'appareil de Golgi en colorant les cellules au nitrate
1902	Boveri fait le lien entre chromosomes et hérédité
1952	Palade développe les méthodes de microscopie électronique
1957	Robertson décrit la structure de la membrane cellulaire
1960	Kendrew décrit la première structure détaillée d'une protéine
1968	Petran fabrique le premier microscope confocal
1974	Lazarides développe l'utilisation d'anticorps fluorescents
1994	Chalfie introduit la protéine fluorescente comme marqueur

TABLE 2.1 – Présentation des avancés scientifiques dans la biologie

2.1.2 Les cellules vues au microscope

Nous possédons aujourd'hui la technologie qui permet de déchiffrer les principes de base sur lesquels reposent la structure et l'activité de la cellule, l'invention du microscope optique a conduit à la découverte des cellules, aujourd'hui on peut voir au microscope les cellules, les organites, et même les molécules, la figure 2.1 donne une idée de l'échelle de taille entre les cellules vivantes et les atomes. Chaque dessin montre une image qui est ensuite agrandie d'un facteur 10 dans une progression imaginaire qui va du pouce pour aboutir à un groupe d'atomes participant à la composition d'une des nombreuses protéines de notre corps. Les détails de la structure moléculaire, tels qu'ils sont montrés dans les deux derniers dessins, dépassent la puissance du microscope électronique.

Limites actuelles des microscopes

Un système de microscopie présente une résolution spatiale en fonction de son mode de fonctionnement, on distingue deux types :

- **Microscope optique** : Minimum visible 200 nm, cela inclue la vision des cellules et des organites ;
- **Microscope électronique** : Minimum visible 0.2 nm, donc mille fois plus performant que le microscope optique, cela inclue les molécules jusqu'aux atomes.

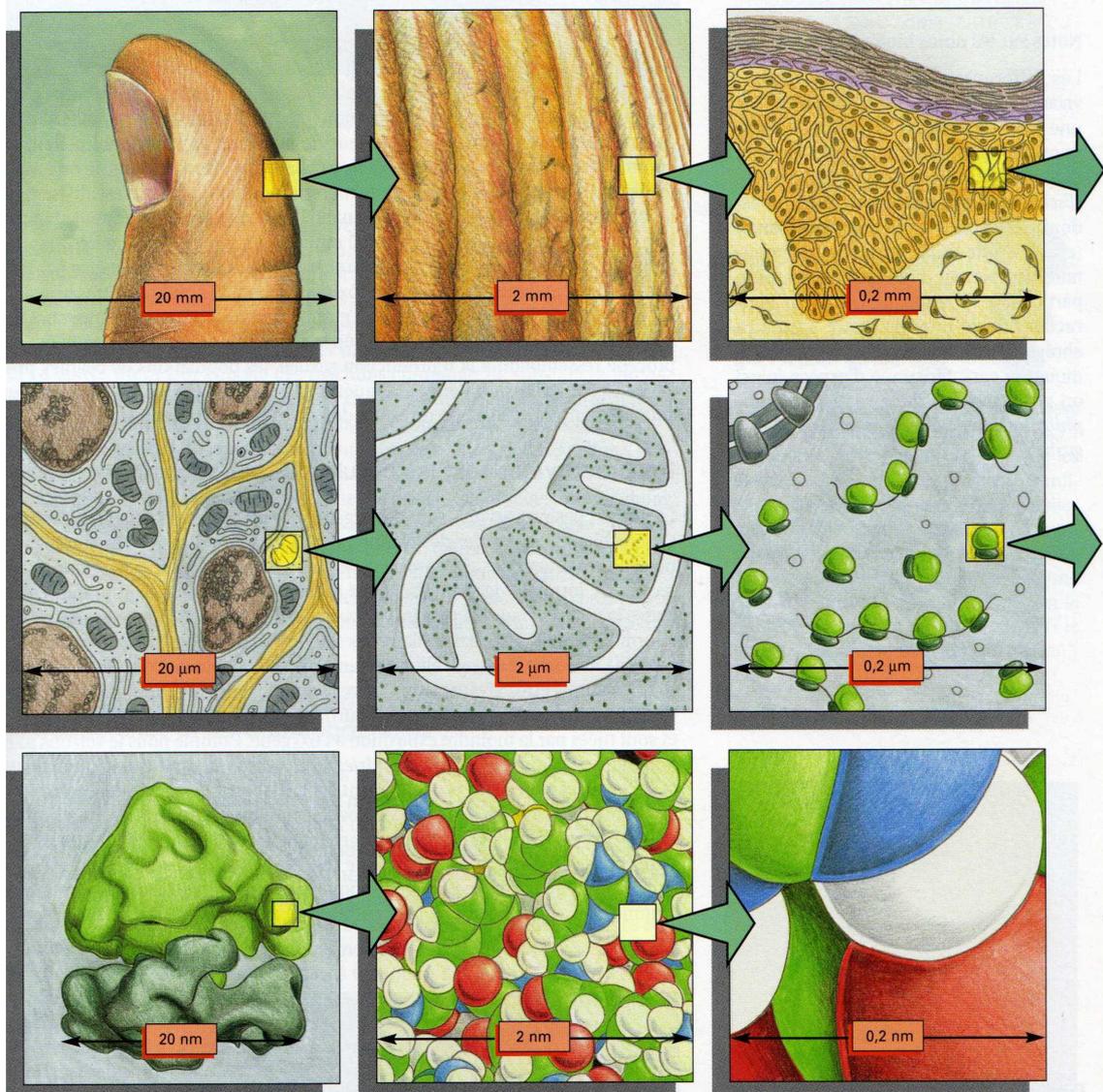


FIGURE 2.1 – La taille d'une cellule et de ses constituants

Méthode de préparation des échantillons pour la microscopie

Les échantillons pour la microscopie électronique ou optique demandent une préparation compliquée. Un tissu doit habituellement être fixé (conservé dans une solution de réactif chimique), soutenu par une inclusion dans la cire ou dans la résine solide, coupé en très fines tranches et coloré avant qu'on puisse le voir. Les mêmes techniques doivent être utilisées pour la microscopie électronique, mais les tranches doivent être beaucoup plus fines, il n'y a aucune possibilité de regarder des cellules vivantes, non desséchées. En

conclusion, pour obtenir un agrandissement plus important et une meilleure résolution, il faut utiliser un microscope électronique, qui peut montrer des détails de quelque nanomètre[1].

2.1.3 Microscopie assistée par ordinateur

L'utilisation d'outils informatiques a permis d'automatiser et de faciliter l'utilisation de tous types de machines, le microscope ne fait pas exception [5], un très grand nombre de variantes ont été développées, en général, ces nouveaux systèmes sont composés de cinq parties à savoir :

- Le microscope ;
- Une source de lumière ;
- Un étage de contrôle du spécimen ;
- Un appareil d'acquisition d'image ;
- Un système d'analyse d'image.

Le cœur du système est bien le microscope qui crée une image du spécimen, un capteur d'image (caméra CCD), convertie l'intensité lumineuse en une tension analogique, ensuite le signal est numérisé puis stocké pour d'autres traitements.

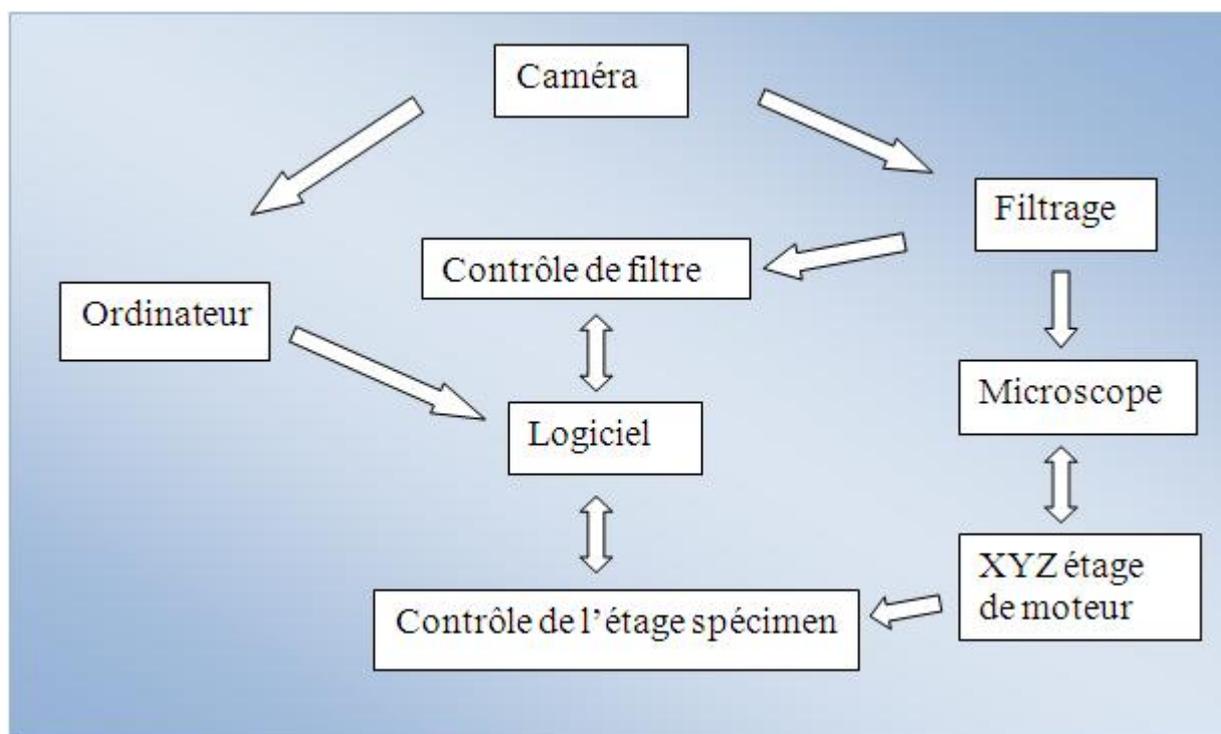


FIGURE 2.2 – Les composants du système de microscopie assisté par ordinateur

On peut avoir d'autres périphériques, comme le filtre, le moteur, l'interface homme machine et bien d'autres, la figure 2.2 illustre les composants du système de microscopie. On note que les systèmes existants sont en général développés pour une application donnée cela est réalisé en implémentant les opérations de traitement d'images désirées.

2.2 La Cytogénétique

2.2.1 Rappel historique

La cytogénétique est l'étude morphologique du matériel génétique se présentant sous la forme de chromosomes dans les cellules des eucaryotes [14]¹. Entre les années 1870 et 1880, les cytologistes donnent le nom de chromatine au réseau filamenteux qu'ils observent dans le noyau, puis celui de mitose au mécanisme de division cellulaire, car il est caractérisé par l'apparition de filaments. En 1888, ces filaments reçoivent le nom de chromosomes², en raison de leur aptitude à se colorer fortement en présence de colorants basiques en l'occurrence le carmin.

Dès le début du 20ème siècle, le parallélisme est fait entre le comportement des chromosomes au cours de la division cellulaire et les règles de transmissions des caractères héréditaires. De cette constatation naît la théorie chromosomique de l'hérédité et en 1920 Thomas H. Morgan consacrait l'union entre génétique et cytologie. Ses travaux sur les chromosomes et le patrimoine génétique de la drosophile (mouche du vinaigre) ont permis l'établissement de cartes chromosomiques ou caryotypes, sur lesquelles les chromosomes sont rangés par paires.

Les gènes, terme introduit par Wilhelm Johannsen en 1909 pour qualifier les éléments transmetteurs de l'hérédité, occupent une position fixe sur les chromosomes. Ce n'est qu'à partir de 1974 que l'agencement des différentes molécules les unes par rapport aux autres a été établi pour aboutir à une première définition du génome humain en juin 2000.

Le génome est la caractéristique héréditaire de tout être vivant, le génome des virus est généralement constitué de quelques milliers de paires de bases tandis que le génome humain en comprend environ 3 milliards. Le séquençage du génome humain est une entreprise impliquant de nombreux laboratoires dans le monde, il doit permettre l'identification des anomalies génétiques observées dans les maladies héréditaires et dans

1. Eucaryotes : Espèces vivantes dont la ou les cellules ont une membrane nucléaire séparant le noyau du cytoplasme

2. Chroma : couleur, soma : corps

les cellules cancéreuses. L'achèvement du projet Génome humain a été annoncé le 14 avril 2003 par le Consortium scientifique international qui a mené à bien ce projet ouvrant ainsi une ère nouvelle aux sciences biomédicales. Le projet a abouti au séquençage de trois milliards de paires de base d'ADN du génome humain avec un degré d'exactitude de 99,99 pour cent.

Ainsi, le chromosome en étant le support du génome humain, devient la source d'information incontournable pour lutter contre les maladies et améliorer la santé de l'homme et le moyen le plus adéquat dont nous disposons pour une exploitation simple et efficace reste l'imagerie.

Par conséquent, la cytogénétique permet une étude morphologique du matériel génétique se présentant sous forme de chromosome, cette forme est obtenue lors de la division cellulaire, le paragraphe suivant illustre l'étape de la division cellulaire qui permet d'avoir des chromosomes dans un état de condensation maximal.

2.2.2 Métaphase

C'est la troisième étape de la mitose, les chromosomes atteignent leurs états de condensation maximal, ils s'alignent au niveau de l'équateur à mi-chemin entre les deux pôles, formant ainsi la plaque équatorial. Sur la base d'une image acquise pendant cette étape, on peut construire un caryotype, la figure 2.3 illustre le principe de la métaphase, on distingue les éléments suivants.

- Pôle du fuseau : élément cellulaire qui tire chaque chromosome vers l'extrémité pour accomplir la division cellulaire
- Microtubule de l'aster, Microtubule du kinétochore : fils de déplacement
- Kinétochores de tous les chromosomes alignés sur un plan à mi-chemin des deux pôles du fuseau.

Les filaments cellulaires permettent le déplacement à l'intérieur de la cellule et la création d'un plan chromosomique qui définit l'étape de la métaphase.

2.2.3 Chromosome métaphasique

Le matériel génétique [1,2] subit plusieurs changements d'état pendant la division cellulaire, la figure 2.4 montre ces changements d'état. La première figure concerne le cycle de réplication du chromosome, théoriquement on a six étapes : la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase, la télophase, la cytodierèse, ces six étapes définissent le cycle de division cellulaire. Dans la partie basse, on a l'image d'un chromosome mitotique, on remarque bien la région du centromère qui se trouve au milieu de l'image, on réalise aussi

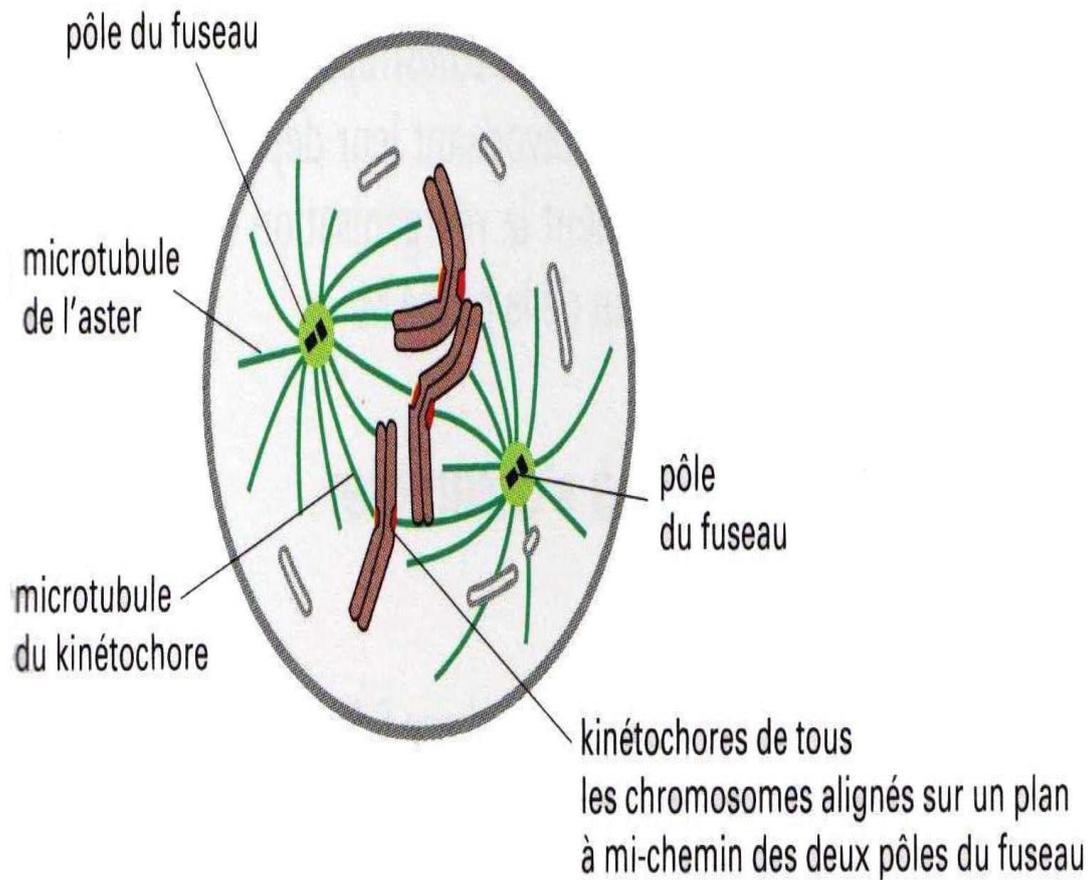
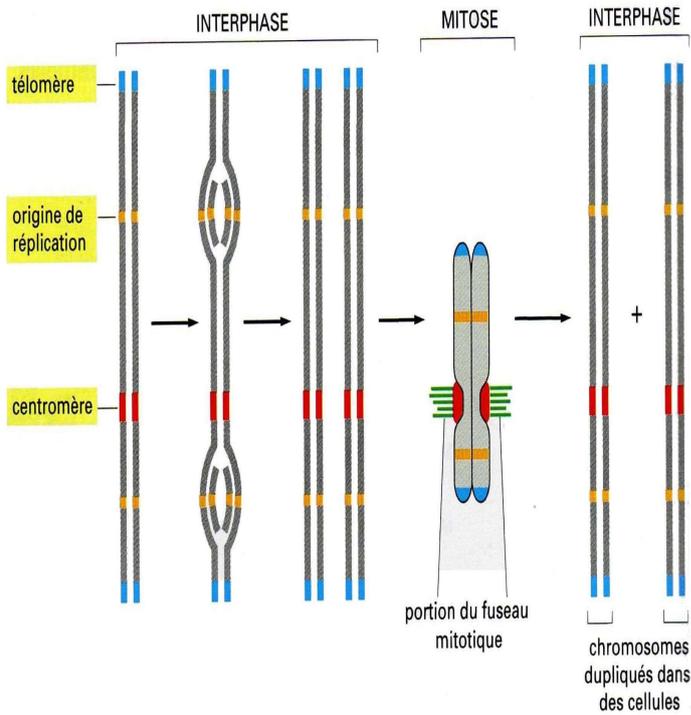
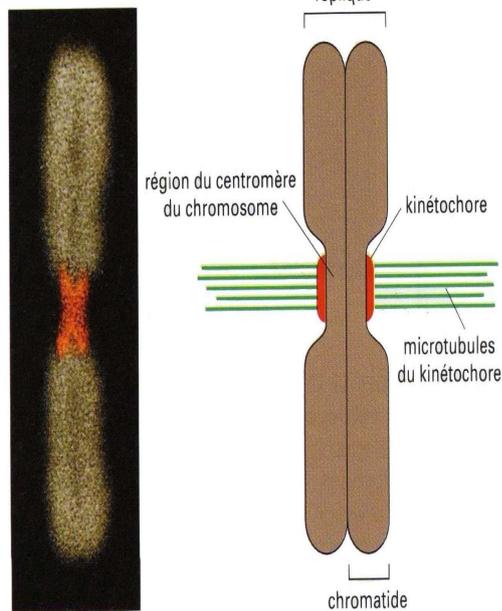


FIGURE 2.3 – Phase trois de la division cellulaire : Métaphase

que le chromosome se trouve dans un état de condensation maximal. La dernière figure à droite montre à plusieurs échelles le niveau d'empaquetage de la chromatine, on observe la chromatine sous forme de collier de perles à 11 nm, le chromosomique mitotique entier à 1400 nm.

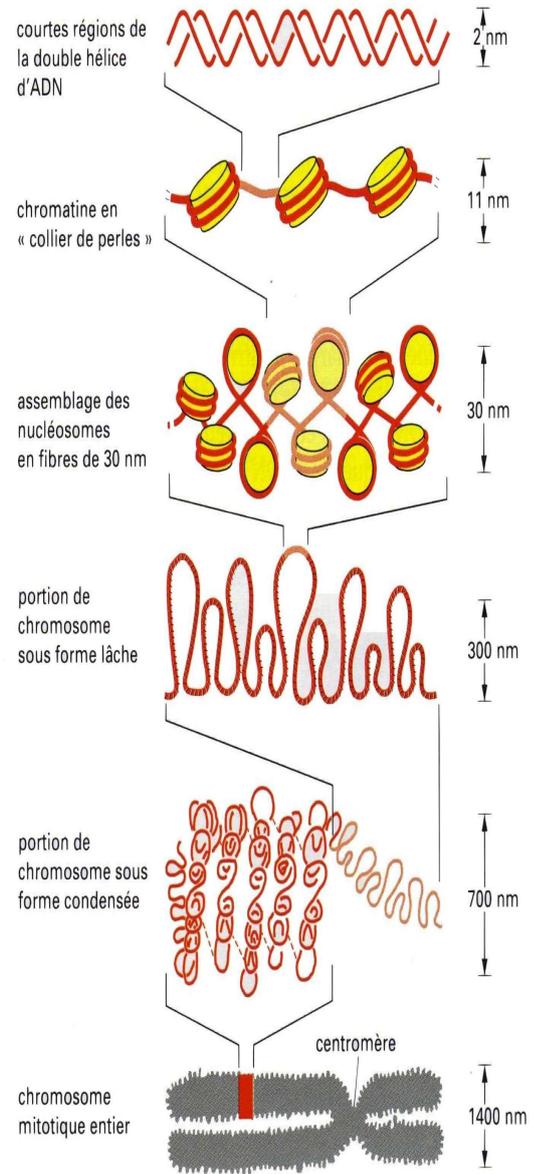


(A)



(A)

(B)



RÉSULTAT NET : CHAQUE MOLÉCULE D'ADN A ÉTÉ EMPAQUETÉE DANS UN CHROMOSOME MITOTIQUE QUI EST ENVIRON 10 000 FOIS PLUS COURT QUE SOUS SA FORME ÉTIRÉE

(C)

FIGURE 2.4 – (A) :Réplication et séparation des chromosomes (B) : Photographie d'un chromosome mitotique répliqué (C) :Les différents niveaux d'empaquetage de la chromatine

2.2.4 Constituants du chromosome métaphasique

A la mitose [11], chaque chromosome se présente comme un double filament plus ou moins long, probablement spiralé. Le centromère sépare donc le chromosome en deux parties, de taille inégale ou non. La longueur totale du chromosome et la position du centromère permettant de différencier les chromosomes les uns des autres et de les grouper. La figure 2.5 présente l'organisation d'un chromosome métaphasique.

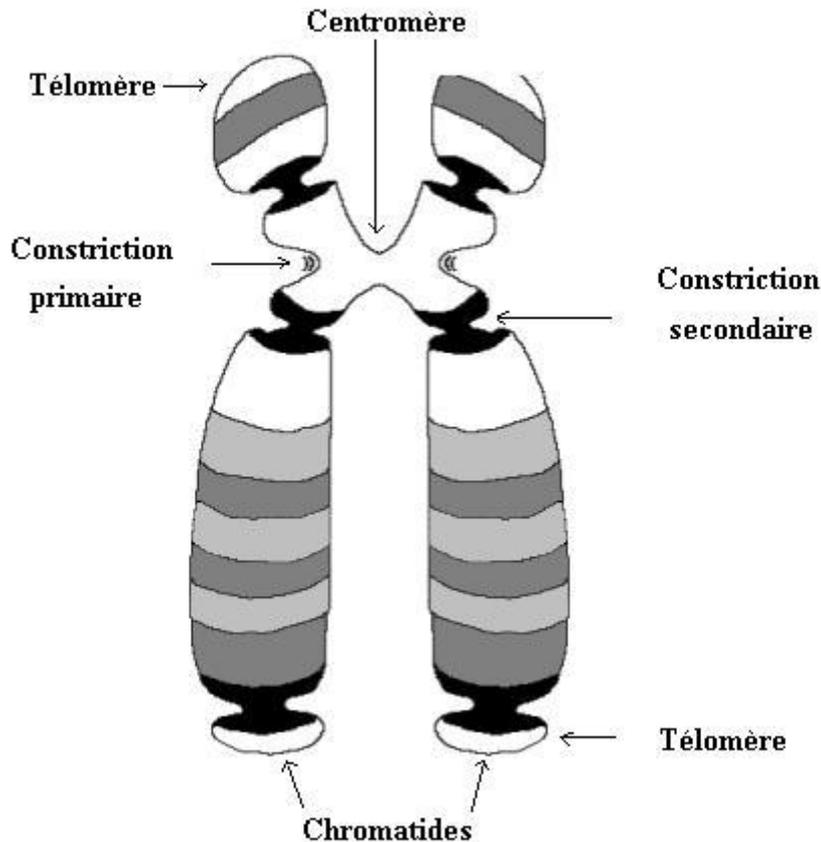


FIGURE 2.5 – Organisation d'un chromosome métaphasique

Le télomère

Le télomère marque l'extrémité du chromosome. Ce sont des structures spécialisées qui confèrent aux chromosomes leur stabilité. En effet, lorsqu'un télomère est perdu, l'extrémité du chromosome devient très instable et tend à fusionner avec les extrémités d'autres chromosomes « cassés ».

Le centromère

Le centromère est une région d'association entre les deux chromatides nouvellement répliqués d'un chromosome. La position du centromère étant fixe, on considère qu'une séquence nucléotidique précise définit le centromère. Les centromères permettent les migrations chromosomiques au cours de la mitose. Ils assurent donc le bon déroulement de la mitose et une répartition « en lots égaux » des chromosomes à chaque pôle de la cellule.

2.2.5 Constitutions du caryotype humain

Le caryotype humain est défini comme un tableau de 46 chromosomes en mitose. Chez l'homme, toutes les cellules, à l'exception des cellules gonadiques (ovule, spermatozoïde), sont dites diploïdes, car elles possèdent 44 chromosomes qui peuvent se ranger par paires identiques (les autosomes). La 23e paire (chromosomes sexuels ou hétérochromosomes ou gonosomes) est faite de chromosomes dissemblables chez l'homme (X et Y) et de chromosomes similaires chez la femme (X et X).

Les méthodes cytologiques développées depuis 1970 permettent d'identifier chaque chromosome. Certaines de ces méthodes utilisent un marquage avec des colorants qui deviennent fluorescents seulement lorsqu'ils se lient à certains types de séquences d'ADN. Bien que ces colorants aient une très faible spécificité et paraissent distinguer principalement l'ADN riche en paires de nucléotides A-T (bandes G) de l'ADN riche en paires de nucléotides G-C (bandes R), ils révèlent une distribution étonnante et reproductible de bandes le long de chaque chromosome.

La figure 2.6 représente le caryotype qui regroupe les 46 chromosomes, sur cette image on remarque les 22 paires identiques qui se distinguent par leur taille, leur surface, la forme de leur contour, leur densité de profil (distribution en bandes) et la position de leur centromère et bien sûr la paire 23 de chromosomes sexuels. On remarque que chez l'homme le chromosome X est de plus grande taille que le chromosome Y, ce qui ajoute une autre information pour la classification [11,12].

2.2.6 Comment distinguer les chromosomes entre eux

En observant les chromosomes en métaphase ou en pro-métaphase, c'est-à-dire à leur état de condensation maximale, les chromosomes sont parfois difficilement différenciables. Classiquement, on les distingue par la position de leur centromère et donc leur bras p (petit) ou q (queue, plus longue). Pour faciliter la comparaison, on utilise des colorants qui imprègnent certaines régions chromosomiques plus intensément que d'autres : on obtient des profils de striations propres à chaque chromosome (ou paires de chromosomes

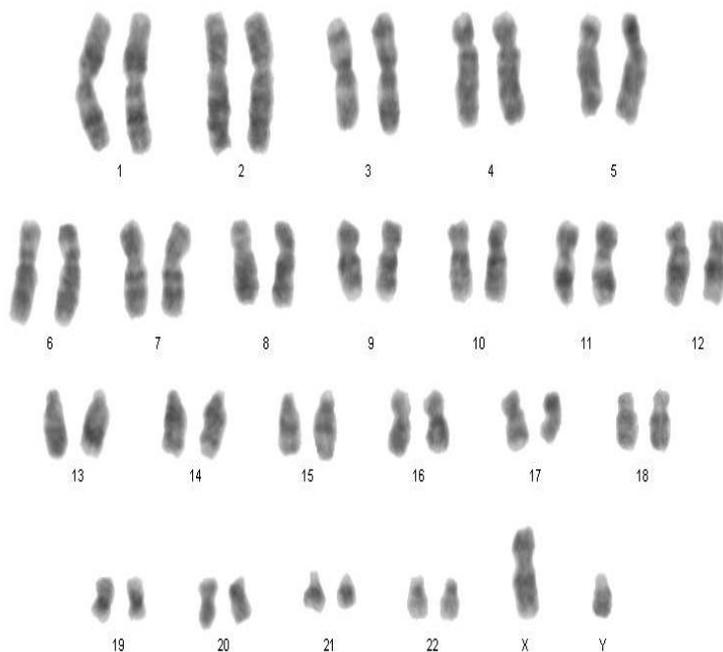


FIGURE 2.6 – Caryotype humain, Phot. Laboratoire de cytogénétique d’Hussein Dey. (Avec l’autorisation du Dr A. ZEROUALA)

homologues). Ces bandes constituent en effet des points de repère le long des chromosomes, facilement corrélables. Elles reflètent des variations de la structure longitudinale des chromatides, chaque chromatide pouvant être considérée comme une succession de disques empilés, dans laquelle chaque disque diffère de son voisin le plus proche par sa composition de base, son temps de réplication, sa conformation chromatidienne et par la densité de ses gènes et de ses séquences répétées.

2.2.7 Profils chromosomiques en bandes

Sur une lame colorée, les chromosomes apparaissent uniformes, sans différenciation réelle. Un pré-traitement, par dénaturation thermique de l’ADN ou par digestion enzymatique partielle des protéines, permet de révéler après coloration (Giemsa) ou fixation d’un fluorochrome (quinacrine) des structures transversales d’une extrémité à l’autre des chromosomes. On obtient ainsi une succession de bandes claires et de bandes sombres dont la résolution est plus ou moins forte (Figure 2.7).

Lorsqu’on utilise des chromosomes en pré-métaphase, on peut observer jusqu’à 850 bandes pour un caryotype humain. La totalité de ces bandes, dont la répartition ne préjuge en rien celles des gènes, est appelée caryogramme.

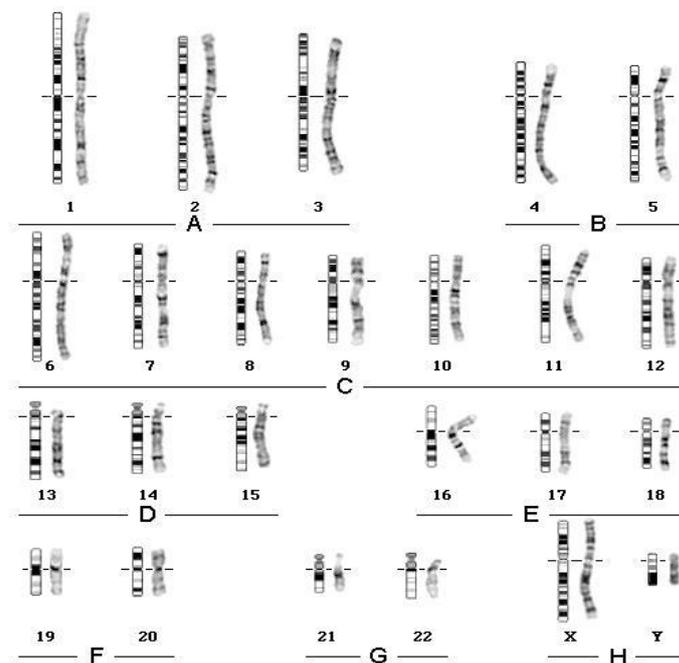


FIGURE 2.7 – Carte standard de distribution des bandes (G) de chaque chromosome du caryotype humain, déterminée au stade prémétaphasique de la mitose

Selon la technique utilisée, les bandes sont qualifiées différemment :

- **Bandes G** (pour Giemsa) : les chromosomes sont soumis à une digestion contrôlée par la trypsine avant d'être marqués par le Giemsa, qui se lie à l'ADN. Les bandes G sont les bandes sombres. Les bandes claires sont dites G-négatives ;
- **Bandes R** (Reverse) : après dénaturation par la chaleur, le Giemsa fait apparaître des bandes R dont la disposition est l'inverse de celle des bandes G : aux bandes claires G correspondent des bandes sombres R et réciproquement. Les télomères, extrémités des chromosomes, sont davantage visibles.
- **Bandes Q** (Quinacrine) : coloration par des dérivés de la quinacrine, fluorescente en lumière ultraviolette. Cette coloration est utilisée principalement pour le chromosome Y dont la partie distale du bras long est fortement fluorescente.
- **Bandes C** (Centromère) : après dénaturation par l'urée ou le citrate de potassium, on colore par le Giemsa, les centromères apparaissent sombres, notamment sur les chromosomes 1, 9, 16. Pour chaque bras, les régions sont désignées à partir du centromère.

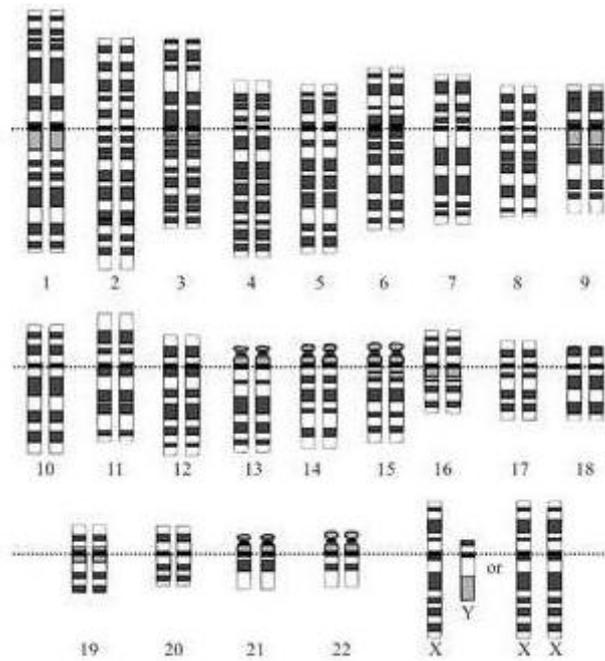


FIGURE 2.8 – Classification des chromosomes selon le centromère

2.2.8 Formes des chromosomes

Par convention, sur les caryotypes, les bras courts (p) sont orientés vers le haut et les bras longs (q) dirigés vers le bas. Selon la place du centromère, on définit trois types de chromosomes :

- les chromosomes métacentriques, dont le centromère est en position médiane (chromosomes 1, 3, 16, 19, 20 et X) ;
- les chromosomes acrocentriques, dont le centromère est en position terminale ou distale (chromosomes 13, 14, 15, 21, 22) ;
- les chromosomes submétacentriques dont le centromère est en position intermédiaire (chromosomes 2, 4, 6, 11 et 12).

La figure 2.8 traite de la disposition du centromère dans un caryotype humain, on distingue clairement les trois classes métacentriques, acrocentriques, submétacentriques. aussi il faut noter que le fait d'avoir trois catégories permet d'utiliser le centromère comme paramètre essentiel dans la classification automatique des chromosomes.

2.2.9 Méthodologie de préparation

Comme on l'a vu plus haut [11], les chromosomes ne sont visibles que pendant une courte période du cycle cellulaire, lors de la division cellulaire (mitose). Toutes les techniques cytogénétiques visent donc à obtenir un maximum de cellules bloquées à ce stade.

Culture cellulaire

Pour cela, il est nécessaire d'avoir des cellules en phase de multiplication active, soit spontanément (cas des villosités chorales ou de certaines cellules tumorales) soit par une culture préalable le plus souvent (fibroblastes, tout type cellulaire capable de se diviser) parfois associée à une stimulation (lymphocytes sanguins). La durée de cette culture est variable en fonction du type cellulaire considéré et de la quantité de matériel biologique disponible au départ.

Blocage des cellules en mitose

L'étape suivante consiste à bloquer les cellules en métaphase afin de pouvoir observer les chromosomes. Pour cela, on utilise un poison du fuseau de division (classiquement c'est la Colchicine qui est utilisée ou son équivalent synthétique la Colcémide) qui empêche la progression de la mitose vers l'anaphase.

Choc hypotonique

Les cellules sont alors plongées dans une solution hypotonique ce qui entraîne leur gonflement. Cette étape est indispensable à l'obtention d'un étalement correct des chromosomes.

Fixation - Étalement

Enfin, la dernière étape consiste en une fixation par un mélange d'alcool et d'acide acétique. La préparation est alors étalée en laissant tomber une goutte de la suspension cellulaire sur une lame. Cas particulier : certains types cellulaires comme les fibroblastes adhèrent au support lors de la culture. On peut obtenir des métaphases à partir de ces cellules sans les détacher de leur support, toutes les étapes précédentes étant réalisées directement sur la surface de culture (sauf l'étalement qui est bien sûr inutile dans ce cas).

Coloration des préparations

Lorsque l'on colore des préparations chromosomiques avec du Giemsa, les chromosomes prennent un aspect rose violacé à peu près homogène sur toute leur longueur. On ne peut donc les distinguer les uns des autres que par leur taille et leur forme. Cependant, ces critères sont insuffisants pour assurer la reconnaissance et l'interprétation correcte des anomalies chromosomiques. Pour reconnaître spécifiquement chaque paire chromosomique, on utilise des techniques de marquage qui permettent d'obtenir une coloration inhomogène des chromosomes par le Giemsa et l'apparition de bandes. C'est la succession de bandes sombres et claires le long d'un chromosome, identique chez tous les individus pour un chromosome donné, qui en permet l'identification précise, selon le même principe qu'un code à barres.

Il existe deux principales techniques de marquage en bandes des chromosomes (banding), utilisées en routine :

- Les bandes G, obtenues après traitement des chromosomes par la trypsine
- Les bandes R obtenues par un traitement à la chaleur.

Dans les deux cas, les bandes ne deviennent visibles qu'après une coloration avec le Giemsa. Ces deux techniques donnent un marquage réciproque, c'est-à-dire que là où l'on obtient une bande sombre avec l'une des deux techniques, on observe une bande claire avec l'autre.

Observation

La lame est à présent prête à être observée au microscope photonique, à l'objectif x10 et x100 en présence d'huile à immersion. Plusieurs métaphases sont choisies et identifiées, ces métaphases doivent être à chromosomes allongés et présentant le plus de bandes possibles, car la recherche d'aberrations de structure nécessite de beaux chromosomes en photographie pour ensuite les classer selon la nomenclature internationale. la figure 2.9 présente l'image d'une mitose après traitement.

2.3 Les anomalies chromosomiques

On appelle anomalie chromosomique tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes. Ces remaniements peuvent s'observer de manière constitutionnelle (présents dès la naissance), qu'elles soient transmises par les parents ou apparues chez le sujet porteur. Ils résultent d'un accident survenant soit au cours de la méiose, soit au cours d'une mitose. Ils peuvent impliquer un ou plusieurs chromosomes.



FIGURE 2.9 – Mitose (métaphase) d'une cellule d'homme normal. Phot. Laboratoire de cytogénétique d'Hussein Dey. (Avec l'autorisation du Dr A. ZEROUALA)

2.3.1 Les anomalies de nombre

Il s'agit le plus souvent de trisomies (présence de 3 chromosomes d'une même paire au lieu de 2). Elles peuvent affecter certaines paires d'autosomes (13, 18, 21) et aussi les chromosomes sexuels.

1- Sur le nombre d'autosomes :

- **Trisomie 21 libre** : Formule chromosomique : 47, XY, + 21.
- **Trisomie 13 libre** : Formule chromosomique : 47, XY, + 13.
- **Trisomie 18 libre** : Formule chromosomique : 47, XY, + 18.
- **Triploïde** : Formule chromosomique : 69.

Même les chromosomes sexuels présentent un certain nombre d'anomalies ; dans ce qui suit, on traite des cas les plus rencontrés dans la Cytogénétique :

- **Syndrome de Turner** : Cellule de formule chromosomique : 45, X0 ou 45, X ;
- **Syndrome de Klinefelter** : Cellule de formule chromosomique : 47, XXY :
 - 1- Dans 80 % des cas, le caryotype est 47, XXY homogène (syndrome de Klinefelter classique),
 - 2- Dans 20 % des cas, on observe une variante chromosomique.
- Il peut s'agir d'une mosaïque dont les plus fréquentes sont celles indiquées ci-dessous :

- 1- 48, XXXY (hypogonadisme et arriération mentale plus importante),
- 2- 47, XXY
- 3- 45, X

2.3.2 Les anomalies de structure

Elles résultent de cassures chromosomiques portant sur un ou plusieurs chromosomes homologues ou non. Elles sont dites équilibrées si elles ne s'accompagnent pas de perte de matériel héréditaire, déséquilibrées dans le cas contraire. Elles correspondent soit à des délétions (perte de matériel chromosomique), soit à des inversions ou à des translocations réciproques (échange de matériel chromosomique entre 2 chromosomes) ou robertsonniennes (fusion de 2 chromosomes par leurs centromères). C'est le cas de la translocation robertsonnienne 21/14.

Anomalies déséquilibrées

Ces anomalies altèrent le phénotype de l'individu.

- **Les délétions** : Ce sont des pertes de segments chromosomiques. Elles peuvent être interstitielles quand il y a perte d'un fragment intermédiaire (Figure 2.10), ou terminales quand l'extrémité d'un bras chromosomique est concernée (Figure 2.11), réalisant une monosomie partielle. Le syndrome du 5p nommé cri du chat est un bon exemple de délétion, il affecte le chromosome 5, en général il survient avec la perte du bras court du chromosome.

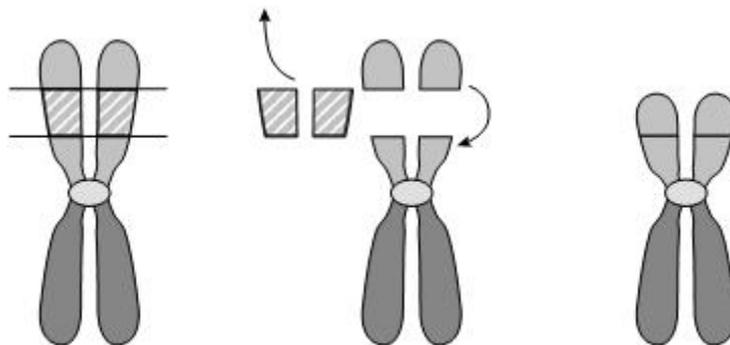


FIGURE 2.10 – Délétion interstitielle

- **Les duplications** : Présence en double exemplaire d'une région chromosomique. Elle est dite directe si le fragment dupliqué conserve la même orientation que le fragment d'origine, et inversement. Elles correspondent à des trisomies partielles.

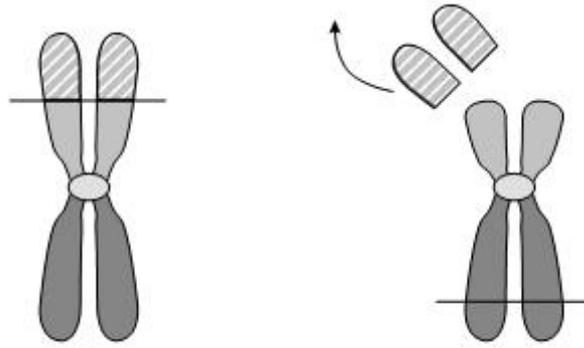


FIGURE 2.11 – Délétion terminale

- **Les anneaux** : Ils résultent de deux cassures, l'une sur le bras court, l'autre sur le bras long du chromosome et suivies d'un recollement des extrémités.
- **Les isochromosomes** : Ils proviennent d'une division centromérique anormale (transversale) et aboutissent à une duplication du bras court et une délétion du bras long (p), ou à l'inverse (q).

Anomalies équilibrées

Ces anomalies n'altèrent pas le phénotype de l'individu, mais peuvent avoir un remaniement dans sa descendance.

1- Les inversions : On a deux types

- **Les inversions paracentriques** : Elles concernent un seul bras du chromosome et résultent de deux cassures sur le même bras, puis recollement après inversion du fragment.
- **Les inversions péricentriques** : Résultent de deux cassures sur le même chromosome, une de chaque côté du centromère, puis recollement après inversion du fragment centromérique, la figure 2.12 traite de ce cas.

2- Translocation : Une translocation est le transfert d'un segment de chromosome sur un autre, on distingue :

- **Les translocations simples** : Constituées par le transfert d'un segment terminal sur l'extrémité d'un autre.
- **Les translocations réciproques** : il s'agit d'un échange de matériel entre deux chromosomes non homologues après cassure sur chacun des deux. Si cet échange s'accompagne d'une perte de matériel génétique, il sera déséquilibré,

sinon la translocation est dite équilibrée (Figure 2.13).

- **Les translocations robertsoniennes** : Elles intéressent les chromosomes acrocentriques (groupe D 13, 14, 15 et groupe G 21, 22) qui ont tendance à s'agréger pendant la mitose. Il se produit une cassure sur les deux chromosomes au niveau du centromère, avec fusion des bras longs et perte des bras courts.
- **Les insertions** : Elles se traduisent par le transfert d'un segment chromosomique intercalaire à l'intérieur d'un autre bras, soit dans son orientation d'origine, soit dans le sens inverse. Puisque cela nécessite trois cassures, les insertions sont relativement rares.

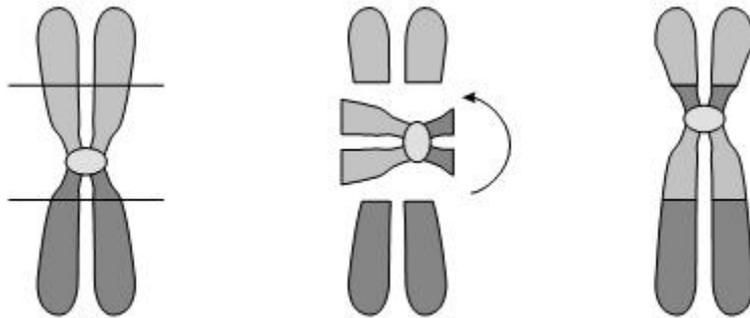


FIGURE 2.12 – Inversion pericentrique

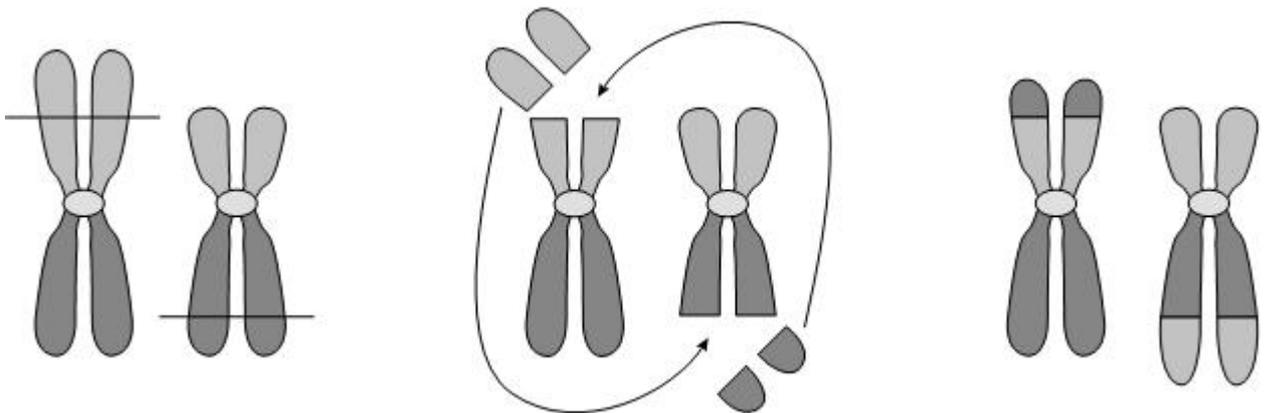


FIGURE 2.13 – Translocation réciproque

2.3.3 Cancer et mutation génétique

Le cancer [1] est fondamentalement une maladie génétique, c'est une conséquence des changements pathologiques de l'information portée par l'ADN, il diffère d'autres maladies génétiques en ce sens que les mutations sous-tendant le cancer sont surtout des mutations somatiques, celles qui surviennent dans les cellules individuelles d'un organisme adulte, par opposition aux mutations germinales qui sont transmises par les cellules germinales à partir desquelles l'organisme adulte se développe.

La plupart des agents identifiés connus pour contribuer au cancer, comme les radiations ionisantes ou les carcinogènes, sont mutagènes : ils provoquent des changements dans la séquence nucléotidiques de l'ADN. Mais même dans un environnement dépourvu de fumée, de tabac, de radioactivité ou de tous les autres mutagènes qui nous inquiètent, des mutations surviendraient spontanément en raison des limitations fondamentales de la précision de la réplication et de la réparation de l'ADN. En fait, les carcinogènes autres que le tabac ne rendent probablement compte que d'une toute petite fraction des mutations responsables de cancer et l'élimination de ces facteurs extérieurs ne nous protégerait pas encore contre la maladie.



FIGURE 2.14 – Coloration générale de l'ADN dans le cas d'une cellule cancéreuse

En fait, il faut plus d'une mutation pour transformer une cellule normale en cellule cancéreuse. Le nombre exact de mutations nécessaires est encore un sujet de débat, mais il en faut certainement plus que deux ou trois. Ces mutations ne surviennent pas d'un

seul coup mais successivement, habituellement sur plusieurs années.

Le cancer est donc, typiquement, une maladie du vieillissement parce qu'une longue période est nécessaire pour qu'une lignée cellulaire individuelle accumule un grand nombre de mutations. En fait, la plupart des cellules cancéreuses humaines non seulement contiennent de nombreuses mutations, mais sont aussi génétiquement instables. L'instabilité génétique est due à des mutations qui interfèrent avec l'exactitude de la réplication de l'ADN et donc augmentent le taux de mutations, diminuent l'efficacité de la réparation de l'ADN, ou augmentent la fréquence des cassures chromosomiques et des réarrangements, ce qui entraîne un caryotype globalement anormal et instable. On pense que l'augmentation du taux de mutation est un facteur important facilitant le développement du cancer.



FIGURE 2.15 – Colorants fluorescents de l'ADN dans le cas d'une cellule cancéreuse

Les cancers présentent souvent des anomalies chromosomiques très importantes, signe de leur instabilité génétique. Dans l'exemple montré sur les deux figures, les chromosomes ont été préparés à partir de cellules atteintes de cancer du sein, ces cellules sont en stade de métaphase; la figure 2.14 présente un cas de coloration générale de l'ADN et la figure 2.15 présente une image qui combine des colorants fluorescents pour avoir une couleur différente pour chaque chromosome humain. La coloration montre de nombreuses translocations, dont un chromosome présente une double translocation composée de deux morceaux du chromosome 8 (en vert) et d'un morceau du chromosome 17 en violet, le caryotype contient 48 chromosomes au lieu de 46 normalement.

2.4 Conclusion

L'étude morphologique du matériel génétique présente un apport considérable dans le domaine des sciences médicales, elle nous permet de détecter les maladies génétiques, de comprendre leur nature et de les soigner si le remède existe.

Dans ce chapitre, on a vu que l'ADN de l'être humain normal est caractérisé par 46 chromosomes regroupés en paire identique sauf les chromosomes sexuels (XY) chez l'homme. De ce fait, d'un point de vue purement morphologique, on a 24 morphologies différentes dans un caryotype normal. Dans le cas d'anomalies génétiques, ce nombre peut changer ainsi que la morphologie.

Un cytogénéticien a pour fonction de reconnaître dans une image de métaphase chaque chromosome et à quelle classe il appartient et de pouvoir détecter les anomalies, si elle existe.

Dans ce travail, on essaie d'automatiser la tâche du cytogénéticien, on veut détecter et extraire automatiquement les chromosomes de l'image de métaphase, puis on les affecte aux 24 classes existantes.

3 Introduction au traitement d'images

3.1 Notions de base

La plupart des applications de traitement d'images passent par les étapes suivantes :

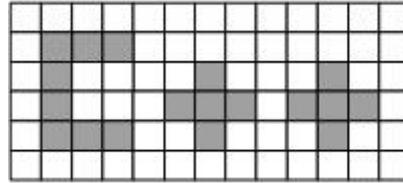
- **Acquisition** : Échantillonnage, Quantification.
- **Transformations ponctuelles** : Histogramme ; Statistiques : moyenne, écart-type ; classification.
- **Opérations entre images** : Différence ; Opérations logiques, masques ; Seuillage.
- **Filtrage et segmentation** : Opérations de convolution : Lissage, Rehaussement, Détection de contours ; Squelettisation.
- **Interprétation** : classification automatique et supervisée

3.1.1 Image numérique

L'image numérique est une image dont la surface est divisée en éléments de tailles fixes appelés pixels, ayant chacun un niveau de gris ou de couleurs proportionnel à l'emplacement dans l'image réelle, la surface globale définit la résolution de l'image, plus on a une grande image, plus on a une plus grande précision sur les détails, cette dernière remarque implique l'importance d'avoir une image à grande résolution spatiale quand on a un très grand nombre d'objets à extraire de l'image.

3.1.2 Notion de pixel

Une image est constituée d'un ensemble de points appelés pixels, c'est-à-dire qu'il s'agit du plus petit élément constitutif d'une image. L'ensemble de ces pixels est contenu dans un tableau à deux dimensions.



On désigne par les coordonnées $[0,0]$ le pixel situé en haut à gauche de l'image, cela signifie que les axes de l'image sont orientés de la façon suivante : L'axe X est orienté de gauche à droite. L'axe Y est orienté de haut en bas

3.1.3 Images à niveaux de gris

Le niveau de gris est la valeur de l'intensité lumineuse en un point. La couleur du pixel peut prendre des valeurs allant du noir au blanc en passant par un nombre fini de niveaux intermédiaires. Donc pour représenter les images à niveaux de gris, on peut attribuer à chaque pixel de l'image une valeur correspondant à la quantité de lumière renvoyée. Cette valeur peut être comprise par exemple entre 0 et 255. Chaque pixel n'est donc plus représenté par un bit, mais par un octet. Les images à deux niveaux de gris 0 ou 1 sont dites images binaires, elles sont très utilisées en traitement d'image.

3.1.4 Intensité

L'intensité ou luminance est le caractère qui indique l'intensité de lumière perçue indépendamment de la couleur. Elle s'étend du noir au blanc avec toutes les nuances de gris si on ne voit pas la couleur. Pour une image représenté sur un octet (8 bits), le niveau d'intensité max est représenté par le blanc (255), le niveau d'intensité min est représenté par le noir (0). les 8 bits représentent le nombre de bits utilisés lors de la quantification du signal analogique, cela nous permet d'avoir 256 nuances.

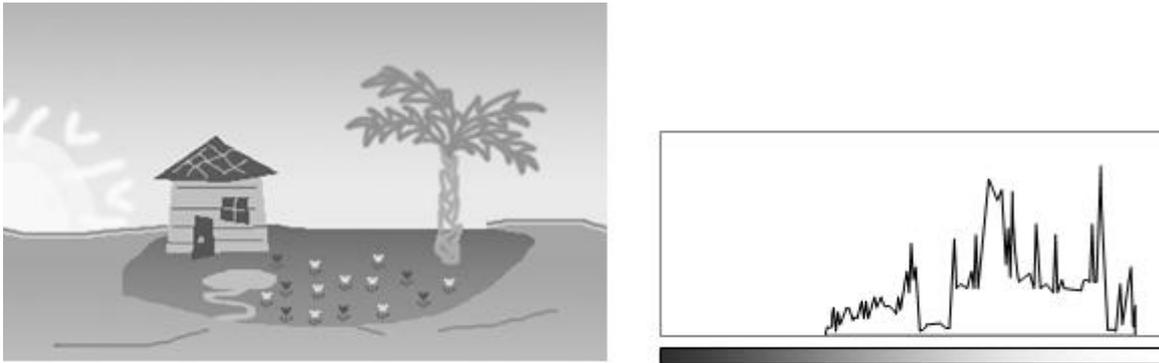
3.1.5 Contraste

C'est l'opposition marquée entre deux régions d'une image, plus précisément entre les régions sombres et les régions claires de cette image. Le contraste est défini en fonction des luminances de deux zones d'images. Si L_1 et L_2 sont les degrés de luminosité respectivement de deux zones voisines A_1 et A_2 d'une image, le contraste C est défini suivant l'équation 3.1 :

$$C = \frac{L_1 - L_2}{L_1 + L_2} \quad (3.1)$$

3.1.6 Histogramme

Un histogramme illustre le mode de répartition des pixels dans une image en traçant le nombre de pixels à chaque niveau d'intensité de couleur. Vous pouvez ainsi constater si l'image dispose d'un niveau de détail suffisant sur les tons foncés (partie gauche de l'histogramme), les tons moyens (partie centrale) et les tons clairs (partie droite) pour effectuer une correction appropriée. Ci-dessous, une image et l'histogramme associé.



L'histogramme nous permet d'avoir une vue correcte sur le nombre de pixel par niveau d'intensité, cette caractéristique est utilisée pour trouver le meilleur seuil pour effectuer l'opération de binarisation, plus on a de pixel inférieur à un certain seuil, plus l'image binaire est représentative de l'image à niveaux de gris.

3.1.7 Opérations élémentaires

Ces opérations sont les plus simples à implémenter car on se contente de remplacer chaque pixel lu par sa transformée.

Binarisation par seuillage

Binariser une image en niveaux de gris consiste à attribuer à chaque pixel de luminosité Y , la valeur 0 (noir) ou 255 (blanc). La dynamique de l'image est alors réduite à deux luminosités.[5]

La mise en œuvre la plus simple est de fixer un seuil s , d'attribuer à chaque pixel de luminosité Y la luminosité Y' , le seuil s dépend des objets qu'on veut voir sur l'image binaire, l'équation 3.2 décrit le modèle mathématique du seuillage .

$$\begin{aligned} Y' &= 0 && \text{si } Y \text{ dans } [0; s[\\ Y' &= 255 && \text{si } Y \text{ dans } [s; 255] \end{aligned} \tag{3.2}$$

Négatif

On obtient le négatif d'une image couleur ou une image en niveaux de gris en prenant le complémentaire à 255 de chaque composante de chacun de ses pixels. Par exemple, un pixel couleur (R, V, B) devient de couleur $(255-R, 255-V, 255-B)$.

Niveau de gris

Pour transformer une image couleur en une image en niveaux de gris, on remplace les composantes de chaque pixel par sa valeur de luminosité : (R, V, B) devient (Y, Y, Y) où $Y = (R + V + B)/3$, mais la meilleure formule est de loin celle utilisée dans la télévision, elle se rapproche du système visuel humain, l'équation 3.3 décrit le modèle mathématique du calcul de l'intensité lumineuse.

$$Y = 0.299R + 0.587V + 0.114B \quad (3.3)$$

Amélioration du contraste

Ce traitement ne s'applique qu'aux images en niveaux de gris. On considère qu'une image est bien contrastée si les luminosités des pixels de l'image sont au mieux réparties sur l'axe $[0; 255]$. La façon la plus directe consiste à normaliser les luminosités des pixels à partir des maximum et minimum des luminosités dans l'image originale. Soit m la luminosité minimale et M la luminosité maximale dans l'image originale. Il s'agit d'effectuer une transformation affine de chaque luminosité pour ramener la dynamique de $[m; M]$ à $[0; 255]$.

3.2 Filtre linéaire

La théorie des filtres linéaires [5,6,7,8] joue un rôle central dans le traitement d'images, les filtres linéaires sont utilisés pour des fonctions génériques comme l'amélioration du contraste, la réduction du bruit, l'identification d'objet, la restauration, la reconstruction, la détection, la segmentation, la compression et la transmission.

3.2.1 Système linéaire

Un système linéaire invariant dans l'espace est un système qui satisfait les équations 3.4. La figure 3.1 illustre le concept d'un système linéaire.

$$\begin{cases} ag_1(m, n) + bg_2(m, n) = L[af_1(m, n) + bf_2(m, n)] \\ g(m - p, n - q) = L[f(m - p, n - q)] \end{cases} \quad (3.4)$$

La réponse du système linéaire à un stimulus donné est fonction de la réponse impulsionnelle du système, elle suit l'équation 3.5 :

$$\begin{aligned} g(m, n) &= \sum_{p=-\infty}^{+\infty} \sum_{q=-\infty}^{+\infty} f(p, q)h(m - p, n - q) \\ &= f(m, n) * h(m, n) \end{aligned} \quad (3.5)$$

Sachant que $f(m, n)$ est l'image d'entrée, $h(m, n)$ la réponse impulsionnelle du système, $g(m, n)$ la réponse du filtre, $*$ l'opérateur convolution.

Cette fonction peut-être calculée dans le cas de filtre de grande taille par des algorithmes de type DFT, FFT, si le filtre est de petite taille, le calcul est direct. L'excitation de type exponentiel permet de calculer la réponse fréquentielle du filtre, l'équation 3.6 décrit le modèle mathématique du calcul de la réponse fréquentielle.

$$H(U, V) = \sum_{p=-\infty}^{+\infty} \sum_{q=-\infty}^{+\infty} h(p, q)e^{-2\pi j(Up+Vq)} \quad (3.6)$$

L'objectif de l'opération de filtrage est la réduction du bruit et l'amélioration de la qualité de l'image. On trouve différents types de filtre linéaire, le filtre moyenneur, le filtre passe bas, le filtre gaussien ; chacun présente des avantages et des inconvénients. La problématique des filtres linéaire se situe après filtrage, l'image de sortie présente des lobes secondaires dans le domaine temporel ou dans le domaine fréquentiel, ces lobes représentent une forme de bruit supplémentaire ; théoriquement, le seul filtre capable d'éviter ce problème est le filtre gaussien, sachant que la forme d'une gaussienne ne présente aucun lobe secondaire.

3.2.2 Filtre gaussien

Le filtrage linéaire contribue négativement à la réduction du bruit et l'amélioration de l'image, les lobes dans le domaine fréquentiel nous conduisent à des pénétrations de composantes du bruit, les lobes dans le domaine spatial mènent à l'ajout de forme circulaire sur l'image d'origine, le seul filtre qui ne présente pas de lobes secondaires dans les deux domaines est le filtre gaussien, sa réponse temporelle suit l'équation 3.7 :

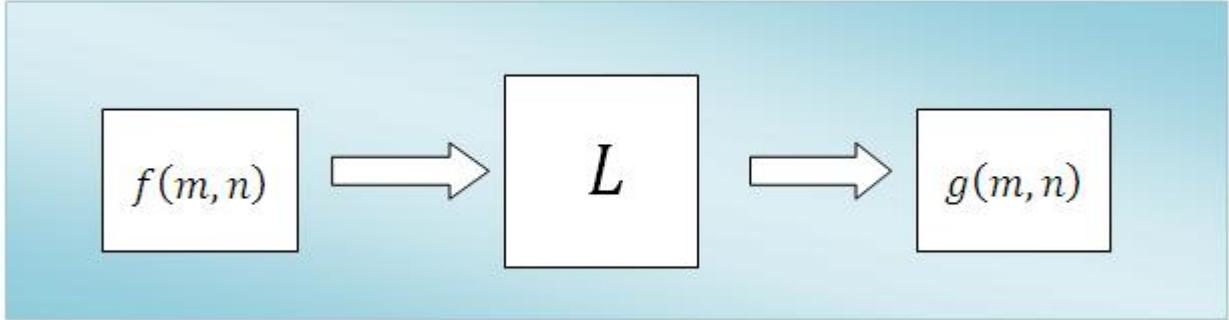


FIGURE 3.1 – Réponse d'un système linéaire

$$H(n, m) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{m^2+n^2}{2\sigma^2}} \quad (3.7)$$

La réponse fréquentielle du filtre gaussien est aussi de forme gaussienne, elle suit l'équation 3.8. Après implémentation du filtre gaussien, on ne trouve aucun des problèmes cités précédemment (lobes secondaires dans le domaine fréquentiel ou spatial) en comparant avec ceux observés lors de l'implémentation des filtres linéaires.

$$H(U, V) = e^{-\pi^2\sigma^2(U^2+V^2)} \quad \text{avec } |U|, |V| < \frac{1}{2} \quad (3.8)$$

3.3 Filtre non linéaire

L'amélioration d'une image se base sur des processus qui permettent d'augmenter son apparence et sa netteté, les outils nécessaires à cette tâche sont liés à des opérations ponctuelles ou spatiales. Les opérations ponctuelles permettent l'étirement du contraste, la réduction du bruit et le changement de l'histogramme, ces opérations sont en général des opérations non linéaire.

Les opérations spatiales sont basées sur des systèmes linéaires, donc simples à manipuler, mais elles occasionnent la perte d'information durant leur application, de ce fait on utilise des opérations non linéaires, ces opérations permettent de préserver le contour et les détails fins que les systèmes linéaires tendent à détruire, de plus les filtres non linéaires sont moins affectés par le bruit.

3.3.1 Filtre médian

Le filtre médian est un des filtres non linéaires les plus utilisés, il se base sur le concept de lissage d'un flux d'information temporel, à chaque instant il traite une fenêtre de N

éléments¹, il classe les éléments du plus petit au plus grand, puis il prend la valeur du point central pour l'attribuer comme valeur de sortie à l'instant n. l'équation 3.9 décrit le filtre médian.

$$\begin{aligned} X(n) &= [x_1(n), x_2(n), \dots, x_N(n)] \\ y(n) &= \text{MEDIAN}(X(n)) \end{aligned} \quad (3.9)$$

Cette équation représente une forme vectorielle, mais dans la réalité, on travaille avec des matrices dont le nombre total d'éléments est N. La valeur du point central dépend de N, l'équation 3.10 décrit les deux cas existants.

$$\begin{aligned} y(n) &= \frac{x_{(\frac{N}{2})} + x_{(\frac{N}{2}+1)}}{2} \quad \text{si } N \text{ est paire} \\ y(n) &= x_{(\frac{N}{2})} \quad \text{si } N \text{ est impaire} \end{aligned} \quad (3.10)$$

Le filtre médian peut être de type récursif, il présente une fenêtre de traitement plus petite et une meilleure réduction du bruit, le médian récursif présente moins de distorsion que le médian non récursif à même niveau de bruit, l'équation 3.11 décrit le modèle mathématique du filtre médian récursif.

$$y(n) = \text{MEDIAN}(y(n - N_L), \dots, y(n - 1), x(n), \dots, x(n + N_R)) \text{ avec } N = N_L + N_R \quad (3.11)$$

Remarque : On doit distinguer l'opérateur médian de l'opérateur moyenne, ils ont un modèle mathématique différent, de plus la moyenne est un estimateur optimal dans la présence d'un bruit gaussien, alors que le médian est un estimateur optimal dans la présence d'un bruit Laplacien.

Dans la majorité des applications, les échantillons n'ont pas la même incidence, en général le point le plus important dans une fenêtre symétrique est le milieu, de ce fait on définit le filtre médian pondéré comme un filtre qui prend en considération la nature des échantillons et le degré de corrélation qui les lie, l'équation 3.12 décrit le modèle mathématique du filtre médian pondéré.

$$y(n) = \text{MEDIAN}(W_1 \diamond x_1(n), W_2 \diamond x_2(n), \dots, W_N \diamond x_N(n)) \quad (3.12)$$

Avec $W_i \diamond x_i = x_i, x_i, x_i, x_i, \dots, x_i$ W_i fois, le filtre médian pondéré est dit centré si $W = (1, 1, 1, \dots, W_c, 1, 1, \dots, 1)$

1. Domaine spatial : Une fenêtre $N = k_1 * k_2$, avec k_1 nombre de lignes, k_2 nombre de colonnes, N le nombre total d'éléments

Le lisseur médian est largement utilisé pour nettoyer des images bruitées, il est efficace pour enlever des éléments qui sortent du contexte de l'image, donc de la moyenne, comme (bruit sels et poivres).

Un lisseur médian pondéré peut être dessiné pour réduire au maximum le bruit, le médian centré donne des résultats similaires. Un utilisateur peut obtenir le degré voulu de lissage et cela en variant la valeur du poids W central.

Si on fixe $W_c = 1$, on revient au lisseur médian standard, certes on réduit le bruit, mais on perd les détails fins de l'image et on développe un effet de flou qui fait perdre la qualité de l'image. En utilisant un filtre récursif on améliore encore l'image et on réduit le niveau du bruit.

3.4 Filtre morphologique

Améliorer une image revient à augmenter la visibilité et la perceptibilité des diverses régions d'une image ainsi que la détection des caractéristiques de ces régions. Cela inclue la suppression des différents types de bruits, l'augmentation du contraste des régions adjacentes, la simplification des images en éliminant des objets d'une certaine surface.

La solution traditionnelle se basait sur les filtres linéaires, mais de nos jours, les systèmes linéaires ont échoué à régler les problèmes géométriques de l'image, un des outils qui permet de résoudre ce type de problème est la morphologie mathématique.

La morphologie est un ensemble d'outils mathématiques utilisée pour l'analyse de l'image, son but est la représentation quantitative de la géométrie d'un objet, elle a été développée en 1960 pour traiter sous format binaire des images géologiques et biomédicales, puis cela se poursuit avec la reconnaissance de forme binaire.

3.4.1 Filtre morphologique pour image binaire

En se fixant un échantillon d'image binaire $f(x)$, avec 1 comme valeur pour l'objet et 0 pour le fond de l'image, la transformation typique est une fenêtre variable, elle suit l'équation 3.13

$$\begin{aligned} W &= [y_1, y_2, y_3, y_4, \dots, y_n] \\ \psi_b(f)[x] &= b(f[x - y_1], \dots, f[x - y_n]) \end{aligned} \tag{3.13}$$

Où $b(v_1, \dots, v_n)$ est une fonction Booléenne de n variables, la projection de $f \rightarrow \psi_b(f)$ est appelé un filtre Booléen, en variant la fonction booléenne b , on peut obtenir une grande variété de filtres Booléens.

Choisir une fonction (et) pour b va entraîner le rétrécissement de l'image d'entrée, alors qu'une fonction (ou) va l'agrandir, les principales opérations de ce type de filtre est l'identification de caractères, détection d'objets et l'analyse de formes.

Soit X l'objet et X^c le fond de la scène, l'opérateur OU appliqué à X dans B est équivalent à l'opération d'addition de Minkowski, aussi appelée dilation de X par B , l'équation 3.14 décrit le modèle mathématique de la dilation.

$$X \oplus B = \{z : (B^s)_{(+z)} \cap X \neq \emptyset\} = \bigcup_{(y \in B)} X_{(+y)} \quad (3.14)$$

Avec $X_{(+y)} = \{x + y : x \in X\}$ est la translation de X à travers le vecteur y et $B^s = \{x, -x \in X\}$ est la symétrique de B par respect à l'origine.

Même raisonnement pour l'opérateur (ET), la transformation de X par B^s est équivalente à la soustraction de Minkowski \ominus , aussi appelée érosion de X par B , l'équation 3.15 décrit le modèle mathématique de l'érosion :

$$X \ominus B = \{z : B_{(+z)} \subseteq X\} = \bigcup_{(y \in B)} X_{(-y)} \quad (3.15)$$

La mise en série de l'érosion et la dilation, crée deux nouvelles opérations, la Minkowski ouverture (\circ) et la Minkowski fermeture (\bullet) de X par B , on remarque sur l'équation 3.16 que l'opérateur ouverture est obtenu en réalisant une érosion sur X puis une dilation.

En général, on l'utilise si on a des points blancs dans un fond de scène noire, l'érosion supprime ces points mais réduit en même temps la taille de l'objet principal en blanc, en appliquant après une dilation, on récupère sur la forme de l'objet principal.

$$\begin{aligned} X \circ B &= (X \ominus B) \oplus B \\ X \bullet B &= (X \oplus B) \ominus B \end{aligned} \quad (3.16)$$

On remarque aussi que l'opérateur de fermeture commence par une dilation et se termine par une érosion, cela est en général utilisé sur des images binaires avec des points noirs à l'intérieur d'un objet blanc, l'opérateur de fermeture supprime le bruit interne et réduit le changement de la taille de l'objet principal.

En général B est appelé un élément de structuration, il a une forme géométrique simple, si B est un petit rectangle², l'opérateur d'ouverture et de fermeture affecte l'image d'une manière non linéaire et lisse le contour des objets à l'intérieur de l'image.

On remarque aussi qu'il y a une dualité entre l'érosion et la dilation, sachant que $X \oplus B = (X^c \ominus B^c)^c$, la dilation d'une image par B est équivalente au complément l'érosion

2. C'est pratiquement toujours le cas (3x3)

de son fond de scène par B^c , une même similarité existe entre la fonction d'ouverture et de fermeture.

3.5 Détecteur de contours

Le contour est un élément clef dans l'analyse et la compréhension des informations d'une image. On a deux définitions du contour d'un objet, soit un ensemble de points qui subissent un changement rapide dans leur intensité sur une surface physique, ou bien c'est les limites entre plusieurs corps à région distincte.

On utilise la variation de luminance pour détecter le contour, cette variation nous permet de différencier les objets ; parfois la couleur ou la texture sont utilisées, en général les pixels limites sont ceux auquel s'applique un changement brusque d'intensité.

Si on définit le contour comme une variation brusque d'intensité, la fonction dérivée est naturellement la solution pour détecter ces variations, le gradient pour la dérivée première et le Laplacien pour la dérivée seconde.

Un grand nombre d'algorithmes de détection de contour existe depuis plus de 30 ans, leur grand nombre est dû aux variétés de moyens utilisés pour réduire l'effet du bruit, tous les algorithmes utilisent un certain type de filtre de réduction du bruit ensuite ils appliquent la détection de contour.

On a deux formes d'erreur lors de la détection du contour, le faux positif là où on classe un pixel qui n'appartient pas au contour, et le faux négatif, là où on ne détecte pas un pixel qui appartient au contour.

3.5.1 Méthode basée sur le gradient

Gradient continu

Le cœur de la détection de contour est l'opérateur gradient ∇ , dans sa forme continue, appliqué sur un espace continu d'image $f_c(x, y)$, le gradient suit l'équation 3.17 :

$$\nabla f_c(x, y) = \frac{\partial f_c(x, y)}{\partial x} i_x + \frac{\partial f_c(x, y)}{\partial y} i_y \quad (3.17)$$

Avec i_x et i_y sont les vecteurs unités dans les axes x et y, il faut noter que le gradient est un vecteur, ayant une magnitude et une direction, sa magnitude est $|\nabla f_c(x_0, y_0)|$, elle mesure la vitesse de variation maximale de l'intensité à la position (x_0, y_0) , sa direction est celle de la plus grande augmentation d'intensité.

La méthode commune utilisée pour produire le contour de l'équation 3.17 consiste à

réaliser un seuillage ensuite un amaigrissement. Dans l'étape de seuillage le gradient est comparé à une valeur de seuil prédéfinie T , chaque point qui satisfait cette condition est un point sélectionné, l'équation 3.18 décrit la condition de sélection.

$$|\nabla f_c(x, y)| \geq T \quad (3.18)$$

La deuxième étape consiste à amaigrir cet ensemble de points, pour atteindre le contour final. L'amaigrissement du contour peut être réalisé par un certain nombre de méthodes, cela dépend de l'application, l'amaigrissement par la suppression des faux maximum est en général le meilleur choix.

Opérateur gradient discret

Dans l'espace continu, l'image $f_c(x, y)$ est représentée par x l'axe horizontal et y l'axe vertical, dans l'espace discret, on utilise $f(n_1, n_2)$ avec n_1 décrit la position horizontale et n_2 la position verticale. Dans le cas de la détection de contour, le gradient continu est approximé par une forme discrète, l'approximation prend la forme d'une paire de filtres orthogonaux $h_1(n_1, n_2)$ et $h_2(n_1, n_2)$, ces filtres subissent une convolution séparée avec l'image, cette convolution est une forme d'estimation du gradient, l'équation 3.19 décrit le modèle mathématique du gradient discret :

$$\begin{aligned} \nabla f(n_1, n_2) &= f_1(n_1, n_2)i_{(n_1)} + f_2(n_1, n_2)i_{(n_2)} \\ f_1(n_1, n_2) &= f(n_1, n_2) * h_1(n_1, n_2) \\ f_2(n_1, n_2) &= f(n_1, n_2) * h_2(n_1, n_2) \end{aligned} \quad (3.19)$$

Deux filtres sont nécessaires puisque le gradient requière le calcul d'une paire orthogonale de dérivations directionnelles. La magnitude du gradient et l'estimation de la direction sont calculées selon l'équation 3.20 :

$$\begin{aligned} |\nabla f(n_1, n_2)| &= \sqrt{(f_1(n_1, n_2))^2 + f_2(n_1, n_2)^2} \\ \nabla f(\widehat{n_1}, n_2) &= \tan^{(-1)}((f_2(n_1, n_2))/(f_1(n_1, n_2))) \end{aligned} \quad (3.20)$$

Il y a plusieurs types de filtres dérivatifs utilisés dans l'estimation du gradient.

- Première différence : $f(n) - f(n - 1)$
- Différence centrale : $(f(n + 1) - f(n - 1))$

Le filtre de convolution 1D prend la forme de l'expression suivante :

- **Première différence** : $h(n) = \delta(n) - \delta(n - 1) = [1 \quad -1]$
- **Différence centrale** : $h(n) = \delta(n + 1) - \delta(n - 1) = [1 \quad 0 \quad -1]$

Le filtre se présente comme une corrélation, l'effet inverse sera omis et on écrit $h(n)$

au lieu de $h(-n)$, les filtres s'écrivent comme suit :

Première différence $h(n) = [-1 \ 1]$

Différence centrale $h(n) = [-1 \ 0 \ 1]$

Si on étend cette équation au cas à deux dimensions, cette approximation dérivative peut être exprimée comme suit, les filtre $h_1(n_1, n_2)$, $h_2(n_1, n_2)$ sont présentés dans les deux masques de corrélation suivants :

Première différence :

$$h_1(n_1, n_2) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ -1 & 1 \end{bmatrix} \quad h_2(n_1, n_2) = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ -1 & 0 \end{bmatrix}$$

Différence centrale :

$$h_1(n_1, n_2) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad h_2(n_1, n_2) = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \end{bmatrix}$$

$h_1(n_1, n_2)$ répond au contour vertical, alors que $h_2(n_1, n_2)$ répond au contour horizontal. En réalisant une rotation du filtre de différence de $\pi/4$, on produit le masque de corrélation nommé l'opérateur de Robert [5] :

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix}$$

Les paramètres de l'opérateur de robert peuvent détecter le contour diagonal, plus efficacement que le contour horizontal ou le vertical.

Soit le détecteur de contour suivant, l'opérateur contour suit l'équation 3.21, il se base sur la différence centrale dans la direction verticale, avec un lissage orthogonale (filtrage), ce noyau combine l'effet de lissage en utilisant un filtre moyen ainsi que l'effet du gradient :

$$\begin{aligned} h_1(n_1, n_2) &= h_a(n_1) * h_b(n_2) \\ h_a(n_1) &= [1 \ 1 \ 1] \\ h_b(n_2) &= [-1 \ 0 \ 1] \end{aligned} \tag{3.21}$$

Comme h_a est une fonction de n_1 et h_b et dépend uniquement de n_2 , on peut simplement les multiplier comme un produit matriciel et former un filtre dérivatif avec un

lisseur incorporé, l'équation suivante décrit le noyau du filtre.

$$\begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Si on applique cette méthode au cas orthogonal, on obtient l'opérateur de Prewitt :

$$\begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & -1 \end{bmatrix}$$

L'opérateur de Prewitt accomplit simultanément la différentiation sur une direction, en utilisant la différence centrale et la réduction de bruit dans l'axe orthogonal, en utilisant une moyenne locale.

En général, la caractéristique du lissage peut être ajustée en choisissant un noyau de filtre passe bas au lieu de celui de Prewitt, on définit l'opérateur de Sobel, l'un des plus utilisés comme détecteur de contour.

$$\begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -2 & 0 & 2 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & -2 & -1 \end{bmatrix}$$

L'opérateur de Sobel est en général un meilleur choix par rapport à Prewitt, puisque le filtre passe bas produit par le noyau $[1 \ 2 \ 1]$ donne un meilleur lissage que celui d'une simple moyenne $[1 \ 1 \ 1]$. L'opérateur de Prwitt est moins sensible au contour diagonal, que au contour vertical ou l'horizontal, le contraire est vrai pour celui de Sobel. Une autre version est l'opérateur de Frei-chen :

$$\begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -\sqrt{2} & 0 & \sqrt{2} \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & \sqrt{2} & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & -\sqrt{2} & -1 \end{bmatrix}$$

3.5.2 Méthode basé sur le Laplacien

Le Laplacien continu

Il est défini comme la dérivé seconde du signal intensité. Les maximums de cette fonction sont caractérisés par le passage par zéro de la fonction $\nabla^2 f_c(x, y)$, ces points correspondent aux contours de $f_c(x, y)$, la détection de contour basée sur le Laplacien a la propriété de produire des contours d'intensité nulle, l'équation 3.22 décrit le modèle

mathématique de l'opérateur de Laplace.

$$\begin{aligned}\nabla^2 f_c(x, y) &= \nabla \cdot \nabla f_c(x, y) \\ &= \frac{\partial^2 f_c(x, y)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f_c(x, y)}{\partial y^2}\end{aligned}\quad (3.22)$$

Le Laplacien continu est isotrope, il ne favorise aucune direction de contour. Un détecteur de contour basé sur le passage par zéro du Laplacien continu, produit des contours fermés sur l'image $f(x, y)$, avec certaines contraintes sur le lissage.

Les contours sont fermés parce que la largeur du contour n'est pas prise en considération, donc la plus petite variation d'intensité produit un passage par zéro, en effet les passages par zéro définissent les frontières des régions avec des intensités proches dans l'image d'origine,

Le passage par zéro lors de la dérivation seconde se produit dans des maximas locaux du gradient de magnitude, quelques minimas de la magnitude du gradient donnent naissance à des contours fantômes, qui peuvent être éliminés par un seuillage de la largeur du contour.

Le bruit est un problème pour le détecteur de contour basé sur le Laplacien, l'action de la dérivée seconde fait que le Laplacien devient plus sensible au bruit que la dérivée première, le bruit produit beaucoup de faux contours parce qu'il introduit une variation dans l'intensité des régions constantes, le bruit altère la position des passages par zéro.

Le problème du bruit qui introduit des faux contours peut être résolu en appliquant un autre test aux points de passage par zéro, il n'y a que les points qui satisfont ces critères qui sont considérés comme des points du contour.

Laplacien discret

Il est important de construire un filtre pour servir comme un Laplacien quand on l'applique sur une image discrète, il faut se rappeler que le gradient qui est un vecteur requière une paire de filtre orthogonaux, l'opérateur de Laplace est un scalaire, un seul filtre $h(n_1, n_2)$ est suffisant pour réaliser un Laplacien. L'estimateur de Laplace pour une image $f(n_1, n_2)$ suit l'équation 3.23 :

$$\nabla^2 f(n_1, n_2) = f(n_1, n_2) * h(n_1, n_2) \quad (3.23)$$

L'opérateur de Laplace le plus simple est dérivé comme suit, en premier, il faut réaliser une approximation de la dérivation en x, le noyau de la première différence suit l'équation 3.24 :

$$\frac{\partial f_c(x, y)}{\partial x} \rightarrow f_x(n_1, n_2) = f(n_1 + 1, n_2) - f(n_1, n_2) \quad (3.24)$$

La dérivée seconde en x est construite en appliquant la première différence sur la fonction dérivée première, l'équation 3.25 décrit cette opération.

$$\frac{\partial^2 f_c(x, y)}{\partial x^2} \rightarrow f_{xx}(n_1, n_2) = f_x(n_1, n_2) - f_x(n_1 - 1, n_2) \quad (3.25)$$

En combinant, les deux approximations on obtient la dérivée seconde en fonction de $f_x(n_1, n_2)$. En procédant de la même manière, on obtient la réponse pour l'axe y, l'équation 3.26 donne l'approximation du Laplacien discret.

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f_c(x, y)}{\partial x^2} &\rightarrow f_{xx}(n_1, n_2) = f(n_1 + 1, n_2) - 2f(n_1, n_2) + f(n_1 - 1, n_2) = \begin{bmatrix} 1 & -2 & 1 \end{bmatrix} \\ \frac{\partial^2 f_c(x, y)}{\partial y^2} &\rightarrow f_{yy}(n_1, n_2) = f(n_1, n_2 + 1) - 2f(n_1, n_2) + f(n_1, n_2 - 1) = \begin{bmatrix} 1 \\ -2 \\ 1 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (3.26)$$

En combinant les deux solutions on obtient le filtre $h(n_1, n_2)$, c'est le noyau de l'estimateur du Laplacien, l'équation 3.27 décrit le modèle mathématique de ce noyau.

$$\begin{aligned} \nabla^2 f_c(n_1, n_2) &\rightarrow \nabla^2 f(n_1, n_2) \\ &= f_{xx}(n_1, n_2) + f_{yy}(n_1, n_2) \\ &= f(n_1 + 1, n_2) + f(n_1 - 1, n_2) \\ &\quad + f(n_1, n_2 + 1) + f(n_1, n_2 - 1) \\ &\quad - 4f(n_1, n_2) \end{aligned} \quad (3.27)$$

Si on convertit ce modèle mathématique, on obtient la forme matricielle du noyau de l'opérateur de Laplace, la matrice suivante décrit la fonction noyau.

$$\begin{bmatrix} 1 & -2 & 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ -2 \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & -4 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

Soit les deux noyaux suivants qui illustrent d'autres implémentations du Laplacien discret.

$$\begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & -8 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1 & 2 & -1 \\ 2 & -4 & 2 \\ -1 & 2 & -1 \end{bmatrix}$$

En général, un Laplacien discret avec lissage peut être facilement construit en échantillonnant une fonction de lissage continue, comme le Laplacien de gauss, qui utilise le filtre gaussien comme lisseur.

3.6 Segmentation d'images

La segmentation est une opération de traitement d'images qui vise à séparer une image en régions dont les pixels présentent des caractéristiques semblables[14]. La segmentation se divise en 2 approches, la première fondée sur la recherche de discontinuités locales (détection de contour), la seconde cherchant à détecter des zones de l'image présentant des caractéristiques d'homogénéité (extraction de régions). Ces 2 approches sont duales en ce sens qu'une région définit une ligne par son contour et qu'un contour fermé définit une région.

3.6.1 Segmentation en utilisant les critères d'homogénéité

Le critère qui définit l'homogénéité est un point déterminant des performances de la segmentation. Les principaux critères utilisés sont : Le niveau de gris ou la couleur pour les images couleur, la texture, le mouvement. Il existe principalement trois approches de la segmentation en régions. Celles-ci sont indépendantes du critère choisi et peuvent se décomposer comme suit :

- Méthodes par séparation ;
- Méthodes par fusion ;
- Méthodes par séparation/fusion.

Méthode globale ou par séparation

Le principe de cette méthode consiste à tester la validité du critère de manière globale sur une large zone de l'image. Ce principe exploite la notion de coupure. Si le critère est validé, l'algorithme s'arrête. Sinon, on décompose la zone considérée en zones plus petites et on réapplique la méthode jusqu'à obtention d'une zone qui valide le critère. Ceci se traduit en pratique par une division de l'image originale en quatre, puis une division de ces zones en quatre tant que le critère n'est pas vérifié. Cet algorithme produit un arbre appelé Quad-Tree qui donne une structure hiérarchisée des régions qui répondent au critère. Une région qui répond au critère forme un nœud terminal ou feuille de l'arbre, sinon elle forme un nœud d'où partent quatre branches correspondant aux quatre zones sur lesquelles on réapplique l'algorithme.

Méthodes locales ou par fusion (Merge)

L'idée de la méthode par fusion consiste à exploiter l'image à partir de petites régions et à faire croître celles-ci. Ces méthodes suivent donc le principe inverse de la séparation. La règle de fusion de deux régions est celle-ci : Les deux régions répondent de manière

similaire au critère (par exemple les deux régions ont des niveaux de gris similaires). Les deux régions doivent être adjacentes.

Méthodes par séparation-fusion (Split and Merge)

Les deux premières méthodes présentent chacune des caractéristiques complémentaires, c'est pourquoi on a défini une méthode les combinant appelée division-fusion.

3.6.2 Segmentation par seuillage

La segmentation par seuillage consiste à comparer l'attribut de chaque point de l'image à un ou plusieurs seuils en vue d'attribuer le point de l'image considéré à une certaine classe, cette méthode présente une grande importance et elle est très utilisée dans notre travail.

3.6.3 Segmentation par étiquetage en composantes connexes

L'étiquetage en composantes connexes d'une image attribue à tous les pixels d'une composante connexe (région, objet) une même étiquette. Cette méthode détecte les adjacences entre pixels et définit l'étiquette du point courant en fonction de celles des points voisins. On dit que deux étiquettes sont voisines si les régions correspondantes ont une frontière commune. Ce processus est répété jusqu'à ce que tous les pixels de l'image soient étiquetés. cette méthode est le cœur du système développé, elle utilise la version binaire de l'image pour détecter tous les objets présents dans l'image, l'algorithme sera développé dans le dernier chapitre.

3.6.4 Segmentation par croissance de régions

Les algorithmes de croissance de régions parcourent l'image à partir de regroupements initiaux de pixels, appelés germes. Puis, par propagation itérative, ils ajoutent aux pixels déjà regroupés certains des pixels voisins. Cet ajout ne peut se faire qu'à condition que les pixels déjà regroupés satisfont un ou plusieurs critères de similarité vis-à-vis de la région en cours de constitution.

En conclusion, la segmentation est une étape primordiale dans notre travail, elle permet d'identifier les objets présents dans l'image, même si parfois, elle est regroupée avec d'autres notions comme le filtrage morphologique, elle est l'outil principal d'extraction des chromosomes.

3.7 Squelettisation

Cette opération est une étape essentielle de la reconnaissance de forme. Elle a pour but de décrire chaque objet par un ensemble de lignes infiniment fines (analogues à une ossature de l'objet), réduisant sensiblement le volume d'information à manipuler. Le squelette est généralement défini comme étant l'ensemble des lignes médianes, c'est-à-dire l'ensemble des points équidistants de deux points de la frontière. [11,12,13,14,15]

Les deux principales familles de squelettisation sont :

- Calcul de la distance à la frontière : le squelette est l'ensemble des points qui sont des maxima locaux (ligne de crêtes).
- Amincissement : l'objet est assimilé à un oignon épluché couche par couche de façon itérative, ou à une prairie sur le pourtour de laquelle on allume un feu ; le squelette est le point de rencontre des fronts de feu.

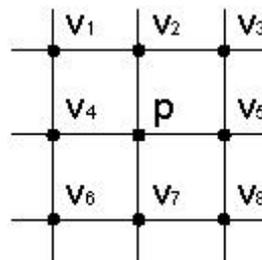
Nous avons étudié trois algorithmes de squelettisation, ils sont présentés ci-dessous .

3.7.1 Algorithme de Marthon

Cet algorithme est également un algorithme de suppression de points : Soit le point M considéré de coordonnées (x, y) . Soit l'ensemble $Mi(x_i, y_i)$ de ses points voisins en n-connexité, la conservation ou non du point M lors de la squelettisation dépend des deux valeurs X et Y définies comme suit (3.28, 3.29) :

$$X = (x_1 - x) + (x_2 - x) + \dots + (x_n - x) \quad (3.28)$$

$$Y = (y_1 - y) + (y_2 - y) + \dots + (y_n - y) \quad (3.29)$$



Si un point est intérieur à l'objet alors $|X| + |Y|$ est petit. Si le point est au bord de l'objet alors $|X| + |Y|$ est grand. En conséquence

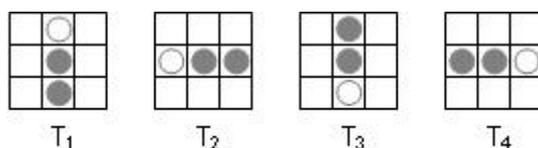
- Si $|X| + |Y| = 4$, alors le point M est supprimé.

- Si $|X| + |Y| \leq 2$, alors le point M est conservé.
- Si $|X| + |Y| = 3$, alors le point M est conservé ou supprimé suivant le nombre de ses voisins.

Cette méthode est le noyau de la squelettisation qui est utilisé dans notre application, le squelette obtenu ne présente pas des points d'embranchement, donc un squelette sous forme d'une seule ligne unie aux limites du squelette, l'implémentation du squelette de Marthon sera développée dans le dernier chapitre.

3.7.2 Algorithme de Stentiford

Cet algorithme utilise un ensemble de matrices 3×3 pour balayer l'image. La Figure représente ces quatre modèles.



L'algorithme de Stentiford peut être exposé comme suit :

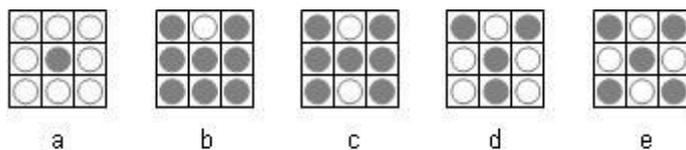
Localiser un pixel de coordonnées (i, j) qui correspond au modèle T1. Avec ce modèle, tous les pixels du haut de l'image seront retranchés, de gauche à droite et de haut en bas. Si le pixel central n'est pas un point final et s'il a un nombre de connectivité égal à 1, alors le marquer pour suppression.

Pixel point final : un pixel est considéré comme point final s'il n'est connecté qu'à un seul pixel. Cela dit, si un pixel noir n'a qu'un seul voisin noir sur ses huit possibles voisins. Nombre de connectivité : c'est une mesure du nombre d'objets reliés à un pixel particulier, ce nombre est calculé suivant l'équation 3.30.

$$C_n = \sum_k N_k - (N_k N_{k+1} N_{k+2}) \tag{3.30}$$

Où N_k est la couleur des huit voisins du pixel analysé. N_0 est le pixel central. N_1 est la valeur de la couleur du pixel à la droite du central, le reste est numéroté dans le sens des aiguilles d'une montre autour du centre. $S = \{1, 3, 5, 7\}$

La Figure illustre le nombre de connectivité.



- a) Nombre de connectivité = 1 ;
- b) Nombre de connectivité = 1, le pixel central peut être ôté sans affecter la connectivité entre gauche et droite ;
- c) Nombre de connectivité = 2, la suppression du pixel central déconnectera les deux côtés ;
- d) Nombre de connectivité = 3 ;
- e) Nombre de connectivité = 4.

3. Répéter les étapes 1 et 2 pour tous les pixels correspondant à T1.

4 .Répéter les étapes 1 à 3 pour le reste des modèles : T2, T3 et T4.

T2 correspondra aux pixels du côté gauche de l'objet, mouvant de bas en haut et de gauche à droite. T3 sélectionnera les pixels du bas de l'image mouvant de droite à gauche et de bas en haut. T4 localise les pixels du côté droit de l'objet, mouvant de haut en bas et de droite à gauche.

5. Changer en blanc la couleur des pixels marqués pour suppression.

3.7.3 Algorithme de Zhang-Suen

Cet Algorithme est rapide et simple à implémenter. Il est constitué de deux sub-itérations. Dans la première, un pixel $p(i, j - 1)$ est supprimé si les conditions suivantes sont satisfaites :

- 1. Son nombre de connectivité est un.
- 2. Il a au moins deux voisins noirs et pas plus de six.
- 3. Au moins un des $p(i, j + 1)$, $p(i - 1, j)$ et $p(i, j - 1)$ sont blancs.
- 4. Au moins un des $p(i - 1, j)$, $p(i + 1, j)$ et $p(i, j - 1)$ sont blancs.

Dans la seconde sub-itération, les conditions 3 et 4 changent :

- 1. Son nombre de connectivité est un.
- 2. Il a au moins deux voisins noirs et pas plus de six.
- 3. Au moins un des $p(i - 1, j)$, $p(i, j + 1)$ et $p(i + 1, j)$ sont blancs.
- 4. Au moins un des $p(i, j + 1)$, $p(i + 1, j)$ et $p(i, j - 1)$ sont blancs.

A la fin, les pixels qui satisfont les conditions seront ôtés. Si à la fin de chaque sub-itération il n'y a pas de pixel à supprimer, alors l'algorithme s'arrête.

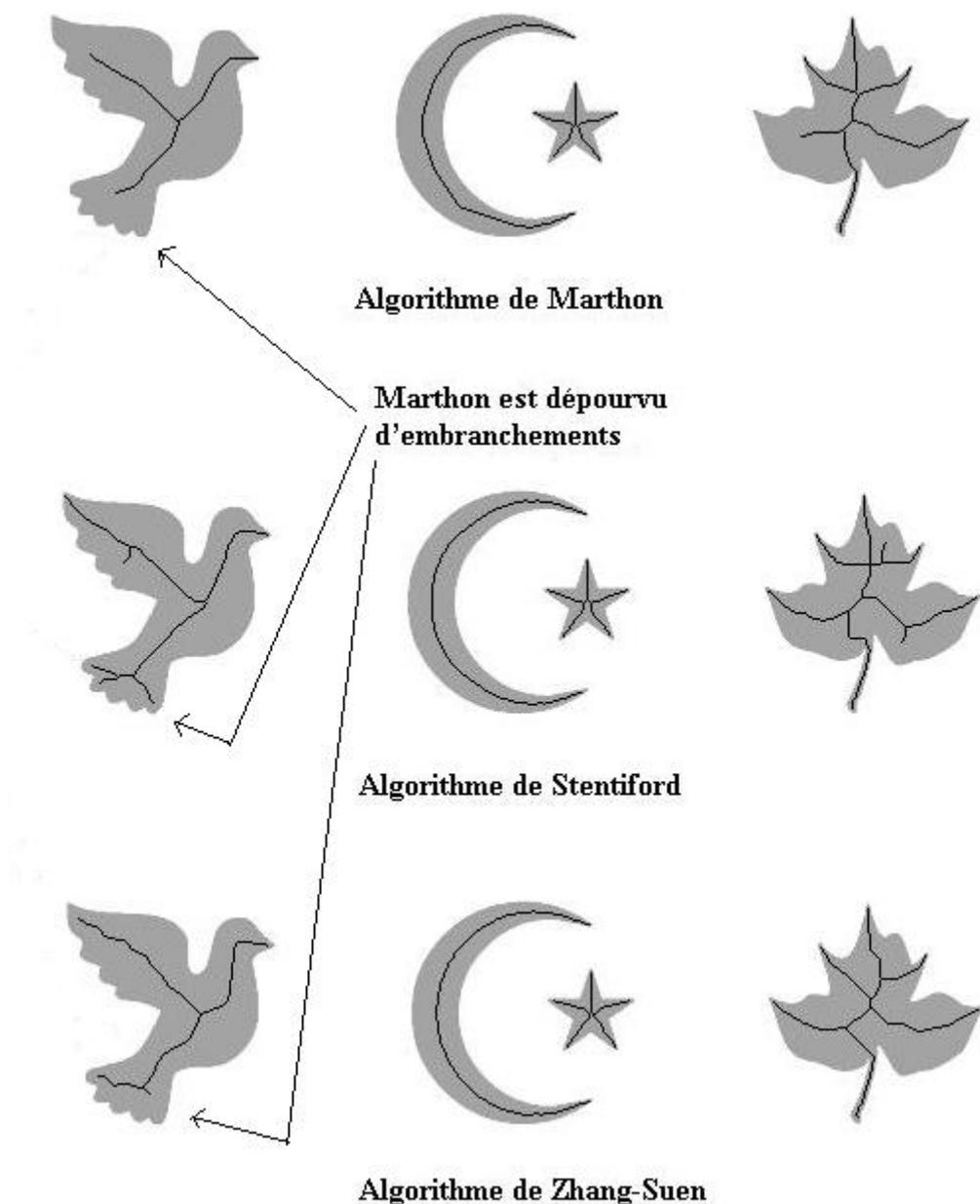


FIGURE 3.2 – L'implémentation de l'algorithme de Marthon, Stentiford et de Zhang-Suen

La figure 3.2 décrit la simulation des trois algorithmes de squelettisation, on remarque que l'algorithme de marthon ne présente aucun embranchement, ce qui est nécessaire pour avoir un squelette uni aux extrémités, sachant que c'est d'une grande importance pour l'extraction correcte des paramètres de l'objet.

3.8 Conclusion

Le domaine du traitement d'images est d'une importance capitale dans un très grand nombre d'applications médicales, il permet de quantifier les paramètres morphologiques des objets à l'intérieur de l'image.

Dans le cas d'une image de métaphase, on trouve un très grand nombre d'objets (chromosomes) à l'intérieur de l'image, pour pouvoir les extraire correctement, on doit utiliser les différents algorithmes traités dans ce chapitre.

Pour améliorer la qualité de l'image et augmenter l'homogénéité des objets à l'intérieur de l'image, il faut appliquer les différentes méthodes de filtrage et de réduction du bruit. Dans ce chapitre on a mentionné un certain nombre de ces méthodes (filtrage linéaire, filtrage non linéaire), mais il existe un très grand nombre d'autres algorithmes dans la littérature.

Un fois l'image améliorée, on utilise les algorithmes de filtrage morphologique pour distinguer au niveau binaire entre objets (chromosomes), ensuite, on applique la segmentation pour extraire chaque chromosome de l'image de métaphase.

Les algorithmes de squelettisation sont utilisés pour extraire les caractéristiques concernant le chromosome, comme la taille, la courbure, ainsi que d'autres paramètres.

4 Réseaux de Neurones

4.1 Introduction

La théorie des réseaux neuronaux est une approche s'appliquant principalement au monde de l'intelligence artificielle, venue renforcer celle-ci dans certains domaines particuliers tels que l'analyse des images et de la parole, la classification, et la compréhension du langage naturel. Dans le courant de cette partie, nous aborderons la structure, le fonctionnement et l'apprentissage des réseaux de neurone, pour cela, un éclaircissement de quelques notions biologiques relatives aux neurones est essentiel. Mais en premier lieu, nous présenterons un aperçu d'ensemble de la chronologie de l'évolution de ces réseaux. [16,17,11]

4.2 Chronologie

- 1943 : J. Mc Culloch et W. Pitts laissent leurs noms à une modélisation du neurone biologique (un neurone au comportement binaire). Ce sont les premiers à montrer que des réseaux de neurones formels simples peuvent réaliser des fonctions logiques, arithmétiques et symboliques complexes (tout au moins au niveau théorique).

- 1957 : F. Rosenblatt développe le modèle du Perceptron. Il construit le premier neuro-ordinateur basé sur ce modèle et l'applique au domaine de la reconnaissance de formes. Notons qu'à cette époque les moyens mis à sa disposition étaient limités et c'est une prouesse technologique que de réussir à faire fonctionner correctement cette machine plus de quelques minutes.

- 1960 : B. Widrow, un automaticien, développe le modèle Adaline (Adaptative Linear Element). Dans sa structure, le modèle ressemble au Perceptron, cependant la loi d'apprentissage est différente. Celle-ci est à l'origine de l'algorithme de rétro-propagation du gradient très utilisé aujourd'hui avec les Perceptrons multicouches.

- 1967-1982 : Toutes les recherches ne sont, bien sûr, pas interrompues. Elles se poursuivent, mais déguisées, sous le couvert de divers domaines comme : le traitement adaptatif du signal, la reconnaissance de formes, la modélisation en neurobiologie, etc. De grands noms travaillent durant cette période tels : S. Grossberg, T. Kohonen,

- 1982 : J. J. Hopfield est un physicien reconnu à qui l'on doit le renouveau d'intérêt pour les réseaux de neurones artificiels. Alors que les auteurs s'acharnent jusqu'alors à proposer une structure et une loi d'apprentissage, puis à étudier les propriétés émergentes ; J. J. Hopfield fixe préalablement le comportement à atteindre pour son modèle et construit à partir de là, la structure et la loi d'apprentissage correspondant au résultat escompté. Ce modèle est aujourd'hui encore très utilisé pour des problèmes d'optimisation.

- 1983 : La Machine de Boltzmann est le premier modèle connu apte à traiter de manière satisfaisante les limitations recensées dans le cas du perceptron. Mais l'utilisation pratique s'avère difficile, la convergence de l'algorithme étant extrêmement longue.

- 1985 : La rétropropagation du gradient est introduite. C'est un algorithme d'apprentissage adapté aux réseaux de neurones multicouches (aussi appelés Perceptrons multicouches). Dès cette découverte, nous avons la possibilité de réaliser une fonction non linéaire d'entrée/sortie sur un réseau en décomposant cette fonction en une suite d'étapes linéairement séparables. De nos jours, les réseaux multicouches et la rétropropagation du gradient restent le modèle le plus étudié et le plus productif au niveau des applications.

4.3 Définition

Selon le DARPA Neural Network Study (1988, AFCEA International Press) :

Un réseau de neurones est un système composé de plusieurs unités de calcul simple fonctionnant en parallèle, dont la fonction est déterminée par la structure du réseau, la solidité des connexions et l'opération effectuée par les éléments ou noeuds.

Selon Zurada, J.M. (1992), Introduction To Artificial Neural Systems, Boston : PWS Publishing Company :

Les systèmes de neurones artificiels, ou réseaux de neurones, sont des systèmes physiques cellulaires qui peuvent acquérir, stocker et utiliser de la connaissance empirique (experiential knowledge selon l'auteur).

Selon Nigrin, A. (1993), Neural Networks for Pattern Recognition, Cambridge, MA : The MIT Press :

Un réseau de neurones est un circuit composé d'un nombre très important d'unités de calcul simples basées sur des neurones. Chaque élément opère seulement sur l'information locale. Chaque élément opère de façon asynchrone ; il n'y a donc pas d'horloge générale pour le système.

Selon Haykin, S. (1994), *Neural Networks : A Comprehensive Foundation*, NY : Macmillan :

Un réseau de neurones est un processeur massivement distribué en parallèle qui a une propension naturelle pour stocker de la connaissance empirique (experiential knowledge selon l'auteur) et la rendre disponible à l'usage. Il ressemble au cerveau sur deux aspects : La connaissance est acquise par le réseau au travers d'un processus d'apprentissage. Les connexions entre les neurones, connues sous le nom de poids synaptiques servent à stocker la connaissance.

4.4 Principe de fonctionnement général

Comme leur nom l'indique, les réseaux de neurones sont organisés autour d'un ensemble de cellules ou neurones. Le principe de fonctionnement est le suivant : on dispose d'une base de connaissances constituée de couples (inputs, outputs) et on veut utiliser cette base pour entraîner une mémoire informatique à raisonner en prenant comme référence cette base empirique. Un bon exemple est donné par le diagnostic médical. Des médecins disposent d'une importante base de donnée (symptômes, diagnostic). Ils vont entrer cette base de données dans un réseau qui pourra ainsi les aider à formuler un diagnostic plus fiable (cet exemple n'est pas fictif et est en application dans certains hôpitaux aux Etats-Unis).

4.5 Le modèle neurophysiologique

4.5.1 Le système nerveux

Le système nerveux peut être conçu comme un ordinateur génétiquement programmé, assurant l'intégration des informations qu'il reçoit du monde extérieur et de l'organisme lui-même pour finalement adresser aux organes effecteurs des ordres nécessaires à la vie de l'individu. C'est le moyen de communication le plus perfectionné, le plus élaboré, le plus efficace, le plus rapide, qui existe entre les diverses cellules constitutives de l'organisme. Comme un ordinateur, le système nerveux peut être divisé en trois parties : une partie réceptrice, recevant les informations (entrées), une partie émettrice envoyant des ordres (sorties) et, entre les deux, une partie intégratrice assurant le traitement des informations

et la connexion entre les entrées et les sorties.

4.5.2 Evolution

L'apprentissage est la capacité de modifier le comportement en fonction de l'expérience. La mémorisation est la capacité de conserver de telles modifications, et des informations, pendant un certain laps de temps.

Le développement de ces attributs influe sur la structure, le volume et la masse du système nerveux. En effet, l'expérience a démontré que le cerveau de rats ayant passé 4 à 10 semaines dans un environnement enrichi (cage très grande où ils ont toute une variété d'objets pour jouer) est plus lourd que celui d'animaux témoins (dans une petite cage sans objets pour jouer). Chez les rats enrichis on observe une augmentation très importante de la névroglie, un cortex plus épais et davantage de connexions nerveuses (synapses) que chez les témoins.

4.5.3 Le neurone

Le système nerveux humain se compose de 10 à 100 milliards de neurones, avec plusieurs milliers de synapses par neurone. C'est l'ensemble des connexions synaptiques qui constitue le siège de la mémoire associative et probablement de la pensée.

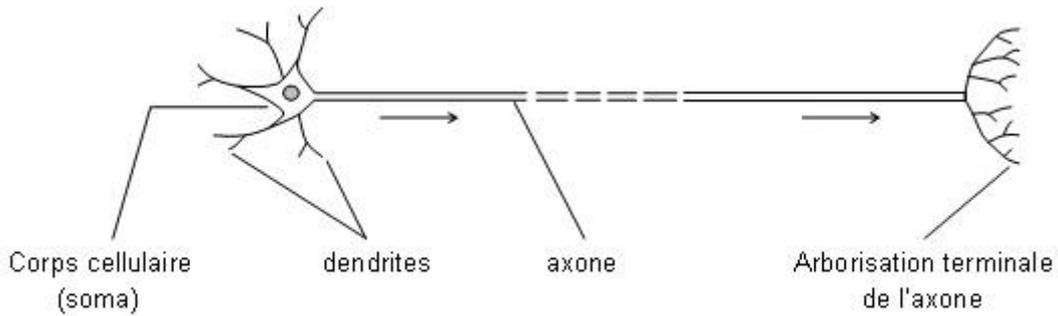
Sur un plan biologique, l'activité du neurone correspond schématiquement à une différence de potentiel électrique par rapport à son potentiel de repos. Cette différence de potentiel est provoquée par l'action d'agents chimiques chargés de transmettre l'impulsion d'autres neurones actifs.

Les connexions synaptiques sont le lieu de cette transmission. Leur aptitude à transmettre les signaux électro-chimiques entre les neurones ("efficacité synaptique") évolue au fil du temps, au gré des règles "d'apprentissage".

4.5.4 Structure du neurone

Le rôle fondamental du neurone est de recevoir, de propager et de transmettre des signaux. Pour remplir ces fonctions, les neurones sont en général très allongés : chez l'homme, une seule cellule nerveuse qui s'étend de la moelle épinière à un muscle du pied, peut mesurer un mètre. Chaque neurone est constitué d'un corps cellulaire ou soma (qui contient le noyau) et d'un certain nombre de longs et fins prolongements qui rayonnent à partir de ce corps cellulaire. Il n'y a en général qu'un long axone, qui véhicule les signaux des corps cellulaires vers des cibles éloignées, et plusieurs dendrites plus courts et ramifiés, qui s'allongent comme des antennes à partir du corps cellulaire et offrent

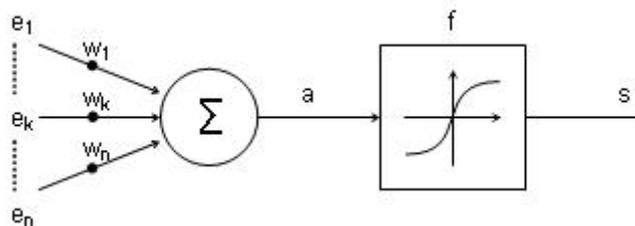
ainsi une plus grande surface de réception pour les signaux qui proviennent des axones d'autres cellules nerveuses. Les signaux sont également reçus sur le corps cellulaire lui-même. L'axone se divise habituellement à son extrémité en de nombreuses ramifications, et peut ainsi transmettre simultanément son message à de nombreuses cellules cibles. De plus, la ramification des dendrites peut être suffisante, dans certains cas, pour qu'un seul neurone reçoive jusqu'à 100 000 entrées.



4.6 Le modèle mathématique

4.6.1 Structure

Chaque neurone artificiel est un processeur élémentaire. Il reçoit un nombre variable d'entrées en provenance de neurones amonts. A chacune de ces entrées e_i est associée un poids w_i représentatif de la force de connexion. Chaque processeur élémentaire est doté d'une sortie unique, qui se ramifie ensuite pour alimenter un nombre variable de neurones avals. A chaque connexion est associée un poids.



4.6.2 Comportement

On distingue deux phases. La première est habituellement le calcul la somme pondérée des entrées, appelée activation et notée " a ", elle suit l'équation 4.1 :

$$a = \sum(w_i.e_i) \tag{4.1}$$

A partir de cette valeur, une fonction de transfert " f " calcule la valeur de l'état du neurone notée " s ", qui sera transmise aux neurones avals, l'équation 4.2 décrit cette opération .

$$s = f(a) \quad (4.2)$$

Il existe de nombreuses formes possibles pour la fonction de transfert. Les plus courantes sont présentées sur la Figure 4.1 . On remarquera qu'à la différence des neurones biologiques dont l'état est binaire, la plupart des fonctions de transfert sont continues, offrant une infinité de valeurs possibles comprises dans l'intervalle $[0, +1]$ ou $[-1, +1]$.

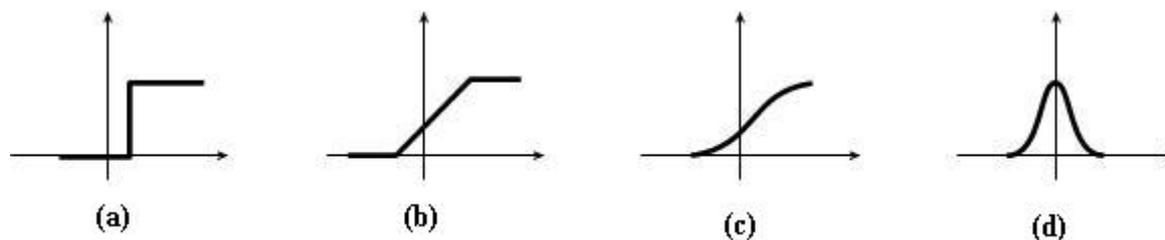


FIGURE 4.1 – Quelques fonctions de transfert couramment utilisées ,a) Fonction à seuil. b) Linéaire par morceaux c) Sigmoïde standard.d) Gaussienne.

4.6.3 Structure d'interconnexion

Les connexions entre les neurones qui composent le réseau décrivent la topologie du modèle. Elle peut être quelconque, mais le plus souvent il est possible de distinguer une certaine régularité.

Réseau multicouche : les neurones sont arrangés par couche. Il n'y a pas de connexion entre neurones d'une même couche et les connexions ne se font qu'avec les neurones des couches avales . Habituellement, chaque neurone d'une couche est connecté à tous les neurones de la couche suivante et celle-ci seulement. Ceci nous permet d'introduire la notion de sens de parcours de l'information (de l'activation) au sein d'un réseau et donc définir les concepts de neurone d'entrée, neurone de sortie.

Par extension, on appelle couche d'entrée l'ensemble des neurones d'entrée, couche de sortie l'ensemble des neurones de sortie. Les couches intermédiaires n'ayant aucun contact avec l'extérieur sont appelés couches cachées, la figure 4.2 décrit l'architecture multicouche.

Réseau à connexions locales : Il s'agit d'une structure multicouche, mais qui

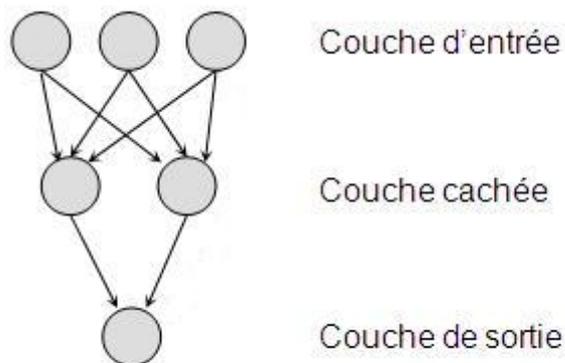


FIGURE 4.2 – Réseau multicouche

à l'image de la rétine, conserve une certaine topologie. Chaque neurone entretient des relations avec un nombre réduit et localisé de neurones de la couche avale. Les connexions sont donc moins nombreuses que dans le cas d'un réseau multicouche classique.

Réseau à connexions récurrentes : les connexions récurrentes ramènent l'information en arrière par rapport au sens de propagation défini dans un réseau multicouche. Ces connexions sont le plus souvent locales, la figure 4.3 décrit l'architecture du réseau à connexions récurrentes

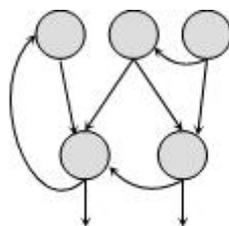


FIGURE 4.3 – Réseau à connexions récurrentes

Réseau à connexion complète : c'est la structure d'interconnexion la plus générale. Chaque neurone est connecté à tous les neurones du réseau (et à lui-même), la figure 4.4 décrit l'architecture de ce réseau.

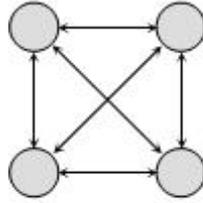


FIGURE 4.4 – Réseau à connexion complète

4.6.4 Le perceptron

Le Perceptron est composé d'un seul neurone. L'apprentissage ayant été réalisé, les poids sont fixes. Le neurone de la Figure 4.5 réalise une simple somme pondérée de ses entrées, compare une valeur de seuil, et fourni une réponse binaire en sortie. Par exemple, on peut interpréter sa décision comme classe 1 si la valeur de x est $+1$ et classe 2 si la valeur de x est -1 .

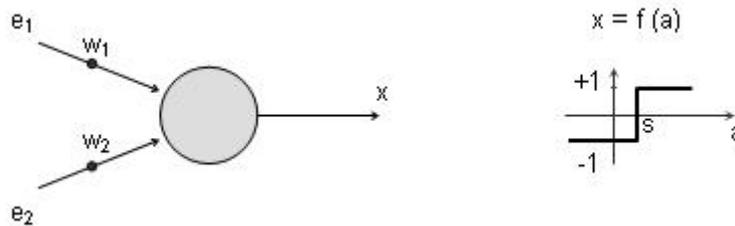


FIGURE 4.5 – Le perceptron

4.7 Apprentissage

Dans un réseau de neurones, l'information est codée par les poids liés aux connexions. L'apprentissage est réalisé par des algorithmes de calcul dont le but est d'adapter ces poids en fonction des stimuli présentés à l'entrée du réseau. Une fois l'apprentissage fini, les poids ne sont plus modifiés.

Les procédures d'apprentissage peuvent être classées en deux catégories : supervisé et non supervisé.

4.7.1 Mode supervisé

Ce mode d'apprentissage est le plus courant. Schématiquement, il consiste à évaluer les poids synaptiques minimisant l'erreur sur une "Base d'apprentissage". La base d'ap-

prentissage comprend un ensemble d'observations pour lesquelles on connaît à la fois les entrées et les sorties souhaitées pour le réseau.

4.7.2 Mode non supervisé

Ce mode d'apprentissage est moins intuitif. Il correspond aux cas où l'on ne dispose pas de base d'apprentissage, par exemple lorsqu'on ne sait pas a priori déterminer ponctuellement si une sortie est ou non valable. L'apprentissage repose alors sur un "critère interne" de conformité du comportement du réseau par rapport à des spécifications générales et non sur des observations externes.

Nous exposerons plus loin l'apprentissage des réseaux multicouches (supervisé), et des cartes auto-organisatrices (non supervisé).

4.8 Les réseaux multicouches

Les réseaux multicouches sont aujourd'hui les modèles les plus employés. Plusieurs couches de traitement leur permettent de réaliser des associations non linéaires entre l'entrée et la sortie. L'algorithme utilisé pour son apprentissage est celui de la rétropropagation du gradient, dont le principe est la minimisation d'une fonction dépendante de l'erreur.

4.8.1 Structure et fonctionnement

Le comportement collectif d'un ensemble de neurones permet l'émergence de fonctions d'ordre supérieur par rapport à la fonction élémentaire du neurone. Imaginer un tel comportement n'est pas facile, nous nous appuyons sur un exemple illustratif.

Soit un réseau multicouche composé de 361 (19 x 19), 25 et 361 neurones. Ce réseau a appris à associer à la lettre "a" présentée en entrée la même lettre en sortie. Présentons au réseau cette lettre avec quelques erreurs : un certain nombre de pixels ont été inversé (ils sont passés de blanc à noir ou inversement). L'image est composée de 19 x 19 pixels, chacun de ces pixels est associé à un neurone de la couche d'entrée. Chacun des 25 neurones de la couche cachée reçoit 361 connexions (une pour chaque neurone d'entrée) et envoie sa sortie à chacun des neurones de la couche de sortie (au nombre de 361). Dans notre exemple, la couche cachée se compose de 25 neurones, mais ce nombre, à la différence des couches d'entrée et de sortie, n'est pas impératif. Il y a donc $2 \times (361 \times 25) = 18050$ connexions dans le réseau, la figure 4.6 donne une vision de cette opération.

La première étape code l'image d'entrée sur le réseau. Il s'agit pour chaque neurone

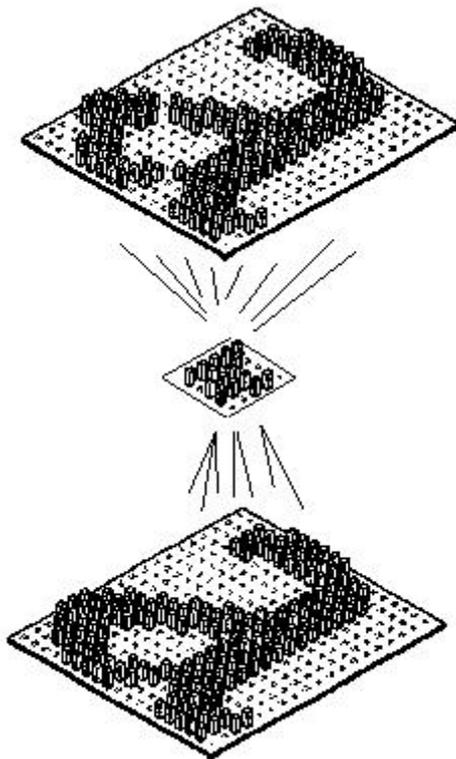


FIGURE 4.6 – Exemple de réseaux multicouches

de la couche d'entrée de fixer la valeur de son état selon la couleur du pixel correspondant. Si les neurones qui composent le réseau sont binaires, on choisit arbitrairement de coder un pixel noir par un niveau d'activation du neurone égal à 1 ; si le pixel est blanc alors le niveau d'activation du neurone est égal à 0.

La seconde étape est celle du calcul de la réponse du réseau qui se décompose en autant de sous-étapes qu'il y a de couches dans le réseau. Ainsi, chaque neurone de la couche d'entrée envoie sa valeur aux neurones de la couche cachée. Chacun des neurones de la couche cachée est en fait un Perceptron à 361 entrées. Chacun des neurones réalise la somme pondérée de ses entrées et le seuil.

Ce processus est effectué en parallèle et indépendamment pour tous les neurones de la couche cachée. Lorsque le vecteur d'activation de la couche cachée a été obtenu, le même processus est répété avec les neurones de la couche de sortie. On considère ceux-ci comme 361 Perceptrons indépendants à 25 entrées.

La dernière étape est l'interprétation du vecteur d'activation de la couche de sortie par l'expérimentateur. Dans notre cas, on réalise l'opération inverse du codage initial, à savoir associer un pixel noir à chacun des neurones de la couche de sortie dont la valeur d'activation est égale à 1, un pixel blanc dans le cas contraire.

4.8.2 Apprentissage

L'apprentissage est supervisé : on associe une configuration d'entrée à une configuration de sortie. L'algorithme de la rétropropagation est un algorithme de gradient itératif conçu pour minimiser un critère quadratique d'erreur entre la sortie obtenue d'un réseau multicouche et la sortie désirée. Cette minimisation est réalisée par une configuration des poids adéquate. L'erreur e est la différence entre la valeur désirée d pour le neurone de sortie et sa valeur calculée par propagation. Ce signal d'erreur permet de définir une fonction de coût, cette fonction suit l'équation 4.3 :

$$C(W) = M[C_l(W)] = M\left[\sum_j e_{lj}^2(W)\right] \quad (4.3)$$

Avec $e_{lj} = (d_{lj} - x_{lj})$ où, j indique un numéro d'indice pour les neurones de sortie et l indique un exemple d'apprentissage. M est l'opérateur de moyennage, c'est une estimation de la moyenne temporelle dans le cas stochastique. On réalise donc la moyenne des erreurs obtenues pour chacun des exemples de la base d'apprentissage. Cet algorithme nécessite une fonction continue, non-linéaire et différentiable comme fonction de transfert du neurone.

1. Initialisation des poids à des valeurs aléatoires de faible grandeur
2. Sélection d'un exemple d'apprentissage $(E, d)_l$ dans la base d'apprentissage
3. Présentation de la forme d'entrée E sur la couche d'entrée du réseau
4. Calcul par propagation de la sortie obtenue o
5. Si l'erreur en sortie alors pour tous les neurones i (depuis la sortie jusqu'à l'entrée)
 - Si i est un neurone de sortie alors $y_i = 2f'(a_i).(d_i - x_i)$;
 - Si i est un neurone caché (ou d'entrée) alors $y_i = f'(a_i)S_k(w_{ki}.y_k)$;
 - (k : neurones compris entre la couche actuelle et la couche de sortie)
6. Application de la procédure de gradient, elle suit l'équation 4.4. μ est un gain fixé par l'utilisateur.

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \mu.y_i.x_j \quad (4.4)$$

7. Tant que l'erreur est trop importante, retour à l'étape 2.

L'algorithme de la rétropropagation du gradient, bien que très simple à implanter, nécessite un certain savoir-faire pour une utilisation efficace. En effet, la convergence de l'algorithme n'est pas prouvée et de multiples variables sont à ajuster précisément en fonction du problème traité. Parmi ces variables à fixer, citons par exemple : les paramètres apparaissant dans les différentes équations (gain de la procédure de gradient μ , pente de la fonction sigmoïde \dot{O} , ..), la sélection des exemples pour l'apprentissage et le test, l'ordre

de présentation et les distributions relatives des exemples dans la base d'apprentissage, le choix du codage des informations en entrée et en sortie, la structure du réseau (présence éventuelle de connexions directes de la couche d'entrée sur la couche de sortie pour traiter à ce niveau la partie linéaire du problème, limitation pratique du nombre de couches, taille de la couche cachée), la configuration initiale des poids, le nombre d'itérations d'apprentissage, ...

4.9 Le réseau de Kohonen

Le réseau de Kohonen est composé de deux couches ; la première constitue l'entrée du réseau et la seconde est la sortie. Le réseau réalise une liaison entre une entrée à I composantes et un ensemble de J sorties par l'intermédiaire de $I \times J$ coefficients aussi appelés poids, la figure 4.7 décrit ce mode de fonctionnement. [14]

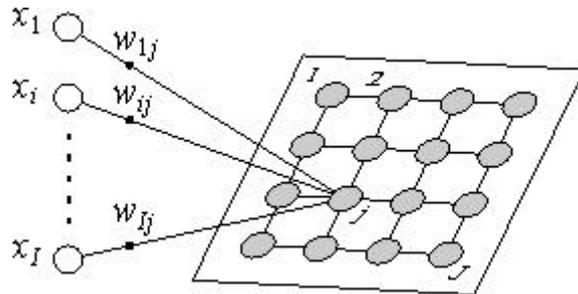


FIGURE 4.7 – Réseau de Kohonen

L'espace d'entrée E est de dimension I , une entrée étant un vecteur $X = (x_1, x_2, \dots, x_I)_t$. Chaque composante x_i est reliée aux J nœuds de sortie, ou neurones, par J coefficients w_{ij} . Chaque sortie j peut être donc considérée comme porteuse d'un vecteur image, l'équation 4.5 décrit cette propriété.

$$W_j = (W_{1j}, W_{2j}, \dots, W_{Ij})_t \quad (4.5)$$

La carte topologique de Kohonen (Self-Organizing Map) impose une structuration spéciale à ses neurones. Cette structuration lie les neurones et les contraint à respecter une certaine topologie lors de l'apprentissage. Ainsi, des données proches dans l'espace d'entrée ont des représentations proches dans la carte topologique de Kohonen.

4.9.1 Algorithme d'évolution de la mémoire de Kohonen

L'algorithme d'évolution d'auto-organisation de la mémoire de Kohonen peut se présenter ainsi :

- Initialisation des poids : initialiser (itération 0) les poids W_j^0 à de petites valeurs aléatoires, $j \in [1, J]$.
- Présentation des données : présenter une donnée en entrée à l'itération n courante, $X^n = (x_1^n, \dots, x_I^n)$ et calculer sa distance à chacun des vecteurs $W_j^n, j \in [1, J]$.
- Sélection du nœud gagnant : sélectionner le nœud j^* le plus proche de l'entrée en calculant les distances d suivant l'équation 4.6 :

$$d_j^2 = \sum_{i=1}^I (x_i(t) - W_{ij}(t))^2 \quad (4.6)$$

- Mise à jour : mettre à jour les poids, selon la formule 4.7 :

$$W_{ij}^{n+1} = W_{ij}^n + \varepsilon_n h_n^{j,j^*} (x_i^n - W_{ij}^n) \text{ sachant que } i \in [1, I], j \in [1, J] \quad (4.7)$$

- La formule 4.7 dépend de la mise à jour des paramètres de l'équation 4.8 :

$$\varepsilon_n = \varepsilon_i \left(\frac{\varepsilon_f}{\varepsilon_i} \right)^{\frac{n}{n_{max}}}, \quad h_n^{j,j^*} = \exp \left(-\frac{\|j-j^*\|^2}{2\sigma_n^2} \right), \quad \sigma_n = \sigma_i \left(\frac{\sigma_f}{\sigma_i} \right)^{\frac{n}{n_{max}}} \quad (4.8)$$

Dans ces expressions :

- W_{ij}^n représente le poids entre l'entrée i et la sortie j , à l'itération n .
- Le nœud j^* est celui qui, à l'itération n , est le plus proche de l'entrée $X^n = (x_1^n, \dots, x_I^n)_t$
- La fonction h_n^{j,j^*} définit l'influence du point j^* sur le point j ; elle décroît avec la distance entre les positions j et j^* de ces nœuds dans la grille de sortie. La grille que nous avons utilisée est de forme carrée.
- ε_n est un facteur affectant l'amplitude des changements apportés aux poids à l'itération n .
- Les paramètres initiaux ε_i σ_i et , et finaux ε_f σ_f doivent être fixés de manière à ce que le système converge, ce qui comprend en fait deux phases :
 1. Ordonnancement des poids W_{ij} .
 2. Convergence des vecteurs poids vers leur valeur finale.

Pendant la phase d'entraînement, un vecteur $X = (x_1, \dots, x_I)_t$ est présenté aux J nœuds de la mémoire contenant les vecteurs $W_j = (w_{1j}, \dots, w_{Ij})_t$ initialisés à des valeurs aléatoires. Les vecteurs des poids de la mémoire sont tous mis à jours selon la relation précédente. La mise à jour des voisins dépend de la fonction d'étendue $h_n^{j,j*}$.

Le résultat obtenu après la phase d'entraînement est une mémoire contenant un ensemble de vecteurs de poids $W_j = (w_{1j}, \dots, w_{Ij})_t$ affectés aux nœud j , $j \in [1, J]$

Pendant la phase de classification, on présente un vecteur inconnu $X = (x_1, \dots, x_I)_t$ et on détermine le nœud le plus proche en terme de distance. Le vecteur X portera l'étiquette de la classe du nœud gagnant.

4.10 Conclusion

Les réseaux de neurones présentent une importance capitale pour la classification des objets, ils sont utilisés dans un très grand nombre d'applications, comme la reconnaissance de signature, de l'écriture, du visage.

Le présente travail rentre dans le cadre de la classification morphologique des chromosomes, chaque paire de chromosome est considérée comme un objet avec une signature morphologique propre, en se basant sur ce concept, on doit appliquer le réseau de neurones le plus approprié, qui permet de classer chaque chromosome dans une des 24 classes existantes.

On a conclu que la réalisation de cette tâche nécessite la mémorisation de chaque classe, de ce fait, notre choix s'est orienté vers le réseau de Kohonen, qui présente la capacité de mémorisation de la signature propre de chaque objet, sous forme de coefficients.

Dans ce chapitre, on a vu que l'implémentation du réseau de kohonen passe par deux étapes, la première est l'apprentissage, le résultat de cette étape est l'obtention d'une matrice (mémoire) qui contient les caractéristiques morphologiques de chaque paire de chromosomes.

L'étape de classification utilise cette matrice pour calculer la distance euclidienne entre le chromosome en entrée et les différentes classes, puis affecter le chromosome à la classe gagnante.

5 Étude morphologique du génome humain

L'étude morphologique des gènes se base sur des images métaphasiques , dans la première partie de ce chapitre, on traite six images de métaphase, avec une complexité croissante, l'objectif premier est l'extraction de ces chromosomes, puis leur classement selon leurs morphologies, pour aboutir à un caryotype. [11,12,13,14,15]

Le premier cas traité est une image de métaphase d'un homme normal, cette image (voir figure 5.1) est exploitable directement pour le traitement, tous les chromosomes sont dégagés, il n'y a ni chevauchement, ni empaquetage, cette image est de bonne qualité et elle ne nécessite pas des traitements spécifiques.

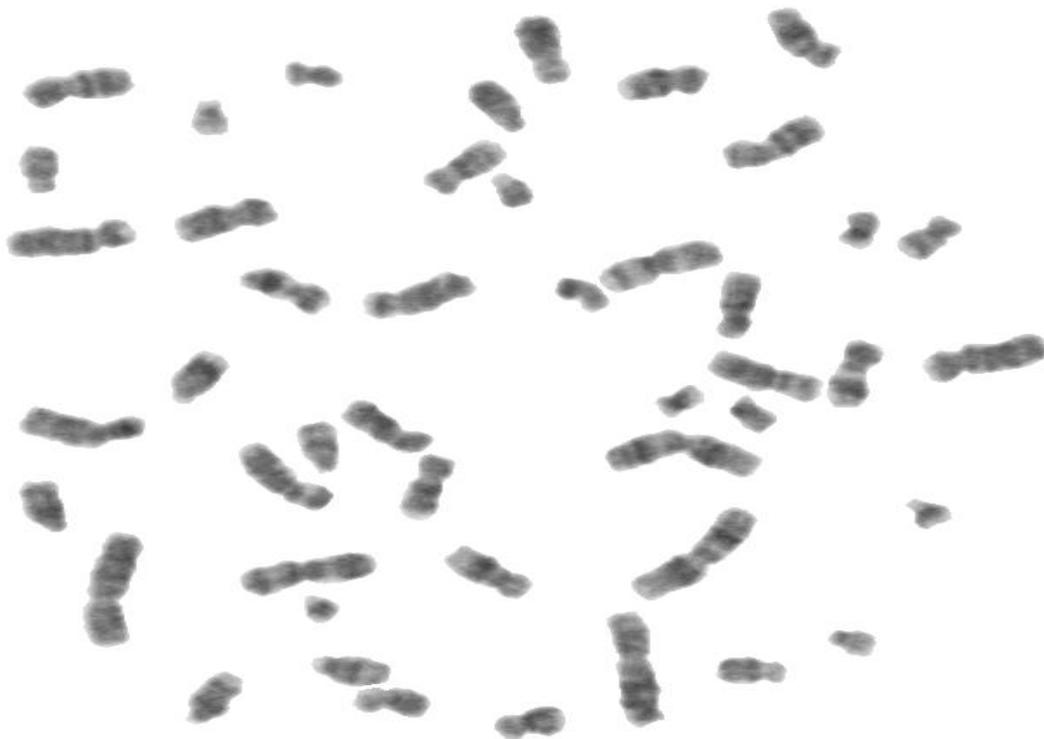


FIGURE 5.1 – Premier cas de figure : Homme normal, le nombre total de chromosomes est égal à 46

Le deuxième cas traité est une image de métaphase d'une femme atteinte d'une trisomie 21, cette image (voir figure 5.2) ne présente ni chevauchement ni empaquetage entre chromosomes, la seule différence avec un caryotype normal est le nombre de chromosomes (47), on a une anomalie de nombre.



FIGURE 5.2 – Deuxième cas de figure : femme atteinte d'une trisomie 21, le nombre total de chromosomes est égal à 47

Le troisième cas traité est une image (voir figure 5.3) de métaphase d'un homme atteint d'une anomalie de structure (chromosome 9). sur cette image, on n'a ni chevauchement ni empaquetage, la seule problématique est l'impossibilité de détecter automatiquement les anomalies de structure.

Le quatrième cas traité est une image (voir figure 5.4) de métaphase d'un homme normal, avec 46 chromosomes, cette image présente des chevauchements chromosomiques, ce qui rend l'extraction des chromosomes difficile, une méthode de séparation par lignes de coupe sera présentée dans la section suivante.

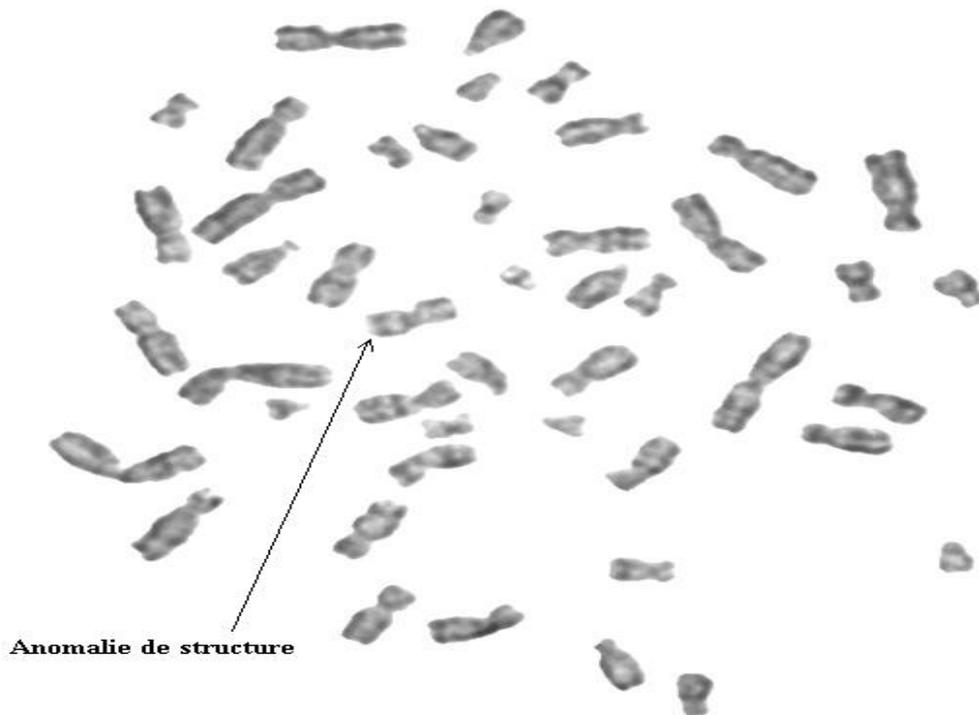


FIGURE 5.3 – Troisième cas de figure, un homme atteint d'une anomalie de structure au niveau du chromosome 9, le nombre total de chromosomes est égal à 46

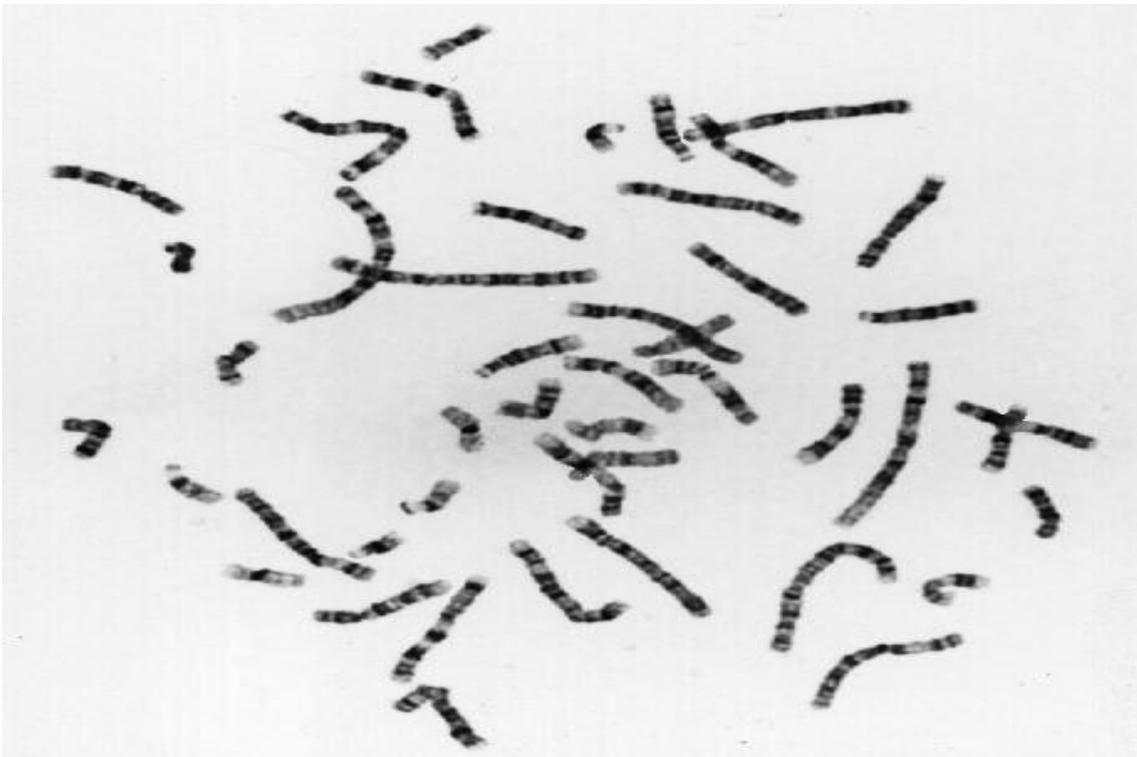


FIGURE 5.4 – Quatrième cas de figure, Homme normal, le nombre total de chromosomes est égal à 46, cas de chevauchement simple

Le cinquième cas traité est une image (voir figure 5.5) de métaphase d'un homme normal, cette image présente un niveau de chevauchement très élevé, la méthode précédemment citée ne peut réussir à séparer ces chromosomes, une nouvelle approche sera développée, elle est basée sur la version couleur de cette image.



FIGURE 5.5 – Cinquième cas de figure, Homme normal, nombre total de chromosomes est égal à 46, cas de chevauchement complexe

Le dernier cas traité est une image (voir figure 5.6) à grande complexité, c'est une image de métaphase d'une femme atteinte d'un cancer du sein, cette image présente des cas de chevauchement trop complexes, ce qui rend difficile son traitement, de plus il y a beaucoup de complications au niveau de la classification avec un très grand nombre d'anomalies génétiques (des anomalies de structure déséquilibrées de type Translocation). La seule solution envisageable pour le classement est l'utilisation de la version couleur de cette image.

5.1 Étape de pré-traitement

L' image d'entrée est en général obtenue lors de la capture au niveau du microscope, dans certain cas, cette image a besoin de pré-traitement, en lui appliquant un filtrage passe bas, on réduit le bruit, les pixels d'une même région tendent à prendre des valeurs proches, cet effet augmente la cohésion des régions et rend la détection de forme ou de



FIGURE 5.6 – Sixième cas de figure, femme atteinte d'un cancer du sein, cas de chevauchement complexe, nombre total de chromosome est égal à 48

contour plus facile à atteindre. Lors du pré-traitement, on réalise les opérations suivantes :

- Réduction du bruit et augmentation de la netteté de l'image
- Extraction de la forme de l'objet
- Extraction du contour

L'organigramme de la figure 5.7 décrit les différentes applications de pré-traitement. Ces fonctions sont implémentées dans l'interface graphique de la figure 5.8, il regroupe les fonctions de base comme la binarisation, le filtrage morphologique (dilatation, érosion, ouverture, fermeture), le filtrage linéaire, le filtrage non linéaire (médian), la détection de contour (méthode du gradient).

Si on s'intéresse aux performances des filtres implémentés dans l'interface (voir figure 5.8), le meilleur filtre reste celui qui réduit le bruit et rend les régions homogènes, sans grande perte sur la qualité de l'image. Dans le logiciel de pré-traitement, On a implémenté

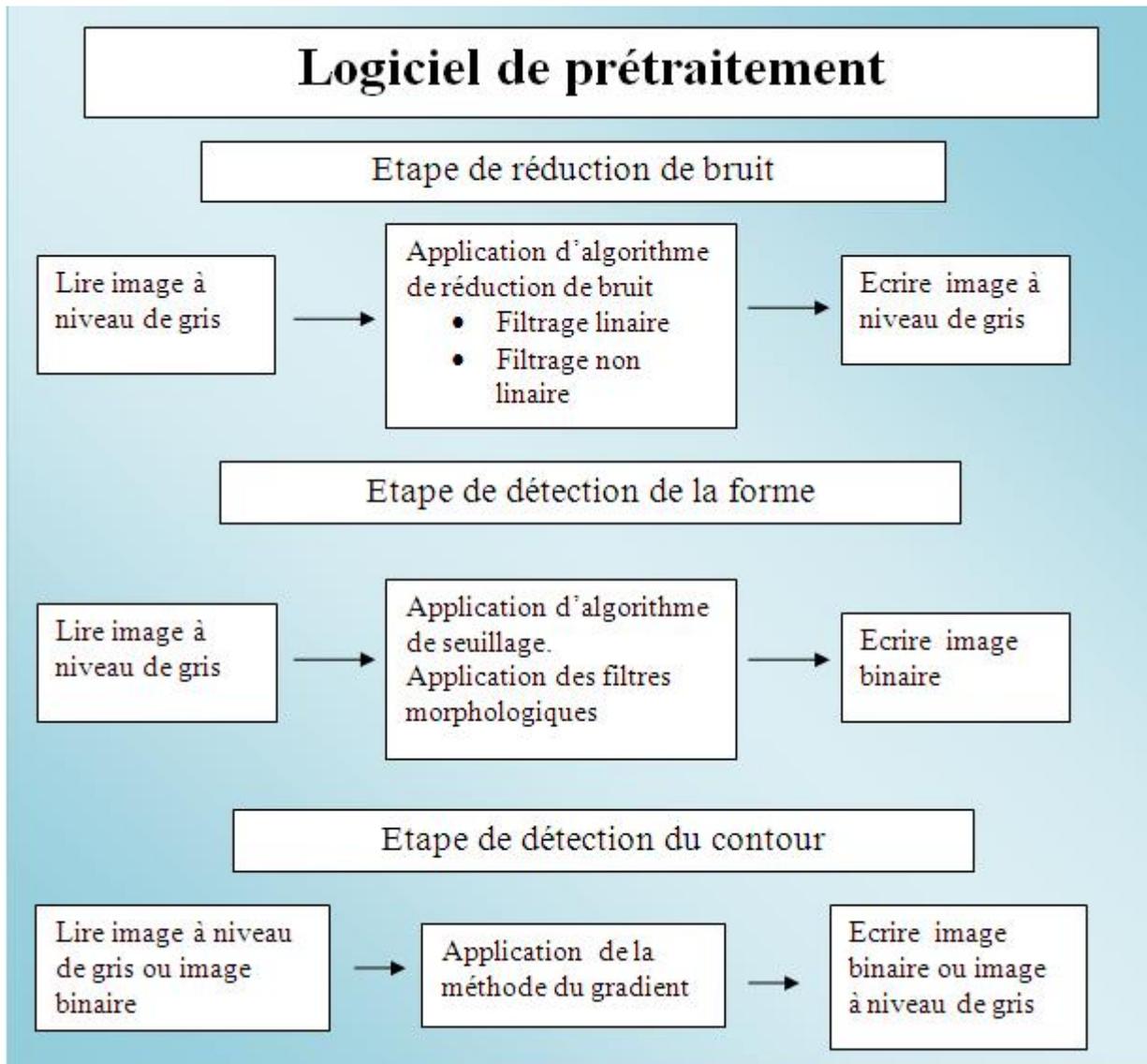


FIGURE 5.7 – Organigramme des différentes fonctions de pré-traitement

quelques filtres de base, mais du point de vue performance, celui qui présente le meilleur compromis, en terme de réduction du bruit et de sauvegarde de la qualité de l'image est le filtre médian.

De toute façon, le pré-traitement de l'image permet de détecter les problématiques de l'image et de commencer à les résoudre. Une fois le pré-traitement fini, on obtient un ensemble d'images (image à niveau de gris, images binaires (forme, contour)), on exploite ces trois images, en changeant leurs paramètres (seuil, taille du filtre médian, nombre de dilataion érosion), on situe les paramètres optimaux de l'exploitation de l'image.

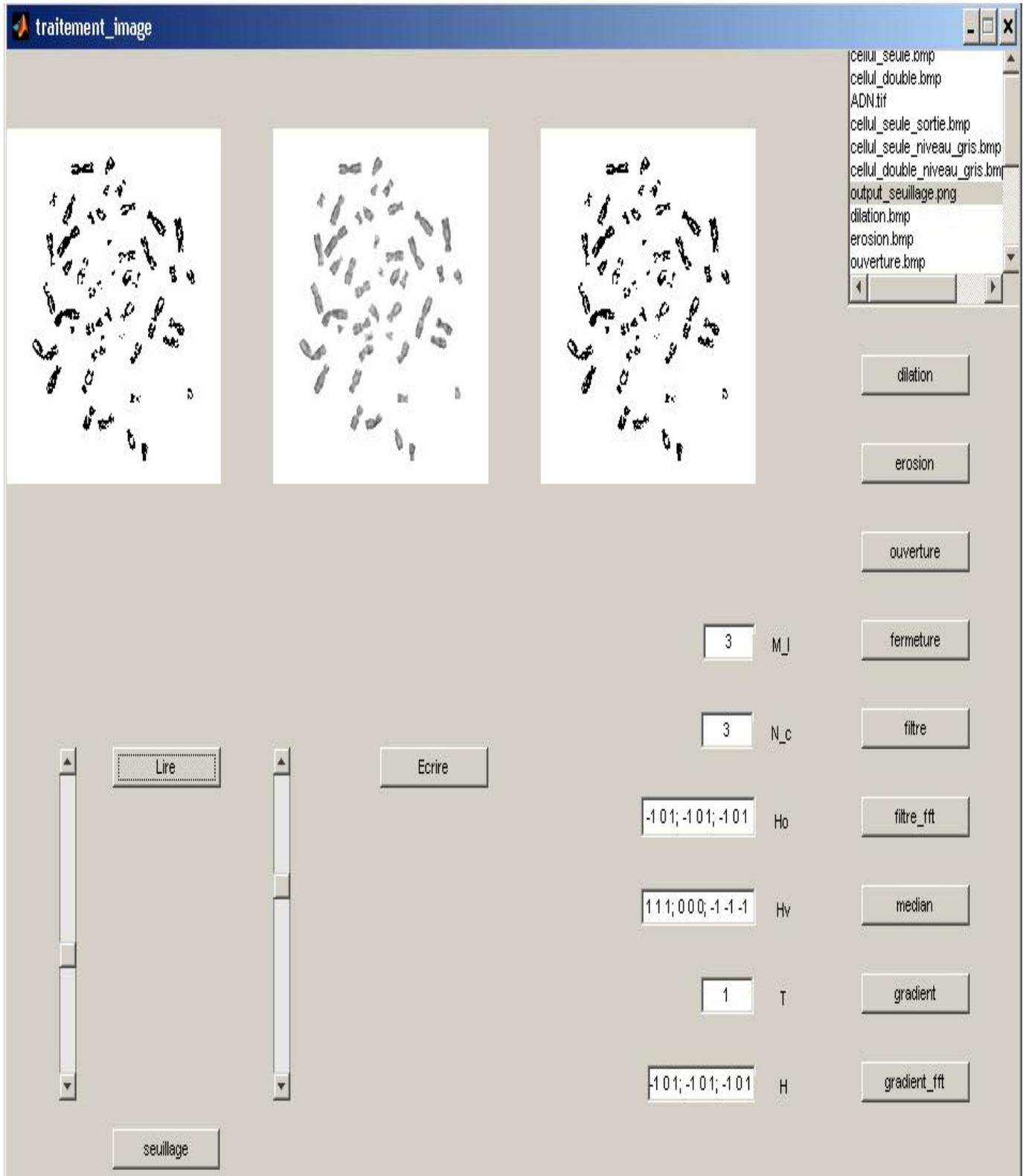


FIGURE 5.8 – Outil de base pour le pré-traitement

5.2 Étape de traitement et d'extraction des paramètres

Cette étape est le cœur de ce projet de recherche, elle englobe toutes les fonctions de traitement et d'extraction des paramètres. L'organigramme de la figure 5.9 illustre les principales fonctions réalisées au niveau de cette étape.

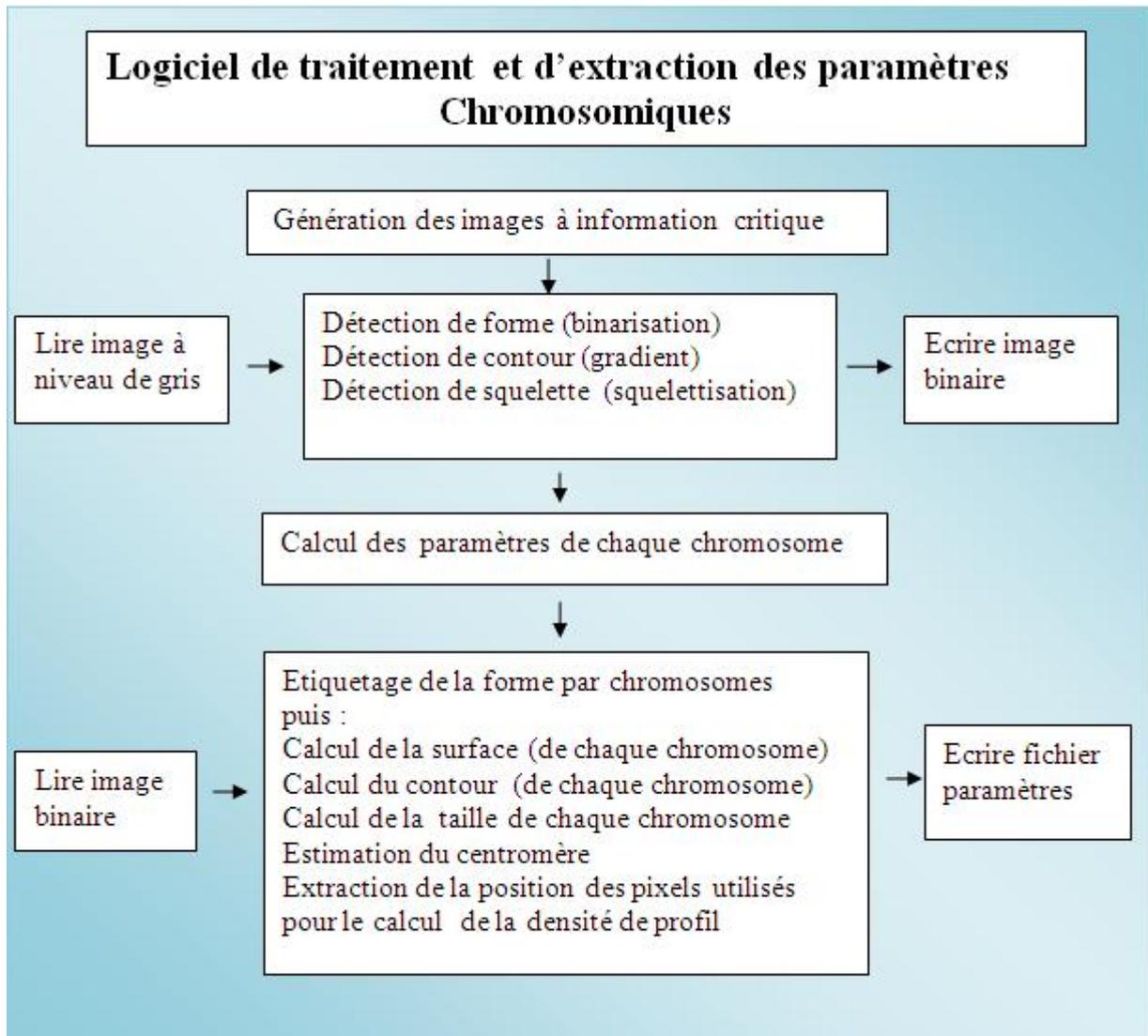


FIGURE 5.9 – Les différentes opérations de traitement et d'extraction des paramètres chromosomiques

Dans le cas de la figure 5.1, l'image est claire, tous les chromosomes sont séparés par un fond blanc, ce qui fait que chaque chromosome se trouve dans une zone d'homogénéité, la binarisation exploite cette homogénéité pour créer une forme de séparation entre objets.

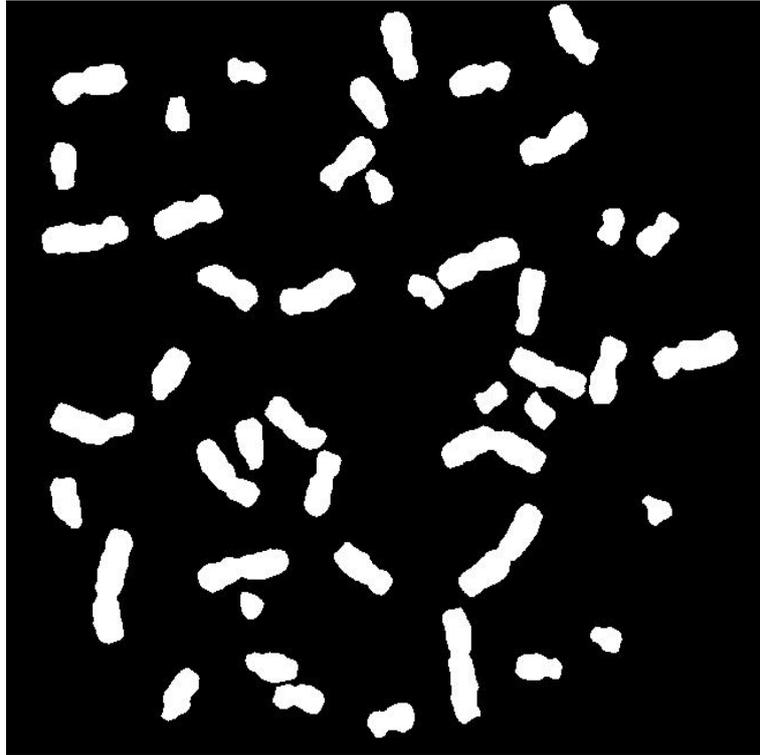


FIGURE 5.10 – Binarisation par seuillage (254)



FIGURE 5.11 – Étiquetage de l'image binaire

Un simple seuillage à niveau de gris $(254)^1$ permet de créer une image binaire d'une grande netteté. La figure 5.10 décrit le résultat de binarisation de l'image 5.1. La binarisation est l'étape fondamentale qui mène vers l'extraction des chromosomes, comme tous les chromosomes sont séparés par un fond noir, une segmentation par étiquetage permet de différencier chaque chromosome d'un autre, cette étape attribue à chaque chromosome une étiquette.

Comme l'image contient 46 chromosomes, l'étape d'étiquetage génère une image à niveau de gris variable de 1 à 46, chaque chromosome est à un niveau de gris constant, ce qui correspond à son étiquette. La figure 5.11 décrit l'étape l'étiquetage . La figure 5.13 décrit l'organigramme qui résume les étapes à prendre lors de l'étiquetage de l'image binaire.

La fonction étiquetage est une opération complexe, la difficulté de son implémentation réside au niveau de l'expansion de la région, on doit prendre en considération le type de connexité. En traitement d'images, on définit deux types de connexité :

- La 8 connexité : si on prend un pixel central qui sera le point de départ de l'expansion de la région d'intérêt, les points suivants seront les huit pixels directement adjacents au pixel central : le pixel de gauche, de droite, d'en haut et d'en bas et les quatre sur les diagonales.

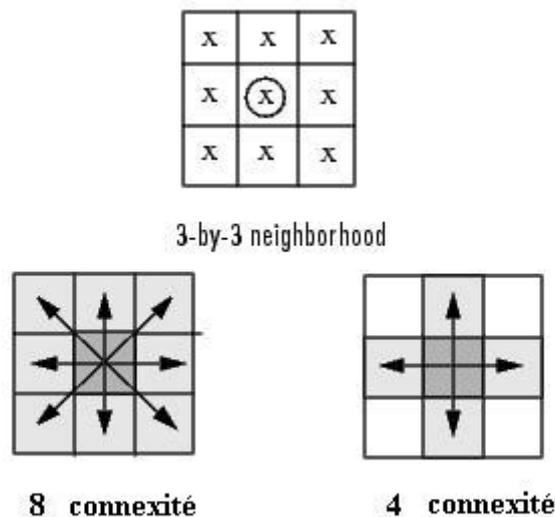


FIGURE 5.12 – Type de connexité lors de l'étiquetage

- La 4 connexité : si on prend un pixel central qui sera le point de départ de l'expansion de la région d'intérêt, les points suivants seront les quatre pixels directement adjacents au pixel central : le pixel de gauche, de droite, d'en haut et d'en bas.

1. Différent du fond blanc à 255

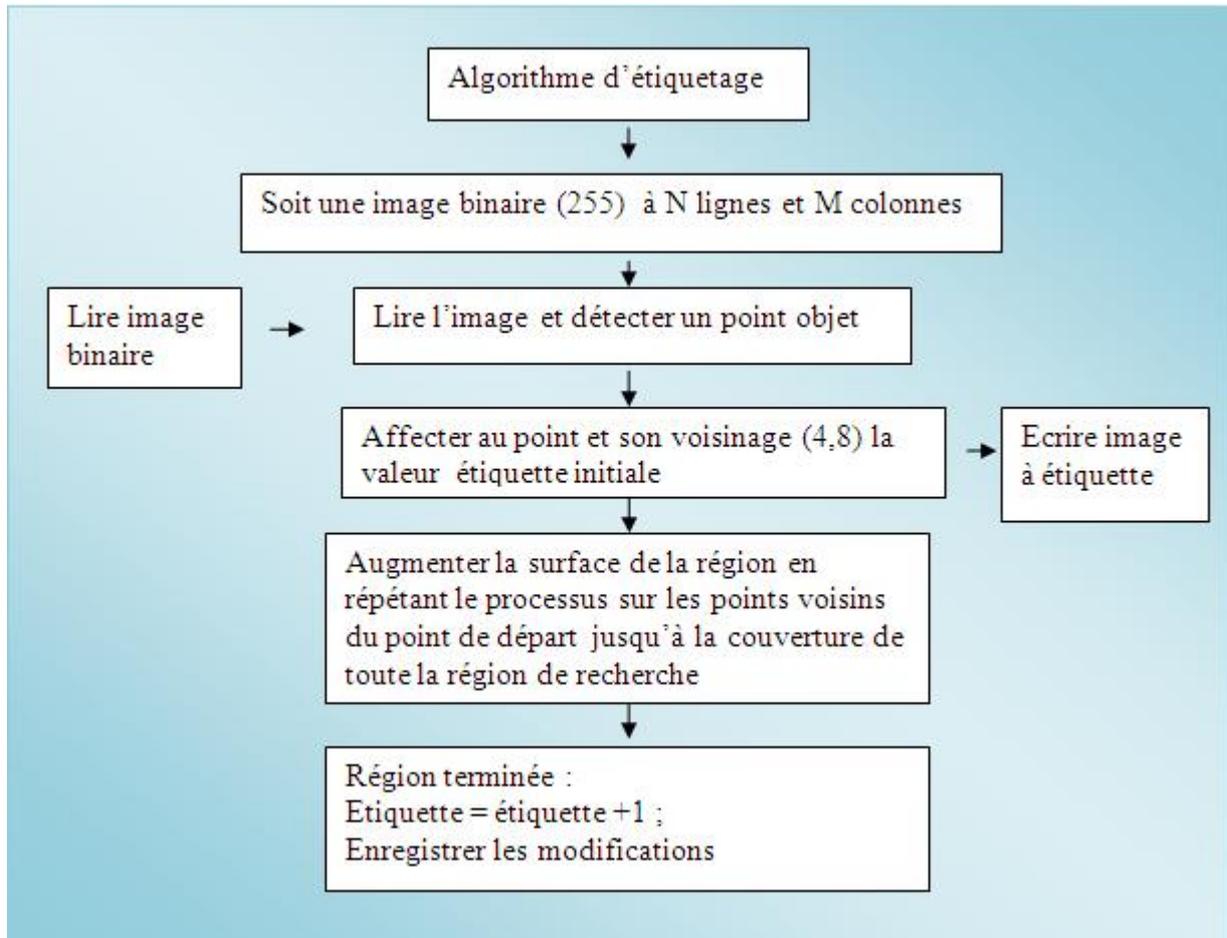


FIGURE 5.13 – Algorithme d'étiquetage

5.2.1 Images Contour et squelette

Après binarisation et étiquetage de l'image, on génère l'image contour (voir figure 5.14), le contour d'une image binaire est nettement plus simple à calculer que celui d'une image à niveaux de gris, une simple transition entre 0 et 255 ou l'inverse signifie la détection d'un point contour, cette méthode permet d'avoir une image contour de très bonne qualité; il faut la lisser pour ne pas avoir des transitions de plus d'un pixel. Dans la section séparation chromosomique, lors de la lecture de l'image contour le masque 3x3 doit présenter un pixel central à deux voisins seulement, cette configuration permet d'avoir un contour sous forme de ligne simple .

Après détection de contour, on passe à la squelettisation (voir figure 5.15), il existe trois algorithmes principaux : (marthon, stentiford, zhang-suen), les trois algorithmes sont implémentés, mais celui qui est le plus efficace pour notre application est le squelette de marthon, dans la plupart des cas, on obtient une ligne sans embranchement, donc une plus grande possibilité de calculer la taille du chromosome et la position de son centromère.

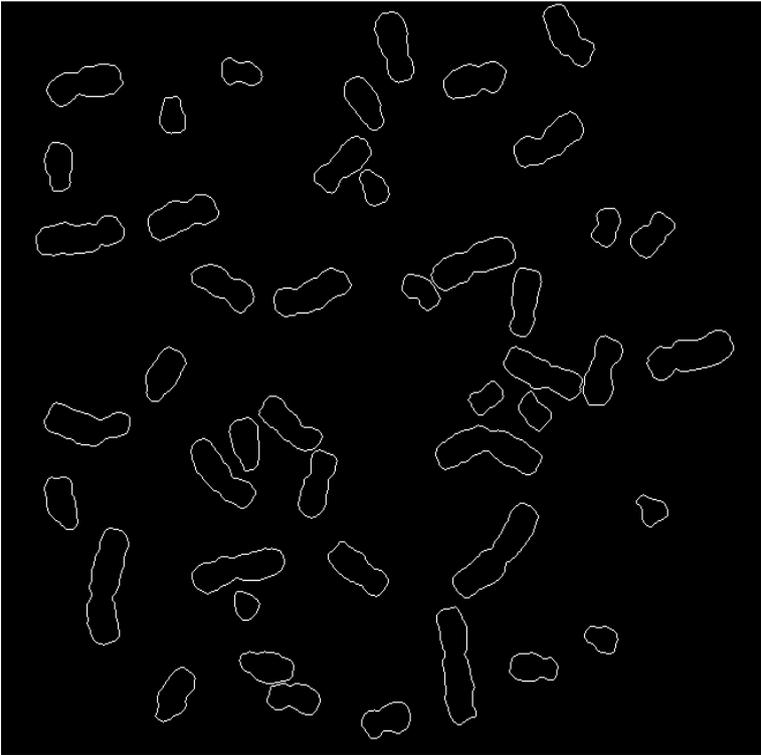


FIGURE 5.14 – Génération de l'image contour

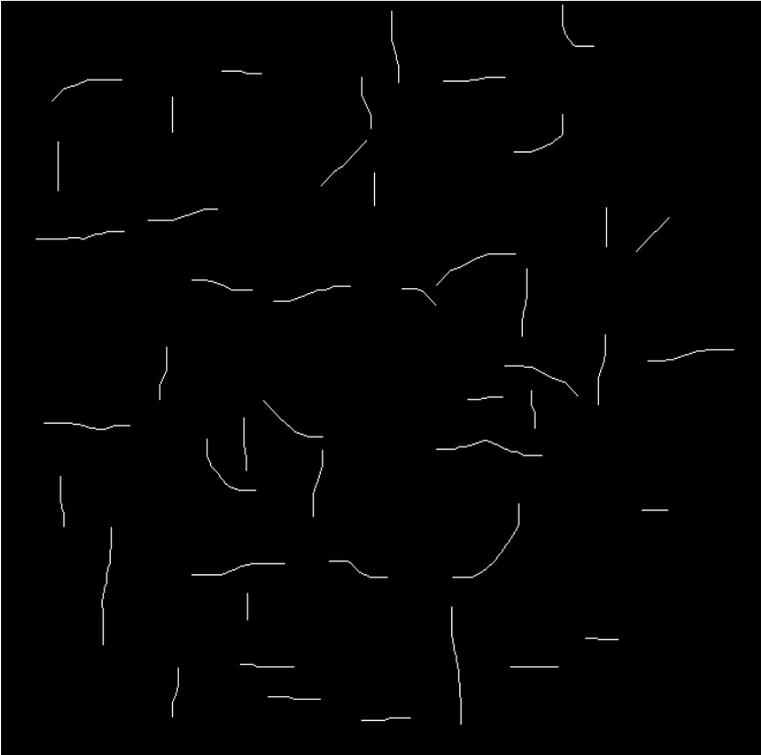


FIGURE 5.15 – Génération de l'image squelette

La problématique du squelette de marthon est liée à sa forme, elle n'atteint pas les deux extrémités de chaque chromosome, il faut développer un algorithme d'étalement du squelette. L'organigramme de la figure 5.16 illustre les étapes à prendre en considération lors de l'étalement du squelette.

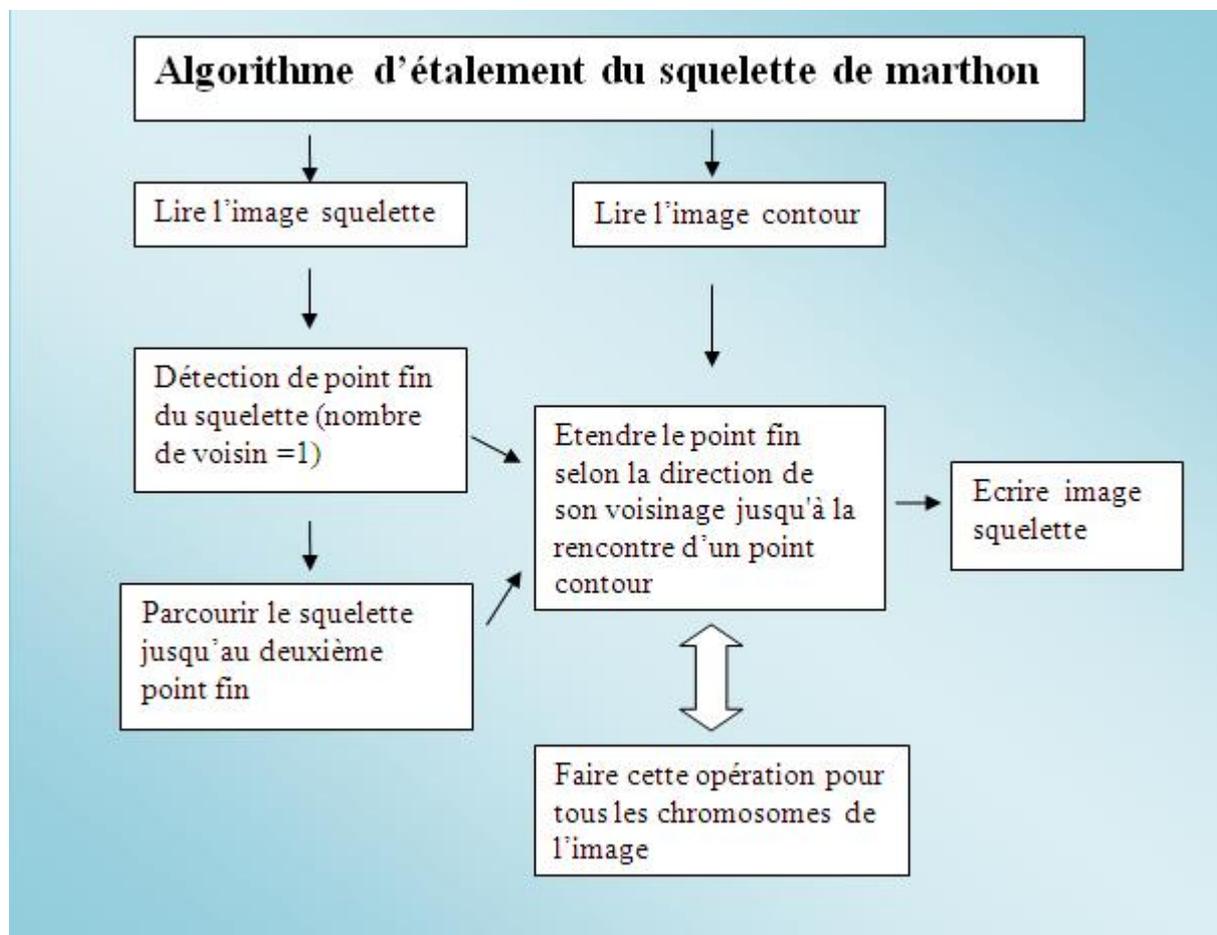


FIGURE 5.16 – Algorithme d'étalement du squelette de marthon

5.3 Traitement avancé des images chromosomiques

L'extraction des paramètres chromosomiques présente beaucoup de problèmes, parfois le squelette présente un gonflement, les chromosomes se chevauchent ou le contour est discontinu, par conséquent si l'information extraite de l'image binaire, du contour ou du squelette n'est pas correcte, cela aura une incidence directe sur le résultat final de la classification.

Pour solutionner les divers problèmes cités précédemment, il faut appliquer les recommandations suivantes, si le contour présente des discontinuités, il faut encore lisser l'image source avec un filtre médian, ensuite appliquer une dilation ou deux, jusqu'à la

correction du contour. Si le squelette présente une forme de gonflement, cela signifie que l'image binaire présente un pixel noir à l'intérieur de l'objet, alors il faut appliquer une dilation ou deux jusqu'à ce que le point noir disparait.

Si deux chromosomes se trouvent en contact direct, cela aura une incidence directe sur la réussite de l'étape d'étiquetage, les deux chromosomes auront la même étiquette, et au niveau algorithmique, on aura un seul objet, la figure 5.17 donne quelques types de chevauchement simple, ces chromosomes peuvent être séparés par lignes de coupe, il faut appliquer des algorithmes qui permettent d'avoir une séparation spatiale entre chromosomes, l'organigramme de la figure 5.18 décrit l'algorithme de séparation par lignes de coupe.

Cet algorithme se base sur plusieurs informations tirées de l'étape de traitement, comme le contour, le squelette, de plus il utilise des algorithmes encore plus complexe, comme la poursuite du contour, la détection du point squelette à trois voisins, la détection des points de coupe et bien d'autres techniques.

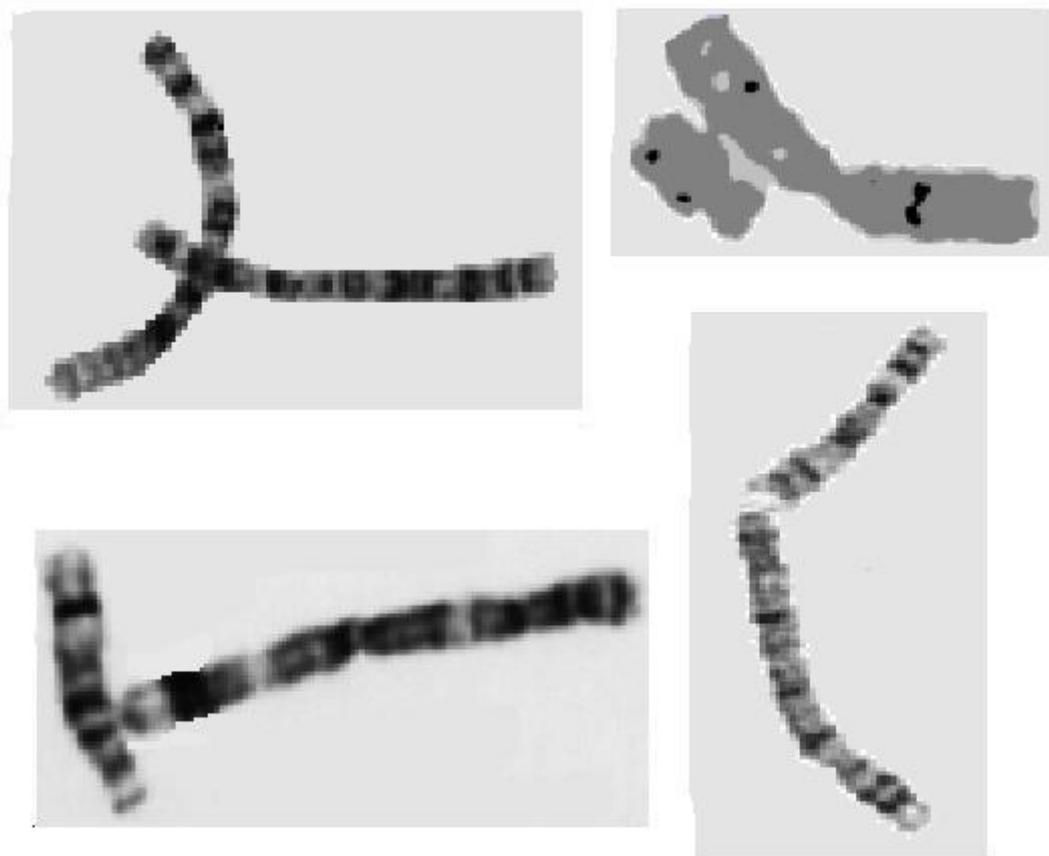


FIGURE 5.17 – Plusieurs cas simple de chevauchement chromosomique

L'organigramme de la figure 5.18 décrit l'approche générale, mais il faut savoir que chaque cas est unique, de ce fait la séparation se fait manuellement et du cas par cas, la figure 5.17 décrit 4 cas de chevauchement, le premier à besoin de quatre lignes de coupe

et quatre points de coupe, le deuxième une ligne de coupe et deux points de coupe, le troisième aussi, le quatrième cas est un peu spécial, on a besoin de deux points de courbure maximale et une seule ligne de coupe.

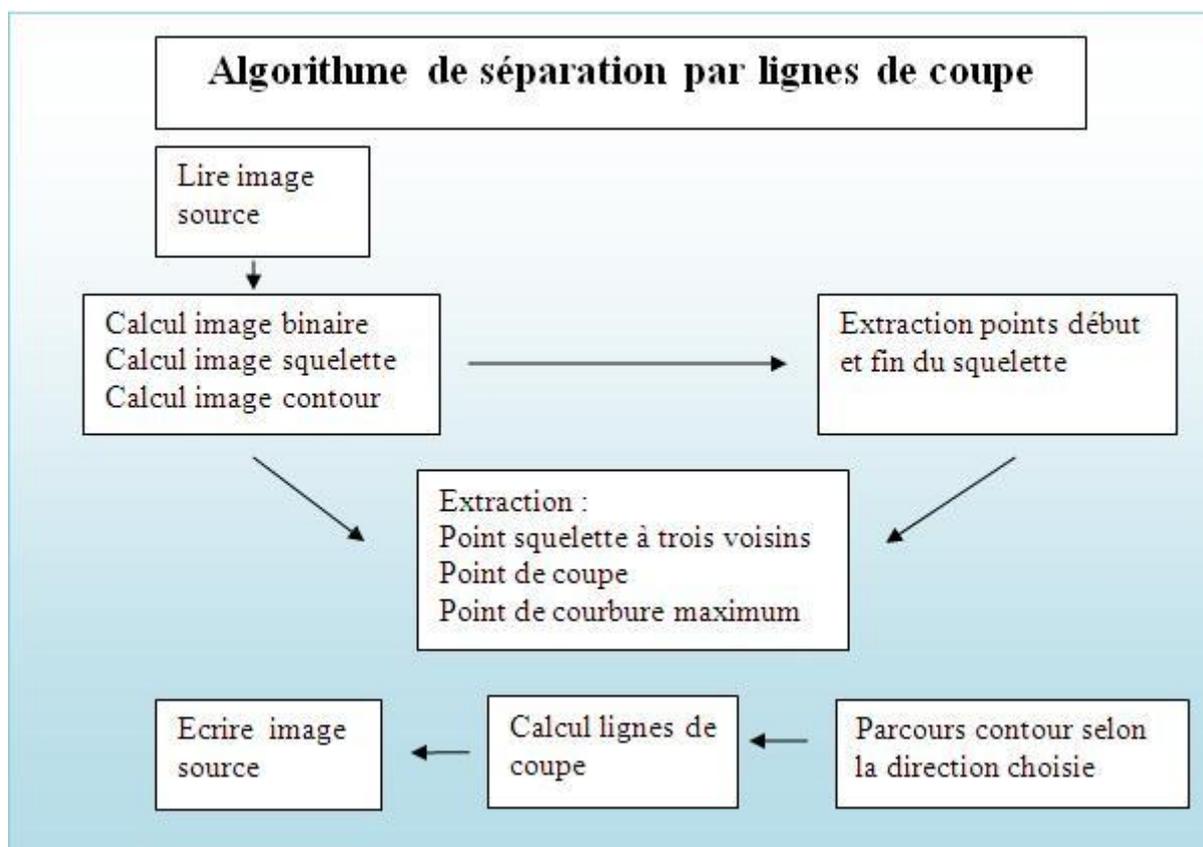


FIGURE 5.18 – Algorithme de séparation par lignes de coupe [12]

Cette méthode est bonne pour des cas simples, comme la superposition de deux chromosomes, mais dans la réalité, on a des cas plus complexes, parfois jusqu'à cinq chromosomes l'un sur l'autre, la méthode par lignes de coupe perd sa valeur dans de telles circonstances. Une autre méthode existe, on segmente une image source colorée, chaque groupement de chromosomes présente une couleur spécifique, cela nous permet de les dissocier facilement, cette méthode de segmentation est très efficace pour la séparation entre chromosomes, la figure 5.19 présente quelques cas de chevauchement complexes.

La méthode de séparation basée sur une image couleur n'est pas très complexe, mais elle prend beaucoup de temps et elle est purement manuelle. Techniquement, on réalise la projection de l'image couleur filtrée sur une image binaire, grâce à cette projection, on obtient la dissociation entre les chromosomes, il faut que les chromosomes se chevauchant présentent des couleurs différentes, en général les principales couleurs sont : le rouge, le vert, le bleu, l'orange, le jaune et le violet. Au début de ce chapitre, on a présenté six cas de figure, les trois premiers cas sont des images simples, chaque chromosome est étiqueté correctement, on n'a pas besoin d'algorithme de séparation.

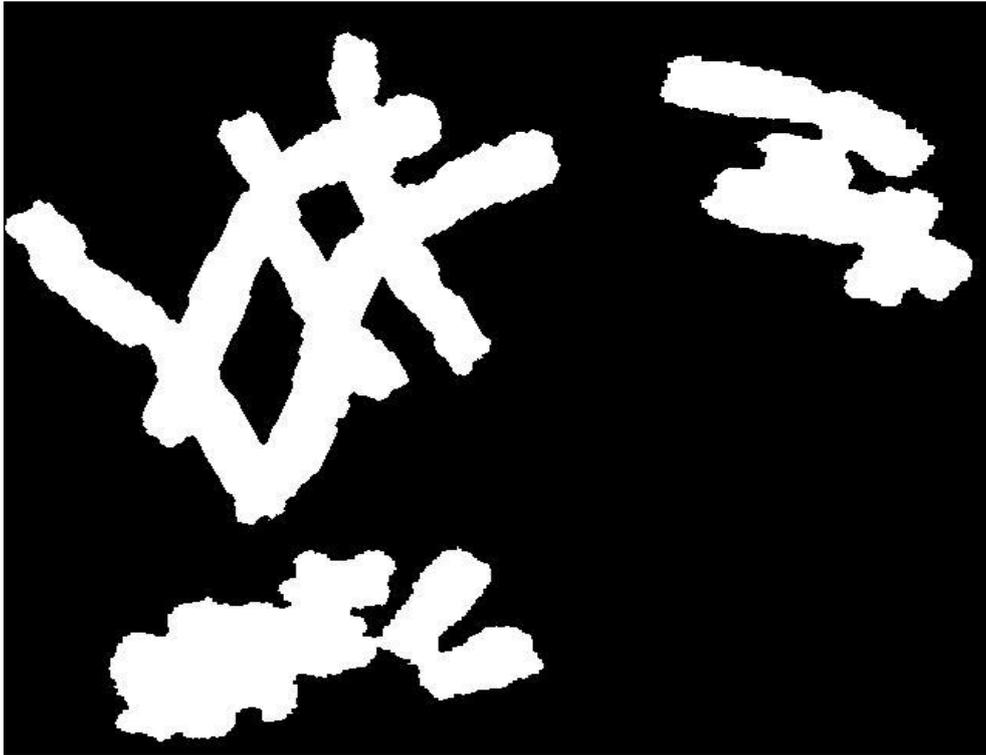


FIGURE 5.19 – Cas de chevauchement chromosomique complexe

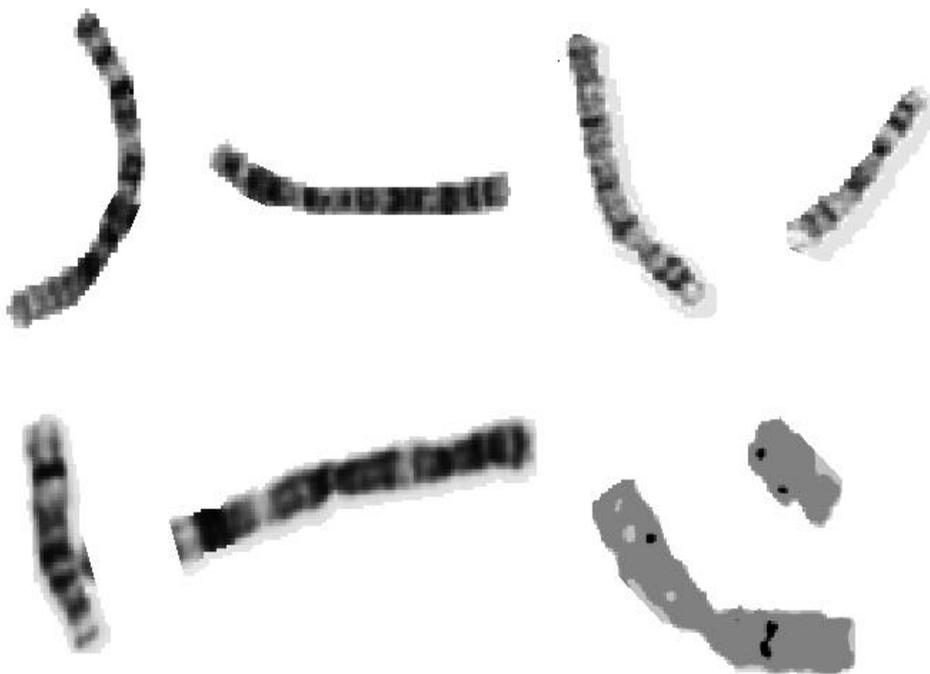


FIGURE 5.20 – Séparation chromosomique par lignes de coupe

Pour la quatrième image (voir figure 5.4), les chevauchements sont simples, on utilise la méthode de séparation par lignes de coupe, les deux dernières images (voir figure 5.5 et 5.6) présentent des cas de chevauchement complexes, comme on a la version couleur de chaque image, on l'utilise pour la séparation entre chromosomes. La méthode de séparation permet d'augmenter la justesse des informations tirée lors de l'étape de traitement. Une fois l'extraction faite, on doit traiter les paramètres de chaque chromosome des six images puis les classer pour obtenir six caryotypes. la figure 5.20 et 5.21 décrit la forme des chromosomes après séparation

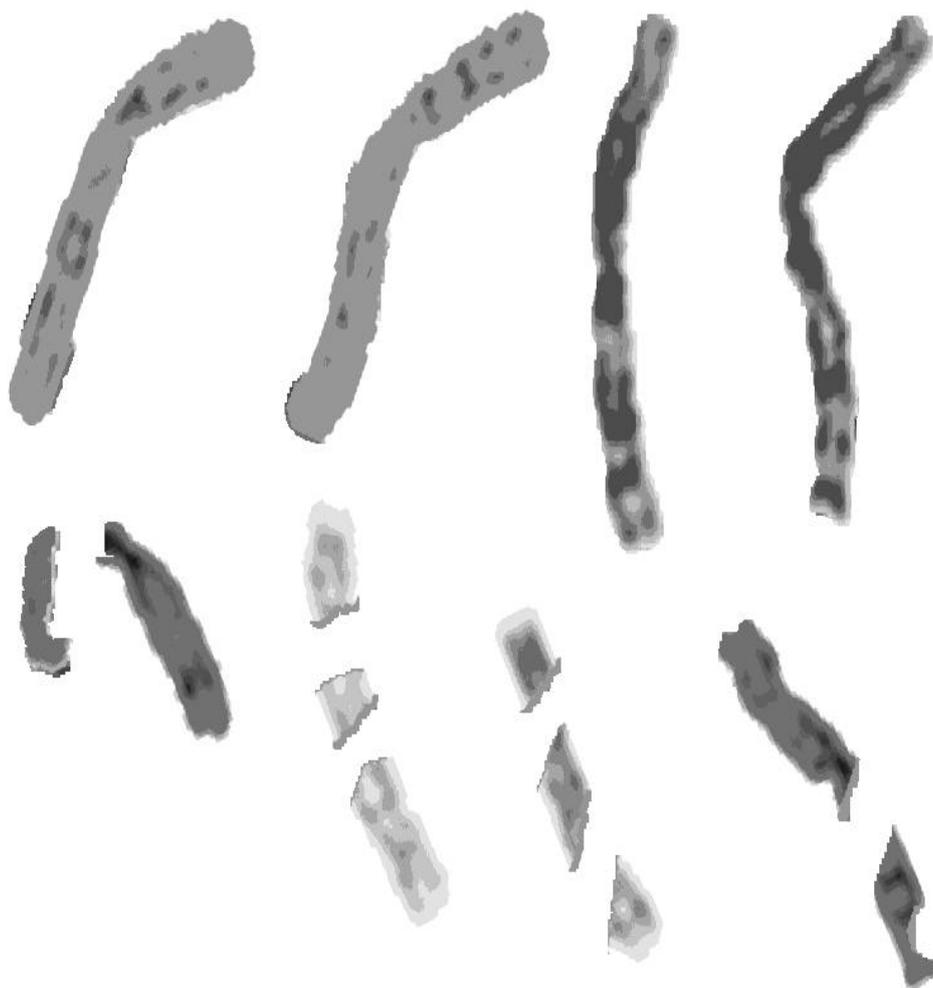


FIGURE 5.21 – Séparation chromosomique par filtrage couleur

La problématique du filtrage couleur est que dans certains cas, on ne récupère pas la forme des chromosomes (à cause de l'occultation par d'autre chromosomes), lors de l'étiquetage, le chromosome 5 de la figure 5.21 sera pris comme étant deux chromosomes distincts, pour palier à ce problème, on peut relier les deux parties du chromosome par

un algorithme de reconstruction de forme, cet algorithme se base sur les propriétés du squelette et un peu de filtrage morphologique, l'organigramme de la figure 5.22 décrit cet algorithme. Cet algorithme utilise des concepts classiques en traitement d'images, à

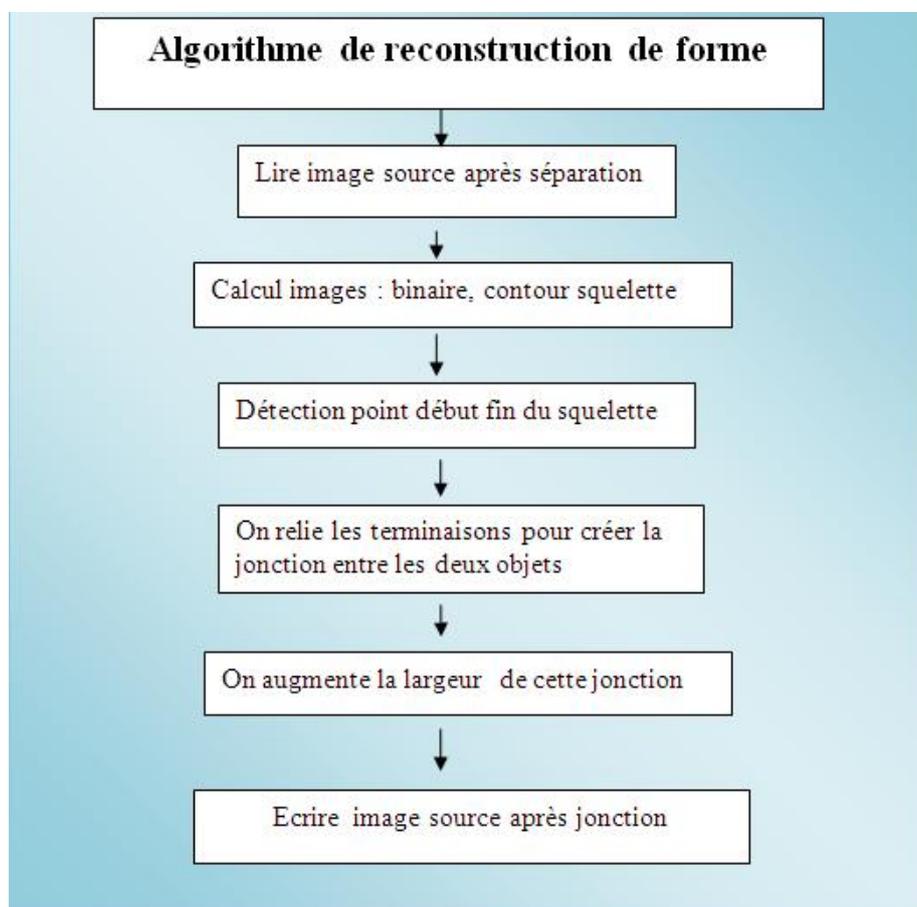


FIGURE 5.22 – Algorithme de reconstruction de forme

savoir l'image binaire, contour et squelette. En premier, on calcule ces trois images, puis on détecte les point début et fin de chaque fragment du chromosome, après détection de ces points, la procédure devient manuelle, l'opérateur doit choisir les deux points de chaque jonction. Une fois la jonction calculée, il faut la projeter sur l'image source avec un voisinage (3*3) ou (5*5) qui représente l'épaisseur de la jonction, cette jonction prend la valeur en niveau de gris d'un des deux points fins. Cette méthode permet d'avoir un étiquetage correcte de l'image source, dans le cas de la figure 5.5 (avec des chevauchements complexes), on génère une image traitée à 46 chromosomes. Cette image présente le problème de l'exactitude des caractéristiques du chromosome reconstruit, la taille est faussée par des courbures supplémentaires, le contour, et le squelette aussi, la forme est dégradée, le calcul du centromère est erroné, donc on récupère un objet avec des fausse caractéristiques, mais on a une image reconstruite avec 46 chromosomes, dont quatre présentent des irrégularités de forme.

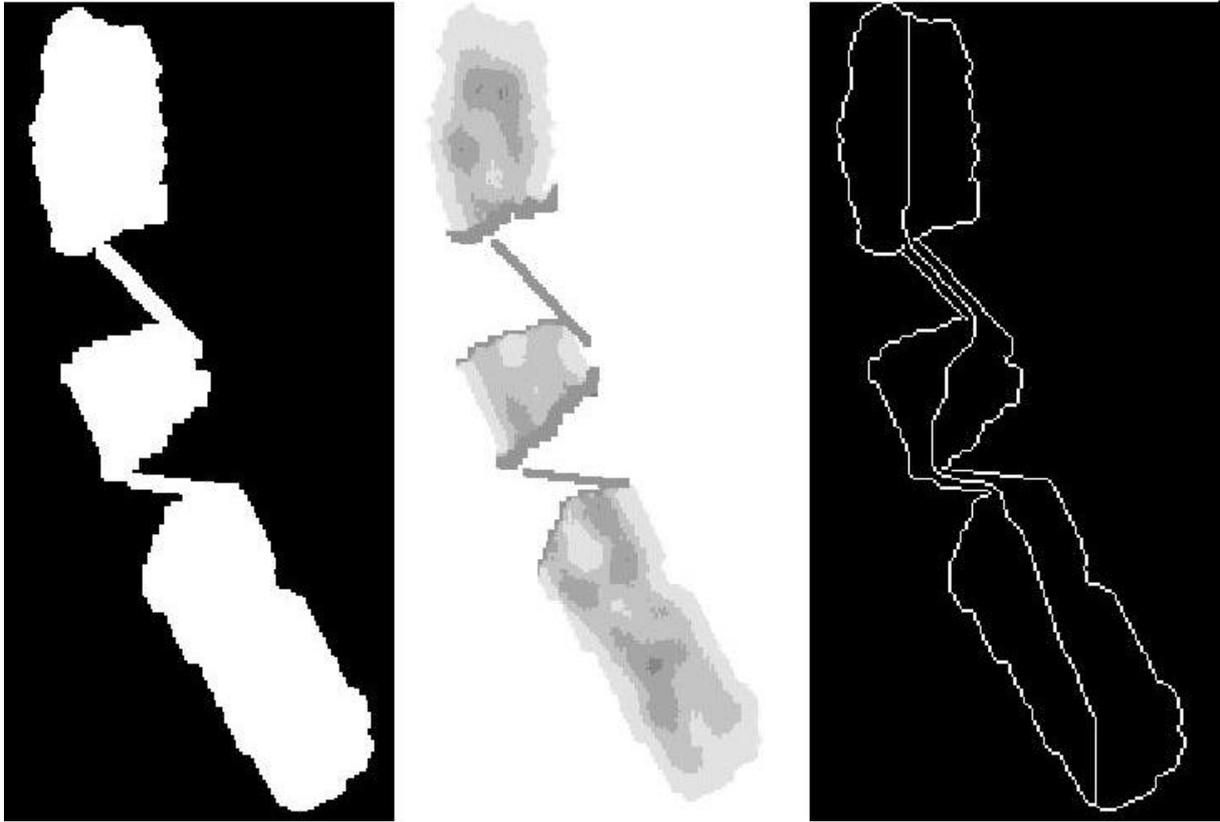
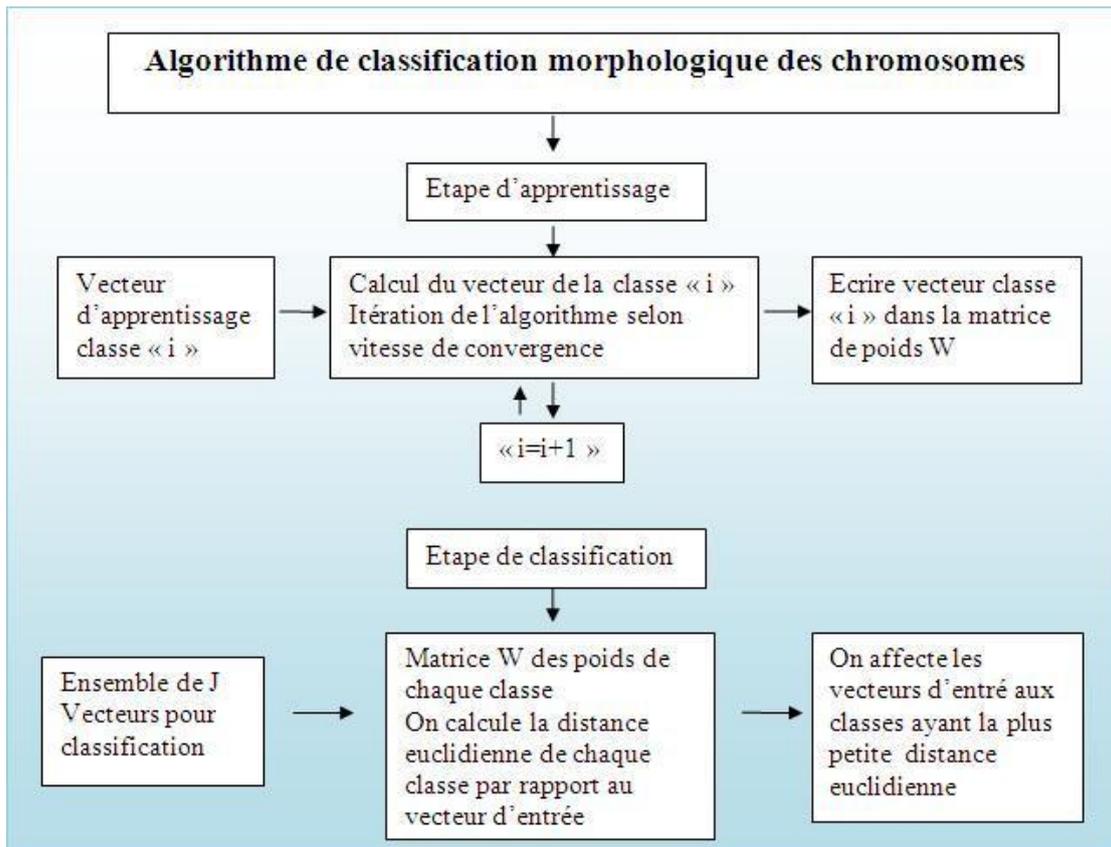


FIGURE 5.23 – Exemple de reconstruction de forme

5.4 Étape de classification

La classification basée sur l'étude morphologique du génome humain présente beaucoup d'erreurs liées à la qualité des données, cependant elle offre une bonne prévisualisation d'une possible classification, donc une réelle aide lors de l'élaboration du caryotype. En se basant sur la taille, la surface, le contour, le contromère, la densité de profil, on peut obtenir une bonne description du chromosome, cela facilitera l'affectation du chromosome à sa classe d'appartenance. La difficulté réside du fait que plusieurs chromosomes ont la même apparence, donc les mêmes caractéristiques morphologiques, donc une difficulté lors de la classification.

Dans notre cas, on travaille avec un réseau de neurones appelé réseau de kohonen, c'est une forme de mémoire, elle enregistre les métriques de chaque classe, on prend l'exemple du génome d'un homme normal figure 5.1, on a 46 chromosomes, 44 d'entre eux forment des paires identiques, donc même morphologie, cela nous permet de définir 22 classes, chaque classe contient un vecteur qui regroupe les caractéristiques morphologiques du chromosome, les deux derniers forment deux classes différentes à savoir la 23 et la 24.



On a 150 coefficients par chromosome

$$(W_j = w_{1j}, w_{2j}, \dots, w_{150j}), j \in [1, 24]$$

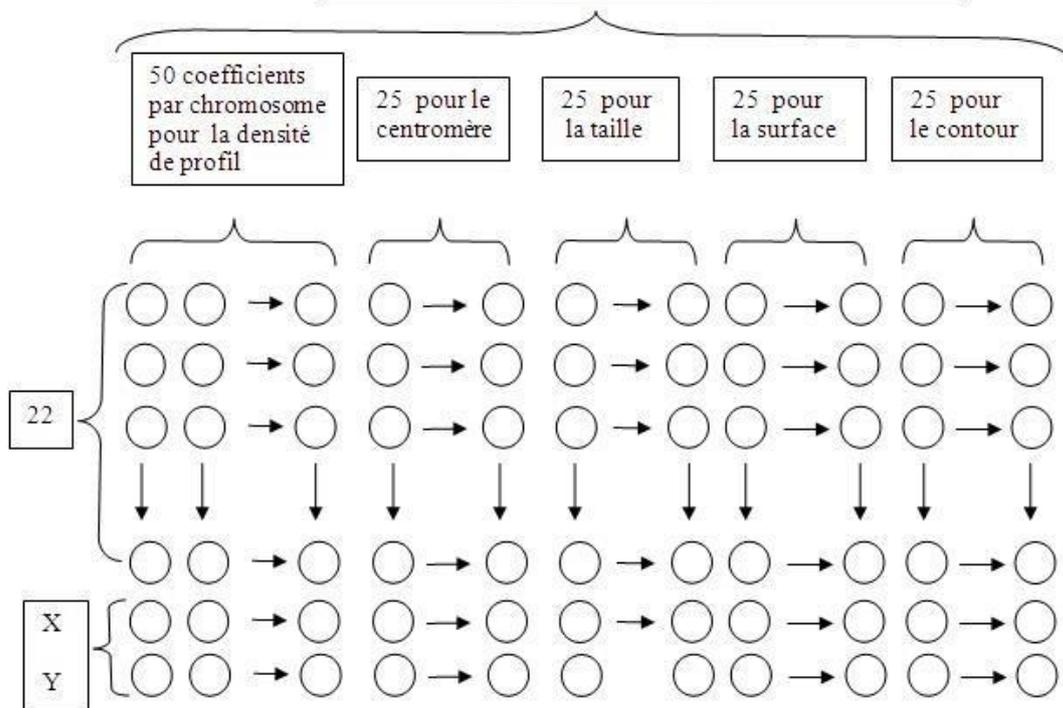


FIGURE 5.24 – Algorithme de classification chromosomique

Sachant que les chromosomes sexuels (X,Y) ont une morphologie complètement différente l'une de l'autre, ces vecteurs de classification sont obtenus lors de l'étape d'apprentissage. L'étape d'apprentissage nécessite une connaissance préalable du caryotype, on applique l'algorithme d'apprentissage sur chaque classe, on prend un ensemble de vecteurs d'entrées supposés appartenir à la dite classe en apprentissage, le vecteur de sortie sera une métrique de la morphologie du chromosome, ce vecteur aura une distance euclidienne minimale par rapport aux vecteurs d'entrées. la figure 5.24 décrit l'algorithme de classification morphologique des chromosomes.

Chaque classe est composé d'un vecteur de 150 coefficients, on attribue 50 coefficients pour la densité de profil, 25 pour le centromère, 25 pour la taille, 25 pour la surface, 25 pour le contour, la matrice obtenue est constitué de 24 lignes et chaque ligne contient 150 coefficients.

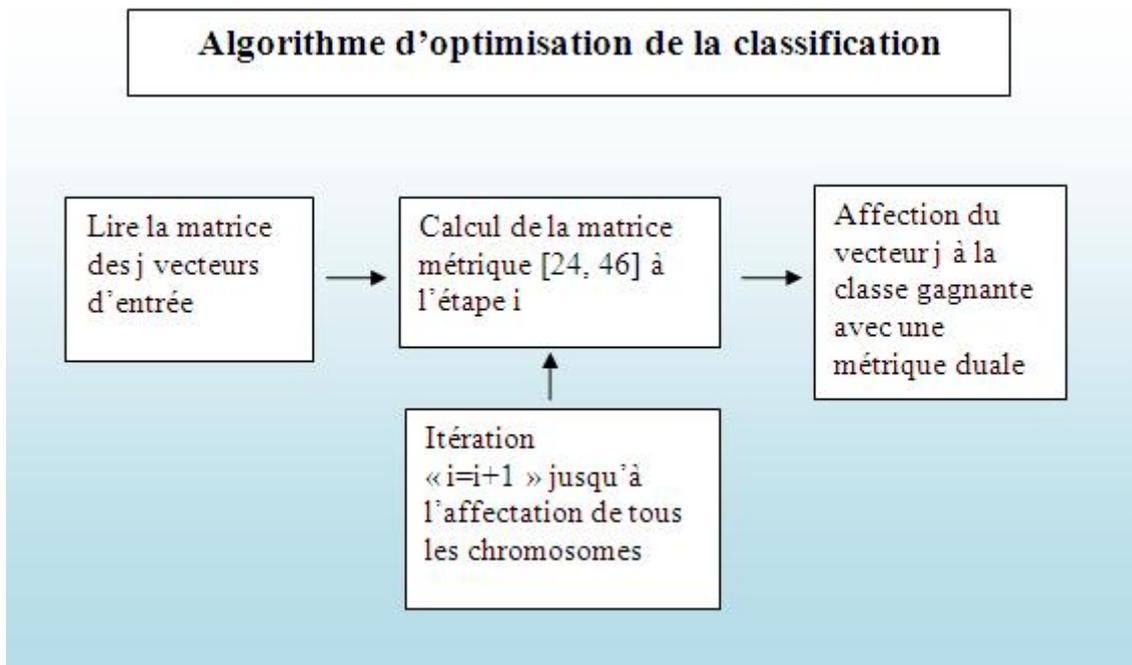


FIGURE 5.25 – Algorithme d'optimisation de la classification

Le problème majeur de la classification est l'erreur d'orientation du chromosome lors de l'étape de reconnaissance de forme, si un vecteur d'entrée présente une métrique avec une distance euclidienne minimale à une classe donnée, il sera affecté à cette classe gagnante, même s' il existe un autre vecteur d'entrée avec un métrique supérieure qui est due probablement à des erreurs lors de l'extraction des données, ou bien un vecteur avec une métrique inférieure mais qui se trouve classer à une position supérieure, dans le premier cas, cela est causé par la grande ressemblance entre chromosomes, dans le deuxième cas, on peut palier à ce problème par une méthode de classification orientée. la figure 5.25 décrit l'algorithme de classification orientée, il se base sur un calcul matriciel,

on prend l'exemple de la figure 5.1, avec une image de métaphase à 46 chromosomes, après traitement on extrait tous les paramètres de chaque chromosome, on obtient un vecteur d'entrée de 150 coefficients pour chaque chromosome, en associant les 46 vecteurs on obtient la matrice d'entrée [46, 150].

La deuxième étape est le calcul de la distance euclidienne de chaque vecteur pour chaque classe, sachant que les vecteurs de chaque classe sont obtenus lors de l'étape d'apprentissage, on obtient une matrice de [24 lignes,46 colonnes], chaque chromosome a un vecteur métrique de 24 valeurs, donc il connaît le degré de similitude entre sa morphologie et la morphologie des 24 classes existantes, du côté de la matrice de classification, chaque vecteur connaît le degré de similitude avec les 46 chromosomes, donc il connaît les vecteurs d'entrée avec la morphologie la plus proche de la sienne.

La classification se fait comme suit, on sait que les 22 premières classes sont composées de deux chromosomes et que les classes 23 et 24 représentent un seul chromosome chacun dans le cas d'un homme, en exploitant ce fait, on connaît la capacité de chaque classe, la première étape d'affectation concerne les chromosomes avec une métrique minimale pour une classe donnée et cette même classe présente la métrique minimale pour ce chromosome, donc une dualité de similitude ce qui est recherchée. En supprimant les chromosomes affectés, on répète cette étape pour les autres chromosomes restants, la finalité étant une classification plus optimisée.

5.5 Présentation du logiciel

Le logiciel est réalisé sous Matlab, il regroupe trois catégories de répertoire, la première catégorie concerne la programmation, c'est là où les fonctions de base du logiciel sont regroupés, la deuxième catégorie est celle des fichiers, elle regroupe tous les paramètres utilisés lors du classement, la troisième catégorie est celle des images, on a un répertoire pour chaque catégorie d'images, la figure 5.26 montre la diversité de répertoire dans le logiciel.

Pour le répertoire programme, on a tous les programmes de base pour les étapes de pré-traitement, de traitement et de classification, le programme de l'interface graphique, la figure 5.27 décrit cet interface.

Ce Logiciel lie les fichiers et les images par des fonctions de lecture et d'écriture, on remarque sur l'interface les fonctions de lecture écriture des images (source, binaire, contour, squelette, caryotype) et aussi des fonctions de lecture écriture des fichiers (centromère, taille, surface, contour, densité de profil, correction de position²)

Il y a d'autre répertoire comme (image destination, image aide classement), ces

2. (x,y angle) pour l'amélioration de la lisibilité du caryotype)

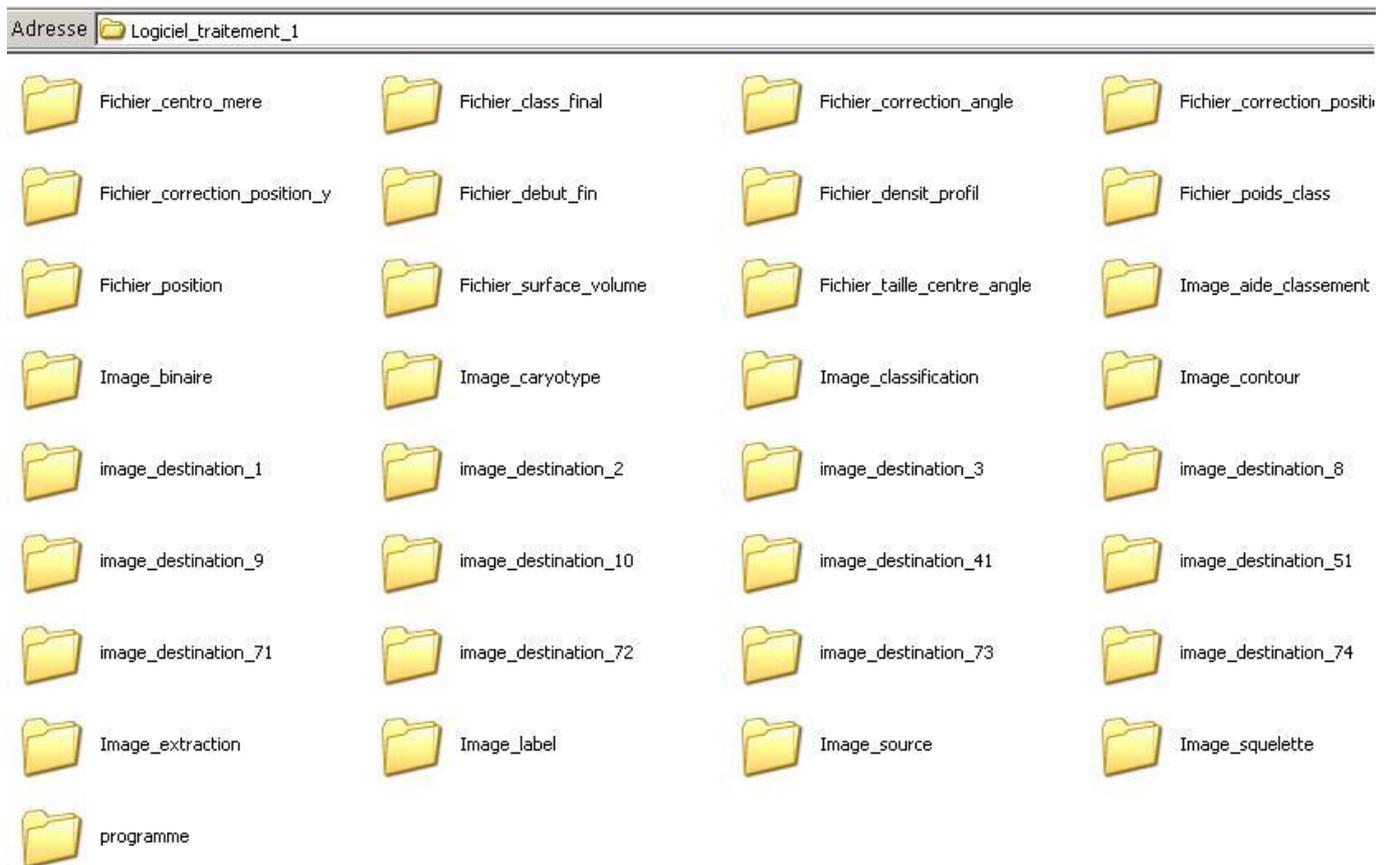


FIGURE 5.26 – Constituants du logiciel

répertoires sont le fruit des étapes de traitement manuel et cela pour les images des figures 5.4, 5.5, 5.6, sachant que ces images présentent des cas de chevauchement, donc une impossibilité de classement de ce fait il faut passer par l'étape de séparation par lignes de coupe pour l'image 5.4 et la séparation par filtrage couleur pour les images 5.5 et 5.6.

Le logiciel fonctionne comme suit, en premier, il faut lire l'image source, si elle est à niveau de gris c'est bon, mais si c'est une image couleur, il faut la rendre à niveau de gris, pour réduire les calculs, le bouton correction image source est responsable de l'appel de cette fonction.

Une fois l'image à niveau de gris obtenue, on sélectionne "écrire source" pour générer une nouvelle image nommée "image-source-x1", avec x indique le numéro de la source, il varie de 1 à 6.

La deuxième étape est la binarisation, on fixe le seuil et on sélectionne "binarisation", cette action génère une image binaire nommée "image-binaire-x", si on a besoin de filtrage morphologique, on ajoute manuellement au niveau de l'algorithme seuillage : la taille du filtre de dilation, ou érosion. Pour afficher l'image binaire, on sélectionne "lire image binaire" et on voit directement l'image sur la figure choisie.

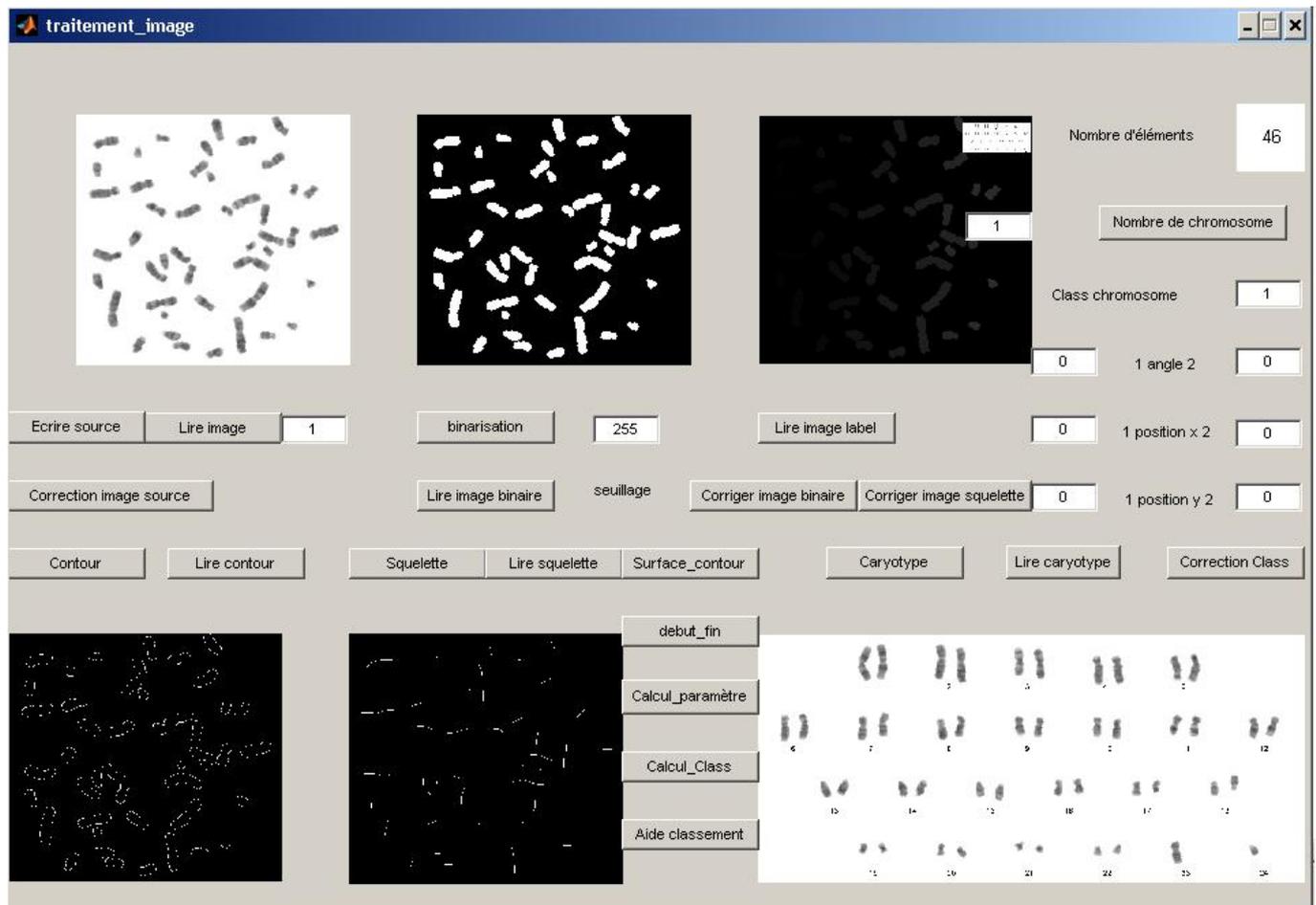


FIGURE 5.27 – L'interface d'utilisation du Logiciel

L'opération de binarisation supporte aussi l'étiquetage, lors de cette opération on génère aussi une image étiquetée nommée "image-label-x", on peut l'afficher grâce à "lire image label", aussi, on peut afficher le nombre de chromosomes, en sélectionnant "Nombre de chromosomes".

On répète les mêmes opérations pour le contour et le squelette et on génère les deux images "image-contour-x" et "image-squelette-x".

Dans le cas des images des figures 5.4, 5.5, 5.6, ces étapes sont impossibles sans traitement avancé, il faut séparer les chromosomes qui se chevauchent, alors plusieurs routines sont implémentées, on les appellent en sélectionnant "corriger image binaire", dans le cas de l'image 5.4, on applique l'algorithme de séparation par lignes de coupe, la figure 5.28 décrit la transformation de "image-source-4" vers "image-source-8", on remarque la résolution de tous les cas de chevauchements et lors de l'étiquetage on obtient 46 chromosomes au lieu de 40.

Dans le cas des images 5.5 et 5.6, on utilise le filtrage couleur pour séparer les différents chromosomes et on utilise l'algorithme de reconstruction de la forme pour avoir un nombre

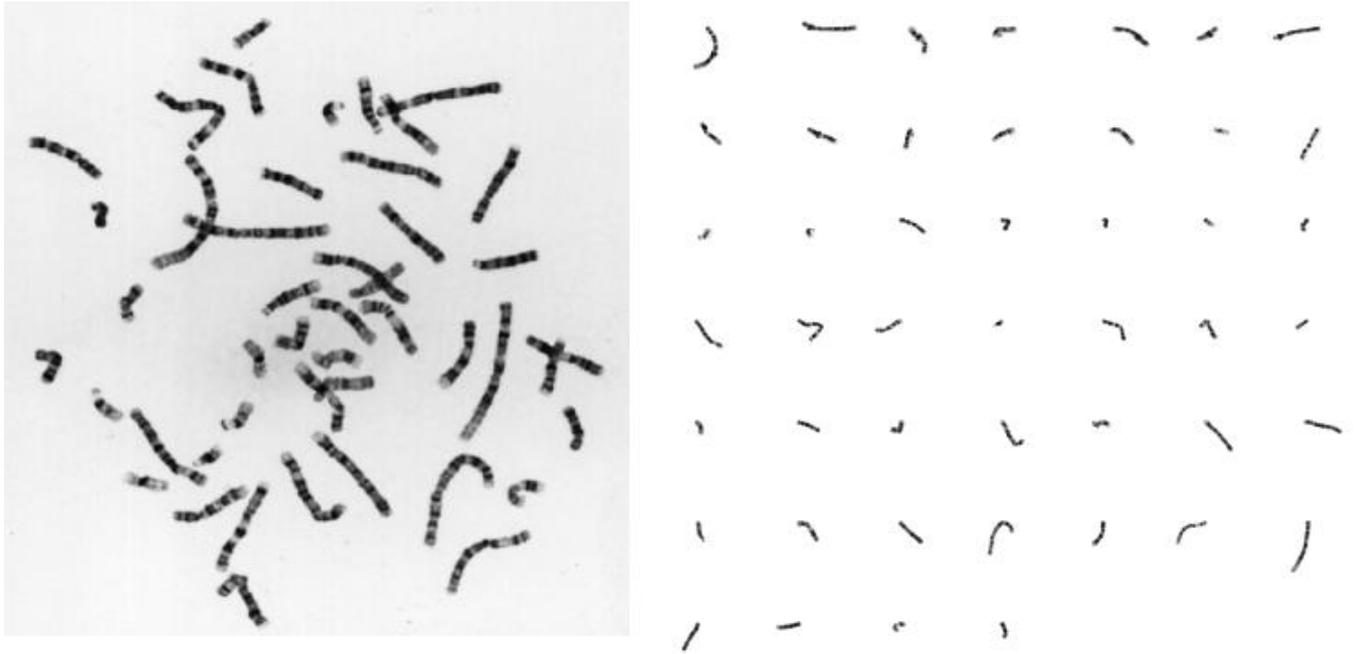


FIGURE 5.28 – Génération de l'image source 8

exacte de chromosomes. La figure 5.29 décrit la résolution de la problématique de chevauchement.

On génère donc deux nouvelles images nommées "image-source-9" et "image-source-10", ces deux images seront utilisées directement comme les images 5.1, 5.2, 5.3. une fois les données de base sont réunies à savoir l'image binaire, l'image contour et l'image squelette, l'étape d'extraction des paramètres peut commencer.

En sélectionnant "surface contour", on calcule le nombre de pixel de la surface et du contour de chaque chromosome, le résultat est enregistré dans un fichier nommé "fichier-surface -volume-x".

En sélectionnant "début-fin" on fait appel à une fonction qui calcule la position du début et de la fin du squelette de chaque chromosome, cette étape est primordiale, elle permet de situer les chromosomes dans l'image source.

En sélectionnant "calcul-paramètre", on fait appel à une fonction principale qui calcule la taille du squelette, la valeur et la position du centromère, la densité de profil de chaque chromosome et le fichier "position" qui donne la relation entre l'étiquette donnée lors de la binarisation et la position du squelette dans le fichier "début-fin" .

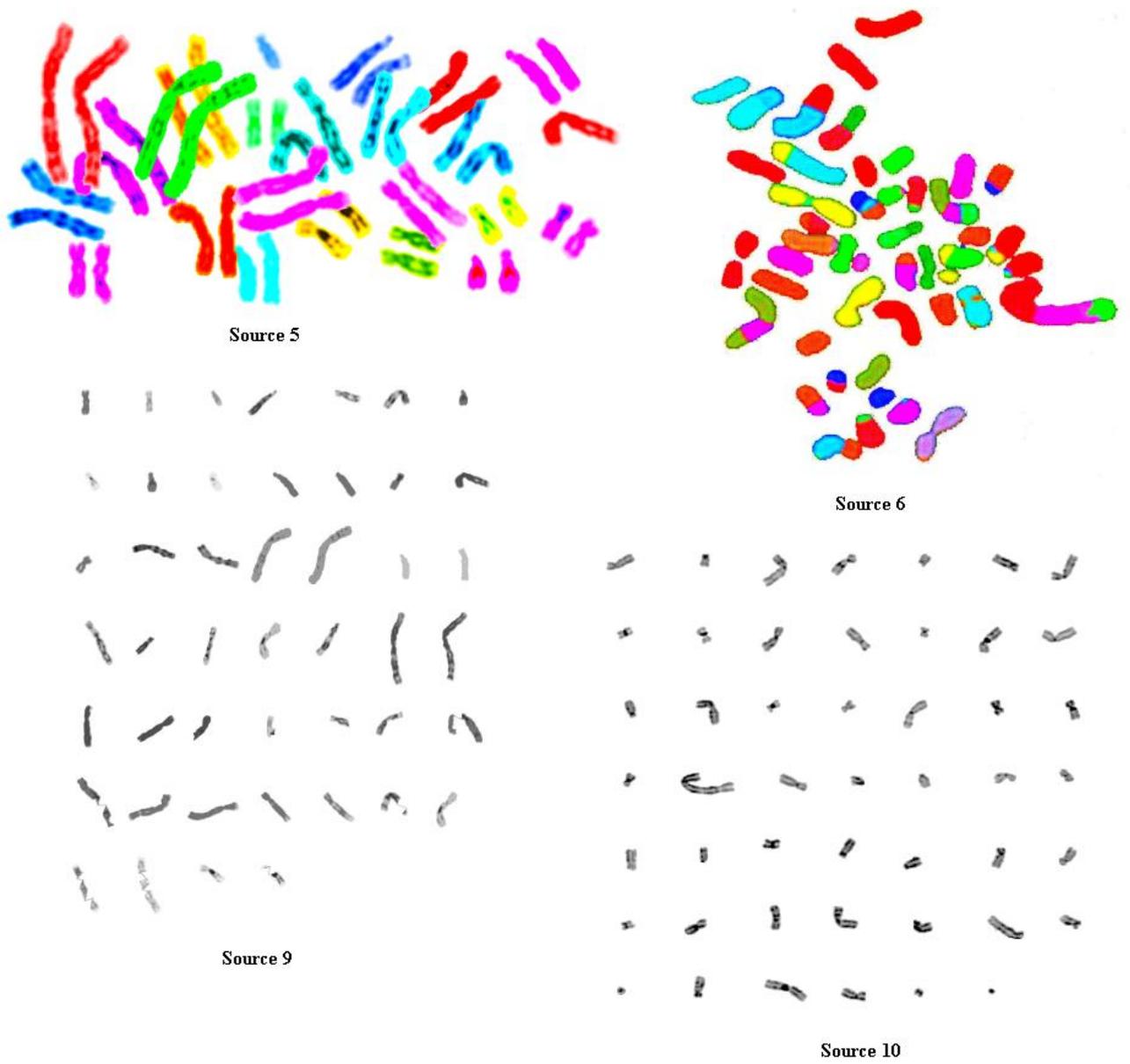


FIGURE 5.29 – Génération des source 9 et 10

En sélectionnant "Aide classement", on génère une image qui donne le numéro de l'étiquette de chaque chromosome, cette image est utilisée lors de l'étape de classement, elle nous permet de choisir selon l'étiquette la paire de chromosome qu'on utilise pour l'apprentissage, la figure 5.30 présente deux images utilisées pour le classement.

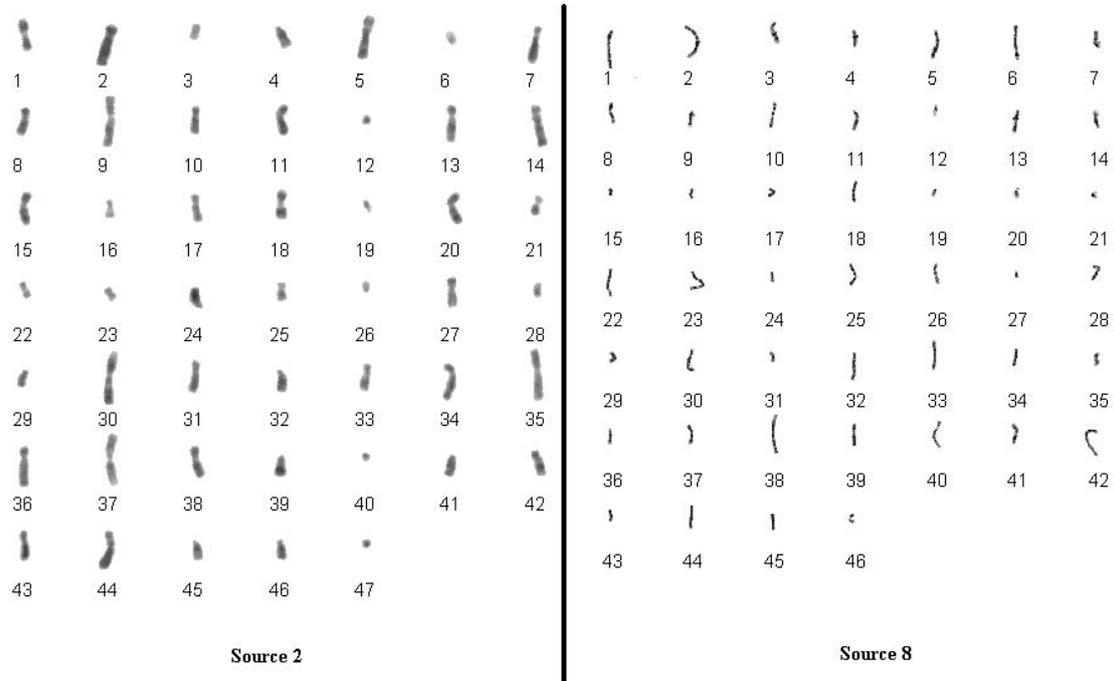


FIGURE 5.30 – Image aide classement

En sélectionnant "Calcul class", on génère le fichier "class finale", ce fichier contient un vecteur de taille égale au nombre de chromosomes, on affecte à chaque composante de ce vecteur la classe associée, dans le cas de la figure 5.1, on a un vecteur de taille 46, avec des valeurs de classe de 1 à 24.

En sélectionnant "caryotype", on fait appel à deux fonctions, la première génère une image par classe et dans le cas de la figure 5.1, on génère 24 images, ces images sont écrites dans le répertoire "image-destination-x", la deuxième fonction regroupe les 24 images et génère le caryotype, selon la disposition qu'on choisit.

En sélectionnant "lire caryotype", on affiche le résultat final, à savoir le caryotype, cette image n'est pas exploitable directement, ce n'est qu'une pré-visualisation, d'association possible de chromosomes. Pour le moment, on peut réaliser quelques opérations pour améliorer le caryotype, en sélectionnant "correction class", on peut ajuster la position de chaque chromosome, dans sa classe d'affectation, on peut réaliser diverses opérations comme la translation (x,y) ou bien la rotation, le changement de ces paramètres est enregistré au niveau des fichiers "correction". les figures suivantes décrivent le caryotype des images 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6.

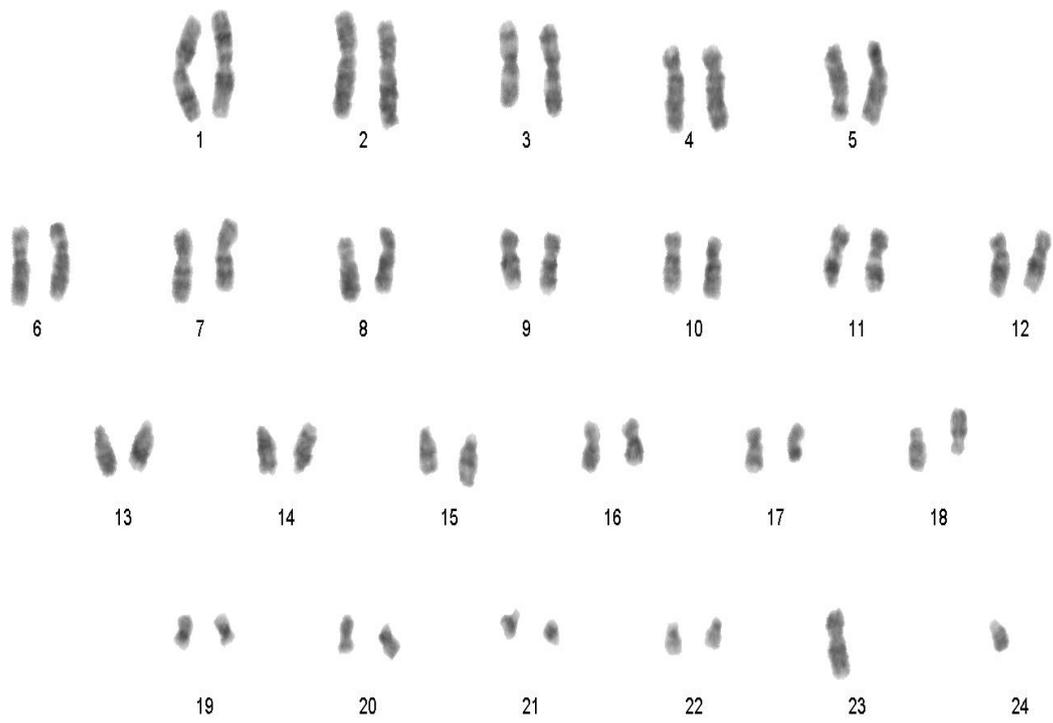


FIGURE 5.31 – Caryotype du source 1

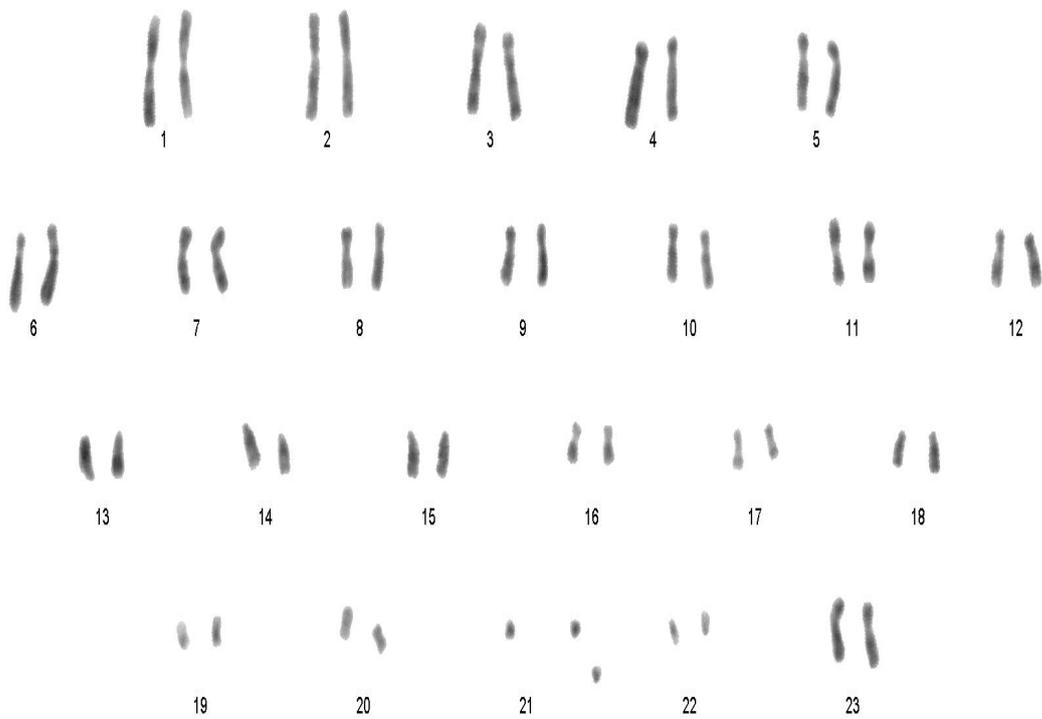


FIGURE 5.32 – Caryotype du source 2

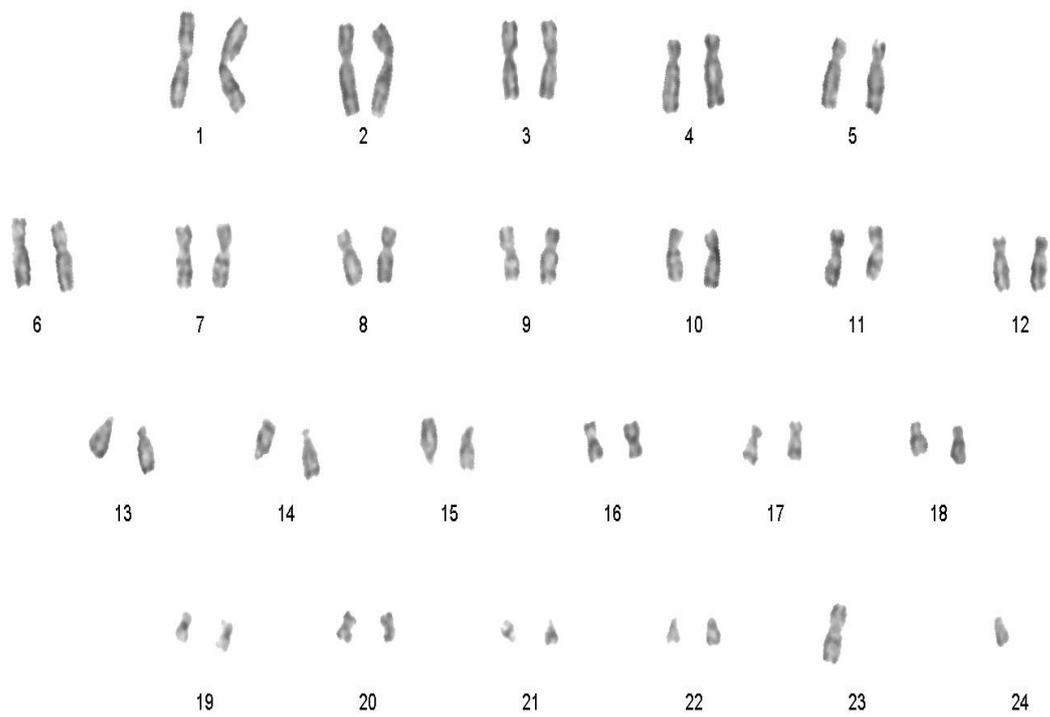


FIGURE 5.33 – Caryotype du source 3

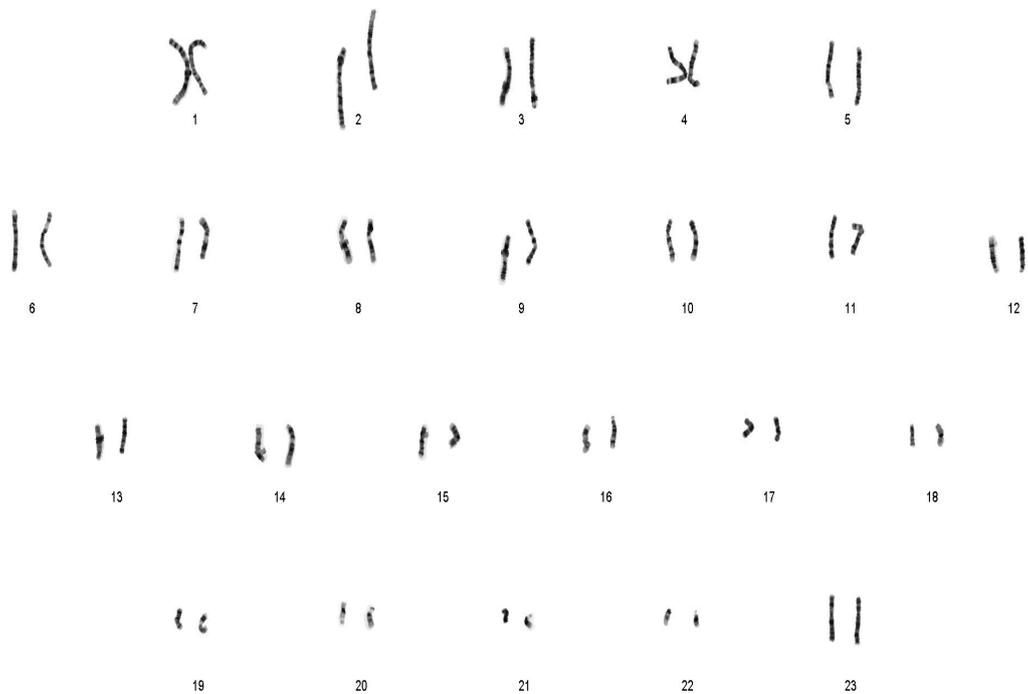


FIGURE 5.34 – Caryotype du source 4



FIGURE 5.35 – Caryotype du source 5

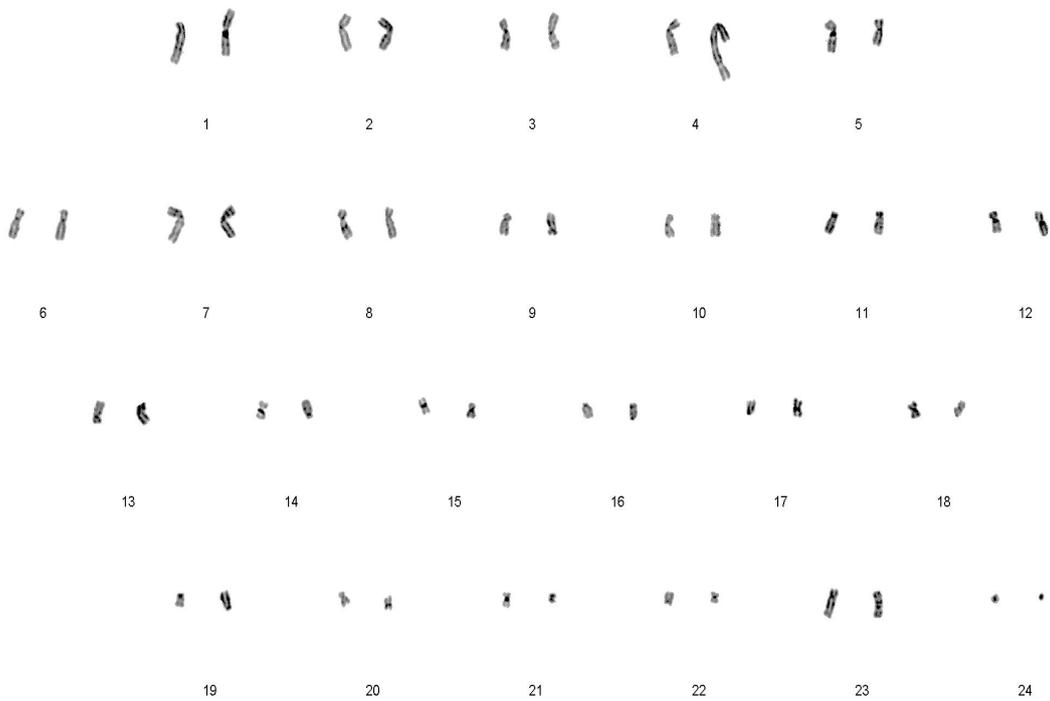


FIGURE 5.36 – Caryotype du source 6

5.6 Extension de la base de données du Logiciel

Dans cette extension, on traite treize nouvelles images, avec quelques nouveaux cas d'anomalies et on introduit un nouveau concept lié au taux de reconnaissance de forme.

Il faut savoir que dans les premiers six cas de figure, on représentait le caryotype correct de l'image, donc un taux de reconnaissance entre 90% et 100 %, ce taux est obtenu quand on utilise l'image elle-même comme source d'apprentissage, les vecteurs de reconnaissance seront adaptés exactement à l'image.

Mais dans la réalité, la reconnaissance de forme doit être appliquée sans l'utilisation de l'image sujet du traitement, il faut utiliser une image tierce ou plusieurs pour l'apprentissage, puis on applique les vecteurs de reconnaissance de forme obtenue sur l'image sujet du traitement.

Dans cette section, on traite treize cas, mais avant de les illustrer, on fait un rappel sur les différentes caractéristiques tirées de chaque chromosome.

- La taille : elle est obtenue en calculant le nombre de pixels le long du squelette, en prenant en considération le type de courbure du squelette
- Le centromère : il est obtenu en détectant le point du squelette avec la plus petite largeur au niveau du chromosome
- Le contour : On calcule le nombre de pixels le long du contour de chaque chromosome
- La surface : On calcule le nombre de pixels sur toute la surface du chromosome
- La densité de profil : On calcule la moyenne de l'intensité des pixels le long du squelette

Dans le système de reconnaissance de forme, les quatre premiers paramètres ont un poids de 16.5 % et la densité de profil à 34%, ce qui fait un total de 100%. L'ensemble des images traitées sont regroupées dans les catégories suivantes :

- Une femme normale : Image extension-1
- Un homme normal : Image extension-2
- Un mort né triploïde : Image extension-3
- Syndrome de Turner : Image extension-4
- Syndrome de Klinefelter : Image extension-5
- Trisomie 21 : Image extension-6-7-8-9-10
- Trisomie 13 : Image extension-11
- Trisomie 18 : Image extension-12
- Syndrome du 5P : Image extension-13

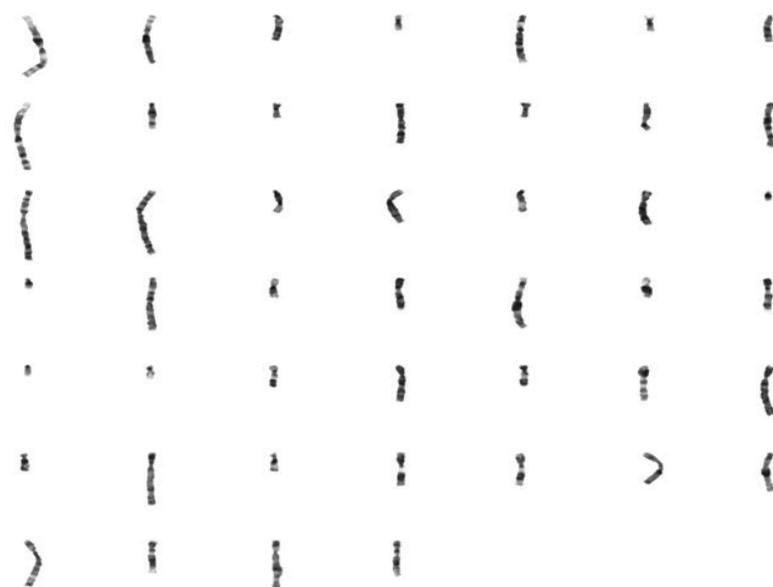
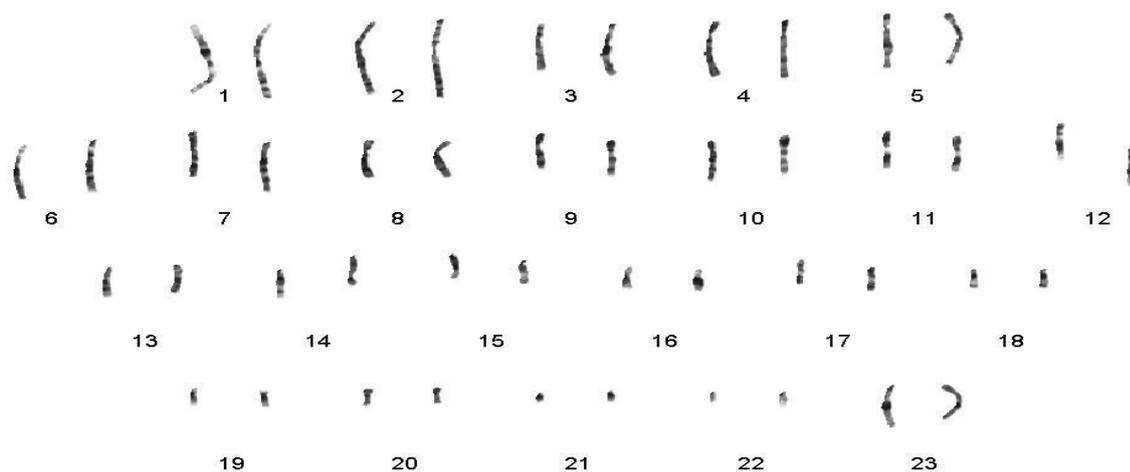
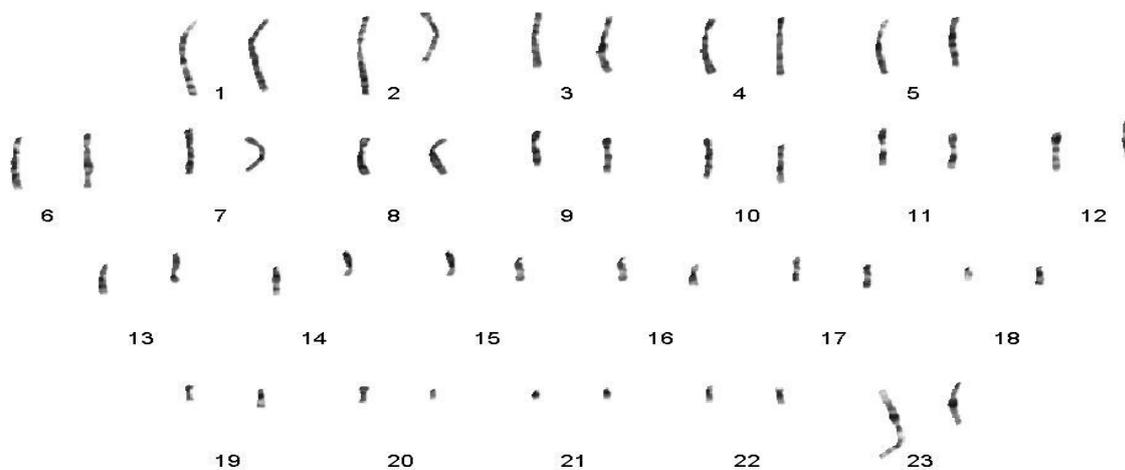


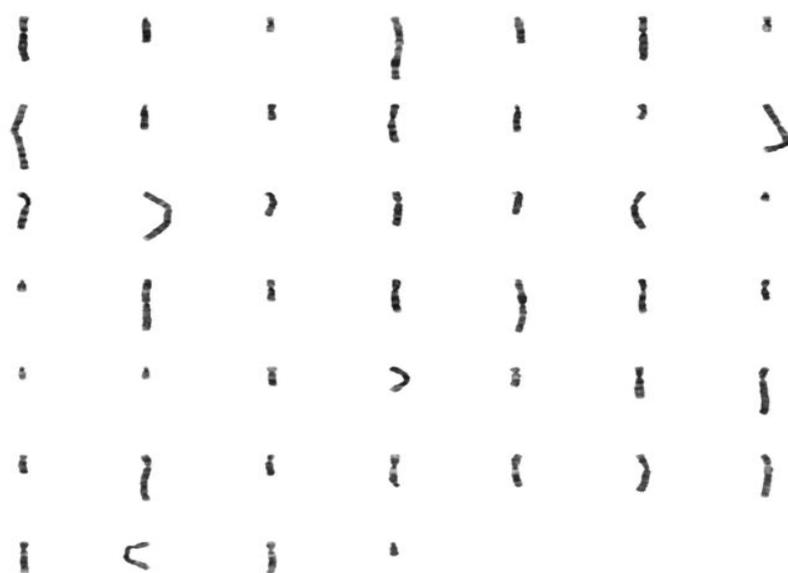
Image extension 1



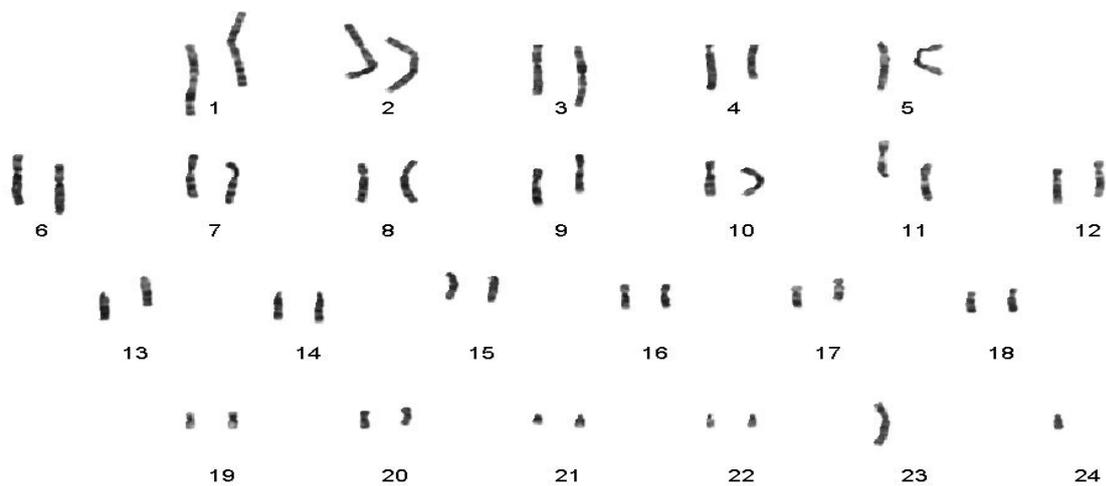
Caryotype de l'image extension 1



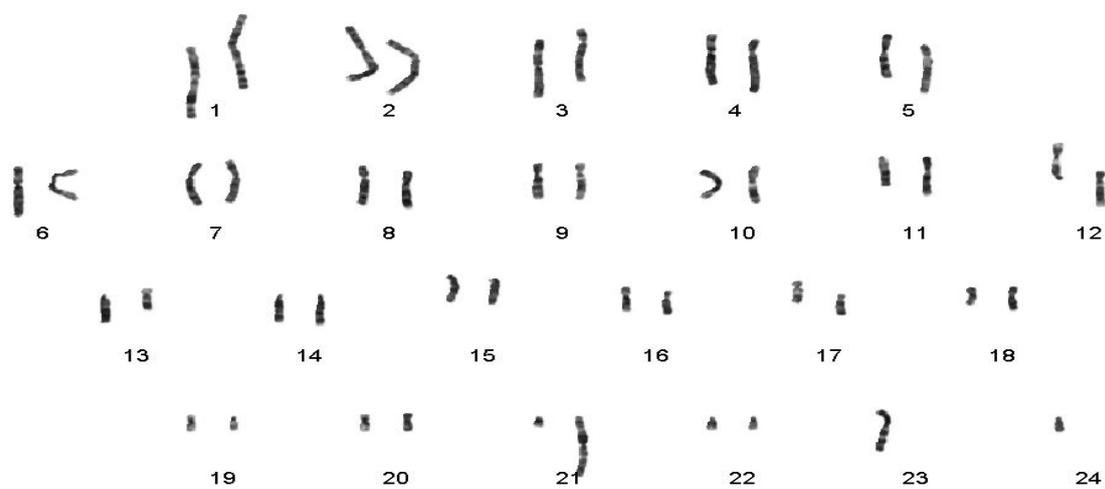
Reconnaissance de forme à 60 %



Extension 2



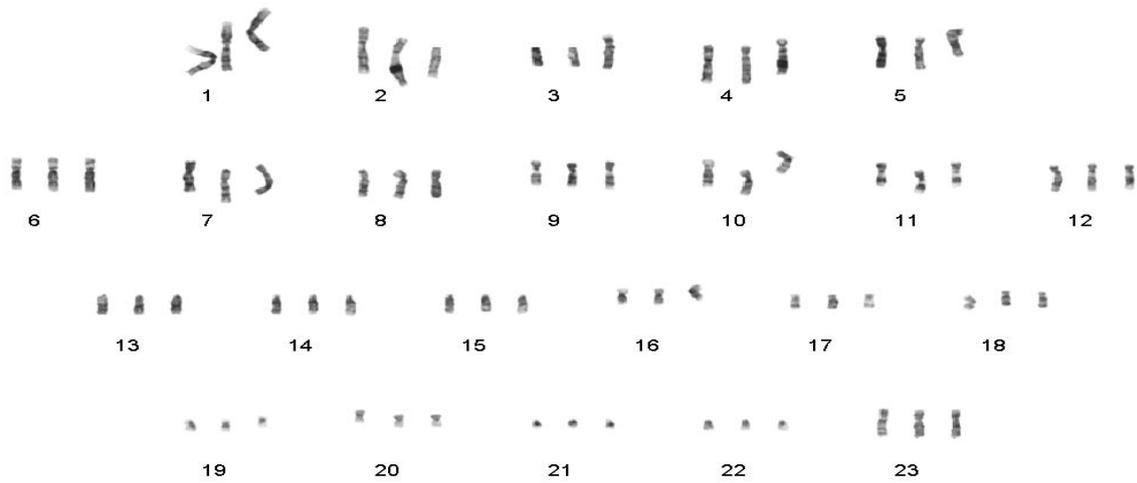
Caryotype de l'image extension 2



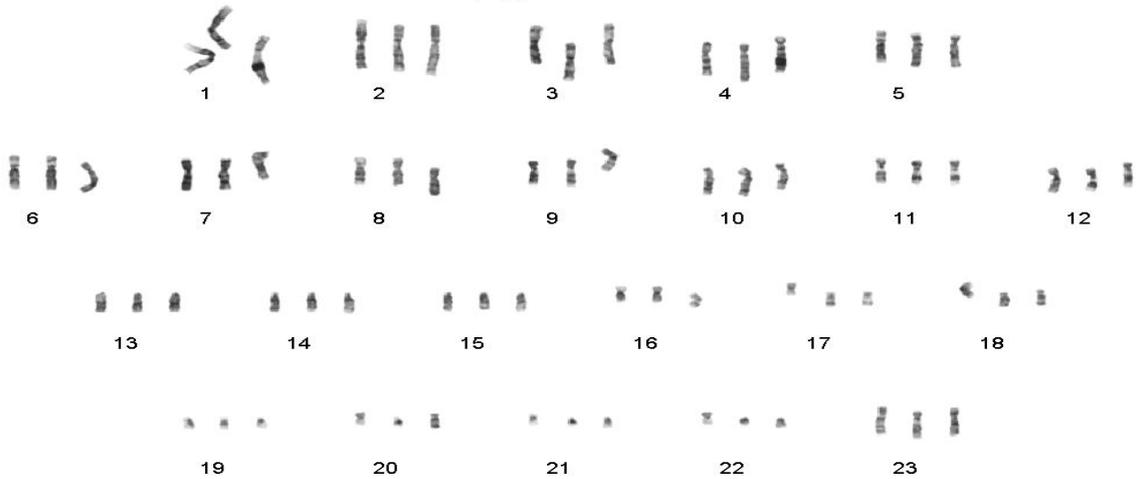
Reconnaissance à 52%



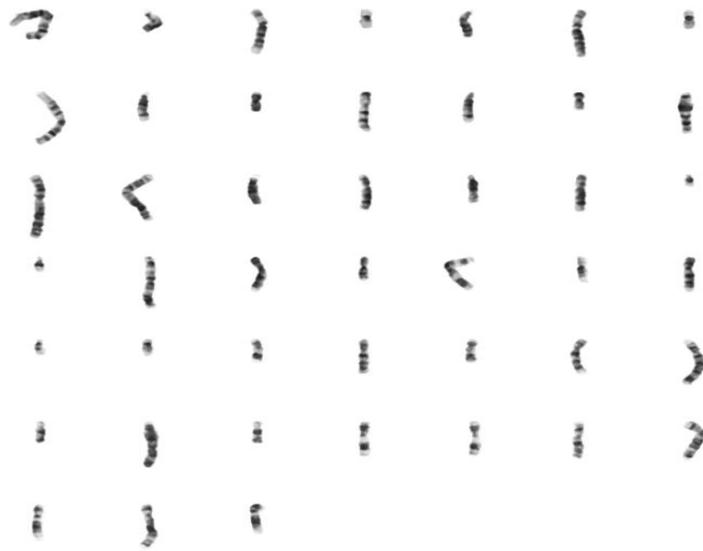
Extension 3



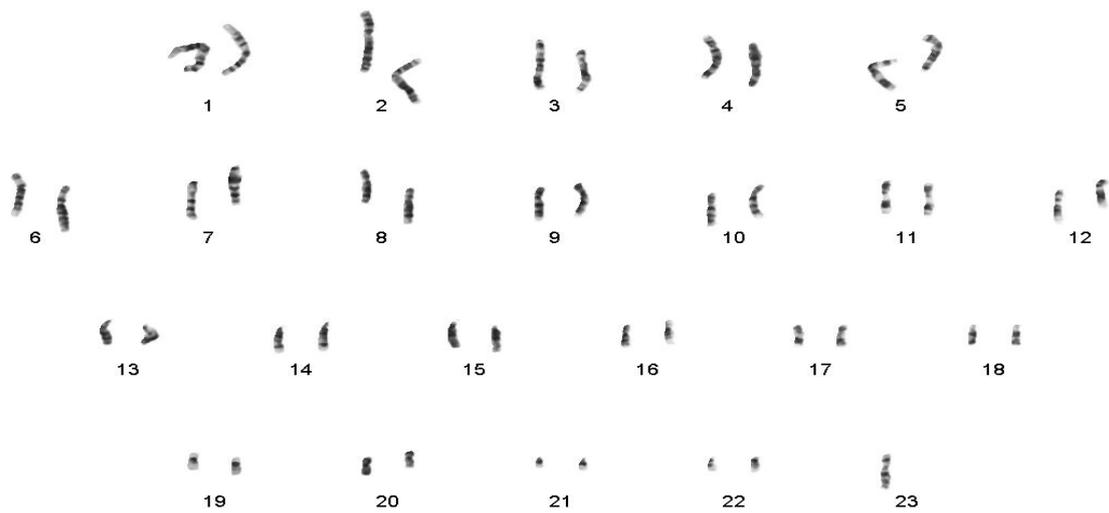
Caryotype de l'extension 3



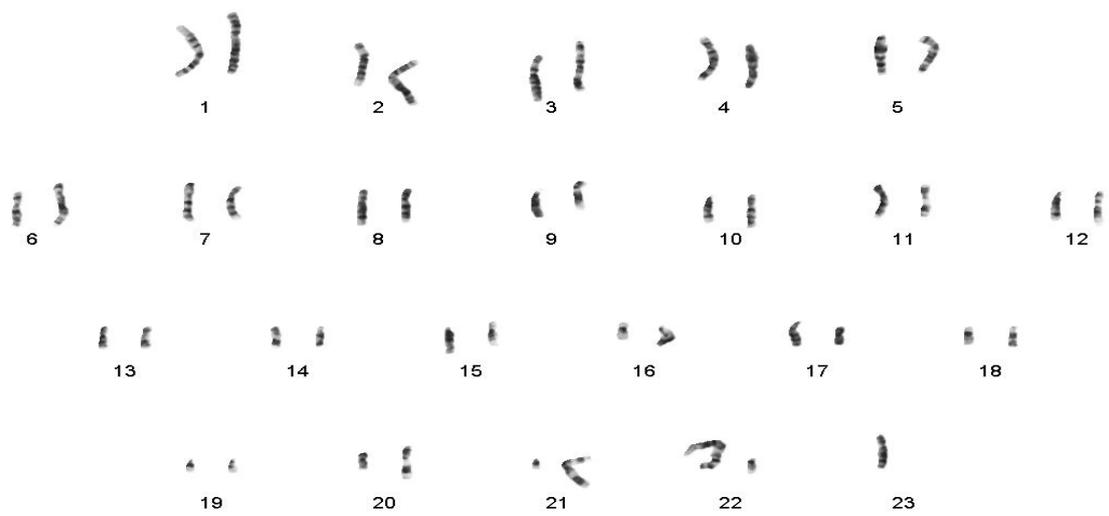
Reconnaissance à 68 %



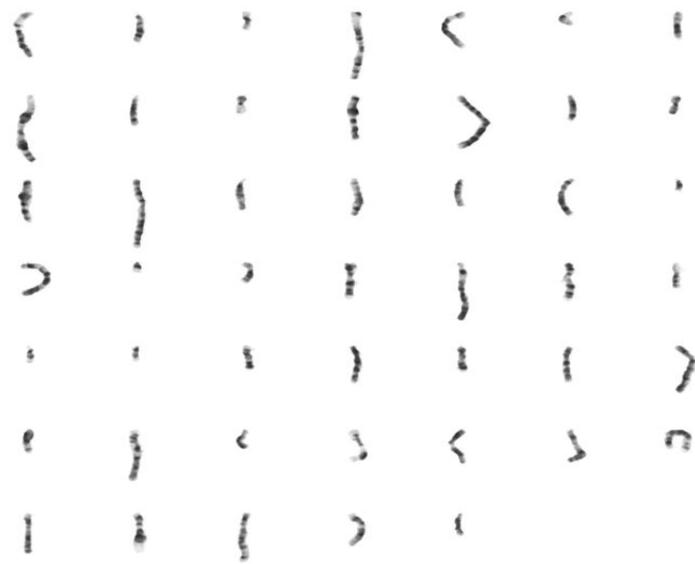
Extension 4



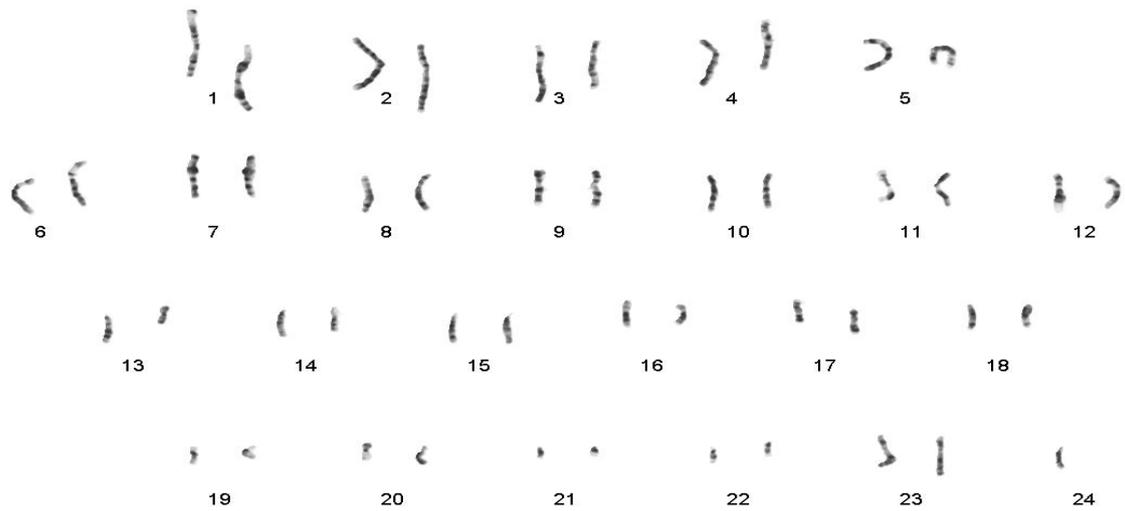
Caryotype de l'image extension 4



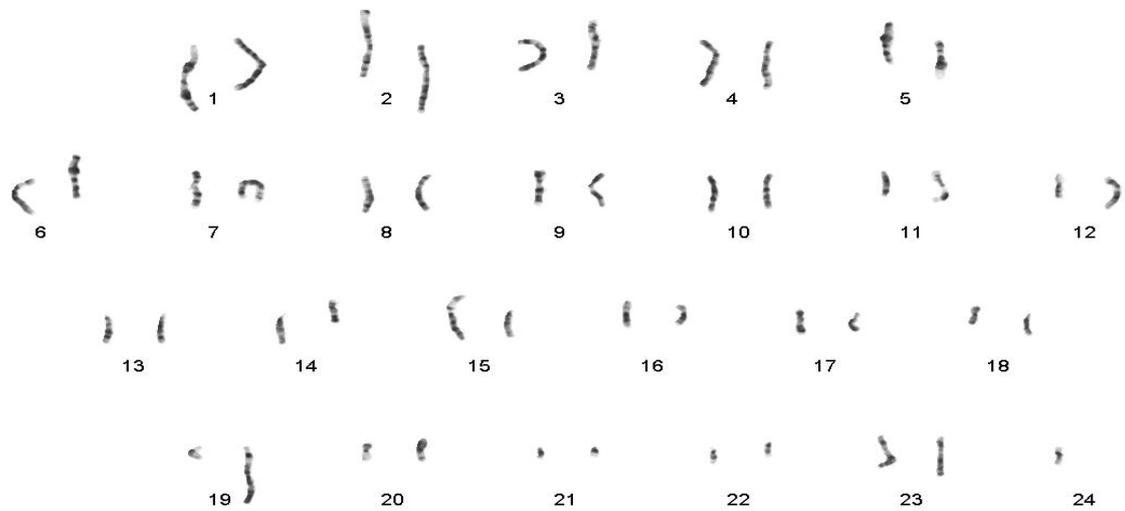
Reconnaissance à 40 %



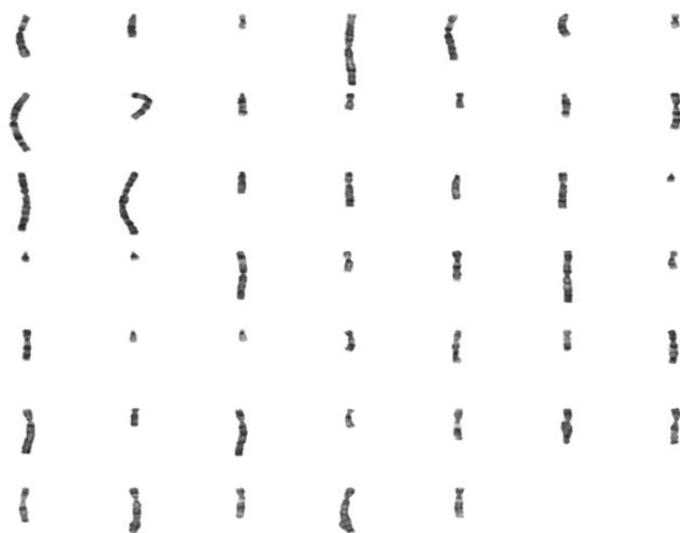
Extension 5



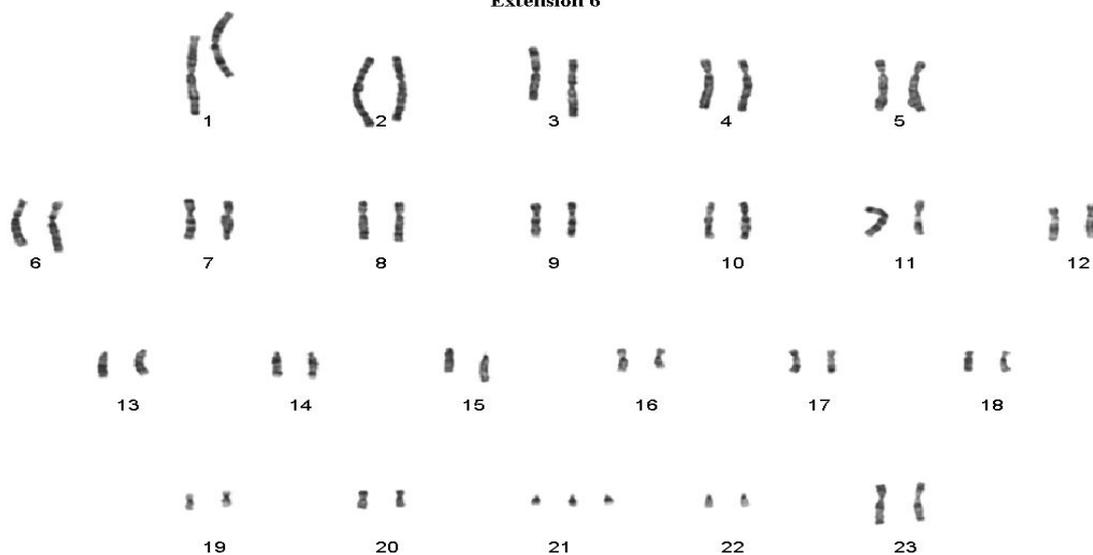
Caryotype de l'image extension 5



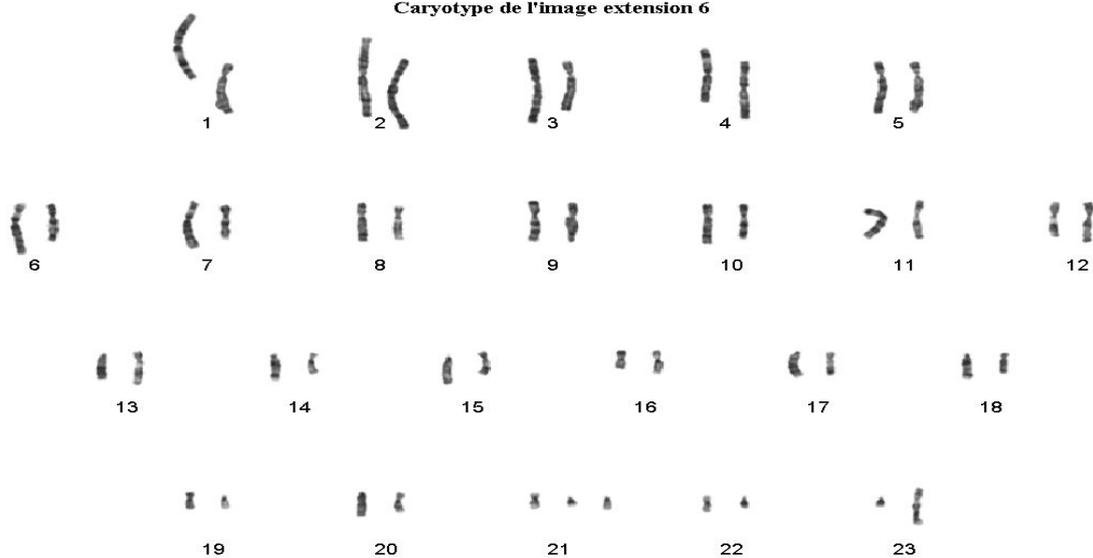
Reconnaissance à 51 %



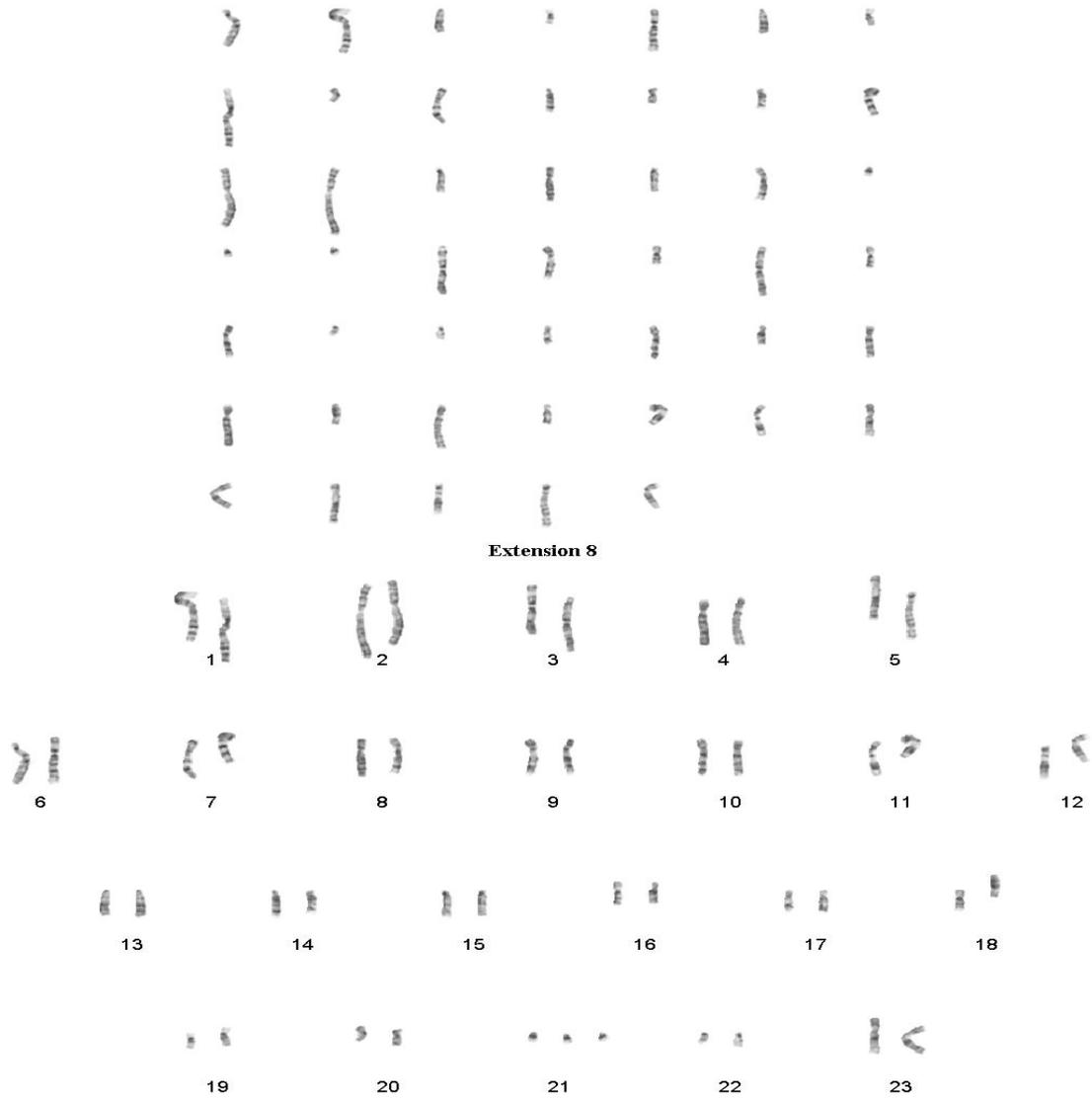
Extension 6



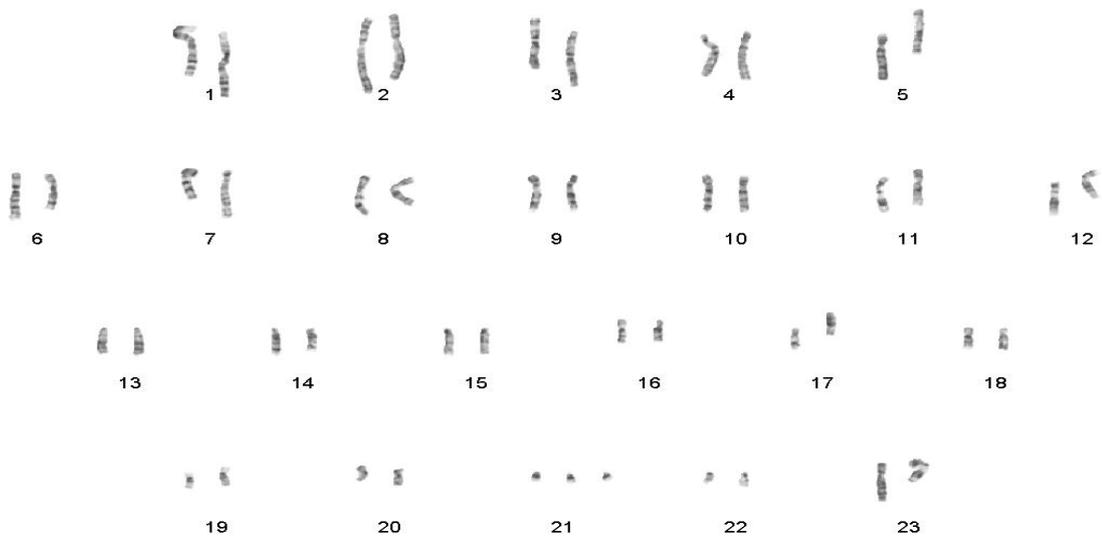
Caryotype de l'image extension 6



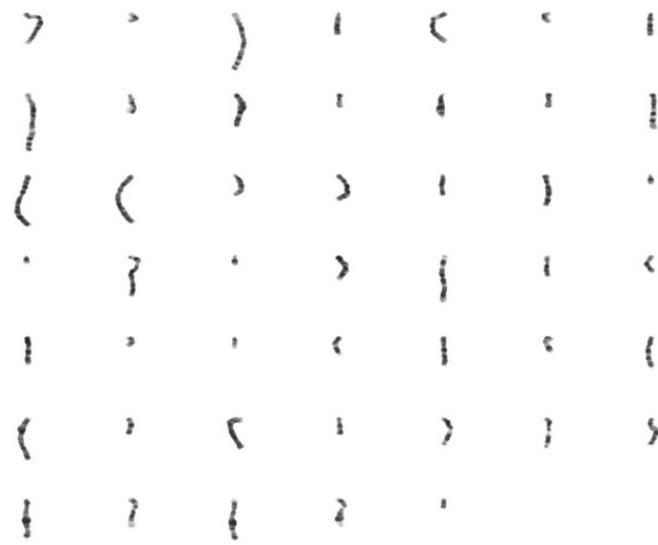
Reconnaissance à 38 %



Caryotype de l'image extension 8



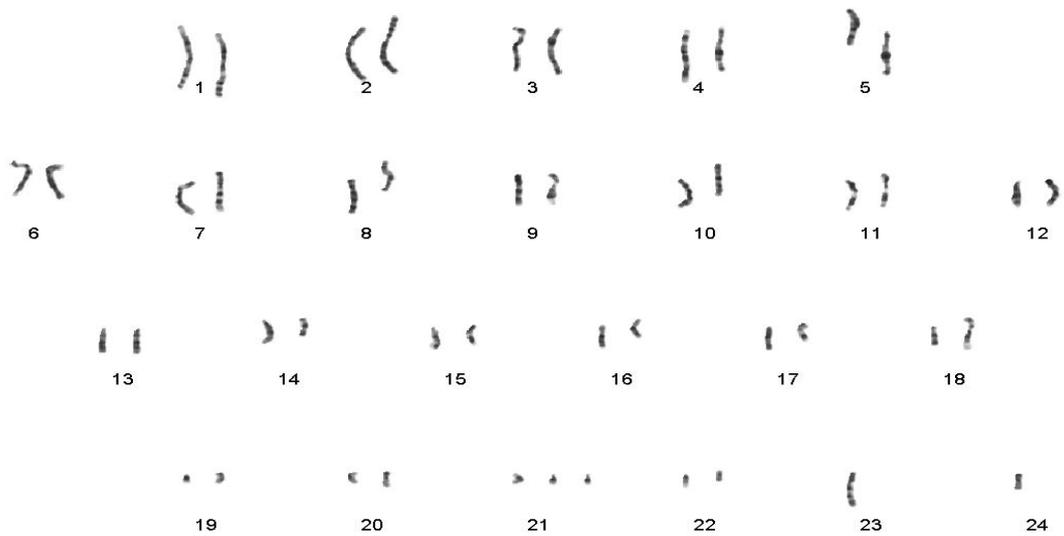
Reconnaissance à 78 %



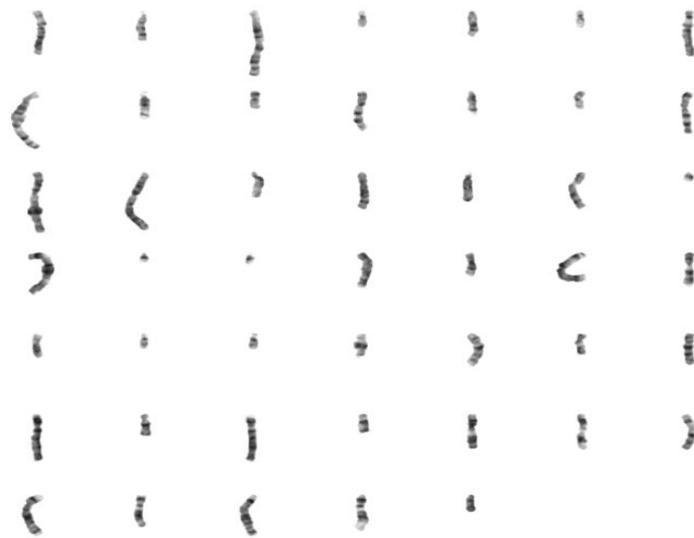
Extension 9



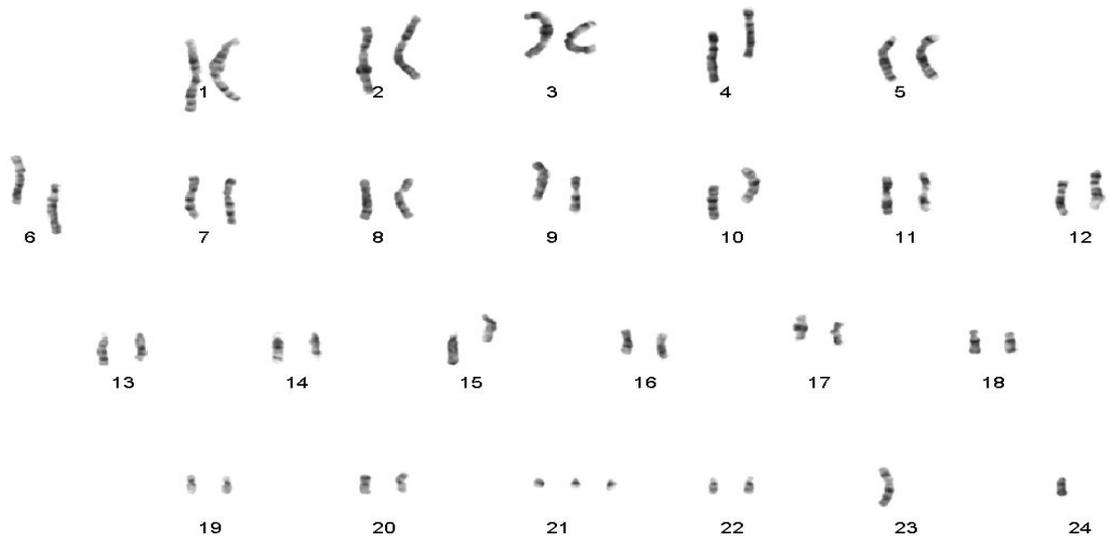
Caryotype de l'image extension 9



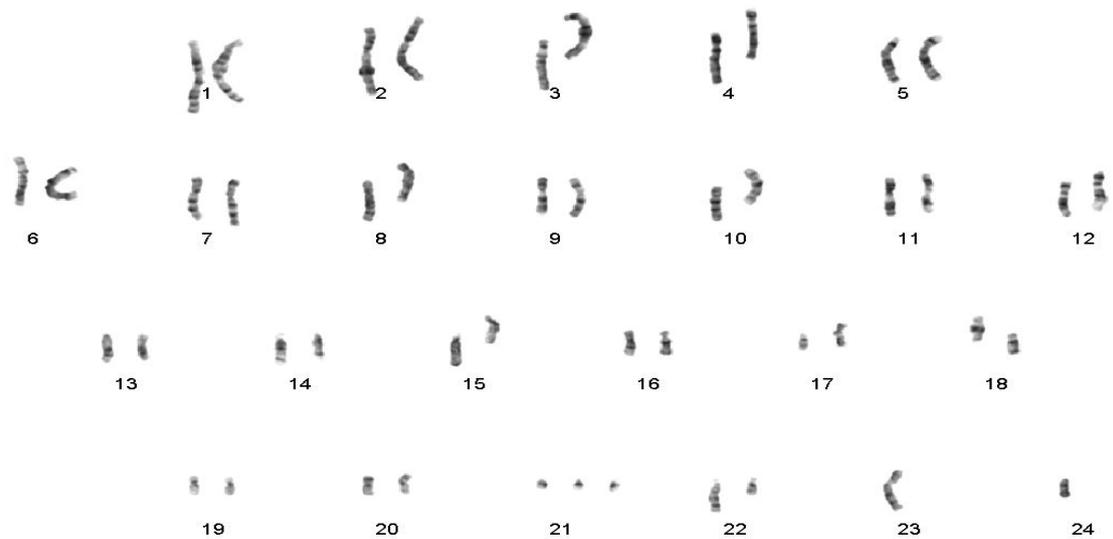
Reconnaissance 61 %



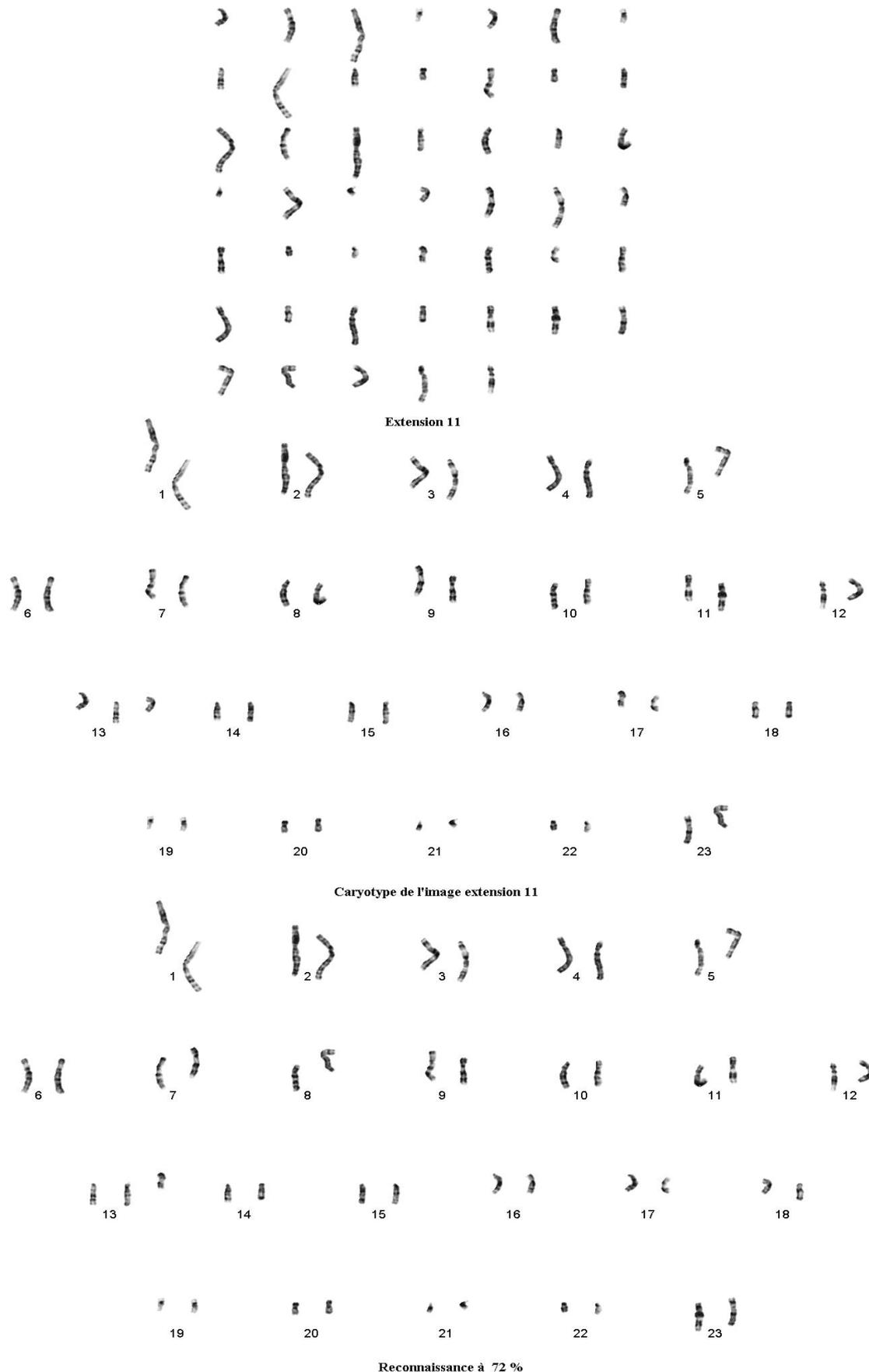
Extension 10



Caryotype de l'image extension 10

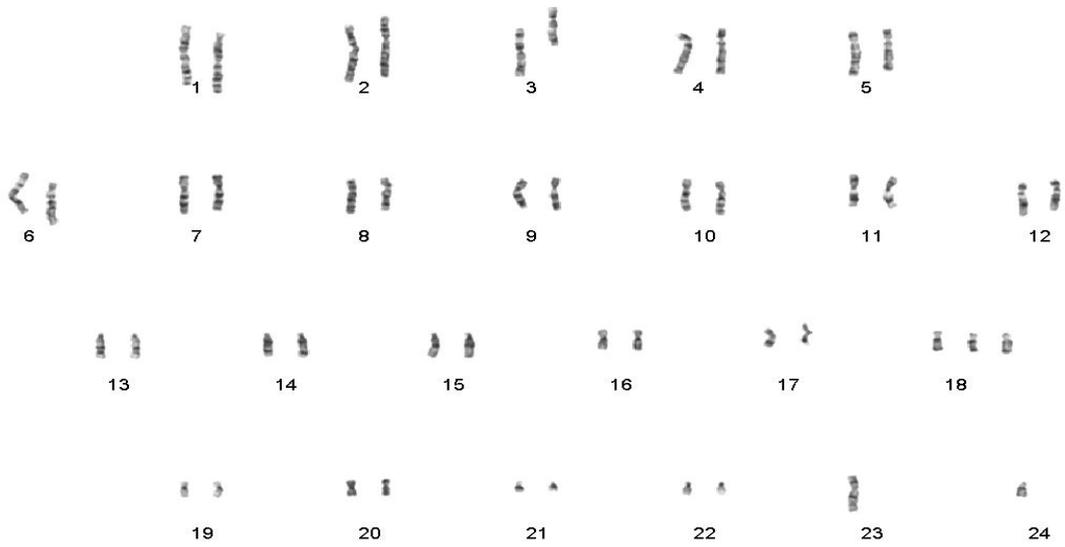


Reconnaissance à 78 %

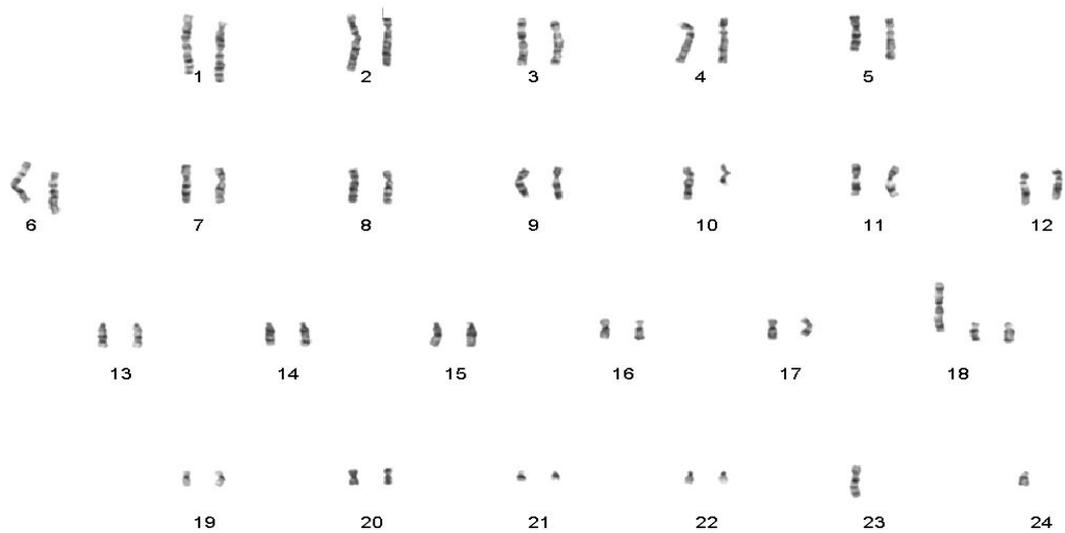




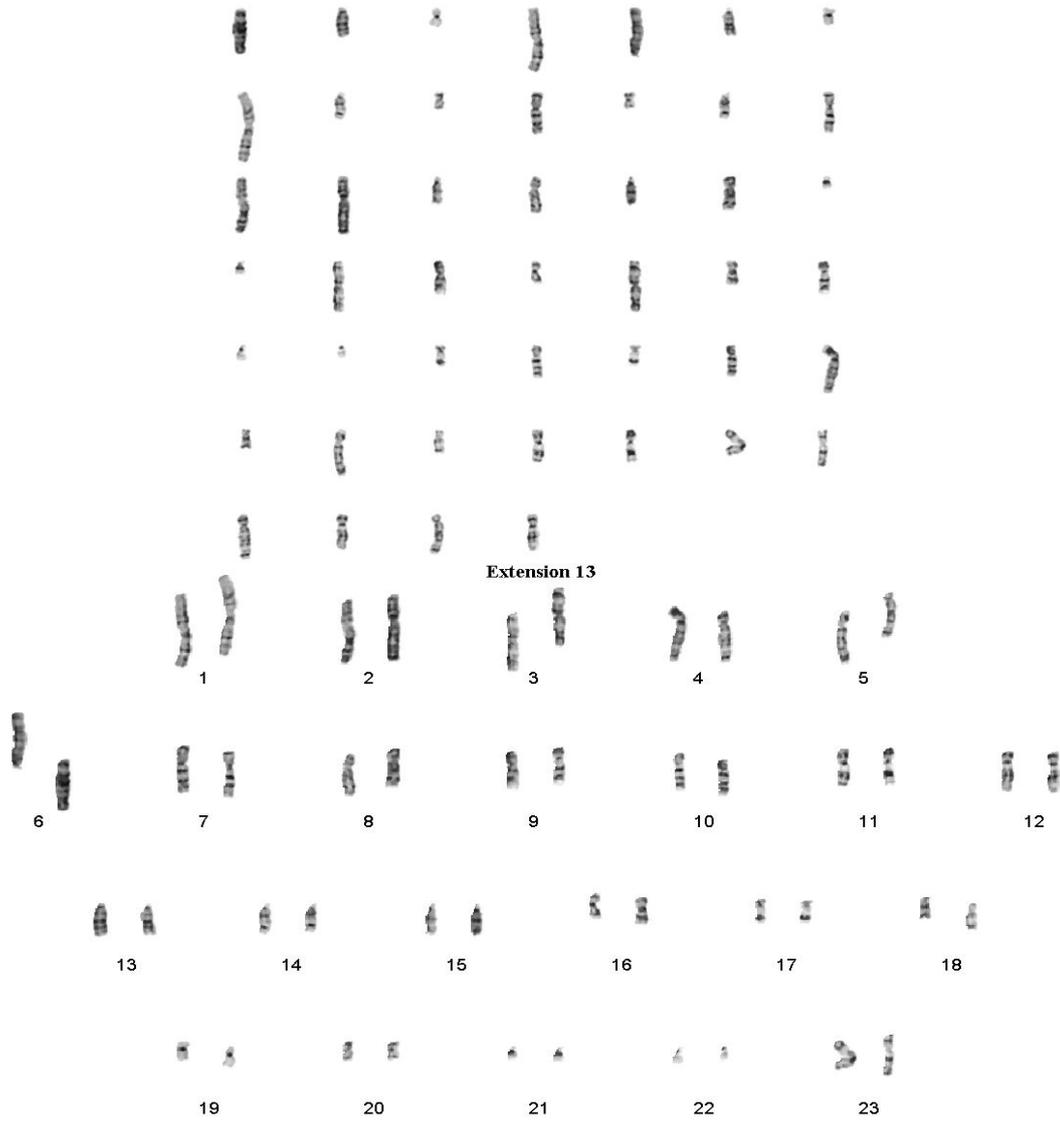
Extension 12



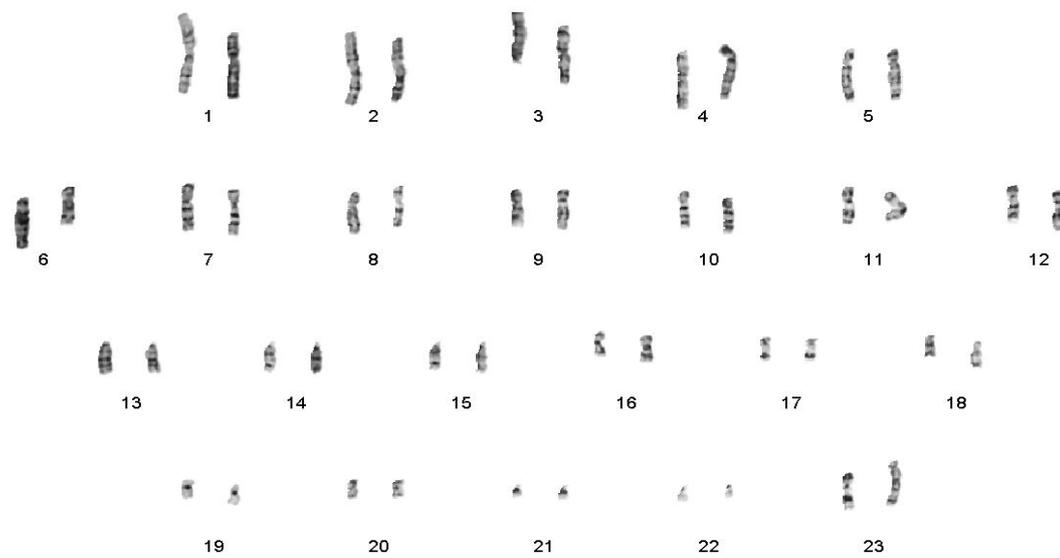
Caryotype de l'image extension 12



Reconnaissance à 78 %



Caryotype de l'image extension 13



Reconnaissance à 71 %

L'ensemble des treize dernières images représentent un plus considérable à la base de données sur des points importants, le premier est lié à l'ajout de nouvelles anomalies comme la triploïde, le Syndrome de Turner, le Syndrome de Klinefelter, la Trisomie 13, 18 et le Syndrome du 5P.

De plus, cette collection d'images a subi une reconnaissance aveugle, basée sur un modèle d'apprentissage général applicable à toutes les images, sur les treize images, on a 628 chromosomes, le système a reconnu 394 chromosomes dans leurs positions exactes, à savoir un taux de reconnaissance de 62 %.

5.7 Récapitulatif des travaux de Recherche

Image	Définition
Source 1	Image de métaphase d'un homme normal avec 46 chromosomes
Source 2	Image de métaphase d'une femme atteinte d'une trisomie 21, le nombre total de chromosomes est égal à 47
Source 3	Image de métaphase d'un homme normal atteint d'une anomalie de structure au niveau du chromosomes 9, le nombre total de chromosomes est égal à 46
Source 4	Image de métaphase d'un homme normal, avec six cas de chevauchement, le nombre de total de chromosomes est égal à 46
Source 5	Image de métaphase d'une femme atteinte d'un cancer du sein, cas de chevauchement complexe, le nombre total de chromosomes égal à 48
Source 6	Image de métaphase d'un homme normal, avec des cas de chevauchement complexe, le nombre de chromosomes est égal à 46
Extension 1	Image traitée d'une femme normale avec 46 chromosomes
Extension 2	Image traitée d'un homme normal avec 46 chromosomes
Extension 3	Image traitée d'un mort né atteint d'une triploïde, le nombre total de chromosomes est égal à 69
Extension 4	Image traitée d'un sujet atteint du syndrome de Turner, le nombre total de chromosome est égal à 45
Extension 5	Image traitée d'un sujet atteint du syndrome de Klinefelter, le nombre total de chromosomes est égal à 47
Extension 6	Image traitée d'une femme atteinte d'une trisomie 21, le nombre total de chromosomes est égal à 47
Extension 7	Image traitée d'une femme atteinte d'une trisomie 21, le nombre total de chromosomes est égal à 47
Extension 8	Image traitée d'une femme atteinte d'une trisomie 21, le nombre total de chromosomes est égal à 47
Extension 9	Image traitée d'un homme atteint d'une trisomie 21, le nombre total de chromosomes est égal à 47

TABLE 5.1 – Liste des images sources

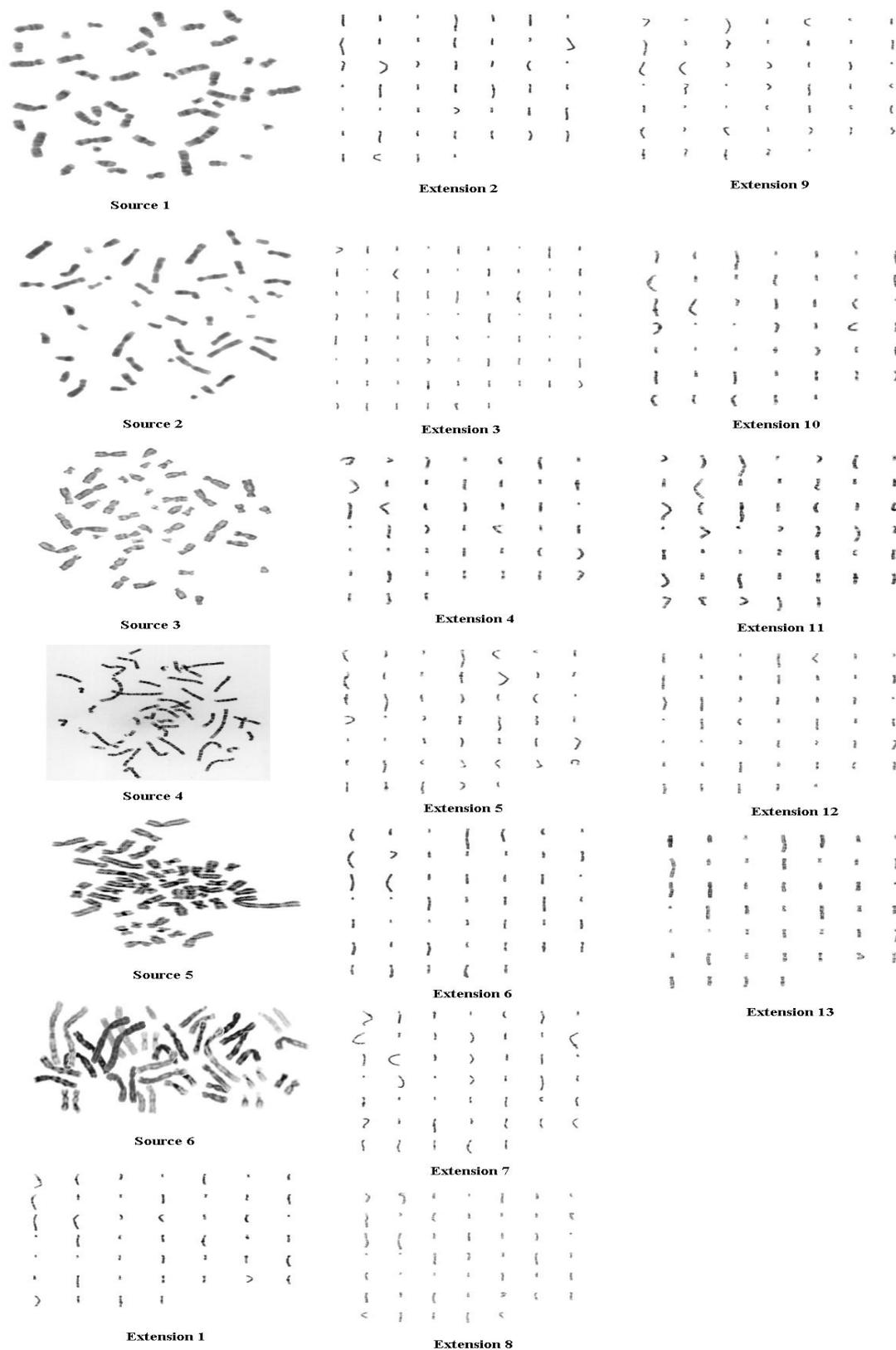


FIGURE 5.37 – Caractéristiques des images d'entrée

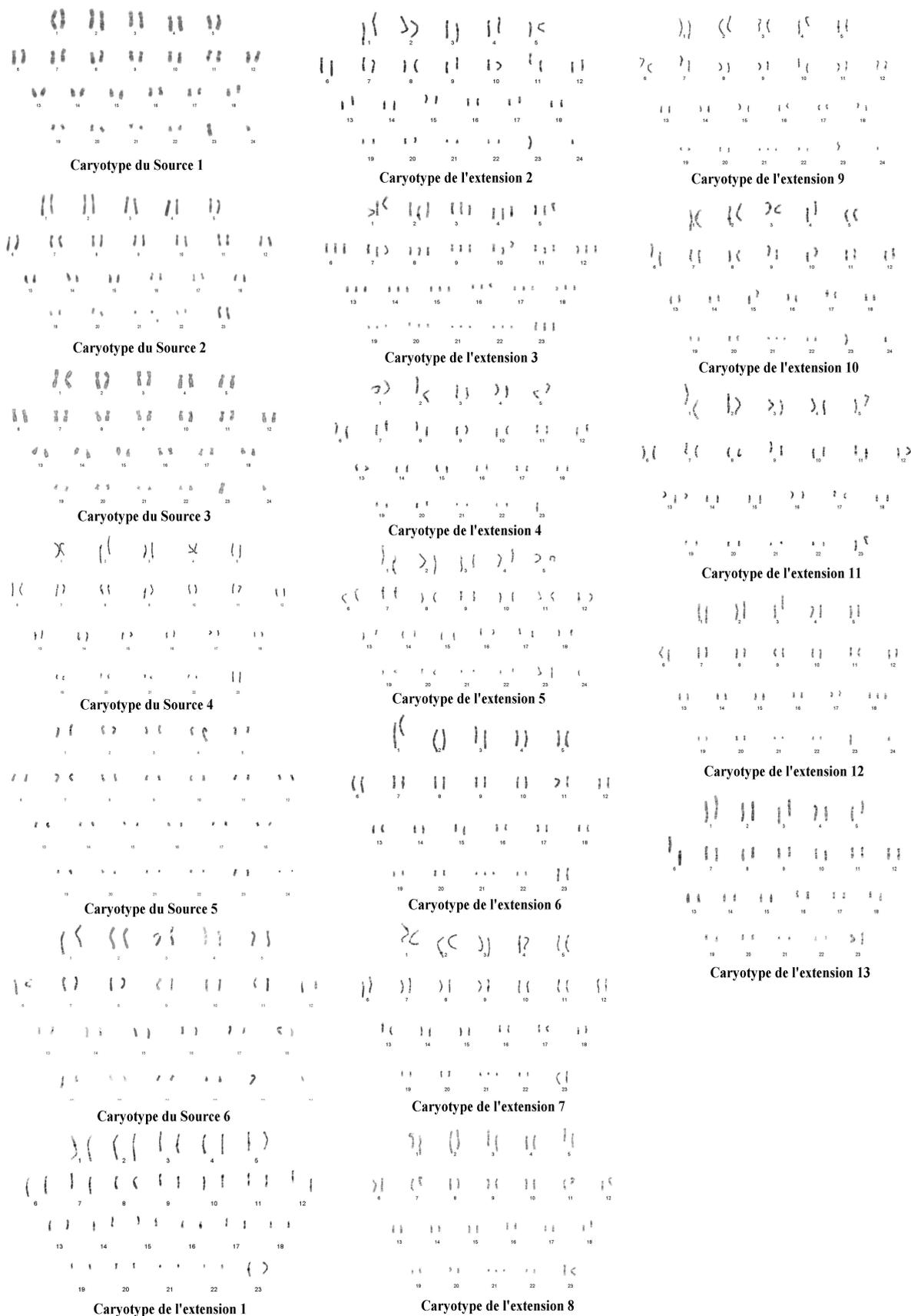


FIGURE 5.38 – Caryotypes des images d'entrées

Image	Définition
Extension 10	Image traitée d'un homme atteint d'une trisomie 21, le nombre total de chromosomes est égal à 47
Extension 11	Image traitée d'une femme atteinte d'une trisomie 13, le nombre total de chromosomes est égal à 47
Extension 12	Image traitée d'un homme atteint d'une trisomie 18, le nombre total de chromosomes est égal à 47
Extension 13	Image traitée d'une femme atteinte du syndrome du 5P, le nombre total de chromosomes est égal à 46

TABLE 5.2 – Liste des images sources

5.8 Valeur effective de ce travail

Dans les sections précédentes, on a présenté les résultats des travaux de recherches, le logiciel regroupe une multitude de fonctions et d'algorithmes de traitement d'images, à savoir l'étape de pré-traitement, la séparation chromosomique et la classification. Les programmes sont simples et bien structurés ce qui facilitera la migration prochaine du code vers le langage C++.

La première référence de ce travail de recherche est un projet de fin d'étude réalisé à USTHB [11], faculté informatique, ce travail traite de la classification chromosomique, avec l'utilisation de l'algorithme de marthon pour la squelettisation et deux réseaux de Kohonen pour la classification, ce travail englobe trois images de métaphase (homme normal, femme normal, femme avec trisomie).

La deuxième référence de ce travail est un projet de fin d'étude réalisé à l'ENP [12], département électronique, il traite de la séparation chromosomique par lignes de coupe, sans aborder la classification chromosomique.

La première étape de notre travail était la programmation de l'intégralité des algorithmes traités dans les deux références précédemment citées, la deuxième étape traite de l'évolution de ce thème de recherche, par l'intégration d'une deuxième méthode de séparation par filtrage couleur et la réalisation de plusieurs caryotypes.

La troisième étape de ce travail était liée à l'extension de la base de données, de ce fait on trouve l'ajout de treize images, qui traitent de plusieurs anomalies, et le passage vers une reconnaissance aveugle avec un taux de réussite de 62 %.

La finalité de ce travail n'est pas purement informatique, une thèse de doctorat sera dédiée à l'implémentation d'une grande partie des algorithmes de cette base de données sur FPGA, en utilisant toutes les techniques d'optimisation possible, ainsi que l'expansion de la base de donnée vers d'autres cas non traités.

6 Conclusion

L'aboutissement de ce travail est la réalisation d'une base de données contenant dix-neuf caryotypes, ces images obtenues d'une manière informatique représentent un apport scientifique, dans le domaine de traitement d'images médicales et une avancée dans le domaine de l'automatisation des tâches humaines (la fonction du cytogénéticien).

Dans l'état actuel du projet, le système est semi-automatique, les algorithmes de traitement d'image peuvent aider l'opérateur cytogénéticien et faciliter l'exécution de tâches répétitives.

Lors de la réalisation de la base de données, beaucoup de difficultés sont apparues, le manque d'images de métaphase, la difficulté de segmentation des images métaphasiques (cas de chevauchements), la difficultés d'extraction des informations de l'image binaire, contour et squelette, les problèmes de connectivité, d'embranchement et de lissage, le problème d'apprentissage avec le manque au niveau des images caryotypées, les problèmes de classement des anomalies génétiques.

On trouve toujours un compromis dans l'exploitation d'un algorithme donné, et par conséquent l'ensemble des algorithmes développés dans le cadre de ce travail de recherche ont permis d'augmenter la base de données et de faciliter la convergence vers un logiciel de classification automatique de chromosome.

Un logiciel "classification chromosomique" sera à l'image d'une boîte noire, une image de métaphase à l'entrée, un caryotype à la sortie. Pour atteindre cet objectif, il faut réaliser des routines de séparation automatique, des routines de filtrage couleur automatique, une très bonne base de données de classification.

La réalisation de ce type de logiciel est difficile mais non impossible, on espère que les prochains travaux de recherche auront comme résultat l'automatisation complète du système de classification. Les travaux de la thèse de doctorat seront situés au niveau de l'implémentation des algorithmes de traitement d'image utilisés lors de la classification sur un circuit FPGA.

Bibliographie

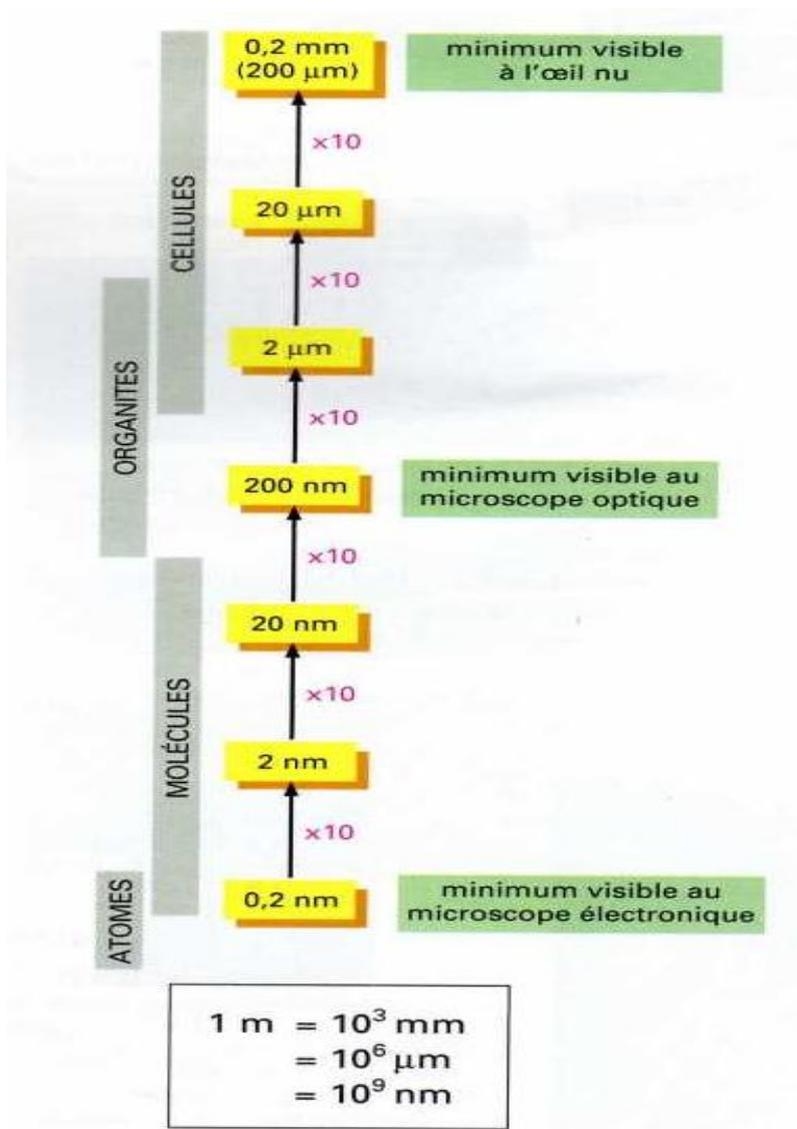
- [1] Bruce Alberts, Dennis Bray. *L'essentiel de la biologie cellulaire* . deuxième édition, Médecine-Science, Flammarion, 2005.
- [2] Berkaloff, J. Bourguet, P. N. Favard, J.-C. Lacroix *Biologie et physiologie cellulaire IV – Chromosomes* . Hermann, 1981.
- [3] *Larousse médical* . Librairie Larousse, 1981
- [4] Pascal KOLODJIEZAK *Biologie et physiologie cellulaire IV – Chromosomes* . Hôpital Maison Blanche , REIMS
<http://www.ac-reims.fr>
- [5] Al Bovik AUTIN TEXAS. *The essential guide to image procession* . Elsevier Inc, April 2009.
- [6] Rafael C. Gonzalez, Richard E. Woods, Steven L. Eddins *Digital Image Processing Using Matlab* . Pearson Education, Inc, Upper Saddle River, NJ 2004
- [7] Parvin Mousavi. *Analysis of Telomere Intensities in Human chromosomes*. IEEE, 1999
- [8] R.C.Gonzales, P.Wintz. (IN 15). *Digital Image Processing* Addison Wesley, 1977.
- [9] P. Canham Van Dijken. *L'image numérique* Institut de pathologie de Lausanne, 2001.
- [10] Jean FRUITET. *Outils et méthodes pour le traitement d'images* <http://pczenith.univ-mlv.fr/~jf> Université de Marne La Vallée.
- [11] A. Rahmania, *Système de détection d'aberrations chromosomiques structurales* . USTHB, Mémoire de projet de fin d'études, Institut d'informatique, 2002
- [12] S. BOUHRICHE, R. HAROUN, *Séparation des Chromosomes se Touchant ou se Chevauchant à partir de métaphases* PFE, ENP, Département électronique, juin 2002
- [13] H. Benhidour *Système de classification des chromosomes par réseau de neurones* INI, 2000-2001
- [14] Houria Ait Abdesslam, *Réalisation d'un système d'aide à la détection des aberrations chromosomiques* ENP, Mémoire de Magister, Département électronique, 2005
- [15] M. CHENDOUH, D. HADJARI *Segmentation et Classification des Chromosomes en vue de la Détection d'Anomalies Chromosomiques* PFE, USTHB, Sept. 2000

- [16] Bernard GOSSELIN *Application de réseaux de neurones artificiels à la reconnaissance automatique de caractères manuscrits* . Faculté Polytechnique de Mons, PHD, 1996
- [17] Fabien MOUTARDE *Introduction aux réseaux de neurones* . Ecole des Mines de Paris, Centre de Robotique (CAOR), 2008
- [18] M.Fradj Mohammed *Segmentation par étiquetage des artères coronaires avec implémentation sur DSP* PFE, ENP, Juin. 2007
- [19] Drifel Yacine *TP traitement d'image, implémentation d'un ensemble de techniques du traitement d'image* TP, ENP, 2003
- [20] Mr R.Boubertakh *Implémentation des réseaux de neurones sur un P.C application à la reconnaissance d'image* PFE, ENP, Septembre 1996
- [21] Diaf Fatiha *Reconnaissance automatique des formes application au tri automatique des graines de semences* Magistère, ENP
- [22] Mm.Filala *Réseaux de neurones récurrents appliqués à la classification, au décodage et la détection* Magistère, ENP, 2001
- [23] Bouhenniba Nassim *Conception et implémentation d'une base de données des cellules biologiques* PFE, INI, 2004
- [24] N.benblidia *Classification neuromimétique par morphologie mathématique application aux images cellulaires* PFE, USDB, 2002
- [25] Boudehane Abdellah *Reconnaissance de formes en vue d'élaboration d'une base de données pour la reconnaissance des chromosomes* séminaire, ENP, 1999
- [26] Roula nadjah *Implémentation d'algorithme de traitement d'image sur DSP C6000, Application à la séparation des chromosomes* PFE, ENP, 2006
- [27] Badachie Faïza *Implémentation d'un neurone artificiel sur circuit FPGA* Séminaire, ENP, 2009
- [28] Allam, née chergui Fatma *Classification d'image satellitaire par approche neuronale* Magistère, USTHB, 2006
- [29] Zougari Akram *Détection des cellules anormale dans un amas de tissus cytologique* PFE, université de boumerdes, 2005
- [30] Selim Eskiizmirli *A hybrid intelligent diagnostic system in the feild of automated cytogenetics* Article, IEEE, 1998
- [31] He Xiaohai *An automated chromosome aberration, scoring system* Article, IEEE, 1998
- [32] James M.Keller, *A Fuzzy logic rule based system for chromosome recognition* Article, IEEE, 1995

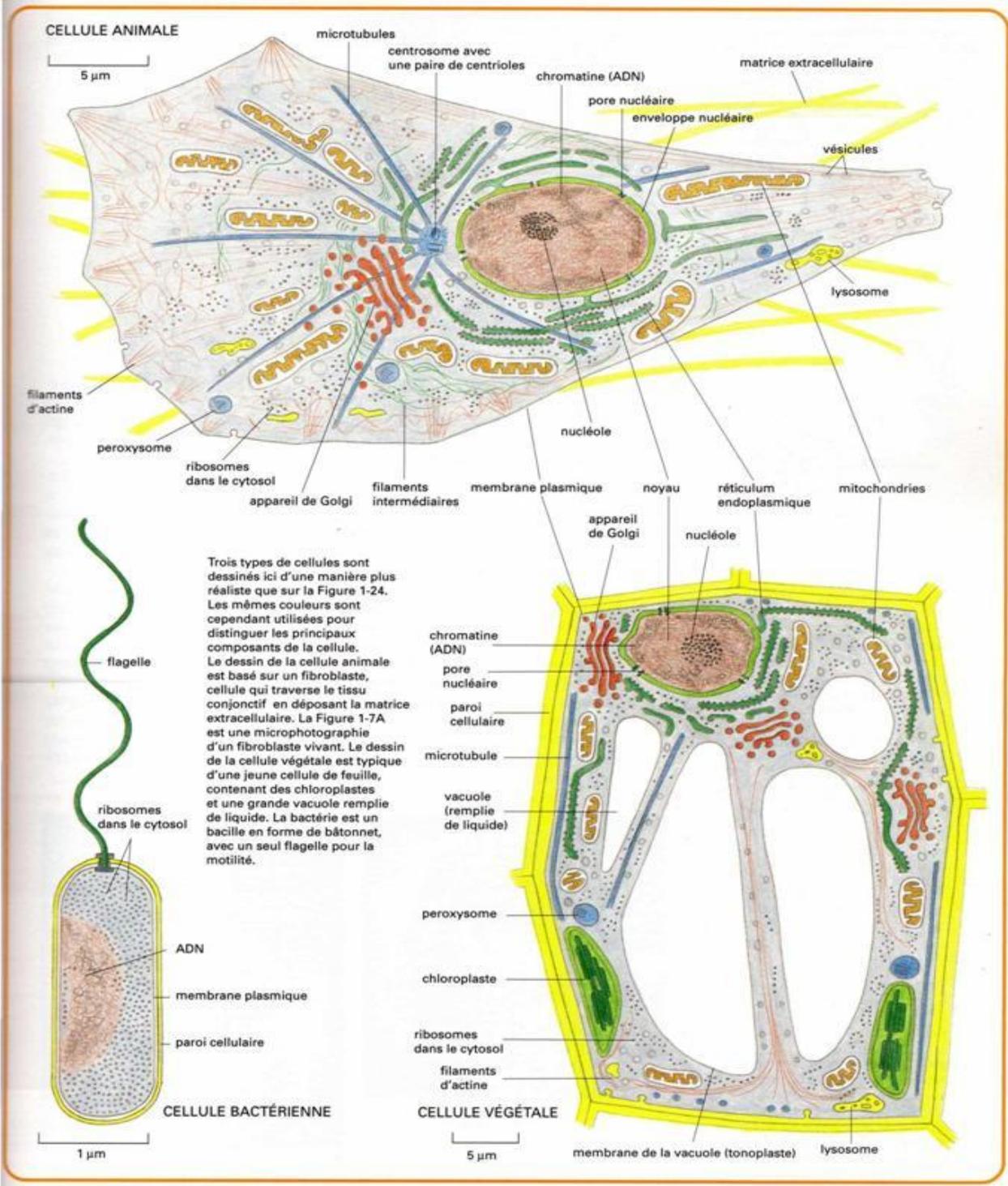
-
- [33] P.Mousavi, *Multi feature analysis and classification of human chromosome images using centromere segmentation algorithm*. Article IEEE, 2000
- [34] P.Mousavi, *Feature analysis and centromere segmentation of human chromosome images using an iterative fuzzy algorithm*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1998
- [35] Qiang Wu and Kenneth R. Castleman, *Automated Chromosome Classification Using Wavelet-Based Band Pattern Descriptors*. Article IEEE, 2000
- [36] Ronald J. Stanley, James M. Keller, *Data-Driven Homologue Matching for Chromosome Identification*. Article IEEE, 1998
- [37] Hironao NUMABE, *Tokyo Medical University Genetics Study Group*.
<http://www.tokyo-med.ac.jp/genet/index-e.htm>

A Annexes

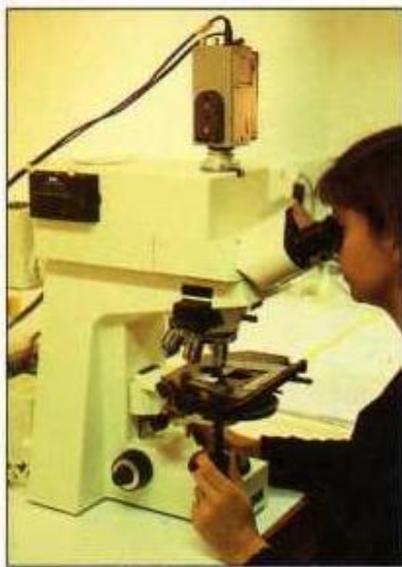
A.1 Que pouvons-nous voir ?



A.2 Types cellulaires



A.3 Microscope optique



Le microscope optique permet de grossir les cellules jusqu'à mille fois, et d'obtenir une résolution des détails de $0,2 \mu\text{m}$ (limite imposée par la nature ondulatoire de la lumière et non par la qualité des lentilles). Trois choses sont nécessaires pour voir une cellule au microscope optique. Premièrement, il faut une lumière vive qui doit être focalisée sur l'échantillon par des lentilles situées dans le condenseur. Deuxièmement, l'échantillon doit être soigneusement préparé pour permettre à la lumière de passer au travers. Troisièmement, un jeu adapté de lentilles (objectif et oculaire) doit être monté pour focaliser, au niveau de l'œil, l'image de l'échantillon.

MICROSCOPE OPTIQUE

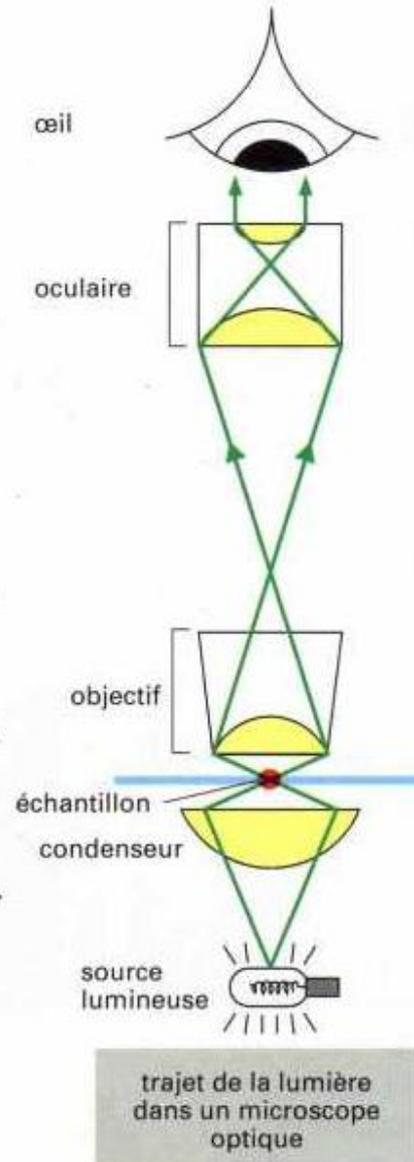
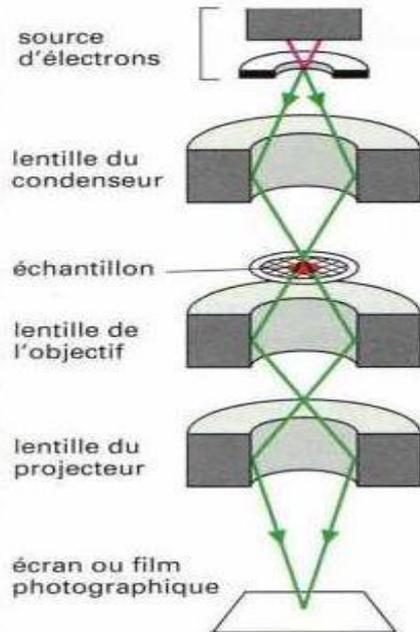


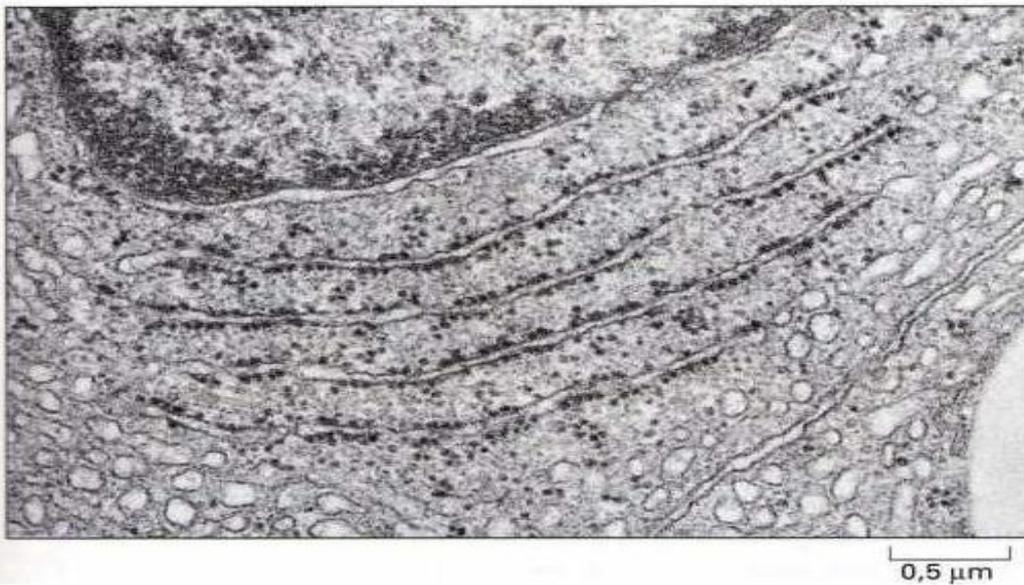
FIGURE A.1 – Microscope optique

A.4 Microscope électronique à transmission

MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE À TRANSMISSION

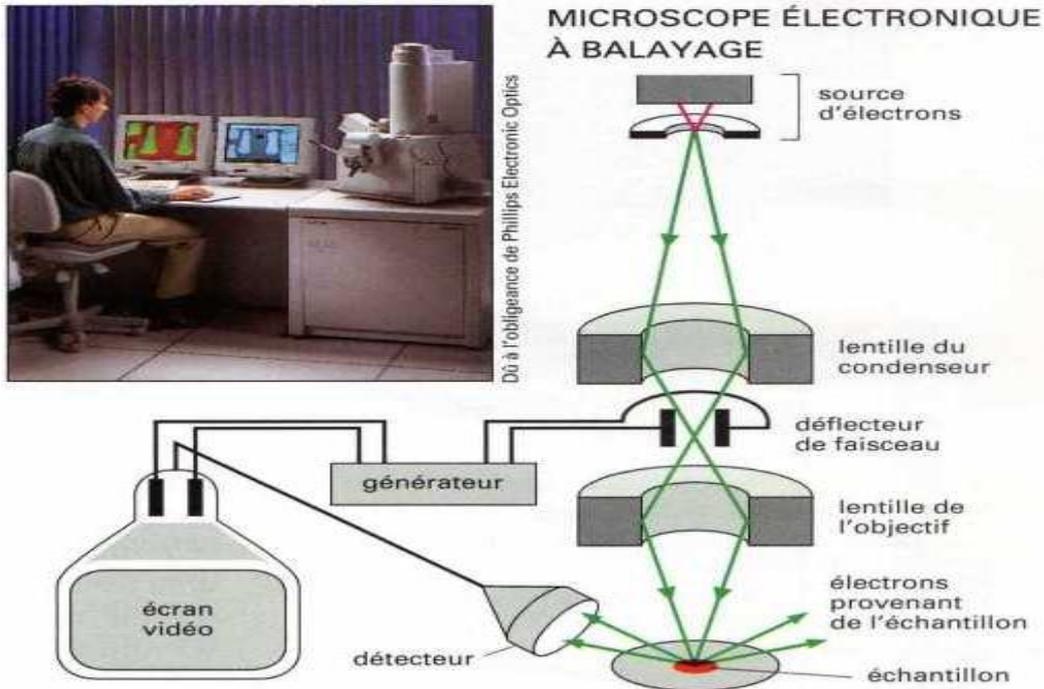


La micrographie électronique ci-dessous montre une petite région d'une cellule d'un prélèvement de testicule. Le tissu a été fixé chimiquement, inclus dans du plastique et sectionné en coupes très fines, qui ont été colorées avec des sels d'uranium et de plomb. (Dû à l'obligeance de Daniel S. Friend.)

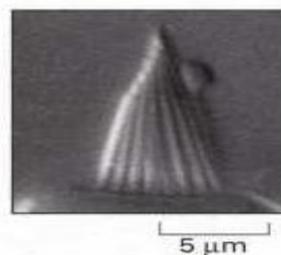
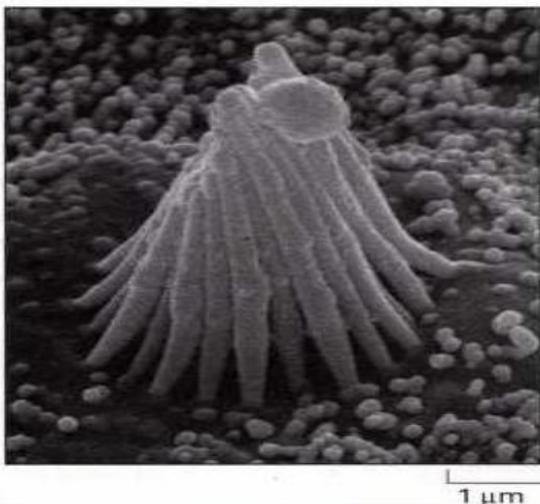


Le microscope électronique à transmission (MET) est dans son principe semblable à un microscope optique inversé, mais il utilise un faisceau d'électrons à la place du faisceau lumineux, et des bobines magnétiques pour focaliser le faisceau plutôt que des lentilles de verre. L'échantillon, placé dans le vide doit être très fin. Le contraste est en général obtenu grâce à des colorations aux métaux lourds, denses aux électrons, qui absorbent ou dispersent localement les électrons, les éliminant du faisceau lors de son passage à travers l'échantillon. Le grossissement utile du MET peut aller jusqu'à 1 million de fois et permet, sur les échantillons biologiques, une résolution de 2 nm.

A.5 Microscope électronique à balayage

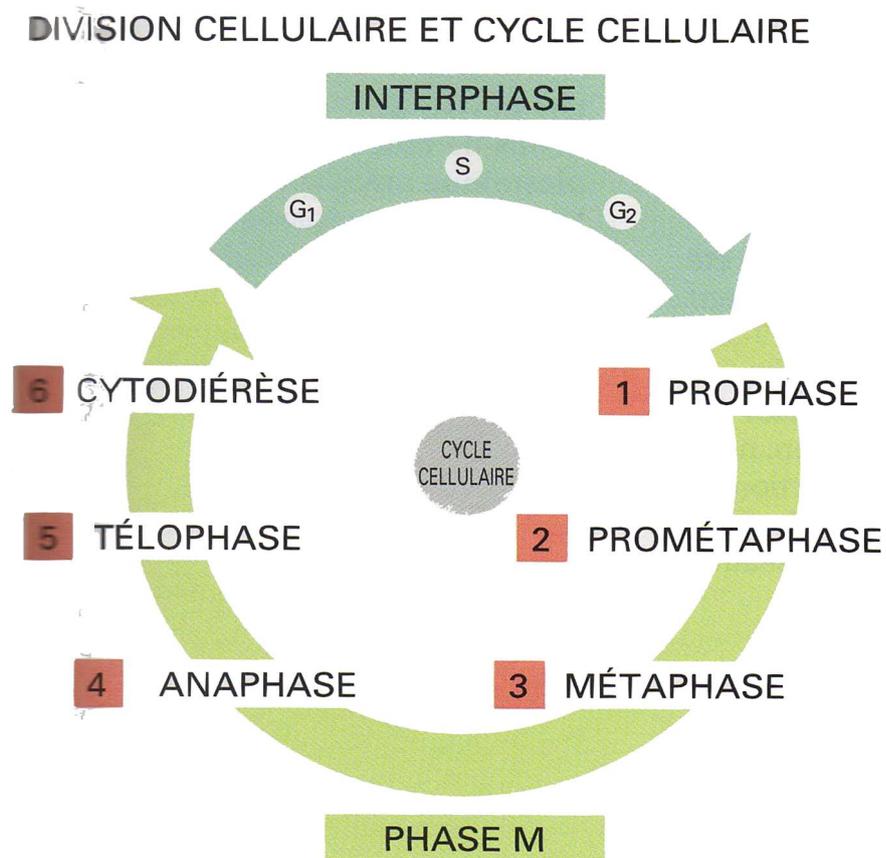


Dans la microscopie électronique à balayage, l'échantillon, qui a été recouvert d'une fine couche de métal lourd, est balayé par un faisceau d'électrons focalisé sur l'échantillon par des bobines électromagnétiques qui, dans les microscopes électroniques, servent de lentilles. La quantité d'électrons diffusés ou émis lorsque le faisceau d'électrons bombarde successivement chaque point de l'échantillon est mesurée par un détecteur, et est utilisée pour mesurer l'intensité des points successifs d'une image construite sur un écran vidéo. Le microscope crée des images exceptionnelles d'objets en trois dimensions avec une grande profondeur de champ et une résolution qui varie de 3 à 20 nm en fonction de l'instrument.



Photographie au microscope électronique à balayage des stéréocils qui émergent d'une cellule à bordure de l'oreille interne (à gauche). Pour comparaison, la même structure est montrée en microscopie optique, à la limite de résolution (ci-dessus). (Dû à l'obligeance de Richard Jacobs et James Hudspeth.)

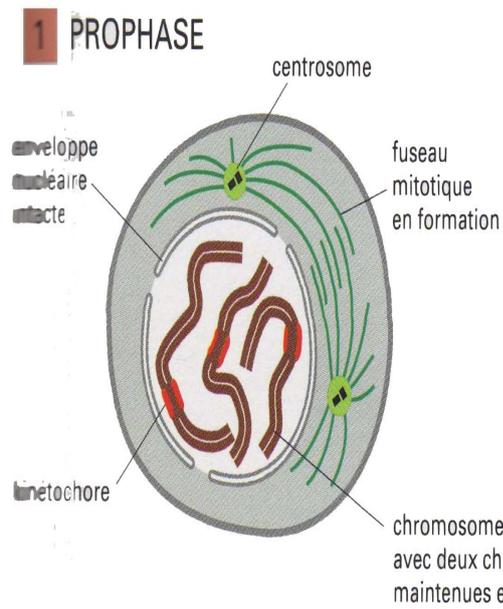
A.6 Division cellulaire



La division d'une cellule en deux cellules filles a lieu pendant la phase M du cycle cellulaire. La phase M comporte la division nucléaire, ou mitose, et la division cytoplasmique, ou cytotdiérèse. Sur cette figure, la phase M a été agrandie pour plus de clarté. La mitose elle-même est divisée en cinq stades qui sont, ainsi que la cytotdiérèse, décrits sur cette planche.

FIGURE A.2 – Cycle de division cellulaire

A.6.1 Prophase

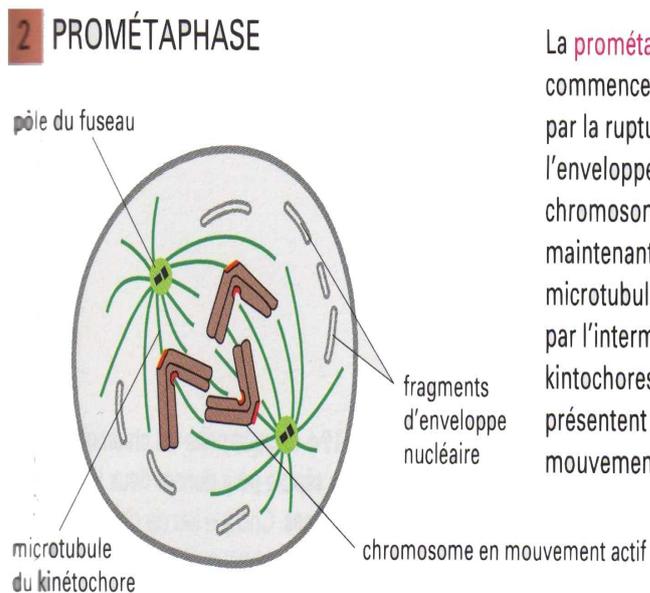


En **prophase**, les chromosomes répliqués, constitués chacun de deux chromatides sœurs étroitement associées, se condensent. À l'extérieur du noyau, le fuseau mitotique s'assemble entre les deux centrosomes qui commencent à s'éloigner l'un de l'autre.



temps = 0 min

A.6.2 Prométaphase



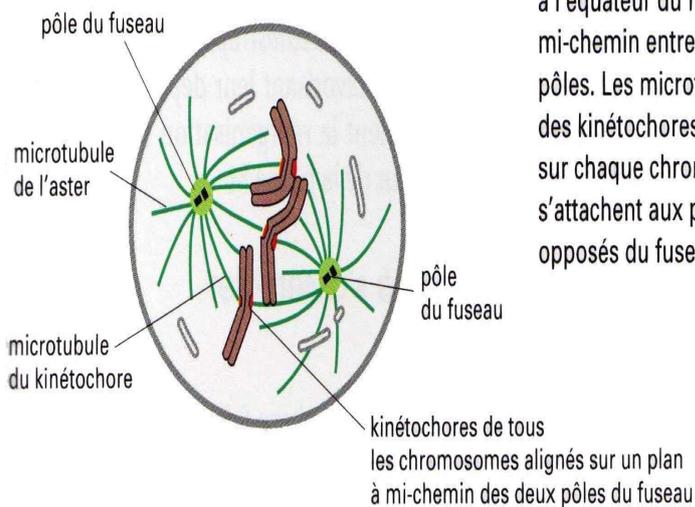
La **prométaphase** commence brusquement par la rupture de l'enveloppe nucléaire. Les chromosomes peuvent maintenant s'attacher aux microtubules du fuseau par l'intermédiaire de leurs kinétochores, et ils présentent des mouvements actifs.



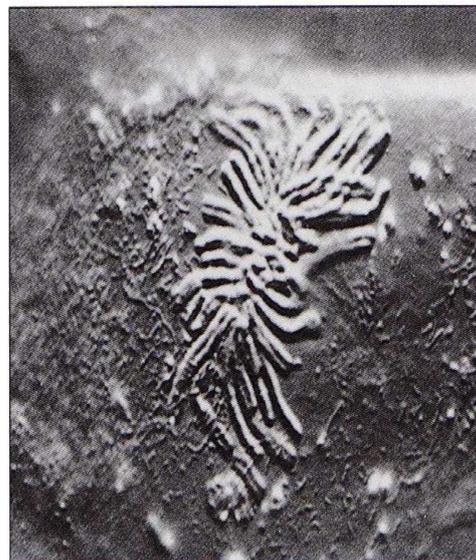
temps = 79 min

A.6.3 Métaphase

3 MÉTAPHASE



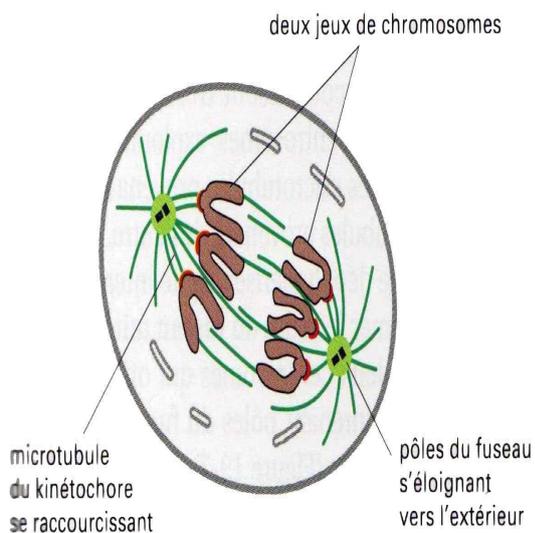
En **métaphase**, les chromosomes sont alignés à l'équateur du fuseau, à mi-chemin entre les deux pôles. Les microtubules des kinétochores appariés sur chaque chromosome s'attachent aux pôles opposés du fuseau.



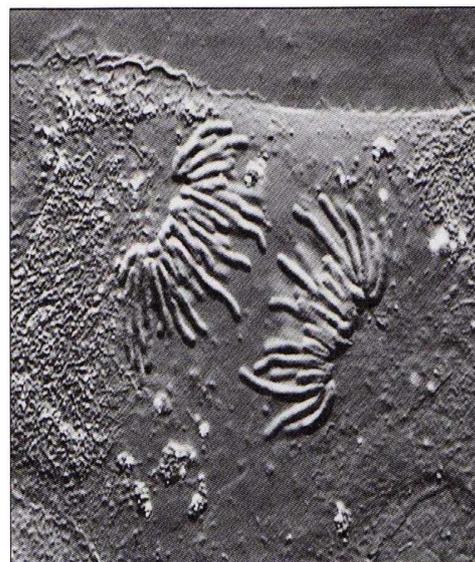
temps = 250 min

A.6.4 Anaphase

4 ANAPHASE



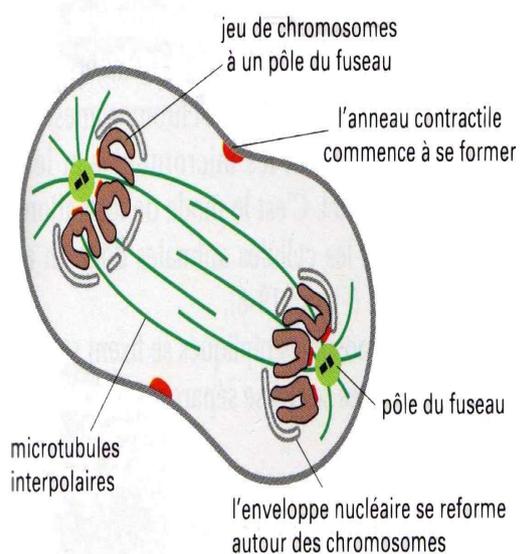
En **anaphase**, les chromatides appariés se séparent toutes en même temps pour former les deux jeux de chromosomes qui sont tirés lentement, chacun vers le pôle du fuseau auquel il est attaché. Les microtubules du kinétochore deviennent plus courts, et les pôles du fuseau s'éloignent l'un de l'autre ; ces deux mouvements contribuent à la ségrégation des chromosomes.



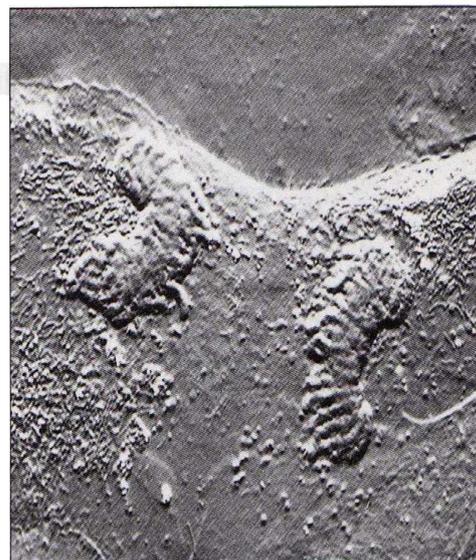
temps = 279 min

A.6.5 Télophase

5 TÉLOPHASE



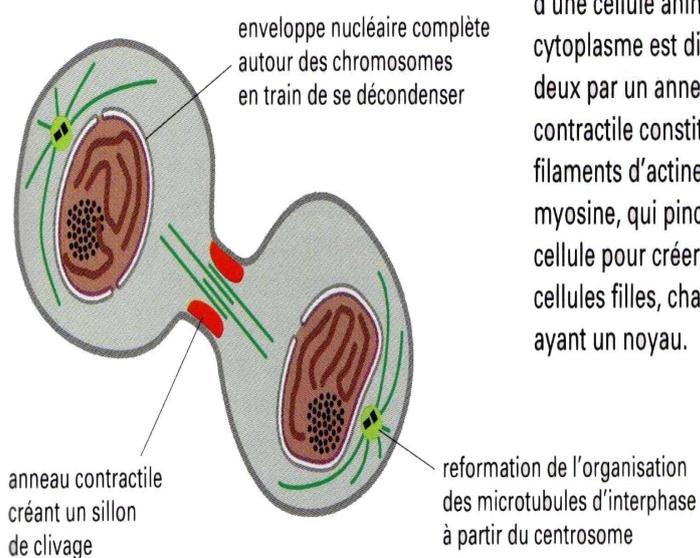
Pendant la **télophase**, les deux jeux de chromosomes atteignent les pôles du fuseau. Une nouvelle enveloppe nucléaire se reforme autour de chacun des jeux, achevant la formation de deux noyaux et marquant la fin de la mitose. La division du cytoplasme commence avec l'assemblage de l'anneau contractile.



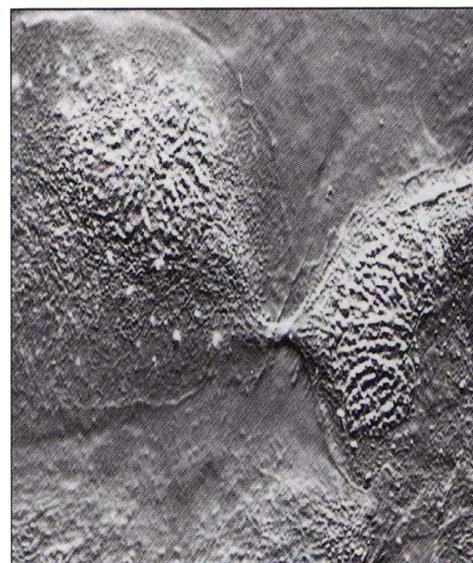
temps = 315 min

A.6.6 Cytodiérèse

6 CYTODIÉRÈSE



Pendant la **cytodiérèse** d'une cellule animale, le cytoplasme est divisé en deux par un anneau contractile constitué de filaments d'actine et de myosine, qui pince la cellule pour créer deux cellules filles, chacune ayant un noyau.



temps = 362 min