

## Optimisation de la reconstruction d'image scanner

**M**AINTEANT que nous avons un modèle EDP qui reproduit bien les aspects constatés en clinique, interrogeons nous sur la manière de reconstruire une image en niveau de gris (image scanner) à partir des résultats numériques *i.e.* de l'évolution des densités  $N(t, x)$ ,  $P(t, x)$  et  $S(t, x)$  (toutes comprises entre 0 et 1). On tentera, dans ce chapitre, d'optimiser les niveaux de gris  $\tau_N, \tau_P$  et  $\tau_S$  de l'interpolation EQREF afin de rapprocher au maximum la visualisation des résultats numériques de la visualisation des scanners médicaux.

eqref

### 1.1 Présentation de l'approche

Pour un patient donné, on considère  $n$  instants auxquels on possède des scanner (aux temps  $t_i, i \in \{1, \dots, n\}$ ). Sur ces  $n$  images, on propose d'optimiser les coefficients de l'interpolation  $\tau_N N + \tau_P P + \tau_S S$  :

$$\begin{aligned} \frac{1}{\mathcal{A}(Z_1(t_i))} \left( \tau_N \int_{Z_1(t_i)} N(t_i, x) \, dx + \tau_P \int_{Z_1(t_i)} P(t_i, x) \, dx + \tau_S \int_{Z_1(t_i)} S(t_i, x) \, dx \right) \\ = \frac{1}{\mathcal{A}(Z_2(t_i))} \int_{Z_2(t_i)} s(t_i, x, z_0) \, dx \quad i \in \{1, \dots, n\} \end{aligned} \quad (1.1)$$

où :

- $\mathcal{A}(Z)$  est l'aire de la zone  $Z$ .
- $Z_1(t_i)$  est la zone correspondant à la tumeur dans les simulations numériques au temps  $t_i$ . Elle est définie par un seuillage sur  $S$ .

speciifier  
le  
seuillage ?

- $Z_2(t_i)$  est la zone tumorale sur le scanner réalisé au temps  $t_i$ . Cette zone a été définie par contourage manuel à l'aide du logiciel OsiriX.
- $z_0$  est la coupe que l'on choisie d'étudier dans les scanners. Cette coupe est approximativement la même au cours du temps.
- $s(t_i, x, z_0)$  est la valeur du niveaux de gris du pixel en position  $x$  sur la coupe  $z_0$  du scanner effectué au temps  $t_i$ .

En utilisant la discrétisation, aussi bien sur les simulations numériques que sur les scanners, on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{1}{\mathcal{N}(Z_1(t_i))} \left( \tau_N \sum_{x \in Z_1(t_i)} N(t_i, x) + \tau_P \sum_{x \in Z_1(t_i)} P(t_i, x) + \tau_S \sum_{x \in Z_1(t_i)} S(t_i, x) \right) \\ = \frac{1}{\mathcal{N}(Z_2(t_i))} \sum_{x \in Z_2(t_i)} s(t_i, x, z_0) \quad i \in \{1, \dots, n\} \end{aligned} \quad (1.2)$$

où  $\mathcal{N}(Z)$  désigne le nombre de pixel contenu dans la zone  $Z$ . On a donc un système linéaire de 3 inconnues à  $n$  équations que l'on peut réécrire :

$$A\tau = B, \quad (1.3)$$

avec  $\tau = {}^t(\tau_N, \tau_P, \tau_S)$ ,  $A$  matrice de taille  $n \times 3$  et  $B$  vecteur colonne de taille  $n$ .

Pour ne pas se limiter au cas  $n = 3$  qui clos le système, on le résoud par la minimisation suivante :

$$\min_{\tau} \left( \frac{\|A\tau - B\|_{\ell^2}^2}{\|B\|_{\ell^2}^2} + \mathcal{P}(\tau) \right), \quad (1.4)$$

où la pénalisation  $\mathcal{P}$  permet d'assurer que les optima respectent les bornes 0 à 255 :

$$\mathcal{P}(\tau) = 1e7 \times (\tau \notin [0; 255]^3). \quad (1.5)$$

## 1.2 Optimisation sur 3 paramètres

La résolution de l'équation (1.4) fournit donc le  $\tau$  optimal. Examinons les différences lorsque l'on fait varier :

- le nombre d'images considérées
- les moments considérés
- l'algorithme d'optimisation lui-même
- la fonction coût utilisée

Dans tous les cas, on ne considèrera pas le premier scanner (numéro 0) car la condition initiale numérique EQREF n'est pas prise de sorte à respecter la répartition des niveaux de gris du scanner. Evitons donc d'inclure dans l'optimisation une erreur de base qui serait incompressible.

EQREF

La Table 1.1 synthétise l'ensemble des résultats d'optimisation obtenus sur les différents test qui ont été réalisé. On remarque que plus le nombre d'image considérées est grand, plus l'erreur à convergence est grande. Ce comportement est attendu et ne pose pas de problème tant que l'erreur reste acceptable (de l'ordre de quelques pourcents). Augmenter le nombre d'images considérées s'avère utile pour rendre les optima moins sensibles aux perturbations éventuelles qu'il y a sur les données (bruit, marge d'erreur de segmentation manuelle, etc ...).

Présenter  
numéro-  
tation des  
scans

On peut de plus remarquer que selon les images choisies et selon les algorithmes choisis les résultats sont assez variables. Les moyennes des optima trouvés selon l'algorithme sont présentés sur la dernière ligne de la Table 1.1. Seul l'algorithme SLSQP se démarque des autres qui ont une valeur moyenne de  $\tau_P$  non seulement proche de  $\tau_S$  - ce qui ne facilite pas du tout le contraste du tissu proliférant avec le tissu sain - mais aussi supérieur à  $\tau_S$  alors qu'on s'attendrait plutôt à l'inverse... En faite le paramètre  $\tau_S$  est très peu influent dans le calcul de l'erreur (1.4) car il n'y a que très peu de tissu sain dans le périmètre tumorale. La valeur de  $\tau_S$  n'a donc que très peu de poids et donc il est difficile de la déterminer avec ce type d'approche.

Valeur numerique des intégrales

On note également que la combinaison [1, 9, 11] ne semble pas pertinente pour calculer les niveaux de gris puisque les optima tendent vers les bornes autorisées ([0, 255]).

### 1.3 Optimisation sur 2 paramètres, $\tau_S$ fixé

Pour palier au problèmes rencontrés dans la section précédentes, nous allons fixés  $\tau_S$  à une valeur de 197 (sur l'échelle des niveaux de gris de 0 à 255). Cette valeur a été fixée en réalisant un contourage d'une zone en tissu sain dans OsiriX (cf. Figure 1.1). La moyenne de ce contourage est de 134.5 HU. Le niveau de gris étant échelonné linéairement entre -135 et 215, on peut ainsi ramener cette quantité en HU à un niveau de gris compris entre 0 et 255. Ainsi, selon l'échelle considérée ici, 134.5 HU équivaut à un gris de 77% soit un gris de niveau 197.

Scanners choisis	Algorithme d'optimisation								
	SLSQP			GC			Nelder-Mead		
	$\tau_N$ , $\tau_P$ , $\tau_S$	$\tau_N$ , $\tau_P$ , $\tau_S$	$\tau_N$ , $\tau_P$ , $\tau_S$	$\tau_N$ , $\tau_P$ , $\tau_S$	$\tau_N$ , $\tau_P$ , $\tau_S$	$\tau_N$ , $\tau_P$ , $\tau_S$	$\tau_N$ , $\tau_P$ , $\tau_S$	$\tau_N$ , $\tau_P$ , $\tau_S$	$\tau_N$ , $\tau_P$ , $\tau_S$
[1, 2]	42.22, 145.26, 196.41 Err : 7.0e-07	42.22, 145.26, 196.41 Err <sup>2</sup> : 3.6e-11	42.22, 145.26, 196.41 Err <sup>2</sup> : 3.6e-11	42.22, 145.26, 196.41 Err <sup>2</sup> : 3.6e-11	42.22, 145.26, 196.41 Err <sup>2</sup> : 3.6e-11	42.22, 145.26, 196.41 Err <sup>2</sup> : 3.6e-11	37.1, 143.0, 212.91 Err : 1.1e-08	42.22, 145.26, 196.41 Err <sup>2</sup> : 2.1e-10	42.22, 145.26, 196.41 Err <sup>2</sup> : 2.1e-10
[1, 2, 3]	38.45, 145.69, 194.92 Err : 7.7e-03	38.45, 145.69, 194.92 Err : 7.7e-03	38.45, 145.69, 194.92 Err : 7.7e-03	38.45, 145.69, 194.92 Err : 7.7e-03	38.45, 145.69, 194.92 Err : 7.7e-03	38.45, 145.69, 194.92 Err : 7.7e-03	54.08, 150.47, 158.19 Err : 2.5e-08	54.08, 150.47, 158.19 Err : 2.5e-08	54.08, 150.47, 158.19 Err : 2.5e-08
[1, 2, 3, 4]	28.76, 148.23, 191.2 Err : 2.1e-02	28.76, 148.23, 191.2 Err : 2.1e-02	28.76, 148.23, 191.2 Err : 2.1e-02	28.76, 148.23, 191.2 Err : 2.1e-02	28.76, 148.23, 191.2 Err : 2.1e-02	28.76, 148.23, 191.2 Err : 2.1e-02	62.03, 153.25, 137.33 Err : 4.6e-03	62.03, 153.25, 137.33 Err : 4.6e-03	62.03, 153.25, 137.33 Err : 4.6e-03
[1, 2, 3, 4, 5]	27.6, 147.56, 189.12 Err : 2.6e-02	27.6, 147.56, 189.12 Err : 2.6e-02	27.6, 147.56, 189.12 Err : 2.6e-02	27.6, 147.56, 189.12 Err : 2.6e-02	27.6, 147.56, 189.12 Err : 2.6e-02	27.6, 147.56, 189.12 Err : 2.6e-02	57.01, 151.87, 147.96 Err : 5.6e-03	57.01, 151.87, 147.96 Err : 5.6e-03	57.01, 151.87, 147.96 Err : 5.6e-03
[1, 3]	34.42, 145.96, 194.17 Err : 1.1e-07	34.42, 145.96, 194.17 Err : 1.1e-07	34.42, 145.96, 194.17 Err : 1.1e-07	34.42, 145.96, 194.17 Err : 1.1e-07	34.42, 145.96, 194.17 Err : 1.1e-07	34.42, 145.96, 194.17 Err : 1.1e-07	34.9, 146.07, 193.28 Err : 6.9e-09	34.42, 145.96, 194.17 Err : 1.8e-10	34.42, 145.96, 194.17 Err : 1.8e-10
[1, 5]	21.24, 149.01, 178.12 Err : 9.3e-07	21.24, 149.01, 178.12 Err : 9.3e-07	21.24, 149.01, 178.12 Err : 9.3e-07	21.24, 149.01, 178.12 Err : 9.3e-07	21.24, 149.01, 178.12 Err : 9.3e-07	21.24, 149.01, 178.12 Err : 9.3e-07	40.69, 150.43, 162.67 Err : 3.4e-08	21.24, 149.01, 178.12 Err : 2.5e-11	21.24, 149.01, 178.12 Err : 2.5e-11
[1, 3, 5]	28.81, 145.89, 188.95 Err : 2.3e-02	28.81, 145.89, 188.95 Err : 2.3e-02	28.81, 145.89, 188.95 Err : 2.3e-02	28.81, 145.89, 188.95 Err : 2.3e-02	28.81, 145.89, 188.95 Err : 2.3e-02	28.81, 145.89, 188.95 Err : 2.3e-02	60.03, 151.84, 147.3 Err : 2.6e-08	60.03, 151.84, 147.3 Err : 1.2e-11	60.03, 151.84, 147.3 Err : 1.2e-11
[1, 3, 7]	22.17, 156.59, 153.63 Err : 4.0e-02	22.17, 156.59, 153.63 Err : 4.0e-02	22.17, 156.59, 153.63 Err : 4.0e-02	22.17, 156.59, 153.63 Err : 4.0e-02	22.17, 156.59, 153.63 Err : 4.0e-02	22.17, 156.59, 153.63 Err : 4.0e-02	72.01, 154.59, 125.38 Err : 2.6e-08	72.01, 154.59, 125.38 Err : 2.9e-11	72.01, 154.59, 125.38 Err : 2.9e-11
[1, 7, 11]	15.25, 152.51, 151.31 Err : 5.0e-03	15.25, 152.51, 151.31 Err : 5.0e-03	15.25, 152.51, 151.31 Err : 5.0e-03	15.25, 152.51, 151.31 Err : 5.0e-03	15.25, 152.51, 151.31 Err : 5.0e-03	15.25, 152.51, 151.31 Err : 5.0e-03	40.9, 153.9, 139.59 Err : 1.8e-08	40.9, 153.9, 139.59 Err : 2.7e-11	40.9, 153.9, 139.59 Err : 2.7e-11
[1, 9, 11]	26.43, 158.06, 124.73 Err : 7.1e-03	26.43, 158.06, 124.73 Err : 7.1e-03	26.43, 158.06, 124.73 Err : 7.1e-03	26.43, 158.06, 124.73 Err : 7.1e-03	26.43, 158.06, 124.73 Err : 7.1e-03	26.43, 158.06, 124.73 Err : 7.1e-03	0.0, 158.69, 127.78 Err : 6.2e-03	0.26, 158.24, 128.75 Err : 6.6e-03	0.26, 158.24, 128.75 Err : 6.6e-03
[3, 9, 11]	42.37, 166.5, 118.55 Err : 2.6e-02	42.37, 166.5, 118.55 Err : 2.6e-02	42.37, 166.5, 118.55 Err : 2.6e-02	42.37, 166.5, 118.55 Err : 2.6e-02	42.37, 166.5, 118.55 Err : 2.6e-02	42.37, 166.5, 118.55 Err : 2.6e-02	68.96, 159.98, 117.97 Err : 6.9e-08	68.96, 159.98, 117.97 Err : 2.0e-11	68.96, 159.98, 117.97 Err : 2.0e-11
[3, 5, 7]	21.96, 145.22, 175.57 Err : 6.1e-02	21.96, 145.22, 175.57 Err : 6.1e-02	21.96, 145.22, 175.57 Err : 6.1e-02	21.96, 145.22, 175.57 Err : 6.1e-02	21.96, 145.22, 175.57 Err : 6.1e-02	21.96, 145.22, 175.57 Err : 6.1e-02	0.0, 201.53, 126.84 Err : 1.4e-02	41.09, 175.61, 126.97 Err : 1.4e-02	41.09, 175.61, 126.97 Err : 1.4e-02
[3, 7, 9]	53.33, 172.29, 116.58 Err : 1.2e-02	53.33, 172.29, 116.58 Err : 1.2e-02	53.33, 172.29, 116.58 Err : 1.2e-02	53.33, 172.29, 116.58 Err : 1.2e-02	53.33, 172.29, 116.58 Err : 1.2e-02	53.33, 172.29, 116.58 Err : 1.2e-02	109.81, 130.82, 125.41 Err : 6.5e-09	109.81, 130.82, 125.41 Err : 5.1e-11	109.81, 130.82, 125.41 Err : 5.1e-11
Moyenne :	31.0, 152.21, 167.17	31.0, 152.21, 167.17	31.0, 152.21, 167.17	31.0, 152.21, 167.17	31.0, 152.21, 167.17	31.0, 152.21, 167.17	49.04, 154.34, 147.89	51.09, 152.37, 147.96	51.09, 152.37, 147.96

TABLE 1.1 – Tableau récapitulatif des optimisations pour les 3 niveaux de gris

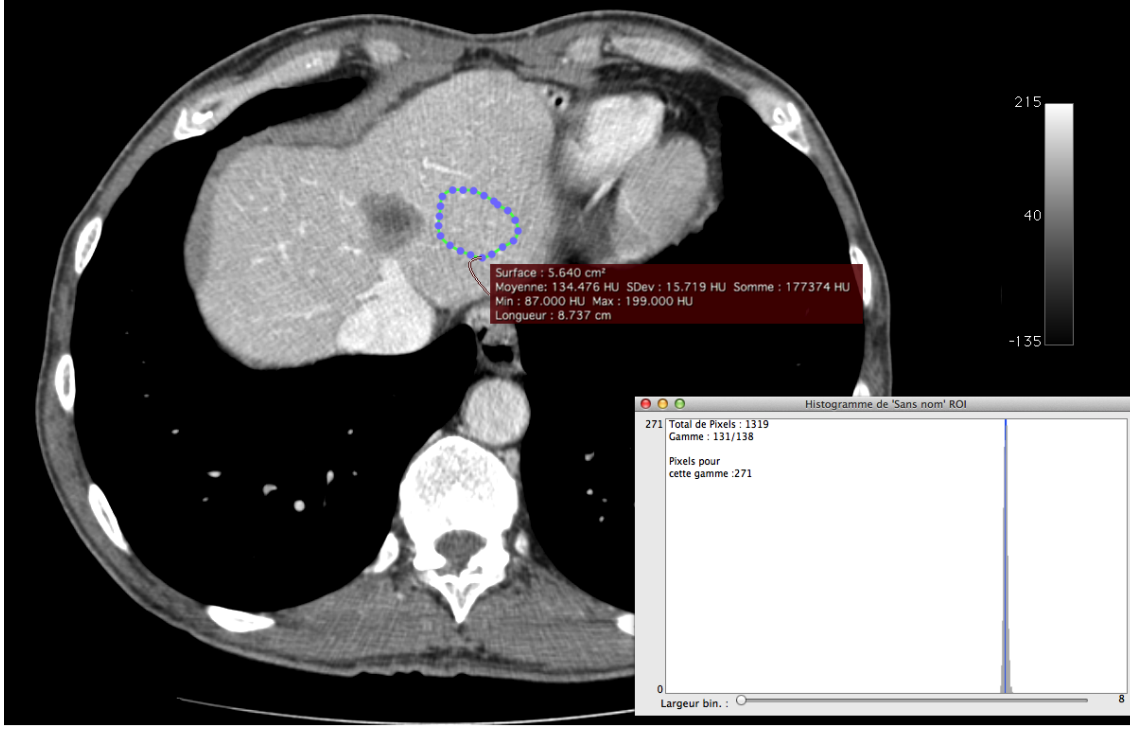


FIGURE 1.1 – Contourage d’une zone saine – Moyenne de la valeur des pixels dans ce périmètre : 134.5 HU (avec une échelle HU de -135 à 215).

#### schema correspondance HU % et grey lvl

L’ensemble des résultats d’optimisation de  $\tau_N$  et de  $\tau_P$  avec  $\tau_S$  fixé à 197 est fourni dans la Table 1.2. Ici les niveaux de gris moyen fournis sont conformes aux attentes dans le sens où l’on a  $\tau_N < \tau_P < \tau_S$ .

Il reste un petit bémol : on notera que dans certaines configurations, les algorithmes tendent vers un jeu de paramètres optimal qui s’approche du bord 0 ou du bord 255, voire même qui est négatif (*i.e.* non convergence de l’algorithme d’optimisation). Ce phénomène peut être dû notamment au fait que la pénalisation choisie (1.5) présente une discontinuité. Les algorithmes de descente fonctionnant sur une approximation du gradient peuvent ainsi être perturbé par cette discontinuité. Essayons alors une autre pénalisation :

$$\mathcal{P}(\tau) = \left[ (E(\tau) - 127.5)^2 - 126^2 \right]^+, \quad (1.6)$$

où  $[\cdot]^+ = \max(0, \cdot)$  désigne la partie positive et où  $E(\tau)$  est la composante de  $\tau$  la plus éloignée du centre de l’intervalle autorisé (127.5 milieu de  $[0; 255]$ ) :

$$E(\tau) = \arg \max_{i=1,2,3} (|\tau_i - 127.5|). \quad (1.7)$$

Scanners choisis pour l'optimisation	Algo d'optim				
	SLSQP	GC	Nelder-Mead	BFGS	
	$\tau_N, \tau_P$	$\tau_N, \tau_P$	$\tau_N, \tau_P$	$\tau_N, \tau_P$	
[1, 2]	42.04, 145.18 Err : 1.1e-06	42.04, 145.18 Err <sup>2</sup> : 1.5e-11	42.04, 145.18 Err : 6.3e-08	42.04, 145.18 Err <sup>2</sup> : 5.1e-11	
[1, 2, 3]	37.75, 145.39 Err : 1.1e-02	37.74, 145.39 Err : 1.1e-02	37.77, 145.37 Err : 1.1e-02	37.77, 145.37 Err : 1.1e-02	
[1, 2, 3, 4]	28.2, 146.65 Err : 3.0e-02	30.87, 145.68 Err : 3.0e-02	30.96, 145.65 Err : 3.0e-02	30.97, 145.65 Err : 3.0e-02	
[1, 2, 3, 4, 5]	26.64, 145.19 Err : 4.6e-02	24.85, 145.89 Err : 4.6e-02	24.71, 145.95 Err : 4.6e-02	24.68, 145.96 Err : 4.6e-02	
[1, 3]	32.87, 145.61 Err : 4.8e-06	31.12, 145.8 Err <sup>2</sup> : 3.0e-03	32.87, 145.61 Err : 8.8e-08	32.87, 145.61 Err <sup>2</sup> : 2.7e-11	
[1, 5]	0.0, 146.85 Err : 3.9e-03	0.31, 146.82 Err <sup>2</sup> : 4.3e-03	0.0, 146.88 Err : 3.9e-03	2.76, 149.99 Err <sup>2</sup> : 2.5e-02	
[1, 3, 5]	28.11, 143.6 Err : 4.4e-02	18.5, 146.25 Err : 4.0e-02	18.38, 146.28 Err : 4.0e-02	18.36, 146.28 Err : 4.0e-02	
[1, 3, 7]	25.93, 139.4 Err : 1.4e-01	-0.06, 146.16 Err <sup>2</sup> : 4.2e+04	0.0, 146.23 Err : 1.2e-01	0.0, 144.09 Err <sup>2</sup> : 1.2e-01	
[1, 7, 11]	0.0, 138.95 Err : 9.6e-02	-0.22, 138.61 Err <sup>2</sup> : 4.8e+05	0.0, 138.78 Err : 9.6e-02	1.38, 145.83 Err <sup>2</sup> : 1.1e-01	
[1, 9, 11]	30.62, 131.47 Err : 2.6e-01	-0.17, 133.62 Err <sup>2</sup> : 2.9e+05	0.0, 133.74 Err : 2.5e-01	2.41, 140.82 Err <sup>2</sup> : 2.6e-01	
[3, 9, 11]	25.63, 125.38 Err : 3.2e-01	39.51, 121.9 Err : 3.2e-01	40.52, 121.64 Err : 3.2e-01	40.69, 121.6 Err : 3.2e-01	
[3, 5, 7]	15.53, 134.99 Err : 1.8e-01	15.58, 135.02 Err : 1.8e-01	230.59, 0.0 Err : 1.8e-01	15.54, 135.0 Err : 1.8e-01	
[3, 7, 9]	10.59, 113.65 Err : 4.7e-01	209.92, -0.1 Err <sup>2</sup> : 1.1e+05	218.42, 0.0 Err : 3.1e-01	140.23, 11.81 Err <sup>2</sup> : 4.1e-01	
Moyenne :	23.38, 138.64	34.61, 130.48	52.02, 120.1	29.98, 132.55	

TABLE 1.2 – Tableau récapitulatif des optimisations réalisées sur 2 niveaux de gris,  $\tau_S$  fixé à 197.

Scanners choisis pour l'optimisation	Algo d'optim			
	SLSQP	GC	Nelder-Mead	BFGS
	$\tau_N, \tau_P$	$\tau_N, \tau_P$	$\tau_N, \tau_P$	$\tau_N, \tau_P$
[1, 2]	42.04, 145.18 Err : 1.1e-06	42.04, 145.18 Err <sup>2</sup> : 1.5e-11	42.04, 145.18 Err : 6.3e-08	42.04, 145.18 Err <sup>2</sup> : 5.1e-11
[1, 2, 3]	37.75, 145.39 Err : 1.1e-02	37.74, 145.39 Err : 1.1e-02	37.77, 145.37 Err : 1.1e-02	37.77, 145.37 Err : 1.1e-02
[1, 2, 3, 4]	28.2, 146.65 Err : 3.0e-02	30.87, 145.68 Err : 3.0e-02	30.96, 145.65 Err : 3.0e-02	30.97, 145.65 Err : 3.0e-02
[1, 2, 3, 4, 5]	26.64, 145.19 Err : 4.6e-02	24.85, 145.89 Err : 4.6e-02	24.71, 145.95 Err : 4.6e-02	24.68, 145.96 Err : 4.6e-02
[1, 3]	32.87, 145.61 Err : 4.8e-06	31.12, 145.8 Err <sup>2</sup> : 3.0e-03	32.87, 145.61 Err : 8.8e-08	32.87, 145.61 Err <sup>2</sup> : 2.7e-11
[1, 5]	1.5, 146.6 Err : 6.2e-03	1.84, 146.56 Err <sup>2</sup> : 6.7e-03	1.5, 146.65 Err : 6.2e-03	2.44, 150.01 Err <sup>2</sup> : 2.5e-02
[1, 3, 5]	28.11, 143.6 Err : 4.4e-02	18.5, 146.25 Err : 4.0e-02	18.38, 146.28 Err : 4.0e-02	18.36, 146.28 Err : 4.0e-02
[1, 3, 7]	25.93, 139.4 Err : 1.4e-01	1.58, 145.75 Err <sup>2</sup> : 1.2e-01	1.5, 145.88 Err : 1.2e-01	2.1, 143.46 Err <sup>2</sup> : 1.2e-01
[1, 7, 11]	1.5, 138.8 Err : 9.7e-02	1.92, 138.39 Err <sup>2</sup> : 9.8e-02	1.5, 138.63 Err : 9.7e-02	1.51, 145.8 Err <sup>2</sup> : 1.1e-01
[1, 9, 11]	30.62, 131.47 Err : 2.6e-01	1.54, 133.51 Err <sup>2</sup> : 2.5e-01	1.5, 133.65 Err : 2.5e-01	2.29, 140.84 Err <sup>2</sup> : 2.6e-01
[3, 9, 11]	25.63, 125.38 Err : 3.2e-01	39.51, 121.9 Err : 3.2e-01	40.52, 121.64 Err : 3.2e-01	40.69, 121.6 Err : 3.2e-01
[3, 5, 7]	15.53, 134.99 Err : 1.8e-01	15.58, 135.02 Err : 1.8e-01	228.2, 1.5 Err : 1.8e-01	15.54, 135.0 Err : 1.8e-01
[3, 7, 9]	10.59, 113.65 Err : 4.7e-01	207.19, 1.46 Err <sup>2</sup> : 1.0e+01	215.9, 1.5 Err : 3.1e-01	148.17, 6.79 Err <sup>2</sup> : 4.1e-01
Moyenne :	23.61, 138.61	34.94, 130.52	52.1, 120.27	30.73, 132.12

TABLE 1.3 – Tableau récapitulatif des optimisations réalisées sur 2 niveaux de gris,  $\tau_S$  fixé à 197, avec pénalisation quadratique (1.6).

Scanners choisis pour l'optimisation	Algo d'optim							
	SLSQP		GC		Nelder-Mead		BFGS	
	$\tau_N$ ,	$\tau_P$	$\tau_N$ ,	$\tau_P$	$\tau_N$ ,	$\tau_P$	$\tau_N$ ,	$\tau_P$
[1, 2]	42.04, 145.18 Err : 1.1e-06		42.04, 145.18 Err <sup>2</sup> : 1.5e-11		42.04, 145.18 Err : 6.3e-08		42.04, 145.18 Err <sup>2</sup> : 5.1e-11	
[1, 2, 3]	37.75, 145.39 Err : 1.1e-02		37.74, 145.39 Err : 1.1e-02		37.77, 145.37 Err : 1.1e-02		37.77, 145.37 Err : 1.1e-02	
[1, 2, 3, 4]	28.2, 146.65 Err : 3.0e-02		30.87, 145.68 Err : 3.0e-02		30.96, 145.65 Err : 3.0e-02		30.97, 145.65 Err : 3.0e-02	
[1, 2, 3, 4, 5]	26.64, 145.19 Err : 4.6e-02		24.85, 145.89 Err : 4.6e-02		24.71, 145.95 Err : 4.6e-02		24.68, 145.96 Err : 4.6e-02	
[1, 3]	32.87, 145.61 Err : 4.8e-06		31.12, 145.8 Err <sup>2</sup> : 3.0e-03		32.87, 145.61 Err : 8.8e-08		32.87, 145.61 Err <sup>2</sup> : 2.7e-11	
[1, 5]	1.5, 146.65 Err : 6.2e-03		1.5, 146.65 Err : 6.2e-03		1.5, 146.65 Err : 6.2e-03		1.5, 146.65 Err : 6.2e-03	
[1, 3, 5]	28.11, 143.6 Err : 4.4e-02		18.5, 146.25 Err : 4.0e-02		18.38, 146.28 Err : 4.0e-02		18.36, 146.28 Err : 4.0e-02	
[1, 3, 7]	25.93, 139.4 Err : 1.4e-01		1.5, 145.86 Err <sup>2</sup> : 1.2e-01		1.5, 145.88 Err : 1.2e-01		1.66, 143.38 Err <sup>2</sup> : 1.3e-01	
[1, 7, 11]	1.5, 138.8 Err : 9.7e-02		1.5, 138.63 Err : 9.7e-02		1.5, 138.63 Err : 9.7e-02		1.5, 138.63 Err : 9.7e-02	
[1, 9, 11]	30.62, 131.47 Err : 2.6e-01		1.5, 133.51 Err <sup>2</sup> : 2.5e-01		1.5, 133.65 Err : 2.5e-01		1.5, 133.63 Err : 2.5e-01	
[3, 9, 11]	25.63, 125.38 Err : 3.2e-01		39.51, 121.9 Err : 3.2e-01		40.52, 121.64 Err : 3.2e-01		40.69, 121.6 Err : 3.2e-01	
[3, 5, 7]	15.53, 134.99 Err : 1.8e-01		15.58, 135.02 Err : 1.8e-01		228.2, 1.5 Err : 1.8e-01		15.54, 135.0 Err : 1.8e-01	
[3, 7, 9]	10.59, 113.65 Err : 4.7e-01		207.19, 1.46 Err <sup>2</sup> : 3.2e-01		215.9, 1.5 Err : 3.1e-01		215.9, 1.5 Err : 3.1e-01	
Moyenne :	23.61, 138.61		34.88, 130.56		52.1, 120.27		35.77, 130.34	

TABLE 1.4 – Tableau récapitulatif des optimisations réalisées sur 2 niveaux de gris,  $\tau_S$  fixé à 197, avec pénalisation quadratique régularisée.



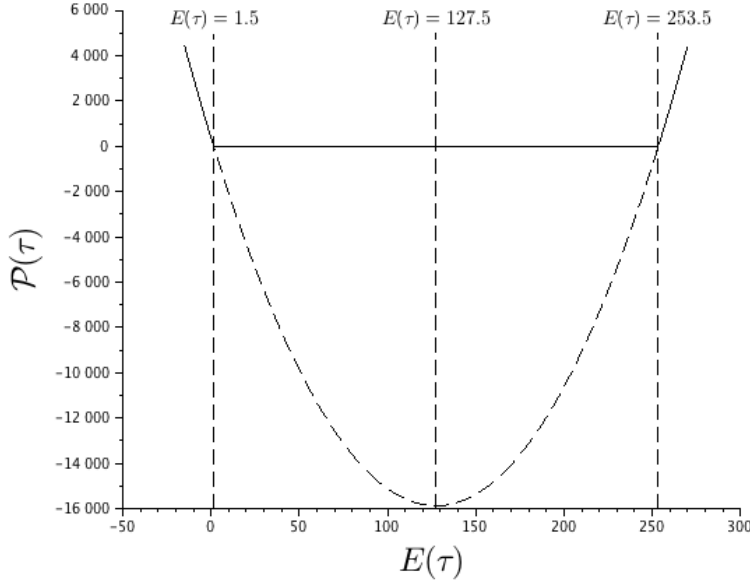


FIGURE 1.2 – Pénalisation via une parabole tronquée (cf. Eq. (1.6)).

L'aspect de cette pénalisation est présenté sur la Figure 1.2. Il s'agit d'une parabole dont on ignore la partie négative. Ici la pénalisation intervient sur un intervalle un peu plus court que  $[0; 255]$ , car de toute façon les valeurs de  $\tau$  n'ont pas à s'approcher de ces bornes. Les résultats des optimisations faites avec la pénalisation (1.6) sont présentés dans la Table 1.3. Ici plus de valeur négative, cependant la borne 1.5 est atteinte à plusieurs reprises. La pénalisation considérée ici n'est que  $\mathcal{C}^0$  car il y a 2 points anguleux. Peut-être que cette régularité n'est pas suffisante encore.

Essayons donc une troisième fonction de pénalisation qui est la régularisation de Moreau-Yosida de la pénalisation précédente.

Blabla sur la transformée de Moreau Yosida

La fonction de pénalisation régularisée est alors donnée par :

$$\mathcal{P}(\tau) = \begin{cases} 0 & \text{si } E(\tau) - 127.5 \in [1.5; 253.5] \\ \frac{1}{2c}(126 - E(\tau))^2 & \text{si } E(\tau) \in [-126(2c + 1); -126[ \cup ]126; 126(2c + 1)] \\ \frac{(E(\tau))^2}{1 + 2c} - 126^2 & \text{si } 127.5 < \frac{E(\tau)}{2c + 1} \end{cases} \quad (1.8)$$

et est représentée sur la Figure 1.3. Les niveaux de gris optimaux obtenus avec cette pénalisation sont présentés dans la Table 1.4.

 formulation  
de la pe-  
nalisation  
à revoir

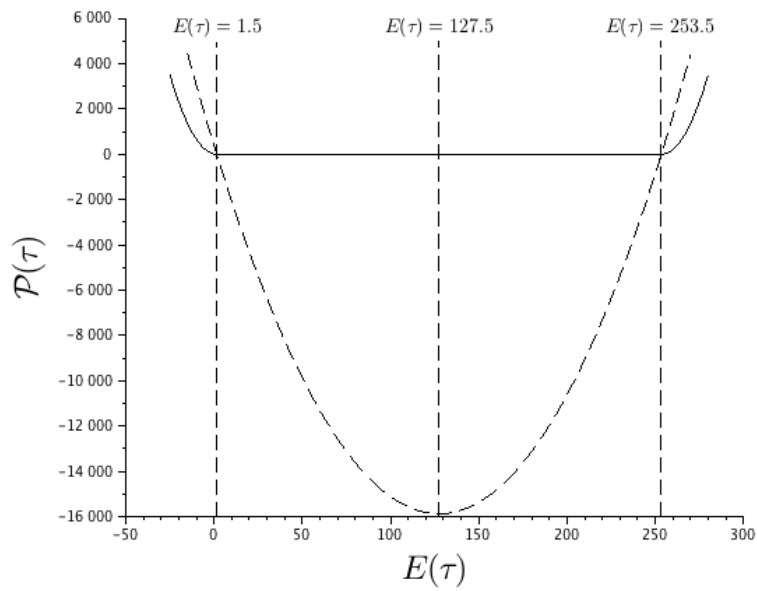


FIGURE 1.3 – Pénalisation via la régularisation de Moreau-Yosida d'une parabole tronquée (*cf.* Eq. (1.8)).

## Critères quantifiant l'hétérogénéité.

**D**ANS tout ce chapitre, on considère l'approximation en un mélange de deux gaussiennes d'un histogramme de niveau gris. Ce mélange gaussien est entièrement décrit par les paramètres suivants :

- $c_1, c_2$  : Centre des gaussiennes.
- $\sigma_1, \sigma_2$  : Ecart-type de chacune des gaussiennes
- $w_1, w_2$  : Poids associées aux gaussiennes dans le mélange ( $w_1 + w_2 = 1$ )

On peut ainsi définir plusieurs quantités caractéristiques :

- $h_1, h_2$  : Hauteur des gaussiennes. Elles sont données par  $h_i = \frac{w_i}{\sigma_i \sqrt{2\pi}}$
- Notons  $\Delta$  l'opérateur de différence défini par :

$$\Delta : u \longmapsto \Delta u := u_2 - u_1. \quad (2.1)$$

Ainsi les quantités suivantes pourront s'avérer intéressantes à étudier :  $\Delta c$ ,  $\Delta \sigma$ ,  $\Delta \sigma^2$ ,  $\Delta h$ ,  $\Delta w$  représentant respectivement l'écart entre les centres, la différence d'écart-type, la différence des variances, la différence des hauteurs et la différences des poids. On pourra aussi regarder le ratio des quantités :

$$Q : u \longmapsto Qu := \frac{\min(u_2, u_1)}{\max(u_2, u_1)}. \quad (2.2)$$

### 2.1 Définition d'une fonction objectif à reproduire

Afin de correctement traduire l'hétérogénéité, il est nécessaire de fournir une fonction objectif que notre critère devra reproduire au mieux. Ainsi, j'ai décidé de catégoriser l'ensemble des scanners de nos patients.

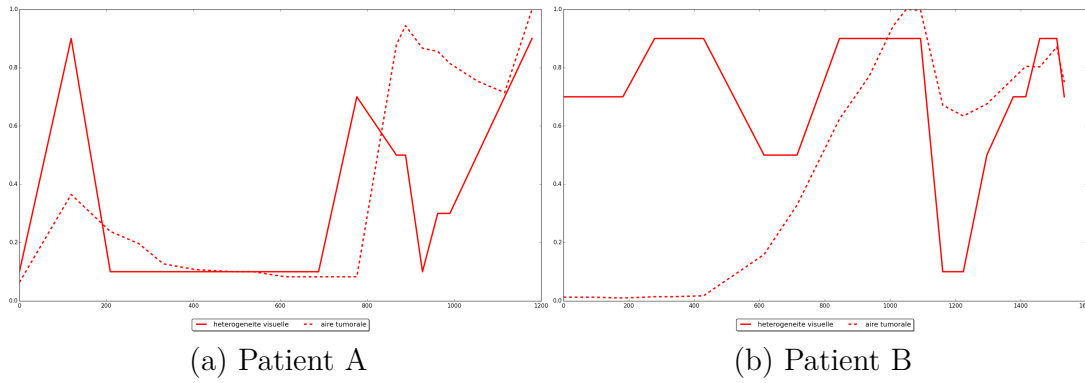


FIGURE 2.1 – Fonction objectif de l'hétérogénéité

Le partage des scanners est ainsi fait en 5 catégories, en associant à chaque catégorie une valeur de l'hétérogénéité  $\mathcal{H}$  :

- $\mathcal{H} = 0.9$  : très hétérogène
- $\mathcal{H} = 0.7$  : plutôt hétérogène
- $\mathcal{H} = 0.5$  : cas intermédiaire ou difficile à caractériser
- $\mathcal{H} = 0.3$  : plutôt homogène
- $\mathcal{H} = 0.1$  : très homogène

Après appréciation visuelle<sup>1</sup>, voici ce que donne les fonctions objectifs pour  $\mathcal{H}$  (cf. Figure 2.1).

Notons que Patient A est encore ici un cas très représentatif de ce que l'on cherche à étudier *i.e.* corrélation entre hétérogénéité et rechute imminente. En effet, ici l'hétérogénéité croît avant même que le volume tumorale ne réaugmente, signe de la reprise d'activité cellulaire sur le pourtour de la métastase. Le coeur reste nécrosé et donc l'hétérogénéité est accrue. Lorsque le volume tumorale fini par augmenter, le tissu proliférant à, en grande partie (si le centre de la tumeur est suffisamment vascularisé), recoloniser la zone nécrosée. La croissance de la métastase est alors synonyme d'homogénéisation, puisque l'ensemble de la surface tumorale tend à être proliférante. Une homogénéisation a également lieu lorsque le traitement est efficace. Dans ce cas-ci, l'ensemble de la tumeur tend à être nécrosée.

---

1. Cette appréciation visuelle reste ma perception personnelle même si je me suis efforcé de rester le plus objectif possible. Mettre à contribution les membres de l'équipe de recherche par exemple, pour leur demander une catégorisation aurait pu permettre de confronter l'évolution de l'hétérogénéité au cours du temps que je perçois à celle que perçoivent les autres. La fonction objectif finale pourrait ainsi être la moyenne de celles que chacun obtient. On aurait donc un peu plus de nuances : des valeurs intermédiaires aux 5 paliers notamment ainsi que des barres d'erreur pour chaque valeur

Bien que nous ayons 2 patients à notre disposition, je m'efforcerais de construire un critère qui reproduira convenablement la fonction objectif pour Patient A uniquement. Le second patient, Patient B, sera gardé pour valider le ou les critère(s) retenu(s) et non pour les construire. L'idéal serait bien sûr d'avoir à notre disposition une plus large cohorte de patient...

## 2.2 Premiers essais de critères

Examinons à présent, les informations que fournissent les quantités suivantes (qui pourraient être des quantificateurs de l'hétérogénéité) :

$$\mathcal{H}_1 = \frac{|\Delta c|}{256}, \quad (2.3)$$

$$\mathcal{H}'_1 = 1 - Qc, \quad (2.4)$$

$$\mathcal{H}'_2 = \left| \frac{\Delta c/256}{\Delta h} \right|, \quad (2.5)$$

$$\mathcal{H}_3 = Qw, \quad (2.6)$$

$$\mathcal{H}'_3 = |\Delta w|, \quad (2.7)$$

$$\mathcal{H}_8 = |\Delta h|, \quad (2.8)$$

$$\mathcal{H}'_8 = Qh. \quad (2.9)$$

La Figure 2.2 montre l'évolution de ces différentes quantités (ou de quantités qui en découle) au cours du temps. Les ratios  $Qc$ ,  $Qh$  et  $Qw$  sont par définition entre 0 et 1. Notez que  $\Delta h$  et  $\Delta w$  sont nécessairement compris entre 0 et 1, puisqu'ils sont la différence de 2 éléments compris entre ces même bornes. En ce qui concerne  $\Delta c$  on le divisera par 256, pour également le ramener dans cet intervalle. Pour garantir l'appartenance à l'intervalle  $[0, 1]$ , on pourra également saturer les quantités :

$$\mathcal{S} : x \mapsto \frac{x}{1+x}. \quad (2.10)$$

On remarque qu'aucune de ces quantités n'est pertinente pour décrire l'hétérogénéité. Outre cela, on peut également remarquer les équivalences suivantes :

$$\frac{\Delta c}{256} \simeq 1 - Qc \quad \text{et} \quad \Delta w \simeq 1 - Qw. \quad (2.11)$$

Pour  $\Delta h$  et  $1 - Qh$ , on a visiblement pas d'équivalence stricte mais les variations du ratio semble être une dilatation de celles de la différence.

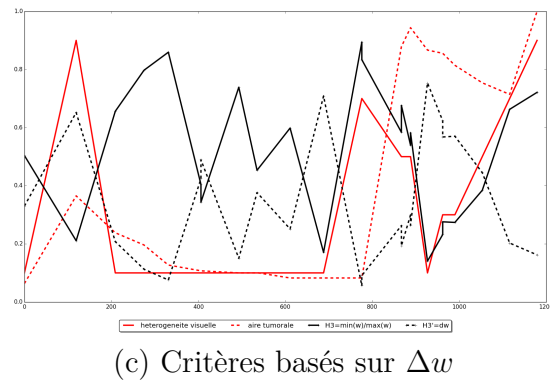
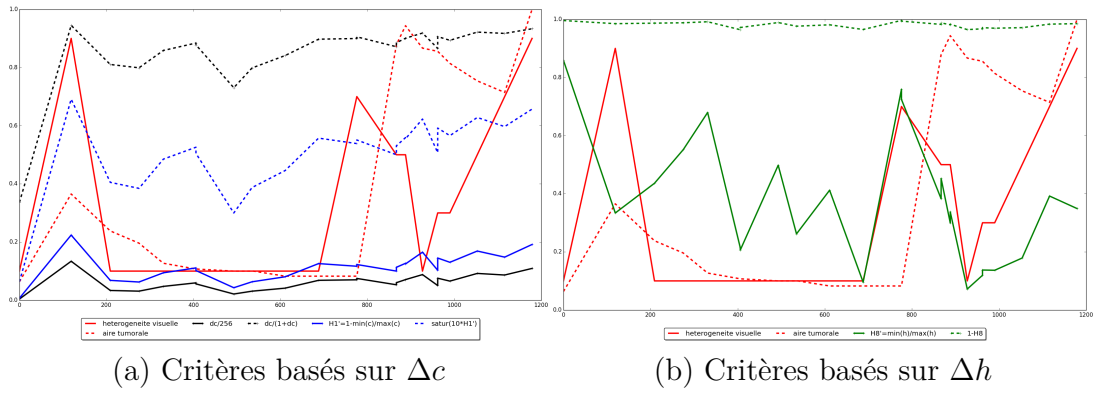
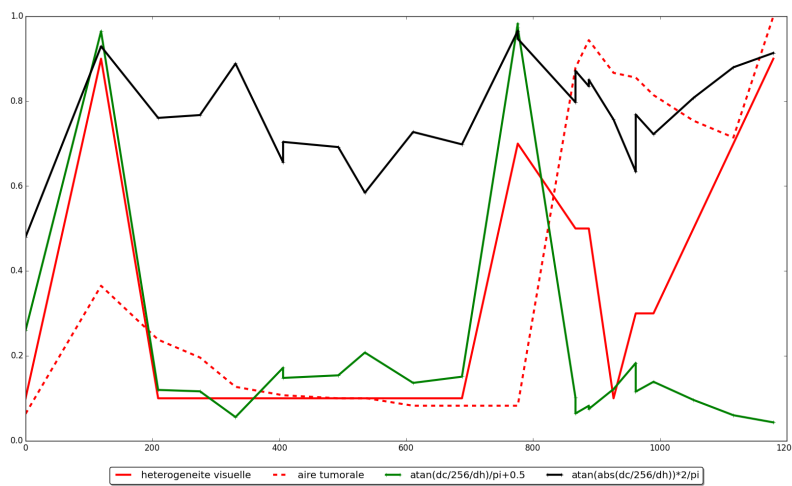


FIGURE 2.2 – Premiers critères



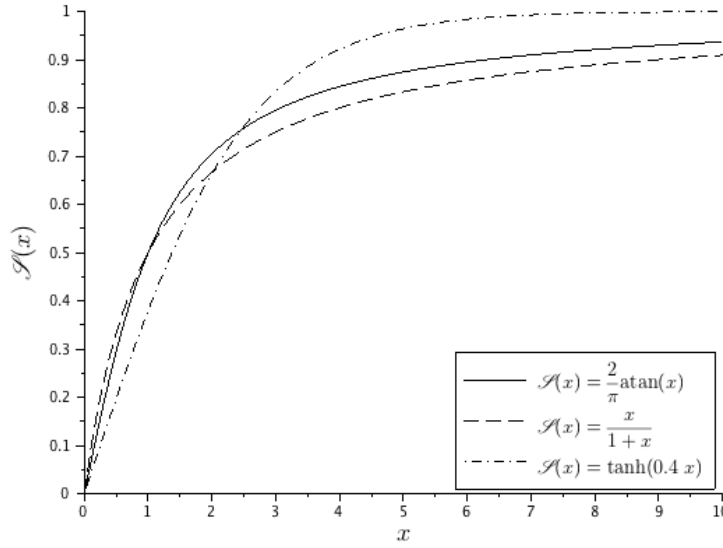


FIGURE 2.4 – Comparaison de différentes saturations

On peut noter également que  $Qh$  et  $Qw$  sont très similaires et reproduisent assez bien la partie sur laquelle le patient est sous antiangiogénique. De plus, bien que  $|\Delta c|/256$  soit relativement bas, ses variations, si elles étaient dilatées, pourrait s'approcher d'une description grossière de l'hétérogénéité sur la partie avec imatinib.

Les prochains critères que nous allons étudier sont basés sur l'angle de la pente décrite entre le sommet des deux gaussiennes :

$$\mathcal{H}_4 = \frac{1}{\pi} \left| \text{atan} \left( \frac{\Delta c}{\Delta h} \right) \right| + \frac{1}{2} \quad \text{et} \quad \mathcal{H}_{10} = \frac{2}{\pi} \text{atan} \left( \left| \frac{\Delta c}{\Delta h} \right| \right). \quad (2.12)$$

Notons que l'arctangente, n'est ni plus ni moins qu'une autre manière de saturer une quantité. En effet, comme le montre la Figure 2.4, l'arctangente est proche de la saturation  $\mathcal{S}$  définie par (2.10).

Que la pente soit négative ou positive, à priori si les 2 composantes sont semblables, alors l'hétérogénéité est la même. Sur la Figure 2.3 est également tracé le critère qui dépend du signe de la pente, pour voir si ce signe pourrait apporter de l'information supplémentaire. Chose que nous pouvons espérer car :

- une pente positive va traduire qu'on a une majorité de proliférantes,
- une pente négative va traduire qu'on a une majorité de tissu nécrosé.

Les résultats présentés sur la Figure 2.3 ne sont pas encore très convaincant en ce qui concerne la description de l'hétérogénéité... D'autres critères doivent encore être explorés.

Il s'agit  
de l'in-  
verse de  
la pente

l'arctangente ?

## FIGURE A METTRE

FIGURE 2.5 – Points caractéristiques de l'intersection de 2 gaussiennes.

## FIGURE A METTRE

FIGURE 2.6 – Ensemble des configurations avec 2 gaussiennes.

## 2.3 Critères basés sur la manière dont s'intersecte les gaussiennes

Plutôt que de considérer seulement 2 points (le sommet de chaque gaussienne), élargissons notre éventail de points caractéristiques. La Figure 2.5 présente l'ensemble des points utilisés dans les critères d'évaluation de l'hétérogénéité de cette section.

On regardera notamment ce que peut fournir l'étude des angles  $\widehat{ARB}$ ,  $\widehat{AHB}$ ,  $\widehat{AGB}$  et  $\widehat{MRB}$ . Avant d'aller plus loin notons que la Figure 2.5 présente le cas de gaussiennes dont l'abscisse de l'un des points d'intersection est situé entre les centres des deux gaussiennes ( $R_x \in [c_1, c_2]$ ). Avant de regarder quel critère qu'il soit, étudions l'ensemble des configurations possibles entre 2 gaussiennes.

### 2.3.1 Ensemble des configurations d'un mélange bi-gaussien.

Comme le montre la Figure 2.6, deux gaussiennes ne s'intersectent pas nécessairement. De plus, il n'est pas obligatoire d'avoir un point d'intersection dont l'abscisse est situé entre  $c_1$  et  $c_2$ . Pour cela, résolvons l'équation suivante :

$$\begin{aligned}
 g_1(x) = g_2(x) &\Leftrightarrow h_1 \exp\left(\frac{-1}{2} \left(\frac{x - c_1}{\sigma_1}\right)^2\right) = h_2 \exp\left(\frac{-1}{2} \left(\frac{x - c_2}{\sigma_2}\right)^2\right), \\
 &\Leftrightarrow \ln h_1 - \frac{1}{2} \left(\frac{x - c_1}{\sigma_1}\right)^2 = \ln h_2 - \frac{1}{2} \left(\frac{x - c_2}{\sigma_2}\right)^2, \\
 &\stackrel{\sigma_i \neq 0}{\Leftrightarrow} 0 = \sigma_2^2(x - c_1)^2 - \sigma_1^2(x - c_2)^2 + 2\sigma_1^2\sigma_2^2 \ln(h_2/h_1),
 \end{aligned}$$



qui amène à la résolution d'un polynôme du second degré en  $x$  :

$$\begin{aligned} g_1(x) = g_2(x) &\iff Ax^2 + 2B'x + C = 0 \\ \text{avec : } A &= \sigma_2^2 - \sigma_1^2, \\ B' &= c_2\sigma_1^2 - c_1\sigma_2^2, \\ C &= c_1^2\sigma_2^2 - c_2^2\sigma_1^2 + 2\sigma_1^2\sigma_2^2 \ln(h_2/h_1). \end{aligned} \quad (2.13)$$

**Cas particulier.** Ecartons tout de suite le cas particulier  $\sigma_1 = \sigma_2$ . Dans ce cas, l'équation (2.13) se réécrit :

$$2\Delta c x + c_1^2 - c_2^2 + 2\sigma^2 \ln((1-w)/w) = 0 \quad (2.14)$$

- Si de plus  $\Delta c = 0$ , alors (2.14) implique que  $h_1 = h_2$ , et donc les deux gaussiennes sont absolument identiques et superposées.
- Si  $\Delta c \neq 0$ , alors on a un seul et unique point de croisement, dont l'abscisse est :

$$x = \frac{c_1 + c_2}{2} - \frac{\sigma^2}{\Delta c} \ln\left(\frac{1-w}{w}\right). \quad (2.15)$$

**Cas général.** Il convient ici de calculer le discriminant réduit :

$$\Delta' := B'^2 - AC = \sigma_1^2\sigma_2^2 [(\Delta c)^2 - 2(\sigma_2^2 - \sigma_1^2) \ln(h_2/h_1)]. \quad (2.16)$$

Ce discriminant n'est pas nécessairement positif! Donc il existe des cas où les gaussiennes ne s'intersectent pas.

analyse du signe du discriminant à compléter

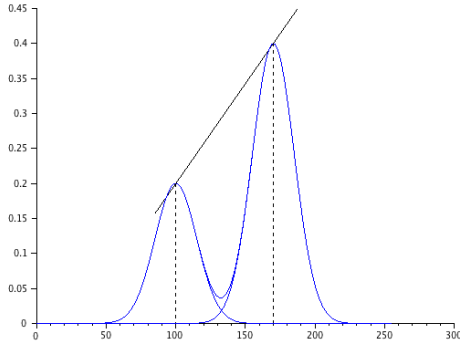
### 2.3.2 Etudes de différents critères

- Basé sur intégrale commune
- Basé sur des angles
- Basé sur des positions relatives de point ...

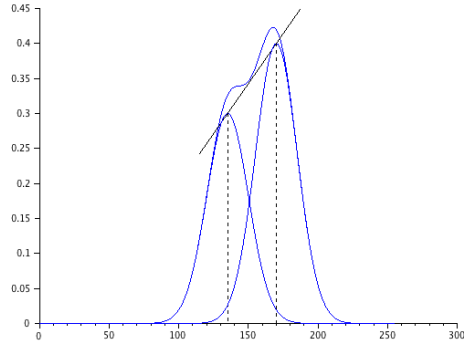
A completer

## 2.4 Critère retenu

L'idée de ce dernier critère m'est venu de la constatation suivante. En repartant du critère de la pente décrite entre le sommet des gaussiennes,



(a) Cas clairement hétérogène



(b) Cas plutôt homogène

FIGURE 2.7 – Deux configurations très différentes mais fournissant la même pente entre les gaussiennes.

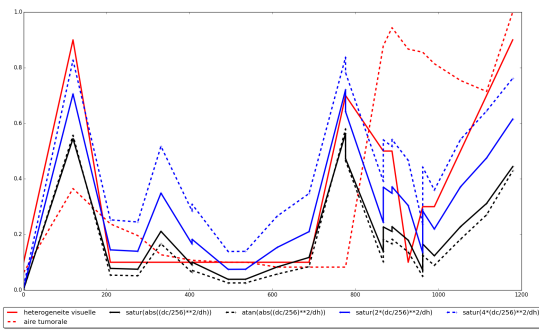
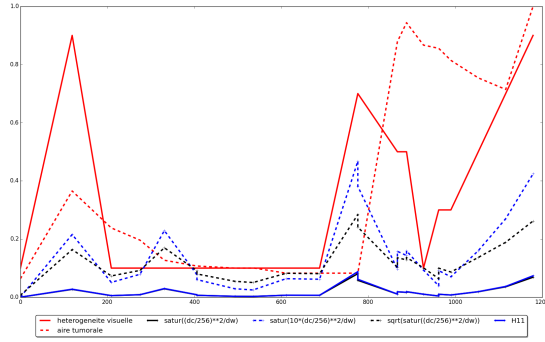
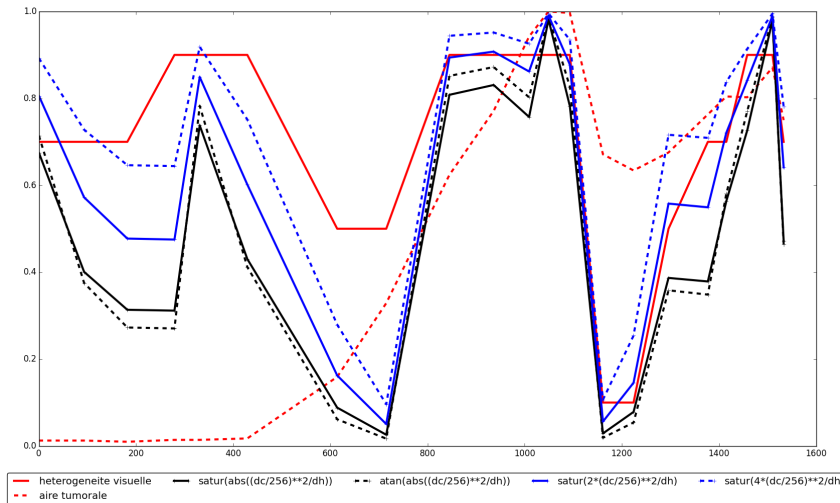

 (a) Critères basés sur  $(\Delta c)^2/\Delta h$ 

 (b) Critères basés sur  $(\Delta c)^2/\Delta w$ 

 FIGURE 2.8 – Critères dans lesquels  $\Delta c$  joue un rôle prépondérant.

sur la Figure 2.7 est présenté deux configurations très différentes, mais présentant la même pente. Pourtant la Figure 2.7a est très clairement représentative d'une image hétérogène alors que la Figure 2.7a serait plutôt représentative de qqch d'homogène puisque l'approximation par une seule et unique gaussienne ne serait pas des plus mauvaises. Comment différencier ces deux cas ? Cet exemple mis en exergue nous invite à dire que  $\Delta c$  doit avoir plus de poids que  $\Delta h$  dans le calcul du critère de l'hétérogénéité. Ainsi, j'ai décidé de regarder le critère suivant :

$$\mathcal{H}_{11} = \mathcal{S} \left( \left| \frac{(\Delta c/256)^2}{\Delta w} \right| \right) \quad \text{et} \quad \mathcal{H}_2 = \mathcal{S} \left( \left| \frac{(\Delta c/256)^2}{\Delta h} \right| \right) \quad (2.17)$$

FIGURE 2.9 – Critères basés sur  $(\Delta c)^2/\Delta h$  sur Patient B

## 2.5 L'hétérogénéité sur les simulations numériques

### 2.5.1 Titre ....

Maintenant que nous avons un critère qui décrit correctement l'hétérogénéité clinique (d'une métastase à partir de l'imagerie médicale), faisons parler ce critère sur nos simulations numériques. En ce qui concerne cet aspect, les images résultantes (gouvernées par EQREF) des simulations numériques dépendent de 3 paramètres :  $\tau_N$ ,  $\tau_P$  et  $\tau_S$  qui représentent les niveaux de gris associés à chacune de nos populations de notre modèle EDP. Ainsi, pour une simulation numérique donnée, il n'y a pas unicité de l'image produite en niveau de gris, et donc non unicité de l'histogramme. Tout dépend de ces 3 paramètres. Dans un premier temps, on examinera ce que cela donne avec les valeurs heuristiques considérées dans la première partie de ce manuscrit :  $\tau_N = 38$ ,  $\tau_P = 166$  et  $\tau_S = 204$ . Dans un second temps, on pourra faire varier ces paramètres pour examiner l'influence de ceux-ci sur l'hétérogénéité numérique. On ne montrera ici que l'hétérogénéité numérique de Patient A. Celle de Patient B n'a absolument aucune chance d'être correctement reproduite pour la simple et bonne raison que le premier scan est très hétérogène, alors que notre condition initial dans le modèle numérique est complètement homogène. Il faudrait prendre une condition initiale plus en relation avec l'image

Nouveau chapitre ?

Titre sous-section ?

eqref

Et l'optim du niveau de gris faite entre temps ?

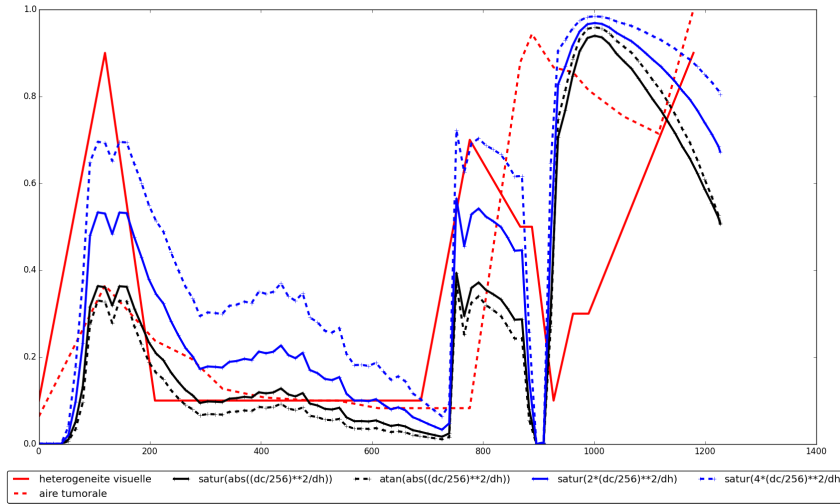


FIGURE 2.10 – Hétérogénéité numérique pour Patient A –  $\tau_N = 33$ ,  $\tau_P = 166$  et  $\tau_S = 215$ . L'hétérogénéité clinique est rappelée, à titre de comparaison, ici en rouge.

médicale, à minima une condition initiale qui présenterait le même niveau d'hétérogénéité pour pouvoir poursuivre l'étude avec ce patient.

Sur la Figure 2.10 est présenté l'hétérogénéité numérique de Patient A. La fonction objectif pour l'hétérogénéité clinique ainsi que l'évolution de l'aire tumorale sont ici rappelées sur ce graphique à titre comparatif. La phase avec imatinib est correctement décrite :

- Présence d'un pic d'hétérogénéité jour 119.
- Décroissance de l'hétérogénéité lorsque l'imatinib agit de manière efficace.
- Saut important de l'hétérogénéité qui grandit juste avant la recroissance de l'aire tumorale.

En ce qui concerne la partie avec sunitinib, au début de l'administration du traitement l'hétérogénéité décroît. Cependant :

- La recroissance de l'hétérogénéité numérique a lieu un peu tôt par rapport à celle constatée cliniquement.
- Sur la partie finale (lors de la rechute au sunitinib, après le jour 1116), l'hétérogénéité numérique décroît alors que celle clinique continue d'augmenter.

En ce qui concerne le deuxième point, cela peut venir soit de la manière dont on calcule l'hétérogénéité, soit du modèle EDP lui même qui ne retranscrirait pas bien l'évolution de l'hétérogénéité. La Figure 2.11 tends à dire que c'est plutôt le modèle EDP puisque le jour 1120 est beaucoup plus hétérogénéité que le jour 1227. En effet, le contraste entre les deux masses dominantes (pourtour et intérieur de la tumeur) est beaucoup

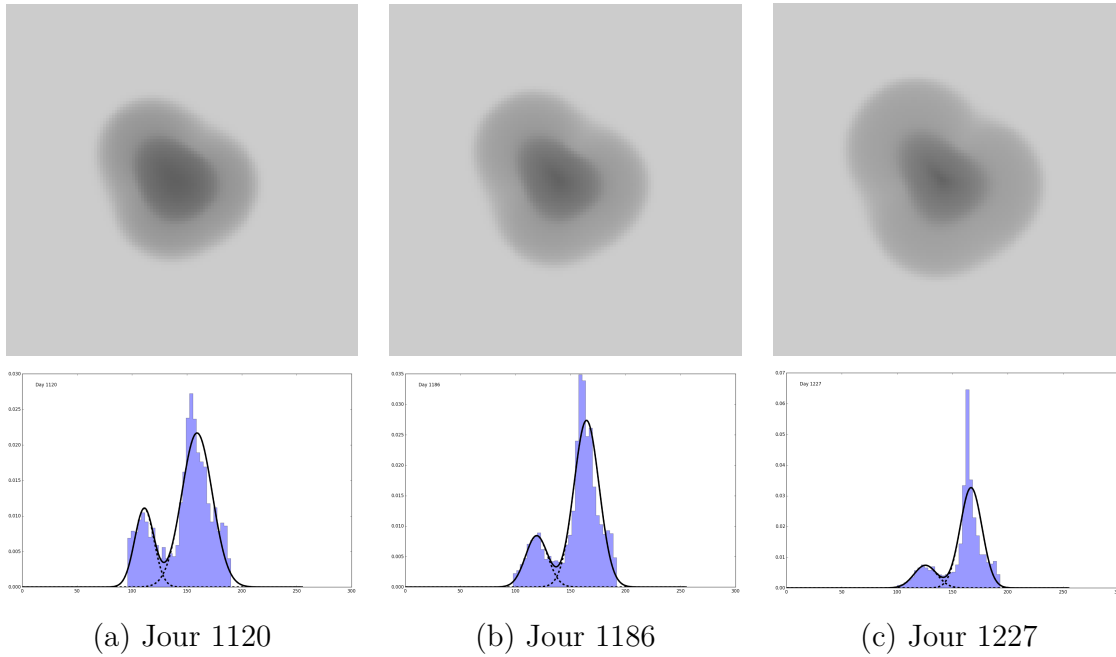


FIGURE 2.11 – Hétérogénéité numérique de Patient A.

plus important jour 1120 que jour 1227. De plus le rapport du volume de ces dominantes est beaucoup plus proche de 1 au jour 1120 qu'au jour 1227 (si le ratio est égal à 1 alors les masses sont de volume égal). Ces impressions visuelles sont confirmées par les histogrammes également présentés sur la Figure 2.11. Tout ceci renforce donc l'idée que l'image du jour 1120 est plus hétérogénéité que celle du jour 1227.

### 2.5.2 Influence des niveaux de gris sur l'hétérogénéité numérique

La principale conséquence du changement des niveaux de gris  $\tau_N$ ,  $\tau_P$  et  $\tau_S$  est la dilatation de l'histogramme des niveaux de gris. Les variations de l'hétérogénéité ne sont donc que peu dépendante de ces paramètres, comme le montre la Figure 2.12, sur laquelle toutes les courbes sont comparables. Comme différence, on pourra relever tout de même que plus  $\tau_N$  est écarté de  $\tau_P$ , plus les variations de l'hétérogénéité numérique sont importantes. Ceci est notamment visible lors de la rechute à l'imatinib, entre les jour 776 et 888 où le pic descendant de l'hétérogénéité numérique est plus prononcé si  $\tau_P - \tau_N$  est grand. Ceci est conforme à ce que l'on pouvait attendre, puisque cette différence va impacter directement la position des gaussiennes sur l'histogramme, position relative en grande partie donnée par  $\Delta c$  qui intervient dans le calcul de notre

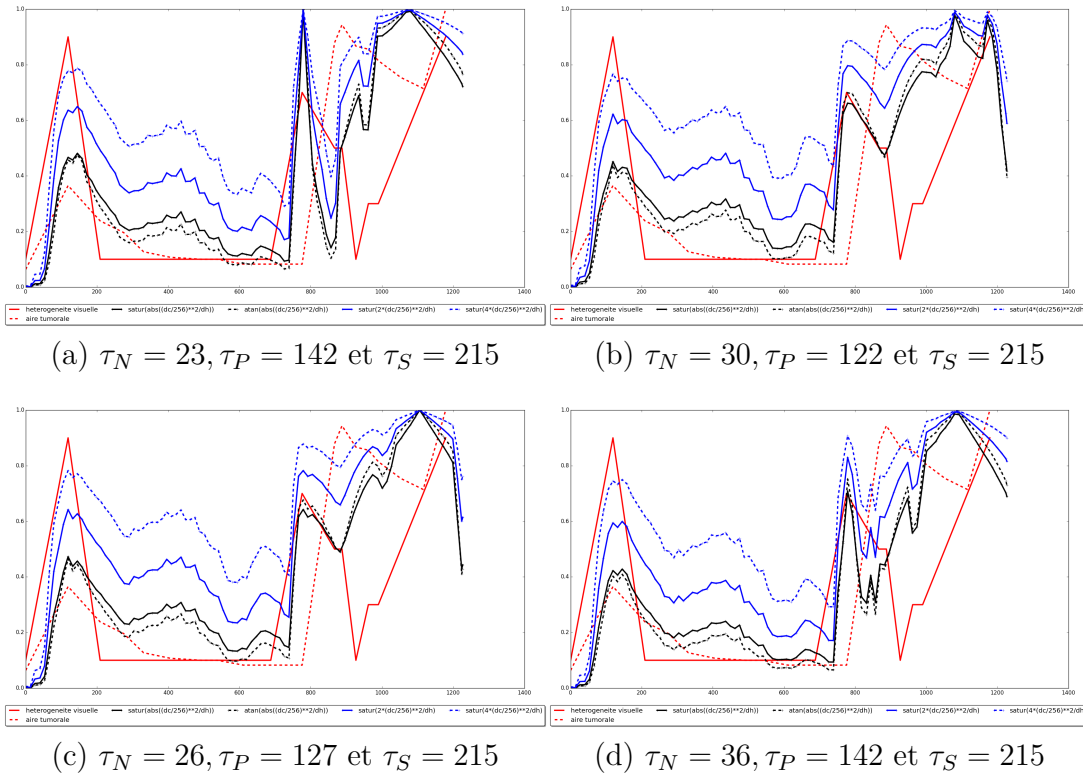


FIGURE 2.12 – Influence du choix des niveaux de gris  $\tau_N, \tau_P$  et  $\tau_S$  sur l'hétérogénéité numérique.

critère de l'hétérogénéité numérique.