

Thèse de
Guillaume LEFEBVRE

Résistances aux traitements : modélisation et analyse de
l'hétérogénéité tumorale dans le cas de métastases
hépatiques de GIST.

Version du 21 octobre 2015, 13h 25

Remerciements

Je tiens à remercier ici l'ensemble des personnes qui m'ont aidé dans mes travaux de thèse et la réalisation de ce mémoire.

En premier lieu, je remercie Thierry Colin, professeur de mathématiques de l'Institut Polytechnique de Bordeaux et directeur du cluster d'excellence CPU de l'Université de Bordeaux. Tout d'abord en tant que directeur de stage de découverte de première année de master. Il m'a initié au développement de modèles mathématiques pour la cancérologie et ce fut une très bonne expérience scientifique et humaine. Ensuite, en tant que directeur de thèse, il m'a guidé dans mon travail tout au long de ces 3 ans et m'a aidé à trouver des solutions pour avancer (ou pour ne pas perdre son temps).

Je remercie aussi Olivier Saut, directeur de recherche CNRS, qui m'a épaulé au cours de ces 3 années également. Il m'a particulièrement aidé sur l'aspect numérique, logiciel et informatique de ma thèse. Je lui suis reconnaissant pour sa patience lors de la résolution des différents problèmes informatiques que j'ai pu rencontrer.

Je remercie également Clair Poignard, chargé de recherche INRIA, pour ses lectures et relectures minutieuses et ses corrections effectuées sur l'ensemble de mes productions écrites : publications et ce manuscrit entre autres.

Je remercie François Cornelis, radiologue du CHU de Bordeaux, pour sa collaboration. Merci à lui d'avoir pris le temps de répondre à l'ensemble de mes interrogations d'ordre clinique et biologique sur les mécanismes des cancers (et plus particulièrement du GIST et des métastases hépatiques), des traitements et de l'imagerie notamment. Les discussions avec François ont toujours été très enrichissantes pour moi.

Je tiens à remercier Stéphanie Salmon et Simona Mancini d'avoir accepté de rapporter mon manuscrit de thèse.

remerciements
jury

Je remercie Hassan Fathallah-Shaykh, professeur à l'université de l'Alabama à Birmingham, pour le temps qu'il m'a consacré. En particulier, sa relecture de ma publication a particulièrement contribué à l'amélioration de celle-ci.

Je remercie également Patricio Cumssille, chercheur de l'université du Biobío (Chili) et de l'université du Chili (Santiago, Chili), pour sa collaboration. Il a étudié avec moi, lors de sa visite d'un an en France, au sein de notre équipe de recherche, un modèle qui a précédé celui présenté dans ce manuscrit.

Je remercie aussi, l'ensemble des personnes avec qui j'ai pu tour à tour partager un bureau. Michaël Leguèbe, Julie Joie, Manon Deville, Thibaut Kritter et Guillaume Dechristé notamment, pour l'intérêt porté à mes questions ouvertes et les réponses qu'ils m'ont apportées.

Je remercie également l'ensemble des doctorants de l'équipe MC2¹, récemment divisée en deux nouvelles équipes (MEMPHIS² et MONC³), qui au fil du temps sont devenus bien plus que de simples collègues, en particulier Hervé Ung, Alexia de Brauer, Thomas Michel, Etienne Baratchart et Alice Raeli. Les divers débats abordés et expériences partagées avec eux, scientifiques ou non d'ailleurs, ont été une occasion de se cultiver toujours un peu plus.

Je remercie également l'ensemble des bonnes volontés qui ont consacré de leur temps pour relire tout ou partie de mon manuscrit, et d'en avoir décelé les fautes et coquilles en tout genre. Merci notamment à Vinciane, Cynthia et Eleonore notamment pour leurs contributions à cette tâche non des plus aisées.

Enfin, je remercie tout particulièrement Vinciane pour sa bienveillance et son soutien au quotidien. Merci de la force et de la motivation que tu me donnes. Merci de ta patience et de ta compréhension face à mes journées de travail qui se sont allongées et intensifiées durant la période de rédaction du présent manuscrit.

1. Modelling, Control and Computations
2. Modeling Enablers for Multi-PHysics and InteractionS
3. Modélisation Mathématique pour l'Oncologie

Financements / Funding

Ces travaux ont été financés par l'Université de Bordeaux. Merci également à l'INRIA et au CNRS d'avoir financée plusieurs missions en France et à l'étranger.

This study was supported by a public grant from the French National Research Agency within the context of the Investments for the Future Program, referenced ANR-10-LABX-57 and named TRAIL and with the financial support from the French State, managed by the French National Research Agency (ANR) in the frame of the "Investments for the future" Programme IdEx Bordeaux - CPU (ANR-10-IDEX-03-02).

Experiments presented in this paper were carried out using the PlaFRIM experimental testbed, being developed under the Inria DIHPES development action with support from LABRI and IMB and other entities : Conseil Régional d'Aquitaine, FeDER, Université de Bordeaux and CNRS (see <https://plafrim.bordeaux.inria.fr/>)

Sommaire

Remerciements	i
Sommaire	v
Introduction	1
Chapitre 1.	
Le cancer : aspects biologiques et cliniques	5
1.1 Croissance tumorale	5
1.2 Dissémination des métastases	7
1.3 Les traitements	7
1.4 Fonctionnement du scanner	9
1.4.1 Le scanner en général	9
1.4.2 Le scanner avec produit de contraste iodé (PCI)	10
1.5 Evaluation clinique de la réponse au traitement : le critère RECIST	12
1.6 Métastases hépatiques de GISTs	12
Chapitre 2.	
Un modèle mathématique qui reproduit la croissance tumorale	15
2.1 Problématique	15
2.2 Principaux résultats	15
2.3 Description du modèle	17
2.3.1 Le modèle mathématique	19
2.3.2 Formulation vectorielle des équations sur les cellules cancéreuses	23
2.3.3 Propriétés mathématiques du modèle	24
2.4 Méthodes numériques	29

2.4.1	Calcul de la vitesse et de la pression	30
2.4.2	Equation d'advection	30
2.4.3	Calcul des quantités ξ et M	31
2.4.4	Condition CFL	31
2.5	Résultats numériques	32
2.5.1	Outils numériques pour comparer les résultats aux scanners	32
2.5.2	Etude approfondie sur un patient spécifique : Patient A	34
2.6	Discussion	40
2.6.1	Evolution de l'aire tumorale de Patient B	41
2.6.2	Consistance du modèle	43
2.7	Conclusion	44

Chapitre 3.

Préservation de l'invariance par rotation sur maillage cartésien **45**

3.1	Présentation du problème	45
3.2	Le schéma de diffusion	46
3.2.1	Influence de la condition limite	46
3.2.2	Schéma à 9 points	48
3.3	Le schéma de transport	49
3.3.1	Reproduction du problème sur un modèle réduit	49
3.3.2	Méthode pour améliorer la préservation de l'invariance par rotation : le twin-WENO5	50

Chapitre 4.

Synthèse d'images scanners à partir de résultats de simulations numériques

55

4.1	Présentation de l'approche	55
4.2	Optimisation sur 3 paramètres	58
4.3	Optimisation sur 2 paramètres, τ_S fixé	60
4.4	Conclusion	64

Chapitre 5.

Critère quantifiant l'hétérogénéité

65

5.1	Construction des histogrammes de niveaux de gris.	65
5.1.1	Histogrammes cliniques	66
5.1.2	Histogrammes numériques	66
5.1.3	Traitements appliqués aux histogrammes : description par un modèle de mélange gaussien	67
5.2	Définition d'une fonction objectif à reproduire	69
5.3	Construction et analyse de critères divers	71
5.4	Critère retenu	72
5.5	L'hétérogénéité sur les simulations numériques	74
5.5.1	Patient A	75

5.5.2 Robustesse du critère	76
5.5.3 Patient B	77
Conclusion	79
Annexes	83
Annexe A.	
Tableaux et graphiques complémentaires	85
A.1 Ensemble des données	85
A.1.1 Scanners de Patient A	86
A.1.2 Scanners de Patient B	88
A.1.3 Histogrammes cliniques de Patient A	89
A.1.4 Histogrammes cliniques de Patient B	90
A.2 Simulations numériques	91
A.2.1 Patient A	91
A.2.2 Patient B	92
A.3 Valeur des paramètres pour les simulations numériques de la Figure 2.8	93
A.4 Poster	94
Annexe B.	
Schéma mixte volumes finis/éléments finis pour résoudre l'équation de Poisson	95
B.1 Description de la méthode	95
B.2 Calcul des coefficients du polynôme Q_1 : inversion de matrice	96
B.3 Ecriture de la méthode comme un schéma à 9 points.	98
Annexe C.	
Exploration de différentes pénalisations sur la fonction coût utilisée pour optimiser les niveaux de gris de la synthèse d'images scanners	101
C.1 Régularisation de Moreau-Yosida	101
C.1.1 Présentation de la régularisation et propriétés	101
C.1.2 Régularisation de Moreau-Yosida appliquée à une parabole tronquée.	104
C.2 Impact du choix de la pénalisation sur l'optimisation des niveaux de gris	106
Annexe D.	
Structuration des codes de calculs	109
D.1 Code de calcul pour la simulation numérique du modèle EDP .	109
D.2 Code de calcul aboutissant à la quantification de l'hétérogénéité	111

Glossaire	115
Liste des abréviations	117
Bibliographie	119

Introduction

LE cancer est, dans les pays industrialisés, la deuxième cause de mortalité derrière les maladies cardio-vasculaires. En 2012, l'OMS⁴ attribuait à cette maladie approximativement 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès.

De nombreuses études fondamentales, pré-cliniques ou cliniques ont été réalisées afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la genèse et le développement du cancer. De même, de nombreux travaux ont permis d'apprécier la réponse aux traitements. Toutefois, il persiste encore beaucoup d'interrogations sur cette maladie. De nouvelles méthodes d'exploration et de compréhension sont donc nécessairement à développer. D'un autre côté, les mathématiques ont pris une place omniprésente dans la vie de tous les jours au travers de la modélisation : aéronautique, aérospatial, automobile, économie, télécommunication... Elles sont capables de modéliser un très large spectre de problèmes physiques, chimiques, biologiques, épidémiologiques, etc. Pourquoi ne pas les utiliser pour modéliser la croissance tumorale, en particulier pour prédire les rechutes aux traitements ou pour personnaliser les traitements à chaque patient ?

Les travaux présentés ici s'inscrivent dans cette démarche. Ils constituent un premier pas dans la modélisation de résistance aux traitements, basée sur des images cliniques. Plus particulièrement, il s'agit là de proposer un modèle mathématique décrivant la croissance de métastases (localisations secondaires disséminées à partir d'une lésion primitive) hépatiques en provenance d'une tumeur stromale⁵ de l'intestin grêle (GIST). Ce type de cancer touche de 9 à 14 personnes sur un million par an [23]. Il s'agit donc d'un cancer assez rare mais il présente des spécificités qui en font un modèle intéressant pour

4. Organisation Mondiale de la Santé

5. Le stroma est un tissu de soutien, non impliqué dans la fonction première de l'organe.

l'étude de résistances aux traitements. Dans 25% des cas, ce cancer migre vers le foie [15]. En fonction des mutations rencontrées ou acquises, ces métastases peuvent être résistantes aussi bien aux traitements conventionnels (comme la chimiothérapie ou la radiothérapie) qu'aux nouvelles thérapies ciblées (comme les inhibiteurs de la tyrosine kinase ou les traitements anti-angiogéniques), ce qui donne un intérêt certain à la modélisation de leurs comportements. Notre but ici, est de construire un modèle qui reproduise qualitativement et quantitativement la croissance d'une tumeur, et ce à partir de l'imagerie médicale.

Le suivi clinique des patients sous traitement est assuré par la réalisation de scanners réguliers, réalisés généralement tous les deux mois. Ceux-ci constituent la seule et unique source d'informations cliniques dont nous disposons ici. A l'heure actuelle, pour mesurer l'efficacité d'un traitement, on utilise le critère RECIST⁶, qui consiste à ne retenir que le diamètre de la plus large lésion. L'information exploitée semble donc très faible au regard de toutes celles contenues dans les scanners. Plusieurs études ont déjà montré ses limitations, en particulier lors de traitements anti-angiogéniques REFFF. L'imagerie fait apparaître beaucoup d'autres particularités, notamment l'hétérogénéité tumorale à laquelle nous nous intéresserons tout au long de ce manuscrit. L'hétérogénéité peut-elle être liée à l'émergence de populations cellulaires résistantes ? Peut-on reproduire ce caractère par la modélisation ? Comment la quantifier ?

Les interrogations précédemment posées seront abordées dans ce manuscrit au travers de ses différents chapitres.

Le premier chapitre est dédié à la présentation des aspects biologiques et cliniques du cancer. Il présente non pas de manière exhaustive tous les mécanismes du cancer, mais ceux nécessaires à la compréhension des choix réalisés dans notre modélisation. La croissance d'une tumeur sera d'abord présentée. Puis, la manière dont les métastases se disséminent sera abordée. Les différents types de traitements seront ensuite présentés. La seule et unique source d'informations cliniques que nous ayons étant des images scanners, nous nous devons de comprendre comment ce type d'images est acquis. Nous discuterons ensuite du critère RECIST et de ses limitations avant de terminer par les spécificités des métastases hépatiques de GISTS.

Dans le second chapitre, nous présentons le modèle, qui consiste en un système d'équations aux dérivées partielles (EDPs) non linéaires afin de prendre en compte les aspects spatiaux de la croissance tumorale. Actuellement, les

6. de l'anglais : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

modèles basés sur des équations différentielles ordinaires (EDOs), comme les modèles de Mendelsohn, de Gompertz ou de Bertalanffy, permettent de suivre la croissance de l'aire tumorale mais ils ne considèrent aucun aspect spatial de cette croissance. Nous en référons à l'analyse de Benzekry *et al.* pour plus de détails sur de tels modèles 1D [4]. Notre modèle est dans le même esprit que celui de Ribba *et al.* [24] – nous vous renvoyons également à [13, 12] – pour décrire l'évolution de la maladie. La principale nouveauté du modèle réside en la description des traitements. Deux traitements sont considérés : le premier traitement a un effet cytotoxique alors que le second a un effet à la fois cytotoxique et antiangiogénique. Trois populations de cellules proliférantes sont utilisées pour décrire la résistance aux traitements : une population de cellules sensible aux deux traitements, une autre sensible uniquement au second traitement et une dernière résistante aux deux traitements. Nous incorporons également un modèle simple d'angiogenèse puisqu'elle joue un rôle crucial dans la croissance métastatique.

Dans la Section 2.5, nous comparons dans le détail les résultats numériques fournis par notre modèle aux données cliniques pour un patient donné, pour lequel nous disposons de l'ensemble du protocole clinique. Une fois le fit obtenu, nous examinons numériquement l'effet de la dose de traitement sur la progression de la croissance tumorale. Un résultat contre-intuitif est ainsi obtenu : avec les paramètres utilisés pour le fit des données, une augmentation de la dose du premier traitement n'améliore pas le temps de survie sans aggravation. Ce résultat est expliqué dans la Section 2.5.2. Enfin, nous discuterons sur la consistance de notre modèle en présentant les différents comportements d'évolution tumorale que l'on peut obtenir. Nous fitons également l'aire tumorale d'un autre patient dont la tumeur est proche du bord du foie. Pour un tel patient, la forme de la tumeur ne pourra pas être retrouvée car notre modèle ne prend pas en compte les contraintes mécaniques correspondantes. Cependant, l'aire tumorale semble bien reproduite par nos simulations. Les résultats de ce second chapitre sont un premier pas vers la compréhension des résistances des métastases hépatiques de GIST aux médicaments. Cependant, comme mentionné dans la conclusion, les scanners ne fournissent pas suffisamment d'informations pour permettre à notre modèle d'être prédictif : évaluer les paramètres sur les scanners réalisés durant la croissance avant traitement et durant la première ligne de traitement ne suffit pas pour prédire la réponse à la seconde ligne de traitement. Ceci est dû au fait qu'en se basant sur les scanners, il est impossible d'évaluer la quantité de cellules insensibles au second traitement. Nous sommes convaincus que des données sur la structure de la tumeur, comme des biopsies ou des images fonctionnelles, devraient aider à améliorer la prédictivité du modèle.

Dans un troisième chapitre, les aspects numériques seront abordés. Nous étudions ici des croissances de tumeurs avec traitement, sur du long terme et

avec de forts rétrécissements de la taille induit par les traitements. Ce sont là autant de raisons qui présentent l'originalité du problème. Nous montrerons que les champs de vitesses non communs obtenus lors de la simulation numérique sont à l'origine d'instabilités numériques. Enfin une variante du schéma de transport sera proposé, le twin-WENO5, pour palier à cette instabilité.

Dans le quatrième chapitre, nous détaillerons la reconstruction d'images scanners de synthèse à partir des résultats numériques. La simulation numérique fournit la répartition spatio-temporelle de différentes populations cellulaires. En aucun cas cela ne fournit les niveaux d'absorptions des tissus au rayons X, comme mesurés par les scanners. Il nous faut donc un moyen de reconstituer des images scanners de synthèse à partir de ces densités de populations, dans le but de rapprocher au plus près le format des résultats numériques à celui des données cliniques. Cette construction d'images scanners de synthèse permettra une meilleure comparaison des résultats obtenus avec les données cliniques.

Dans le cinquième et dernier chapitre, nous chercherons un critère permettant de quantifier l'hétérogénéité. Ce critère devra être applicable aussi bien aux données cliniques qu'aux résultats fournis par la simulation numérique. Et c'est ce qui fait ici l'originalité de la construction d'un tel critère. La méthode proposée dans ce manuscrit est basée sur l'analyse de l'intensité des pixels qui constituent les images (cliniques et numériques). Après avoir identifié la tumeur sur les images, l'histogramme des niveaux de gris est étudié et décrit à l'aide d'un modèle de mélange de gaussiennes. Le critère, basé sur une évaluation de la proximité des composantes gaussiennes, va ainsi traduire le caractère hétérogène de la métastase. Il sera construit en se basant sur les scanners du premier patient (Patient A) uniquement. Le second patient (Patient B) sera gardé à titre de vérification, pour valider le critère. Une fois le critère construit, il sera appliqué également aux images produites par la simulation numérique. La robustesse du critère vis-à-vis de la paramétrisation choisie pour la synthèse des images numériques sera présentée. Ce critère montrera notamment les limites du modèle EDP en terme de reproduction de l'hétérogénéité tumorale.

Etat de
l'art sur la
construction
de quanti-
fificateur de
l'hétérogé-
néité

Enfin diverses annexes viendront compléter les discussions menées au cours de ce manuscrit. En particulier j'attire l'attention sur l'annexe A qui présente notamment, en images, l'ensemble des données cliniques dont nous disposons pour les deux patients, données qui ont toutes été acquises sur la même machine.

Le cancer : aspects biologiques et cliniques

tumeur en
général ou
GIST ?

La biologie du cancer est encore à ce jour non entièrement connue. Sa complexité n'étant pas des moindres, on présentera dans ce chapitre uniquement les points clés nécessaires à l'élaboration des modèles mathématiques présentés dans ce manuscrit. Nous présenterons tout d'abord sommairement comment croît une tumeur, puis comment elle se répand dans l'organisme. Nous aborderons ensuite les traitements actuels. Puis nous examinerons de plus près le fonctionnement d'un scanner ; les scanners constituant le seul et unique support d'informations médicales dont nous disposons. Enfin, la manière dont on évalue les réponses au traitement (le critère RECIST) sera présentée.

1.1 Croissance tumorale

Une tumeur est un ensemble de cellules de l'organisme se multipliant de manière dégénérée. Certains scientifiques s'accordent à dire que cela partirait d'une seule cellule (bien que pour l'instant aucune preuve de cela n'a encore été apportée : le sujet reste ouvert). Après la mitose, chaque cellule fille est alors à son tour dégénérée et se multiplie. Sans limitation, la tumeur pourrait alors grandir exponentiellement. En réalité, la croissance tumorale est limitée par les besoins en glucose et en oxygène. En effet, à force de se multiplier les cellules sont en surpopulation. Les nutriments et l'oxygène viennent à manquer : c'est l'*hypoxie*. Les cellules du bord de la tumeur consomment ainsi tous les apports nutritifs amenés par le réseau sanguin environnant et n'en laissent pas assez pour celles situées plus au centre. C'est dans ces cas là que l'on peut voir sur les scanners des tumeurs avec deux nuances de gris :

- un gris foncé au centre, emplacement du tissu en partie nécrosé
- un gris plus clair sur le pourtour, lieu de la prolifération

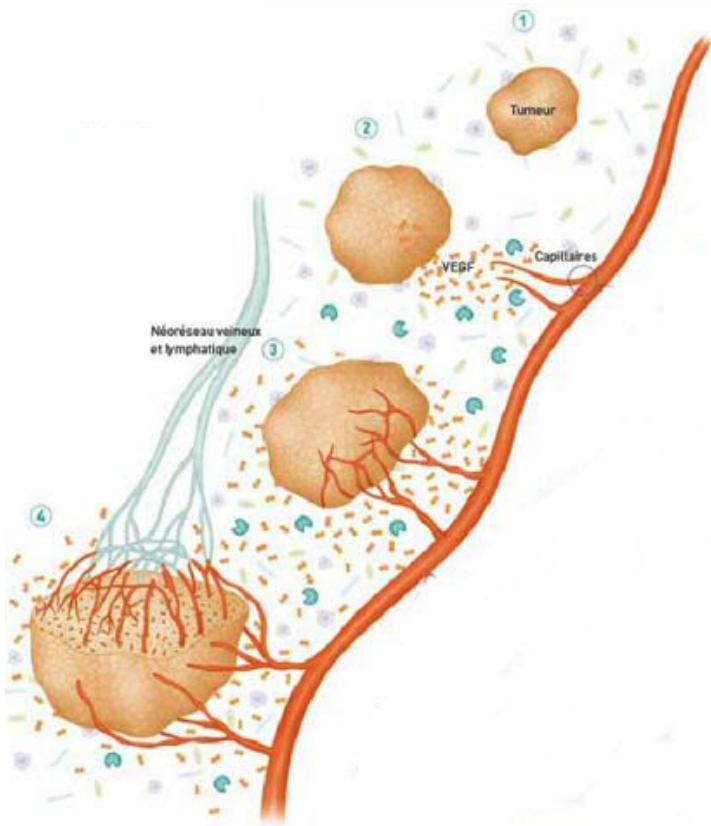


FIGURE 1.1 – Schéma descriptif de l’angiogénèse générant la néovascularisation [16].

saire à la création de nouveaux vaisseaux sanguins. Ils sont construit par *chimiotactisme* c'est-à-dire qu'ils sont orientés dans le sens où la concentration de facteur de croissance est la plus forte.

Ainsi la tumeur se crée son propre réseau sanguin : la *néovascularisation*, comme représenté sur la Figure 1.1. Les nutriments et l’oxygène redeviennent de nouveau abondants. Les cellules qui étaient en hypoxie vont alors se remettre à proliférer jusqu’à ce que de nouveau, il y ait surpopulation. Et ainsi de suite, le cycle continue.

Notons qu’une cellule saine se comporte de manière différente : si les conditions extérieures ne sont pas bonnes (surpopulation, manque de nutriments, etc), elle va activer son auto-destruction : c’est l’*apoptose*. A cause de mutations, les cellules cancéreuses sont nettement moins (voire pas) sensibles à ce mécanisme.

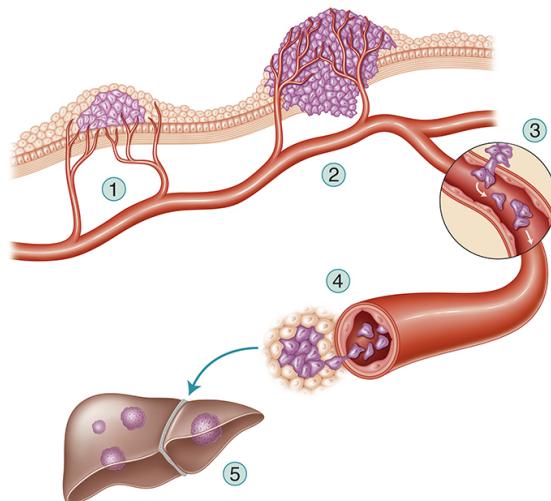
Les cellules en hypoxie vont alors entrer dans un état de quiescence et vont sécréter des *facteurs de croissance*, dont le VEGF¹. Ces protéines commandent la création de nouveaux vaisseaux sanguins, processus appelé *angiogenèse*. Les cellules endothéliales – celles qui recouvrent la paroi intérieure des vaisseaux sanguins – sont les destinataires de ces facteurs de croissance. Elles possèdent des *récepteurs* spécifiques au VEGF, les VEGFRs. Au contact du VEGF, les VEGFRs vont activer diverses fonctionnalités des cellules endothéliales comme leurs divisions et leurs maturations. Ceci fournit le matériel nécessaire à la création de nouveaux vaisseaux sanguins.

1. de l’anglais : Vascular Endothelial Growth Factor

1.2 Dissémination des métastases

L'ensemble du processus métastatique est résumé sur le schéma de la Figure 1.2. Décrivons-le. La tumeur primaire cherche continuellement à se vasculariser davantage, mais paradoxalement, sa croissance va endommager le réseau sanguin qui l'irrigue. Une partie des cellules tumorales (cellules invasives) va alors pouvoir pénétrer dans les voies sanguines. La plupart de ces essaims seront éliminés par le système immunitaire. Une partie arrivera à s'installer dans un autre organe : elle forme des tumeurs filles appelées *métastases*. Chaque type de cancer a une préférence métastatique : le GIST, le cancer du pancréas ou du colon migre au foie ; les cancers du sein, du rein, de la vessie et de l'estomac migrent dans les poumons ; le cancer de la prostate migre dans les os. Les métastases s'installent généralement dans des endroits bien vascularisés : les poumons et le foie sont les deux organes les plus touchés [REF].

<http://www.nature.com/nrc/journal/v9/n4/abs/nrc2622.html> + Langely 2011



Copyright Eléonore Lamoglia/Institut Curie

FIGURE 1.2 – Dissémination des métastases.

De simples cellules ne pourraient pas nicher dans un autre organe que celui auquel elles appartenaient au départ. Les cellules tumorales le peuvent, car à force de divisions elles s'*indifférencient*. Autrement dit, elles s'approchent de ce qu'elles étaient au stade embryonnaire : des cellules souches qui en se différenciant formeront aussi bien des cellules de l'intestin que des cellules du foie. Dans le cas de métastases hépatiques en provenance de GIST, les cellules cancéreuses provenant de l'intestin ne sont donc pas reconnues comme étrangères au foie et la métastase peut s'installer. La métastase créera ensuite son propre réseau néovasculaire tout comme une tumeur primaire.

1.3 Les traitements

A l'heure actuelle aucun traitement ne permet de guérir de manière sûre les cancers, d'autant plus s'ils sont avancés. Cependant plusieurs techniques existent pour prolonger et/ou améliorer la vie des patients.

La chirurgie ne peut-être réalisée que sur des cancers primaires détectés tôt. C'est la première option considérée par le corps médical (bien que la

chirurgie elle-même puisse être source de dissémination de métastase, *cf.* par exemple <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798305000089>).

L’ablation par radiofréquence (ou bien aussi la cryoablation, les micro-ondes et l’électroporation) permet, à l’aide d’une sonde électromagnétique à haute fréquence, de brûler une région définie par le médecin. Par ce biais, une ablation peut être effectuée sans avoir à opérer le patient. Cette technique ne peut cependant être utilisée que pour des petites tumeurs, ne dépassant pas une certaine taille (jusqu’à 6 centimètres maximum) et n’étant pas à proximité d’organes sensibles.

La radiothérapie consiste à irradier une zone de l’organisme par une forte dose de rayons X (et rayonnement bêta pour la curiethérapie). Ceci engendre une altération de l’ADN et permet de réintroduire de l’apoptose dans le cycle cellulaire. Cette méthode est également utilisée sur de petites (ou moyennes) tumeurs, car sur des tumeurs plus importantes, il y a des effets secondaires. La radiothérapie peut être utilisée à titre palliatif sur des petites métastases (pulmonaires notamment).

Les chimiothérapies regroupent un ensemble de médicaments *cytotoxiques* (*i.e.* qui détruisent les cellules) administrés en intraveineuse. Après avoir pénétré à l’intérieur des cellules, ce type de molécules agit sur toutes les cellules en division trop rapide en affectant soit directement la mitose, soit la duplication de l’ADN. Ceci explique ses principaux effets secondaires car elle va impacter aussi des cellules saines à division naturellement rapide comme les cellules responsables de la pousse des cheveux, les cellules intestinales (de l’épithélium), les cellules sanguines (à l’origine d’affaiblissements du système immunitaire et d’anémies notamment) ou encore les gamètes.

Les thérapies ciblées sont des médicaments qui peuvent également être administrés par voies intraveineuses, mais sont de plus en plus prescrits en systémique (*i.e.* sous forme de comprimés à prendre à heures fixes). Bien qu’étant diffusées dans tout l’organisme, ces thérapies ciblent un type spécifique de voies moléculaires (ou de récepteurs), voies moléculaires généralement caractéristiques des cellules malignes. Ce peut être des anticorps (X-mab) ou de petites molécules ciblant les fonctions tyrosines kinases (X-inib), fonctions impliquées dans l’activité cellulaire et la mitose.

En exemple nous pouvons citer l’*imatinib* (Glivec) qui se fixe sur les récepteurs cellulaires (récepteurs de tyrosine kinase, RTK) commandant l’activité intra-cellulaire. En inhibant ces récepteurs, l’apoptose tend à se réactiver dans les cellules défectueuses. Nous pouvons également citer le *bevacizumab* (Aventin), qui inhibe l’angiogenèse, en se fixant sur les récepteurs de VEGF (que l’on abrège communément VEGFR). D’autres molécules, comme le sorafenib

ou le sunitinib, ont des effets multiples. Le *sorafenib* (Nexavar) est un inhibiteur, à la fois, de VEGFR et de Raf-kinase (tyrosine kinase intervenant dans la cascade de kinases activées lors de la mitose). Le *sunitinib* (Sutent) inhibe également les VEGFRs ainsi que les KIT-kinases (protéines CD117, qui sont des tyrosines kinases très souvent exprimées dans le cas de GIST, kinases normalement produites uniquement par les cellules souches).

Tous les cas cliniques que nous étudions dans cet ouvrage ont été traités avec ce type de traitement. Dans le cas de métastases de GIST, l'imatinib est recommandé en première ligne. Lorsque celui-ci devient inefficace (des cellules résistantes se développant), le sunitinib est utilisé en seconde ligne. (REF) Dans certains cas de mutation génétique (du gène KIT notamment), il a même été montré une résistance à l'imatinib plus accrue que chez les autres patients [???].

Kit -> commande la survie, la prolif, ou la division cellulaire

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606694464>

<http://jco.ascopubs.org/content/25/30/4793.short>

1.4 Fonctionnement du scanner

1.4.1 Le scanner en général

Le scanner est un examen médical qui permet d'acquérir des images d'une partie de l'organisme par le biais d'une irradiation aux rayons X. Cependant l'irradiation est faible et de plus en plus d'études mettent en avant des méthodes pour la réduire encore <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743386/>. Le bénéfice est donc très important devant les risques marginaux. C'est certainement l'une des raisons pour laquelle le scanner (tout comme la radiographie, ou l'IRM) est aujourd'hui très utilisé pour diagnostiquer une maladie, ou pour contrôler la santé d'un patient.

Un scanner procède par acquisition d'images en couches. En ce qui concerne le scanner du thorax, le patient est « découpé » <http://www.impactscan.org/download/msctdose.pdf> selon le plan axial (*cf.* Figure 1.3 présentant l'orientation des plans de coupe). Sur chacun de ces plans on mesure l'absorption aux rayons X : la *tomodensitométrie*. Cette absorption dépend de la densité du tissu mais pas seulement : elle dépend aussi de sa nature, de sa composition. Chaque constituant de l'organisme à sa propre tomodensitométrie. Celle-ci se mesure en *unité Hounsfield* (HU). Sur cette échelle, l'absorption au rayons X de l'eau est définie comme étant zéro. Toute autre tomodensitométrie est alors exprimée relativement à cette absorption de référence. Par exemple l'air a une tomodensitométrie de -1 000 HU, le poumon

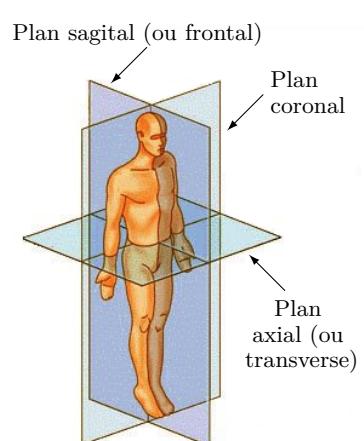


FIGURE 1.3 – Plans de coupe du corps humain.

de -500 HU, la graisse de -100 à -50 HU, le foie autour de $+50$ HU, les os entre $+700$ et $+3\,000$ HU selon leurs spongiosités. La tomodensitométrie est donc très variable. Pour pouvoir visualiser cette quantité, il est nécessaire de choisir une échelle adaptée à ce que l'on veut regarder. L'échelle sera définie par :

- deux absorptions limites choisies. Le noir est associé à la plus petites de ces bornes, le blanc à l'autre. Au-delà de ces bornes aucune nuance de couleur n'apparaîtra.
- une fonction qui va définir la manière de passer du noir au blanc. Généralement, une fonction linéaire est considérée c'est-à-dire que la variation du noir au blanc est constante.

Par exemple, si nous nous intéressons aux poumons, l'échelle pourra être fixée entre $-1\,200$ HU et $+200$ HU (qui est l'échelle suggérée par le logiciel OsiriX dans le cas du poumon). Avec cette échelle le foie apparaît tout blanc avec très peu de nuances. Elle est donc inadaptée si nous souhaitons observer le foie. Pour le foie, une échelle allant de -135 à $+215$ HU par exemple, sera beaucoup plus adaptée. Une telle échelle est illustrée plus loin dans ce manuscrit, cf. Figure 4.1 page 59. Cependant, pour le foie les variations de tomodensitométrie sont assez faibles, même en cas de maladie (métastases notamment). Les médecins ont alors recours à une méthode particulière pour augmenter le contraste des images : le scanner avec produit de contraste iodé (PCI).

1.4.2 Le scanner avec produit de contraste iodé (PCI)

Pour réaliser ce type d'examen, la procédure d'acquisition de l'image est la même que pour un simple scanner, avec le même équipement. La différence réside dans l'injection en intraveineuse d'un produit de contraste iodé (PCI), juste avant l'examen. L'iode ayant un fort taux d'absorption des rayons X, il va éclaircir l'ensemble des zones dans lequel il se trouve (on appelle ceci le rehaussement). En ce qui concerne le foie, pour comprendre pourquoi le foie sain est plus éclairci par le PCI que les métastases, nous devons nous intéresser à la manière dont arrive le PCI au foie et à la tumeur. La Figure 1.4 présente le schéma général de la vascularisation du foie. Il possède une double vascularisation. La première est apportée directement depuis le cœur par l'artère hépatique. Du sang riche en nutriments (glucose et oxygène) vient ainsi irriguer les cellules hépatiques. La seconde provient d'une dérivation. Le sang veineux en provenance du système digestif ne retourne pas directement au cœur : il est envoyé au foie par la veine porte. Ce sang bien qu'étant pauvre en oxygène, est riche en glucose puisqu'il contient l'ensemble des éléments digérés. Dans un foie sain, la vascularisation portale est de l'ordre de 70% et la vascularisation artérielle de l'ordre de 30%. Dans une tumeur hépatique, ce ratio est inversé. REFFEn effet, en grandissant la tumeur va accroître ses besoins en glucose mais aussi en oxygène : la néovascularisation se fait donc

REF ?

ref

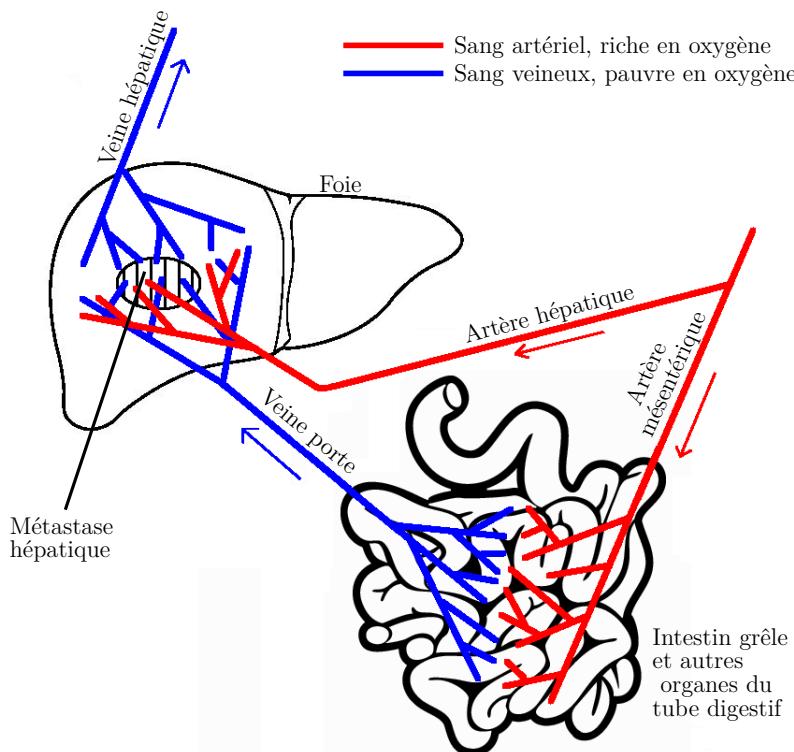


FIGURE 1.4 – Schéma de l'irrigation du foie.

principalement depuis la vascularisation artérielle.

Revenons au PCI. Dans la mesure où il y a deux voies sanguines pour accéder au foie, il y a deux temps caractéristiques :

- Le *temps artériel*. C'est le temps après l'injection, que le PCI met pour parvenir au foie par la voie artérielle. Il est d'environ 30 secondes.
- Le *temps portal*. C'est le temps après l'injection, que le PCI met pour parvenir au foie par la voie portale. Il est d'environ 70 secondes.

Les scanners réalisés avec PCI, sont effectués au temps portal. Ainsi au moment de l'acquisition de l'image, le PCI se trouve majoritairement dans les tissus vascularisés par la voie portale *i.e.* le foie sain. Le tissu tumoral, beaucoup moins irrigué par voie portale contiendra donc nettement moins de PCI. Ceci se traduit directement sur le contraste de l'image médicale : le tissu sain ayant fortement éclairci, le tissu tumoral apparaît de manière beaucoup plus évidente, en sombre. Des nuances au sein de la tumeur (entre le centre et le pourtour notamment) seront même discernables, ce qui va particulièrement nous intéresser pour tout ce qui concerne l'hétérogénéité tumorale. L'ensemble des scanners présentés dans cet ouvrage a été réalisé avec un PCI.

1.5 Evaluation clinique de la réponse au traitement : le critère RECIST

La surveillance des patients ayant des métastases hépatiques de GIST est assurée grâce à des scanners avec PCI réalisés environ tous les 2 mois. Ainsi, tous les 2 mois, les médecins acquièrent une série d'images en niveaux de gris, chaque image représentant une coupe transversale du thorax du patient. Les images que nous possédons ont une résolution de 512×512 pixels et chaque image est espacée d'environ 1mm , ce qui représente environ 800 images par scanner du thorax. Le foie est présent sur environ 200 de ces coupes. Ceci représente donc un nombre important de pixels. Ainsi, pour évaluer la progression de la tumeur, il est nécessaire d'avoir un critère, qui permette de synthétiser les informations apportées par tous ces nombreux pixels. Le critère RECIST (de l'anglais Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) est actuellement utilisé. Il consiste à ne retenir de chaque scanner qu'une seule et unique information : le diamètre de la métastase (ou de la plus grosse des métastases si le patient en a plusieurs). Si ce diamètre décroît ou est stable, alors le traitement est considéré comme efficace. S'il augmente de plus de 10 %, l'échec thérapeutique est considéré (le traitement est alors changé). Ce critère a l'avantage d'être simple. Ceci étant, il a déjà démontré ses limites (*cf.* [3] et <http://jco.ascopubs.org/content/25/13/1760.full>, principalement dans l'évaluation de l'efficacité de traitements antiangiogéniques qui font apparaître beaucoup de nécrose. D'autres critères sont à l'étude, dont le critère Choi notamment (*cf.* [11]), qui prend en compte aussi les densités internes de la métastase.

Dans le chapitre suivant, nous allons construire un modèle mathématique qui simule la croissance d'une tumeur. Ce modèle qui se démarque des précédents modèles notamment par son caractère spatial, soulignera particulièrement l'importance de la prise en compte des densités (caractère homogène ou hétérogène) dans l'évaluation de la réponse aux traitements dans le cas de métastases hépatiques de GIST.

1.6 Métastases hépatiques de GISTs

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs) sont les plus communes de toutes les tumeurs gastro-intestinales non épithéliales. Elles ont une incidence de 9 à 14 cas par million de personnes par an (*cf.* [23]). Dans 25% des cas (*cf.* [15]), ce type de cancer migre au foie.

Bien que les GISTs résistent à la plupart des chimiothérapies anticancéreuses conventionnelles, la découverte de mutations actives du gène KIT,

aussi bien que le rôle du PDGFR² et le développement thérapeutique qui en découle, ont révolutionné le traitement des GISTs. Grâce à ces thérapies ciblées, les GISTs sont devenus des modèles typiques de traitements personnalisés du cancer [7]. En particulier, la vie des patients ayant un GIST a été améliorée avec l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib en première ligne, puis avec un inhibiteur multi-récepteurs de tyrosine kinase comme le sunitinib ou le sorafenib, qui inhibe les PDGFRs, VEGFRs et KIT, en seconde ligne de traitement. Cependant plusieurs limites, en terme de diagnostic et en terme de résultats, résident encore. Tout d'abord, une importante variabilité existe dans les caractéristiques moléculaires et génétiques qui gouvernent le pathogène de ces tumeurs. Hirota *et al.* ont démontré la présence d'altérations moléculaires du gène KIT dans ces tumeurs (*cf.* [17]). En plus de ces mutations de la tumeur primaire, de secondes mutations ont été identifiées chez les patients atteints de GIST avancé prétraité avec un inhibiteur de tyrosine kinase. A l'heure actuelle, 10 ensembles moléculaires différents de GIST avec différentes altérations moléculaires ont été identifiés. Chez les patients avec une mutation du gène KIT, une résistance à l'imatininib est fréquemment observée, comme reporté dans [6]. Chez les autres patients, l'imatinib contrôle les lésions métastatiques pendant une période plus ou moins longue, autour de 20-24 mois dans 85% des cas. Les praticiens doivent ensuite changer de molécule, ou bien utiliser une thérapie alternative. Comme le pronostic et la sensibilité aux thérapies ciblées dépendent de chaque patient, notre but est de développer un modèle mathématique qui soit basé sur les images médicales des métastases au foie et qui soit dépendant de chaque patient. Nous nous intéressons ici aux GISTs avancés afin de déterminer, pour chaque patient, aussi bien le moment de l'émergence de mutations dans les cellules cancéreuses, que le temps de rechute après la première ligne et la seconde ligne de traitement ainsi que des aspects géométriques de la croissance tumorale.

Ensuite, les nouveaux agents anti-cancéreux avec des mécanismes d'actions ciblés, comme ceux utilisés pour traiter les GISTs, ont démontré les limitations inhérentes et l'inadéquation de l'évaluation usuelle (*i.e.* le critère RECIST, *cf.* [27]) de l'anatomie tumorale. En effet, celle-ci ne considère seulement que le plus large diamètre de la lésion. Pour les cliniciens, le challenge consiste à optimiser ces traitements et en particulier à déterminer le moment le plus adéquat pour passer de la première ligne de traitement à la seconde afin d'augmenter la survie globale du patient. L'estimation du temps de rechute est donc cruciale.

Pour surveiller l'évolution de la maladie, le suivi clinique est principalement réalisé avec des scanners. Nous soulignons que l'effet de ces nouveaux médicaments change le paradigme selon lequel la sensibilité de la tumeur au traitement est mesurée (*cf.* [26]), car les scanners montrent d'autres infor-

2. un type particulier de récepteurs de facteurs de croissances. De l'anglais : Platelet Derived Growth Factor Receptor

mations comme l'hétérogénéité tumorale : le critère RECIST ne semble plus suffisant.

Un modèle mathématique qui reproduit la croissance tumorale

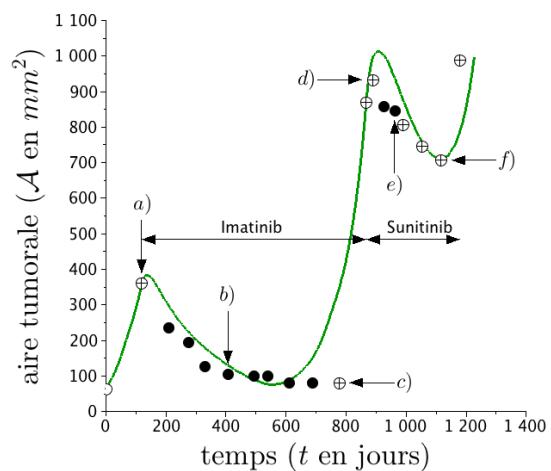
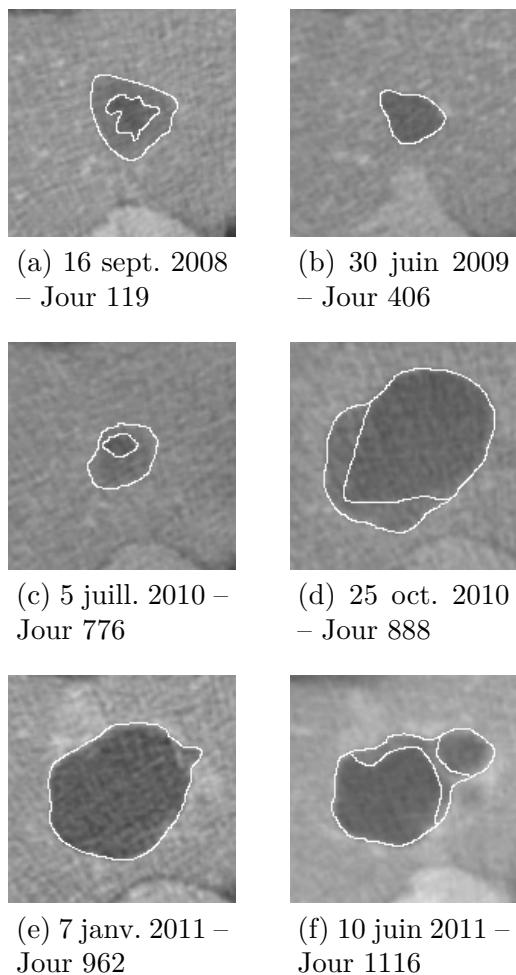
Ce chapitre, ainsi qu'une partie du chapitre suivant, ont fait l'objet d'une publication (actuellement en review) et d'un poster (présenté en Annexe, dans la Figure A.8, page 94). Après avoir présenté la problématique, les principaux résultats obtenus seront décrit. La construction du modèle sera ensuite détaillée. Nous discuterons enfin plus précisément, sur les résultats numériques apportés par notre modèle, et les diverses informations que l'on peut en tirer.

2.1 Problématique

Le but de ce chapitre est de construire un modèle de croissance tumorale adapté aux métastases hépatiques de GIST et à leurs traitements. Un comportement typique est celui de Patient A dont les données d'imagerie sont présentées en Annexe A, sur les Figures A.1 et A.2. Le schéma typique est le suivant : à la détection d'une métastase (pour Patient A, à l'examen n°1, jour 119) le patient reçoit de l'imitanib (thérapie ciblée). La réponse est positive : la tumeur décroît et est contrôlée jusqu'au jour 867 (examen n°11) où l'on constate un échappement au traitement. Celui-ci est alors modifié : l'imatinib est remplacé par le sunitinib, thérapie ciblée ayant notamment des effets antiangiogéniques. Ce traitement permet une nouvelle fois le contrôle de la lésion jusqu'à une nouvelle rechute constatée jour 1179 (examen n°11). Ce comportement est typique chez les métastases hépatiques de GIST et c'est celui-ci que nous souhaitons modéliser.

2.2 Principaux résultats

Sur la partie gauche de la Figure 2.1 est présentée une séquence de scanners, et sur la partie droite nous donnons l'évolution de l'aire tumorale d'une



(g) Aire tumorale. Chaque point représente l'aire de la tumeur mesurée sur les scanners et la ligne représente notre résultat numérique.

Les lettres font référence aux scanners montrés sur la gauche. Les symboles \oplus représentent les tumeurs hétérogènes, \bullet les tumeurs plutôt homogènes et \circ les tumeurs pour lesquelles il est difficile de détecter sur le scanner un aspect hétérogène ou homogène dominant. Les valeurs des paramètres utilisés dans la simulation numérique sont données dans la Table 2.2.

FIGURE 2.1 – Evolution spatiale de la métastase hépatique de Patient A sur une série de scanners. Ici ne sont présentés qu'une sélection de scanners : l'ensemble complet est présenté dans l'annexe A.

métastase hépatique de GIST de Patient A. Sur chaque scanner de Patient A, nous avons contourné la région la plus sombre, qui correspond principalement à la zone nécrosée. Pendant l'évolution tumorale, on peut voir que l'hétérogénéité tumorale change (par exemple sur la Figure 2.1b la tumeur est homogène tandis que sur la Figure 2.1f, elle est hétérogène). Nous distinguons, dans l'évolution de l'aire tumorale, les points correspondant à une tumeur homogène (cercles pleins) des points correspondant à une tumeur hétérogène.

Avant les recroissances tumorales au Jour 776 (Figure 2.1c) et au Jour 1116 (Figure 2.1f), une couronne plus claire que le cœur sombre apparaît, alors que la réponse au traitement se traduit par un assombrissement de la tumeur (*cf.* Figure 2.1b et 2.1e). De telles étapes successives de tumeurs homogènes/hétérogènes sont particulièrement prononcées dans les métastases hépatiques de GIST et notre but est de fournir une explication à ce type de comportement.

Le premier résultat de ces travaux est qu'il est possible de décrire l'évolution tumorale en terme d'aire tumorale comparable aux mesures réalisées sur les scanners, comme présenté sur la Figure 2.1g; la ligne continue représentant notre résultat numérique. Il est important de noter que nous ne fournissons pas un modèle 1D qui décrit le volume tumoral. Nous traitons un modèle complexe d'EDPs non linéaires, qui est phénoménologique et qui décrit le comportement des cellules cancéreuses en fonction du temps et de l'espace. Par conséquent, le premier fit de l'aire tumorale n'est pas un résultat trivial.

Le second résultat est que notre modèle apporte de nouvelles informations sur la structure de la tumeur, ce qui semble corroboré par les scanners. En effet, comme présenté dans la suite, nous reisons l'hétérogénéité tumorale à une augmentation de l'activité cellulaire signifiant qu'un phénotype résistant émerge dans la région plus claire. Selon notre modèle, de tels comportements peuvent être constatés avant la rechute effective, alors que le critère RECIST n'a pas changé. Par exemple, sur la Figure 2.2, nous comparons la structure de la tumeur à deux temps différents : l'hétérogénéité de la tumeur semble bien capturée par les simulations numériques. Ainsi, nos travaux peuvent être vu comme un premier pas dans le développement de nouveaux outils pour évaluer la réponse des tumeurs aux traitements basés sur des inhibiteurs de tyrosine kinase.

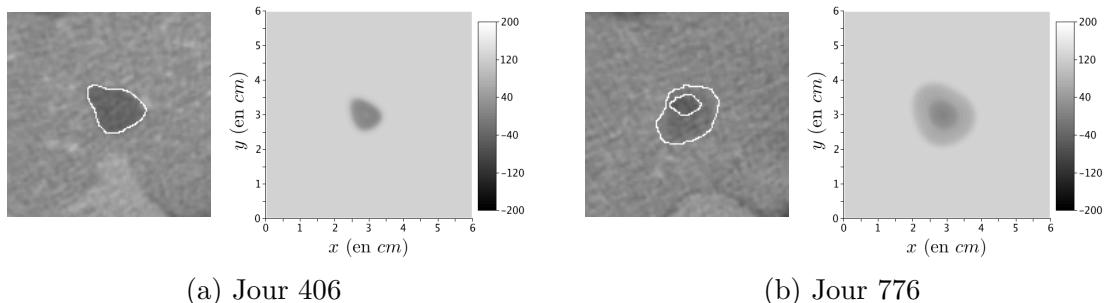


FIGURE 2.2 – Comparaison entre les scanners de Patient A et les simulations numériques.

2.3 Description du modèle

Notre modèle est un système d'EDPs similaire au modèle de Bresch *et al.* [9]. La tumeur est décrite grâce à des densités de cellules proliférantes et une densité de cellules cancéreuses nécrosées notées P et N respectivement. La prolifération cellulaire conduit à une augmentation de l'aire causée par une suppression dont le gradient transporte les cellules saines environnantes S loin du cœur de la tumeur. Les cellules situées au centre de la tumeur se

nécrosent à cause du manque d’oxygène, sauf si l’angiogenèse intervient pour leur apporter les provisions nutritives nécessaires. L’angiogenèse et l’apport en nutriments sont pris en compte dans notre modèle via une description simpliste similaire à celle de [25, 5] : comme la vascularisation gouverne la concentration de nutriments parvenant à la tumeur, nous introduisons une variable M qui décrit à la fois la vascularisation, la néovascularisation et les nutriments apportés à la tumeur grâce à une équation d’advection-diffusion. Nous introduisons également les effets liés aux facteurs de croissance au travers de la variable ξ qui module M . L’ensemble des quantités utilisées dans notre modèle est résumé dans la Table 2.1.

La principale nouveauté réside en la modélisation des traitements. Deux traitements sont considérés (on peut voir dans [22], les récents travaux de Lorz *et al.* pour des modèles plus élaborés sur les résistances aux traitements). Le premier est un inhibiteur de tyrosine kinase (imatinib), qui a un effet cytotoxique sur les cellules proliférantes. Le second est inhibiteur multi-kinases, comme le sunitinib ou le sorafenib, qui a un effet à la fois cytotoxique et antiangiogénique. En d’autres termes, en plus de l’effet cytotoxique, il bloque la production de facteurs de croissance, comme le facteur de croissance vasculaire endothérial (VEGF), et ainsi réduit la quantité de nutriments apportée à la tumeur. Il est bien connu que les médicaments cytotoxiques n’ont pas un impact similaire sur toutes les cellules cancéreuses métastatiques car des phénotypes résistants peuvent apparaître dans la population de cellules proliférantes. De plus les cellules cancéreuses peuvent résister différemment à l’hypoxie. Par conséquent nous découpons, comme dans [8], la densité P de cellules proliférantes en 3 sous-populations P_1 , P_2 et P_3 , telles que $P = P_1 + P_2 + P_3$, où

- P_1 représente la fraction de cellules proliférantes qui sont sensibles au premier traitement \mathcal{T}_1 , basé sur la molécule d’imatinib, et sensible aussi au second traitement \mathcal{T}_2 , à base de sunitinib ou de sorafenib, qui a un effet à la fois cytoxique et antiangiogénique.
- P_2 désigne la densité de cellules proliférantes qui sont résistantes à \mathcal{T}_1 et sensibles à \mathcal{T}_2 ,
- P_3 représente les cellules proliférantes résistantes aux deux traitements.

Il est important de noter que notre but n’est pas de décrire l’évolution de la tumeur depuis le tout début du GIST, mais de nous focaliser sur l’évolution des métastases situées dans le foie. Par conséquent, selon les observations cliniques, il semble pertinent de considérer que les trois sous-populations sont déjà présentes lorsqu’une métastase est détectée.

1. L’unité de masse dans la pression Π et la perméabilité k n’ont pas d’importance. Seule la quantité $k\nabla\Pi$ est pertinente et ce terme est homogène à $cm.d^{-1}$. Ainsi k et Π doivent juste avoir la même unité arbitraire de masse.

Nom	Signification	Unité
$P_1(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules proliférantes qui sont sensibles aux traitements \mathcal{T}_1 et \mathcal{T}_2	-
$P_2(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules proliférantes qui sont résistantes à \mathcal{T}_1 et sensibles à \mathcal{T}_2	-
$P_3(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules proliférantes qui sont résistantes à \mathcal{T}_1 et à \mathcal{T}_2	-
$P(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules cancéreuses proliférantes (égale à $P_1 + P_2 + P_3$)	-
$N(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules nécrosées	-
$S(t, \mathbf{x})$	Fraction de cellules saines	-
$M(t, \mathbf{x})$	Fraction de nutriments // Vascularisation	-
$\xi(t)$	Vitesse moyenne de transport des nutriments en direction de la tumeur	$cm.d^{-1}$
$\mathbf{v}(t, \mathbf{x})$	Vitesse du mouvement passif de la tumeur sous l'effet de la pression	$cm.d^{-1}$
$\Pi(t, \mathbf{x})$	Pression du milieu ¹	$kg.cm^{-1}.d^{-2}$

TABLE 2.1 – Liste des quantités calculées par le modèle – $d =$ jour (day)

2.3.1 Le modèle mathématique

Soit Ω le domaine d'intérêt, où la tumeur croît, et soit $\partial\Omega$ son bord, qui est supposé aussi régulier que nécessaire. Le domaine Ω est supposé strictement inclus dans le tissu –le foie– qui est plus grand. De plus, nous supposons que la tumeur n'atteint pas le bord $\partial\Omega$.

EDPs sur les cellules proliférantes, nécrosées et saines

La densité de cellules proliférantes est gouvernée par l'équation de transport suivante :

$$\partial_t P_1 + \nabla \cdot (\mathbf{v}P_1) = (\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M))P_1 - (\mu_1\chi_1(t) + \mu_2\chi_2(t))(1+M)P_1 \quad \text{dans } \Omega, \quad (2.1)$$

$$\partial_t P_2 + \nabla \cdot (\mathbf{v}P_2) = (\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M))P_2 - \mu_2\chi_2(t)(1+M)P_2 \quad \text{dans } \Omega, \quad (2.2)$$

$$\partial_t P_3 + \nabla \cdot (\mathbf{v}P_3) = (\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M))P_3 \quad \text{dans } \Omega, \quad (2.3)$$

où $\chi_i(t) = \mathbb{1}_{[T_{\text{ini}}^i, T_{\text{end}}^i]}(t)$ est la fonction temps-caractéristique du traitement \mathcal{T}_i et μ_i représente le taux de mortalité² causé par \mathcal{T}_i sur les cellules proliférantes, pour $i \in \{1, 2\}$. Le terme $\mathbf{v}(t, \mathbf{x})$ désigne la vitesse impliquée dans les changements d'aire de la tumeur et $M(t, \mathbf{x})$ représente la vascularisation et l'apport en nutriments. Le terme $1 + M$ traduit le fait que les traitements arrivent principalement par le réseau sanguin. Le taux de prolifération (resp. de

2. Le taux de mortalité dû au traitement est clairement lié à la dose de médicament délivrée au patient, mais pas seulement. Par exemple la sensibilité du patient et la dose parvenant vraiment à la tumeur sont aussi impliquées.

mortalité) des cellules proliférantes, noté γ_{pp} (resp. γ_{pd}), dépend de M comme suit :

$$\gamma_{pp}(M) = \gamma_0 \frac{1 + \tanh(R(M - M_{th}))}{2}, \quad (2.4)$$

$$\gamma_{pd}(M) = \gamma_1 \frac{1 - \tanh(R(M - M_{th}))}{2}, \quad (2.5)$$

où R est un paramètre numérique régularisant³, γ_0 et γ_1 sont respectivement les paramètres de prolifération/mortalité et M_{th} est le seuil d'hypoxie. Cette forme des coefficients assure que lorsque M est dessus du seuil d'hypoxie M_{th} alors γ_{pp} est supérieur à sa valeur moyenne $\gamma_0/2$ et γ_{pd} est inférieur à sa valeur moyenne $\gamma_1/2$. De plus, si R est grand, γ_{pp} est proche de γ_0 et γ_{pd} est proche de 0 dès lors que $M > M_{th}$ et de façon symétrique, si $M < M_{th}$ alors γ_{pp} est proche de 0 et γ_{pd} est proche de γ_1 .

On suppose que les cellules saines sont uniquement sensibles à l'hypoxie, et qu'elles sont passivement transportées par les changements de l'aire tumorale :

$$\partial_t S + \nabla \cdot (\mathbf{v}S) = -\gamma_{sd}(M)S, \quad (2.6)$$

où γ_{sd} est le taux de mortalité des cellules saines dû à l'hypoxie :

$$\gamma_{sd}(M) = C_S \gamma_1 \max(0, -\tanh(R(M - M_{th}))). \quad (2.7)$$

La fonction γ_{sd} s'annule exactement si $M \geq M_{th}$ dans le but d'assurer que $S = 1$ à l'extérieur de la lésion en tout temps. Finalement, la densité de tissus nécrosés satisfait la relation

$$\begin{aligned} \partial_t N + \nabla \cdot (\mathbf{v}N) &= \gamma_{pd}(M)P + \gamma_{sd}(M)S + \\ &(\mu_1 \chi_1(t)P_1 + \mu_2 \chi_2(t)(P_1 + P_2))(1 + M) - \delta(1 + M)N, \end{aligned} \quad (2.8)$$

où

$$P = P_1 + P_2 + P_3, \quad (2.9)$$

et où δ est un paramètre qui contrôle le taux d'élimination de la nécrose par le système immunitaire. Le membre de droite de l'équation (2.8) collecte tous les termes de mort cellulaires des équations (2.1),(2.2),(2.3) et (2.6). Le terme $1 + M$ traduit le fait que plus le milieu est vascularisé, plus l'élimination de la nécrose est rapide.

La condition suivante de Dirichlet est utilisée sur le bord si la vitesse est entrante :

$$P_1 = P_2 = P_3 = N = 1 - S = 0 \quad \text{pour } \mathbf{x} \in \partial\Omega, \text{ si } \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} < 0, \quad (2.10)$$

où \mathbf{n} est le vecteur normal sortant au domaine Ω .

3. Notons que les fonctions γ_{pp} et γ_{pd} sont des fonctions de Heaviside régularisées. Pour les simulations numériques, nous fixerons arbitrairement R à 5.

Fonctionnement

En utilisant la condition de saturation suivante (comme dans [1])

$$P + N + S = 1, \quad (2.11)$$

et en sommant (2.1),(2.2),(2.3),(2.6) et (2.8), on obtient

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = \gamma_{pp} P - \delta(1 + M)N. \quad (2.12)$$

La loi de Darcy assure la solvabilité du système, de manière similaire à [24] :

$$\begin{cases} \mathbf{v}(t, \mathbf{x}) = -k \nabla \Pi(t, \mathbf{x}) & \text{dans } \Omega, \\ \Pi(t, \mathbf{x}) = 0 & \text{sur } \partial\Omega, \end{cases} \quad (2.13)$$

où Π est la pression dans le milieu et k sa perméabilité. La condition de Dirichlet homogène, dans (2.13), impose qu'en dehors de Ω , la pression du tissu sain ne soit pas modifiée par la pression générée par la croissance tumorale. Cette hypothèse est valide pour de petites métastases n'impactant pas la forme du foie. En d'autres termes, la tumeur n'est pas mécaniquement contrainte par la région extratumorale.

Nous soulignons que l'on traite ici de métastases hépatiques de GIST et non de tumeurs primaires du foie. Par conséquent, les cellules métastatiques ne grandissent pas dans leur milieu d'origine : elles ne peuvent pas infiltrer le foie mais leur prolifération induit une pression qui pousse les cellules saines vers l'extérieur. Pour ces raisons, nous choisissons une loi de Darcy pour décrire la croissance de la métastase.

Bien sûr, une loi de Stokes ou n'importe quelles autre loi plus complexe (loi viscoélastique par exemple) pourrait être utilisée, nous en référons à [8] et [1, 10] pour plus de détails. De telles lois plus sophistiquées peuvent fournir une meilleure description du front tumoral. Cependant, notre objectif ici n'est pas de fournir précisément le front tumoral ni la forme de la tumeur mais de reproduire la structure interne de la métastase.

Vascularisation, Nutriments et Angiogenèse

Il reste à décrire l'apport de vascularisation/nutriments M et l'impact du traitement \mathcal{T}_2 sur celui-ci. Il est important de noter que la seconde ligne de traitement n'impacte pas directement M , mais qu'elle bloque la production de facteurs de croissance qui gouvernent la quantité M .

Nous introduisons une variable scalaire ξ , qui est associée à la moyenne de facteurs de croissance produits par les cellules cancéreuses. Il a été signalé dans [18] que les cellules hypoxiques augmentent leur production de facteurs de croissance, tandis que les cellules hautement proliférantes n'ont pas besoin d'apports nutritifs supplémentaires. Ainsi, si M est en dessous du seuil M_{th}

alors ξ doit augmenter. L'effet antiangiogénique du traitement \mathcal{T}_2 diminue la production de ξ , mais seulement pour les cellules P_1 et P_2 alors que P_3 est la densité de cellules insensibles⁴ à \mathcal{T}_1 et \mathcal{T}_2 . Nous décrivons ainsi l'évolution de ξ par

$$\partial_t \xi = \alpha \int_{\Omega} \left(1 + \epsilon_{\xi} - \gamma_{pp}(M)/\gamma_0 \right) \left((1 - \nu_2 \chi_2(t)) (P_1 + P_2) + P_3 \right) \mathrm{d}\mathbf{x} - \lambda \xi. \quad (2.14)$$

Le paramètre adimensionné $\nu_2 \in [0; 1]$ représente l'effet antiangiogénique de \mathcal{T}_2 , qui est supposé identique pour P_1 et P_2 , et le paramètre ϵ_{ξ} traduit la production minimale de facteurs de croissance par les cellules cancéreuses.

La quantité M décrit à la fois la vascularisation et la concentration de nutriments. Nous utilisons une équation de transport-réaction-diffusion pour décrire cette quantité :

$$\begin{cases} \partial_t M - \xi \frac{\nabla S}{\|\nabla S\|} \nabla M = C_0 S \left(1 - \frac{M}{2M_{th}} \right) - \eta PM + \psi \Delta M & \text{dans } \Omega, \\ M(t, \mathbf{x}) = 2M_{th} & \text{sur } \partial\Omega, \end{cases} \quad (2.15)$$

où C_0 est la capacité angiogénique des cellules saines, η représente la destruction de la vascularisation par les cellules proliférantes, et ψ est un paramètre de diffusion. Le terme de transport $\xi \frac{\nabla S}{\|\nabla S\|} \cdot \nabla M$ de (2.15) décrit le fait que la vascularisation est apportée à la tumeur depuis le tissu sain qui est supposé bien vascularisé. L'amplitude de la vitesse est égale à ξ , qui représente le total des facteurs de croissance produits par les cellules proliférantes. Le terme de diffusion décrit l'infiltration des vaisseaux sanguins et des nutriments dans la tumeur. D'un point de vue numérique, ce terme a un effet régularisant sur la vascularisation M , et ainsi stabilise le modèle. Le terme $C_0 S (1 - \frac{M}{2M_{th}})$ a deux rôles :

- C'est un terme de saturation pour la vascularisation qui empêche M de croître indéfiniment. Il est clair que si initialement

$$0 \leq \|M|_{t=0}\|_{L^\infty} \leq 2M_{th} \quad (2.16)$$

alors pour tout temps t , $0 \leq M(t) \leq 2M_{th}$.

- Il permet d'imposer $M = 2M_{th}$ dans le tissu sain ($P = 0$ et $S = 1$) qui est bien vascularisé et est fourni de suffisamment de nutriments.

La quantité ξ est scalaire et représente la concentration totale de facteur de croissance produite par la tumeur. Cette description est bien entendu réductrice et il existe des modèles avec une répartition spatiale des facteurs

4. Ceci est dû au fait que plusieurs voies moléculaires permettent d'engendrer la vascularisation. Le VEGF est le facteur de croissance vasculaire le plus commun et est inhibé par le second traitement \mathcal{T}_2 . La population P_3 émet un autre type de molécule que le VEGF pour se néovasculariser : elle est donc insensible au traitement \mathcal{T}_2 .

de croissances (*cf.* [5]) qui inclus leur production, leur diffusion, leur élimination, etc. Ces modèles sont très riches d'un point de vue biologique mais comprennent un grand nombre de paramètre qui serait difficile à gérer dans notre cas.

2.3.2 Formulation vectorielle des équations sur les cellules cancéreuses

Pour simplifier les notations, considérons le vecteur des populations de cellules $\mathbf{W} = {}^t(P_1, P_2, P_3, N)$. On définit la fonction vectorielle

$$\mathbf{G}(M, \mathbf{W}) = {}^t(\mathbf{G}_1(M, \mathbf{W}), \mathbf{G}_2(M, \mathbf{W}), \mathbf{G}_3(M, \mathbf{W}), \mathbf{G}_4(M, \mathbf{W})), \quad (2.17)$$

dont les composantes sont données par :

$$\mathbf{G}_1(M, \mathbf{W}) = \left(\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M) - (\mu_1\chi_1(t) + \mu_2\chi_2(t))(1 + M) \right) P_1, \quad (2.18)$$

$$\mathbf{G}_2(M, \mathbf{W}) = (\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M) - \mu_2\chi_2(t)(1 + M)) P_2, \quad (2.19)$$

$$\mathbf{G}_3(M, \mathbf{W}) = (\gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M)) P_3, \quad (2.20)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{G}_4(M, \mathbf{W}) = & \gamma_{pd}(M)P + \gamma_{sd}(M)(1 - P - N) \\ & + (\mu_1\chi_1 P_1 + \mu_2\chi_2(P_1 + P_2))(1 + M) - \delta(1 + M)N. \end{aligned} \quad (2.21)$$

On notera aussi $\bar{\mathbf{G}}$ la partie diagonale de l'opérateur \mathbf{G} :

$$\bar{\mathbf{G}} = \begin{pmatrix} \gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M) - (\mu_1\chi_1 + \mu_2\chi_2)(1 + M) \\ \gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M) - \mu_2\chi_2(1 + M) \\ \gamma_{pp}(M) - \gamma_{pd}(M) \\ -\delta(1 + M) \end{pmatrix}. \quad (2.22)$$

Il est également utile de définir $\mathbf{F}(M, \mathbf{W})$ comme

$$\mathbf{F}(M, \mathbf{W}) := \gamma_{pp}(M) \sum_{i=1}^3 W_i - \delta(1 + M)W_4, \quad (2.23)$$

de manière à réécrire l'ensemble d'équations (2.1)-(2.3), (2.8) et (2.12) fermées par la loi de Darcy de la manière suivante :

$$\begin{cases} \partial_t \mathbf{W} + (\nabla \mathbf{W}) \cdot \mathbf{v} + \mathbf{W}(\nabla \cdot \mathbf{v}) = \mathbf{G}(M, \mathbf{W}) & \text{sur } \Omega, \\ \mathbf{W} = 0 & \text{sur } \partial\Omega, \text{ si } \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} < 0, \end{cases} \quad (2.24)$$

et

$$\begin{cases} -\nabla \cdot (k\nabla \Pi) = \mathbf{F}(M, \mathbf{W}), & \text{dans } \Omega, \\ \Pi(t, \mathbf{x}) = 0 & \text{sur } \partial\Omega. \end{cases} \quad (2.25)$$

Notez que la densité de cellules saines S est donnée par (2.11).

2.3.3 Propriétés mathématiques du modèle

Positivité

Propriété 2.3.1. Dans le modèle (2.24), si Soient $P_i(t, \mathbf{x}), N(t, \mathbf{x})$ et $S(t, \mathbf{x})$ une solution de classe $\mathcal{C}([0, T] \times \Omega)$ du système (2.24). Supposons que la vitesse \mathbf{v} est régulière et que M est bornée. Si $P_i(0, \mathbf{x}), N(0, \mathbf{x})$ et $S(0, \mathbf{x})$ sont positives ou nulles alors

$$\forall t \in [0, T], \quad N(t, \mathbf{x}) \geq 0, \quad P_i(t, \mathbf{x}) \geq 0, \quad S(t, \mathbf{x}) \geq 0.$$

Pour démontrer cette positivité, nous allons montrer que les parties négatives de ces quantités sont toutes nulles. Les parties négatives sont définies comme suit :

Définition 2.3.2 (Parties positive et négative).

- On appelle la *partie positive* de f , la quantité $f^+ = \max(0, f)$.
- On appelle la *partie négative* de f , la quantité $f^- = -\min(0, f)$.

On notera les propriétés intéressantes de ces quantités :

Propriété 2.3.3. Quelle que soit la fonction f , on a :

- $f^+ \geq 0$ et $f^- \geq 0$
- $ff^+ = (f^+)^2$ et $ff^- = -(f^-)^2$
- $f'f^+ = (f^+)'f^+$ et $f'f^- = -(f^-)'f^-$

Démonstration de la Propriété 2.3.1. On suppose que P_i, N et S sont bornées. Commençons par démontrer la positivité de P_i . On a :

$$\partial_t P_i + \nabla \cdot (\mathbf{v} P_i) = \bar{\mathbf{G}}_i P_i$$

En multipliant par la partie négative P_i^- puis en intégrant, on obtient l'estimation d'énergie suivante :

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} (\partial_t P_i) P_i^- + \int_{\Omega} \nabla \cdot (\mathbf{v} P_i) P_i^- = \int_{\Omega} \bar{\mathbf{G}}_i P_i P_i^- \\ \xrightarrow{IPP^5} & \int_{\Omega} (\partial_t P_i) P_i^- + \int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} P_i P_i^- - \int_{\Omega} (\mathbf{v} P_i) \cdot \nabla (P_i^-) = \int_{\Omega} \bar{\mathbf{G}}_i P_i P_i^- \\ \xrightarrow{\text{Prop. 2.3.3}} & - \int_{\Omega} (\partial_t P_i^-) P_i^- - \int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} (P_i^-)^2 + \int_{\Omega} P_i^- \mathbf{v} \cdot \nabla (P_i^-) = - \int_{\Omega} \bar{\mathbf{G}}_i (P_i^-)^2 \\ \xrightarrow{} & \frac{-1}{2} \int_{\Omega} \partial_t ((P_i^-)^2) - \int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} (P_i^-)^2 + \frac{1}{2} \int_{\Omega} \mathbf{v} \cdot \nabla ((P_i^-)^2) = - \int_{\Omega} \bar{\mathbf{G}}_i (P_i^-)^2 \\ \xrightarrow{IPP} & \frac{-1}{2} \int_{\Omega} \partial_t ((P_i^-)^2) - \frac{1}{2} \int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} (P_i^-)^2 - \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\nabla \cdot \mathbf{v}) (P_i^-)^2 = - \int_{\Omega} \bar{\mathbf{G}}_i (P_i^-)^2 \end{aligned}$$

Ainsi

$$\partial_t \int_{\Omega} (P_i^-)^2 = \int_{\Omega} (2\bar{\mathbf{G}}_i - \nabla \cdot \mathbf{v})(P_i^-)^2 - \int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} (P_i^-)^2. \quad (2.26)$$

Or

$$\int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} (P_i^-)^2 \geq 0.$$

Si $\mathbf{v} \cdot \mathbf{n} \geq 0$, ceci est immédiat, sinon la condition limite impose $P_i = 0$. Les quantités P_i , N et M étant bornées, alors $\nabla \cdot \mathbf{v}$ et $\bar{\mathbf{G}}_i$ sont bornés. Ceci nous conduit à la majoration suivante :

$$\partial_t \int_{\Omega} (P_i^-)^2 \leq \|2\bar{\mathbf{G}}_i - \nabla \cdot \mathbf{v}\|_{\infty} \int_{\Omega} (P_i^-)^2. \quad (2.27)$$

En posant $y(t) := \int_{\Omega} (P_i^-(t))^2$, le lemme de Gronwall nous conduit à

$$y(t) \leq y(t=0) \exp(\|2\bar{\mathbf{G}}_i - \nabla \cdot \mathbf{v}\|_{\infty} t). \quad (2.28)$$

Or $P_i \geq 0$ au temps initial, donc $y(t=0) = 0$. Il en découle que $y(t) \leq 0, \forall t \geq 0$. Mais par définition, y est nécessairement positif. Ainsi y est identiquement nulle. Ceci conduit à $P_i^-(t) \equiv 0, \forall t \geq 0$, et donc $P_i(t) \geq 0, \forall t \geq 0$.

Le même type de raisonnement permet de montrer la positivité de S (il suffit de remplacer P_i par S et $\bar{\mathbf{G}}_i$ par $-\gamma_{sd}$ qui est borné. Pour la positivité de N , sachant que P et S le sont alors on a

$$\partial_t N + \nabla \cdot (\mathbf{v} N) \geq \bar{\mathbf{G}}_4 N.$$

En procédant de la même manière et en remplaçant les égalités par la minoration ci-dessus, on obtient également la majoration (2.27) avec N^- , de laquelle découle la positivité de N en tout temps positif. Ceci clôture la démonstration. ■

Préservation de la densité totale

Dans ce paragraphe, on considère $\mathbf{W} = {}^t(P_1, P_2, P_3, N, S)$ dans sa forme pleine *i.e.* avec S . On pose :

$$\mathbf{G}_5(M, \mathbf{W}) = -\gamma_{sd}(M)S, \quad (2.29)$$

pour compléter la formulation (2.24).

Propriété 2.3.4. Le vecteur $\mathbf{W} = {}^t(P_1, P_2, P_3, N, S)$ vérifie une condition de saturation si et seulement si la somme d'un transport conservatif sur chacune de ses composantes est égale à la divergence de la vitesse régissant ce transport.

$$\sum_i \mathbf{W}_i = 1 \Leftrightarrow \sum_i [\partial_t \mathbf{W}_i + \nabla \cdot (\mathbf{v} \mathbf{W}_i)] = \nabla \cdot \mathbf{v} \quad (2.30)$$

5. IPP : Intégration Par Parties.

Démonstration. Pour réaliser cette preuve, notons $\sigma := \sum_i \mathbf{W}_i$
 \Rightarrow) Quasiment immédiat.

$$\begin{aligned} \sum_i [\partial_t \mathbf{W}_i + \nabla \cdot (\mathbf{v} \mathbf{W}_i)] &= \sum_i [\partial_t \mathbf{W}_i + \nabla \cdot (\mathbf{v}) \mathbf{W}_i + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{W}_i] \\ &= \partial_t \sigma + (\nabla \cdot \mathbf{v}) \sigma + \mathbf{v} \cdot \nabla \sigma = \nabla \cdot \mathbf{v}, \end{aligned}$$

puisque les dérivées de σ sont nulles car ici il est constant.

\Leftarrow) On suppose ici que $\partial_t \sigma + \nabla \cdot (\mathbf{v} \sigma) = \nabla \cdot \mathbf{v}$ ou autrement écrit que

$$\partial_t \sigma + \mathbf{v} \cdot \nabla \sigma = (1 - \sigma) \nabla \cdot \mathbf{v}.$$

Montrons que ceci implique que $\sigma \equiv 1$. Remarquons que $\sigma \equiv 1$ est solution de l'équation ci-dessus. Il ne reste donc plus qu'à montrer son unicité pour conclure. Considérons σ_1 et σ_2 , deux solutions de cette équation. Soit $d := \sigma_2 - \sigma_1$. On a alors :

$$\partial_t d + \nabla \cdot (\mathbf{v} d) = 0 \quad \text{avec } d(t = 0, \mathbf{x}) \equiv 0.$$

Par le même procédé qu'utilisé précédemment (estimation d'énergie pour démontrer la positivité de la solution), on a :

$$\partial_t \int_{\Omega} d^2 + \int_{\Omega} d^2 \nabla \cdot \mathbf{v} = - \int_{\partial\Omega} (\mathbf{v} \cdot \mathbf{n}) d^2 \leqslant 0. \quad (2.31)$$

Ainsi par le lemme de Gronwall, appliqué à la fonction $(\int_{\Omega} d^2)(t)$, on a :

$$\left(\int_{\Omega} d^2 \right) (t) \leqslant \left(\int_{\Omega} d^2 \right) (t = 0) \exp(\|\nabla \cdot \mathbf{v}\|_{\infty} t) = 0 \quad (2.32)$$

Donc $d(t, \mathbf{x})^2 \equiv 0, \forall t$, donc d est identiquement nulle. Ceci conduit donc à $\sigma_1 = \sigma_2$, d'où l'unicité de la solution. ■

Comportement asymptotique lorsque le taux d'élimination de la nécrose tend vers l'infini ($\delta \rightarrow +\infty$)

Nous allons montrer ici que notre modèle tend, lorsque le taux d'élimination devient grand, vers un modèle sans nécrose. Nous allons procéder sur un modèle un peu plus simple. Les 3 populations P_1, P_2 et P_3 vérifiant des équations similaires, on se restreindra à une seule population de cellules proliférantes. Le raisonnement étant analogue en considérant l'effet cytotoxique des traitements ou non, on ne considérera pas cette aspect pour simplifier les calculs. D'autre part, nous allons ici considérer la vascularisation M constante (dans l'espace et le temps). Posons

$$\epsilon := \frac{1}{\delta(1 + M)}, \quad (2.33)$$

et montrons que lorsque $\epsilon \rightarrow 0$, le modèle A avec nécrose

$$(A) \quad \left\{ \begin{array}{l} \partial_t P + \nabla.(vP) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P, \\ \partial_t N + \nabla.(vN) = \gamma_{pd}P - N/\epsilon, \end{array} \right. \quad (2.34a)$$

$$\nabla.v = \gamma_{pp}P - N/\epsilon, \quad (2.34b)$$

$$\nabla.v = \gamma_{pp}P - N/\epsilon, \quad (2.34c)$$

converge vers le modèle B sans nécrose

$$(B) \quad \left\{ \begin{array}{l} \partial_t P + \nabla.(vP) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P, \\ \nabla.v = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P. \end{array} \right. \quad (2.35a)$$

$$\nabla.v = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P. \quad (2.35b)$$

Démonstration. Considérons une nouvelle variable Z définie comme suit

$$Z = \gamma_{pd}P - N/\epsilon. \quad (2.36)$$

La combinaison γ_{pd} (2.34a)-(2.34b)/ ϵ nous donne que le modèle A est équivalent à :

$$(A) \Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{l} \partial_t P + \nabla.(vP) = (\gamma_{pp} - \gamma_{pd})P \\ \partial_t Z + \nabla.(vZ) = -Z/\epsilon + rP \end{array} \right. \quad (2.37a)$$

$$\text{avec } r = \gamma_{pd}(\gamma_{pp} - \gamma_{pd}) \quad (2.37b)$$

$$\nabla.v = Z \quad (2.37c)$$

En multipliant (2.37b) par Z , puis en intégrant en espace, on obtient :

$$\int_{\Omega} Z \partial_t Z + \int_{\Omega} Z \nabla.(vZ) = -\frac{1}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + \int_{\Omega} r P Z \quad (2.38)$$

Or une série de deux intégrations par parties (IPP) nous fournit l'égalité suivante :

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} Z \partial_t Z + \int_{\Omega} Z \nabla.(vZ) &\stackrel{IPP}{=} \int_{\Omega} Z \partial_t Z - \int_{\Omega} v Z \cdot \nabla Z + \int_{\partial\Omega} (v \cdot \vec{n}) Z^2 \\ &= \frac{1}{2} \partial_t \int_{\Omega} Z^2 - \frac{1}{2} \int_{\Omega} v \cdot \nabla(Z^2) + \int_{\partial\Omega} (v \cdot \vec{n}) Z^2 \\ &\stackrel{IPP}{=} \frac{1}{2} \partial_t \int_{\Omega} Z^2 + \frac{1}{2} \int_{\Omega} Z^2 \nabla.v + \frac{1}{2} \int_{\partial\Omega} (v \cdot \vec{n}) Z^2 \end{aligned}$$

D'où :

$$\partial_t \int_{\Omega} Z^2 + \int_{\Omega} Z^2 \nabla.v = -\frac{2}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + 2 \int_{\Omega} r P Z - \int_{\partial\Omega} (v \cdot \vec{n}) Z^2 \quad (2.39)$$

Or

$$\int_{\partial\Omega} (v \cdot \vec{n}) Z^2 \geq 0. \quad (2.40)$$

En effet si $v \cdot \vec{n} \geq 0$ c'est trivial, sinon les C.L ($P = N = 0$ sur $\partial\Omega$) implique que $Z = 0$ sur $\partial\Omega$. Dans ce dernier cas, le terme est donc nul. Ainsi :

$$\partial_t \int_{\Omega} Z^2 \leq -\frac{2}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + 2 \int_{\Omega} r P Z - \int_{\Omega} Z^2 \nabla \cdot v \quad (2.41)$$

On considère une solution suffisamment régulière de notre problème de telle sorte que $\nabla \cdot v \in L^\infty$, $P \in L^2$, $N \in L^2$ et par conséquent $Z \in L^2$. De plus, r est constant (*i.e.* ne dépend ni de l'espace ni du temps) puisque nous avons considéré M constant ici. Par l'inégalité triangulaire et l'inégalité de Young⁶, on obtient alors :

$$\begin{aligned} \partial_t \|Z\|_2^2 &\leq -\frac{2}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + 2 \int_{\Omega} |r| \frac{\sqrt{\epsilon}}{\sqrt{\epsilon}} P |Z| + \int_{\Omega} Z^2 |\nabla \cdot v| \\ &\leq -\frac{2}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + \int_{\Omega} \epsilon r^2 P^2 + \int_{\Omega} \frac{Z^2}{\epsilon} + \int_{\Omega} Z^2 |\nabla \cdot v| \\ &\leq \int_{\Omega} \epsilon r^2 P^2 - \frac{1}{\epsilon} \int_{\Omega} Z^2 + \int_{\Omega} Z^2 |\nabla \cdot v| \end{aligned}$$

Ainsi :

$$\partial_t \|Z\|_2^2 \leq \epsilon r^2 \|P\|_2^2 + \left(\|\nabla \cdot v\|_\infty - \frac{1}{\epsilon} \right) \|Z\|_2^2 \quad (2.42)$$

Par le lemme de Gronwall, on a $\forall t \in [0, T]$:

$$\begin{aligned} \|Z(t)\|_2^2 &\leq \|Z(t=0)\|_2^2 \exp \left(\left(\|\nabla \cdot v\|_\infty - \frac{1}{\epsilon} \right) t \right) \\ &+ \epsilon r^2 \max_{t \in [0, T]} \|P(t)\|_2^2 \int_0^t \exp \left(\left(\|\nabla \cdot v\|_\infty - \frac{1}{\epsilon} \right) (t-s) \right) ds \end{aligned} \quad (2.43)$$

Lorsque $\epsilon \rightarrow 0$, on obtient que $Z \rightarrow 0$. Ainsi, par définition de Z , N tend vers 0 à la même vitesse que ϵ . Ceci montre que le modèle A avec nécrose converge vers le modèle sans nécrose lorsque $\epsilon \rightarrow 0$. Pour ce qui est du modèle complet, des simulations numériques ont été réalisées avec de grandes valeurs de δ . On constate bien une convergence vers $N \equiv 0$. ■

Le résultat a été également étudié sur le système complet dans [14]. Ce type de résultat montre que notre système est uniformément valide en fonction du paramètre δ , c'est-à-dire qu'il est capable de décrire de façon continue des situations où la nécrose s'évacue instantanément ou bien avec un temps caractéristique. Ceci est important dans notre cas, car il est difficile d'estimer ce temps caractéristique.

6. L'inégalité de Young affirme que pour tout couple de réel (a, b) positif et pour tout couple de réels (p, q) positif et conjugué (*i.e.* tel que $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1$) alors on a : $ab \leq \frac{a^p}{p} + \frac{b^q}{q}$. L'inégalité est utilisée ici avec $p = q = 2$.

2.4 Méthodes numériques

Nous utilisons une méthode de volumes finis sur grille uniforme 2D. Nous avons choisi de travailler en 2D pour coller aux habitudes cliniques des radiologistes. En effet, pour l'évaluation de la réponse à un traitement, le critère RECIST impose de mesurer le diamètre de la métastase sur la coupe sur laquelle il est le plus grand. L'évaluation est donc réalisée dans un cadre 2D.

Pour la simulation numérique, le domaine Ω est le rectangle $[0, L] \times [0, D]$. Le domaine est maillé avec une grille cartésienne contenant N_x points sur l'axe x et N_y points sur l'axe y , avec des mailles décalées pour la vitesse et les populations de cellules. Les densités de cellules sont discrétisées au centre des mailles et les vitesses sont discrétisées au milieu de chaque arête comme montrées sur la Figure 2.3.

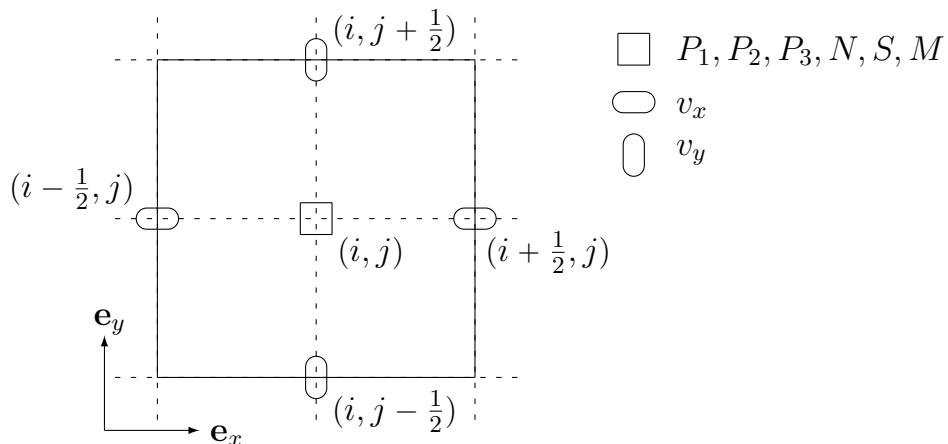


FIGURE 2.3 – Discréétisation des inconnues sur une maille.

On remarque que l'égalité (2.11) donne directement S , sans résoudre l'équation (2.6). Le calcul est séparé en plusieurs étapes, comme suit :

- Etant donnés⁷ \mathbf{W}^n et M^n au temps t^n , on infère $\mathbf{F}^n = \mathbf{F}(M^n, \mathbf{W}^n)$ et $\mathbf{G}^n = \mathbf{G}(M^n, \mathbf{W}^n)$.
- On calcule d'abord la pression Π^n solution de l'équation (2.25) avec \mathbf{F}^n comme membre de droite, pression à partir de laquelle on en déduit la vitesse \mathbf{v}^n grâce à l'équation (2.13).
- Ensuite le nouveau temps $t^{n+1} = t^n + \Delta t$ est déterminé en utilisant la condition CFL (2.57).

7. L'exposant n représente le temps discret t^n de la quantité (par exemple S^n est la densité de cellules saines au temps t^n)

- Après cela, \mathbf{W}^{n+1} est calculé à partir de (2.24), à partir duquel on infère S^{n+1} .
- On termine par le calcul de ξ^{n+1} et de M^{n+1} grâce à (2.14)–(2.15).

Présentons maintenant dans le détail, les schémas utilisés dans les simulations numériques. Les aspects techniques concernant l'intégration de ces schémas dans un code de calcul C++, sont quant à eux fournis dans l'Annexe A.

2.4.1 Calcul de la vitesse et de la pression

Selon (2.12) et (2.13), la pression Π^n est donnée par

$$\begin{cases} -\nabla \cdot (k \nabla \Pi^n) = F^n := F(M^n, \mathbf{W}^n) & \text{sur } \Omega, \\ \Pi^n = 0 & \text{sur } \partial\Omega, \end{cases} \quad (2.44)$$

où F est définie par (2.23). Cette équation est résolue grâce à un schéma classique à 5-points.

Une fois la pression Π calculée, la vitesse est donnée par dérivation de Π (par la loi de Darcy (2.13)). La composante de la vitesse selon \mathbf{e}_x , $v_{i+1/2,j}^{x,n}$ au point $\mathbf{x}_{i+1/2,j}$ (*resp.* la composante selon \mathbf{e}_y , $v_{i,j+1/2}^{y,n}$ au point $\mathbf{x}_{i,j+1/2}$) est donnée grâce à

$$v_{i+1/2,j}^{x,n} = -k \frac{\Pi_{i+1,j}^n - \Pi_{i,j}^n}{\Delta x}, \quad v_{i,j+1/2}^{y,n} = -k \frac{\Pi_{i,j+1}^n - \Pi_{i,j}^n}{\Delta y}$$

et la vitesse \mathbf{v}_{ij}^n au point \mathbf{x}_{ij} est approchée par

$$\mathbf{v}_{ij}^n = v_{ij}^{x,n} \mathbf{e}_x + v_{ij}^{y,n} \mathbf{e}_y = \frac{1}{2} (v_{i+1/2,j}^{x,n} + v_{i-1/2,j}^{x,n}) \mathbf{e}_x + \frac{1}{2} (v_{i,j+1/2}^{y,n} + v_{i,j-1/2}^{y,n}) \mathbf{e}_y. \quad (2.45)$$

2.4.2 Equation d'advection

Par la définition (2.23) de F , l'équation (2.12) conduit à $\nabla \cdot \mathbf{v} = F$. Ainsi, l'équation (2.24) peut être écrite sous la forme non conservative

$$\partial_t \mathbf{W} + (\nabla \mathbf{W}) \cdot \mathbf{v} = G(M, \mathbf{W}) - (\nabla \cdot \mathbf{v}) \mathbf{W} = G(M, \mathbf{W}) - F(M, \mathbf{W}) \mathbf{W}, \quad (2.46)$$

Résolue grâce au splitting en temps suivant :

$$\frac{\mathbf{W}^* - \mathbf{W}^n}{\Delta t / 2} = \mathbf{G}^n - F^n \mathbf{W}^n, \quad (2.47)$$

$$\frac{\mathbf{W}^\# - \mathbf{W}^*}{\Delta t} + \mathbf{v}^n \cdot (\nabla \mathbf{W}^*) = 0, \quad (2.48)$$

$$\frac{\mathbf{W}^{n+1} - \mathbf{W}^\#}{\Delta t / 2} = \mathbf{G}^n - F^n \mathbf{W}^n. \quad (2.49)$$

Cette forme non conservative est choisie dans le but de réutiliser les informations que nous possédons déjà sur la divergence de la vitesse, grâce à la relation (2.12).

Une méthode de type WENO5 comme donnée par [21] est utilisée pour approcher le gradient $\nabla \mathbf{W}$ impliqué dans (2.48). Cette variante du WENO5, appelée twin-WENO5, est présentée dans le chapitre suivant, section 3.3.2. D'autres schémas d'ordre moins élevé ont aussi été essayés. Cependant la diffusion numérique de ces schémas est trop importante. Ceci conduit à une diffusion artificielle des nutriments dans la tumeur. La croissance tumorale est alors modifiée par cet artefact. La résolution précise du transport est par conséquent un point important. De plus, utiliser un schéma d'ordre élevé réduit, par le gain de convergence, les problèmes usuels liés à la résolution du problème non conservatif.

2.4.3 Calcul des quantités ξ et M

L'équation scalaire (2.14) est résolue grâce à la méthode d'Euler explicite :

$$\frac{\xi^{n+1} - \xi^n}{\Delta t} = \alpha \int_{\Omega} \left(1 + \epsilon_{\xi} - \gamma_{pp}(M^n)/\gamma_0\right) \left((P_1^n + P_2^n)(1 - \nu_2 \chi_2(t^n)) + P_3^n\right) d\mathbf{x} - \lambda \xi^n, \quad (2.50)$$

où la formule standard des rectangles est utilisée pour approcher l'intégrale du membre de droite.

Pour résoudre l'équation d'advection-diffusion (2.15) satisfaite par M , le splitting en temps suivant est réalisé :

$$\frac{M^* - M^n}{\Delta t/2} = C_0 S^n \left(1 - \frac{M^n}{2M_{th}}\right) - \eta P^n M^n, \quad (2.51)$$

$$\frac{M^\# - M^*}{\Delta t} - \psi \frac{\Delta M^\# + \Delta M^*}{2} = \xi^n \frac{\nabla S^n}{\|\nabla S^n\|} \nabla M^n, \quad (2.52)$$

$$\frac{M^{n+1} - M^\#}{\Delta t/2} = C_0 S^n \left(1 - \frac{M^n}{2M_{th}}\right) - \eta P^n M^n. \quad (2.53)$$

L'équation (2.52) est calculée comme une équation de la chaleur un terme source. Pour l'opérateur de diffusion, un schéma standard à 5 points de grille est utilisé. Le membre de droite est approché par un schéma twin-WENO5 également.

2.4.4 Condition CFL

En outre, une restriction de type CFL est requise pour assurer la stabilité numérique. Tout d'abord, le schéma de type WENO5, utilisé dans (2.48) et (2.52), conduit à une condition CFL qui s'écrit :

$$\Delta t < \min \left(\frac{\Delta x}{\max |v_x|}, \frac{\Delta y}{\max |v_y|}, \frac{\min(\Delta x, \Delta y)}{\xi} \right) := \Delta t_{adv}. \quad (2.54)$$

Le schéma d’Euler explicite sur l’équation (2.47) conduit à l’inégalité (coordonnées par coordonnées)

$$\mathbf{W}^* = \mathbf{W}^n + \frac{\Delta t}{2}(\mathbf{G}^n - \mathbf{F}^n \mathbf{W}^n) \geq \left(\mathbf{1} + \frac{\Delta t}{2}(\bar{\mathbf{G}}^n - \mathbf{F}^n \mathbf{1}) \right) \circ \mathbf{W}^n,$$

où $\mathbf{1} = {}^t(1, 1, 1, 1)$, le symbole \circ représente le produit d’Hadamard (multiplication terme à terme) et où $\bar{\mathbf{G}}$ est défini par (2.22). Une relation similaire entre $\mathbf{W}^\#$ et \mathbf{W}^{n+1} peut être écrite depuis l’équation (2.49). Ainsi, en supposant que $\mathbf{W}^n \geq 0$ et $S^n = 1 - \sum_i W_i^n \geq 0$ au temps t^n , la restriction suivante sur le pas de temps

$$\Delta t < \min \left(\frac{1}{\max_i \|\bar{\mathbf{G}}_i^n - \mathbf{F}^n\|_\infty}, \frac{1}{\|\gamma_{sd}(M^n) + \mathbf{F}^n\|_\infty} \right) := \Delta t_W. \quad (2.55)$$

assure que $\mathbf{W}^{n+1} \geq 0$ et $S^{n+1} \geq 0$. De manière similaire, le schéma d’Euler explicite dans les équations (2.50) et (2.53) sur la vascularisation, conduit à

$$\Delta t < \min \left(\frac{1}{\eta}, \frac{1}{\lambda} \right) := \Delta t_{angio}. \quad (2.56)$$

Finalement, comme la vitesse peut être très petite, pour éviter les pas de temps Δt trop grands, nous choisissons arbitrairement une vitesse $\bar{\mathbf{v}}$ et notre condition de stabilité globale s’écrit⁸

$$\Delta t = C_{\text{CFL}} \min \left(\frac{1}{\bar{\mathbf{v}}} \min(\Delta x, \Delta y), \Delta t_{adv}, \Delta t_W, \Delta t_{angio} \right), \quad (2.57)$$

pour une constante donnée $C_{\text{CFL}} < 1$.

Un schéma implicite aurait pu être utilisé pour relaxer les conditions (2.55)-(2.56). Cependant avec l’ensemble de paramètres utilisé, le pas de temps est principalement limité par Δt_{adv} . Ainsi, procéder de manière implicite ne modifie pas la condition (2.57).

2.5 Résultats numériques

2.5.1 Outils numériques pour comparer les résultats aux scanners

Afin de comparer les résultats numériques aux scanners, nous devons définir des quantités d’intérêts appropriées et développer un outil numérique qui reproduit l’échelle de gris.

⁸. Dans les simulations, nous choisissons $\bar{\mathbf{v}} = 1 \text{ cm/mois}$, en considérant 30 *jours* par mois et $C_{\text{CFL}} = 0.4$.

Détermination numérique de l'aire tumorale, de la partie nécrosée et de la masse tumorale

Soit le seuil ϵ_{th} , la fraction minimale de cellules tumorales en dessus de laquelle nous définissons numériquement la tumeur. L'aire tumorale, mesurée numériquement, s'écrit alors

$$\mathcal{A}(t) = \int_{\Omega} \mathbb{1}_{\{\mathbf{x} : P(t, \mathbf{x}) + N(t, \mathbf{x}) > \epsilon_{th}\}}(\mathbf{x}) d\mathbf{x}. \quad (2.58)$$

On définit l'aire de chaque population cancéreuse par

$$\mathcal{A}_J(t) = \int_{\Omega} \mathbb{1}_{\{\mathbf{x} : J(t, \mathbf{x}) > \epsilon_{th}\}}(\mathbf{x}) d\mathbf{x}, \quad \text{pour } J \in \{P_1, P_2, P_3, N\}. \quad (2.59)$$

On définit également la masse de chaque population, et la masse proliférante totale en tout temps par

$$\mathcal{M}_J(t) = \int_{\Omega} J(t, \mathbf{x}) d\mathbf{x}, \quad J \in \{P_1, P_2, P_3, N\}, \quad (2.60)$$

$$\mathcal{M}(t) = \int_{\Omega} P(t, \mathbf{x}) d\mathbf{x}. \quad (2.61)$$

Reconstitution numérique de scanners

La comparaison de simulations numériques avec les scanners soulève une difficulté importante. Actuellement, contrairement aux simulations numériques qui fournissent en tout point chacune des quantités S , P et N , les scanners fournissent des images en niveaux de gris reliés à la radiodensité locale grâce à l'échelle de Hounsfield. Comme les unités Hounsfield (HU) rendent possible la quantification l'aire de la tumeur et la détection de sa localisation sur les scanners, nous introduisons une échelle numérique HU, qui est une combinaison linéaire de nos résultats numériques. Plus précisément, nous considérons une échelle linéaire de gris allant du noir au blanc. Pour chaque espèce (cellules proliférantes, saines et nécrosées), nous allouons les coefficients τ_P , τ_S et τ_N à chacune de nos populations, et nous traçons ensuite la quantité

$$\tau_P P + \tau_N N + \tau_S S, \quad (2.62)$$

qui est une sorte d'échelle de niveau de gris numérique. Nous considérons ici une échelle de Hounsfield allant de -200 à +200 (en associant ainsi à la valeur -200 la couleur noir, et à +200 le blanc) et nous fixons arbitrairement les coefficients ci-dessus à

$$\tau_P = 60, \quad \tau_S = 120, \quad \tau_N = -140. \quad (2.63)$$

Cette synthèse d'image scanners sera détaillée un peu plus loin dans ce manuscrit dans le Chapitre 4.

2.5.2 Etude approfondie sur un patient spécifique : Patient A

Comparaison des résultats numériques avec les données cliniques

Nous nous focalisons à présent sur Patient A pour lequel nous avons aussi bien le protocole thérapeutique complet que les données cliniques de l'évolution de l'aire tumorale et la séquence des scanners (présentés dans leur totalité dans l'Annexe A). Les simulations numériques sont réalisées dans un domaine carré de taille $L = D = 6 \text{ cm}$ avec 120 points dans chaque direction. Le pas de temps Δt est calculé en utilisant l'équation (2.57).

Les paramètres numériques ont été choisis de sorte à reproduire l'évolution de l'aire tumorale. En particulier, nous n'essayons pas de fiter avec les images, on vérifie seulement que l'évolution spatiale soit plausible comparée aux images médicales. Les paramètres sont résumés dans la Table 2.2.

L'aire tumorale numérique est ensuite comparée aux aires mesurées sur la Figure 2.1g, page 16. Il est important de noter que d'après cette figure, l'évolution de l'aire tumorale est bien reproduite.

Nous soulignons que la donnée initiale est cruciale dans la croissance de la tumeur. Afin de reproduire qualitativement la forme de la lésion au temps initial (*cf.* Figure 2.1a), la condition initiale est choisie comme une ellipse perturbée. Il s'agit là de s'approcher de la forme réelle constatée sur les scanners tout en gardant une géométrie régulière. Plus précisément, étant donnés 3 paramètres r_1 , r_2 et e , nous définissons dans le domaine Ω , $d(\mathbf{x})$ par

$$d(\mathbf{x}) = \sqrt{\left(\frac{|x - L/2|}{e|x - L/2| + cr_1}\right)^2 + \left(\frac{|y - D/2|}{e|y - D/2| + cr_2}\right)^2}, \quad (2.64)$$

avec $\mathbf{x} = (x, y)$ et où $c = \frac{2\pi}{2\pi - \arccos(1 - 2\epsilon_{th})}$. La fonction Y définie par⁹

$$Y(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1 & \text{si } d(\mathbf{x}) \leq 0.5, \\ 0 & \text{si } d(\mathbf{x}) \geq 1, \\ \frac{1}{2}(1 - \cos(2\pi d(\mathbf{x}))) & \text{sinon,} \end{cases} \quad (2.65)$$

est ensuite utilisée afin d'imposer la condition initiale :

$$\begin{aligned} P_1|_{t=0} &= (1 - \Sigma_{ini})Y, & P_2|_{t=0} &= \frac{\Sigma_{ini}}{1 + q_{ini}}Y, & P_3|_{t=0} &= q_{ini}P_2(t=0), \\ N|_{t=0} &= 0, & M|_{t=0} &= 2M_{th}, \end{aligned} \quad (2.66)$$

où Σ_{ini} représente la proportion de cellules résistantes au traitement \mathcal{T}_1 et q_{ini} est la proportion de cellules P_2 qui sont aussi résistantes au traitement \mathcal{T}_2 . Pour Patient A, nous avons choisi $e = 0.35$ et $r_1 = 0.47$; $r_2 = 0.36$.

9. Notons que si $e = 0$, alors Y est invariant par rotation.

Nom	Signification	Unité	Valeur pour le fit de Patient A (Figure 2.1g)	Valeur pour le fit de Patient B (Figure 2.7g)
γ_0	Taux de croissance des cellules cancéreuses	d^{-1}	2.0e-2	6.33e-3
γ_1	Taux d'apoptose des cellules cancéreuses	d^{-1}	8.0e-3	4.46e-2
C_S	Taux d'apoptose du tissu sain relativement à γ_1	-	10	10
M_{th}	Seuil d'hypoxie	-	2	2
δ	Taux d'élimination de la nécrose par le système immunitaire	d^{-1}	1.33e-2	8.19e-2
ψ	Taux de diffusion des nutriments	$cm^2.d^{-1}$	1.33e-2	3.33e-3
η	Taux de consommation des cellules cancéreuses	d^{-1}	6.67e-2	8.05e-3
α	Excitabilité angiogénique	d^{-1}	1.11e-3	8.0e-3
λ	Taux d'élimination du signal de facteurs de croissance angiogénique	d^{-1}	2.0e-2	0.68
C_0	Capacité angiogénique du tissu sain	d^{-1}	3.33e-2	3.33e-2
k	Perméabilité du tissu	$kg^{-1}.cm^3.d$	1	1
T_{ini}^1	Début (en jours) de l'administration du traitement \mathcal{T}_1	d	119	0
T_{end}^1	Fin (en jours) de l'administration du traitement \mathcal{T}_1	d	867	845
T_{ini}^2	Début (en jours) de l'administration du traitement \mathcal{T}_2	d	867	1049
T_{end}^2	Fin (en jours) de l'administration du traitement \mathcal{T}_2	d	1298	1600
μ_1	Taux de mortalité des cellules proliférantes dû au traitement \mathcal{T}_1	d^{-1}	7.17e-3	3.45e-3
ν_2	Taux d'inhibition de l'angiogenèse par le traitement \mathcal{T}_2	-	0.8	0.90
μ_2	Taux de mortalité des cellules proliférantes dû au traitement \mathcal{T}_2	d^{-1}	4.27e-3	3.0e-4
ϵ_{th}	Proportion minimale de cellules cancéreuses pouvant être détectée sur les scanners – Seuil minimal pour la localisation numérique de la tumeur	-	1.0e-2	0.1
Σ_{ini}	Proportion de cellules résistantes à l'imatinib à $t = 0$ – Équivalent à $(P_2 + P_3)_{t=0}$	-	3e-06	0.10
q_{ini}	Proportion des cellules résistantes à l'imatinib qui sont aussi résistantes au sunitinib à $t = 0$ – Équivalent à $(P_3/P_2)_{t=0}$	-	7.5e-3	0.41
ξ_{ini}	Signal de facteurs de croissance angiogénique à $t = 0$	$cm.d^{-1}$	3.33e-3	0
ϵ_ξ	Production résiduelle de facteur de croissance	-	0.1	0.1

L, D	Dimensions du domaine de calcul	cm	6	12
N_x, N_y	Nombre de points dans chaque direction du domaine de calcul	-	120	132
r_1	Rayon de la donnée initiale selon l'axe x	cm	0.47	0.5
r_2	Rayon de la donnée initiale selon l'axe y	cm	0.36	0.5
e	Sorte d'excentricité de la donnée initiale	-	0.35	0
β	Poids du Twin-WENO5	-	0	0.3

TABLE 2.2 – Liste des paramètres du modèle et leur valeurs pour les deux patients considérés – d = Jour (day)

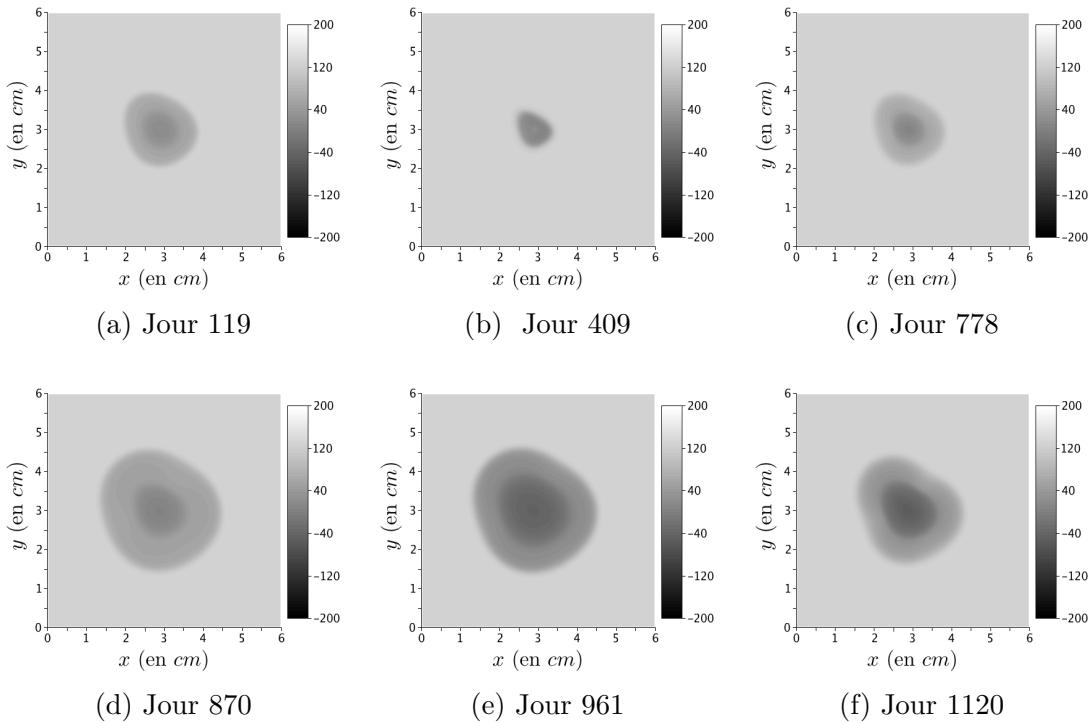


FIGURE 2.4 – Simulation numérique pour Patient A : évolution spatiale de la lésion avec reconstruction numérique de scanners.

L’aspect spatial des simulations numériques présentées dans la Figure 2.4, fait apparaître les faits suivants :

- i) Pendant la phase sans traitement, du jour 0 au jour 119, la tumeur croît. Comme des cellules nécrosées et proliférantes sont présentes, les images numériques sont hétérogènes, comme on peut le constater Figure 2.4a.
- ii) Ensuite le traitement \mathcal{T}_1 est administré du jour 119 au jour 867. Les cellules proliférantes P_1 sont tuées et la nécrose devient prédominante. A cause du choix du coefficient τ_N , la tumeur numérique devient homogène et plus sombre comme le montre la Figure 2.4b.
- iii) Le regain d’activité cellulaire au jour 776, juste avant la rechute, est caractérisé par une augmentation de l’hétérogénéité : une couronne proliférante apparaît et recolonise progressivement l’intérieur nécrosé de la tumeur comme l’illustre la Figure 2.4c. Il est important de noter que le traitement \mathcal{T}_1 est encore administré et donc que les cellules résistantes commencent à devenir prédominantes.
- iv) Ensuite le traitement \mathcal{T}_2 est administré du jour 867 au jour 1298. Une fois de plus, la population nécrosée augmente et la tumeur numérique s’assombrit, comme le montrent les Figures 2.4d-2.4e.
- v) Finalement, au jour 1116, une nouvelle rechute se prépare. Ici encore, elle est caractérisée par une couronne proliférante au bord de la tumeur (*cf.*

Figure 2.4f).

Les résultats numériques spatiaux sont en accord avec les données, au moins jusqu'au début de la dernière rechute autour du jour 1000. En fait, les cinq étapes que nous observons numériquement sont également constatées sur les scanners (*cf.* Figure 2.1a-2.1f).

Après le jour 1116, notre modèle n'est probablement plus valide car la structure de la tumeur numérique est très différente de celles des scanners. Peut-être que d'autres phénomènes qui ne sont pas pris en compte par notre modèle se produisent, comme des changements microenvironnementaux ou d'autres mutations cellulaires. Des interactions dans la 3^{ème} direction (non prise en compte ici, le modèle étant 2D) peuvent aussi être impliquées.

Nous soulignons que le modèle semble fournir d'importantes informations auxquelles les cliniciens n'ont pas accès avec les dispositifs d'imagerie. Plus précisément, la Figure 2.5 qui présente l'évolution de l'aire et de la masse de *chaque* population de cellules, nous permet de dire que selon notre modèle :

- Pendant le premier rétrécissement de la tumeur causé par le traitement \mathcal{T}_1 , du jour 119 au jour 406, on observe que
 - i) Le traitement \mathcal{T}_1 tue les cellules proliférantes P_1 qui deviennent du tissu nécrosé.
 - ii) La réduction de l'aire est due à l'élimination de la nécrose par le système immunitaire.
 - iii) Les populations de cellules P_2 et P_3 qui ne sont pas sensibles au traitement \mathcal{T}_1 continuent de se diviser.
- Pendant plusieurs mois, du jour 406 au jour 778, l'aire tumorale continue de décroître lentement à cause de la mort de la population P_1 . Cependant les populations de cellules P_2 et P_3 continuent de grandir et prennent progressivement la place des cellules nécrosées éliminées. Même si l'activité cellulaire de P_2 et P_3 n'est pas affectée par le traitement, il conduit dans un premier temps à une stabilisation de l'aire tumorale avant la recroissance au jour 778. En fait, quand $P_2 + P_3$ devient trop grand, la croissance de l'aire tumorale reprend et est gouvernée par les cellules résistantes au traitement \mathcal{T}_1 .
- Pendant le traitement \mathcal{T}_2 , du jour 867 au jour 1298, nous pouvons remarquer que
 - i) La population P_1 est encore sensible au traitement.
 - ii) La population P_2 , sensible au traitement \mathcal{T}_2 , se nécrose.
 - iii) La population P_3 qui est résistante aux deux traitements continue de croître.

Il est important de noter que pour chaque rechute, l'activité proliférante reprend sur le pourtour de la tumeur, là où sont présents les nutriments. De plus, notre modèle présente des différences entre l'évolution de l'aire tumorale \mathcal{A} et l'évolution de la masse tumorale \mathcal{M} données respectivement par (2.58)

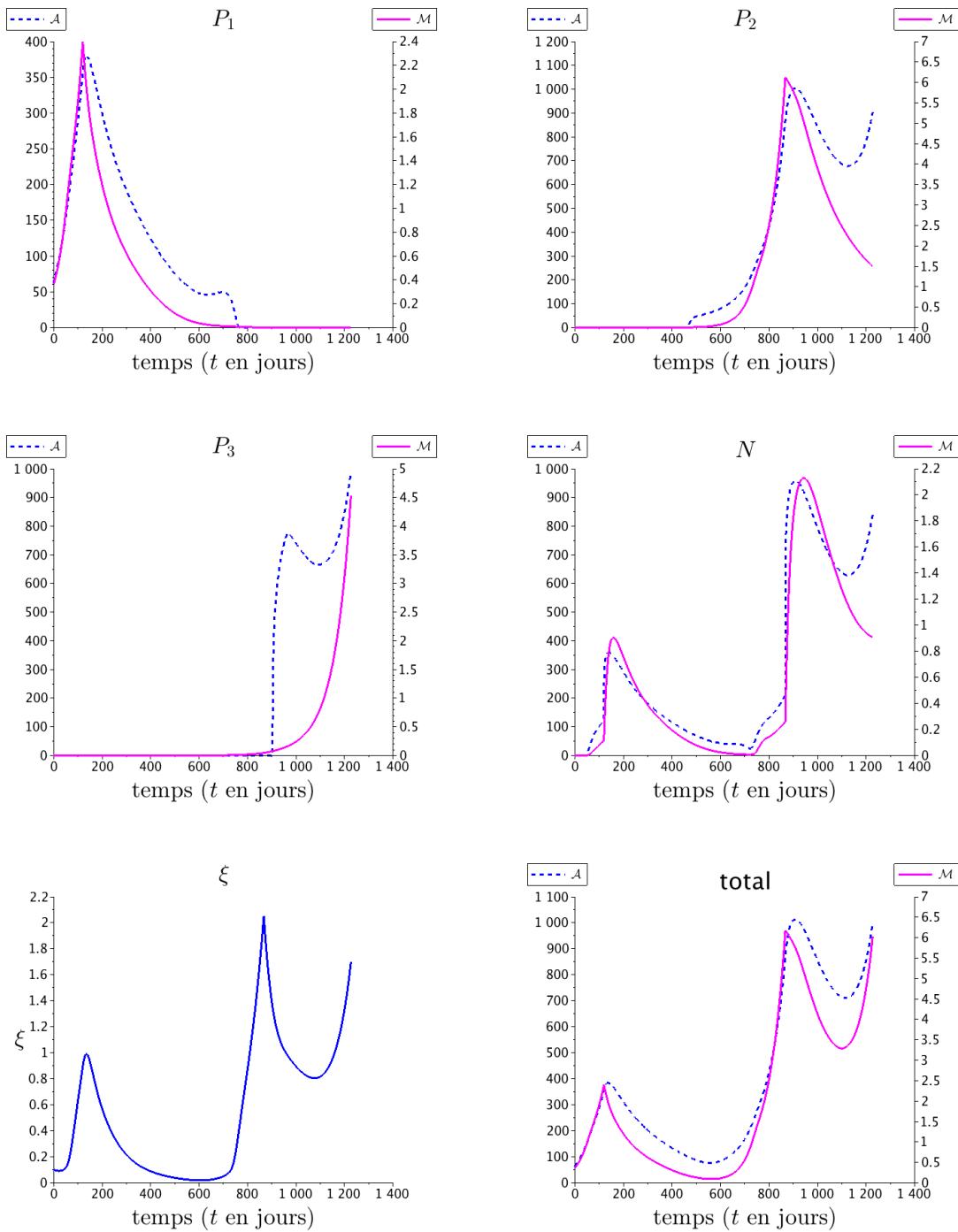


FIGURE 2.5 – Evolution de la masse (intégrale du niveau de gris, dans une unité arbitraire) et de l'aire (mm^2) de chaque population de cellules et évolution du signal angiogénique ($cm.d^{-1}$) données par les simulations numériques.

et (2.61).

En particulier, la masse de cellules cancéreuses décroît juste après l'administration du traitement alors que l'aire tumorale décroît avec un retard. Ce délai est dû au fait que les cellules proliférantes tuées basculent dans une phase nécrosée. Ainsi l'aire tumorale reste la même jusqu'à ce que le système immunitaire élimine cette nécrose. De plus, notre modèle permet de distinguer les effets des deux traitements sur l'angiogenèse. En effet, le traitement \mathcal{T}_2 inhibe directement le signal angiogénique alors que le traitement \mathcal{T}_1 tue la population P_1 , ce qui implique indirectement une diminution de la production du signal. Notre modèle permet donc de décrire un mécanisme plausible de réponse tumorale face à un traitement.

Etude numérique de l'influence de l'efficacité du traitement \mathcal{T}_1

Nous nous intéressons ici, à l'étude numérique de différents aboutissements obtenus avec le traitement \mathcal{T}_1 afin d'examiner son influence sur la croissance tumorale. Prenons les paramètres de la Table 2.2, et faisons juste varier μ_1 . Définissons deux durées caractéristiques :

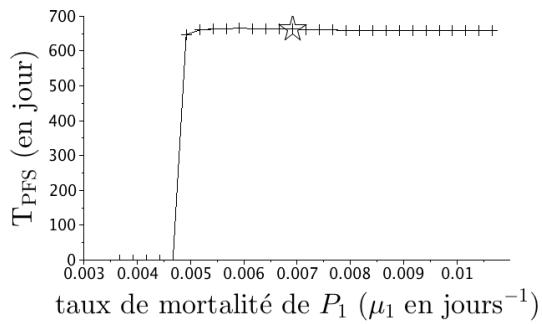
- T_{PFS} (progression-free survival time) qui est le temps de survie sans aggravation. C'est le temps pour lequel la taille de la tumeur reste inférieure à sa taille au début du traitement.
- T_{double} , qui est le temps de doublement. C'est la durée pour laquelle l'aire tumorale reste inférieure au double de sa taille initiale au début du traitement.

Notons que cette étude est purement théorique et ne peut pas être utilisée telle quelle pour l'optimisation de traitement car l'évolution complète de la maladie (phases de rechute incluses) est nécessaire pour calibrer les paramètres utilisés dans les simulations. Par conséquent, il est clair que notre approche ne peut pour l'instant pas conduire à une détermination d'un protocole optimal de traitement.

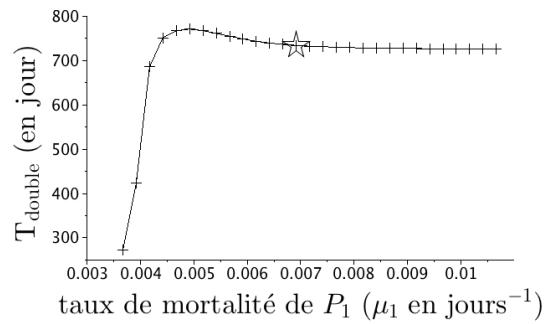
Sur la Figure 2.6a est présenté le temps de survie sans aggravation T_{PFS} en fonction de μ_1 . Si μ_1 est en dessous d'une valeur seuil μ_{th} ($\mu_{th} \sim 0.0047$ pour Patient A), alors la croissance tumorale n'est pas stoppée. Pour μ_1 en dessus de ce seuil, T_{PFS} augmente rapidement et atteint un plateau, ce qui signifie qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose puisque cela n'aurait pas d'effet sur le temps de survie sans aggravation T_{PFS} .

Sur la Figure 2.6b est présenté le temps de doublement T_{double} . Comme nous pouvons le voir, T_{double} n'augmente pas avec l'augmentation de la dose au-delà du seuil μ_{th} , ce qui signifie une fois de plus qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose au-delà d'une certaine valeur seuil.

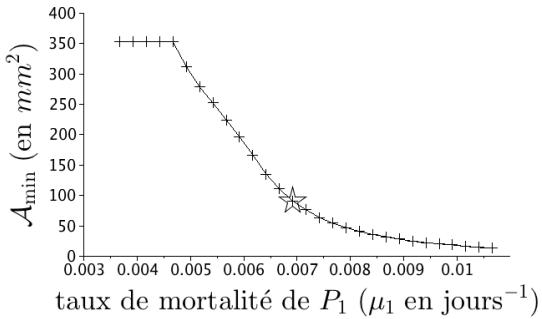
L'aire minimale atteinte par la tumeur en fonction de μ_1 est présentée sur la Figure 2.6c. Notons que la courbe est décroissante : en effet plus μ_1 est élevé, plus l'aire minimale atteinte est petite. Cependant, comme le montre



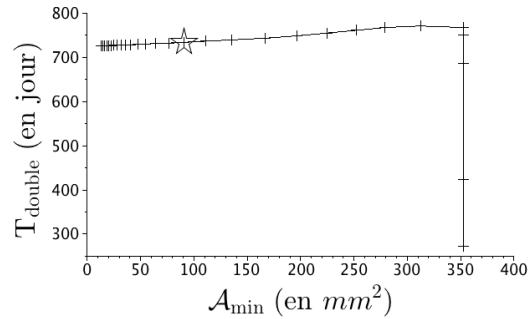
(a) Temps de survie sans progression (T_{PFS} en jours) en fonction de μ_1 .



(b) Temps de doublement (T_{double} en jours) en fonction de μ_1 .



(c) Aire minimale atteinte (A_{min} en mm^2) en fonction de μ_1 .



(d) Portrait de phase.

FIGURE 2.6 – Efficacité du traitement μ_1 sur Patient A. Les étoiles correspondent aux paramètres utilisés dans la Figure 2.1 pour le fit de l'aire tumorale.

la Figure 2.6d, la relation entre la taille minimale et le temps de doublement n'est pas monotone. En particulier, si la taille minimale est très petite, alors le temps de doublement peut être plus petit. Ceci peut être dû à des mécanismes de sélection darwinienne : la population P_1 , qui est prédominante lorsque la lésion est détectée, est tuée plus vite par le traitement et ainsi plus de place et de nutriments sont disponibles pour la croissance des populations résistantes P_2 et P_3 . Ainsi le temps de doublement devient plus court car l'émergence de ces populations résistantes est plus rapide. Ces courbes montrent qu'il existe un seuil μ_{th} à partir duquel le traitement \mathcal{T}_1 est efficace. Au-delà de ce seuil, l'aire minimale atteinte par la tumeur décroît, mais le temps de survie sans progression du patient n'augmente pas.

2.6 Discussion

Dans la section précédente, nous avons étudié en détail notre modèle sur un patient spécifique, Patient A, dont la lésion tumorale a été suivie par une série de scanners. Nous avons trouvé les paramètres qui rendent possible la

comparaison qualitative des images médicales avec les images numériques, grâce à notre synthèse numérique de scanners, et nous avons également fité l'aire tumorale. La lésion du patient est intéressante car elle est confinée à l'intérieur du foie, et donc son évolution n'est pas mécaniquement contrainte par l'organe. Cependant, dans certains cas, la métastase est proche du bord du foie. Dans de tels cas, il n'y a pas d'espoir de produire des résultats quantitatifs sur l'évolution spatiale de la lésion, mais dans la section suivante, nous montrerons que l'évolution de l'aire tumorale peut être correctement décrite.

2.6.1 Evolution de l'aire tumorale de Patient B

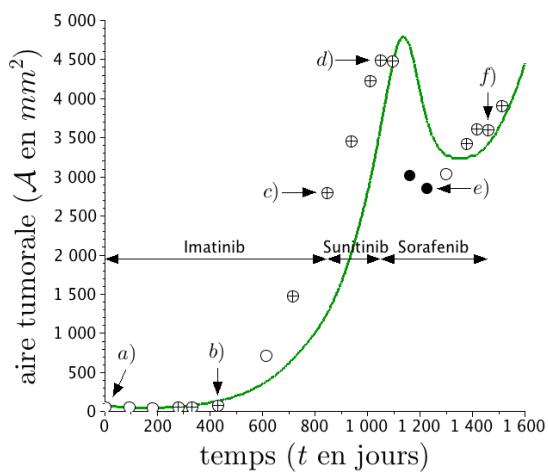
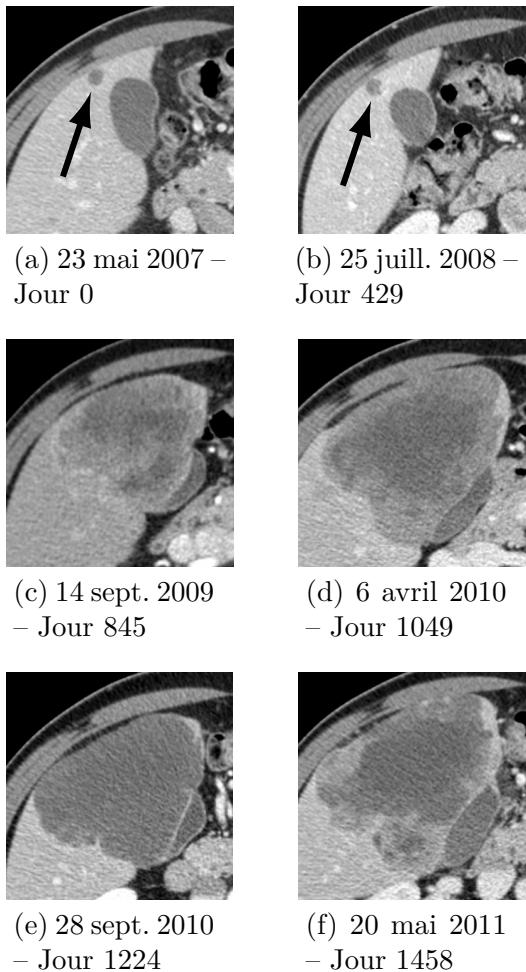
Dans cette section, on s'intéresse à Patient B, dont l'évolution tumorale est assez différente de celle Patient A. En effet le protocole clinique associé à ce patient est le suivant :

- i) Patient B est traité dans un premier temps avec un inhibiteur de tyrosine kinase mono-cible (imatinib), qui stabilise l'aire de la tumeur pendant plus de 10 mois avant une rechute.
- ii) Le sunitinib, inhibiteur de tyrosine kinase multi-cibles, est démarré mais contrairement à Patient A, il est totalement inefficace.
- iii) Un troisième traitement est administré. Le sorafenib est un autre inhibiteur de tyrosine kinase multi-cibles, qui a à la fois un effet cytotoxique et antiangiogénique. La tumeur semble être sensible à ce médicament pendant plusieurs mois jusqu'à ce qu'une nouvelle rechute arrive.

Malheureusement, comme illustré par la Figure 2.7, l'évolution tumorale est très rapide entre le scanner du jour 429 et celui de jour 845 sur lequel la métastase a atteint le bord du foie, et ainsi, avec notre modèle nous n'avons pas espoir de fournir une croissance tumorale numérique qui soit spatialement en accord avec les scanners car les effets de bord de l'organe devraient être pris en compte. Par conséquent, nous nous intéresserons à l'aire tumorale comme donnée par les cliniciens, le principal enjeu ici étant de capter une croissance aussi rapide.

Comme le sunitinib est totalement inefficace dans ce cas, nous considérons que le traitement T_1 est administré du jour 0 au jour 845, tandis que le traitement T_2 , basé sur le sorafenib, est administré du jour 1049 au jour 1600. Nous avons trouvé des paramètres qui rendent possible la comparaison qualitative entre l'aire tumorale mesurée par les cliniciens et notre aire tumorale numérique. Ces paramètres sont donnés dans la Table 2.2. La donnée initiale a été choisie invariante par rotation, puisque nous ne pouvons pas ici reproduire la forme de la métastase qui atteint rapidement le bord du foie. Comme on peut le voir, l'évolution tumorale est très raide : entre le jour 416 et le jour 614

10. Ne pas confondre la métastase avec la vésicule biliaire qui est plus grosse sur les deux premiers scanners.



(g) Aire tumorale. Chaque point représente l'aire de la tumeur mesurée sur les scanners et la ligne représente notre résultat numérique.

Les lettres font référence aux scanners montrés sur la gauche. Les symboles \oplus représentent les tumeurs hétérogènes, \bullet les tumeurs plutôt homogènes et \circ les tumeurs pour lesquelles il est difficile de détecter sur le scanner un aspect hétérogène ou homogène dominant. Les valeurs des paramètres utilisés dans la simulation numérique sont données dans la Table 2.2.

FIGURE 2.7 – Evolution spatiale de la métastase hépatique de Patient B sur une série de scanners. Nous examinons l'évolution de la lésion¹⁰ située au départ en haut à gauche de la Figure 2.7a. Ici ne sont présentés qu'une sélection de scanners : l'ensemble complet est présenté dans l'annexe A.

l'aire de la tumeur a été multipliée par plus de 9, et une fois que le sorafenib est administré, l'aire décroît de $4\ 500\ mm^2$ à $2\ 850\ mm^2$. Nous parvenons malgré tout à obtenir, au moins qualitativement, un tel comportement avec notre modèle, même si le fit n'est pas parfait.

Nous avons aussi examiné l'effet de l'efficacité du traitement T_1 , comme pour Patient A. On a pu observer que le temps de survie sans aggravation T_{PFS} , le temps de doublement T_{double} et l'aire minimale atteinte par la lésion \mathcal{A}_{min} ont le même profil que pour le patient étudié dans la section précédente. En particulier, il existe un seuil μ_{th} en dessous duquel le traitement n'a aucun effet sur T_{PFS} . Ensuite une augmentation de la dose n'améliore pas non plus T_{PFS} qui atteint un plateau au-delà de μ_{th} comme pour Patient A. Le temps de doublement T_{double} en fonction de μ_1 est également monotone, contrairement à \mathcal{A}_{min} . Ainsi, comme précédemment, au-delà du seuil μ_{th} , le

minimum de l'aire tumorale décroît encore, mais le temps de survie globale du patient n'est pas augmenté.

2.6.2 Consistance du modèle

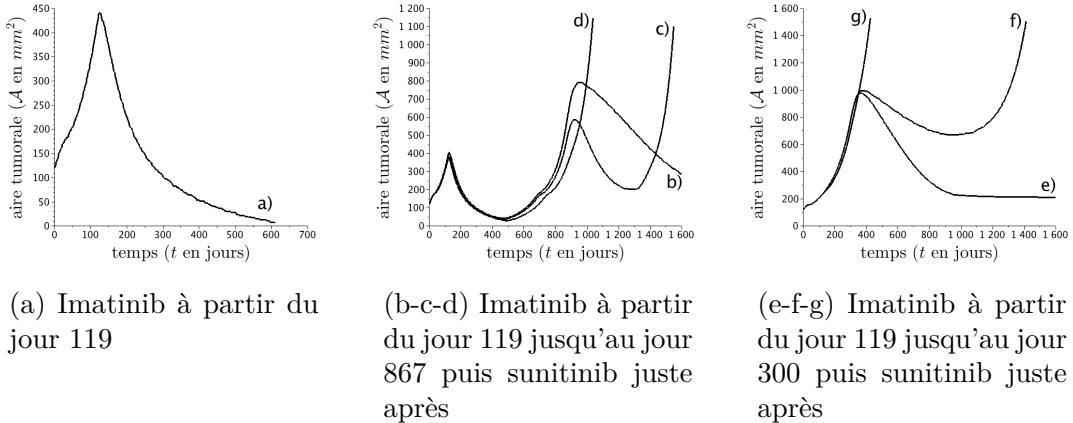


FIGURE 2.8 – Différents comportements pris en compte par notre modèle.

Notre modèle reproduit les données cliniques pour Patient A et Patient B. De plus, il est capable de traiter l'ensemble des comportements rapportés par les médecins comme le montre la Figure 2.8 (*cf.* Table A.1 dans l'Annexe A page 93, pour les différentes valeurs des paramètres utilisés) :

- La métastase est contrôlée par le traitement \mathcal{T}_1 (imatinib). Dans ce cas, il n'y a pas besoin de changer de traitement.
- La métastase est contrôlée par le traitement \mathcal{T}_1 mais la tumeur recroît ensuite. Le traitement \mathcal{T}_2 (sunitinib ou sorafenib) est alors administré avec succès et l'aire tumorale est contrôlée.
- La métastase est contrôlée par le traitement \mathcal{T}_1 avant une première rechute. Le traitement \mathcal{T}_2 (sunitinib ou sorafenib) est alors administré et est efficace avant une seconde rechute.
- La métastase est contrôlée par le traitement \mathcal{T}_1 avant une première rechute. Ensuite le traitement \mathcal{T}_2 est totalement inefficace.
- Le traitement \mathcal{T}_1 est totalement inefficace. Ensuite le traitement \mathcal{T}_2 est efficace et l'aire de la tumeur est contrôlée.
- Le traitement \mathcal{T}_1 est totalement inefficace. Ensuite le traitement \mathcal{T}_2 est efficace avant une rechute.
- Le traitement \mathcal{T}_1 est totalement inefficace. Ensuite le traitement \mathcal{T}_2 est totalement inefficace. Ce type de profil est représentatif des patients avec une mutation génétique EXON, comme rapporté par Andersson *et al.* [2], ou Hirota *et al.* [17].

2.7 Conclusion

Nous avons fourni ici un modèle dépendant de chaque patient, basé sur des EDPs, qui décrit le comportement global de métastases hépatiques de GISTS durant les différentes étapes.

Le modèle a été numériquement comparé avec les observations cliniques concernant Patient A, qui a été traité successivement à l'imatinib puis au sunitinib. Comme présenté sur la Figure 2.1g, notre modèle fournit des résultats qui sont qualitativement en accord avec les données cliniques. En particulier, notre modèle est capable de décrire non seulement l'évolution de la taille de la lésion, mais aussi sa structure, comme l'illustrent les Figures 2.1 et 2.2.

Il est intéressant de noter que nos simulations numériques font apparaître une couronne de cellules proliférantes sur le pourtour de la tumeur juste avant la rechute. Ceci semble corroboré dans les scanners par l'augmentation de l'hétérogénéité tumorale, au sens des niveaux de gris, avant la rechute. Plus la métastase est hétérogène, plus la rechute est imminente. Ce résultat souligne le fait que le critère RECIST n'est pas suffisant dans ce cas pour évaluer l'efficacité d'un traitement.

Nous avons également étudié numériquement l'effet du paramètre μ_1 , lié à l'efficacité du traitement T_1 . Nous avons montré que, selon notre modèle, augmenter la valeur de μ_1 – ce qui peut être vu comme une augmentation de la dose administrée – ne fournit pas de meilleurs résultats en terme de survie sans progression comme le montre la Figure 2.6.

Il est important de noter que notre modèle fite bien les données, cependant il n'est pas prédictif. En effet, comme expliqué par la Figure 2.8b-c-d, on peut voir que les trois comportements typiques b, c, d peuvent être obtenus avec le même comportement durant les 400 premiers jours. Ceci est dû au fait que sur les images médicales, il est compliqué de dire *a priori*, ce qu'il va se passer lors du second traitement avant même de l'avoir utilisé. Entre une tumeur principalement composée de la population P_2 (comme pour le cas b) de la Figure 2.8b-c-d) et une tumeur avec une population P_3 (comme donnée par la courbe d) de la Figure 2.8b-c-d), les issues à long terme sont très différentes. En d'autres termes, on peut trouver différents jeux de paramètres qui donnent le même comportement initial. Ceci signifie que des données plus précises, comme de l'imagerie fonctionnelle, devront être nécessaires pour une meilleure analyse de la structure interne de la métastase.

Dans le chapitre suivant, nous allons présenter un peu plus en détail un nouveau type de schéma WENO5, le twin-WENO5, utilisé dans nos simulations numériques. Une instabilité se créant avec les schémas classiques, ce schéma la corrigera.

Préservation de l'invariance par rotation sur maillage cartésien

CONSIDÉRONS le modèle que nous avons construit au chapitre précédent avec pour donnée initiale des densités invariantes par rotation. Le champ de vitesses (dont la divergence est donnée par ces mêmes densités, cf. Eq. (2.13)) est donc invariant par rotation. Ainsi pour tout temps nos densités devraient être invariantes par rotation. Sauf que sur maillage cartésien, avec les schémas numériques classiques, pour certains jeux de paramètres, cette propriété n'est pas du tout conservée au fil du temps... Comme nous allons le présenter au début de ce chapitre, les lignes de niveaux, au départ circulaires, vont peu à peu se déformer devenant progressivement carrées puis prenant plus tard la forme d'un trèfle à 4 feuilles!... Deux pistes seront alors étudiées :

- défaut du schéma de diffusion
- défaut du schéma de transport

Une fois le défaut identifié, un correctif sera finalement proposé : le schéma twin-WENO5.

3.1 Présentation du problème

Sans plus tarder, présentons le problème en image. Sur la Figure 3.1, est présentée une simulation numérique du modèle EDP construit au chapitre précédent avec :

- un schéma classique à 5 points pour la diffusion,
- un WENO5 (avec splitting directionnel) pour le transport.

Partant d'une donnée initiale irrotationnelle, on constate que la simulation numérique peut générer une structure en forme de trèfle, comme présentée sur la Figure 3.1, alors que la forme circulaire devrait être préservée.

Ce problème n'apparaît pas de manière systématique. L'ensemble des simulations numériques réalisées pour Patient A, ne le faisait pas apparaître.

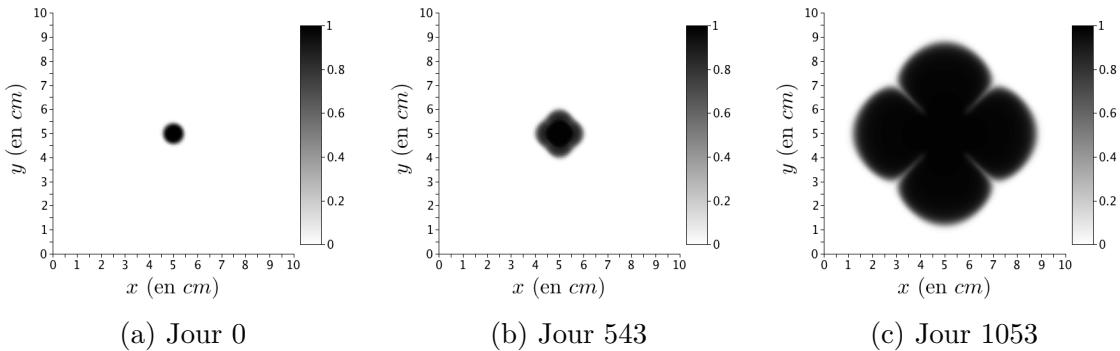


FIGURE 3.1 – Simulations numériques réalisées avec un WENO5 pour le transport et un Laplacien classique à 5 points pour la diffusion. Partant d'une donnée initiale circulaire, une structure en forme de trèfle apparaît.

Le problème a été identifié par incident, lorsque nous cherchions à recoller notre modèle aux données de Patient B.

Notez que ce type d'erreur sur la forme conduit à une erreur sur l'évolution de l'aire de la lésion. En effet la forme de trèfle augmente la surface de contact ce qui modifie l'interaction entre la vascularisation et la tumeur. Ce type d'instabilités doit être fixé.

3.2 Le schéma de diffusion

3.2.1 Influence de la condition limite

Le schéma associé à la diffusion a été le premier à être incriminé. En effet dans l'équation (2.44) sur la pression Π , la condition limite (CL) est imposée au bord du domaine de calcul Ω , domaine qui est carré. La CL ne vérifie donc pas, dès le départ, l'invariance par rotation. Ceci est illustré sur la Figure 3.2a qui présente la solution de l'équation

$$\begin{cases} -\Delta\Pi(\mathbf{x}) = P(t=0, x) & \text{dans } \Omega, \\ \Pi(\mathbf{x}) = 0 & \text{sur } \partial\Omega, \end{cases} \quad (3.1)$$

qui n'est autre que l'équation résolue lors de la première itération de l'algorithme sur le modèle complet (M étant initialisé au dessus du seuil d'hypoxie, on a alors au départ $\gamma_{pp} = 1$ dans l'équation (2.13)). De plus, comme $N = 0$ au départ, on obtient alors $\nabla \cdot \mathbf{v} = P$, car $k \equiv 1$). Dans les itérations suivantes certes le second membre de l'équation va varier, mais cela ne va pas changer le fait que la forme du bord impacte les lignes de niveaux.

L'effet carré sur les lignes de niveaux de la pression, apparaît surtout près du bord du domaine de calcul. Ainsi, pour tenter de palier à ce défaut, la première idée fut de considérer un domaine plus grand, laissant une sorte de

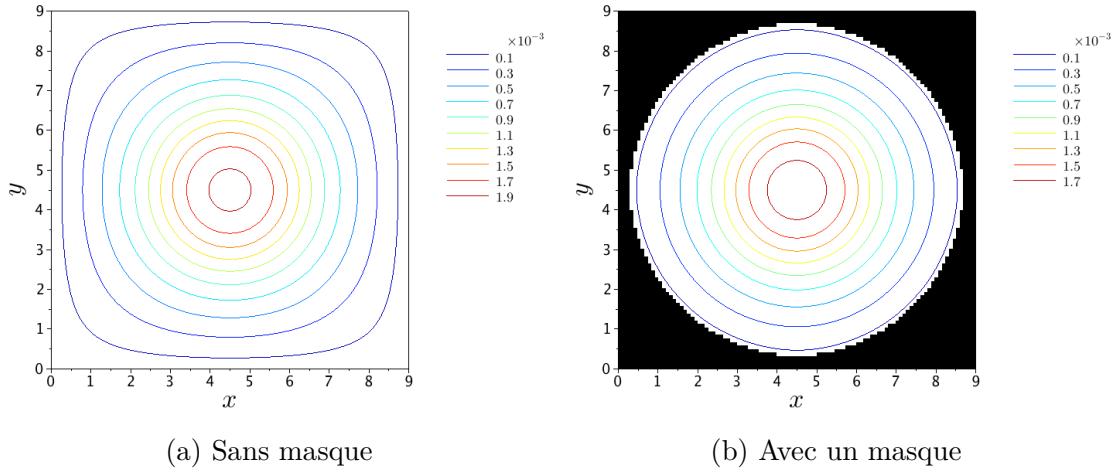


FIGURE 3.2 – Résolution de la pression donnée par un laplacien. La forme du domaine de calcul carré se répercute sur le résultat.

couche limite pour absorber les déformations. Des simulations numériques de notre modèle ont été réalisées en doublant la longueur dans chaque direction (la taille d'une maille restant inchangée, on double aussi le nombre de mailles). Malheureusement, une forme de trèfle est toujours visible. On a même du mal à distinguer visuellement s'il y a eu une amélioration. Cette couche limite ne suffit donc pas. La seconde idée, fut d'imposer la CL sur un cercle, de sorte à ce que celle-ci soit invariante par rotation. Considérons alors un disque \mathcal{D} (un masque) inclus dans notre domaine de calcul initial Ω et imposons la CL de Dirichlet sur son bord. L'équation (2.44) sur la pression devient alors :

$$\begin{cases} -\Delta \Pi(t, \mathbf{x}) = F(t, \mathbf{x}) & \text{dans } \mathcal{D}, \\ \Pi(t, \mathbf{x}) = 0 & \text{sur } \partial\mathcal{D}, \end{cases} \quad \forall t > 0 \quad (3.2)$$

Pour résoudre cela on procède par pénalisation de tout ce qui est à l'extérieur du disque :

$$-\Delta\Pi(t, \mathbf{x}) = F(t, \mathbf{x}) + \frac{1}{\epsilon}\Pi\mathbb{1}_{\mathcal{D}^c}(\mathbf{x}), \quad (3.3)$$

où \mathcal{D}^c désigne le complémentaire de \mathcal{D} et où ϵ est un paramètre de pénalisation (que l'on prend petit : 10^{-5}). Ainsi, le domaine de calcul reste Ω entier, mais en dehors de \mathcal{D} , la pénalisation impose¹ $\Pi = 0$. Cette technique nous garantit ainsi l'invariance par rotation de Π si le terme source F l'est. Comme on peut le voir sur la Figure 3.2b, l'utilisation d'un masque permet bien d'assurer la préservation de l'invariance par rotation sur la pression. Malheureusement, les simulations numériques réalisées avec ce masque circulaire ne montrent

1. En multipliant l'équation (3.3) par ϵ puis en faisant tendre ϵ vers 0, on obtient alors que la pénalisation impose $\Pi \mathbf{1}_{\mathcal{D}^c}(\mathbf{x}) = 0$.

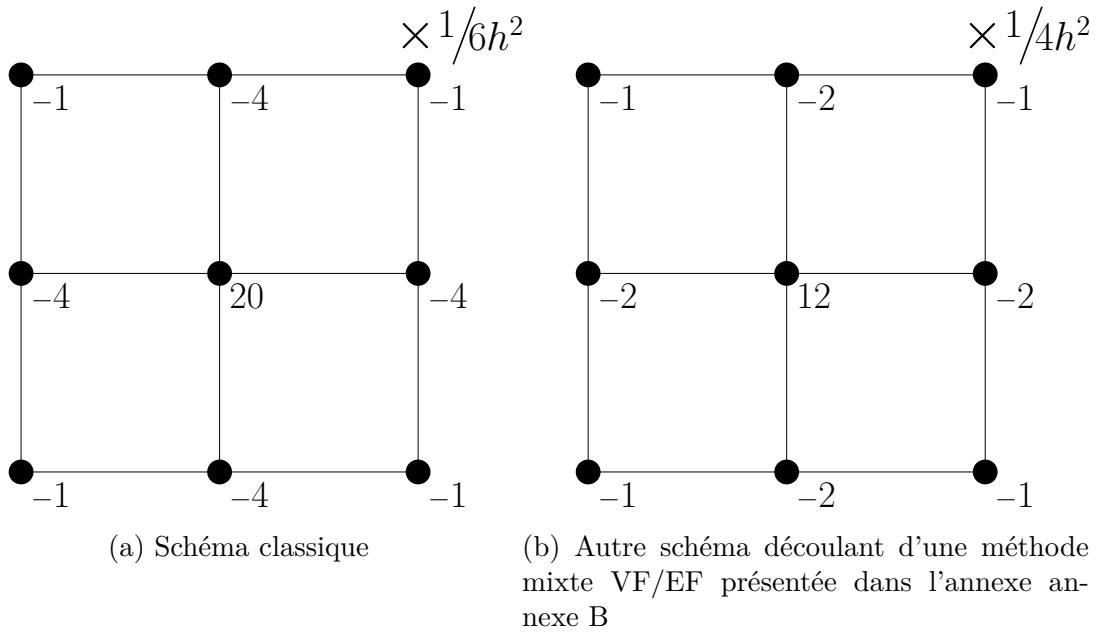


FIGURE 3.3 – Poids associés à chacun des points du stencil à 9 points de schémas discrétilisant le laplacien (h étant le pas d'espace, égal dans chaque direction).

qu'une très légère amélioration de la forme : le trèfle persiste. Explorons alors une autre piste.

3.2.2 Schéma à 9 points

La forme du trèfle fait très clairement apparaître les directions du maillage. Il est alors légitime de se demander si un schéma avec un stencil à 9 points ferait aussi apparaître ce genre de forme. Le premier schéma à 9 points essayé est le schéma classique, présenté notamment dans [20], ayant des poids comme indiqués sur la Figure 3.3a. Aucune amélioration n'a malheureusement été constatée... Un second schéma à 9 points a été imaginé à partir d'une méthode mixte éléments finis/volumes finis comme présentée et utilisée dans [19]. Le principe est le suivant. Sur chaque maille \mathcal{M} , une approximation par un polynôme Q1 est réalisée à partir des valeurs aux quatre coins de la maille. Le flux au travers du volume de contrôle est alors calculé comme l'intégrale sur le bord de ce volume, de la dérivée du polynôme. Les détails concernant cette méthode sont présentés en annexe B. Il y est notamment montré que ce schéma mixte se ramène en réalité à un schéma à 9 points avec des poids un peu différents, comme présenté dans la Figure 3.3b. Ici encore le trèfle persiste. Tout ceci nous amène à penser que le schéma de diffusion n'est pas le responsable de cette instabilité numérique qui génère le trèfle. Regardons maintenant de plus près le schéma de transport.

3.3 Le schéma de transport

3.3.1 Reproduction du problème sur un modèle réduit

Afin de démontrer que le responsable du trèfle est le schéma de transport, travaillons sur un modèle plus simple. Il sera *a priori* incapable de reproduire la biologie que l'on souhaite décrire mais il aura l'avantage de toujours présenter cette forme en trèfle. Ce nouveau modèle est construit à partir du modèle complet présenté au chapitre précédent, en faisant les simplifications suivantes :

- On enlève les parties modélisant les traitements cliniques. On peut donc ainsi considérer une seule et unique population proliférante.
- On supprime la partie vascularisation. Les taux de croissance γ_{pp} et γ_{pd} sont alors considérés constants, égaux à 1.
- On supprime le compartiment nécrosé, quitte à considérer que la nécrose est instantanément éliminée.

Le modèle réduit obtenu est alors le suivant :

$$\partial_t P + \mathbf{v} \cdot \nabla P = -P^2, \quad (3.4)$$

où la vitesse \mathbf{v} est choisie de sorte à reproduire au mieux la vitesse du système complet. Le champ est d'abord dilatant (pour reproduire la croissance lors de la rechute au premier traitement) puis contractant (lorsque le second traitement agit). La transition entre les deux comportements est une phase dans laquelle on a un mélange des deux comportements. La Figure 3.4 présente l'un des profils de vitesse de la simulation numérique qui génère le trèfle, simulation que l'on a présentée sur la Figure 3.1. Au centre de la tumeur (autour de $x = 5 \text{ cm}$), il y a un point de compression : la vitesse est centripète puisque v_x est positif à droite et négatif à gauche. De plus, aux alentours de 1.5 cm du centre de la tumeur, il y a une couronne de cellules proliférantes qui induit un mouvement d'étalement : la vitesse est centripète près du centre mais centrifuge plus loin.

La vitesse, que l'on impose dans l'équation (3.4), est alors choisie comme suit en fonction du rayon $r(\mathbf{x}) = \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_c\|$ uniquement (le point $\mathbf{x}_c = (L/2, L/2)$ étant le centre du domaine de calcul) :

$$\mathbf{v}(t, \mathbf{x}) = v(t, r(\mathbf{x})) \frac{\mathbf{x}}{\|\mathbf{x}\|} \quad \text{avec} \quad v(t, r) = e^{-t} v_+(r) - \frac{t}{T_{\text{end}}} v_-(r), \quad (3.5)$$

où T_{end} est le temps final de simulation (ici choisi à 1650 jours) et où v_- et v_+ sont respectivement les vitesses contractantes et dilatantes :

$$v_-(r) = 0.4 \exp \left(\frac{-1}{10} \left(\frac{r - L/8}{L/8} \right)^2 \right), \quad (3.6)$$

$$v_+(r) = \exp \left(\frac{-1}{10} \left(\frac{r - L/4}{L/16} \right)^2 \right), \quad (3.7)$$

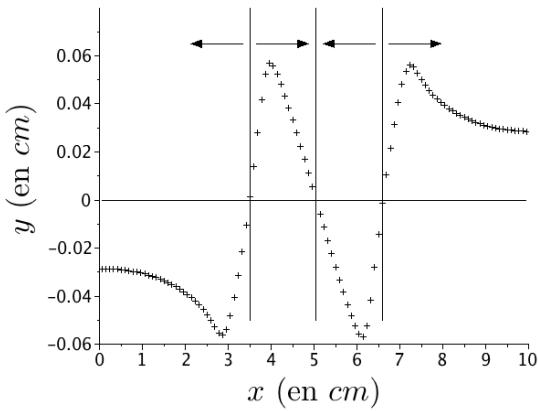


FIGURE 3.4 – Profil de la vitesse \mathbf{v}_x le long de \mathbf{e}_x au Jour 905 – Simulation numérique avec le modèle complet, dont la densité tumorale est présentée Figure 3.1

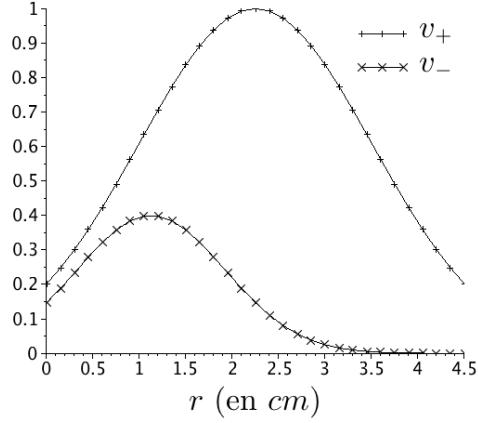


FIGURE 3.5 – Composantes de la vitesse imposée dans l'équation de transport (3.4) – Ici $L = 9$ donc le rayon r varie entre 0 et 4,5

Le profil de ces 2 vitesses est présenté à titre indicatif sur la Figure 3.5.

La vitesse imposée est donc, par construction, complètement dilatante au départ et tend vers un comportement totalement contractant en temps long. La transition s'opère avec un mélange des 2 comportements :

- dilatant en périphérie, autour d'un rayon $L/4 = 2.25$,
- contractant à l'intérieur, autour d'un rayon $L/8 = 1.125$.

Notons qu'ici la couronne dilatante ne coïncide pas avec le bord de la tumeur, puisque celle-ci est fixe : elle ne suit pas le front tumoral au cours du temps. Malgré cela, avec ce modèle extrêmement minimaliste, le trèfle à 4 feuilles apparaît lors de la simulation numérique, comme on peut le constater sur la Figure 3.6. Nous avons ainsi mis en évidence la responsabilité du schéma de transport dans l'apparition de la forme de trèfle non désirée.

3.3.2 Méthode pour améliorer la préservation de l'invariance par rotation : le twin-WENO5

Le schéma WENO5 standard comme donné par [21] est précis dans la plupart des cas, cependant, comme nous venons de le voir, certains ensembles de paramètres produisent des instabilités numériques. De telles instabilités ont aussi été constatées avec un schéma classique upwind.

Le problème est dû au stencil du WENO5 qui tend à favoriser les directions du maillage lors de changements de direction de la vitesse. Plus précisément, pour le schéma classique WENO5, en tout point \mathbf{x}_{ij} de la grille, l'approximation

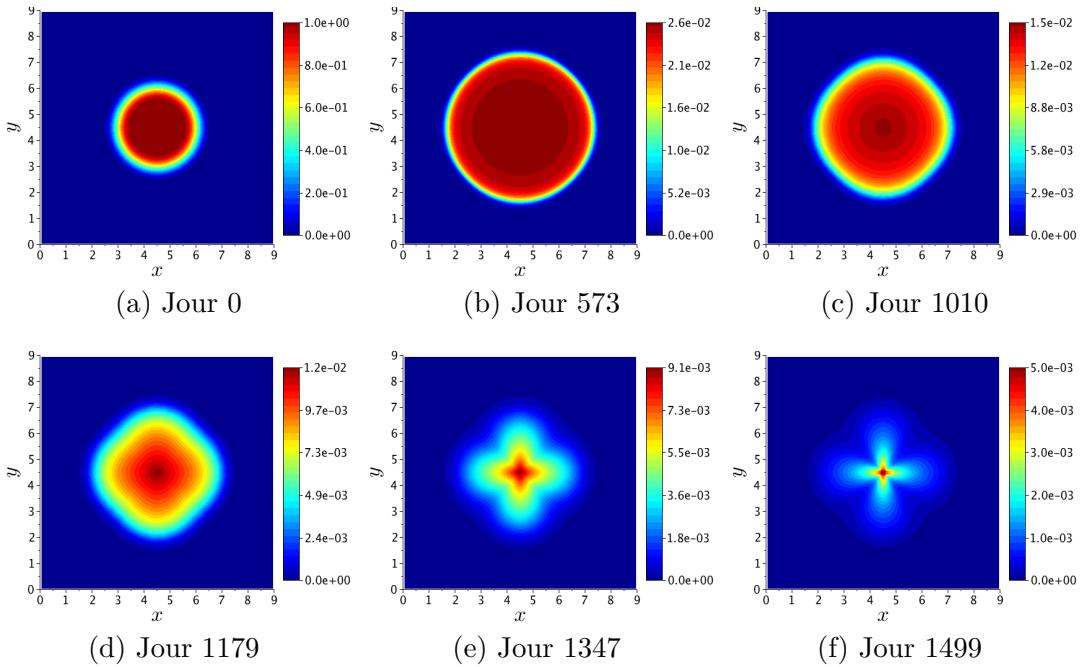


FIGURE 3.6 – Evolution de la densité P , solution numérique du modèle réduit (3.4) (vitesse donnée par l'équation (3.5)) avec un WENO5 standard – La forme en trèfle est également visible sur le modèle réduit.

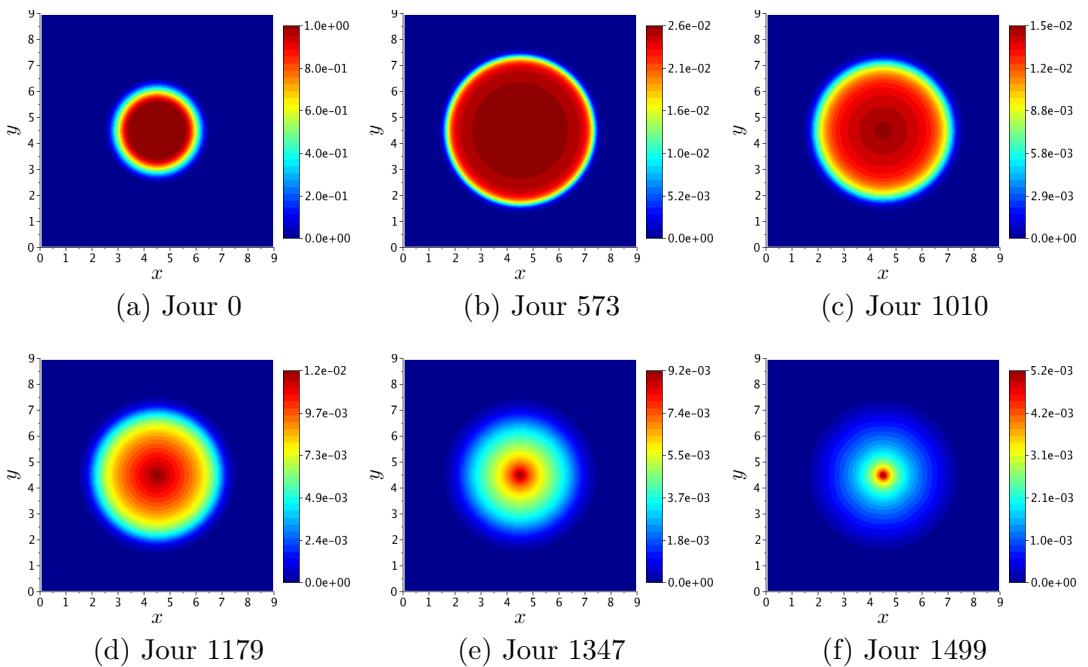


FIGURE 3.7 – Evolution de la densité P , solution numérique du modèle réduit (3.4) (vitesse donnée par l'équation (3.5)) avec le schéma twin-WENO5 ($\beta = 0.27$). – Comparée à la Figure 3.6, l'invariance par rotation est ici très nettement améliorée.

mation numérique \mathbf{W}_{ij}^{n+1} de l'équation (2.48) au temps t^{n+1} est donnée par

$$\begin{aligned}\mathbf{W}_{i,j}^{n+1} = \mathbf{W}_{i,j}^n + \Delta t & \left(v_{i,j}^{x,n} \mathcal{F} \left(\Delta x, (\mathbf{W}_{i+k,j}^n)_{k=-3,\dots,3} \right) \right. \\ & \left. + v_{i,j}^{y,n} \mathcal{F} \left(\Delta y, (\mathbf{W}_{i,j+k}^n)_{k=-3,\dots,3} \right) \right),\end{aligned}\quad (3.8)$$

où $v_{i,j}^{x,n}$ et $v_{i,j}^{y,n}$ sont définis par (2.45) et où \mathcal{F} est la fonction de flux WENO5 donnée par [21].

Pour éviter ces instabilités numériques, proposons un schéma de transport dont le stencil n'est pas uniquement réparti selon 2 directions. Nous introduisons un nouveau schéma, baptisé twin-WENO5, qui consiste en une combinaison d'un WENO5 avec son stencil standard avec un autre WENO5 dont le stencil est basé sur les directions diagonales. Cette technique aura l'avantage de conserver l'ordre de convergence élevé du WENO5, tout en améliorant considérablement son aptitude à préserver une invariance par rotation. Plus précisément, le second stencil de ce schéma est une rotation d'angle α du premier (*cf.* Figure 3.8), où α est défini en fonction des pas d'espaces de la grille, Δx et Δy , par

$$\alpha = \arctan(\Delta y / \Delta x) \in (0, \pi/2). \quad (3.9)$$

Nous introduisons les coefficients $(v_{i,j}^{r,n}, v_{i,j}^{\theta,n})$ et Δr définis par²

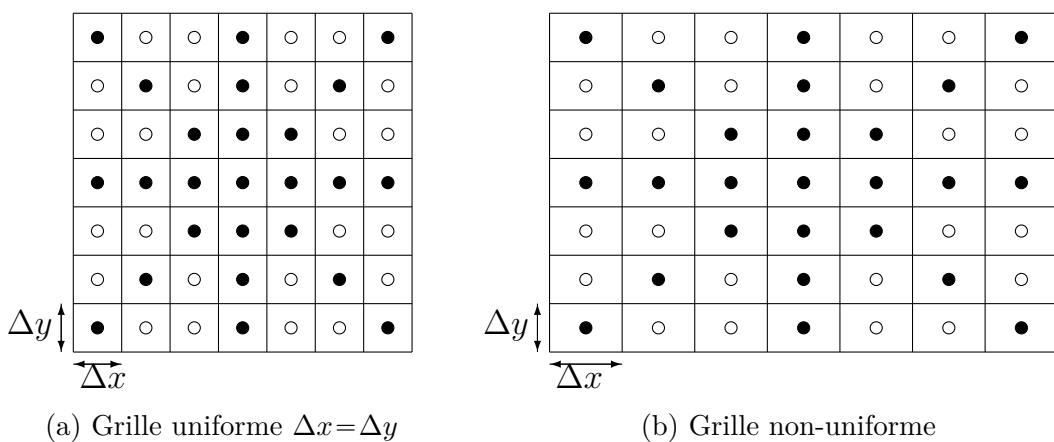


FIGURE 3.8 – Stencil du schéma twin-WENO5 pour une grille uniforme (à gauche) et une grille non-uniforme (à droite).

$$\begin{pmatrix} v_{i,j}^{r,n} \\ v_{i,j}^{\theta,n} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \alpha & \sin \alpha \\ -\sin \alpha & \cos \alpha \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_{i,j}^{x,n} \\ v_{i,j}^{y,n} \end{pmatrix}, \quad \Delta r = \sqrt{\Delta x^2 + \Delta y^2}, \quad (3.10)$$

et nous discrétisons l'équation (2.48) grâce à notre schéma twin-WENO5 :

$$\begin{aligned} \mathbf{W}_{i,j}^{n+1} = & \mathbf{W}_{i,j}^n + (1 - \beta) \Delta t \left(v_{i,j}^{x,n} \mathcal{F} \left(\Delta x, (\mathbf{W}_{i+k,j}^n)_{k=-3,\dots,3} \right) \right. \\ & + v_{i,j}^{y,n} \mathcal{F} \left(\Delta y, (\mathbf{W}_{i,j+k}^n)_{k=-3,\dots,3} \right) \left. \right) \\ & + \beta \Delta t \left(v_{i,j}^{r,n} \mathcal{F} \left(\Delta r, (\mathbf{W}_{i+k,j+k}^n)_{k=-3,\dots,3} \right) \right. \\ & \left. + v_{i,j}^{\theta,n} \mathcal{F} \left(\Delta r, (\mathbf{W}_{i-k,j+k}^n)_{k=-3,\dots,3} \right) \right), \end{aligned} \quad (3.11)$$

où $\beta \in [0, 1]$ est un paramètre numérique que nous devons choisir. En particulier pour $\beta = 0$, on retrouve le WENO5 standard.

Sur la Figure 3.7, on peut visualiser le bénéfice apporté par le twin-WENO5 sur le modèle réduit. Ici bien que le résultat final ne soit pas parfaitement circulaire (de l'ordre de quelques pourcents d'erreur), on peut voir que la conservation de l'invariance par rotation est très améliorée. Cette amélioration est également rendue sur le modèle complet comme nous pouvons le voir sur la Figure 3.9, comparée à la même simulation présentée Figure 3.1, réalisée avec un WENO5 standard.

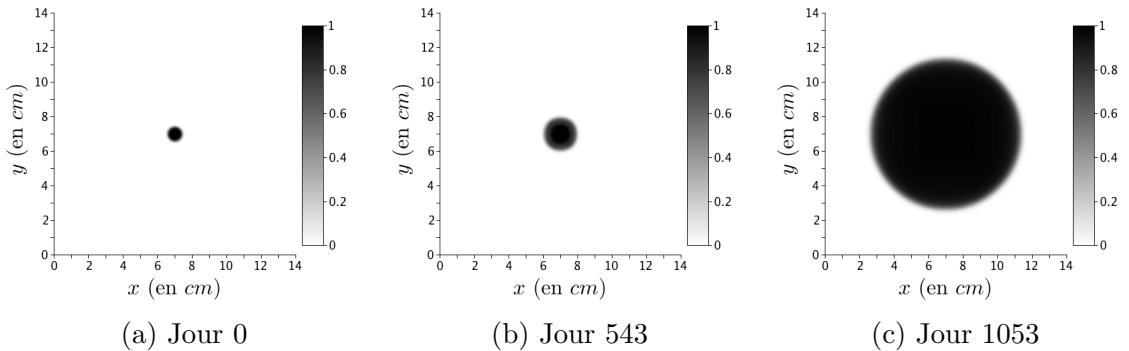


FIGURE 3.9 – Simulation numérique avec le schéma twin-WENO5 ($\beta = 0.26$). Comparée à la Figure 3.1, la conservation de l'invariance par rotation est très clairement améliorée.

2. Les coefficients $v_{i,j}^{r,n}$ et $v_{i,j}^{\theta,n}$ sont définis de sorte que

$\mathbf{v}_{i,j}^n = v_{i,j}^{x,n} \mathbf{e}_x + v_{i,j}^{y,n} \mathbf{e}_y = v_{i,j}^{r,n} \mathbf{e}_r + v_{i,j}^{\theta,n} \mathbf{e}_\theta$, avec $\mathbf{e}_r = \cos \alpha \mathbf{e}_x + \sin \alpha \mathbf{e}_y$, $\mathbf{e}_\theta = -\sin \alpha \mathbf{e}_x + \cos \alpha \mathbf{e}_y$.

Quelle est la valeur optimale pour le paramètre β ?

Avec $\beta = 1$, on obtient un trèfle orienté dans les directions diagonales. Avec $\beta = 0.5$ aussi. Le fait que Δr soit supérieur à Δx favorise certainement la direction diagonale au détriment des autres. Pour l'équation (3.4) munie de la vitesse (3.5), la valeur optimale de β est de 0.26 (résultat fourni par une méthode de descente sur le paramètre β , précis à la seconde décimale). Cependant cette valeur du paramètre β , bien que faisant nettement moins apparaître le trèfle, ne semble pas être optimale pour le problème complet.

Synthèse d'images scanners à partir de résultats de simulations numériques

MAINTENANT que nous avons un modèle EDP qui reproduit bien les aspects constatés en clinique, interrogeons-nous sur la manière de présenter ses résultats. La simulation numérique fournit l'évolution des densités $N(t, x)$, $P(t, x)$ et $S(t, x)$ (toutes comprises entre 0 et 1). Les données cliniques quant à elles fournissent des images en niveaux de gris. L'enjeu ici, consiste à traiter les résultats numériques de sorte à produire des images en niveaux de gris comparable à un scanner. Rappelons que le niveau de gris d'un scanner traduit l'absorption des tissus aux rayons X. D'un point de vue biologique, on ne peut pas relier à une population un niveau de gris car les populations ne sont pas isolées, et aucun moyen ne permet d'en déceler leur proportions dans chaque voxel du scanner. La lien entre densité de populations et absorption aux rayons X n'est donc pas connu. Ainsi le choix a été fait de créer une image scanner de synthèse, à partir de l'évolution des populations données par la simulation numérique, en considérant l'interpolation

$$\tau_N N + \tau_P P + \tau_S S, \quad (4.1)$$

où les paramètres τ_N , τ_P et τ_S sont les niveaux de gris que l'on associe aux populations N , P et S . N'ayant que peu d'indication sur la nature de ces paramètres, nous proposons ici de les optimiser de sorte à ce que les images de synthèse se rapprochent le plus possible des images scanners.

4.1 Présentation de l'approche

Pour un patient donné, on considère n instants auxquels on possède des images scanners (aux temps t_i , $i \in \{1, \dots, n\}$). Sur ces n images, on propose d'optimiser les coefficients (niveaux de gris) de l'interpolation $\tau_N N + \tau_P P + \tau_S S$ où N , P et S sont les populations définies dans le modèle présenté précédemment. Sur l'ensemble de ces images, on fait correspondre le niveau de gris

moyen des images numériques à celui des scanners, ce qui s'écrit :

$$\begin{aligned} & \frac{1}{\mathcal{A}(Z_1(t_i))} \left(\tau_N \int_{Z_1(t_i)} N(t_i, x) dx + \tau_P \int_{Z_1(t_i)} P(t_i, x) dx + \tau_S \int_{Z_1(t_i)} S(t_i, x) dx \right) \\ &= \frac{1}{\mathcal{A}(Z_2(t_i))} \int_{Z_2(t_i)} s(t_i, x, z_0) dx \quad i \in \{1, \dots, n\} \end{aligned} \quad (4.2)$$

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 .
- $Z_2(t_i)$ est la zone tumorale sur le scanner réalisé au temps t_i . Cette zone a été définie par contournage manuel à l'aide du logiciel OsiriX (*cf.* contournage des tumeurs en Annexe A pages 87 et 88).
- z_0 est la coupe que l'on choisit d'étudier dans les scanners. Cette coupe est approximativement la même au cours du temps de sorte à suivre l'évolution d'une même section du foie.
- $s(t_i, x, z_0)$ est la valeur du niveau de gris du pixel en position x sur la coupe z_0 du scanner effectué au temps t_i .

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

$$\begin{aligned} & \frac{1}{\mathcal{N}(Z_1(t_i))} \left(\tau_N \sum_{x \in Z_1(t_i)} N(t_i, x) + \tau_P \sum_{x \in Z_1(t_i)} P(t_i, x) + \tau_S \sum_{x \in Z_1(t_i)} S(t_i, x) \right) \\ &= \frac{1}{\mathcal{N}(Z_2(t_i))} \sum_{x \in Z_2(t_i)} s(t_i, x, z_0) \quad i \in \{1, \dots, n\} \end{aligned} \quad (4.3)$$

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

$$A\tau = B, \quad (4.4)$$

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 clôt le système, on le résout par la minimisation suivante :

$$\min_{\tau} J(\tau) \quad \text{avec} \quad J(\tau) = \frac{\|A\tau - B\|_{\ell^2}^2}{\|B\|_{\ell^2}^2} + \mathcal{P}(\tau), \quad (4.5)$$

où \mathcal{P} pénalise la fonction coût J lorsque l'une des composantes de τ est en dehors de l'intervalle $[0; 255]$. Une pénalisation en créneau sera considérée ici

$$\mathcal{P}(\tau) = 1e7 \times \mathbb{1}(\tau \notin [0; 255]^3). \quad (4.6)$$

Scanners choisis pour l'optimisation	Algorithme d'optimisation					
	SLSQP	GC	Nelder-Mead	BFGS		
τ_N, τ_P, τ_S Erreur	τ_N, τ_P, τ_S Erreur	τ_N, τ_P, τ_S Erreur	τ_N, τ_P, τ_S Erreur	τ_N, τ_P, τ_S Erreur		
[1, 2]	39.08, 145.73, 195.76 29.87, 148.26, 192.23	7.0e-07 1.2e-02	39.08, 145.73, 195.76 54.09, 151.32, 153.71	2.7e-11 1.2e-09	37.34, 145.08, 200.62 54.09, 151.32, 153.71	5.5e-09 2.6e-08
[1, 2, 3]	28.29, 147.54, 190.53	2.0e-02	61.29, 153.52, 136.77	4.0e-03	61.58, 153.57, 136.3	4.0e-03
[1, 2, 3, 4]	27.06, 146.73, 188.18	2.7e-02	56.18, 152.31, 146.43	5.2e-03	56.35, 152.32, 146.23	5.2e-03
[1, 2, 3, 4, 5]	30.72, 146.69, 192.06	1.0e-06	30.74, 145.7, 191.96	5.0e-03	35.66, 147.67, 183.96	2.2e-09
[1, 2, 3, 5]	28.36, 145.23, 188.1	2.5e-02	58.7, 152.23, 146.13	5.2e-11	58.7, 152.23, 146.13	2.4e-11
[1, 2, 5]	28.84, 146.19, 189.06	3.2e-02	56.1, 152.07, 148.06	3.9e-11	56.1, 152.07, 148.06	4.4e-08
[1, 2, 3, 5]	28.07, 147.06, 189.07	2.8e-02	56.73, 152.07, 147.85	1.2e-03	56.76, 152.08, 147.82	1.2e-03
[1, 2, 3, 7]	66.03, 154.63, 127.93	5.1e-03	65.99, 154.63, 127.97	5.1e-03	66.06, 154.62, 127.92	5.1e-03
[1, 2, 5, 7]	24.09, 158.07, 152.67	3.8e-02	65.54, 154.1, 131.69	1.3e-02	65.77, 154.09, 131.56	1.3e-02
[1, 2, 9]	66.95, 156.11, 117.68	3.6e-06	66.95, 156.11, 117.68	3.1e-11	66.95, 156.11, 117.68	5.7e-08
[1, 7, 11]	15.19, 153.63, 148.95	1.7e-03	28.18, 154.12, 143.44	1.4e-10	28.18, 154.12, 143.44	7.6e-09
[1, 9, 11]	28.31, 159.08, 120.72	8.7e-03	28.33, 159.08, 120.75	8.7e-03	255.0, 150.81, 101.75	8.5e-03
[1, 2, 7, 11]	24.8, 156.45, 147.25	3.2e-02	60.86, 155.38, 129.69	3.9e-03	60.92, 155.38, 129.66	3.9e-03
[1, 3, 5, 7]	21.73, 156.58, 156.48	3.8e-02	74.46, 154.4, 126.77	1.1e-02	74.78, 154.39, 126.57	1.1e-02
[1, 3, 7, 11]	21.61, 154.79, 152.72	3.4e-02	68.12, 155.64, 126.72	4.7e-03	68.24, 155.65, 126.65	4.7e-03
[1, 3, 9, 11]	34.7, 161.68, 121.59	3.5e-02	73.74, 157.46, 116.9	7.7e-03	73.84, 157.45, 116.89	7.7e-03
[2, 3]	26.59, 152.64, 191.17	1.1e-02	35.77, 163.3, 152.67	7.4e-11	42.91, 158.63, 153.07	3.4e-09
[2, 3, 4]	25.3, 150.49, 188.98	2.4e-02	39.24, 168.0, 135.44	4.9e-03	0.0, 193.74, 133.11	4.8e-03
[2, 3, 5]	24.95, 150.0, 186.75	3.3e-02	35.25, 165.75, 147.57	1.2e-03	0.0, 188.15, 147.14	8.3e-04
[2, 3, 4, 5]	24.39, 149.04, 186.18	3.0e-02	36.07, 165.1, 146.11	6.3e-03	255.0, 26.08, 149.25	4.6e-03
[2, 5, 7]	38.95, 171.19, 131.26	1.6e-02	38.8, 171.21, 131.36	1.6e-02	0.0, 196.02, 130.85	1.6e-02
[2, 3, 5, 7]	39.05, 171.6, 130.96	1.4e-02	38.88, 171.63, 131.06	1.4e-02	0.0, 196.35, 130.63	1.4e-02
[3, 5, 7]	21.44, 144.29, 173.47	6.1e-02	41.24, 175.3, 126.62	1.3e-02	255.0, 41.26, 127.12	1.3e-02
Moyenne :	31.02, 153.07, 164.99		50.43, 157.76, 140.8	72.05, 149.97, 139.84	50.49, 157.82, 140.72	

TABLE 4.1 – Tableau récapitulatif des optimisations pour les 3 niveaux de gris.

La numérotation des scanners (commençant à 0) est présentée sur la Figure A.2 page 87 de l'Annexe A.

4.2 Optimisation sur 3 paramètres

La résolution de l'équation (4.5) fournit le τ optimal. Il y a cependant plusieurs manières de calculer cet optimum. On peut faire varier :

- le nombre d'images considérées
- les moments considérés
- l'algorithme d'optimisation lui-même

Dans tous les cas, on ne considérera pas le premier scanner (numéro 0) car la condition initiale du modèle EDP (donnée par les équations (2.65) et (2.66) page 34) 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. On regardera des situations avec seulement 2 images (problème sous-déterminé) ou 3 images (problème fermé) ou plus (problème sur-déterminé).

Presenter les algo

En ce qui concerne les algorithmes d'optimisations utilisés, nous en choisissons quatre :

- SLSQP (Sequential Least SQuares Programming) : Méthodes des moindres carrés
- GC : Gradient Conjugué
- Neldear-Mead : Algorithme basé sur une méthode du Simplex.
- BFGS (Broyden, Fletcher, Goldfarb, and Shanno) : Méthode quasi newtonnienne basée également sur une approximation de la dérivée.

Ref : Piocher ref algo : <http://docs.scipy.org/doc/scipy-0.15.1/reference/generated/scipy.optimize.minimize.html>

Ces algorithmes seront initialisés avec les paramètres τ_N , τ_P et τ_S considérés dans la section 2.5 page 32. Lorsqu'ils sont nécessaires, les gradients (voire les hessiennes) sont approchées par les algorithmes eux-mêmes. Outre un vecteur de paramètre initial et la fonction coût à optimiser (4.5), aucune information supplémentaire n'est fournie à ces différents algorithmes.

La Table 4.1 synthétise une partie des résultats d'optimisation obtenus sur les différents tests qui ont été réalisés. On remarque que plus le nombre d'images considérées est grand, plus l'erreur à convergence a tendance à être 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.).

On peut de plus remarquer que selon les images et les algorithmes choisis les résultats sont assez variables. Les moyennes des optima trouvés selon l'algorithme sont présentées sur la dernière ligne de la Table 4.1. Seul l'algorithme SLSQP se démarque des autres qui ont :

- une valeur moyenne de τ_P supérieure à τ_S alors qu'on s'attendrait plutôt

à l'inverse. Des images ont été reconstituées avec des valeurs de τ_S aux alentours de 140 et 150 (on pourra consulter la Figure 4.1 pour se donner une idée de l'intensité de gris que cela représente). Il apparaît que la couleur du tissu sain n'est pas bonne : il est beaucoup trop foncé.

- pour environ un tiers des combinaisons, une valeur de τ_P proche de celle de τ_S , ce qui ne facilite pas du tout le contraste du tissu proliférant avec le tissu sain.

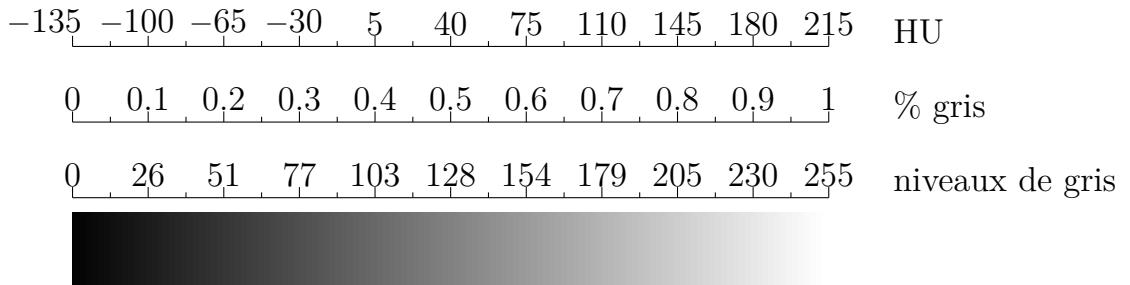


FIGURE 4.1 – Correspondance entre l'échelle de Hounsfield (tomodensitométrie en HU) et les niveaux de gris – Les bornes sont ici fixées à -135 HU et 215 HU.

L'algorithme Neldear-Mead semble le moins bon algorithme, au vu notamment des résultats fournis pour les combinaisons [1,9,11], [2,3,4,5] et [3,5,7] qui font apparaître une valeur de τ_N de 255, ce qui correspond à du blanc. Non seulement cette valeur est grande, mais en plus elle atteint la valeur limite autorisée. Notons que si l'on retire ces 3 valeurs de la moyenne présentée sur la dernière ligne du tableau, alors celle-ci s'approche des moyennes des algorithmes GC et BFGS.

Bien que paraissant le meilleur algorithme, l'optimisation réalisée par la méthode SLSQP sur 3 paramètres n'est pas acceptable. Elle présente les mêmes défauts : le niveau de gris moyen du tissu proliférant est trop proche encore de celui du tissu sain et l'intensité de gris τ_S du tissu sain semble sous-estimée.

Pour expliquer l'erreur commise sur τ_S , on pourrait penser à une large variabilité permise sur ce paramètre due à la présence très minoritaire de tissu sain dans la tumeur. Ainsi τ_S serait très peu influent dans le calcul de l'erreur (4.5). Cependant après avoir examiné de plus près les valeurs des intégrales de l'équation (4.2) (*i.e.* les coefficients de la matrice A), il y a toujours au moins 10% de cellules saines. La plupart du temps, elles sont réparties sur le pourtour de la tumeur, dans la zone de transition sur laquelle il y a un mélange de tissu sain et de tissu tumoral. Ceci écarte donc l'hypothèse avancée. On pourrait alors avancer des variations dans les données (bruit

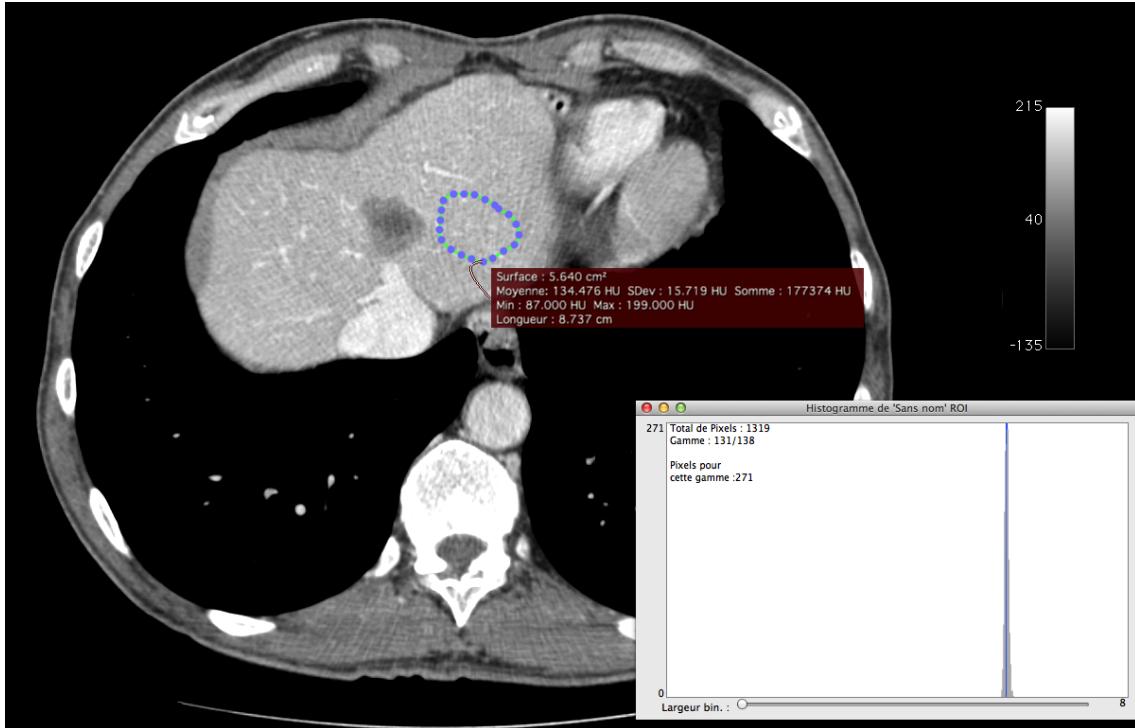


FIGURE 4.2 – Contourage d'une zone saine réalisé à l'aide du logiciel OsiriX – Moyenne de la valeur des pixels dans ce périmètre : 134.5 HU (avec une échelle HU de -135 à 215).

dans les images, erreur sur le contourage, variation du temps d'acquisition du scanner qui impacte les niveaux de gris, ...) pour justifier cela, mais les impacts sont difficiles à mesurer. Il n'en reste pas moins que le niveau de gris τ_S est mal estimé, et ce quel que soit l'algorithme d'optimisation utilisé.

4.3 Optimisation sur 2 paramètres, τ_S fixé

Pour essayer de palier aux problèmes rencontrés dans la section précédente, nous allons fixer τ_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 de tissu sain dans OsiriX (*cf.* Figure 4.2). La moyenne de ce contourage est de 134.5 HU. Le niveau de gris étant échelonné linéairement entre -135 et 215, on peut ainsi faire correspondre cette quantité en HU à un niveau de gris compris entre 0 et 255 (*cf.* Figure 4.1). Ainsi, selon l'échelle considérée ici, 134.5 HU est équivalent à un gris de 77% soit un gris de niveau 197.

Scanners choisis pour l'optimisation	Algorithmes d'optimisation			
	SLSQP τ_N, τ_P	GC τ_N, τ_P	Nelder-Mead τ_N, τ_P	BFGS τ_N, τ_P
[1, 2]	38.64, 145.56 Err : 8.0e-07	38.64, 145.56 Err : 2.7e-11	38.64, 145.56 Err : 8.6e-08	38.64, 145.56 Err : 3.4e-11
[1, 2, 3]	33.65, 145.78 Err : 1.3e-02	33.6, 145.8 Err : 1.3e-02	33.63, 145.79 Err : 1.3e-02	33.67, 145.78 Err : 1.3e-02
[1, 2, 3, 4]	27.62, 145.69 Err : 3.2e-02	26.63, 146.05 Err : 3.2e-02	26.53, 146.08 Err : 3.2e-02	26.51, 146.08 Err : 3.2e-02
[1, 2, 3, 4, 5]	25.93, 144.01 Err : 5.1e-02	19.97, 146.34 Err : 4.9e-02	19.82, 146.4 Err : 4.9e-02	19.77, 146.42 Err : 4.9e-02
[1, 3]	27.72, 146.09 Err : 5.5e-07	27.42, 146.12 Err : 5.3e-04	27.72, 146.09 Err : 1.9e-08	27.72, 146.09 Err : 2.3e-11
[1, 3, 5]	27.55, 142.69 Err : 5.0e-02	12.47, 146.8 Err : 4.2e-02	12.35, 146.84 Err : 4.2e-02	12.34, 146.84 Err : 4.2e-02
[1, 2, 5]	28.23, 144.23 Err : 5.6e-02	20.87, 146.33 Err : 5.4e-02	20.71, 146.38 Err : 5.4e-02	20.68, 146.39 Err : 5.4e-02
[1, 2, 3, 5]	27.26, 144.83 Err : 5.0e-02	23.32, 146.22 Err : 5.0e-02	23.17, 146.27 Err : 5.0e-02	23.16, 146.27 Err : 5.0e-02
[1, 2, 3, 7]	25.65, 141.8 Err : 1.3e-01	11.26, 146.64 Err : 1.3e-01	10.86, 146.77 Err : 1.3e-01	10.78, 146.81 Err : 1.3e-01
[1, 2, 9]	28.58, 134.69 Err : 2.9e-01	34.13, 133.49 Err : 2.9e-01	35.21, 133.25 Err : 2.9e-01	35.33, 133.23 Err : 2.9e-01
[1, 3, 9, 11]	29.62, 133.93 Err : 2.5e-01	19.26, 135.52 Err : 2.5e-01	17.99, 135.72 Err : 2.5e-01	17.55, 135.83 Err : 2.5e-01
Moyenne :	29.13, 142.66	24.32, 144.08	24.24, 144.1	24.19, 144.12

TABLE 4.2 – Tableau récapitulatif des optimisations réalisées sur 2 niveaux de gris, τ_S fixé à 197, avec un créneau comme pénalisation de l'intervalle – cas favorables

Ainsi nous résolvons toujours l'équation (4.4), mais ici avec

$$A_{i,\dots,\tau} = \frac{1}{\mathcal{N}(Z_1(t_i))} \left(\tau_N \sum_{x \in Z_1(t_i)} N(t_i, x) + \tau_P \sum_{x \in Z_1(t_i)} P(t_i, x) \right), \quad (4.7)$$

$$B_i = \frac{1}{\mathcal{N}(Z_2(t_i))} \sum_{x \in Z_2(t_i)} s(t_i, x, z_0) - \frac{\bar{\tau}_S}{\mathcal{N}(Z_1(t_i))} \sum_{x \in Z_1(t_i)} S(t_i, x),$$

avec $i \in \{1, \dots, n\}$, où $A_{i,\dots}$ désigne la i -ième ligne de la matrice A et où $\bar{\tau}_S$ est fixé à 197.

Les premiers essais ont été réalisés avec la même fonction coût (4.5) et avec la même pénalisation (4.6) que pour l'optimisation sur 3 paramètres. L'ensemble des résultats d'optimisation de τ_N et de τ_P avec τ_S fixé à 197 est fourni dans les Tables 4.2 et 4.3.

La Table 4.2 présente les cas correctement convergés. Ici les niveaux de gris moyens fournis sont conformes aux attentes dans le sens où l'on a $\tau_N < \tau_P < \tau_S$. Une nouvelle fois, l'algorithme basé sur la méthode des moindres carrés se démarque des 3 autres qui fournissent des optima très similaires. Contrairement

Scanners choisis pour l'optimisation	Algorithme d'optimisation			
	SLSQP τ_N, τ_P	GC τ_N, τ_P	Nelder-Mead τ_N, τ_P	BFGS τ_N, τ_P
[2, 3]	25.49, 150.89 Err : 1.9e-02	31.85, 146.9 Err : 1.9e-02	255.0, 6.31 Err : 1.4e-02	226.63, 22.8 Err : 1.6e-02
[2, 3, 4]	23.64, 147.84 Err : 4.4e-02	32.94, 142.01 Err : 4.3e-02	255.0, 2.76 Err : 3.6e-02	220.28, 27.1 Err : 4.0e-02
[2, 3, 5]	22.75, 146.5 Err : 6.9e-02	27.06, 143.79 Err : 6.9e-02	255.0, 0.39 Err : 6.6e-02	223.15, 18.18 Err : 6.7e-02
[2, 3, 4, 5]	21.9, 145.05 Err : 6.5e-02	27.6, 141.48 Err : 6.5e-02	253.36, 0.0 Err : 6.0e-02	222.72, 21.59 Err : 6.3e-02
[2, 5, 7]	15.96, 135.58 Err : 2.0e-01	24.3, 130.33 Err : 2.0e-01	231.68, 0.0 Err : 2.0e-01	219.66, 12.28 Err : 2.0e-01
[1, 7, 11]	0.0, 139.22 Err : 1.1e-01	0.3, 139.4 Err : 1.1e-01	0.0, 139.65 Err : 1.0e-01	0.11, 131.97 Err : 1.2e-01
[1, 9, 11]	31.17, 131.88 Err : 2.7e-01	-0.01, 134.01 Err : 3.3e+02	0.0, 134.11 Err : 2.6e-01	2.14, 140.56 Err : 2.7e-01
[1, 2, 7, 11]	28.41, 138.98 Err : 1.3e-01	6.75, 143.27 Err : 1.2e-01	6.3, 143.36 Err : 1.2e-01	6.13, 143.4 Err : 1.2e-01
[1, 3, 7, 11]	27.94, 137.75 Err : 1.2e-01	0.03, 142.99 Err : 1.1e-01	0.0, 143.06 Err : 1.1e-01	0.09, 145.57 Err : 1.1e-01
[3, 5, 7]	13.92, 132.24 Err : 1.9e-01	14.03, 132.18 Err : 1.9e-01	225.52, 0.0 Err : 1.9e-01	13.91, 132.23 Err : 1.9e-01
[1, 3, 5, 7]	23.41, 137.16 Err : 1.4e-01	-0.04, 144.54 Err : 1.4e+04	0.0, 144.78 Err : 1.2e-01	1.2, 148.93 Err : 1.3e-01
[2, 3, 5, 7]	18.39, 139.46 Err : 1.7e-01	23.89, 136.02 Err : 1.7e-01	240.58, 0.0 Err : 1.7e-01	216.95, 18.63 Err : 1.7e-01
[1, 2, 5, 7]	24.17, 138.77 Err : 1.4e-01	-0.03, 146.6 Err : 9.2e+03	0.0, 146.65 Err : 1.3e-01	0.01, 144.07 Err : 1.3e-01

TABLE 4.3 – Tableau récapitulatif des optimisations réalisées sur 2 niveaux de gris, τ_S fixé à 197, avec un créneau comme pénalisation de l'intervalle – cas défavorables.

aux résultats fournis par l'optimisation sur 3 paramètres, les variations sur les optima sont beaucoup moins importantes en fonction des images choisies.

Cependant dans certaines configurations, présentées dans la Table 4.3, les algorithmes tendent vers un jeu de paramètres optimal qui s'approche du bord 0 ou du bord 255, voire qui est négatif (*i.e.* non convergence de l'algorithme d'optimisation). Même en écartant les configurations qui tendent vers le bord 0, il reste encore quelques combinaisons qui paraissent très pathologiques avec $\tau_N \gg \tau_S$ ce qui est aberrant. Notons que l'algorithme basé sur la méthode des moindres carrés semble moins touché par ce problème. Ces erreurs pourraient être dues notamment au fait que la pénalisation choisie (4.6) présente une discontinuité. Les algorithmes de descente fonctionnant sur une approximation du gradient peuvent ainsi être perturbés par cette discontinuité aux abords des bornes autorisées. Dans l'annexe C page 101, l'enquête menée sur les fonctions de pénalisation est présentée. Des pénalisations plus régulières ont été testées (parabole tronquée et parabole tronquée régularisée) mais n'améliorent que très peu le résultat final. Ceci nous amène à penser que

Scanners choisis pour l'optimisation	Conditionnement matrice 3x3	Scanners choisis pour l'optimisation	Conditionnement matrice 2x2
[2, 3, 4]	1.5e+07	[2, 3]	1.2e+05
[2, 3, 5]	2.8e+05	[1, 2]	1.6e+01
[2, 5, 7]	3.1e+06	[1, 3]	1.8e+01
[1, 7, 11]	1.8e+03		
[1, 9, 11]	1.6e+07		
[3, 5, 7]	4.7e+06		
[1, 2, 3]	6.7e+02		
[1, 3, 5]	1.5e+02		
[1, 2, 5]	6.9e+01		
[1, 2, 9]	2.2e+01		

TABLE 4.4 – Conditionnement (rapport de la plus grande valeur propre sur la plus petite) des systèmes considérés lors de la synthèse d'images scanners. – Partie supérieure des tableaux : mauvais conditionnement / Partie inférieure : conditionnement acceptable.

ce n'est donc pas la régularité de la pénalisation qui est à mettre en cause mais les données elles-mêmes. Certaines combinaisons d'images fourniraient donc de mauvais résultats.

Pour une combinaison de 2 ou 3 images, on s'attend à ce que l'optimum soit la solution exacte du système linéaire, et ce indépendamment de l'algorithme choisi. Dans la mesure où ce n'est pas le cas, nous devons nous interroger sur le conditionnement des systèmes que l'on résout. S'ils ne sont pas bien conditionnés, alors une petite perturbation des données entraîne un très grand écart sur la solution du système. Bien que nous ne résolvions pas directement le système, mais que nous effectuions une minimisation, ces problèmes de sensibilité aux données n'ont aucune raison de ne pas se reporter. La Table 4.4 présente les conditionnements (rapport de la plus grande valeur propre sur la plus petite) associés aux différentes combinaisons d'images que nous avons examinées. Pour les cas ayant bien convergé (partie inférieure des tableaux), le conditionnement reste raisonnable (excepté peut-être pour le cas [1,2,3]). Maintenant, si on examine les cas ayant mal convergé, on constate des conditionnements très élevés (dans la partie supérieure des tableaux, les conditionnements dépassent 10^3). Le conditionnement semble donc expliquer la plupart des configurations non convergentes avec 2 ou 3 images. Pour les configurations où l'on considère un plus grand nombres d'images, si un sous-ensemble d'images fournit une configuration instable, alors il y a de fortes chances que l'image (ou les 2 images) supplémentaire(s) ne parvienne(nt) pas à contrebalancer cette instabilité. On pourra donner comme exemple la configuration [2,5,7] pour laquelle l'ajout de l'image n°1 ne fournit pas d'amélioration (*cf.* résultats de la configuration [1,2,5,7]) ou bien la configuration [1,3,5,7] qui n'améliore pas la configuration [3,5,7] ou encore la configuration [1,3,7,11].

qui n'améliore pas non plus la configuration [1,7,11].

Pour les configurations contenant l'image n°11, on peut aussi avancer que le modèle EDP n'est pas proche de la réalité en terme de volume tumoral (*cf.* Figure 2.1g, page 16). Bien qu'ici les niveaux de gris soit moyennés, il y a certainement des erreurs qui se reportent sur nos systèmes.

4.4 Conclusion

L'algorithme basé sur la méthode des moindres carrés semble plus robuste que les autres méthodes examinées. Malgré tout, il peut également fournir des résultats biaisés dans le cas de systèmes mal conditionnés. Il est donc important d'examiner le conditionnement – ou du moins le conditionnement des sous-systèmes carrés – pour donner de la crédibilité (ou non) aux optima fournis.

Dans les cas bien conditionnés, les optima fournis sont relativement proches les uns des autres même en faisant varier la méthode d'optimisation ou bien les images considérées comme en atteste la Table 4.2. Dans la suite de ce manuscrit, on fixera alors les niveaux de gris $\tau_N = 25$, $\tau_P = 143$ et $\tau_S = 197$.

Critère quantifiant l'hétérogénéité

DANS ce chapitre, nous allons construire un critère permettant de quantifier l'hétérogénéité d'une tumeur. A chaque image, on construira l'histogramme des niveaux de gris associés aux tumeurs. Dans un premier temps, ce traitement sera effectué sur les images cliniques. Les histogrammes associés à ces scanners (que l'on appellera par abus de langage « histogrammes cliniques ») seront ensuite étudiés. Plusieurs quantités seront examinées afin de construire un quantificateur de l'hétérogénéité. Dans un second temps, nous appliquerons ce même traitement aux images produites par la simulation numérique du modèle EDP présenté précédemment. Les histogrammes des images de synthèse produites numériquement (que l'on appellera aussi par abus de langage « histogrammes numériques ») seront présentés et comparés aux histogrammes cliniques. De même, le quantificateur de l'hétérogénéité que l'on aura construit sera appliqué aux histogrammes numériques. Nous pourrons ainsi voir à quel point le modèle EDP est capable de reproduire les aspects homogènes et hétérogènes des tumeurs que l'on considère.

Le code de calcul développé pour traiter cette partie fait intervenir plusieurs langages de programmation. Sa structure est présenté dans l'Annexe D.

5.1 Construction des histogrammes de niveaux de gris.

Dans cette section, il s'agit, à partir d'une image donnée en niveaux de gris et d'un contour donné, de reconstruire l'histogramme des niveaux de gris des pixels présents à l'intérieur du contour. Une telle zone est communément appelée ROI (de l'anglais : Region Of Interest). Dans la suite, pour une image donnée, on notera $p(\mathbf{x})$ la valeur du pixel (comprise entre 0 et 255) situé en position \mathbf{x} . Ainsi les données de l'histogramme sont représentées par la liste

(ensemble avec valeurs multiples autorisées) :

$$X := \{ p(\mathbf{x}) \mid \mathbf{x} \in \text{ROI} \}, \quad (5.1)$$

et l'histogramme lui-même, que l'on normalise, est donné par la fonction :

$$H(x) = \frac{\#X_x}{\#X}, \quad \forall x \in \{0, 1, 2, \dots, 255\} \quad (5.2)$$

où x désigne un niveau de gris et X_x désigne la partition de la liste X qui ne contient que les éléments x (le symbole $\#$ désignant le cardinal).

5.1.1 Histogrammes cliniques

Les données dont nous disposons (*cf.* Annexe A) sont celles produites par le scanner (*cf.* Section 1.4 pour la description de la procédure d'acquisition d'images médicales). Beaucoup plus riches qu'un agglomérat de pixels, ces données (méta-images) au format DICOM, nécessitent l'utilisation d'un outil adapté pour les visualiser. OsiriX est ainsi utilisé pour :

- Choisir une coupe pertinente sur chaque scanner et l'exporter (également au format DICOM) de sorte à avoir ensuite des données 2D à traiter.
- Contourer manuellement la métastase. OsiriX dispose d'un outil crayon adapté à ce type de manipulation. Le contourage réalisé définit alors une ROI, que l'on peut également exporter (au format .xml).

Pour traiter ces 2 fichiers, un code C++ (*cf.* Annexe D), s'appuyant sur la librairie ITK qui traite entre autre le format DICOM a été développé. Il permet de :

- Construire l'histogramme des niveaux de gris en parcourant l'ensemble des pixels du scanner contenus uniquement dans la ROI. A titre indicatif, l'ensemble des histogrammes cliniques de Patient A et de Patient B sont présentés en annexe sur les Figures A.4 et A.5.
- Produire des images sur lesquelles le contour est visible. L'ensemble des contourages effectués pour Patient A et pour Patient B sont présentés respectivement Figure A.2 et A.3.

Remarquons que, comme montré sur la figure 4.2, le logiciel OsiriX, permet de visualiser directement l'histogramme des niveaux de gris d'une ROI. Cependant, il n'y a aucune possibilité d'exporter ces histogrammes... De plus, on souhaite appliquer autant que possible un traitement similaire aux images cliniques et aux images numériques, images numériques qui ne peuvent être traitées avec OsiriX. Le développement d'un code de calcul pour réaliser ceci était donc nécessaire.

5.1.2 Histogrammes numériques

Les fichiers de sorties de nos simulations numériques stockent la densité de chaque population de notre modèle EDP, en chacune des mailles du qua-

drillage que nous avons choisi. A partir de ceux-ci, en utilisant la reconstruction d’images scanners détaillée au chapitre précédent, on peut fournir une image de synthèse en niveaux de gris. Il reste donc à définir un contour, pour pouvoir en obtenir les histogrammes numériques en appliquant le même processus que sur les images cliniques. On définit le contour par seuillage sur le tissu sain : si la proportion de tissu sain est inférieure à un pourcentage donné, alors on considérera que l’on est à l’intérieur de la tumeur, sinon on est à l’extérieur. Nous avons donc également dans ce cas, une image en niveaux de gris et une ROI. Le code C++ pour la partie clinique peut être réutilisé et produira ainsi les histogrammes numériques.

5.1.3 Traitements appliqués aux histogrammes : description par un modèle de mélange gaussien

Le but de ce chapitre est de mettre en exergue l’aspect hétérogène de certaines tumeurs. Sur les scanners faisant apparaître une hétérogénéité, on voit clairement deux composantes distinctes de niveaux gris qui se dégagent au sein de la tumeur (*cf.* par exemple Figure A.1a page 86). Nous avons donc choisi de décrire chacun des histogrammes (que l’on a au préalable normalisés) à l’aide d’une somme de deux gaussiennes :

$$g(x) = g_1(x) + g_2(x) \quad \text{avec} \quad g_i(x) = h_i \exp\left(\frac{-1}{2}\left(\frac{x - c_i}{\sigma_i}\right)^2\right), \quad (5.3)$$

où :

- $x \in \{0, 1, \dots, 255\}$ représente les niveaux de gris,
- c_i est le centre de la gaussienne g_i (*i.e.* intensité moyenne des niveaux de gris de la composante),
- σ_i est l’écart-type de la composante g_i ,
- h_i est la hauteur de la composante g_i . Les hauteurs sont données par :

$$h_i := \frac{w_i}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} \quad i = 1; 2, \quad (5.4)$$

où w_i est le poids associé à chacune des composantes, choisi de telle sorte que :

$$w_1 + w_2 = 1. \quad (5.5)$$

Pour alléger les notations, lorsqu’on aura besoin d’écrire g en fonction de ses paramètres sans nécessité de distinction sur la nature de ceux-ci, on écrira $g(x, \theta)$ avec $\theta = (c_1, c_2, \sigma_1, \sigma_2, w)$ (Il n’y a que 5 paramètres, puisque lorsque w_1 est fixé à la valeur w , w_2 est alors donné par $1 - w$).

L’optimisation des 5 paramètres est réalisée grâce à une librairie Python nommée Scikit-learn, qui contient un module dédié aux modèles mélanges gaussiens. Ce module procède d’abord à un partitionnement des données par

la méthode des K-moyennes afin d'estimer les centres des composantes. Le jeu de paramètres résultant est ensuite donné comme point de départ à une méthode de descente aléatoire qui cherche à maximiser la log-vraisemblance. Par algorithme de descente aléatoire, on entend qu' étant donné un jeu de paramètres courants, on réalise les étapes suivantes :

- 1) Un nouveau jeu de paramètres est choisi dans un certain périmètre (plus ou moins grand) autour du jeu de paramètres courants.
- 2) La log-vraisemblance de ce nouvel ensemble de paramètres est calculée. Si elle est meilleure que celle du jeu de paramètres courants, alors ce nouveau jeu de paramètres devient le jeu courant. Sinon le jeu de paramètres courants reste celui qu'il était.
- 3) On recommence à 1). On boucle ainsi jusqu'à ce qu'une précision donnée soit atteinte ou que nous ayons atteint le nombre maximum d'itérations voulues.

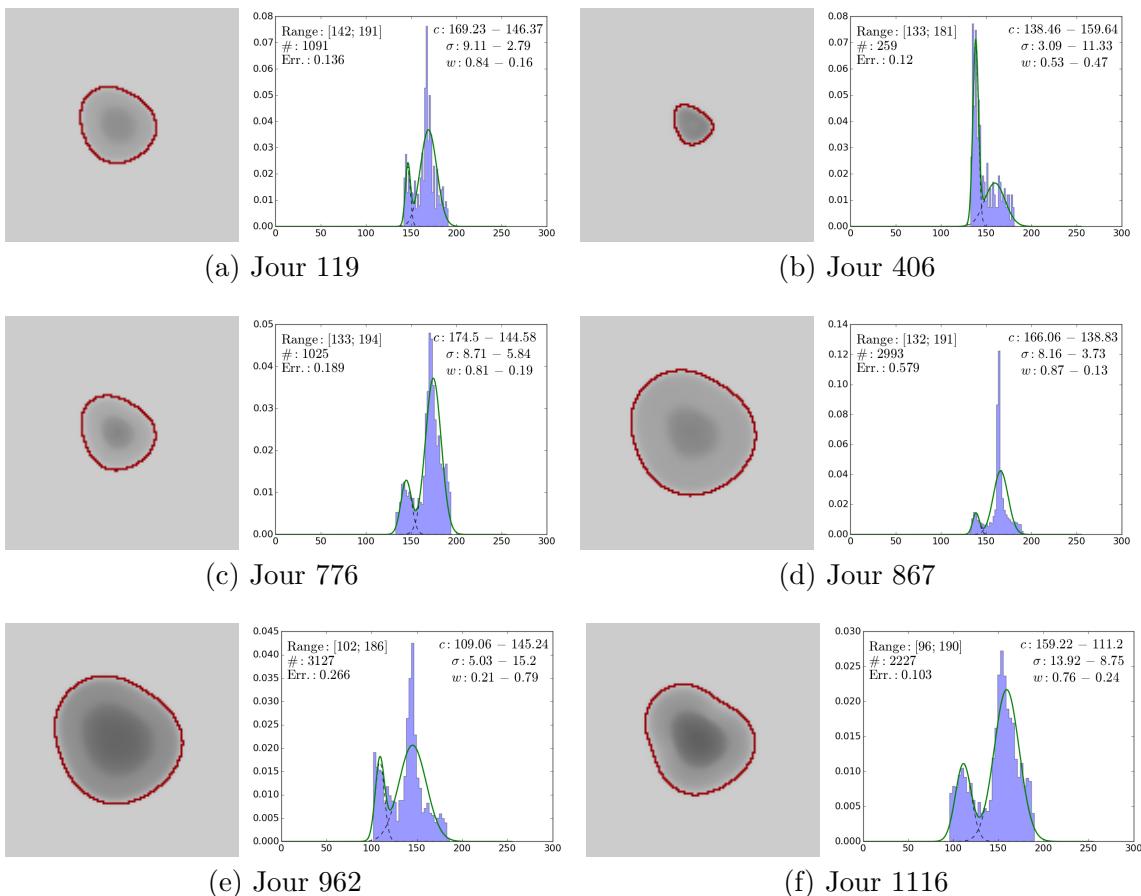


FIGURE 5.1 – Histogrammes numériques de Patient A. – La zone considérée comme tumorale est ici entourée sur les images scanners de synthèse.

: Nombre d'éléments dans l'histogramme ; Err. : erreur L^2 entre l'histogramme et le modèle bi-gaussien)

La vraisemblance, dont on maximise le logarithme selon θ , est quant à elle donnée par :

$$\mathcal{L}(X, \theta) = \prod_{x \in X} g(x, \theta). \quad (5.6)$$

Pour tout θ , l'intégrale de g vaut 1 (puisque l'intégrale de g_i vaut w_i). Ainsi la vraisemblance est le produit des probabilités que chacun des éléments de X appartienne à la distribution de paramètre θ .

Cet algorithme de mélanges de gaussiennes nous fournit alors la meilleure (au sens de la log-vraisemblance) combinaison de gaussiennes qui permet de décrire l'histogramme des niveaux de gris. Ainsi, à chaque image correspond un mélange bi-gaussien totalement identifié. L'ensemble des fits bi-gaussiens, pour les images cliniques, est présenté sur les Figures A.4 et A.5 de l'Annexe A. La Figure 5.1 donne quant à elle un aperçu des histogrammes numériques en fonction du contourage identifié par seuillage. Voyons à présent, comment nous pouvons exploiter ceci pour quantifier une hétérogénéité.

5.2 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. 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

Comment visuellement bien apprécier l'hétérogénéité ? Pour correctement classifier les images dans les 5 catégories que nous venons de dresser, il est nécessaire de savoir précisément ce que l'on entend : à quoi correspond une hétérogénéité de 0 % ? de 100 % ? Une hétérogénéité nulle (*i.e.* homogénéité parfaite) correspond à un aplat d'une seule et unique couleur. À l'opposé, étant données 2 couleurs bien distinctes, on dira que l'hétérogénéité est maximale, si ces 2 couleurs occupent chacune la moitié de la zone considérée. Une hétérogénéité intermédiaire pourra être un cas où :

- soit les 2 couleurs sont relativement proches,
- soit l'une des deux couleurs occupe un faible espace comparé à celui occupé par l'autre couleur,
- soit un mélange des deux raisons précédentes.

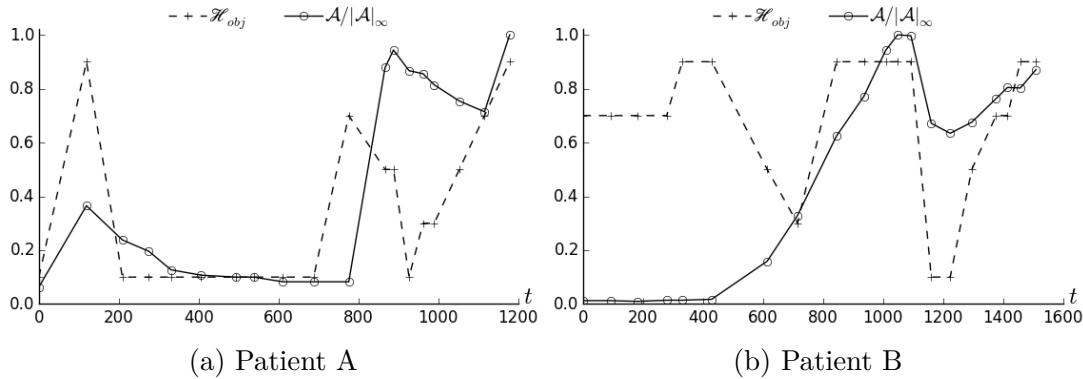


FIGURE 5.2 – Fonction objectif de l’hétérogénéité (\mathcal{H}_{obj}) – L’évolution de l’aire tumorale \mathcal{A} est ici rappelée à titre de comparaison.

En se conformant à ces règles, l’appréciation visuelle¹ des images cliniques nous donne les fonctions objectifs \mathcal{H}_{obj} (*cf.* Figure 5.2) pour chacun des patients que notre quantificateur de l’hétérogénéité se devra de reproduire.

Notons que Patient A est encore ici un cas très représentatif de ce que l’on cherche à étudier *i.e.* qui montre bien la corrélation entre hétérogénéité et rechute imminente. En effet, ici l’hétérogénéité croît avant même que le volume tumoral ne réaugmente, signe de la reprise d’activité cellulaire sur le pourtour de la métastase. Le cœur reste nécrosé et donc l’hétérogénéité est accrue. Lorsque le volume tumoral finit par augmenter, le tissu proliférant a, en grande partie (si le centre de la tumeur est suffisamment vascularisé), recolonisé 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 nécrosé.

Les courbes de Patient B soulignent également cette corrélation entre hétérogénéité et rechute mais de manière un peu plus subtile. Au jour 400 (*cf.* Figure 5.2b), un gain d’hétérogénéité est constaté. La recroissance de l’aire tumorale arrive peu après. Ensuite, entre le jour 400 et 900, bien que la tumeur croît de manière quasi constante, l’hétérogénéité varie. On distingue une première phase (entre jour 400 et 700) durant laquelle l’hétérogénéité diminue fortement : ceci traduit la recolonisation du centre nécrosé par le pourtour proliférant. Dans la seconde phase (entre le jour 700 et 900), l’hétérogénéité

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’erreurs pour chaque valeur.

réaugmente : la tumeur a atteint une certaine taille limite, taille au-delà de laquelle la vascularisation ne peut plus irriguer le cœur de la tumeur. Ainsi de la nécrose réapparaît au centre, ce qui engendre un accroissement de l'hétérogénéité. En ce qui concerne la rechute au traitement multi-cibles (administré à partir du jour 1049 et ayant des effets cytotoxique et antiangiogénique), au jour 1300, médicalement la variation de volume par rapport au scanner précédent est beaucoup trop faible pour considérer ceci comme une rechute. L'hétérogénéité a, quant à elle, déjà réaugmenté et traduit ici encore la rechute qui s'avère avoir déjà commencé.

Cette analyse motive donc encore un peu plus le besoin d'établir un critère capable de quantifier l'hétérogénéité. Bien que nous ayons 2 patients à notre disposition, je m'efforcerai 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 le ou les construire. L'idéal serait bien sûr d'avoir à notre disposition une plus large cohorte de patients.

5.3 Construction et analyse de critères divers

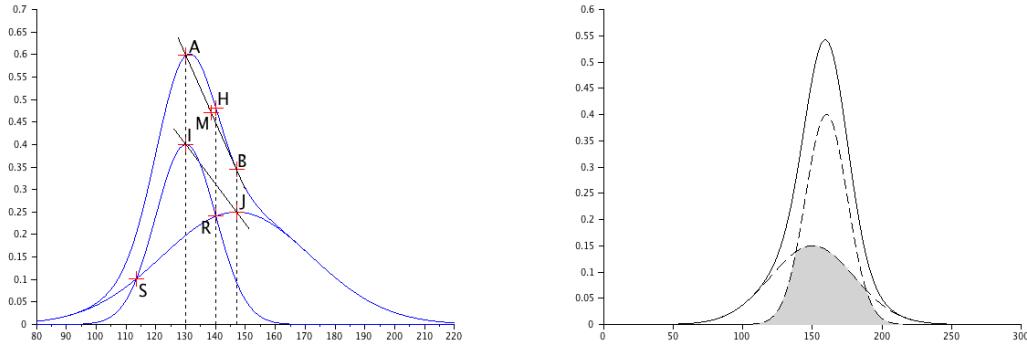
On considère désormais l'approximation en un mélange de deux gaussiennes des histogrammes de niveaux de gris provenant de nos images. Dans cette section, on notera \mathcal{H} le critère d'hétérogénéité que l'on recherche. La définition faite de l'hétérogénéité dans la section précédente, nous invite à prendre en compte non pas les positions des gaussiennes, mais plutôt leur écart. Plus les gaussiennes sont similaires, et plus on tend vers un cas homogène. Partant de cette observation, des premiers critères naïfs ont été testés. Ces critères étaient basés sur des quantités simples : l'écart entre les centres des deux composantes (Δc) notamment et/ou l'écart de leur poids (Δw) et/ou encore l'écart de leur hauteur (Δh). Bien que ces quantités ne se soient pas révélées être de bonnes traductrices de l'hétérogénéité, elles m'ont permises d'aborder les questions suivantes : Comment parvenir à un critère \mathcal{H} allant de 0 à 1 ? Comment bien normaliser les quantités intervenant dans le calcul de \mathcal{H} ? Dans les cas où la normalisation des paramètres ne suffit pas à garantir l'appartenance de \mathcal{H} à l'intervalle [0; 1], quelle saturation employer ?

D'autres critères ont alors ensuite été essayés, basés sur :

- la pente définie par le sommet des 2 composantes gaussiennes
- ou la valeur de certains angles caractéristiques (en se servant de la position des points caractéristiques des deux composantes, *cf.* Figure 5.3a)
- ou encore l'aire commune aux deux composantes (*cf.* Figure 5.3b)

Beaucoup de difficultés ont été rencontrées pour construire un bon critère. Selon les choix réalisés, on peut rapidement tomber dans le cas où \mathcal{H} est

- soit quasiment constant avec une variation ne dépassant pas les 10 ou 15% autour de la valeur moyenne



(a) Position relative de points caractéristiques (b) Aire commune aux deux gaussiennes
d'un mélange de deux gaussiennes

FIGURE 5.3 – Caractérisation de la proximité des deux composantes gaussiennes

- soit très chaotique, avec des variations que l'on ne pourrait pas justifier. Dans les cas où les variations sont acceptables (ni trop faibles, ni chaotiques), faut-il encore que \mathcal{H} recolle à la fonction objectif *i.e.* qu'elle reproduise bien, au moins de manière qualitative, les différentes phases hétérogènes et homogènes constatées sur les scanners.

5.4 Critère retenu

L'idée de ce dernier critère m'est venue en repartant du critère basé sur la pente décrite entre le sommet des gaussiennes. Sur la Figure 5.4 sont présentées deux configurations très différentes, mais fournissant la même pente. Pourtant la Figure 5.4a est très clairement représentative d'une image hétérogène alors que la Figure 5.4b serait plutôt représentative de quelque chose 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 Δc doit avoir plus de poids que Δh dans le calcul du critère \mathcal{H} . Ainsi regardons le critère suivant :

$$\mathcal{H} = \mathcal{S}(3\mathcal{H}) \quad \text{où} \quad \mathcal{H} = \left| \frac{(\Delta c/256)^2}{\Delta h} \right|, \quad (5.7)$$

et où \mathcal{S} est une fonction de saturation définie par :

$$\mathcal{S} : x \mapsto \frac{x}{1+x} \quad (5.8)$$

Le facteur 3 dans la saturation a été considéré car sans celui-ci, le critère avait des difficultés à s'approcher de la valeur 1. Ce facteur n'a pas été

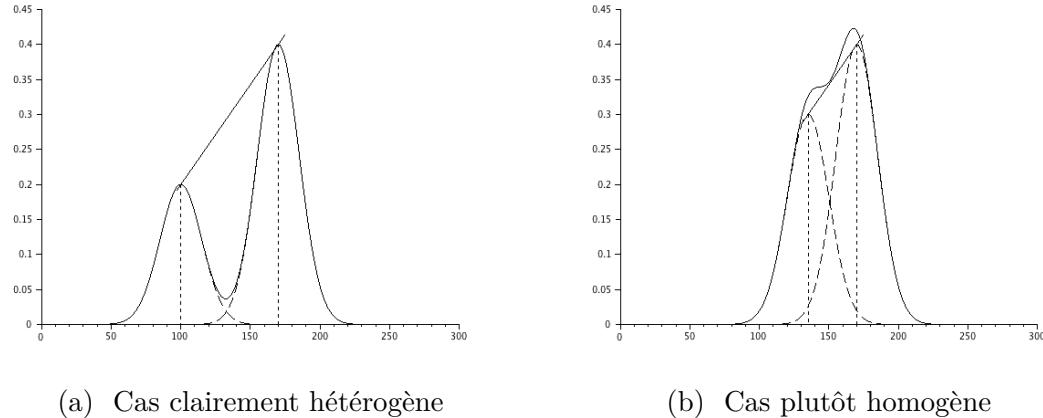


FIGURE 5.4 – Deux configurations très différentes mais fournissant la même pente entre les gaussiennes.

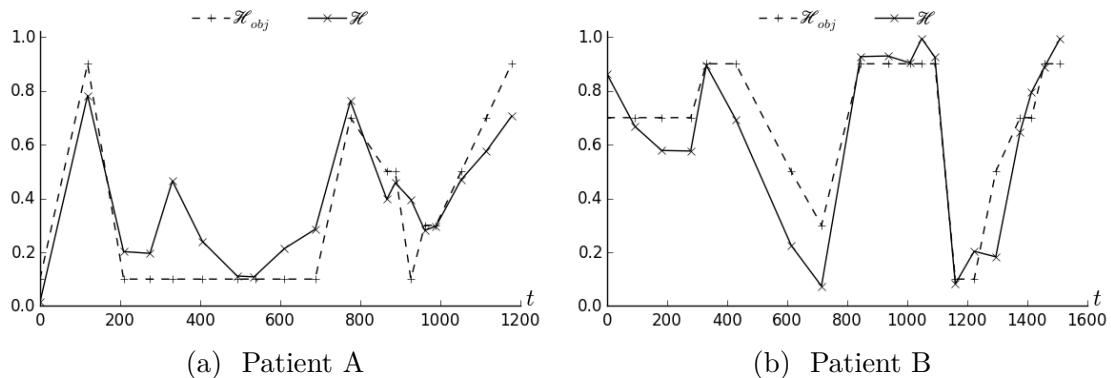


FIGURE 5.5 – Hétérogénéité clinique fournie par le critère \mathcal{H}_2 dans lequel Δc joue un rôle prépondérant.

choisi au hasard. Si l'on regarde de plus près les histogrammes cliniques de Patient A, on peut remarquer qu'ils sont grossièrement tous compris dans l'intervalle [75; 220]. La longueur de cet intervalle est de 145, et non 256. Ainsi au lieu de diviser Δc par 256, on peut le normaliser en le divisant par 145. On remarque alors :

$$\left(\frac{\Delta c}{145}\right)^2 \approx \left(\frac{\Delta c}{256/\sqrt{3}}\right)^2 = 3 \left(\frac{\Delta c}{256}\right)^2. \quad (5.9)$$

Examinons à présent les résultats fournis par ce critère.

L'hétérogénéité clinique, pour Patient A, fournie par le critère \mathcal{H} est présentée sur la Figure 5.5a. Ici, le critère reproduit bien les pics d'hétérogénéité (jour 119 et jour 776). La regain d'hétérogénéité final, qui démarre avant la rechute au second traitement (jour 1100), et qui se poursuit pendant la rechute, est également bien capturé. Les phases homogènes sont également

relativement bien reproduites. L'évaluation visuelle qui amenait à considérer l'hétérogénéité constante du jour 209 au jour 688 est ainsi précisée par le critère. Manifestement le jour 331 est donc légèrement plus hétérogène. Enfin la forte homogénéisation causée par le second traitement est également bien traduite. Nous avons donc trouvé un critère qui semble quantifier de manière acceptable l'hétérogénéité clinique de Patient A. Cela dit ce critère a été construit dans ce but. Afin de le valider, regardons ce qu'il en est sur notre second patient : Patient B.

L'hétérogénéité clinique, pour Patient B, fournie par le critère \mathcal{H} est présentée sur la Figure 5.5b. Ici aussi, la retranscription est aussi tout à fait acceptable. Les phases où il y a regain d'hétérogénéité sont toutes correctement décrites. Au tout début (jusqu'au jour 279) la métastase est très petite. Il est donc difficile d'apprécier visuellement l'hétérogénéité. De plus, le quantificateur sera aussi plus sensible aux erreurs dues au contourage. La tendance réelle à une baisse de l'hétérogénéité est tout à fait plausible. D'autant plus que c'est le comportement attendu lorsqu'on traite de manière efficace : l'ensemble de la métastase tend à se nécroser, et donc le tout s'homogénéise. L'homogénéisation lors du second traitement est également très bien capturée (autour du jour 1200). Les pics d'hétérogénéité (du jour 800 à 1100 puis remontée finale) sont aussi bien traduits. Bien qu'étant plus larges, les histogrammes cliniques de Patient B n'occupent pas l'ensemble de l'intervalle [0; 256]. Si l'on se restreint à l'intervalle [75; 220], ce qui est en dehors reste très marginal et la multiplication par 3 se justifie également ici.

5.5 L'hétérogénéité sur les simulations numériques

Maintenant que nous avons un critère qui décrit correctement l'hétérogénéité clinique (d'une métastase à partir de l'imagerie médicale), testons le sur nos simulations numériques. En ce qui concerne cet aspect, les images de synthèse (dont le procédé est détaillé dans le Chapitre 4) résultants des simulations numériques dépendent de 3 paramètres : τ_N , τ_P et τ_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 niveaux 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 examinera notamment ce qui est produit avec les niveaux de gris optimaux du chapitre précédent.

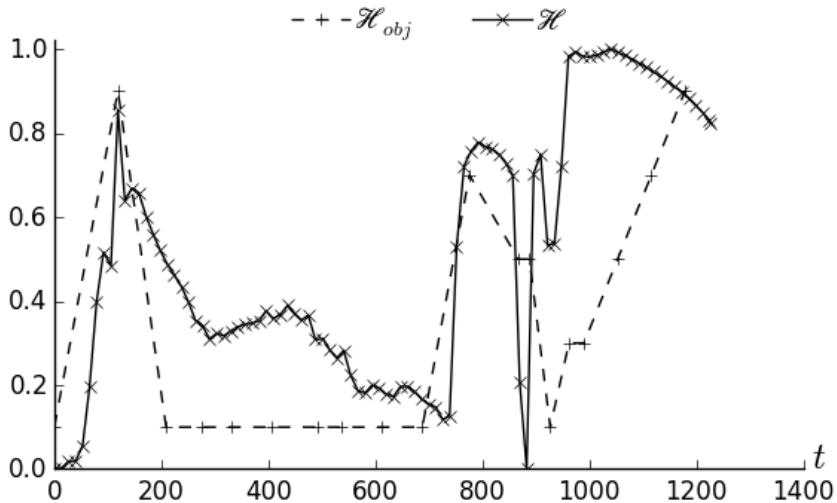


FIGURE 5.6 – Hétérogénéité numérique pour Patient A – $\tau_N = 38$, $\tau_P = 166$ et $\tau_S = 204$. La fonction objectif \mathcal{H}_{obj} de l'hétérogénéité clinique est rappelée ici à titre de comparaison.

5.5.1 Patient A

L'hétérogénéité numérique de Patient A est présentée sur la Figure 5.6. La fonction objectif pour l'hétérogénéité clinique est ici rappelée 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 du jour 200 au jour 700.
- Saut important de l'hétérogénéité qui grandit, autour du jour 800, juste avant la recroissance de l'aire tumorale.

En ce qui concerne la partie avec sunitinib, au début de l'administration du traitement (jour 888) l'hétérogénéité décroît. Cependant :

- La recroissance de l'hétérogénéité numérique a lieu un peu tôt par rapport à celle constatée cliniquement et est assez abrupte.
- 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 5.7 tend à dire que c'est plutôt le modèle EDP qui est responsable puisque l'image scanner reconstruite à partir de la simulation numérique est plus hétérogène jour 1120 qu'au jour 1227. En effet, le contraste (écart d'intensité) entre les deux masses dominantes (pourtour et intérieur de la tumeur) est beaucoup plus important jour 1120 que jour 1227. De plus le rapport du volume de ces dominantes est

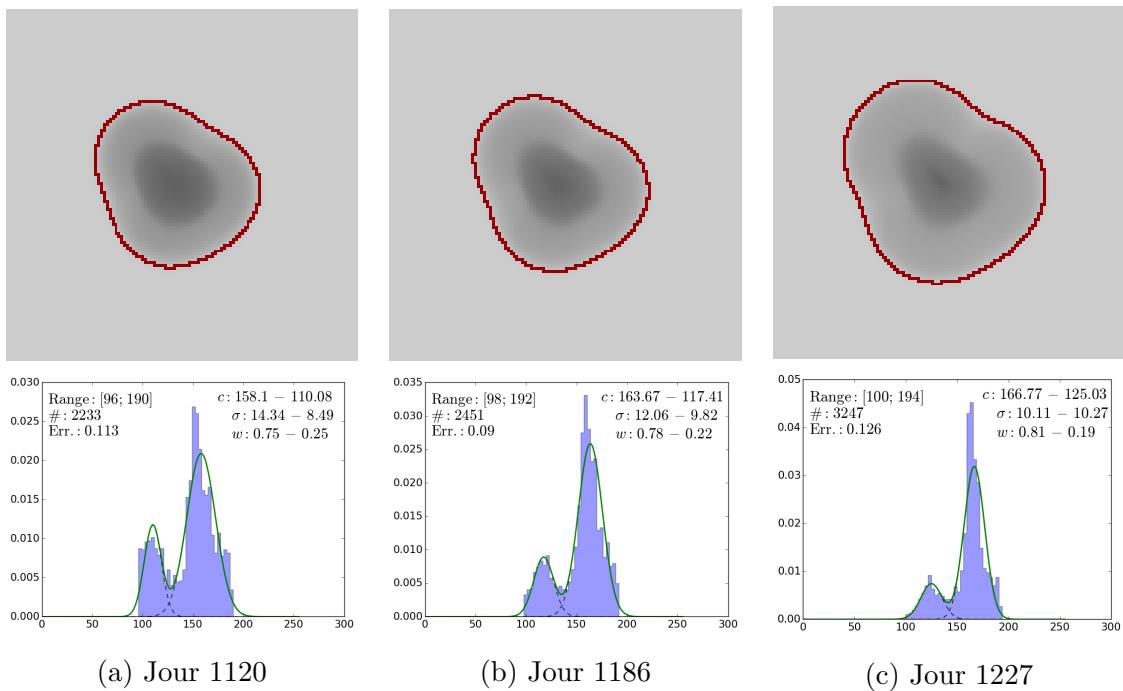


FIGURE 5.7 – Evolution de l'hétérogénéité numérique de Patient A du jour 1120 au jour 1227.

beaucoup plus proche de 1 au jour 1120 qu'au jour 1227 (si le ratio est égal à 1 alors les 2 nuances de gris occupent chacune un volume égal). Ces impressions visuelles sont confirmées par les histogrammes également présentés sur la Figure 5.7. Tout ceci renforce donc l'idée que l'image numérique du jour 1120 est plus hétérogène que celle du jour 1227 et notre critère le traduit bien. Le modèle EDP semblerait donc bien retranscrire globalement les différentes phases hétérogènes/homogènes au moins durant le premier traitement. Après le jour 950, l'hétérogénéité numérique ne semble plus correctement décrire l'hétérogénéité clinique. Ceci n'est guère surprenant. En effet, un grand nombre d'itérations est effectué dans le calcul numérique pour parvenir au temps final. Les erreurs se cumulant au fil des itérations, il n'est donc pas étonnant qu'à un moment donné l'hétérogénéité numérique ne recolle pas complètement à l'hétérogénéité clinique.

De plus les images numériques sont dépendantes du choix des niveaux de gris τ_N , τ_P et τ_S . Ce choix pourrait aussi être une source d'écart entre l'hétérogénéité clinique et l'hétérogénéité numérique.

5.5.2 Robustesse du critère

Examinons ici l'influence du choix de la paramétrisation de la reconstruction d'images scanners sur la quantification de l'hétérogénéité. Cette paramétrisation consiste à choisir les trois niveaux de gris τ_N , τ_P et τ_S . La principale

conséquence d'un changement de ces niveaux de gris est la dilatation de l'histogramme numérique résultant. Les variations de l'hétérogénéité ne sont donc que peu dépendantes de ces paramètres. L'amplitude des variations pourra éventuellement être impactée mais le sens (et c'est cela qui nous intéresse) lui ne sera pas changé. Ceci est corroboré par les tests numériques, dont les résultats sont présentés sur la Figure 5.8. En effet, on remarque ici que toutes les courbes sont comparables. Comme différence, on pourra relever tout de même que plus τ_N est écarté de τ_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 Δc qui intervient dans le calcul de notre critère de l'hétérogénéité numérique.

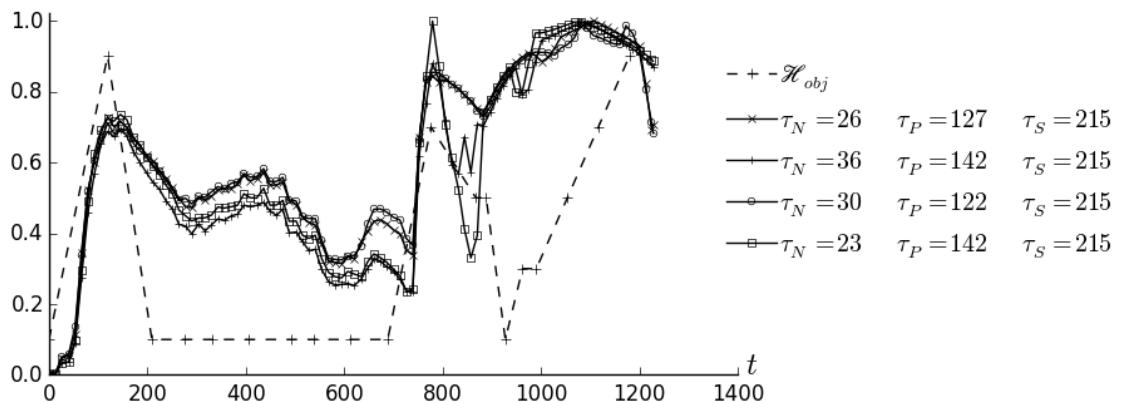


FIGURE 5.8 – Influence du choix des niveaux de gris τ_N , τ_P et τ_S sur l'hétérogénéité numérique donnée par \mathcal{H} (cf. équation (5.7)). – La fonction objectif \mathcal{H}_{obj} de l'hétérogénéité clinique est rappelée ici à titre de comparaison.

5.5.3 Patient B

L'hétérogénéité numérique de Patient B est présentée sur la Figure 5.9. Comme on peut le voir sur ce cas, l'hétérogénéité numérique n'est pas comparable à l'hétérogénéité clinique. Il y a en fait assez peu de chance pour qu'il y ait recollement de ces deux courbes. En effet, le premier scanner de Patient B est très hétérogène, alors que notre condition initiale dans le modèle numérique est complètement homogène. Il faudrait prendre une condition initiale plus en relation avec l'image médicale, *a minima* une condition initiale qui

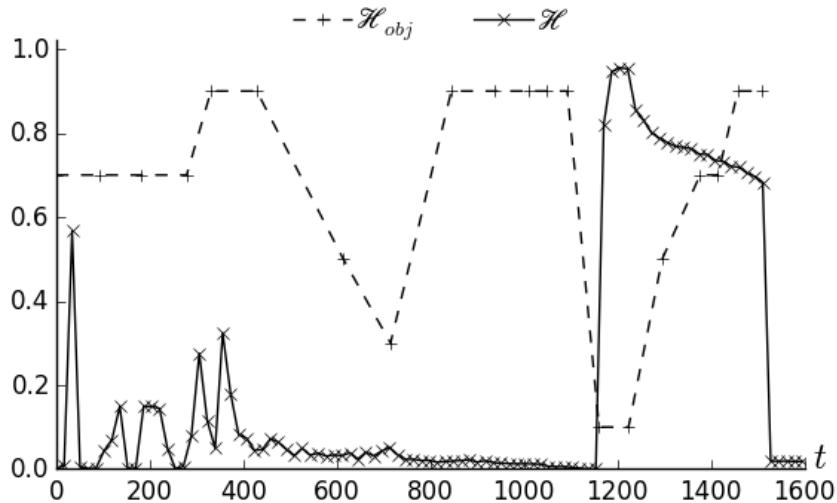


FIGURE 5.9 – Hétérogénéité numérique pour Patient B – $\tau_N = 25$, $\tau_P = 143$ et $\tau_S = 197$. La fonction objectif \mathcal{H}_{obj} de l'hétérogénéité clinique est rappelée ici à titre de comparaison. La simulation numérique ne reproduit ici pas du tout l'hétérogénéité clinique.

présenterait le même niveau d'hétérogénéité pour pouvoir poursuivre l'étude avec ce patient.

Malgré cela, on notera que le critère semble tout de même bien décrire l'hétérogénéité numérique. En effet, comme le montrent les images numériques présentées dans la Figure A.7 de l'annexe A (page 92), la simulation produit une tumeur quasi homogène jusqu'au jour 1100, puis une apparition brutale d'hétérogénéité entre les jours 1100 et 1200 et enfin une baisse progressive de l'hétérogénéité après le jour 1200. Le quantificateur de l'hétérogénéité \mathcal{H} traduit donc bien cela. Nous parvenons ici une nouvelle fois aux limites du modèle EDP, dont le choix de la condition initiale semble prépondérant.

Conclusion

DANS ce manuscrit nous avons fourni un modèle, basé sur des EDPs, dont les paramètres sont propres à chaque patient. Il décrit le comportement global de métastases hépatiques de GISTs durant les différentes étapes de son évolution. Nous avons présenté les méthodes numériques utilisées pour résoudre le système d'EDPs et nous avons introduit un nouveau type de schéma WENO5, appelé twin-WENO5, pour faire face à une instabilité numérique. Notons que cette instabilité a été mise en évidence sur des cas de simulations particuliers auxquels nous sommes confrontés : une modélisation de croissance tumorale sur du long terme avec deux types de traitements différents et induisant de forts rétrécissements de l'aire tumorale.

Le modèle a été numériquement comparé avec les observations cliniques concernant Patient A, qui a été traité successivement à l'imatinib puis au sunitinib. Comme présenté sur la Figure 2.1g, notre modèle fournit des résultats qui sont qualitativement et quantitativement en accord avec les données cliniques. En particulier, notre modèle est capable de décrire non seulement l'évolution de la taille de la lésion, mais aussi sa structure, comme l'illustrent les Figures 2.1 et 2.2. Il est intéressant de noter que nos simulations numériques font apparaître une couronne de cellules proliférantes sur le pourtour de la tumeur juste avant la rechute. Ceci semble corroboré dans les scanners par l'augmentation de l'hétérogénéité tumorale, au sens des niveaux de gris, avant la rechute. Plus la métastase est hétérogène, plus la rechute est imminente. Ce résultat souligne le fait que le critère RECIST n'est pas suffisant pour évaluer l'efficacité d'un traitement.

Nous avons également touché du doigt avec notre modèle, le fait qu'il existe une dose minimale de traitement pour qu'il y ait un effet. A l'inverse, trop traiter, n'améliore pas la survie globale du patient (survie sans aggravation) comme le montre la Figure 2.6. Notre modèle conforte donc l'hypothèse qu'il

existe une dose optimale de traitement. Cependant il ne peut pas être utilisé pour déterminer cet optimum car il n'est pas prédictif. En effet, comme expliqué par la Figure 2.8b-c-d, des comportements très différents à long terme peuvent être obtenus avec le même comportement durant les 400 premiers jours (on peut trouver différents jeux de paramètres qui donnent le même comportement initial). Il n'est pas possible de déterminer par exemple la quantité de cellules résistantes à un instant donné à partir de l'imagerie. De même pour la densité du système vasculaire environnant. Ceci signifie que des données plus précises, comme de l'imagerie fonctionnelle (TEP-scan ou IRM), ou encore éventuellement des biopsies, sont nécessaires pour une meilleure analyse de la structure interne de la métastase. Ce nouveau type de données pourrait ainsi enrichir le présent modèle.

Une étape supplémentaire a ensuite été franchie dans la présentation des résultats de simulations numériques. Afin de les visualiser de manière similaire aux données, une reconstruction d'images scanners de synthèse est adoptée. Bien qu'elle se résume à une interpolation, sa paramétrisation ne fut pas sans problème. Plusieurs cas de figures mal conditionnés ont été exhibés. Une fois ces cas identifiés et écartés, les paramètres de la synthèse d'images scanners ont finalement été optimisés et ont permis la génération d'images en niveaux de gris à partir des résultats de la simulation numérique.

Un critère quantifiant l'hétérogénéité a également été construit à partir de l'analyse de l'intensité des niveaux de gris des pixels contenus dans les images. Robuste, il permet d'attribuer un pourcentage d'hétérogénéité à une tumeur présente sur une image quelconque, qu'elle soit médicale ou qu'elle provienne de la simulation numérique. Il permet ainsi de quantifier ce qui restait jusqu'alors à l'appréciation personnelle de celui qui regarde les images. Pour Patient A, ce critère met en avant la proximité de l'évolution de l'hétérogénéité clinique avec celle constatée sur les simulations numériques. Cependant, pour Patient B, ce quantificateur de l'hétérogénéité démontre les limites du modèle EDP : l'hétérogénéité n'est ici pas bien décrite. La sensibilité du modèle vis-à-vis de la condition initiale semble donc importante. Le fait que celle-ci soit choisie homogène, alors que la donnée ne l'est pas biaise donc l'ensemble de la simulation numérique. Pour palier à cela, il faudrait alors être capable de créer des conditions initiales qui soient cliniquement consistantes et en accord avec l'imagerie. Et le problème est bien là... Admettons que l'on considère une condition initiale avec de la nécrose à un endroit donné. Il se pose d'abord le problème de savoir quelle quantité en mettre puisque celle-ci n'est pas déterminable à partir des scanners. Ensuite une telle configuration signifie que l'endroit nécrosé en question n'est pas suffisamment vascularisé. On ne peut donc pas considérer une vascularisation initiale constante dans ce cas. Comment la choisir alors ?

Les perspectives sont donc multiples. Pour construire la condition initiale de manière cohérente, deux pistes sont à explorer. La première consiste à récupérer des données d'imagerie fonctionnelle (IRM ou TEP-scan), ce qui permettrait d'avoir de l'information sur la vascularisation. La seconde piste est d'étudier le modèle adjoint, pour mieux cerner l'impact du choix de la condition initiale et en améliorer la construction. Notons que cette étude pourrait également corriger le caractère non prédictif du modèle.

Dans le cas de figure où l'on aurait des données sur une large cohorte de patients, des paramètres statistiques pourraient venir enrichir le présent modèle par le biais notamment de machine learning.

Enfin, un nouveau modèle dans lequel l'hétérogénéité serait une variable à part entière pourrait également être construit et pourrait éventuellement permettre de réduire le nombre d'inconnues sur lesquelles nous n'avons pas de données.

La modélisation de résistances aux traitements anticancéreux est une nécessité. Les travaux présentés ici constituent un premier pas non négligeable en ce sens. De tels travaux doivent être poursuivis de sorte à ce que la modélisation mathématique apporte à terme un gain clinique, que ce soit par le biais d'aide au diagnostic grâce à de nouveaux critères ou par le biais d'outils de pronostics.

Annexes



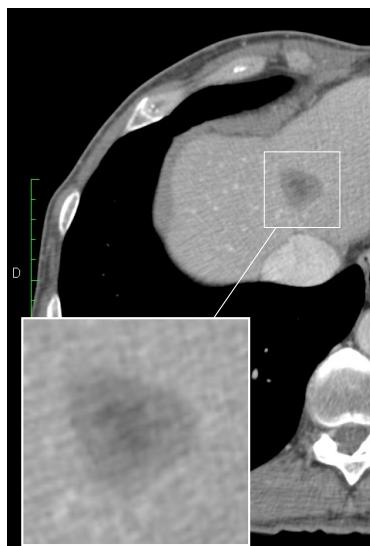
Tableaux et graphiques complémentaires

A.1 Ensemble des données

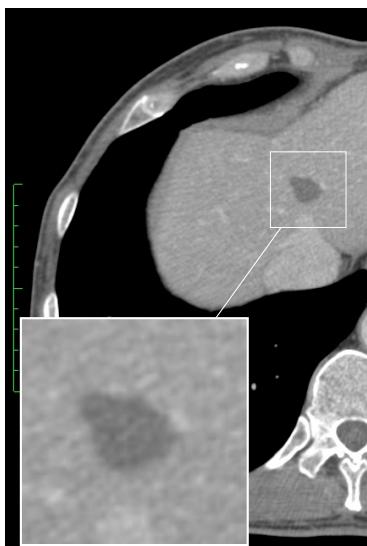
L'ensemble des données utilisé pour réaliser ces travaux est présenté dans cette section. L'ensemble des scanners des 2 patients, Patient A et Patient B, est présenté ici. On présentera ensuite l'ensemble des histogrammes des niveaux de gris, correspondant à la zone tumorale contournée manuellement sur les scanners.

A.1.1 Scanners de Patient A

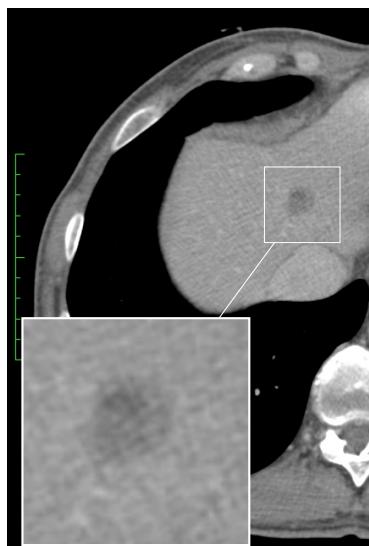
Patient A est traité avec de l'imatinib du jour 119 au jour 867, jour où la rechute est constatée. Le sunitinib est ensuite administré, et là aussi le traitement est efficace avant une rechute débutant au jour 1116. Sur la figure ci-dessous, on peut visualiser l'ensemble des scanners réalisés sur ce patient.



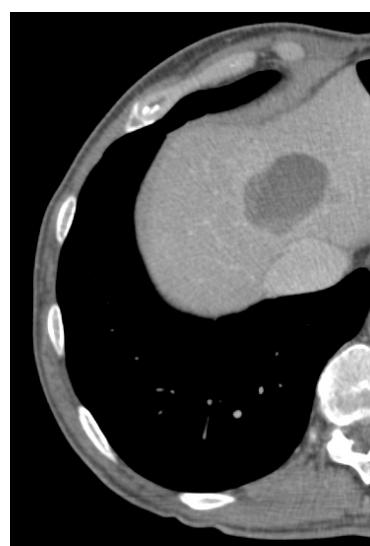
(a) 16 sept. 2008 – Jour 119



(b) 30 juin 2009 – Jour 406



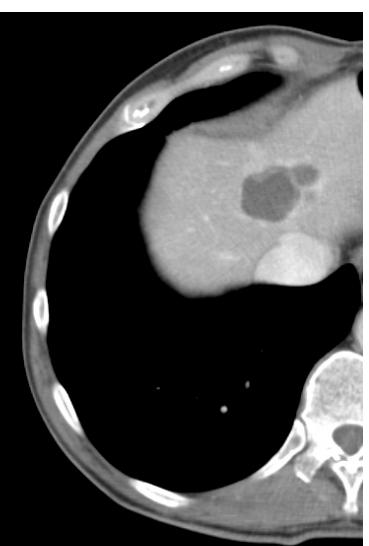
(c) 5 juill. 2010 – Jour 776



(d) 25 oct. 2010 – Jour 888



(e) 7 janv. 2011 – Jour 962



(f) 10 juin 2011 – Jour 1116

FIGURE A.1 – Evolution spatiale de la métastase hépatique de Patient A sur une série de scanners.

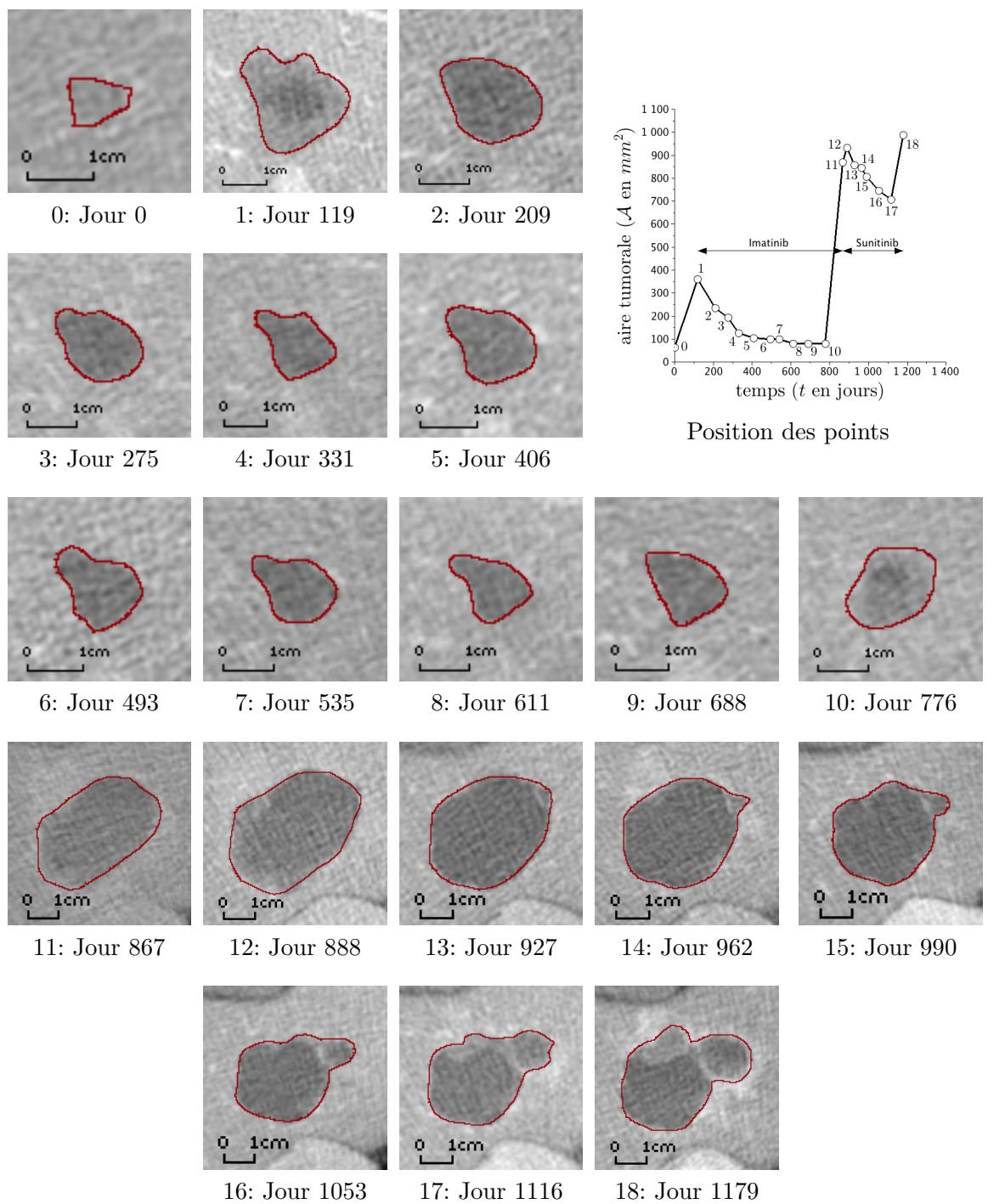


FIGURE A.2 – Contourage manuel de la tumeur de Patient A.

A.1.2 Scanners de Patient B

Patient B est d'abord traité à l'imatinib, du jour 0 au jour 845. Après une rechute, le sunitinib est utilisé mais il est totalement inefficace. Au jour 1600, le troisième traitement (sorafenib) est démarré. Sur la figure ci-dessous, on peut visualiser l'ensemble des scanners réalisés sur ce patient.

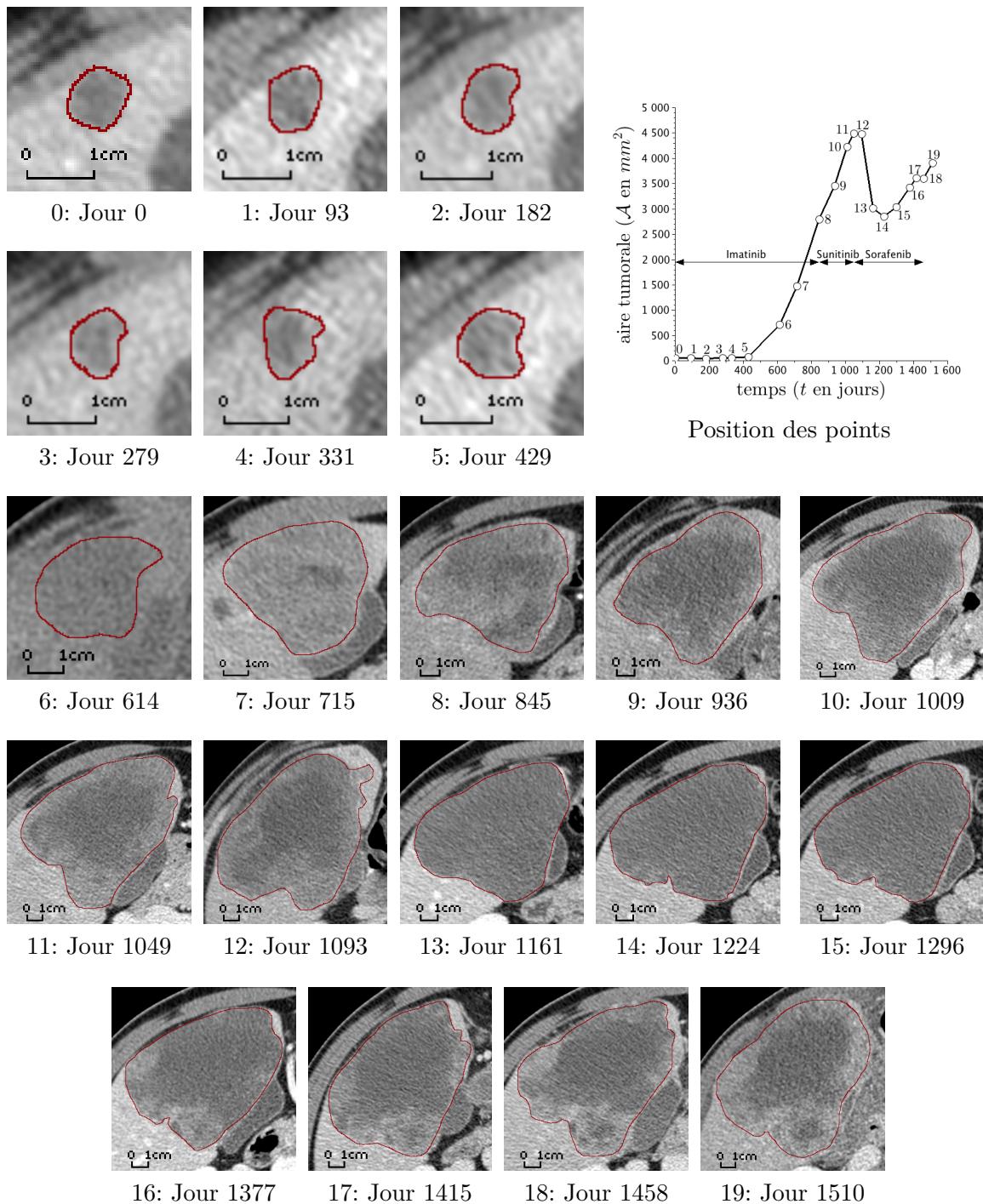


FIGURE A.3 – Contourage manuel de la tumeur de Patient B.

A.1.3 Histogrammes cliniques de Patient A

Ci-dessous est présenté l'ensemble des histogrammes cliniques de Patient A, correspondant au niveaux de gris des régions contourées sur les scanners (*cf.* Figure A.2).

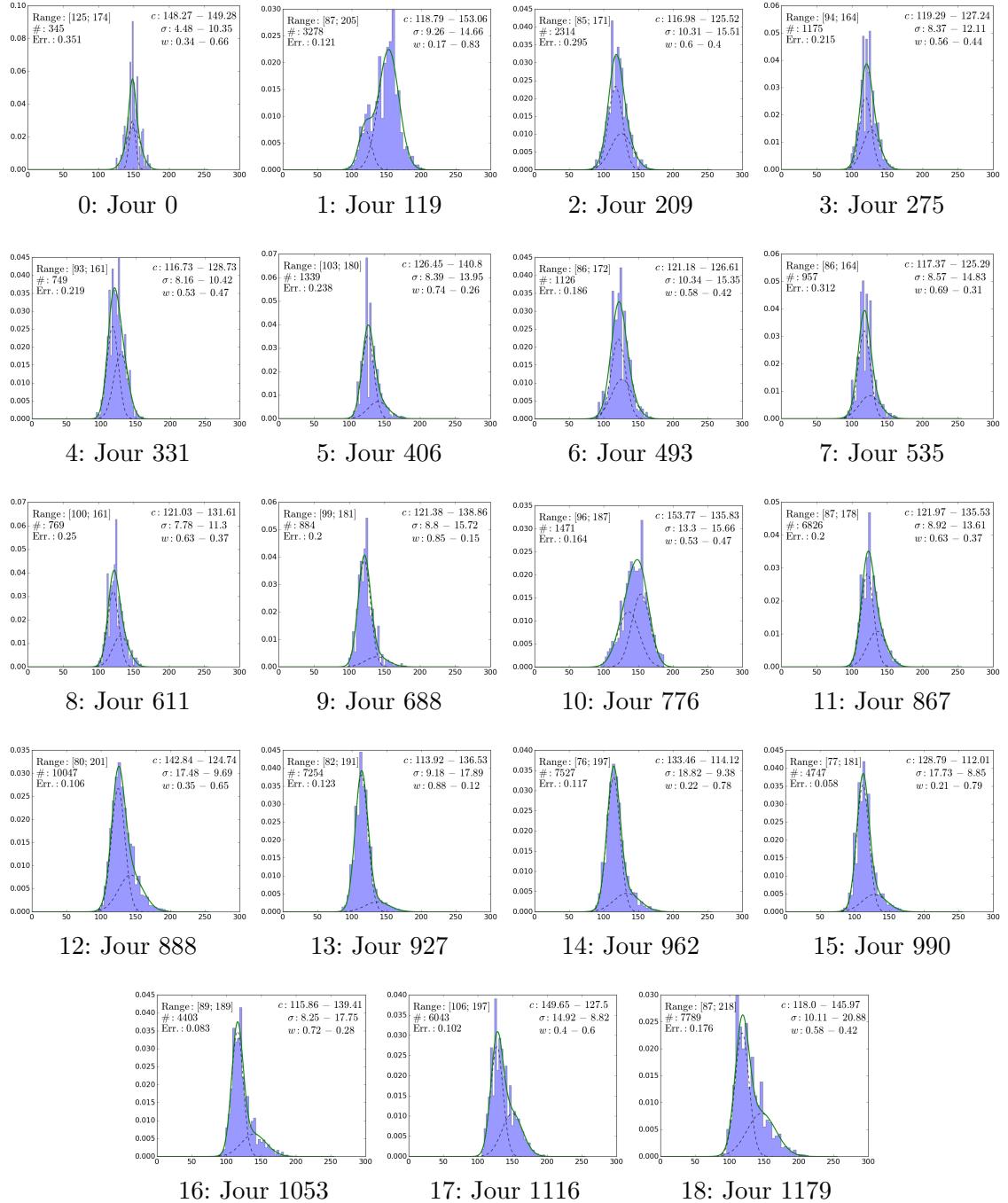


FIGURE A.4 – Histogrammes cliniques de la tumeur de Patient A.

c , σ et w : valeur des paramètres des mélanges bi-gaussiens ; # : Nombre d'éléments dans l'histogramme ; Err. : erreur L^2 entre l'histogramme et le fit bi-gaussien.

A.1.4 Histogrammes cliniques de Patient B

Ci-dessous est présenté l'ensemble des histogrammes cliniques de Patient B, correspondant au niveaux de gris des régions contournées sur les scanners (*cf.* Figure A.3).

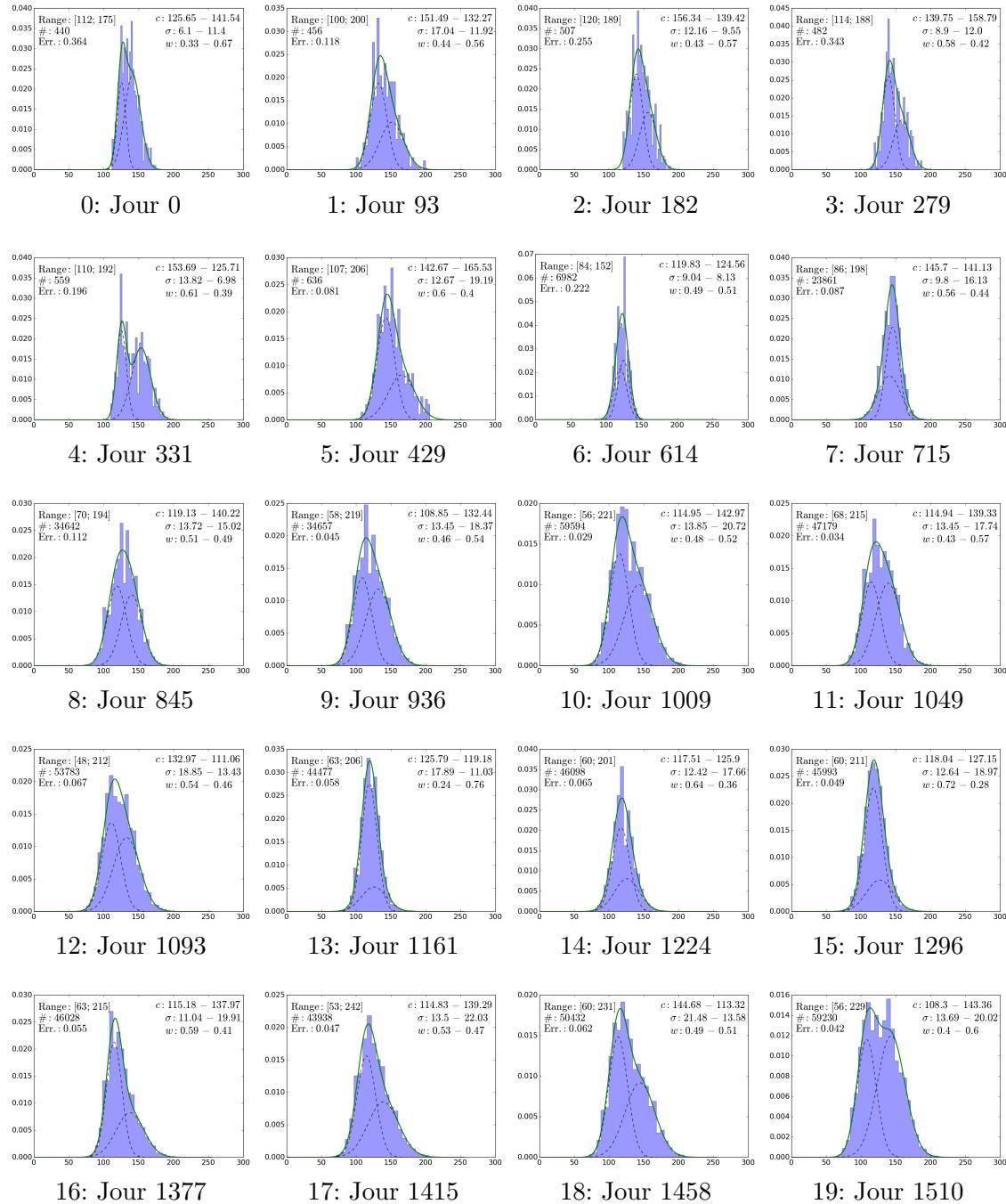
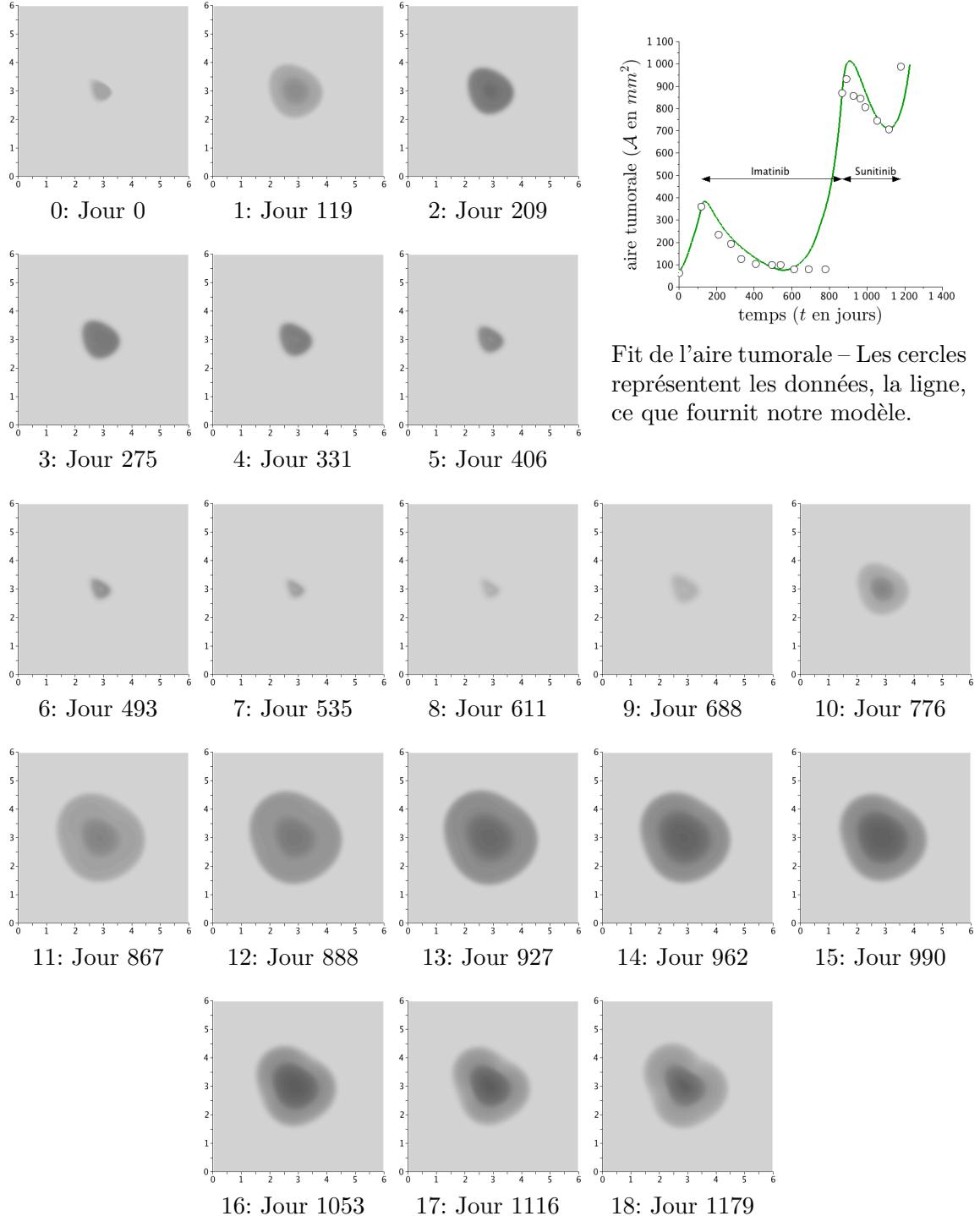


FIGURE A.5 – Histogrammes cliniques de la tumeur de Patient B.
 c, σ et w : valeur des paramètres des mélanges bi-gaussiens, # : Nombre d'éléments dans l'histogramme, Err. : erreur L^2 entre l'histogramme et le fit bi-gaussien.

A.2 Simulations numériques

A.2.1 Patient A



Fit de l'aire tumorale – Les cercles représentent les données, la ligne, ce que fournit notre modèle.

FIGURE A.6 – Simulation numérique pour Patient A – Graduations en cm – L'échelle des niveaux de gris est donnée par la Figure 4.1 – Les valeurs des paramètres pour réaliser cette simulations numériques sont présentées dans la Table 2.2.

A.2.2 Patient B

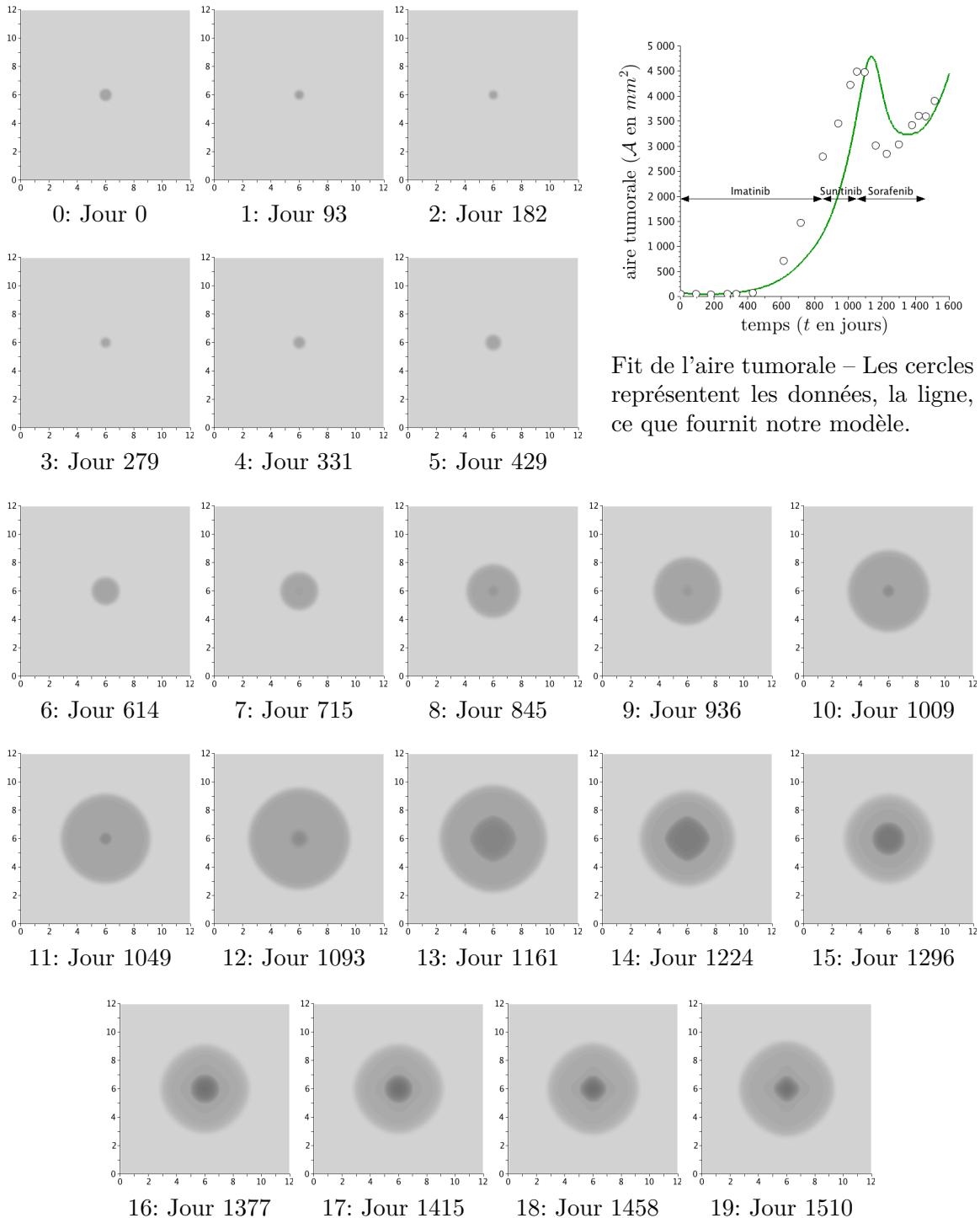


FIGURE A.7 – Simulation numérique pour Patient B– Graduations en cm – L'échelle des niveaux de gris est donnée par la Figure 4.1 – Les valeurs des paramètres pour réaliser cette simulations numériques sont présentées dans la Table 2.2. – Pour ce patient, pas d'intention de reproduire la forme de la tumeur.

A.3 Valeur des paramètres pour les simulations numériques de la Figure 2.8

L'ensemble des paramètres utilisés pour réaliser la simulation numérique présentée Figure 2.8 de la Section 2.6.2 est présenté dans la Table A.1.

Nom	a)	b)	c)	d)	e)	f)	g)
γ_0	2.0e-2	2.03e-2	2.0e-2	1.97e-2	1.33e-2	1.33e-2	1.33e-2
γ_1	6.67e-3	1.0e-2	1.0e-2	1.0e-2	1.0e-2	1.0e-2	1.0e-2
C_S	10	10	10	10	10	10	10
M_{th}	2	2	2	2	2	2	2
δ	2.67e-2	3.0e-2	5.0e-2	3.0e-2	3.0e-2	3.0e-2	3.0e-2
ψ	3.33e-3						
η	6.67e-2						
α	1.11e-3						
λ	2.0e-2						
C_0	3.33e-2						
k	1	1	1	1	1	1	1
T_{ini}^1	119	119	119	119	119	119	119
T_{end}^1	3000	867	867	867	300	300	300
T_{ini}^2	3000	867	867	867	300	300	300
T_{end}^2	3000	1700	1298	1700	1700	1700	1700
μ_1	8.33e-3						
ν_2	0.9	0.9	0.99	0.9	0.9	0.9	0.9
μ_2	6.0e-4	6.0e-4	6.6e-4	6.0e-4	6.0e-4	6.0e-4	6.0e-4
ϵ_{th}	1.0e-2						
Σ_{ini}	0	4e-06	4e-06	2e-06	1	1	0.9
q_{ini}	0	0	4.5e-2	1	2e-07	3.0e-2	0.9
ξ_{ini}	3.33e-3						
L, D	6	6	6	6	6	6	6
N_x, N_y	120	120	120	120	120	120	120
r_1, r_2	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62
e	0	0	0	0	0	0	0
β	0	0	0	0	0	0	0

TABLE A.1 – Valeur des paramètres pour les courbes présentées Figure 2.8, page 43.

A.4 Poster

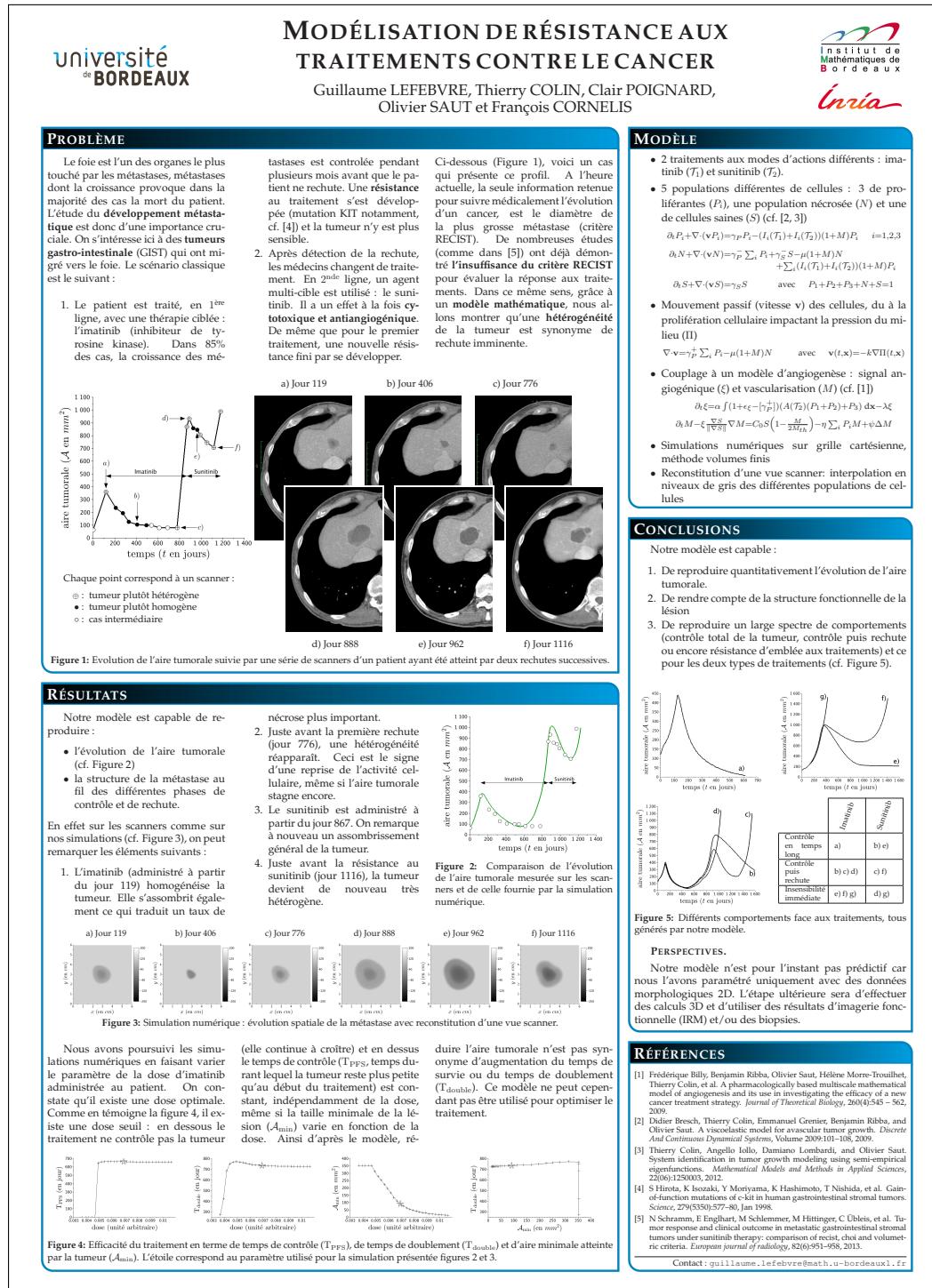




Schéma mixte volumes finis/éléments finis pour résoudre l'équation de Poisson

ON propose ici une méthode mixte volumes finis/éléments finis, inspirée de [19], pour résoudre l'équation de Poisson :

$$\begin{cases} -\nabla \cdot (k\nabla\Pi(\mathbf{x})) = F(\mathbf{x}) & \text{dans } \Omega, \\ \Pi(\mathbf{x}) = 0 & \text{sur } \partial\Omega, \end{cases} \quad (\text{B.1})$$

où $F(\mathbf{x})$ est une fonction source connue et où k est une fonction continue. Pour des raisons pratiques, dans l'ensemble de cette annexe nous noterons $\Pi_i^j := \Pi(x_i, y_j)$ (pas de confusion possible avec un exposant traduisant un indice temporel, ici il n'y a pas de variations temporelles). Les ordonnées seront de la même manière notées en exposant pour toutes les quantités attachées à une maille \mathcal{M}_i^j .

B.1 Description de la méthode

Plaçons nous dans un volume de contrôle V_c , maille du maillage dual. La formulation volume fini donne alors :

$$\int_{V_c} -\nabla \cdot (k\nabla\Pi(x, y)) \, dx \, dy = \int_{V_c} F(x, y) \, dx \, dy. \quad (\text{B.2})$$

Notons $\Gamma = \bigcup_{i=1,2,3,4} \Gamma_i$ le bord du volume de contrôle V_c , comme montré sur la Figure B.1. La formule de Stokes nous permet alors d'écrire :

$$\int_{\Gamma_1} k\partial_y\Pi \, dx - \int_{\Gamma_2} k\partial_x\Pi \, dy - \int_{\Gamma_3} k\partial_y\Pi \, dx + \int_{\Gamma_4} k\partial_x\Pi \, dy = \int_{V_c} F \, dx \, dy. \quad (\text{B.3})$$

Le point (x_i, y_j) étant le centre du volume de contrôle, le membre de droite est approximé de la manière suivante :

$$\int_{V_c} F \, dx \, dy = \Delta x \Delta y F_i^j \quad \text{dans chaque volume de contrôle } V_c. \quad (\text{B.4})$$

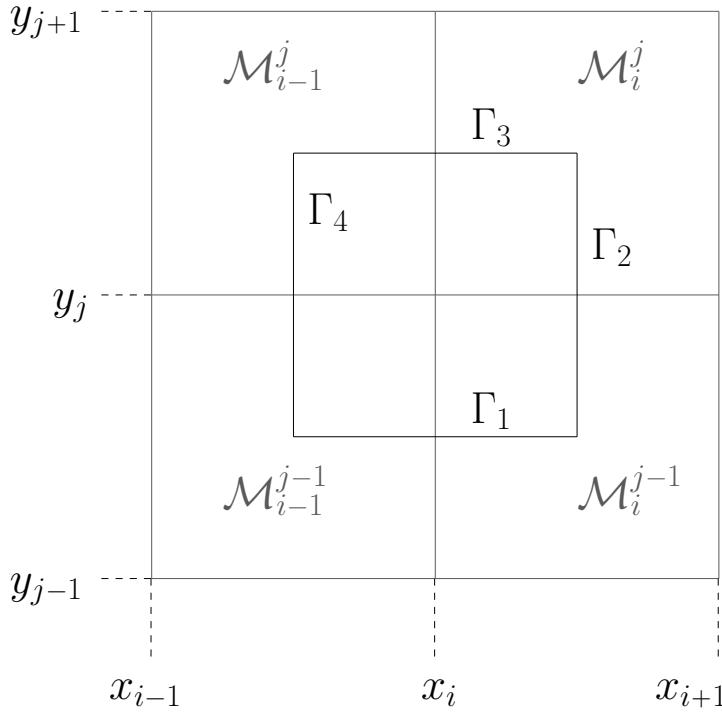


FIGURE B.1 – Méthode mixte éléments finis/volumes finis.

Pour ce qui est du membre de gauche, dans chaque maille \mathcal{M}_i^j on approxime Π par $\tilde{\Pi}$ de manière Q1 *i.e.* :

$$\tilde{\Pi}_i^j(x, y) = \delta_i^j + \gamma_i^j x + \beta_i^j y + 2\alpha_i^j xy \quad \forall (x, y) \in \mathcal{M}_i^j. \quad (\text{B.5})$$

B.2 Calcul des coefficients du polynôme Q1 : inversion de matrice

L'approximation polynomiale $\tilde{\Pi}$ est telle qu'elle soit exacte en chacun des sommets des mailles. Les coefficients α, β, γ et δ sont ainsi solution du système suivant :

$$A_i^j \begin{pmatrix} \delta_i^j \\ \gamma_i^j \\ \beta_i^j \\ \alpha_i^j \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Pi_i^j \\ \Pi_{i+1}^j \\ \Pi_i^{j+1} \\ \Pi_{i+1}^{j+1} \end{pmatrix} \quad \text{dans chacune des mailles } \mathcal{M}_i^j \quad (\text{B.6})$$

où

$$A_i^j = \begin{pmatrix} 1 & x_i & y_j & 2x_i y_j \\ 1 & x_{i+1} & y_j & 2x_{i+1} y_j \\ 1 & x_i & y_{j+1} & 2x_i y_{j+1} \\ 1 & x_{i+1} & y_{j+1} & 2x_{i+1} y_{j+1} \end{pmatrix} \quad (\text{B.7})$$

Il s'agit donc maintenant d'inverser la matrice A . Appliquons l'algorithme d'élimination de Gauss-Jordan pour en trouver l'inverse :

$$\left(\begin{array}{cccc|cccc} 1 & x_i & y_j & 2x_iy_j & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & x_{i+1} & y_j & 2x_{i+1}y_j & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & x_i & y_{j+1} & 2x_iy_{j+1} & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & x_{i+1} & y_{j+1} & 2x_{i+1}y_{j+1} & 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right) \begin{matrix} L_1 \\ L_2 \\ L_3 \\ L_4 \end{matrix}$$

$$\left(\begin{array}{cccc|cccc} 1 & x_i & y_j & 2x_iy_j & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \Delta x & 0 & 2y_j\Delta x & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \Delta y & 2x_i\Delta y & -1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2\Delta x\Delta y & 1 & -1 & -1 & 1 \end{array} \right) \begin{matrix} L_1 \\ L_2 \leftarrow L_2 - L_1 \\ L_3 \leftarrow L_3 - L_1 \\ L_4 \leftarrow L_4 + L_1 - L_2 - L_3 \end{matrix}$$

$$\left(\begin{array}{cccc|cccc} 1 & x_i & y_j & 2x_iy_j & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 2y_j & -1/\Delta x & 1/\Delta x & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 2x_i & -1/\Delta y & 0 & 1/\Delta y & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2 & \frac{1}{p} & \frac{-1}{p} & \frac{-1}{p} & \frac{1}{p} \end{array} \right) \begin{matrix} L_1 \\ L_2 \leftarrow L_2 / \Delta x \\ L_3 \leftarrow L_3 / \Delta y \\ L_4 \leftarrow L_4 / p \end{matrix}$$

avec $p = \Delta x \Delta y$.

$$\left(\begin{array}{cccc|cccc} 1 & 0 & 0 & 0 & 1 + \frac{x_i}{\Delta x} + \frac{y_j}{\Delta y} + \frac{x_i y_j}{p} & -\frac{x_i}{\Delta x} - \frac{x_i y_j}{p} & -\frac{y_j}{\Delta y} - \frac{x_i y_j}{p} & \frac{x_i y_j}{p} \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \frac{-1}{\Delta x} - \frac{y_j}{p} & \frac{1}{\Delta x} + \frac{y_j}{p} & \frac{y_j}{\Delta y} & -\frac{y_j}{p} \\ 0 & 0 & 1 & 0 & \frac{-1}{\Delta y} - \frac{x_i}{p} & \frac{x_i}{\Delta y} + \frac{x_i}{p} & \frac{1}{\Delta y} + \frac{x_i}{p} & -\frac{x_i}{p} \\ 0 & 0 & 0 & 1 & \frac{1}{2p} & \frac{-1}{2p} & \frac{-1}{2p} & \frac{1}{2p} \end{array} \right) \begin{matrix} L_1 \leftarrow L_1 - x_i L_2 \\ -y_j L_3 + x_i y_j L_4 \\ L_2 \leftarrow L_2 - y_j L_4 \\ L_3 \leftarrow L_3 - x_i L_4 \\ L_4 \leftarrow L_4 / 2 \end{matrix}$$

En remarquant que :

$$\begin{aligned} \frac{1}{\Delta y} + \frac{x_i}{p} &= \frac{1}{p}(\Delta x + x_i) = \frac{x_{i+1}}{p}, \\ \frac{1}{\Delta x} + \frac{y_j}{p} &= \frac{1}{p}(\Delta y + y_j) = \frac{y_{j+1}}{p}, \\ 1 + \frac{x_i}{\Delta x} + \frac{y_j}{\Delta y} + \frac{x_i y_j}{p} &= \frac{1}{p}(\Delta x \Delta y + \Delta y x_i + \Delta x y_j + x_i y_j) = \frac{1}{p} x_{i+1} y_{j+1}, \end{aligned}$$

on a ainsi :

$$A^{-1} = \frac{1}{p} \begin{pmatrix} x_{i+1} y_{j+1} & -x_i y_{j+1} & -x_{i+1} y_j & x_i y_j \\ -y_{j+1} & y_{j+1} & y_j & -y_j \\ -x_{i+1} & x_i & x_{i+1} & -x_i \\ 1/2 & -1/2 & -1/2 & 1/2 \end{pmatrix}. \quad (\text{B.8})$$

B.3 Ecriture de la méthode comme un schéma à 9 points.

Chacune des intégrales de bord du problème variationnel (B.5) est approximée avec :

$$\int \partial_x \tilde{\Pi}_i^j \, dy = \int (2\alpha_i^j y + \gamma_i^j) \, dy = [\alpha_i^j y^2 + \gamma_i^j y] = \alpha_i^j [y^2] + \gamma_i^j [y].$$

$$\int \partial_y \tilde{\Pi}_i^j \, dx = \int (2\alpha_i^j x + \beta_i^j) \, dx = [\alpha_i^j x^2 + \beta_i^j x] = \alpha_i^j [x^2] + \beta_i^j [x].$$

On découpe alors chacun des bords Γ_i sur les deux mailles qu'il traverse :

$$\begin{aligned} \int_{\Gamma_2 \cap \mathcal{M}_i^j} k \partial_x \tilde{\Pi} \, dy &= k_{i+\frac{1}{2}}^j (\alpha_i^j (y_{j+\frac{1}{2}}^2 - y_j^2) + \gamma_i^j (y_{j+\frac{1}{2}} - y_j)) \\ &= \frac{\Delta y}{2} k_{i+\frac{1}{2}}^j (\alpha_i^j (2y_j + \Delta y/2) + \gamma_i^j) \end{aligned} \quad (\text{B.9})$$

$$\begin{aligned} \int_{\Gamma_2 \cap \mathcal{M}_i^{j-1}} k \partial_x \tilde{\Pi} \, dy &= k_{i+\frac{1}{2}}^j (\alpha_i^{j-1} (y_j^2 - y_{j-\frac{1}{2}}^2) + \gamma_i^{j-1} (y_j - y_{j-\frac{1}{2}})) \\ &= \frac{\Delta y}{2} k_{i+\frac{1}{2}}^j (\alpha_i^{j-1} (2y_j - \Delta y/2) + \gamma_i^{j-1}) \end{aligned} \quad (\text{B.10})$$

$$\begin{aligned} \int_{\Gamma_4 \cap \mathcal{M}_{i-1}^j} k \partial_x \tilde{\Pi} \, dy &= k_{i-\frac{1}{2}}^j (\alpha_{i-1}^j (y_{j+\frac{1}{2}}^2 - y_j^2) + \gamma_{i-1}^j (y_{j+\frac{1}{2}} - y_j)) \\ &= \frac{\Delta y}{2} k_{i-\frac{1}{2}}^j (\alpha_{i-1}^j (2y_j + \Delta y/2) + \gamma_{i-1}^j) \end{aligned} \quad (\text{B.11})$$

$$\begin{aligned} \int_{\Gamma_4 \cap \mathcal{M}_{i-1}^{j-1}} k \partial_x \tilde{\Pi} \, dy &= k_{i-\frac{1}{2}}^j (\alpha_{i-1}^{j-1} (y_j^2 - y_{j-\frac{1}{2}}^2) + \gamma_{i-1}^{j-1} (y_j - y_{j-\frac{1}{2}})) \\ &= \frac{\Delta y}{2} k_{i-\frac{1}{2}}^j (\alpha_{i-1}^{j-1} (2y_j - \Delta y/2) + \gamma_{i-1}^{j-1}) \end{aligned} \quad (\text{B.12})$$

$$\begin{aligned} \int_{\Gamma_1 \cap \mathcal{M}_i^{j-1}} k \partial_y \tilde{\Pi} \, dx &= k_i^{j-\frac{1}{2}} (\alpha_i^{j-1} (x_{i+\frac{1}{2}}^2 - x_i^2) + \beta_i^{j-1} (x_{i+\frac{1}{2}} - x_i)) \\ &= \frac{\Delta x}{2} k_i^{j-\frac{1}{2}} (\alpha_i^{j-1} (2x_i + \Delta x/2) + \beta_i^{j-1}) \end{aligned} \quad (\text{B.13})$$

$$\begin{aligned} \int_{\Gamma_1 \cap \mathcal{M}_{i-1}^{j-1}} k \partial_y \tilde{\Pi} \, dx &= k_i^{j-\frac{1}{2}} (\alpha_{i-1}^{j-1} (x_i^2 - x_{i-\frac{1}{2}}^2) + \beta_{i-1}^{j-1} (x_i - x_{i-\frac{1}{2}})) \\ &= \frac{\Delta x}{2} k_i^{j-\frac{1}{2}} (\alpha_{i-1}^{j-1} (2x_i - \Delta x/2) + \beta_{i-1}^{j-1}) \end{aligned} \quad (\text{B.14})$$

$$\int_{\Gamma_3 \cap \mathcal{M}_i^j} k \partial_y \tilde{\Pi} \, dx = k_i^{j+\frac{1}{2}} (\alpha_i^j (x_{i+\frac{1}{2}}^2 - x_i^2) + \beta_i^j (x_{i+\frac{1}{2}} - x_i))$$

$$= \frac{\Delta x}{2} k_i^{j+\frac{1}{2}} (\alpha_i^j (2x_i + \Delta x/2) + \beta_i^j) \quad (\text{B.15})$$

$$\int_{\Gamma_3 \cap \mathcal{M}_{i-1}^j} k \partial_y \tilde{\Pi} \, dx = k_i^{j+\frac{1}{2}} (\alpha_{i-1}^j (x_i^2 - x_{i-\frac{1}{2}}^2) + \beta_{i-1}^j (x_i - x_{i-\frac{1}{2}})) \\ = \frac{\Delta x}{2} k_i^{j+\frac{1}{2}} (\alpha_{i-1}^j (2x_i - \Delta x/2) + \beta_{i-1}^j) \quad (\text{B.16})$$

L'intégrale sur chacun des bords vaut donc :

$$\int_{\Gamma_1} k \partial_y \tilde{\Pi} \, dx = \frac{\Delta x}{2} k_i^{j-\frac{1}{2}} \left(\frac{\Delta x}{2} (\alpha_i^{j-1} - \alpha_{i-1}^{j-1}) + 2x_i (\alpha_i^{j-1} + \alpha_{i-1}^{j-1}) + \beta_i^{j-1} + \beta_{i-1}^{j-1} \right) \quad (\text{B.17})$$

$$\int_{\Gamma_3} k \partial_y \tilde{\Pi} \, dx = \frac{\Delta x}{2} k_i^{j+\frac{1}{2}} \left(\frac{\Delta x}{2} (\alpha_i^j - \alpha_{i-1}^j) + 2x_i (\alpha_i^j + \alpha_{i-1}^j) + \beta_i^j + \beta_{i-1}^j \right) \quad (\text{B.18})$$

$$\int_{\Gamma_2} k \partial_x \tilde{\Pi} \, dy = \frac{\Delta y}{2} k_{i+\frac{1}{2}}^j \left(\frac{\Delta y}{2} (\alpha_i^j - \alpha_i^{j-1}) + 2y_j (\alpha_i^j + \alpha_i^{j-1}) + \gamma_i^j + \gamma_i^{j-1} \right) \quad (\text{B.19})$$

$$\int_{\Gamma_4} k \partial_x \tilde{\Pi} \, dy = \frac{\Delta y}{2} k_{i-\frac{1}{2}}^j \left(\frac{\Delta y}{2} (\alpha_{i-1}^j - \alpha_{i-1}^{j-1}) + 2y_j (\alpha_{i-1}^j + \alpha_{i-1}^{j-1}) + \gamma_{i-1}^j + \gamma_{i-1}^{j-1} \right) \quad (\text{B.20})$$

Or le calcul de l'inverse de A nous fournit les coefficients α, β, γ et δ en fonction de Π . On peut ainsi les substituer dans les équations (B.17)-(B.20).

Pour faciliter la compréhension des calculs, présentons-les dans des tableaux. Les lignes décrivant seulement α, β ou γ ne sont que des réécritures des lignes de A^{-1} . Les autres lignes sont des combinaisons des précédentes. La première colonne indique la combinaison effectuée.

Bord Γ_2	Π_i^{j-1}	Π_{i+1}^{j-1}	Π_i^j	Π_{i+1}^j	Π_i^{j+1}	Π_{i+1}^{j+1}
(a)	α_i^j			$1/2p$	$-1/2p$	$1/2p$
	α_i^{j-1}	$1/2p$	$-1/2p$	$-1/2p$	$1/2p$	
	$\alpha_i^j + \alpha_i^{j-1}$	$1/2p$	$-1/2p$		$-1/2p$	$1/2p$
	$\alpha_i^j - \alpha_i^{j-1}$	$1/2p$	$-1/2p$	$1/p$	$-1/p$	$-1/2p$
(c)	γ_i^j			$-y_{j+1}/p$	y_{j+1}/p	y_j/p
	γ_i^{j-1}	$-y_j/p$	y_j/p	y_{j-1}/p	$-y_{j-1}/p$	
	$\gamma_i^j + \gamma_i^{j-1}$	$-y_j/p$	y_j/p	$-2\Delta y/p$	$2\Delta y/p$	y_j/p
	$2y_j(a) + (c)$	$-\frac{\Delta y}{4p}$	$\frac{\Delta y}{4p}$	$-\frac{3}{2} \frac{\Delta y}{p}$	$\frac{3}{2} \frac{\Delta y}{p}$	$-\frac{\Delta y}{4p}$
	$\frac{\Delta y}{2}(b) + 2y_j(a) + (c)$					$\frac{\Delta y}{4p}$

Ainsi :

$$\int_{\Gamma_2} k \partial_x \tilde{\Pi} dy = \frac{\Delta y^2}{8p} k_{i+\frac{1}{2}}^j \left(-\Pi_i^{j-1} + \Pi_{i+1}^{j-1} - 6\Pi_i^j + 6\Pi_{i+1}^j - \Pi_i^{j+1} + \Pi_{i+1}^{j+1} \right) \quad (\text{B.21})$$

De la même manière (juste en décalant l'indice i d'un cran) on a :

$$\int_{\Gamma_4} k \partial_x \tilde{\Pi} dy = \frac{\Delta y^2}{8p} k_{i-\frac{1}{2}}^j \left(-\Pi_{i-1}^{j-1} + \Pi_i^{j-1} - 6\Pi_{i-1}^j + 6\Pi_i^j - \Pi_{i-1}^{j+1} + \Pi_i^{j+1} \right) \quad (\text{B.22})$$

Bord Γ_3	Π_{i-1}^j	Π_i^j	Π_{i+1}^j	Π_{i-1}^{j+1}	Π_i^{j+1}	Π_{i+1}^{j+1}
(a)	α_i^j		$1/2p$	$-1/2p$		$-1/2p$
	α_{i-1}^j	$1/2p$	$-1/2p$		$-1/2p$	$1/2p$
	$\alpha_i^j + \alpha_{i-1}^j$	$1/2p$		$-1/2p$	$-1/2p$	$1/2p$
(b)	$\alpha_i^j - \alpha_{i-1}^j$	$-1/2p$	$1/p$	$-1/2p$	$1/2p$	$-1/p$
	β_i^j		$-x_{i+1}/p$	x_i/p		x_{i+1}/p
	β_{i-1}^j	$-x_i/p$	x_{i-1}/p		x_i/p	$-x_{i-1}/p$
(c)	$\beta_i^j + \beta_{i-1}^{j-1}$	$-x_i/p$	$-2\Delta x/p$	x_i/p	x_i/p	$2\Delta x/p$
	$2x_i(a) + (c)$	$-\frac{\Delta x}{4p}$	$-\frac{3}{2}\frac{\Delta x}{p}$	$-\frac{\Delta x}{4p}$	$\frac{\Delta x}{4p}$	$\frac{3}{2}\frac{\Delta x}{p}$
	$\frac{\Delta x}{2}(b) + 2x_i(a) + (c)$					$\frac{\Delta x}{4p}$

Ainsi :

$$\int_{\Gamma_3} k \partial_y \tilde{\Pi} dx = \frac{\Delta x^2}{8p} k_i^{j+\frac{1}{2}} \left(-\Pi_{i-1}^j - 6\Pi_i^j - \Pi_{i+1}^j + \Pi_{i-1}^{j+1} + 6\Pi_i^{j+1} + \Pi_{i+1}^{j+1} \right) \quad (\text{B.23})$$

Et de la même manière, on a :

$$\int_{\Gamma_1} k \partial_y \tilde{\Pi} dx = \frac{\Delta x^2}{8p} k_i^{j-\frac{1}{2}} \left(-\Pi_{i-1}^{j-1} - 6\Pi_i^{j-1} - \Pi_{i+1}^{j-1} + \Pi_{i-1}^j + 6\Pi_i^j + \Pi_{i+1}^j \right) \quad (\text{B.24})$$

Dans le cas particulier où $k \equiv 1$ et où $\Delta x = \Delta y := h$ alors l'opérateur de discréétisation prend une forme plus simple. La formulation variationnelle (B.5) devient alors :

$$\begin{aligned} & \frac{1}{8} \left[\left(-\Pi_{i-1}^{j-1} - 6\Pi_i^{j-1} - \Pi_{i+1}^{j-1} + \Pi_{i-1}^j + 6\Pi_i^j + \Pi_{i+1}^j \right) \right. \\ & \quad - \left(-\Pi_i^{j-1} + \Pi_{i+1}^{j-1} - 6\Pi_i^j + 6\Pi_{i+1}^j - \Pi_i^{j+1} + \Pi_{i+1}^{j+1} \right) \\ & \quad - \left(-\Pi_{i-1}^j - 6\Pi_i^j - \Pi_{i+1}^j + \Pi_{i-1}^{j+1} + 6\Pi_i^{j+1} + \Pi_{i+1}^{j+1} \right) \\ & \quad \left. + \left(-\Pi_{i-1}^{j-1} + \Pi_i^{j-1} - 6\Pi_{i-1}^j + 6\Pi_i^j - \Pi_{i-1}^{j+1} + \Pi_i^{j+1} \right) \right] = h^2 F_i^j \\ \Leftrightarrow & \frac{1}{4h^2} \left[-\Pi_{i-1}^{j-1} - 2\Pi_i^{j-1} - \Pi_{i+1}^{j-1} - 2\Pi_{i-1}^j + 12\Pi_i^j \right. \\ & \quad \left. - 2\Pi_{i+1}^j - \Pi_{i-1}^{j+1} - 2\Pi_i^{j+1} - \Pi_{i+1}^{j+1} \right] = F_i^j \end{aligned} \quad (\text{B.25})$$

Le schéma présenté ici est donc équivalent à un schéma à 9 points, comme illustré sur la Figure 3.3b.



Exploration de différentes pénalisations sur la fonction coût utilisée pour optimiser les niveaux de gris de la synthèse d'images scanners

LORS de la synthèse d'images scanners présentée au Chapitre 4, l'optimisation des niveaux de gris n'a pas été sans posée de problème. Après avoir étudier des optimisations sur 3 niveaux de gris, puis 2, les cas atteignant pathologiquement le bord du domaine autorisé ($[0; 255]$) persistaient. Des fonctions de pénalisation plus régulière qu'un simple créneau ont alors été testées à savoir une parabole tronquée (\mathcal{C}^0), puis une parabole tronquée régularisée avec le procédé de Moreau-Yosida que l'on présente ici (la régularisée est alors \mathcal{C}^1).

C.1 Régularisation de Moreau-Yosida

C.1.1 Présentation de la régularisation et propriétés

Définition C.1.1. Soit $J : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction. La transformée (ou régularisée) de Moreau-Yosida de J est définie à l'aide d'un paramètre $c > 0$ par

$$J_c(u) := \min_{v \in \mathbb{R}^n} \left(J(v) + \frac{1}{2c} \|v - u\|^2 \right). \quad (\text{C.1})$$

En prenant $v = u$ dans le minimum, on obtiens que :

Propriété C.1.2. $\forall c > 0, \quad \forall u \in \mathbb{R}^n, \quad J_c(u) \leq J(u).$

Si J est une fonction à minimiser, alors la propriété suivante est utile :

Propriété C.1.3. Soit a le minimum de J . Soit u l'un des antécédants de a . Alors u minimise aussi J_c et on a $J_c(u) = J(u) = a$ quelque soit $c > 0$.

Démonstration. Notons $f_u(v) := J(v) + \frac{1}{2c} \|v - u\|^2$.

$\Rightarrow)$ Soit u_0 , un point en lequel J atteint son minimum. On a alors

$$f_{u_0}(u_0) = J(u_0) \leq J(u) \leq J(u) + \frac{1}{2c} \|u - u_0\|^2 = f_{u_0}(u), \quad \forall u,$$

d'où $J_c(u_0) = \min_u f_{u_0}(u) = J(u_0)$. On a donc égalité des fonctions J et J_c en u_0 . Reste à montrer que u_0 est bien un point de minimum pour J_c . Comme u_0 minimise J , on a

$$J(u_0) \leq J(v), \quad \forall v.$$

d'où $J(u_0) + \frac{1}{2c} \|v - u\|^2 \leq J(v) + \frac{1}{2c} \|v - u\|^2, \quad \forall u, \forall v.$

Ainsi $\min_v \left(J(u_0) + \frac{1}{2c} \|v - u\|^2 \right) \leq \min_v \left(J(v) + \frac{1}{2c} \|v - u\|^2 \right) = J_c(u), \quad \forall u.$

Or $\min_v \left(J(u_0) + \frac{1}{2c} \|v - u\|^2 \right) = J(u_0) \quad \text{et} \quad J(u_0) = J_c(u_0),$

donc $J_c(u_0) \leq J(u), \quad \forall u$. et ainsi u_0 minimise J_c .

$\Leftarrow)$ Supposons que u_0 minimise J_c . On a alors

$$J_c(u_0) \leq J_c(u) = \min_v f_u(v) \leq f_u(u) = J(u) \quad \forall u.$$

Mais $J_c(u_0) = J(u_0)$. Ainsi $J(u_0) \leq J(u), \quad \forall u$ et donc u_0 minimise J . ■

Ainsi minimiser la fonction J est équivalent à minimiser la fonction J_c . L'avantage de la fonction J_c est qu'elle est construite de sorte à être différentiable aux abords du point de minimum même si J ne l'est pas (J peut même être discontinue). Le principal désavantage est que le problème $\min_u J_c(u)$ est infiniment plus complexe à résoudre que le problème $\min_u J(u)$ puisque la fonction J_c nécessite le calcul d'un minimum à chaque évaluation. Qu'à cela ne tienne. Dans notre cas, nous connaissons explicitement J . La transformée de Moreau-Yosida n'est appliquée que pour gagner en régularité. Ainsi, on peut calculer explicitement J_c . Avant de fournir un exemple, remarquons que

Propriété C.1.4. Si la fonction J est paire, alors sa régularisée J_c l'est aussi.

Démonstration.

$$\begin{aligned} J_c(-u) &= \min_{v \in \mathbb{R}} \left(J(v) + \frac{1}{2c} \|v + u\|^2 \right) \\ &= \min_{s \in \mathbb{R}} \left(J(-s) + \frac{1}{2c} \|-s + u\|^2 \right) \quad \text{en posant } s = -v \\ &= \min_{s \in \mathbb{R}} \left(J(s) + \frac{1}{2c} \|s - u\|^2 \right) = J_c(u) \quad (\text{car } J \text{ et } \|\cdot\|^2 \text{ sont paires}). \end{aligned}$$
■

Ceci va nous permettre d'alléger les calculs. Regardons en exemple, le calcul de la régularisée d'une fonction créneau.

Exemple : Considérons la fonction créneau :

$$J(u) = \begin{cases} 0 & \text{si } u \in [-a; a], \\ 1 & \text{sinon.} \end{cases}$$

On pose $f_u(v) = J(v) + \|v - u\|^2/2c$. On a $f'_u(v) = (v - u)/c$, $\forall u \in \mathbb{R} \setminus \{-a, a\}$. En $\pm a$, la dérivée n'est pas définie.

Puisque J est paire, nous pouvons limiter l'étude de sa régularisée aux u positifs. La fonction étant dicontinue en a , il faut distinguer 2 cas :

- Cas 1 : $a < u$

v	0	a	u	$+\infty$
$f'_u(v)$	—	—	0	+
$f_u(v)$	$u^2/2c$	$1+(a-u)^2/2c$	1	$+\infty$

Ici, $u \leq a \Rightarrow \min_v f_u(v) = \min(1, (a-u)^2/2c)$. Ainsi J_c vaut 1 si $(a-u)^2/2c \geq 1$, i.e. si $u \leq a + \sqrt{2c}$; si $u > a + \sqrt{2c}$ alors $J_c(u) = (a-u)^2/2c$.

- Cas 2 : $a \geq u$. Ici tous les points u tel que $0 \leq u \leq a$ minimisent J . Donc $J_c(u) = J(u) = 0$ sur cet intervalle. On peut s'en assurer avec le tableau de variation suivant :

v	0	u	a	$+\infty$
$f'_u(v)$	—	0	—	+
$f_u(v)$	$u^2/2c$	0	$(a-u)^2/2c$	$+\infty$

qui nous donne bien $J_c(u) = \min_v f_u(v) = 0$.

Bilan : On a une expression explicite de la régularisée (que l'on complète par parité de la fonction) :

$$J_c(u) = \begin{cases} 1 & \text{si } u \in]-\infty; -a - \sqrt{2c}] \cup [a + \sqrt{2c}; +\infty[\\ (a-u)^2/2c & \text{si } u \in]-a - \sqrt{2c}; -a[\cup]a; a + \sqrt{2c}[\\ 0 & \text{si } u \in [-a; a] \end{cases}$$

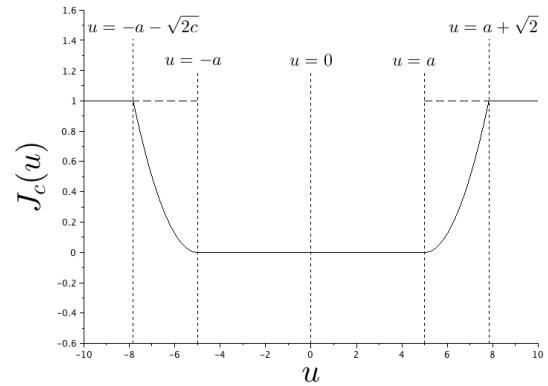


FIGURE C.1 – Régularisation de Moreau-Yosida d'une fonction créneau avec $c = 4$.

L'allure de la fonction créneau J et de sa régularisée J_c , sont présentées Figure C.1.

Notons que la fonction n'est régulière qu'aux abords des minimums. La valeur 0 est raccordée de manière dérivable, mais pas de dérivabilité pour le raccord en 1.

Remarquons également que plus le paramètre c est grand, plus l'intervalle sur lequel agit la régularisation est large.

On pourrait aller beaucoup plus loin dans l'étude des propriétés de cette régularisation. De nombreuses publications ont été faites notamment dans des cas où l'on ne connaît pas analytiquement la fonction J et où l'on s'intéresse notamment au problème adjoint... Nous ne nous étalerons pas plus sur ce vaste sujet : là n'est pas l'objet de ce manuscrit.

biblio

C.1.2 Régularisation de Moreau-Yosida appliquée à une parabole tronquée.

On considère dans cette section, la parabole tronquée suivante

$$J(u) = [u^2 - a^2]^+ \quad (\text{C.2})$$

où a^2 est le minimum de la parabole d'origine, et où $[x]^+ = \max(x, 0)$. De la même manière que dans l'exemple de la section précédente, nous allons construire explicitement la régularisée de cette fonction. On a ici :

$$f_u(v) = [v^2 - a^2]^+ + \frac{1}{2c} \|v - u\|^2. \quad (\text{C.3})$$

De plus, comme la fonction J est paire, on restreint l'étude à l'ensemble \mathbb{R}_+ . Ainsi la dérivée est caractérisée sur \mathbb{R}_+ par

$$f'_u(v) = \begin{cases} \frac{v-u}{c} & \text{si } v < a, \\ \text{non définie} & \text{si } v = a, \\ 2v + \frac{v-u}{c} & \text{si } v > a. \end{cases} \quad (\text{C.4})$$

Ainsi

$$f'_u(v) = 0 \iff \begin{cases} v = u & \text{si } v < a, \\ v = \frac{u}{2c+1} & \text{si } v > a. \end{cases} \quad (\text{C.5})$$

Les cas suivants sont donc à considérer (remarquons que comme $c > 0$ et $u > 0$ on a toujours $\frac{u}{2c+1} < u$) :

- Cas 1 : $0 < \frac{u}{2c+1} < u \leq a$

Dans ce cas là u minimise J . Donc $J_c(u) = J(u) = 0, \forall u \leq a$.

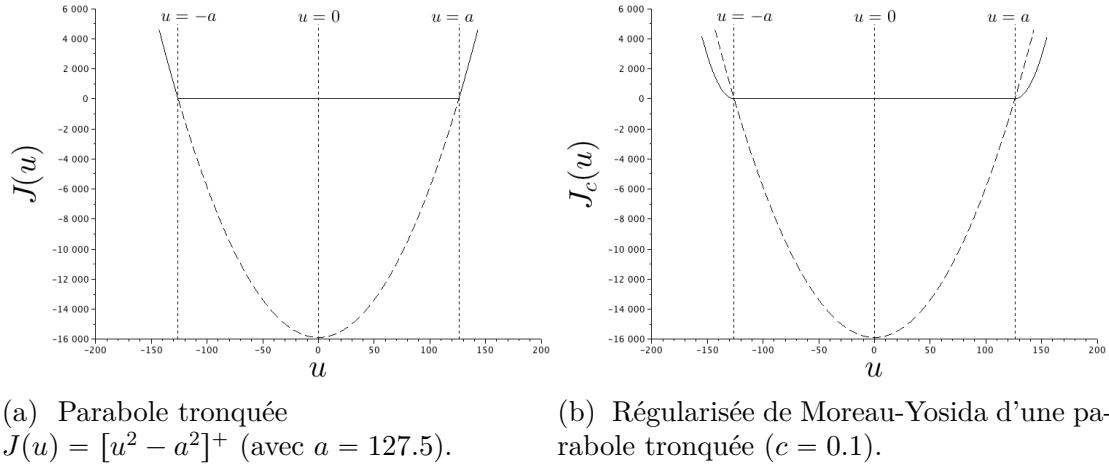


FIGURE C.2 – Exemple d'une régularisation de Moreau-Yosida.

- Cas 2 : $0 < \frac{u}{2c+1} < a < u$

v	0	$\frac{u}{2c+1}$	a	u	$+\infty$
$f'_u(v)$	–	–		+	+
$f_u(v)$			↗	↗	

Ici, $\min_v f_u(v) = f(a) = \frac{1}{2c} \|a - u\|^2$, $\forall u \in]a, a(2c + 1)[$.

- Cas 3 : $0 < a < \frac{u}{2c+1} < u$

v	0	a	$\frac{u}{2c+1}$	u	$+\infty$
$f'_u(v)$	–		– 0 +	+	+
$f_u(v)$			↗	↗	

$$\begin{aligned}
 \text{Ici, } \min_v f_u(v) &= f\left(\frac{u}{2c+1}\right) = \left[\left(\frac{u}{2c+1}\right)^2 - a^2\right]^+ + \frac{1}{2c} \left\| \frac{u}{2c+1} - u \right\|^2 \\
 &= \left(\frac{u}{2c+1}\right)^2 - a^2 + \frac{1}{2c} \left(\frac{-2cu}{2c+1}\right)^2 \\
 &= \frac{u^2}{2c+1} - a^2, \quad \forall u \in]a(2c+1), +\infty[.
 \end{aligned}$$

Ainsi l'expression de la régularisée de la parabole tronquée C.2 est donnée par

$$J_c(u) = \begin{cases} \frac{u^2}{1+2c} - a^2 & \text{si } u \in]-\infty; -a(2c+1)] \cup [a(2c+1); +\infty[\\ \frac{1}{2c} \|a - u\|^2 & \text{si } u \in]-a(2c+1); -a[\cup]a; a(2c+1)[\\ 0 & \text{si } u \in [-a; a], \end{cases} \quad (\text{C.6})$$

et son allure est présentée sur la Figure C.2b.

C.2 Impact du choix de la pénalisation sur l'optimisation des niveaux de gris

Comme montré dans le Chapitre 4 (*cf.* notamment Table 4.2 et surtout dans la Table 4.3), les algorithmes d'optimisations sur les niveaux de gris tendent, dans certaines configurations, vers des jeux de paramètres optimaux qui s'approchent du bord 0 ou du bord 255, voire même qui sont négatifs (*i.e.* non convergence de l'algorithme d'optimisation). Ce phénomène pourrait être dû notamment au fait que la pénalisation en créneau (4.6) présente une discontinuité. Les algorithmes de descente notamment fonctionnant sur une approximation du gradient peuvent ainsi être perturbés par cette discontinuité. Examinons ceci de plus près. Essayons une pénalisation continue : une

Scanners choisis pour l'optimisation	Algorithme d'optimisation			
	SLSQP τ_N, τ_P	GC τ_N, τ_P	Neldear-Mead τ_N, τ_P	BFGS τ_N, τ_P
[2, 3]	25.49, 150.89 Err : 1.9e-02	31.85, 146.9 Err : 1.9e-02	253.5, 7.25 Err : 1.4e-02	243.58, 12.08 Err : 1.6e-02
[2, 3, 4]	23.64, 147.84 Err : 4.4e-02	32.94, 142.01 Err : 4.3e-02	253.5, 3.7 Err : 3.6e-02	251.64, 7.61 Err : 4.0e-02
[2, 3, 5]	22.75, 146.5 Err : 6.9e-02	27.06, 143.79 Err : 6.9e-02	253.3, 1.5 Err : 6.6e-02	223.15, 18.18 Err : 6.7e-02
[2, 3, 4, 5]	21.9, 145.05 Err : 6.5e-02	27.6, 141.48 Err : 6.5e-02	250.96, 1.5 Err : 6.0e-02	240.24, 10.71 Err : 6.3e-02
[2, 5, 7]	15.96, 135.58 Err : 2.0e-01	24.3, 130.33 Err : 2.0e-01	229.3, 1.5 Err : 2.0e-01	235.36, 2.59 Err : 2.0e-01
[1, 7, 11]	1.5, 139.07 Err : 1.1e-01	1.37, 139.29 Err : 3.3e+01	1.5, 139.51 Err : 1.1e-01	6.14, 132.04 Err : 1.2e-01
[1, 9, 11]	31.17, 131.88 Err : 2.7e-01	1.53, 133.91 Err : 2.6e-01	1.5, 134.01 Err : 2.6e-01	2.14, 140.56 Err : 2.7e-01
[1, 2, 7, 11]	28.41, 138.98 Err : 1.3e-01	6.75, 143.27 Err : 1.2e-01	6.3, 143.36 Err : 1.2e-01	6.13, 143.4 Err : 1.2e-01
[1, 3, 7, 11]	27.94, 137.75 Err : 1.2e-01	1.44, 142.73 Err : 1.5e+01	1.5, 142.8 Err : 1.1e-01	1.6, 145.64 Err : 1.1e-01
[3, 5, 7]	13.92, 132.24 Err : 1.9e-01	14.03, 132.18 Err : 1.9e-01	223.42, 1.5 Err : 1.9e-01	13.91, 132.23 Err : 1.9e-01
[1, 3, 5, 7]	23.41, 137.16 Err : 1.4e-01	1.33, 144.12 Err : 4.3e+01	1.5, 144.36 Err : 1.2e-01	3.0, 148.52 Err : 1.3e-01
[2, 3, 5, 7]	18.39, 139.46 Err : 1.7e-01	23.89, 136.02 Err : 1.7e-01	238.19, 1.5 Err : 1.7e-01	235.76, 6.99 Err : 1.7e-01
[1, 2, 5, 7]	24.17, 138.77 Err : 1.4e-01	1.53, 146.1 Err : 1.3e-01	1.5, 146.21 Err : 1.3e-01	2.29, 142.22 Err : 1.4e-01

TABLE C.1 – Tableau récapitulatif des optimisations réalisées sur 2 niveaux de gris, τ_S fixé à 197, avec pénalisation quadratique (C.7) (*cf.* Figure C.2a), pour les combinaisons défavorables de la Table 4.3, page 62.

parabole coupée

$$\mathcal{P}(\tau) = \left[(E(\tau) - 127.5)^2 - 126^2 \right]^+, \quad (\text{C.7})$$

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

$$E(\tau) = \arg \max_{i=1,2,3} (|\tau_i - 127.5|). \quad (\text{C.8})$$

L'aspect de cette pénalisation est présenté sur la Figure C.2a (avec $a = 126$; $u = E(\tau) - 127.5$). Il s'agit d'une parabole dont on ignore la partie négative. Ici la pénalisation intervient sur un intervalle légèrement plus court que $[0; 255]$, car de toute façon les valeurs de τ n'ont pas à s'approcher de ces bornes (la pénalisation est non nulle en dehors de $[1.5; 253.5]$).

Scanners choisis pour l'optimisation	Algorithme d'optimisation			
	SLSQP τ_N, τ_P	GC τ_N, τ_P	Nelder-Mead τ_N, τ_P	BFGS τ_N, τ_P
[2, 3]	25.49, 150.89 Err : 1.9e-02	31.85, 146.9 Err : 1.9e-02	253.5, 7.25 Err : 1.4e-02	250.64, 7.62 Err : 1.6e-02
[2, 3, 4]	23.64, 147.84 Err : 4.4e-02	32.94, 142.01 Err : 4.3e-02	253.5, 3.7 Err : 3.6e-02	219.06, 27.85 Err : 4.0e-02
[2, 3, 5]	22.75, 146.5 Err : 6.9e-02	27.06, 143.79 Err : 6.9e-02	253.3, 1.5 Err : 6.6e-02	223.15, 18.18 Err : 6.7e-02
[2, 3, 4, 5]	21.9, 145.05 Err : 6.5e-02	27.6, 141.48 Err : 6.5e-02	250.96, 1.5 Err : 6.0e-02	218.18, 24.41 Err : 6.3e-02
[2, 5, 7]	15.96, 135.58 Err : 2.0e-01	24.3, 130.33 Err : 2.0e-01	229.3, 1.5 Err : 2.0e-01	220.88, 11.53 Err : 2.0e-01
[1, 7, 11]	1.5, 139.48 Err : 1.1e-01	1.37, 139.29 Err : 1.9e-01	1.5, 139.5 Err : 1.1e-01	6.14, 132.04 Err : 1.2e-01
[1, 9, 11]	31.17, 131.88 Err : 2.7e-01	1.5, 134.0 Err : 2.6e-01	1.5, 134.01 Err : 2.6e-01	2.14, 140.56 Err : 2.7e-01
[1, 2, 7, 11]	28.41, 138.98 Err : 1.3e-01	6.75, 143.27 Err : 1.2e-01	6.3, 143.36 Err : 1.2e-01	6.13, 143.4 Err : 1.2e-01
[1, 3, 7, 11]	27.94, 137.75 Err : 1.2e-01	1.44, 142.73 Err : 1.3e-01	1.5, 142.8 Err : 1.1e-01	1.5, 142.8 Err : 1.1e-01
[3, 5, 7]	13.92, 132.24 Err : 1.9e-01	14.03, 132.18 Err : 1.9e-01	223.42, 1.5 Err : 1.9e-01	13.91, 132.23 Err : 1.9e-01
[1, 3, 5, 7]	23.41, 137.16 Err : 1.4e-01	1.33, 144.12 Err : 2.7e-01	1.5, 144.36 Err : 1.2e-01	3.0, 148.52 Err : 1.3e-01
[2, 3, 5, 7]	18.39, 139.46 Err : 1.7e-01	23.89, 136.02 Err : 1.7e-01	238.19, 1.5 Err : 1.7e-01	216.14, 19.13 Err : 1.7e-01
[1, 2, 5, 7]	24.17, 138.77 Err : 1.4e-01	1.5, 146.2 Err : 1.3e-01	1.5, 146.21 Err : 1.3e-01	1.5, 146.21 Err : 1.3e-01

TABLE C.2 – Tableau récapitulatif des optimisations réalisées sur 2 niveaux de gris, τ_S fixé à 197, avec pour pénalisation une parabole tronquée régularisée (*cf.* Figure C.2b), pour les configurations défavorables de la Table 4.3, page 62.

Les résultats des optimisations de niveaux de gris faites avec la pénalisation (C.7) sont présentés dans la Table C.1. Ici plus de valeurs négatives, cependant la borne 1.5 est atteinte à plusieurs reprises. De même les résultats entre les algorithmes sont très variables. Ainsi, ici, il est difficile de dire s'il y a eu une amélioration ou non par rapport à la pénalisation en créneau. 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 soit \mathcal{C}^1 . Considérons la régularisation de Moreau-Yosida de la pénalisation précédente. La courbe de la régularisée d'une parabole tronquée est représentée sur la Figure C.2b (on prend ici $a = 126$; $u = E(\tau) - 127.5$). Les niveaux de gris optimaux obtenus avec cette nouvelle pénalisation plus régulière sont présentés dans la Table C.2.

Visiblement rien ne semble y faire : il y a toujours des valeurs de τ_N qui s'approchent des bornes autorisées et les cas où l'on considère les images [2, 5, 7] et [3, 7, 9] par exemple fournissent des résultats très différents selon les algorithmes d'optimisation utilisés, qui de plus font apparaître $\tau_N \gg \tau_S$ ce qui est aberrant. La régularité de la pénalisation ne semble donc pas en cause ici. En effet, le problème vient d'ailleurs (*cf.* fin de la Section 4.3 traitant des problèmes de mauvais conditionnement des systèmes considérés).



Structuration des codes de calculs

DE nombreux codes de calculs ont été développés durant la thèse. Outre le début de la thèse qui s'est déroulée sous Scilab dans le but de maquetter rapidement le code résolvant les différents modèles EDP, plusieurs codes ont été élaborés dans différents langages. Sans tomber dans la présentation détaillée de l'ensemble des codes de calcul, faisons en un tour d'horizon. Ma thèse étant divisée en deux grandes parties, deux codes ont été implémentés :

- le premier, pour résoudre le modèle EDP et fournir des simulations numériques qui reproduisent des croissances tumorales et des résistances aux traitements,
- le second, pour calculer un quantificateur de l'hétérogénéité à partir d'une image, que ce soit une image provenant directement de l'appareil d'imagerie médicale ou une image provenant de la simulation numérique.

D.1 Code de calcul pour la simulation numérique du modèle EDP

Le code permettant la simulation numérique via le modèle EDP a été développé en C++, avec la librairie eLYSe. Cette librairie, commune à toute l'équipe de recherche et développée par Olivier Saut, est une interface qui fournit un certain nombre de solveurs pour les problèmes classiques (transport et diffusion) traités par une méthode de volumes finis sur maillages cartésiens. Elle est multi-plateforme (Linux et MacOS). Elle s'appuie sur la librairie d'algèbre linéaire PETSc, bien qu'aucune connaissance de PETSc ne soit nécessaire pour utiliser eLYSe. Ceci est principalement du au fait de la présence des structures de types Field (tableaux 2D et 3D) que cette librairie fournit.

Après avoir appris le C++, j'ai pu prendre en main cet outil. Divers modules ont pu être construits :

- Un module pour les schémas à stencil croisé (de type twin-WENO5)

- Un module fournissant diverses géométries en fonction de paramètres permettant de construire la condition initiale du modèle EDP.
- Une classe `Modele` qui est à même de calculer, en fonction de paramètres (ceux fournis dans le chapitre 2, dans la Table 2.1 de la page 19) l'évolution spatio-temporelle des différentes quantités du modèle EDP (notamment les diverses populations de cellules). Cette classe contient entre autre :
 - la définition des paramètres et leurs affectations,
 - les allocations mémoire des variables intervenant dans le modèle EDP,
 - les schémas en temps et le calcul de CFL,
 - les interactions entre les populations et la vascularisation,
 - les points de contrôle (les populations sont-elles toujours comprises entre 0 et 1, moyennant une certaine tolérance ?),
 - les sorties fichiers.
- Une classe de métamodèle, permettant d'explorer, de différentes manières, l'espace des paramètres lié à un modèle. Cette classe m'a notamment servie pour réaliser le fit (présenté sur la Figure 2.1g, page 16, dont les paramètres sont présentés dans la Table 2.2 page 35) des données cliniques par le modèle EDP. Plusieurs méthodes d'exploration ont été abordées : Monte-Carlo, méthode de sensibilité ou de descente, algorithmes génétiques...

Le modèle EDP ayant beaucoup de paramètres et admettant beaucoup de minima locaux, il n'a pas été facile d'obtenir un fit acceptable du volume tumoral. Les fits présentés dans ce manuscrit représentent donc des minima locaux de l'erreur L^2 , et non des minima globaux. La méthode adoptée est la suivante :

1. Méthode de Monte Carlo. Des méthodes où l'on choisit de mailler l'espace des paramètres ont également été examinées. Le nombre de paramètres étant importants cette méthode a finalement été écartée car beaucoup trop coûteuse.
2. Après avoir réalisé des centaines de simulations avec des jeux de paramètres aléatoires, les meilleurs candidats ont été examinés de plus près. Pour chacun d'eux, une analyse de sensibilité a été effectué sur chaque paramètres afin de comprendre localement l'influence de ceux-ci sur le modèle.
3. Pour les meilleurs candidats, une méthode de descente, combinée à de nombreuses interventions manuelles, a finalement été effectuée pour converger vers un minimum de l'erreur L^2 .

Le code de calcul est séquentiel. La partie recherche d'optimum dans l'espace des paramètres a elle été (pseudo-)parallélisée. A un jeu de paramètres donné, il y a un modèle qui est calculé sur un unique processeur. Les méthodes d'exploration de l'espace des paramètres nécessitant l'évaluation de plusieurs

modèles, on partage l'ensemble des évaluations à réaliser entre les différents processeurs. Par exemple, sur une méthode de gradient, à chaque pas de l'algorithme, une approximation du gradient (dérivée du modèle par rapport à ses n paramètres ici) est requise. Ainsi pour chaque paramètre, une évaluation est nécessaire. Chaque évaluation est réalisée sur une seul et unique processeur, mais on partage les n évaluations requises sur le nombre de processeurs disponibles.

Pour donner un ordre d'idée du code manipulé, présentons le en quelques chiffres. Ce code est subdivisé en une dizaine de modules conduisant à un total d'environ 10 000 lignes. Il est exécuté sur la plateforme de calcul INRIA, nommée PlaFRIM, sans laquelle de nombreuses simulations numériques n'auraient pas pu être réalisées. Le temps moyen d'exécution d'une simulation est d'environ 1h30.

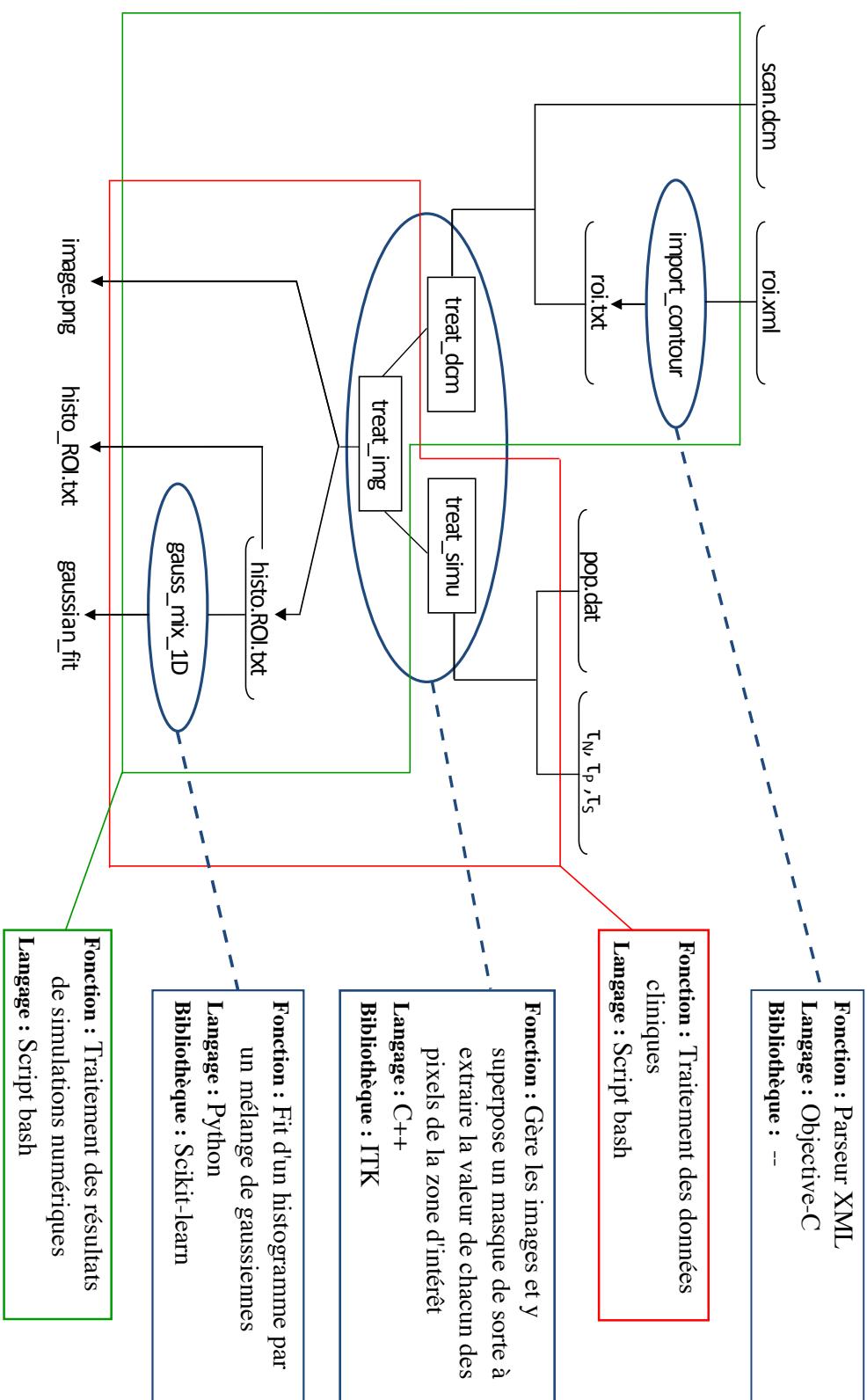
D.2 Code de calcul aboutissant à la quantification de l'hétérogénéité

Le code de calcul générant le pourcentage d'hétérogénéité aussi bien clinique que numérique est très hétéroclite. Il y a plusieurs raisons à cela :

- On veut pouvoir manipuler des données de natures différentes. On souhaite générer les histogrammes des niveaux de gris depuis des sources diverses :
 - Les données cliniques sont dans un format particulier : le format DICOM. C'est un format de mét-image, qui nécessite l'utilisation d'un logiciel (ou d'une librairie) spécifique pour être visualisé et traité.
 - La simulation numérique fournit les différentes populations P , N et S . A partir de cela et des niveaux de gris associés τ_P , τ_N et τ_S , une image scanner est synthétisée.
- Le code s'appuie sur des langages différents :
 - C++, avec la librairie ITK. Passage quasiment obligatoire (il y a très peu d'alternative) pour pouvoir traiter des données au format DICOM.
 - Python, avec la librairie Scikit-learn, qui contient un module dédié au mélange gaussien.

Au niveau des données, il n'y a pas que la nature des images qui diffère : le moyen d'acquérir le contour diffère également. Pour les données cliniques, grâce au logiciel OsiriX, nous pouvons contourner manuellement les tumeurs, et en exporter le contour au format xml. En ce qui concerne les images provenant de la simulation numérique, il n'y a pas de contour défini. Le choix (assez naturel) a été fait de le définir en prenant un seuil sur la population saine. Moyennant un parseur xml, on peut donc se ramener à un contour semblable dans les deux cas.

FIGURE D.1 – Schéma du code de calcul permettant la quantification de l'hétérogénéité. Le code est très hétéroclite et fait intervenir plusieurs langages de programmation



Le code s'articule donc en plusieurs briques dont l'arrangement est schématisé sur la Figure D.1. Outre un parseur xml écrit en Objective-C, deux briques principales se distinguent.

Une première brique a été développée en C++ avec la librairie ITK. Elle a pour but, à partir d'une image quelconque et d'un contour, d'extraire les valeurs des niveaux de gris des pixels présents à l'intérieur du contour. On obtient ainsi l'histogramme des niveaux de gris. La librairie ITK a l'avantage de traiter des images aux formats standards (.jpg, .png, etc) mais aussi et surtout le format DICOM, qui est le format des images médicales que nous possédons. Puisque ce code manipule différents formats d'images, j'en ai profité pour qu'il soit capable d'exporter, depuis les données DICOM, des images dans des formats standards sur lesquelles sont mis en évidence les différents contours. Ce code a notamment permis de générer les images présentées dans les Figures A.2 et A.3 de l'annexe A (pages 87 et 87).

La seconde brique est chargée de trouver les paramètres de deux gaussiennes dont la somme décrit au mieux un histogramme donné. Cette brique est basée sur la librairie Python Scikit-learn, qui contient un module dédié au mélange gaussien. Une fois les paramètres du mélange bi-gaussien identifiés, on peut aisément construire et examiner les critères quantifiant l'hétérogénéité.

Afin de faciliter le chainage entre les différentes étapes du calcul, deux scripts Bash ont été développés (représenté par les cadres rouges et vert sur la Figure D.1). Le premier permet de traiter de A à Z, les données cliniques. L'utilisateur fournit un dossier contenant un ou plusieurs scanners avec leur contourage provenant d'OsiriX. Le script fournit en sortie, des images post-traitées ainsi que les valeurs des histogrammes des niveaux de gris correspondant aux zones contourées et leur description en mélanges de gaussiennes. Le second script requiert en entrée les résultats de simulations numériques du modèle EDP, et les valeurs des 3 niveaux de gris τ_N , τ_P et τ_S . Il fournit les mêmes sorties que le premier script. Dans chacun de ces scripts une dernière option (non présentée sur le schéma) est disponible, pour réaliser après coup, le tracé de différents critères quantifiant l'hétérogénéité. L'ensemble de la chaîne de calcul a donc été automatisée et s'exécute ainsi de manière très simple bien que sa structure interne soit hétéroclite.

Terminons en donnant brièvement quelques statistiques. Ce deuxième code fait environ 5 000 lignes. Le temps d'exécution est de quelques secondes.

Glossaire

Angiogenèse Processus de création de nouveaux vaisseaux sanguins.

Antiangiogénique (ou anti-angiogénique) Médicament qui inhibe l'angiogenèse.

Apoptose Processus d'auto-destruction cellulaire.

Chimiotactisme Phénomène par lequel des cellules dirigent leurs mouvements selon le gradient de concentration d'une certaine molécule.

Cytotoxique Qui détruit les cellules.

Développement thérapeutique Série de traitements utilisés. La nécessité de changer de traitement intervient lors des rechutes successives.

Extravasation Processus par lequel les cellules invasives de tumeur primaire peuvent traverser les membranes pour créer des métastases.

Facteur de croissance Protéine externe à la cellule commandant sa croissance ou sa duplication.

Hypoxie Manque d'oxygène.

Imatinib Thérapie ciblée à effet cytotoxique.

Indifférenciation (cellulaire) Retour à un état proche de la cellule souche.

Quiescence Etat de dormance dans lequel entre une cellule lorsque les conditions environnementales tendent à devenir défavorables.

Métastase Tumeur distante provenant d'une tumeur primaire.

Néovascularisation Réseau vasculaire créé par la tumeur afin de l'alimenter.

Réhaussement (d'un scanner) Eclaircissement des niveaux de gris présent sur les scanners du à l'injection d'un produit de contraste.

Stroma Tissu de soutien, non impliqué dans la fonction première de l'organe.

Sunitinib Thérapies ciblée à effet cytotoxique et antiangiogénique.

Temps artériel Temps après lequel un produit injecté en intraveineuse met pour parvenir au foie par l'artère hépatique.

Temps portal Temps après lequel un produit injecté en intraveineuse met pour parvenir au foie par la veine porte.

Thérapie ciblée Médicament ciblant un type spécifique de voie moléculaire, généralement caractéristique des cellules malignes.

Tomodensitométrie Taux d'absorption aux rayons X. Synonyme de scannographie.

Tyrosine kinase Enzyme commandant de nombreuses fonctions cellulaires (dont pour certaines, le processus de division).

Liste des abréviations

BFGS *algorithme.* Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno

CI *mathématique.* Condition Initiale

CL *mathématique.* Condition Limite

CHU *institution.* Centre Hospitalier Universitaire

CNRS *institution.* Centre National de la Recherche Scientifique

CPU *informatique.* de l'anglais, Central Processing Unit (processeur)

EDO *mathématique.* Equation Différentielle Ordinaire

EDP *mathématique.* Equation aux Dérivées Partielles

GC *algorithme.* Gradient Conjugué

GIST *clinique.* Tumeur Stromale Gastro-Intestinale (acronyme de l'anglais GastroIntestinal Stromal Tumors)

IMB *institution.* Institut Mathématique de Bordeaux

INRIA *institution.* Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique

IPP *mathématique.* Intégration Par Parties

HU *unité.* de l'anglais, Hounsfield Unit

OMS *institution.* Organisation Mondiale de la Santé

OS *clinique.* de l'anglais, Overall Survival (Survie globale)

PCI *clinique.* Produit de Contraste Iodé

PDGF *biologie.* de l'anglais, Platelet-Derived Growth Factor

PDGFR *biologie.* de l'anglais, PDGF Receptor

PFS *clinique.* de l'anglais, Progression Free Survival (Survie sans progression, ou sans aggravation)

RTK *biologie.* de l'anglais, Receptor Tyrosine Kinases

RECIST *clinique.* de l'anglais, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

ROI *clinique.* de l'anglais, Region Of Interest

SLSQP *algorithme.* de l'anglais, Sequential Least SQuares Programming (Algorithme des moindres carrés)

TK *biologie.* Tyrosine Kinase

TKI *biologie.* de l'anglais, Tyrosine Kinase Inhibitor

VEGF *biologie.* de l'anglais, Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR *biologie.* de l'anglais, VEGF Receptor

WENO *numérique.* de l'anglais, Weighted Essentially Non-Oscillatory

Bibliographie

- [1] D. Ambrosi and L. Preziosi. On the closure of mass balance models for tumor growth. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 12(05) :737–754, 2002.
- [2] J. Andersson, P. Bumming, J.M. Meis-Kindblom, H. Sihto, N. Nupponen, H. Joensuu, A. Oden, B. Gustavsson, L.G. Kindblom, and B. Nilsson. Gastrointestinal stromal tumors with kit exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology*, 130 :1573 – 1581, 2006.
- [3] Robert S Benjamin, Haesun Choi, Homer A Macapinlac, Michael A Burgess, Shreyaskumar R Patel, Lei L Chen, Donald A Podoloff, and Chuslip Charnsan-gavej. We should desist using recist, at least in gist. *Journal of Clinical Oncology*, 25(13) :1760–1764, 2007.
- [4] Sébastien Benzekry, Clare Lamont, Afshin Beheshti, Amanda Tracz, John ML Ebos, Lynn Hlatky, and Philip Hahnfeldt. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. *PLOS Computational Biology*, 2014.
- [5] F. Billy, B. Ribba, O. Saut, H. Morre-Trouilhet, T. Colin, D. Bresch, J.-P. Boissel, E. Grenier, and J.-P. Flandrois. A pharmacologically based multiscale mathematical model of angiogenesis and its use in investigating the efficacy of a new cancer treatment strategy. *Journal of Theoretical Biology*, 260(4) :545 – 562, 2009.
- [6] J.Y. Blay. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy : Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treatment Reviews*, 37(5) :373 – 384, 2011.
- [7] J.Y. Blay, A. Le Cesne, P.A. Cassier, and I.L. Ray-Coquard. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) : a rare entity, a tumor model for personalized therapy, and yet ten different molecular subtypes. *Discov Med*, 13(72) :357–67, May 2012.

- [8] D. Bresch, T. Colin, E. Grenier, B. Ribba, and O. Saut. A viscoelastic model for avascular tumor growth. *Discrete And Continuous Dynamical Systems*, Volume 2009 :101–108, 2009.
- [9] D. Bresch, T. Colin, E. Grenier, B. Ribba, and O. Saut. Computational modeling of solid tumor growth : The avascular stage. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 32(4) :2321–2344, 2010.
- [10] Helen Byrne and Luigi Preziosi. Modelling solid tumour growth using the theory of mixtures. *Mathematical Medicine and Biology*, 20(4) :341–366, 2003.
- [11] Haesun Choi. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *The oncologist*, 13(Supplement 2) :4–7, 2008.
- [12] T. Colin, O. Gallinato, C. Poignard, and O. Saut. Tumor growth model for ductal carcinoma : from in situ phase to stroma invasion. Submitted Report RR-8502, INRIA, March 2014.
- [13] T. Colin, A. Iollo, D. Lombardi, and O. Saut. System identification in tumor growth modeling using semi-empirical eigenfunctions. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 22(06) :1250003, 2012.
- [14] Thierry Colin, Thomas Michel, and Clair Poignard. Mathematical study and asymptotic analysis of a model for tumour drug resistance. Research Report 8784, Inria Bordeaux Sud-Ouest, October 2015.
- [15] Ronald P DeMatteo, Jonathan J Lewis, Denis Leung, Satvinder S Mudan, James M Woodruff, and Murray F Brennan. Two hundred gastrointestinal stromal tumors : recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery*, 231(1) :51, 2000.
- [16] Glioblastome Association Michèle Esnault (GFME). L’angiogenèse des tumeurs cérébrales malignes. <http://gfme.free.fr/connaissances/angiogenese.html>.
- [17] S. Hirota, K. Isozaki, Y. Moriyama, K. Hashimoto, T. Nishida, S. Ishiguro, K. Kawano, M. Hanada, A. Kurata, G. Muhammad Tunio, Y. Matsuzawa, Kanakura Y., Y. Shinomura, and Y. Kitamura. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279(5350) :577–80, Jan 1998.
- [18] K. Holmes, O. Ll. Roberts, A. M. Thomas, and M.J. Cross. Vascular endothelial growth factor receptor-2 : Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cellular Signalling*, 19(10) :2003 – 2012, 2007.
- [19] Manuel Latige, T Colin, and G Gallice. A second order cartesian finite volume method for elliptic interface and embedded dirichlet problems. *Computers & Fluids*, 83 :70–76, 2013.
- [20] Randall J LeVeque. *Finite difference methods for ordinary and partial differential equations : steady-state and time-dependent problems*, volume 98. Siam, 2007.

- [21] X.D. Liu, S. Osher, and Chan T. Weighted essentially non-oscillatory schemes. *Journal of Computational Physics*, 115(1) :200–212, 1994.
- [22] A. Lorz, T. Lorenzi, J. Clairambault, A. Escargueil, and B. Perthame. Effects of space structure and combination therapies on phenotypic heterogeneity and drug resistance in solid tumors. *arXiv preprint arXiv :1312.6237*, 2013.
- [23] B. Nilsson, P. Bumming, J.M. Meis-Kindblom, A. Oden, A. Dortok, B. Gustavsson, K. Sablinska, and L.G. Kindblom. Gastrointestinal stromal tumors : the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the imatinib mesylate era—a population-based study in western sweden. *Cancer*, 103(4) :821–9, Feb 2005.
- [24] B. Ribba, O. Saut, T. Colin, D. Bresch, E. Grenier, and J.P. Boissel. A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the therapeutic benefit of anti-invasive agents. *Journal of Theoretical Biology*, 243(4) :532 – 541, 2006.
- [25] O. Saut, J-B. Lagaert, T. Colin, and H. Fathallah-Shaykh. A multilayer grow-or-go model for GBM : Effects of invasive cells and anti-angiogenesis on growth. *Bulletin of Math. Biol.*, 76 :2306–2333, 2014.
- [26] N. Schramm, E. Englhart, M. Schlemmer, M. Hittinger, C. Übleis, C.R. Becker, M.F. Reiser, and F. Berger. Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy : comparison of recist, choi and volumetric criteria. *European journal of radiology*, 82(6) :951–958, 2013.
- [27] C. Suzuki, H. Jacobsson, T. Hatschek, M. R. Torkzad, K. Bodén, Y. Eriksson-Alm, E. Berg, H. Fujii, A. Kubo, and L. Blomqvist. Radiologic measurements of tumor response to treatment : Practical approaches and limitations 1. *Radiographics*, 28(2) :329–344, 2008.