

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, les images cliniques seront considérées. Les histogrammes associés à ces scanners (que l'on appellera par abus de langage « histogramme clinique ») seront ensuite étudiés. Plusieurs quantités seront examinées afin de construire un quantificateur de l'hétérogénéité. Dans un second temps, nous appliquerons le même traitement aux images produites par la simulation numérique du modèle EDP présenté précédemment. Les histogrammes des images produites numériquement (que l'on appellera aussi par abus de langage « histogramme numérique ») seront présentés et comparés à ceux cliniques. De même, le quantificateur de l'hétérogénéité que l'on aura construit, sera appliqué aux histogrammes numériques et 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.

1.1 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 :era $p(\mathbf{x})$ 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 valeur multiples autorisées) :

$$X := \{ p(\mathbf{x}) \mid \mathbf{x} \in \text{ROI} \}, \quad (1.1)$$

CHAPITRE 1. Critère quantifiant l'hétérogénéité.

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

$$H(x) = \frac{\#X_x}{\#X}, \quad \forall x \in \{0, 1, 2, \dots, 255\} \quad (1.2)$$

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).

1.1.1 Histogrammes cliniques

Les données dont nous disposons sont celles produites par le scanner (*cf.* Chapitre ?? pour la procédure d'acquisition d'images médicales). Beaucoup plus riche 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 contourage. Ce contourage définit une ROI, que l'on peut également exporter (au format .xml)

Description du processus médical pour les scanners :
ajout ici ?

A partir de ces 2 fichiers, un code C++, s'appuyant sur la librairie ITK qui traite entre autre le format DICOM, 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 Figure 1.3 et 1.4. Nous les commenterons plus tard.
- 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 1.1 et 1.2.

Commenter les histogrammes

Commenter les contourages ?

Remarquons que, comme montré sur la figure ??, 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 traiter avec OsiriX. Le développement d'un code pour réaliser ceci était donc nécessaire.

1.1.2 Histogrammes numériques

Pour les histogrammes numériques, seule une image est reconstruite par la simulation. Le contour quant à lui va être défini à partir des fichiers de sorties des simulations qui stockent la densité des différentes populations donnée par notre modèle EDP, en chacune des mailles du quadrillage. En utilisant la reconstruction d'images scanners détaillée au chapitre précédent, on peut

fournir une image en niveaux de gris à partir de ces valeurs. En ce qui concerne le contour, il sera défini par seuillage sur le tissu sain : si la proportion de tissu sain est inférieur 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 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.

1.1.3 Traitements appliqués aux histogrammes : fit par un mélange bi-gaussien

Le but de ce chapitre est de mettre en exergue l'aspect hétérogène de certaines tumeurs. Sur les scanners dont il est question d'hétérogénéité, on voit clairement deux composantes distinctes de niveaux gris qui se dégagent au sein de la tumeur. 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 :

$$g(x) = g_1(x) + g_2(x) \quad \text{avec} \quad g_i(x) = h_i \exp\left(\frac{-1}{2}\left(\frac{x - c_i}{\sigma_i}\right)^2\right), \quad (1.3)$$

où :

- c_i est le centre de chacune des gaussiennes,
- σ_i est l'écart-type de chacune des composantes,
- h_i est la hauteur de chaque composante. Elles sont données par :

$$h_i := \frac{w_i}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} \quad i = 1; 2, \quad (1.4)$$

où w_i est le poids associées à chacune des composantes. Notez que les poids sont choisis de telle sorte que :

$$w_1 + w_2 = 1. \quad (1.5)$$

Ainsi, selon les besoins de l'écriture et pour mettre en évidence dans certains cas le nombre de paramètres, on pourra alléger les notations de la manière suivante :

$$w_1 := w \quad \text{et} \quad w_2 = 1 - w. \quad (1.6)$$

De même, lorsqu'on aura besoin d'écrire g en fonction de ces paramètres sans besoin de distinction sur la nature de ceux-ci, on écrira $g(x, \theta)$ avec $\theta = (c_1, c_2, \sigma_1, \sigma_2, w)$.

L'optimisation des 5 paramètres $c_1, c_2, \sigma_1, \sigma_2$ et w est réalisée grâce à une librairie Python nommée Scikit-learn, qui contient un module dédié aux mélanges gaussiens. Ce module procède d'abord à une clusterisation des données par la méthodes des K-moyennes afin d'estimer les centres des composantes.

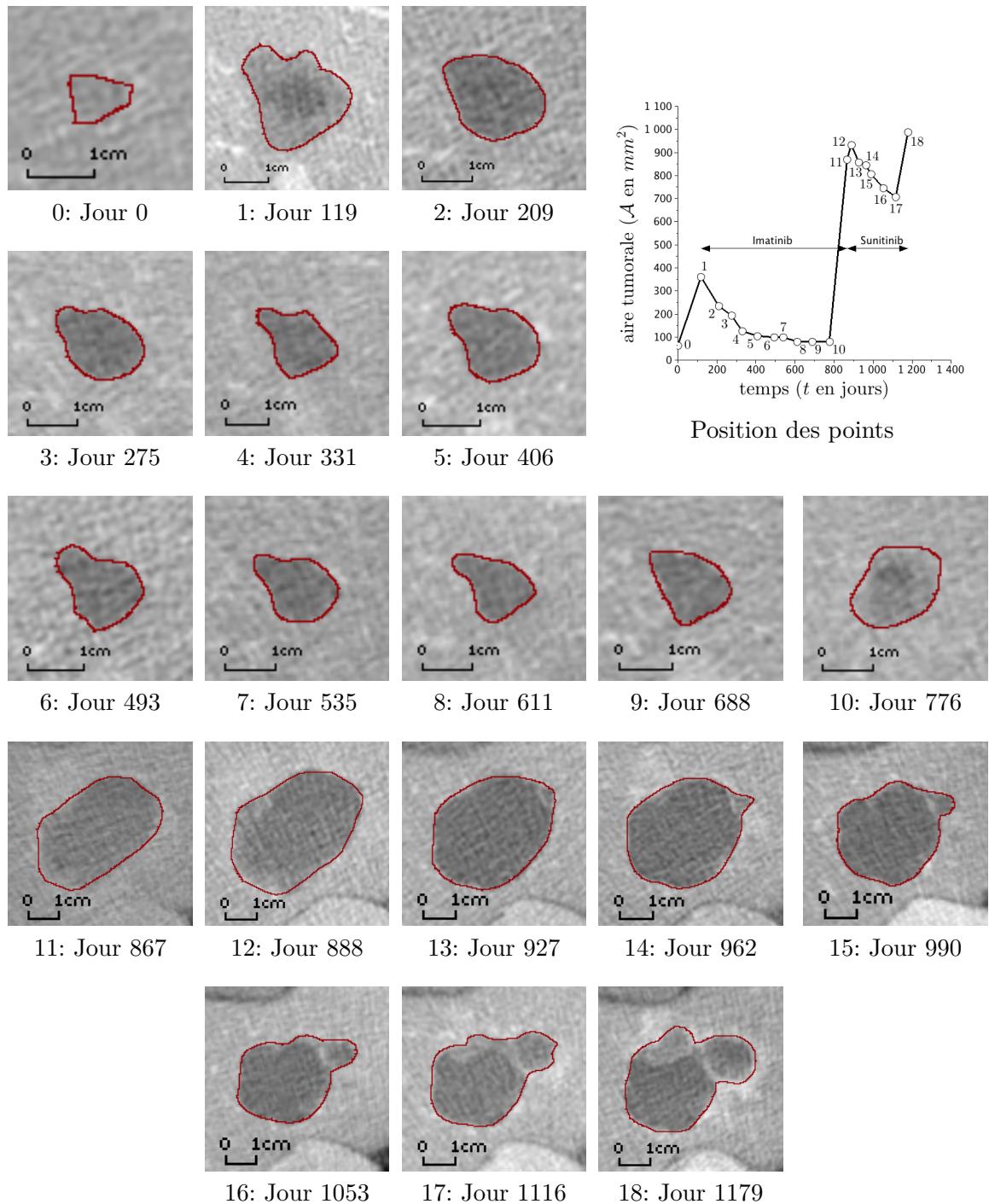


FIGURE 1.1 – Contourage manuel de la tumeur de Patient A.

1.1. Construction des histogrammes de niveaux de gris.

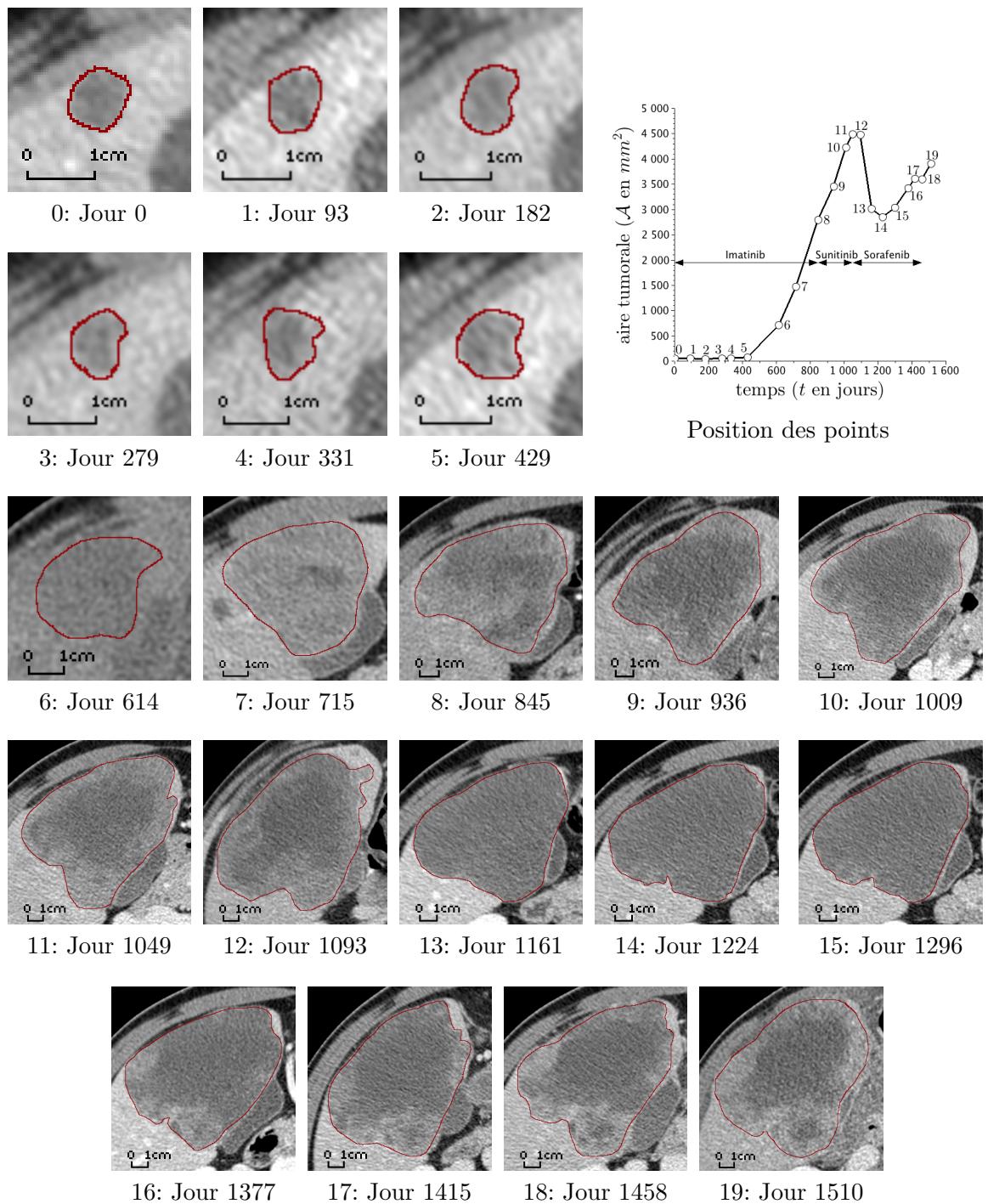


FIGURE 1.2 – Contourage manuel de la tumeur de Patient B.

CHAPITRE 1. Critère quantifiant l'hétérogénéité.

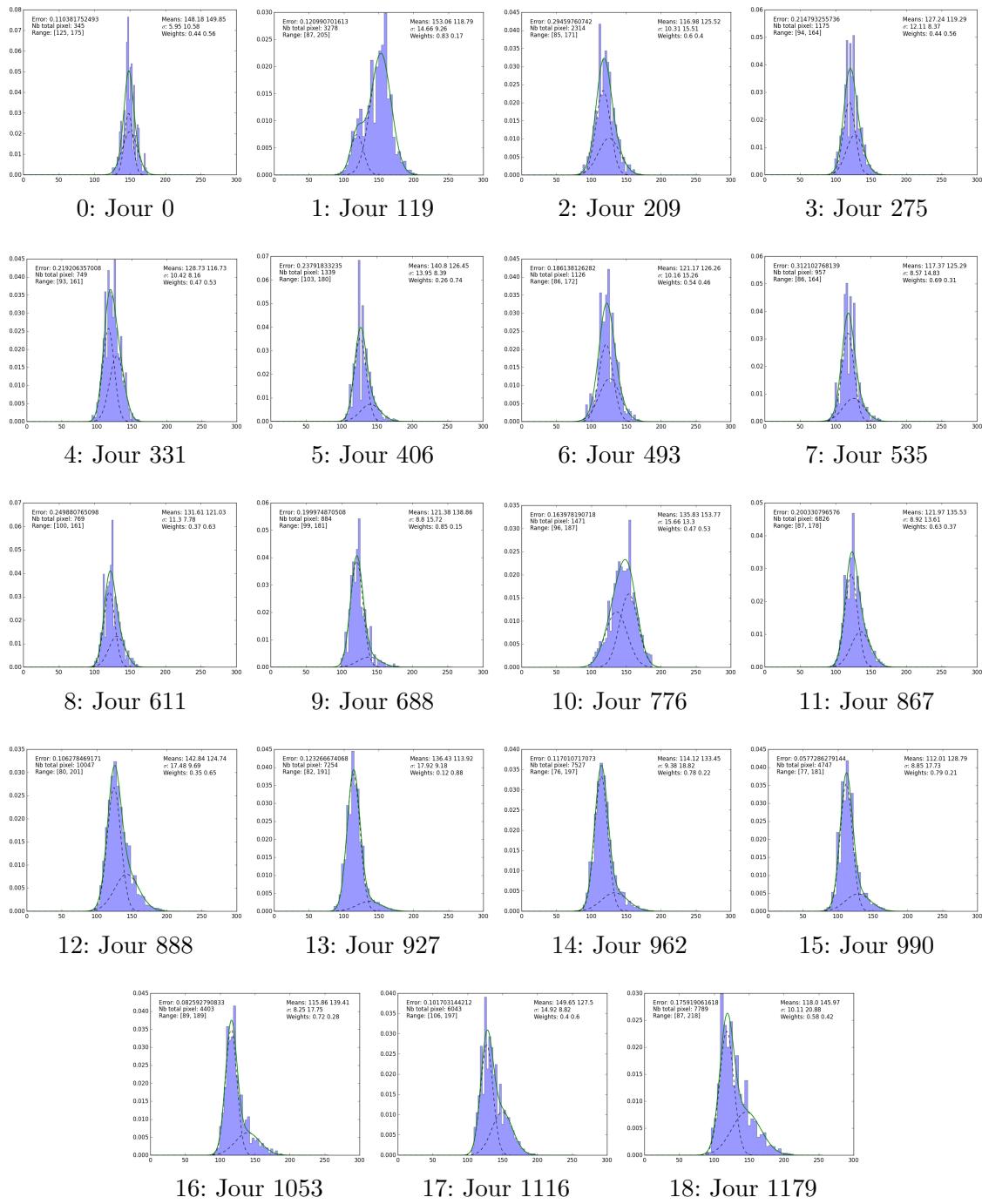


FIGURE 1.3 – Histogramme clinique de la tumeur de Patient A.

1.1. Construction des histogrammes de niveaux de gris.

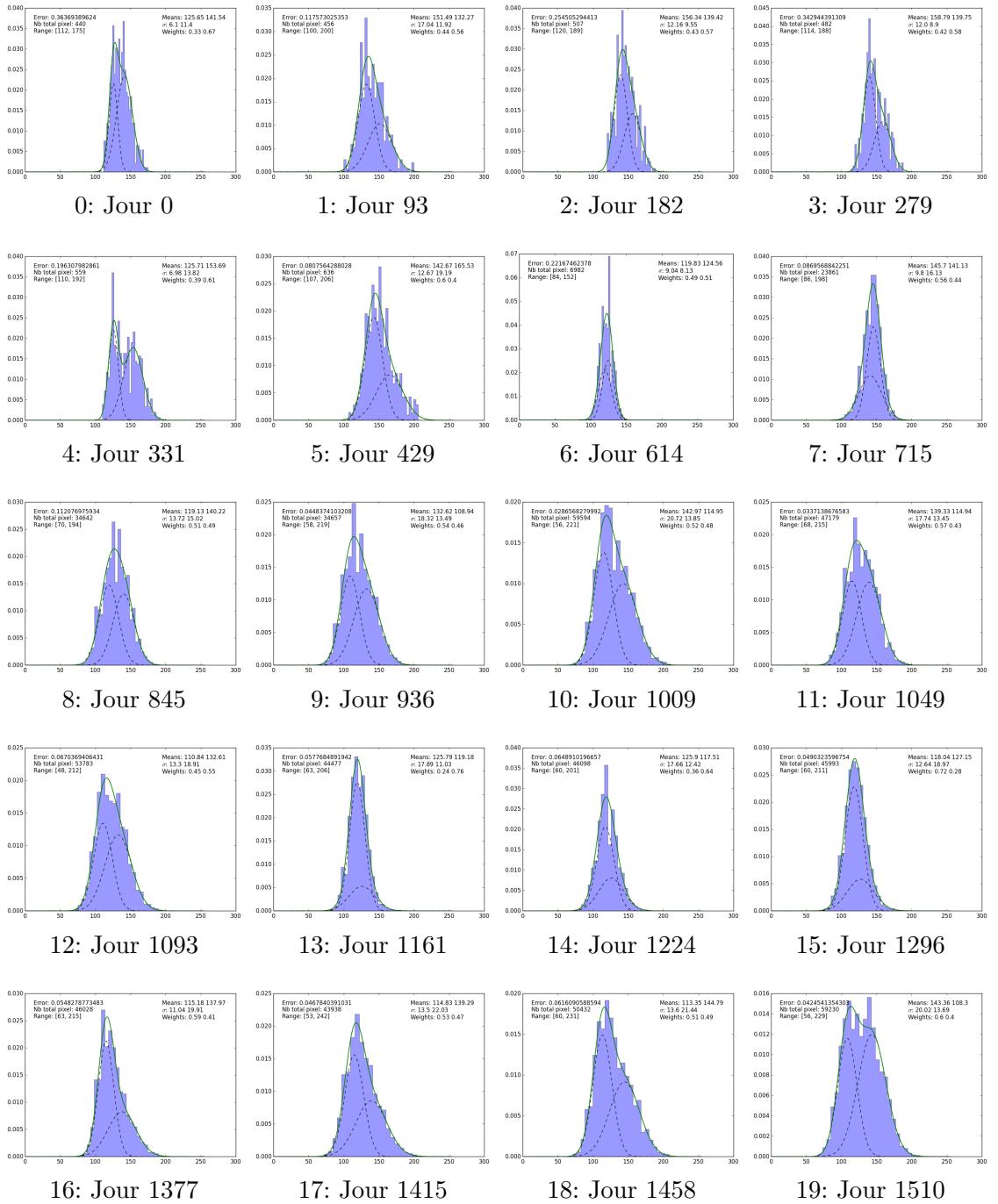


FIGURE 1.4 – Histogramme clinique de la tumeur de Patient B.

Le jeu de paramètres résultant est ensuite donné comme point de départ à une méthode de descente aléatoire qui cherche à maximiser la logvraisemblance. 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 logvraisemblance 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 voulue soit atteinte ou que nous ayons atteint le nombre maximum d'itérations que l'on souhaite faire à l'algorithme.

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

$$\mathcal{L}(X, \theta) = \prod_{x \in X} g(x, \theta). \quad (1.7)$$

Quelques soit θ , l'intégrale de g vaut 1 (cf. Propriété ??, page ?? dans l'annexe ??). Ainsi la vraisemblance est le produit des probabilités que chacun des éléments de X appartiennent à la distribution de paramètre θ .

Cet algorithme de mélanges de gaussiennes nous fournit alors la meilleure (au sens de la logvraisemblance) 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-gaussien, pour les images cliniques et numériques, sont présentés sur les Figures 1.3 et 1.4 pour les histogrammes cliniques et sur les figures ??? pour les histogrammes cliniques. Voyons à présent, comment pouvons-nous exploiter ceci pour quantifier une hétérogénéité.

Fig fit histo
num, on
commente
les histos ?
les fits ?

Img + histo
numérique ?

1.2 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

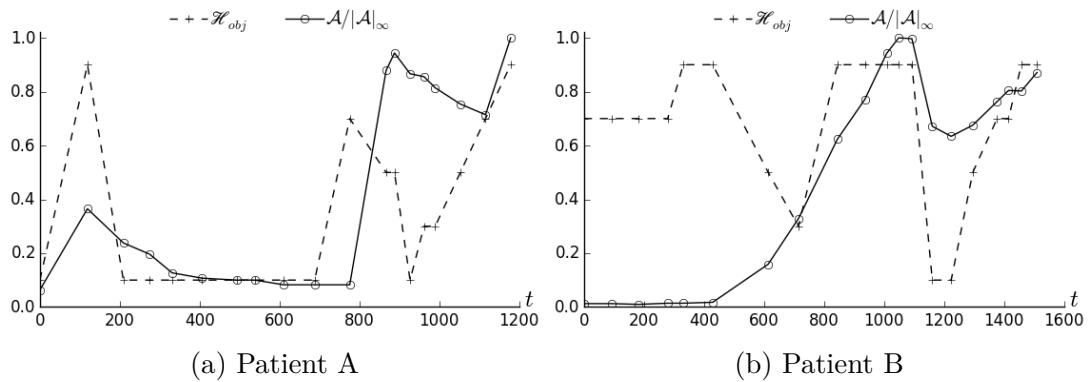


FIGURE 1.5 – Fonction objectif de l'hétérogénéité

- $\mathcal{H} = 0.1$: 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. A 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 proche,
- soit l'une des deux couleurs occupe un faible espace comparé à celui occupé par l'autre couleur,
- soit aussi un mélange des deux raisons précédentes.

En se conformant à ces règles, l'appréciation visuelle¹ des images cliniques nous donne les fonctions objectifs \mathcal{H}_{obj} (*cf.* Figure 1.5) 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 tumorale 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 tumorale

1. Cette appréciation visuelle reste ma perception personnelle même si je me suis efforcer 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.

fini 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 nécrosée.

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

1.3 Premiers essais de critères

On considère désormais l'approximation en un mélange de deux gaussiennes des histogrammes de niveaux de gris provenant de nos images. 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 écarts. Plus les gaussiennes sont similaires, et plus on tends vers un cas homogène. Notons Δ l'opérateur de différence défini par :

$$\Delta : u \longmapsto \Delta u := u_2 - u_1, \quad (1.8)$$

et

$$Q : u \longmapsto Qu := \frac{\min(u_2, u_1)}{\max(u_2, u_1)}. \quad (1.9)$$

l'opérateur de ratio. Ainsi les quantités suivantes pourraient s'avérer intéressantes à étudier : Δc , $\Delta \sigma$, $\Delta \sigma^2$, Δh , Δw représentant respectivement l'écart entre les centres, la différence d'écart-type, la différence des variances, la différence des hauteurs et la différences des poids. On pourra aussi regarder leur ratio : Qc , Qw et Qh notamment. Naïvement, on pourrait penser que ces quantités pourraient être des indicateurs directs de l'hétérogénéité. Examinons donc, les informations que fournissent les quantités suivantes :

$$(1.10) \quad \mathcal{H}_1 = \frac{|\Delta c|}{256}, \quad | \quad \mathcal{H}_3 = Qw, \quad (1.13)$$

$$(1.11) \quad \mathcal{H}'_1 = 1 - Qc, \quad | \quad \mathcal{H}'_3 = |\Delta w|, \quad (1.14)$$

$$(1.12) \quad \mathcal{H}'_2 = \left| \frac{\Delta c / 256}{\Delta h} \right|, \quad | \quad \mathcal{H}_8 = |\Delta h|, \quad (1.15)$$

$$\mathcal{H}'_8 = Qh. \quad (1.16)$$

Notons que les ratios Qc , Qh et Qw sont par définition entre 0 et 1. Pour les quantités Δh et Δw la propriété suivante nous permet aussi d'assurer la même condition.

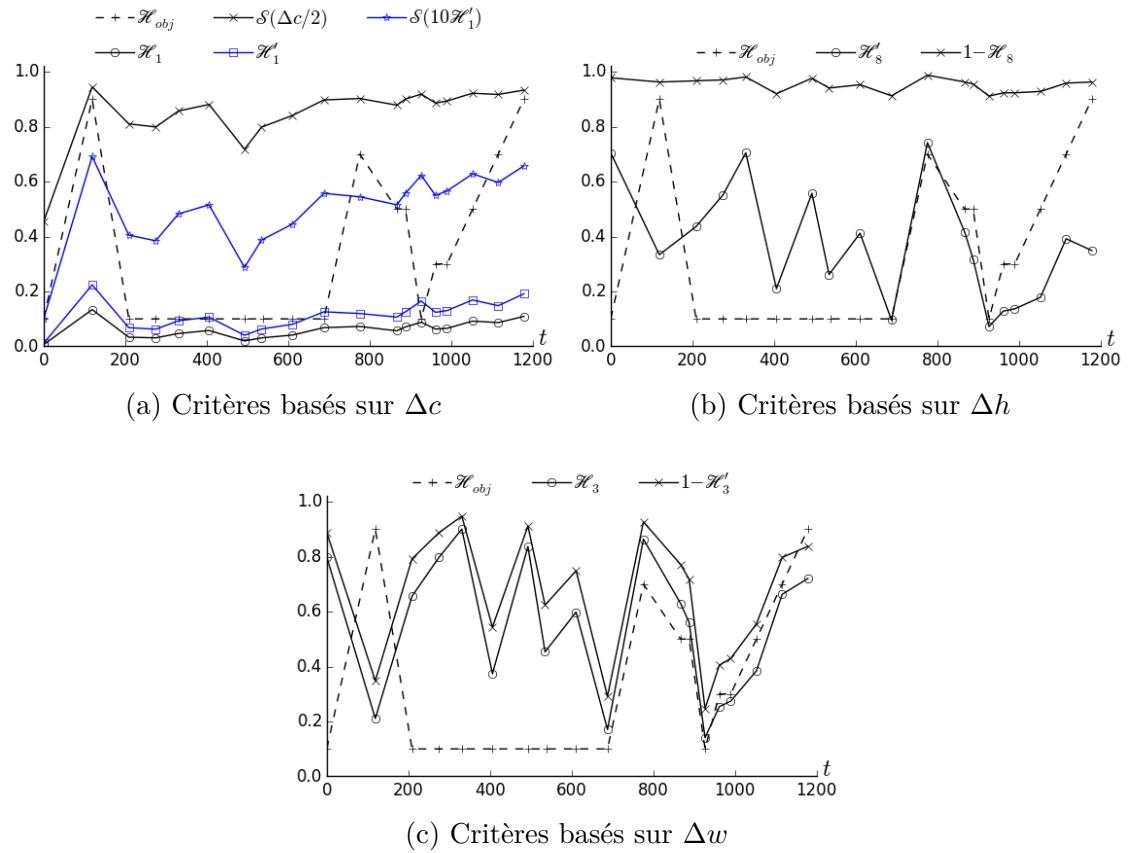
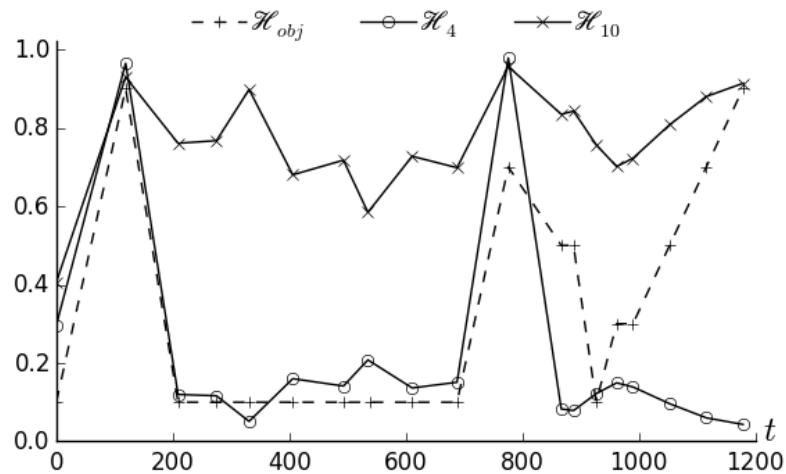


FIGURE 1.6 – Premiers critères


 FIGURE 1.7 – Critères basés sur la pente $\Delta c/\Delta h$

Propriété 1.3.1. Soit l'intervalle $I =]0, a[$ avec $a > 0$. Alors :

$$\forall (x, y) \in I^2, |x - y| < a - \min(x, y). \quad (1.17)$$

En particulier, on a : $\forall (x, y) \in I^2, |x - y| < a$.

La démonstration de cette propriété est quasiment immédiate par disjonction des cas $x = y$, $x < y$ et $x > y$.

Ainsi, par cette propriété, comme les poids w_i sont compris entre 0 et 1, alors Δw l'est aussi. De même, comme $\sigma_i \geq 1$ alors, $h_i < 1/\sqrt{2\pi}$ et donc $\Delta h < 1/\sqrt{2\pi}$. En ce qui concerne Δc , rien n'assure qu'il soit dans l'intervalle $[0; 1]$. On le divisera par 256, pour également l'y ramener. De manière plus générale, pour garantir l'appartenance d'une quantité positive à l'intervalle $[0, 1]$, on pourra lui appliquer la fonction de saturation :

$$S : x \longmapsto \frac{x}{1+x}. \quad (1.18)$$

La Figure 1.6 montre l'évolution des quantités (1.10)-(1.16) au cours du temps, avec application d'une saturation pour certaines. On remarque qu'aucune de ces quantités n'est pertinente pour décrire l'hétérogénéité. Outre cela, on peut également remarquer les équivalences suivantes :

$$\frac{\Delta c}{256} \simeq 1 - Qc \quad \text{et} \quad \Delta w \simeq 1 - Qw. \quad (1.19)$$

Pour Δh et $1 - Qh$, on a visiblement pas d'équivalence stricte mais les variations du ratio semble être une dilatation de celles de la différence. On peut noter également que Qh et Qw sont très similaires et reproduisent assez bien la partie sur laquelle le patient est sous antiangiogénique. De plus, bien que $|\Delta c|/256$ soit relativement bas, ses variations, si elles étaient dilatées, pourrait s'approcher d'une description grossière de l'hétérogénéité sur la partie avec imatinib.

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

$$\mathcal{H}_4 = \frac{1}{\pi} \operatorname{atan} \left(\frac{\Delta c / 256}{\Delta h} \right) + \frac{1}{2} \quad \text{et} \quad \mathcal{H}_{10} = \frac{2}{\pi} \operatorname{atan} \left(\left| \frac{\Delta c / 256}{\Delta h} \right| \right). \quad (1.20)$$

Il s'agit de l'inverse de la pente

Notons que l'arctangente, n'est ni plus ni moins qu'une autre manière de saturer une quantité. En effet, comme le montre la Figure 1.8, l'arctangente est proche de la saturation S définie par (1.18). Ce graph montre d'ailleurs également que d'autres saturations sont également possibles et équivalentes à celles utilisées.

l'arctangente ?

Que la pente soit négative ou positive, à priori si les 2 composantes sont semblables, alors l'hétérogénéité est la même. Sur la Figure 1.7 est également tracé le critère qui dépend du signe de la pente, pour voir si ce signe pourrait apporter de l'information supplémentaire. Chose que nous pouvons espérer car :

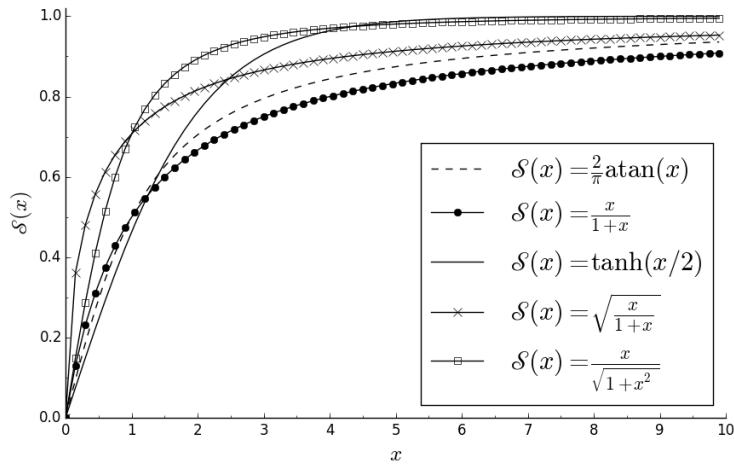


FIGURE 1.8 – Equivalence des différentes saturations

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

Les résultats présentés sur la Figure 1.7 ne sont pas encore très convaincant en ce qui concerne la description de l'hétérogénéité... D'autres critères doivent encore être explorés.

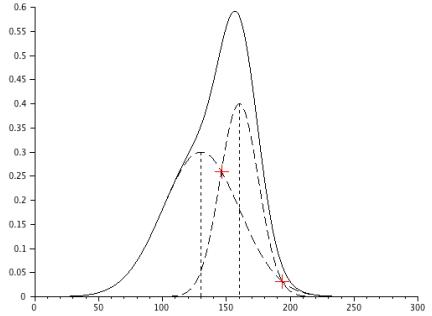
1.4 Critères basés sur la manière dont s'intersecte les gaussiennes

Avant de proposer diverses critères, étudions de manière plus précise, la façon dont peuvent s'intersecter deux gaussiennes.

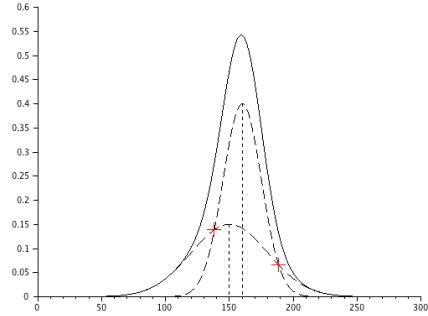
1.4.1 Ensemble des configurations d'un mélange bi-gaussien.

Comme le montre la Figure 1.9, deux gaussiennes ne s'intersectent pas nécessairement. De plus, il n'est pas obligatoire d'avoir un point d'intersection dont l'abscisse est située entre c_1 et c_2 . Pour cela, résolvons l'équation suivante :

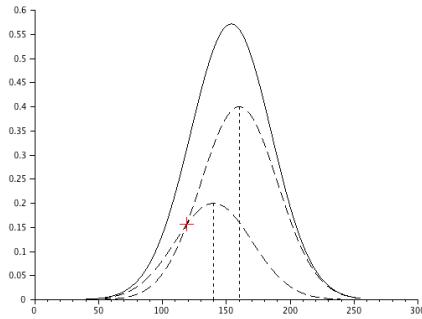
$$\begin{aligned} g_1(x) = g_2(x) &\Leftrightarrow h_1 \exp\left(\frac{-1}{2} \left(\frac{x - c_1}{\sigma_1}\right)^2\right) = h_2 \exp\left(\frac{-1}{2} \left(\frac{x - c_2}{\sigma_2}\right)^2\right), \\ &\Leftrightarrow \ln h_1 - \frac{1}{2} \left(\frac{x - c_1}{\sigma_1}\right)^2 = \ln h_2 - \frac{1}{2}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



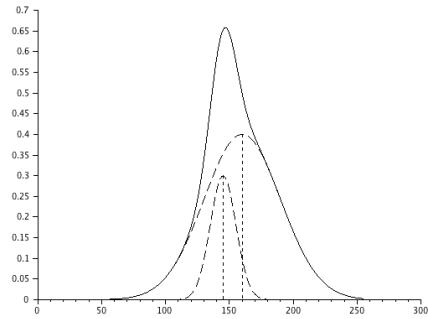
(a) Cas avec 2 intersections, l'une se situant entre les centres des gaussiennes.



(b) Cas avec 2 intersections, toutes les deux en dehors de l'intervalle défini par le centre des gaussiennes.



(c) Cas avec un seul et unique point d'intersection (ici $\sigma_1 = \sigma_2$).



(d) Cas sans aucun point d'intersection.

FIGURE 1.9 – Ensemble des configurations avec 2 gaussiennes.

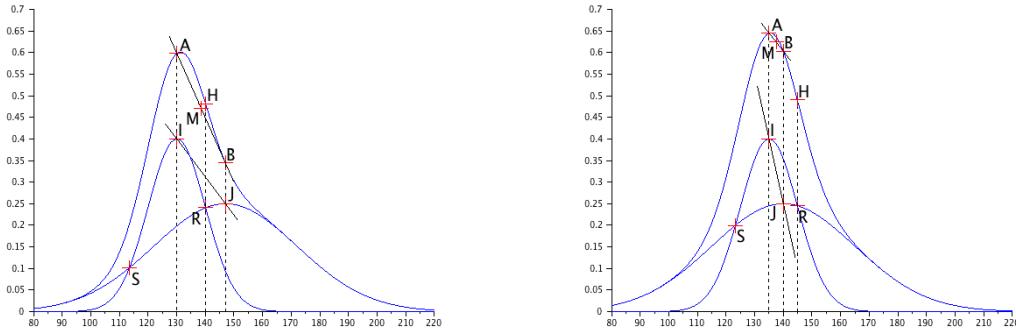
qui amène à la résolution d'un polynôme du second degré en x :

$$\begin{aligned} g_1(x) = g_2(x) &\iff Ax^2 + 2B'x + C = 0 \\ \text{avec : } A &= \sigma_2^2 - \sigma_1^2, \\ B' &= c_2\sigma_1^2 - c_1\sigma_2^2, \\ C &= c_1^2\sigma_2^2 - c_2^2\sigma_1^2 + 2\sigma_1^2\sigma_2^2 \ln(h_2/h_1). \end{aligned} \tag{1.21}$$

Cas particulier. Ecartons tout de suite le cas particulier $\sigma_1 = \sigma_2$. Dans ce cas, l'équation (1.21) se réécrit :

$$2\Delta c x + c_1^2 - c_2^2 + 2\sigma^2 \ln((1-w)/w) = 0 \tag{1.22}$$

- Si de plus $\Delta c = 0$, alors (1.22) implique que $h_1 = h_2$, et donc les deux gaussiennes sont absolument identiques et superposées.
- Si $\Delta c \neq 0$, alors on a un seul et unique point de croisement, dont l'abscisse



- (a) Cas où l'une des intersections se situe entre les centres des gaussiennes ($R_x \in [c_1; c_2]$).
 (b) Cas où les deux points d'intersections sont à l'extérieur ($R_x \notin [c_1; c_2]$).

FIGURE 1.10 – Points caractéristiques d'un mélange de deux gaussiennes.

est :

$$x = \frac{c_1 + c_2}{2} - \frac{\sigma^2}{\Delta c} \ln \left(\frac{1-w}{w} \right). \quad (1.23)$$

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

$$\Delta' := B'^2 - AC = \sigma_1^2 \sigma_2^2 [(\Delta c)^2 - 2(\sigma_2^2 - \sigma_1^2) \ln(h_2/h_1)]. \quad (1.24)$$

Ce discriminant n'est pas nécessairement positif! Donc il existe des cas où les gaussiennes ne s'intersectent pas. L'annexe ?? page ?? présente une étude détaillée de la manière dont peuvent s'intersecter 2 gaussiennes. On y montre que le discriminant est positif dans une large majorité de cas, ce qui appuie le fait qu'en pratique nous n'avons jamais été confronté à des cas de gaussiennes ne s'intersectant pas (ou s'intersectant en un seul et unique point).

1.4.2 Etudes de différents critères

Différents critères seront étudiés dans cette section. Ils sont basés sur

- l'intégrale commune aux deux gaussiennes
- la valeur de certains angles

Critères basés sur la valeur d'angles particuliers.

Plutôt que de considérer seulement 2 points (le sommet de chaque gaussienne), élargissons notre éventail de points caractéristiques. La Figure 1.10 présente l'ensemble des points utilisés dans les critères d'évaluation de l'hétérogénéité de cette section. Cet ensemble de points n'existe que dans le cas où les gaussiennes possèdent 2 points d'intersection. Comme montrer dans l'annexe ??, les cas avec aucun ou un seul point d'intersection sont relativement

marginaux (plus ou moins selon la valeur de Δc notamment). En plus des points I et J représentant le sommet de chaque composante (I représentera toujours le sommet de la plus haute composante), on se servira de A et B qui représentent les valeurs du mélange gaussien en les centres des composantes : c_1 et c_2 (A ayant même abscisse que I , et B même abscisses que J). On notera également R et S les points d'intersections des composantes, R étant le point le plus haut. Enfin, on considère H la valeur du mélange gaussien à l'abscisse de R et M milieu de $[AB]$.

On regardera ici les informations que peuvent fournir l'étude des angles. Un large spectre d'angle sera examiné : \widehat{ARB} , \widehat{MRB} , \widehat{MRA} , \widehat{HRB} , \widehat{HRA} , \widehat{IRJ} , \widehat{MRJ} , \widehat{MRI} , \widehat{HRJ} , \widehat{HRI} , \widehat{IRB} et \widehat{ARJ} . On s'attend cependant à ce que certain d'entre eux soit équivalents, notamment ceux qui font intervenir des points sur la même verticale comme \widehat{HRA} et \widehat{HRI} par exemple avec à priori une variation un peu plus importante du critère d'hétérogénéité qui sera basé sur \widehat{HRA} que celui basé sur \widehat{HRI} .

Tous ces angles ne seront pas calculés. On ne s'intéressera uniquement à leur cosinus qui se calcule aisément de la manière suivante avec le produit scalaire :

$$\cos(\widehat{BAC}) = \frac{\overrightarrow{AB} \cdot \overrightarrow{AC}}{\|\overrightarrow{AB}\| \|\overrightarrow{AC}\|}. \quad (1.25)$$

Notons que :

- Plus les angles définis ci-dessus sont petits, plus on s'attend à une tumeur homogène. Le critère d'hétérogénéité doit donc avoir des variations inversées par rapport à celle du cosinus.
- Le critère doit être indépendant du signe de l'angle orienté. Tout critère basé sur le cosinus de l'angle respectera ceci, puisque le cosinus est une fonction paire.
- Le cosinus est à valeur dans $[-1;1]$. Le critère doit quant à lui être entre 0 et 1. Il faut donc adapter. Mais attention à la manière d'adapter. L'idée triviale de la valeur absolue ou du carré ne peut pas être appliquée ici. En effet, le signe de l'angle est sans importance mais le signe de son cosinus l'est ! Si l'angle est obtu (donc grand, ce qui traduirait une hétérogénéité) le cosinus de l'angle est négatif et donc il ne faut surtout pas le ramené à son équivalent aigu ! De même on ne veut qu'un angle droit traduire un cas limite ($\mathcal{H} = 0$ ou 1). L'angle droit doit être le cas de transition entre l'angle obtu et l'angle aigu.

On souhaite construire ici un critère qui varie de manière monotone en fonction de l'angle. Nous examinerons deux types d'adaptation d'échelle :

$$\mathcal{H}_5(\theta) = \frac{1 - \cos \theta}{2} \quad (1.26)$$

$$\mathcal{H}_6(\theta) = \sqrt{1 - \left(\frac{1 + \cos \theta}{2} \right)^2} \quad (1.27)$$

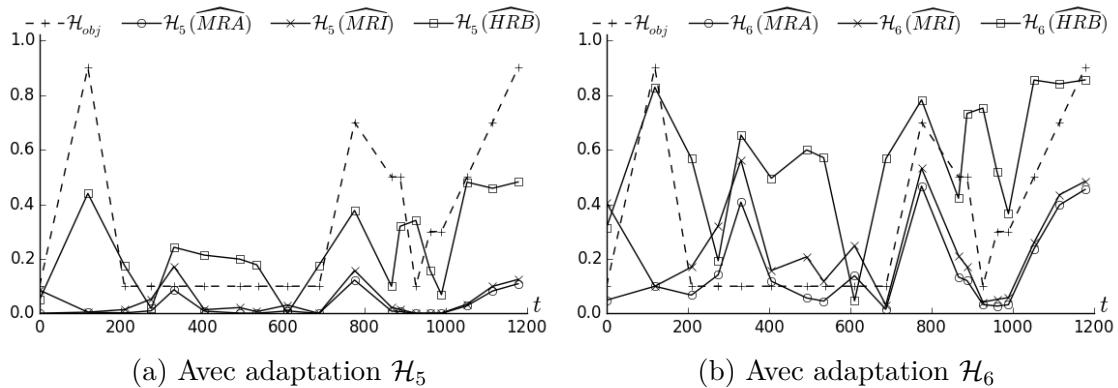


FIGURE 1.11 – Critères basés sur des angles entre points particuliers de l'histogramme des niveaux de gris.

Pour beaucoup d'angles les résultats fournis sont insatisfaisant : certains sont quasiment constant ($\mathcal{H}_{5,6}(\widehat{HRJ})$ par exemple), d'autres sont très chaotique (comme $\mathcal{H}_{5,6}(\widehat{ARB})$). Sur la Figure 1.11 est présenté les critères d'hétérogénéité restants (*i.e.* non écarté pour les raisons précédentes). Les critères basés sur l'angle \widehat{MRI} ou sur l'angle \widehat{MRA} semblent ne pas bien capturés le premier pic d'hétérogénéité même si le second pic est capté ainsi que la remontée finale. Les critères basés sur l'angle \widehat{HRB} semblent eux bien capté les moments hétérogènes. Les pics d'hétérogénéité sont cependant assez peu différents de certains passages homogènes... Explorons à présent d'autres critères encore.

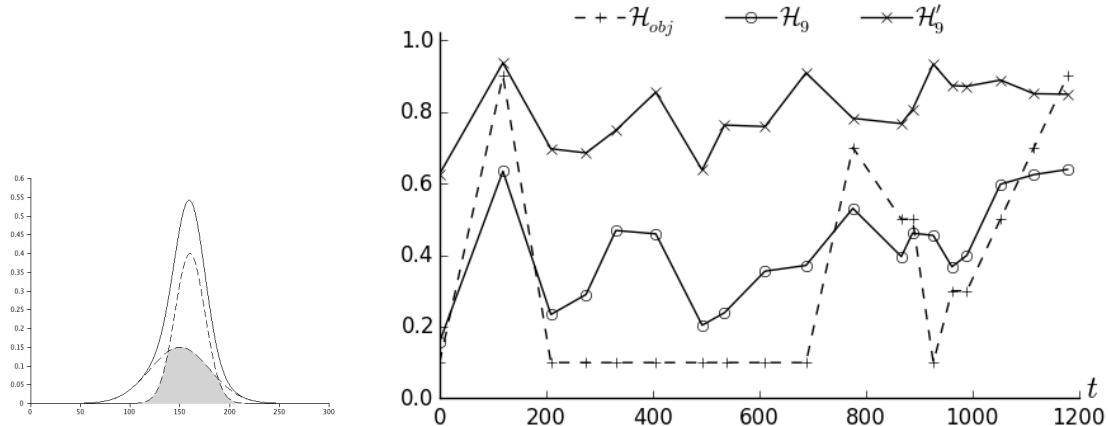
Critères basés sur des intégrales.

Dans cette section, on va s'intéresser à construire des critères basés sur des comparaisons d'aires. Dans la section 1.3, on a déjà examiner un critère qui compare l'aire des composantes entre elles. Il s'agit du critère Qw , l'aire (l'intégrale) de la i -ème composante valant w_i . Ici, en observant les gaussiennes produite pour Patient A de plus près, on pourrait penser que l'aire commune aux deux gaussiennes (*cf.* schéma représentatif Figure 1.12a) pourrait être un indicateur. Plus l'aire commune aux deux gaussiennes est élevée, et plus la tumeur semble homogène. On s'intéresse ainsi aux critères suivants :

$$\mathcal{H}_9 = 1 - \frac{1}{\min(w_1, w_2)} \int \min(g_1(x), g_2(x)) \, dx, \quad (1.28)$$

$$\mathcal{H}'_9 = 1 - \int \min(g_1(x), g_2(x)) \, dx. \quad (1.29)$$

Les résultats pour ces deux critères sont présentés Figure 1.12b. Considérer l'aire commune relativement à l'aire de la plus petite des gaussiennes (\mathcal{H}_9) semble plus pertinent que de considérer l'aire commune seulement (\mathcal{H}'_9). Ce critère n'est pas des plus mauvais : l'ensemble des moments hétérogènes est



(a) Schéma représentatif de l'aire commune à deux gaussiennes.

(b) Hétérogénéité fourni avec les critères \mathcal{H}_9 et \mathcal{H}'_9 .

FIGURE 1.12 – Critères basés sur l'aire commune aux deux gaussiennes (donnée par : $\int_0^{255} \min(g_1(x), g_2(x)) dx$).

capturé (premier pic avant traitement jour 119, second et troisième pics avant les rechutes (jour 776 et 1116). Cependant les homogénéisations ne sont pas très bien capturées : il y a notamment le plateau lors du premier traitement et le pic descendant lors du second traitement.

1.5 Critère retenu

L'idée de ce dernier critère m'est venu de la constation suivante en repartant du critère basé sur la pente décrite entre le sommet des gaussiennes. Sur la Figure 1.13 est présenté deux configurations très différentes, mais présentant la même pente. Pourtant la Figure 1.13a est très clairement représentative d'une image hétérogène alors que la Figure 1.13a serait plutôt représentative de qqch d'homogène puisque l'approximation par une seule et unique gaussienne ne serait pas des plus mauvaise. 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 de l'hétérogénéité. Ainsi, j'ai décidé de regarder le critère suivant :

$$\mathcal{H}_{11} = \left| \frac{(\Delta c/256)^2}{\Delta w} \right| \quad \text{et} \quad \mathcal{H}_2 = \left| \frac{(\Delta c/256)^2}{\Delta h} \right| \quad (1.30)$$

L'hétérogénéité clinique, pour Patient A, fournit par le critère \mathcal{H}_{11} est présentée sur la Figure 1.14a. 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, 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

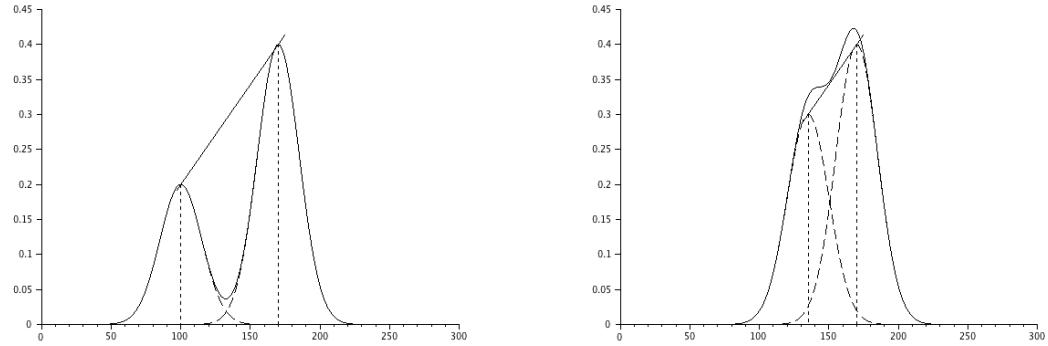


FIGURE 1.13 – Deux configurations très différentes mais fournissant la même pente entre les gaussiennes.

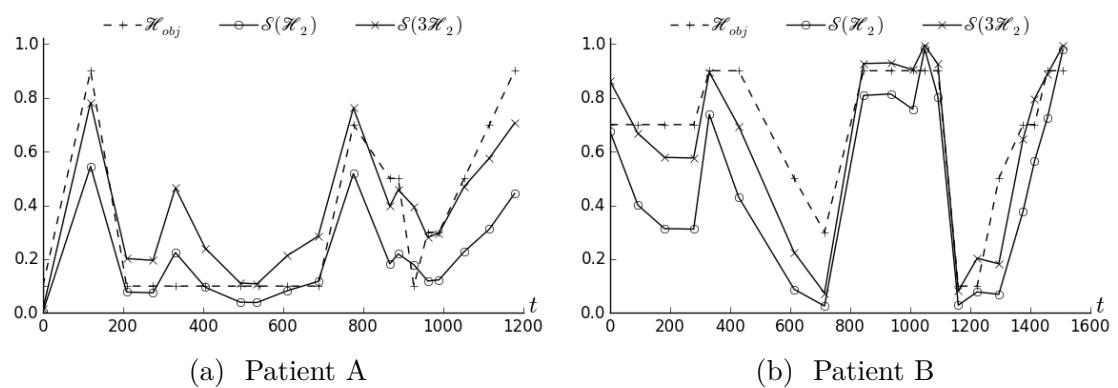


FIGURE 1.14 – Hétérogénéité clinique fournit par le critère \mathcal{H}_{12} dans lequel Δc joue un rôle prépondérant.

constante du jour 209 au jour 688 est ainsi précisée par le critère. Manifestement le jour 331 est donc légèrement plus hétérogénéité. Notons que bien écartés, plusieurs autres critères (notamment $\mathcal{H}???$) avaient aussi capté cette subtilité. 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 pour ! Pour le valider regardons ce qu'il en est sur notre second patient : Patient B.

critère avec pic sur plateau

L'hétérogénéité clinique, pour Patient B, fournit par le critère \mathcal{H}_{11} est présentée sur la Figure 1.14b. Ici aussi, la retranscription est aussi tout à fait acceptable. Les phases où il y a regain d'hétérogénéité sont toutes correctement bien 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 tends à se nécroser, et donc l'ensemble s'homogénéise. L'homogénéisation lors du second traitement est également très bien capturée.

commentaire de figure à terminer

1.6 L'hétérogénéité sur les simulations numériques

Nouveau chapitre ?

1.6.1 Présentation

Titre sous-section ?

Maintenant que nous avons un critère qui décrit correctement l'hétérogénéité clinique (d'une métastase à partir de l'imagerie médicale), faisons parler ce critère sur nos simulations numériques. En ce qui concerne cet aspect, les images résultantes (gouvernées par EQREF) des simulations numériques dépendent de 3 paramètres : 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 niveau de gris, et donc non unicité de l'histogramme. Tout dépend de ces 3 paramètres. Dans un premier temps, on examinera ce que cela donne avec les valeurs heuristiques considérées dans la première partie de ce manuscrit : $\tau_N = 38$, $\tau_P = 166$ et $\tau_S = 204$. Dans un second temps, on pourra faire varier ces paramètres pour examiner l'influence de ceux-ci sur l'hétérogénéité numérique. On ne montrera ici que l'hétérogénéité numérique de Patient A. Celle de Patient B n'a absolument aucune chance d'être correctement reproduite

eqref

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

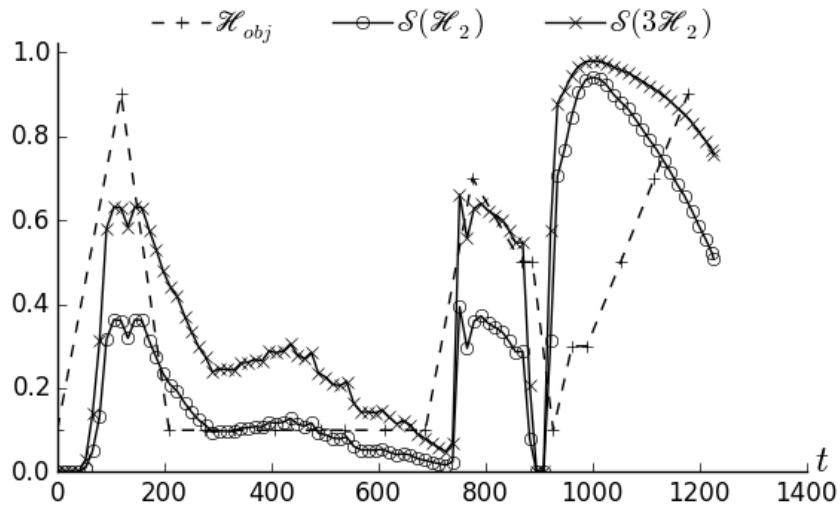


FIGURE 1.15 – Hétérogénéité numérique pour Patient A – $\tau_N = 38$, $\tau_P = 166$ et $\tau_S = 215$. L'hétérogénéité clinique est rappelée, à titre de comparaison, ici en rouge.

pour la simple et bonne raison que le premier scan est très hétérogène, alors que notre condition initial dans le modèle numérique est complètement homogène. Il faudrait prendre une condition initiale plus en relation avec l'image médicale, à minima une condition initiale qui présenterait le même niveaux d'hétérogénéité pour pouvoir poursuivre l'étude avec ce patient.

Sur la Figure 1.15 est présenté l'hétérogénéité numérique de Patient A. La fonction objectif pour l'hétérogénéité clinique ainsi que l'évolution de l'aire tumorale sont ici rappelées sur ce graphique à titre comparatif. La phase avec imatinib est correctement décrite :

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

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

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

En ce qui concerne le deuxième point, cela peut venir soit de la manière dont on calcule l'hétérogénéité, soit du modèle EDP lui-même qui ne retranscrirait pas bien l'évolution de l'hétérogénéité. La Figure 1.16 tends à dire que c'est plutôt le modèle EDP puisque le jour 1120 est beaucoup plus hétérogénéité que le jour 1227. En effet, le contraste entre les deux masses dominantes

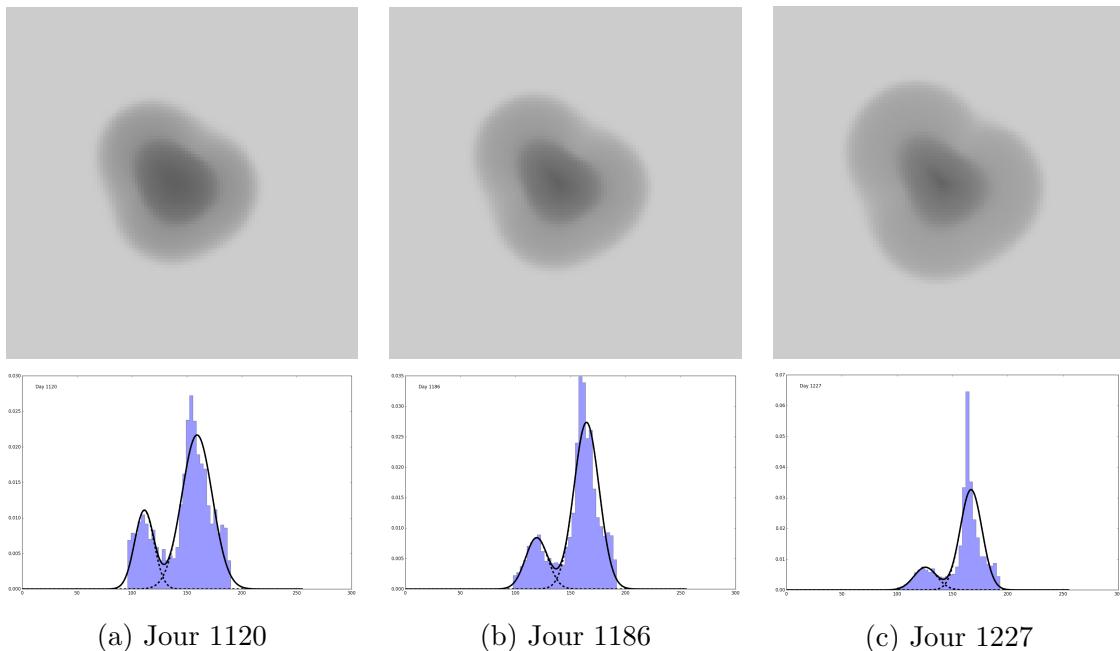


FIGURE 1.16 – Hétérogénéité numérique de Patient A.

(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 beaucoup plus proche de 1 au jour 1120 qu'au jour 1227 (si le ratio est égal à 1 alors les masses sont de volume égal). Ces impressions visuelles sont confirmées par les histogrammes également présentés sur la Figure 1.16. Tout ceci renforce donc l'idée que l'image du jour 1120 est plus hétérogénéité que celle du jour 1227.

1.6.2 Influence des niveaux de gris sur l'hétérogénéité numérique

La principale conséquence du changement des niveaux de gris τ_N , τ_P et τ_S est la dilatation de l'histogramme des niveaux de gris. Les variations de l'hétérogénéité ne sont donc que peu dépendante de ces paramètres, comme le montre la Figure 1.17, sur laquelle toute 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.

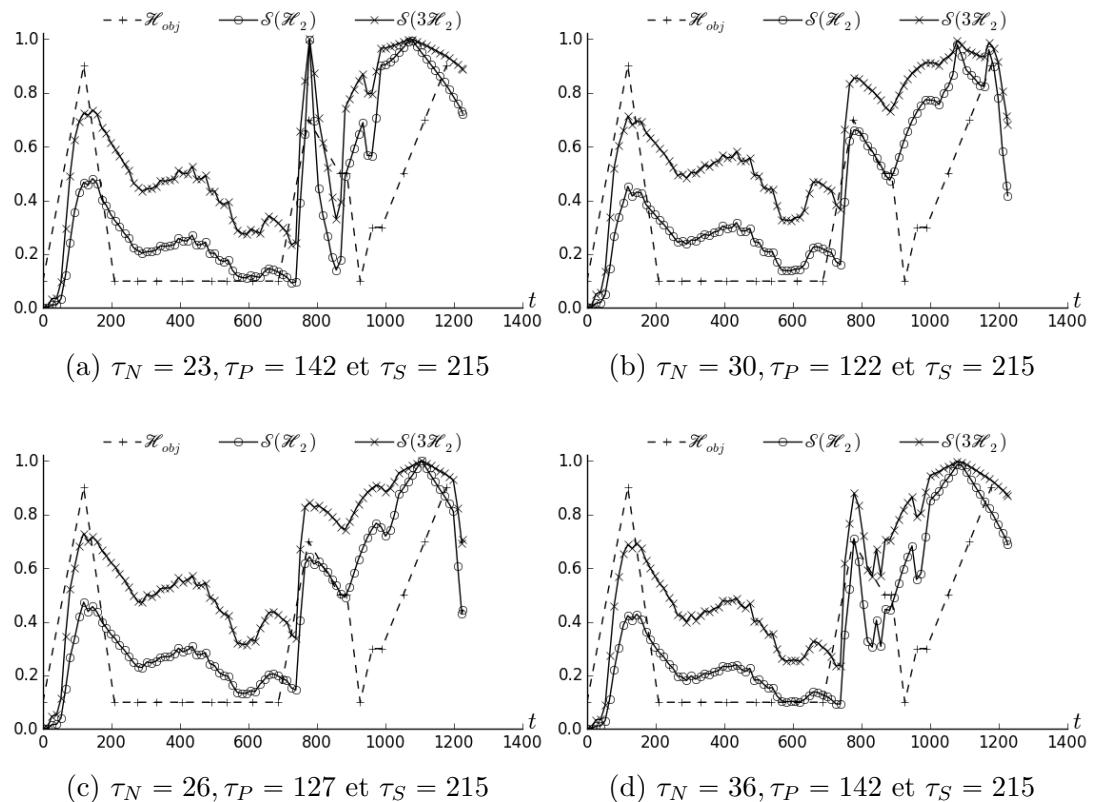


FIGURE 1.17 – Influence du choix des niveaux de gris τ_N , τ_P et τ_S sur l'hétérogénéité numérique.