

## Critère quantifiant l'hétérogénéité

**D**ANS 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 complexe est présenté dans l'Annexe ??.

### 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 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) :

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

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

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

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 (*cf.* Annexe ??) sont celles produites par le scanner (*cf.* Section ?? 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 ??), 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 ?? et ??.
- 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 ?? et ??.

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 traitées avec OsiriX. Le développement d'un code de calcul pour réaliser ceci était donc nécessaire.

### 1.1.2 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.

### 1.1.3 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 ?? page ??). 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 :

- $x \in \{0, 1, \dots, 255\}$  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),
- $\sigma_i$  est l'écart-type de la composante  $g_i$ ,
- $h_i$  est la hauteur de la composante  $g_i$ . Les hauteurs sont données par :

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

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

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

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.

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

$$\mathcal{L}(X, \theta) = \prod_{x \in X} g(x, \theta). \quad (1.6)$$

Notez que quel que soit  $\theta$ , 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  $\theta$ .

REF

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 ?? et ?? de l'Annexe ?. La Figure 1.6 donne quant à elle un aperçu des histogrammes numériques. Voyons à présent, comment nous pouvons exploiter ceci pour quantifier une hétérogénéité.

Presentation de l'ensemble des histogrammes numériques en annexe ?

## 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

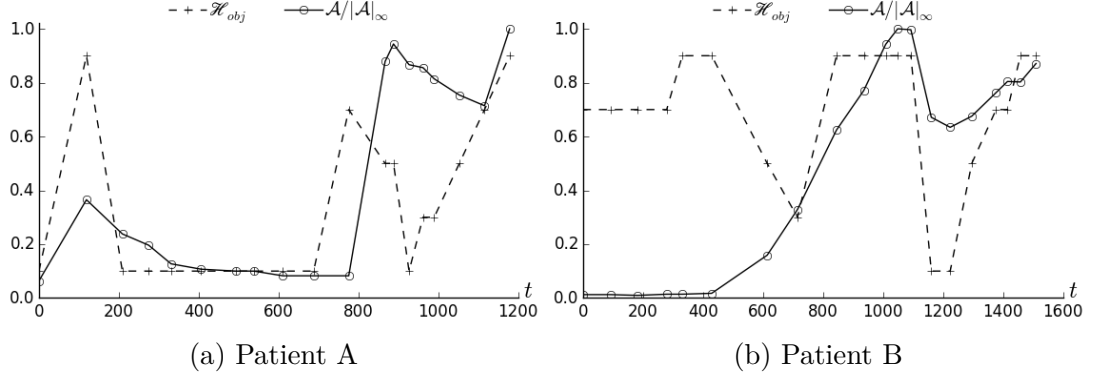


FIGURE 1.1 – Fonction objectif de l'hétérogénéité ( $\mathcal{H}_{obj}$ ) – L'évolution de l'aire tumorale  $\mathcal{A}$  est ici rappelée à titre de comparaison.

- $\mathcal{H} = 0.3$  : plutôt homogène
- $\mathcal{H} = 0.1$  : très homogène

**Comment visuellement bien apprécier l'hétérogénéité ?** Pour correctement classer 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 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.

En se conformant à ces règles, l'appréciation visuelle<sup>1</sup> des images cliniques nous donne les fonctions objectifs  $\mathcal{H}_{obj}$  (*cf.* Figure 1.1) 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

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.

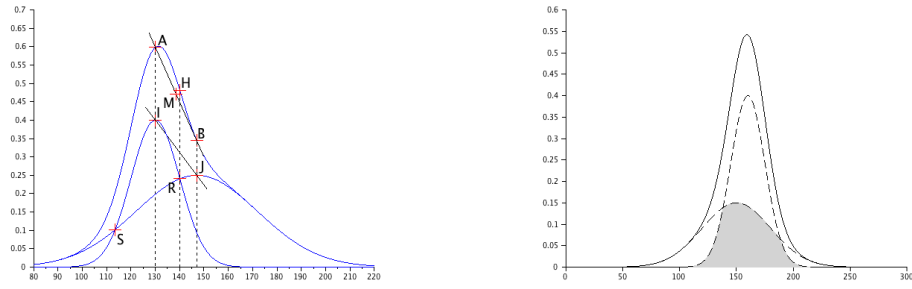
tumoral ne réaugmente, signe de la reprise d'activité cellulaire sur le pourtour de la métastase. Le cœur reste nécrosé et donc l'hétérogénéité est accrue. Lorsque le volume tumoral finit par augmenter, le tissu proliférant a, en grande partie (si le centre de la tumeur est suffisamment vascularisé), 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 1.1b), 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 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.

### 1.3 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



(a) Position relative de points caractéristiques d'un mélange de deux gaussiennes

(b) Aire commune aux deux gaussiennes

FIGURE 1.2 – Caractérisation de la proximité des deux composantes gaussiennes

( $\Delta c$ ) notamment et/ou l'écart de leur poids ( $\Delta w$ ) et/ou encore l'écart de leur hauteur ( $\Delta h$ ). 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 1.2a)
- ou encore l'aire commune aux deux composantes (*cf.* Figure 1.2b)

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
- 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.

## 1.4 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 1.3 sont présentées deux configurations très différentes, mais fournissant la même pente.

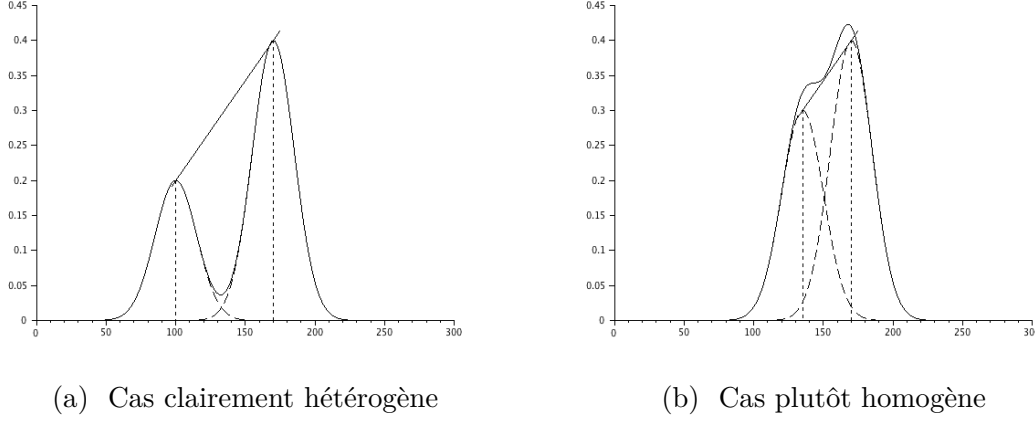


FIGURE 1.3 – Deux configurations très différentes mais fournissant la même pente entre les gaussiennes.

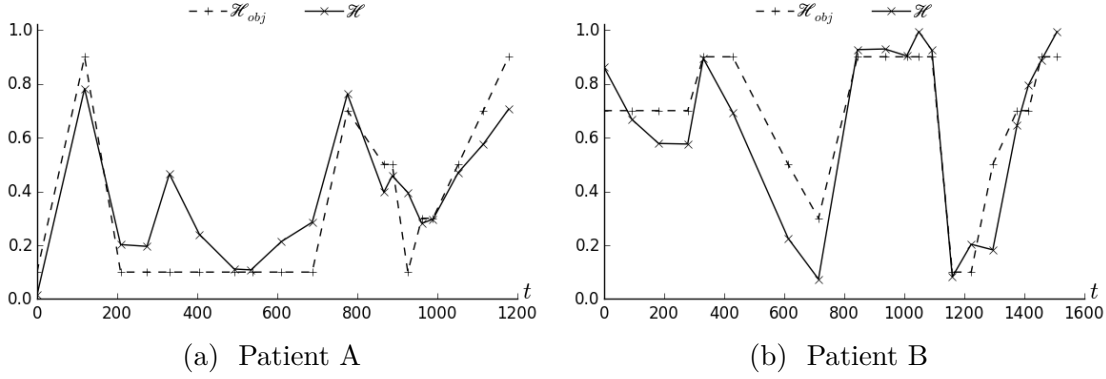


FIGURE 1.4 – Hétérogénéité clinique fournie par le critère  $\mathcal{H}_2$  dans lequel  $\Delta c$  joue un rôle prépondérant.

Pourtant la Figure 1.3a est très clairement représentative d'une image hétérogène alors que la Figure 1.3b 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  $\Delta c$  doit avoir plus de poids que  $\Delta h$  dans le calcul du critère  $\mathcal{H}$ . Ainsi regardons le critère suivant :

$$\mathcal{H} = \mathcal{S}(3\mathcal{H}) \quad \text{où} \quad \mathcal{H} = \left| \frac{(\Delta c/256)^2}{\Delta h} \right|, \quad (1.7)$$

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

$$\mathcal{S} : x \mapsto \frac{x}{1+x} \quad (1.8)$$

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



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  $\Delta c$  par 256, on peut le normaliser en le divisant par 145. On remarque alors :

$$\left(\frac{\Delta c}{145}\right)^2 \approx \left(\frac{\Delta c}{256/\sqrt{3}}\right)^2 = 3 \left(\frac{\Delta c}{256}\right)^2. \quad (1.9)$$

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 1.4a. 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 1.4b. 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.

## 1.5 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), faisons parler

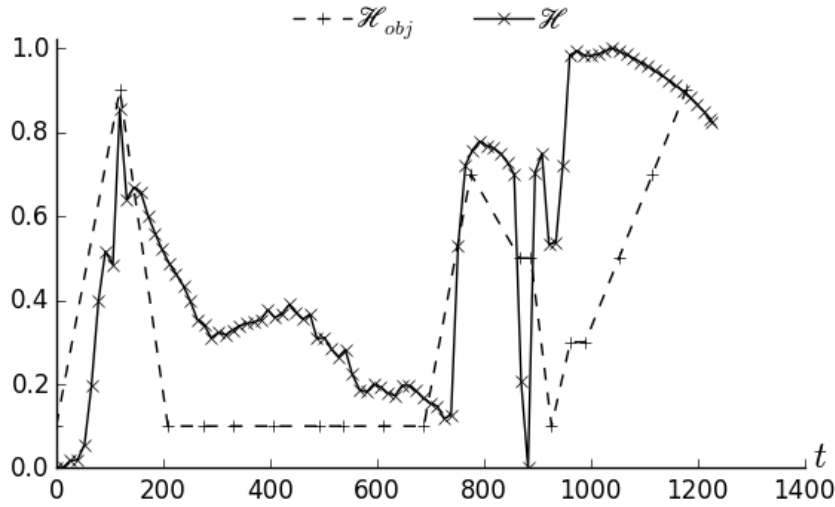


FIGURE 1.5 – Hétérogénéité numérique pour Patient A –  $\tau_N = 38, \tau_P = 166$  et  $\tau_S = 204$ . La fonction objectif  $\mathcal{H}_{obj}$  de l'hétérogénéité clinique est rappelée ici à titre de comparaison.

ce critère sur nos simulations numériques. En ce qui concerne cet aspect, les images de synthèse (dont le procédé est détaillé dans le Chapitre ??) résultants des simulations numériques dépendent de 3 paramètres :  $\tau_N, \tau_P$  et  $\tau_S$  qui représentent les niveaux de gris associés à chacune de nos populations de notre modèle EDP. Ainsi, pour une simulation numérique donnée, il n'y a pas unicité de l'image produite en 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.

### 1.5.1 Patient A

L'hétérogénéité numérique de Patient A est présentée sur la Figure 1.5. 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 1.6 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 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 1.6. 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  $\tau_N$ ,  $\tau_P$  et  $\tau_S$ . Ce choix pourrait aussi être une source d'écart entre l'hétérogénéité clinique et l'hétérogénéité numérique.

### 1.5.2 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  $\tau_N$ ,  $\tau_P$  et  $\tau_S$ . 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 1.7. En effet, on remarque ici que toutes les courbes sont comparables. Comme différence, on pourra relever tout de même que plus  $\tau_N$  est écarté de  $\tau_P$ , plus les variations de l'hétérogénéité nu-

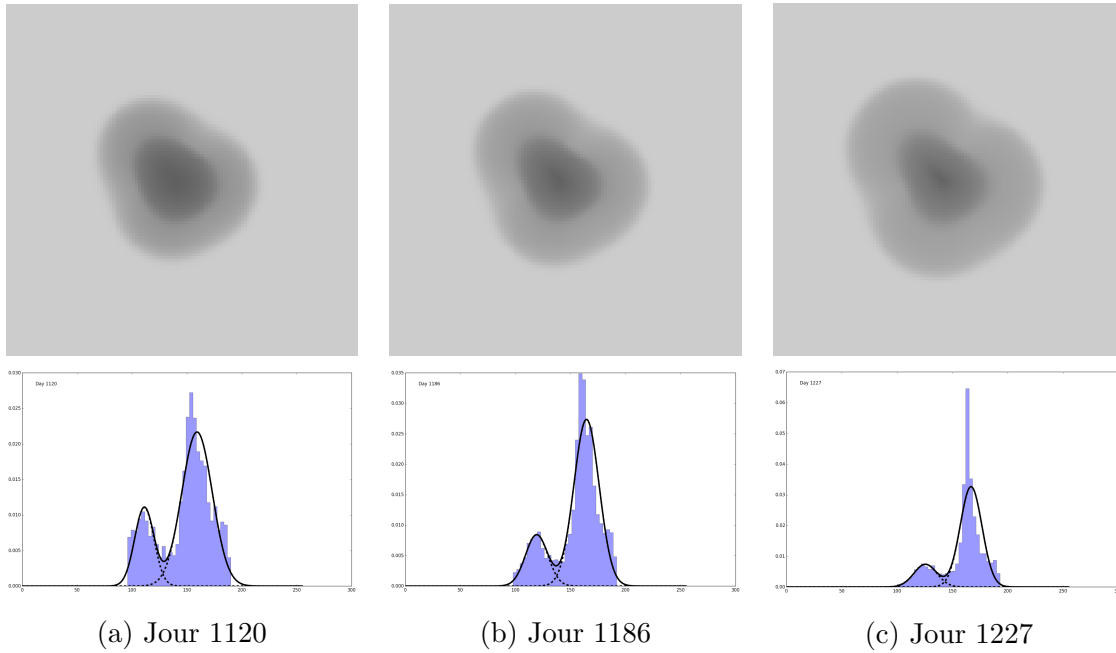


FIGURE 1.6 – Hétérogénéité numérique de Patient A.

mérique sont importantes. Ceci est notamment visible lors de la rechute à l'imatinib, entre les jour 776 et 888 où le pic descendant de l'hétérogénéité numérique est plus prononcé si  $\tau_P - \tau_N$  est grand. Ceci est conforme à ce que l'on pouvait attendre, puisque cette différence va impacter directement la position des gaussiennes sur l'histogramme, position relative en grande partie donnée par  $\Delta c$  qui intervient dans le calcul de notre critère de l'hétérogénéité numérique.

### 1.5.3 Patient B

L'hétérogénéité numérique de Patient B est présentée sur la Figure 1.8. 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 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 ?? de l'annexe ?? (page ??), 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

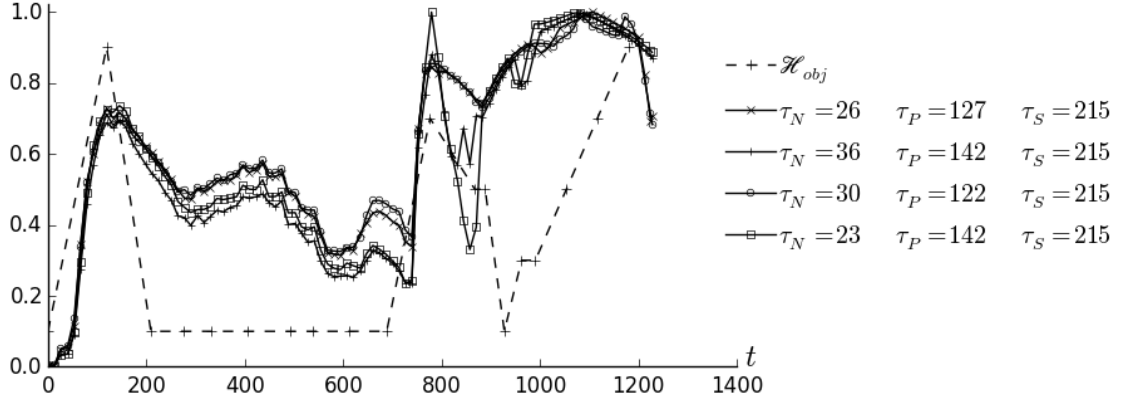


FIGURE 1.7 – Influence du choix des niveaux de gris  $\tau_N, \tau_P$  et  $\tau_S$  sur l'hétérogénéité numérique donnée par  $\mathcal{H}$  (cf. équation (1.7)). – La fonction objectif  $\mathcal{H}_{obj}$  de l'hétérogénéité clinique est rappelée ici à titre de comparaison.

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.

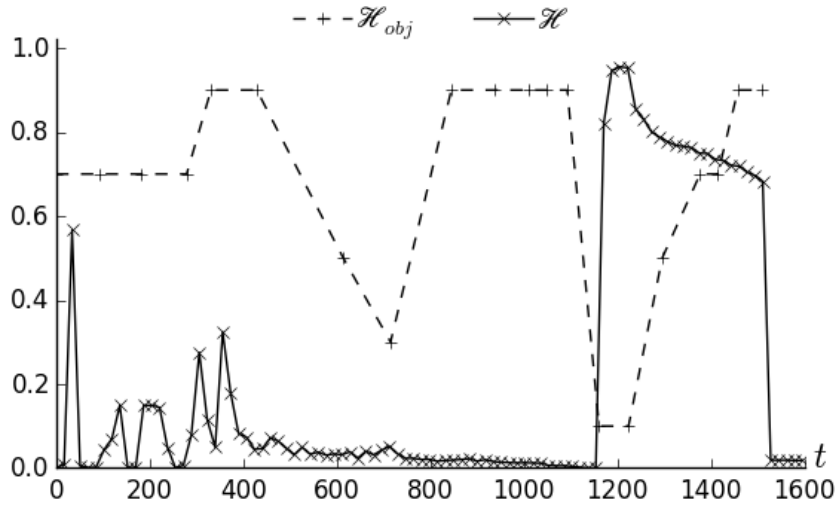


FIGURE 1.8 – Hétérogénéité numérique pour Patient B –  $\tau_N = 25$ ,  $\tau_P = 143$  et  $\tau_S = 197$ . La fonction objectif  $\mathcal{H}_{obj}$  de l'hétérogénéité clinique est rappelée ici à titre de comparaison. La simulation numérique ne reproduit ici pas du tout l'hétérogénéité clinique.