

Sommaire

Sommaire	i
Avant-propos	v
Introduction	ix
Chapitre 1.	
Le cancer : aspects biologique et clinique.	1
1.1 Croissance tumorale	1
1.2 Dissémination des métastases	2
1.3 Les traitements	3
1.4 Fonctionnement du scanner	5
1.4.1 Le scanner en général	5
1.4.2 Le scanner avec produit de contraste iodé (PCI)	6
Chapitre 2.	
Un modèle mathématique qui reproduit la croissance tumorale	9
Chapitre 3.	
Préservation de l'invariance par rotation sur maillage cartésien	11
3.1 Présentation du problème	11
3.2 Le schéma de diffusion	12
3.2.1 Influence de la condition limite	12
3.2.2 Schéma à 9 points	13
3.3 Le schéma de transport	13
3.3.1 Reproduction du problème sur un modèle (très) réduit .	13
3.3.2 Méthode pour améliorer la préservation de l'invariance par rotation : le twin-WENO5	16

Chapitre 4.	
Optimisation de la reconstruction d'image scanner	17
4.1 Présentation de l'approche	17
4.2 Optimisation sur 3 paramètres	18
4.3 Optimisation sur 2 paramètres, τ_S fixé	21
Chapitre 5.	
Critère quantifiant l'hétérogénéité.	27
5.1 Construction des histogrammes de niveaux de gris.	27
5.1.1 Histogrammes cliniques	28
5.1.2 Histogrammes numériques	28
5.1.3 Traitements appliqués aux histogrammes : fit par un mélange bi-gaussien	29
5.2 Définition d'une fonction objectif à reproduire	34
5.3 Premiers essais de critères	36
5.4 Critères basés sur la manière dont s'intersecte les gaussiennes .	38
5.4.1 Ensemble des configurations d'un mélange bi-gaussien. .	38
5.4.2 Etudes de différents critères	40
5.5 Critère retenu	44
5.6 L'hétérogénéité sur les simulations numériques	45
5.6.1 Présentation	45
5.6.2 Influence des niveaux de gris sur l'hétérogénéité numérique	47
Annexes	49
Annexe A.	
Schéma mixte volumes finis/éléments finis pour résoudre l'équation de Poisson	51
A.1 Description de la méthode	51
A.2 Calcul des coefficients du polynôme Q1 : inversion de matrice .	52
A.3 Ecriture de la méthode comme un schéma à 9 points.	54
Annexe B.	
Exploration de différentes pénalisations sur la fonction coût utilisée pour optimiser les niveaux de gris.	57
B.1 Régularisation de Moreau-Yosida	57
B.1.1 Présentation de la régularisation et propriétés.	57
B.1.2 Régularisation de Moreau-Yosida appliquée à une parabole tronquée.	60
B.2 Optimisation des niveaux de gris : essais de diverses pénalisations sur la fonction coût	61

Annexe C.	
Ananlyse de mélanges bi-gaussien	65
C.1 Propriétés d'une gaussienne	65
C.2 Comment s'intersectent deux gaussiennes ?	67
Test	75
Remerciements	77

Avant-propos

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetuer id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Nam dui ligula, fringilla a, euismod sodales, sollicitudin vel, wisi. Morbi auctor lorem non justo. Nam lacus libero, pretium at, lobortis vitae, ultricies et, tellus. Donec aliquet, tortor sed accumsan bibendum, erat ligula aliquet magna, vitae ornare odio metus a mi. Morbi ac orci et nisl hendrerit mollis. Suspendisse ut massa. Cras nec ante. Pellentesque a nulla. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Aliquam tincidunt urna. Nulla ullamcorper vestibulum turpis. Pellentesque cursus luctus mauris.

Nulla malesuada porttitor diam. Donec felis erat, congue non, volutpat at, tincidunt tristique, libero. Vivamus viverra fermentum felis. Donec nonummy pellentesque ante. Phasellus adipiscing semper elit. Proin fermentum massa ac quam. Sed diam turpis, molestie vitae, placerat a, molestie nec, leo. Maecenas lacinia. Nam ipsum ligula, eleifend at, accumsan nec, suscipit a, ipsum. Morbi blandit ligula feugiat magna. Nunc eleifend consequat lorem. Sed lacinia nulla vitae enim. Pellentesque tincidunt purus vel magna. Integer non enim. Praesent euismod nunc eu purus. Donec bibendum quam in tellus. Nullam cursus pulvinar lectus. Donec et mi. Nam vulputate metus eu enim. Vestibulum pellentesque felis eu massa.

Quisque ullamcorper placerat ipsum. Cras nibh. Morbi vel justo vitae lacus tincidunt ultrices. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. In

hac habitasse platea dictumst. Integer tempus convallis augue. Etiam facilisis. Nunc elementum fermentum wisi. Aenean placerat. Ut imperdiet, enim sed gravida sollicitudin, felis odio placerat quam, ac pulvinar elit purus eget enim. Nunc vitae tortor. Proin tempus nibh sit amet nisl. Vivamus quis tortor vitae risus porta vehicula.

Fusce mauris. Vestibulum luctus nibh at lectus. Sed bibendum, nulla a faucibus semper, leo velit ultricies tellus, ac venenatis arcu wisi vel nisl. Vestibulum diam. Aliquam pellentesque, augue quis sagittis posuere, turpis lacus congue quam, in hendrerit risus eros eget felis. Maecenas eget erat in sapien mattis porttitor. Vestibulum porttitor. Nulla facilisi. Sed a turpis eu lacus commodo facilisis. Morbi fringilla, wisi in dignissim interdum, justo lectus sagittis dui, et vehicula libero dui cursus dui. Mauris tempor ligula sed lacus. Duis cursus enim ut augue. Cras ac magna. Cras nulla. Nulla egestas. Curabitur a leo. Quisque egestas wisi eget nunc. Nam feugiat lacus vel est. Curabitur consectetur.

Suspendisse vel felis. Ut lorem lorem, interdum eu, tincidunt sit amet, laoreet vitae, arcu. Aenean faucibus pede eu ante. Praesent enim elit, rutrum at, molestie non, nonummy vel, nisl. Ut lectus eros, malesuada sit amet, fermentum eu, sodales cursus, magna. Donec eu purus. Quisque vehicula, urna sed ultricies auctor, pede lorem egestas dui, et convallis elit erat sed nulla. Donec luctus. Curabitur et nunc. Aliquam dolor odio, commodo pretium, ultricies non, pharetra in, velit. Integer arcu est, nonummy in, fermentum faucibus, egestas vel, odio.

Sed commodo posuere pede. Mauris ut est. Ut quis purus. Sed ac odio. Sed vehicula hendrerit sem. Duis non odio. Morbi ut dui. Sed accumsan risus eget odio. In hac habitasse platea dictumst. Pellentesque non elit. Fusce sed justo eu urna porta tincidunt. Mauris felis odio, sollicitudin sed, volutpat a, ornare ac, erat. Morbi quis dolor. Donec pellentesque, erat ac sagittis semper, nunc dui lobortis purus, quis congue purus metus ultricies tellus. Proin et quam. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Praesent sapien turpis, fermentum vel, eleifend faucibus, vehicula eu, lacus.

Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Donec odio elit, dictum in, hendrerit sit amet, egestas sed, leo. Praesent feugiat sapien aliquet odio. Integer vitae justo. Aliquam vestibulum fringilla lorem. Sed neque lectus, consectetur at, consectetur sed, eleifend ac, lectus. Nulla facilisi. Pellentesque eget lectus. Proin eu metus. Sed porttitor. In hac habitasse platea dictumst. Suspendisse eu lectus. Ut mi mi, lacinia sit amet, placerat et, mollis vitae, dui. Sed ante tellus, tristique ut, iaculis eu, malesuada ac, dui. Mauris nibh leo, facilisis non, adipiscing quis, ultrices a, dui.

Morbi luctus, wisi viverra faucibus pretium, nibh est placerat odio, nec commodo wisi enim eget quam. Quisque libero justo, consectetur a, feugiat

vitae, porttitor eu, libero. Suspendisse sed mauris vitae elit sollicitudin malesuada. Maecenas ultricies eros sit amet ante. Ut venenatis velit. Maecenas sed mi eget dui varius euismod. Phasellus aliquet volutpat odio. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae; Pellentesque sit amet pede ac sem eleifend consectetur. Nullam elementum, urna vel imperdiet sodales, elit ipsum pharetra ligula, ac pretium ante justo a nulla. Curabitur tristique arcu eu metus. Vestibulum lectus. Proin mauris. Proin eu nunc eu urna hendrerit faucibus. Aliquam auctor, pede consequat laoreet varius, eros tellus scelerisque quam, pellentesque hendrerit ipsum dolor sed augue. Nulla nec lacus.

Suspendisse vitae elit. Aliquam arcu neque, ornare in, ullamcorper quis, commodo eu, libero. Fusce sagittis erat at erat tristique mollis. Maecenas sapien libero, molestie et, lobortis in, sodales eget, dui. Morbi ultrices rutrum lorem. Nam elementum ullamcorper leo. Morbi dui. Aliquam sagittis. Nunc placerat. Pellentesque tristique sodales est. Maecenas imperdiet lacinia velit. Cras non urna. Morbi eros pede, suscipit ac, varius vel, egestas non, eros. Praesent malesuada, diam id pretium elementum, eros sem dictum tortor, vel consectetur odio sem sed wisi.

Sed feugiat. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Ut pellentesque augue sed urna. Vestibulum diam eros, fringilla et, consectetur eu, nonummy id, sapien. Nullam at lectus. In sagittis ultrices mauris. Curabitur malesuada erat sit amet massa. Fusce blandit. Aliquam erat volutpat. Aliquam euismod. Aenean vel lectus. Nunc imperdiet justo nec dolor.

Introduction

Le cancer : aspects biologique et clinique.

tumeur en
general 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. On présentera tout d'abord sommairement comment croît une tumeur, puis comment elle se répand dans l'organisme. Nous aborderons ensuite les traitements actuels. Enfin, nous examinerons de plus près le fonctionnement d'un scanner ; les scanners constituant le seul et unique support d'informations médicales dont nous disposons.

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 partait d'une seule cellule (pour l'instant aucune preuve de cela n'a encore été apportée : le sujet reste ouvert). Chaque cellule fille est alors à son tour dégénérée et se multiplie encore et encore. La tumeur pourrait alors grandir exponentiellement. En réalité, la croissance tumorale est limitée par les besoins de glucose et d'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 tout 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 2 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

Les cellules en hypoxie vont alors entrer dans un état de quiescence et vont sécrétter des *facteurs de croissance*, dont le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Ces protéines commandent la création de nouveaux vaisseaux sanguins, processus appelé *angiogenèse*.

Les cellules endothéliales, cellules qui recouvrent la paroi intérieure des vaisseaux sanguins et destinataires de ces facteurs de croissance, vont alors construire des nouveaux vaisseaux sanguins par chimiotactisme c'est à dire que les nouveaux vaisseaux sanguins 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*. La nourriture 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. On peut visualiser ce cycle sur le schéma présenté Figure 1.1. Notez qu'une cellule saine n'est en général jamais quiescente : 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 mutation, les cellules cancéreuses sont nettement moins (voire pas) sensibles à ce mécanisme.

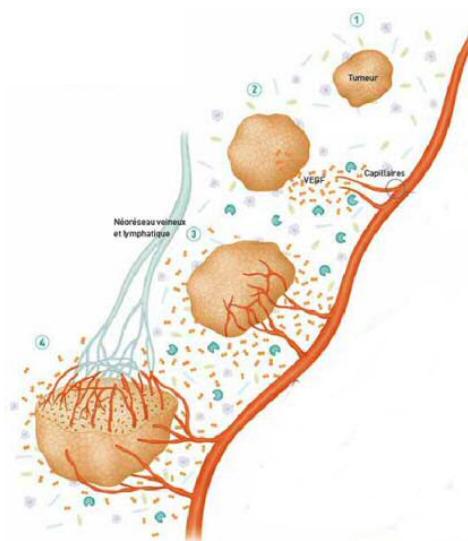
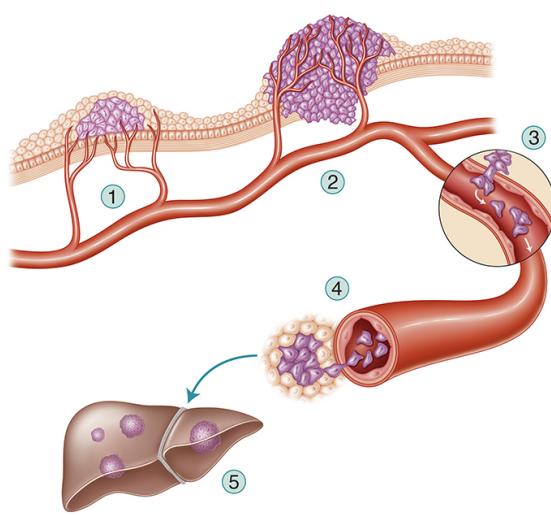


FIGURE 1.1 – Schéma descriptif de l'angiogénèse générant la néovascularisation [?].

1.2 Dissémination des métastases



Copyright Eléonore Lamoglia/Institut Curie

FIGURE 1.2 – Dissémination des métastases.

L'ensemble du processus métastatique est résumé sur le schéma présenté Figure 1.2. Décrivons le. La tumeur primaire cherche continuellement à se vasculariser toujours plus, 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 appé-

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

lées *métastases*. Chaque type de cancer a une préférence métastatique : le GIST, le cancer du pancréas ou du colon migre au foie ; le cancer du sein, du rein, de la vessie et de l'estomac migre dans les poumons ; le cancer de la prostate migre dans les os. Les métastases s'installent généralement dans des endroits bien vascularisé : les poumons et le foie sont les 2 organes les plus touchés [REF].

De simple 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. Ce type de cellules, bien que provenant de l'intestin, n'est donc pas reconnu comme étranger 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, non métastasés et donc 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 permet, à l'aide d'une sonde électromagnétique à haute fréquence, de brûler une région définie par le médecin. On peut ainsi réaliser une ablation sans avoir à opérer le patient. Cette technique ne peut cependant être utilisée que pour de petites tumeurs, ne dépassant pas une certaine taille (de l'ordre du centimètre) et n'étant pas à proximité d'organes sensibles.

A verif, ref ?

La radiothérapie consiste à irradier une zone de l'organisme par une forte dose de rayons X. Ceci a pour effet de détruire les cellules qui se multiplient et donc, par voie de conséquence, les cellules cancéreuses. Cette méthode présente les mêmes limitations que la radiofréquence à savoir que son efficacité est limitée à des petites tumeurs. La radiothérapie est souvent utilisée à titre palliatif sur des petites métastases (pulmonaires notamment).

La chimiothérapie est un médicament *cytotoxique* (*i.e.* qui détruit les cellules) administré en intraveineuse. Ce type de molécules est suffisamment petit pour pénétrer à l'intérieur des cellules. Elle 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 sur 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'affaiblissement du système immunitaire et d'anémies notamment) ou encore les gamètes.

Les thérapies ciblées sont également des médicaments administrés par voies intraveineuses. Des versions systémiques commencent également à voir le jour (*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 voie moléculaire (ou de récepteur), voie moléculaire généralement caractéristique des cellules malignes. Ce peut être des anticorps (X-mab) ou bien de petites molécules ciblant les fonctions tyrosines kinases (X-inib), fonctions impliquées dans l'activité cellulaire et la mitose.

section RE-CIST ?

En exemple on pourra 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. On peut également citer le *bevacizumab* (Avastin), 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).

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

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. Si celui-ci devient inefficace (ce qui arrive très souvent, 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 [???].

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S01406736066944>

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. Oui, oui, une irradiation ! Cependant l'irradiation est faible et de plus en plus d'études mettent en avant des méthodes pour la réduire (<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 radio, ou l'IRM) est aujourd'hui très utilisé pour diagnostiquer une maladie, ou ne serait-ce même que 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 » de part en part (<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. Chaque constituant de l'organisme à sa propre tomodensimétrie. La tomodensimétrie se mesure en *unité Hounsfield* (HU). Sur cette échelle, l'absorption au rayons X de l'eau est définie comme étant zéro. Toute autre tomodensimétrie est alors exprimée relativement à cette absorption de référence. Par exemple l'air a une tomodensimétrie de -1 000 HU, le poumon 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 s'ils sont spongieux ou non. La tomodensimétrie 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 que l'on choisit. Le noir est associé à la plus petite 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 dont on passe du noir au blanc. Généralement, une fonction linéaire est considérée c-à-d que la variation du noir au blanc est constante.

Par exemple, si l'on s'intéresse aux poumons, on pourra fixer l'échelle entre

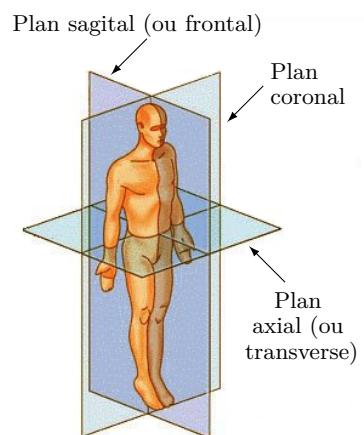


FIGURE 1.3 – Plans de coupe du corps humain.

-1 200 et 200 HU (qui est l'échelle sugérée par le logiciel OsiriX dans le cas du poumon). Avec cette échelle le foie apparaît tout blanc avec très peu de nuances. Elle donc inadaptée si l'on souhaite 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 21. Cependant pour le foie les variations de tomodensimétrie sont assez faible, 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)

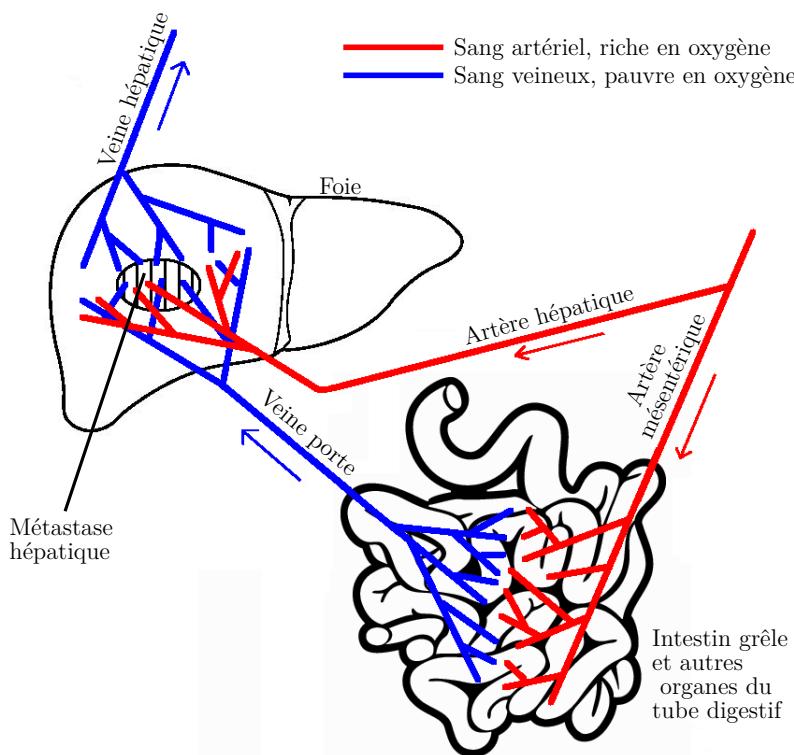


FIGURE 1.4 – Schéma de l'irrigation du foie.

Pour réaliser ce type d'examen, on procède comme 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 absorption des rayons X, il va éclaircir l'ensemble des zones dans lequel il se trouve. 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 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 ces besoins en glucose mais aussi en oxygène : la néovascularisation se fait donc 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 portal 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. On pourra même distinguer des nuances au sein même de la tumeur (entre le centre et le pourtour notamment), 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. hep
2. hop

2

Un modèle mathématique qui reproduit la croissance tumorale

Nous allons ici présenter le cheminement qui, depuis les mécanismes biologiques et cliniques, a conduit à un modèle mathématique.

— Copie article —

Préservation de l'invariance par rotation sur maillage cartésien

ou Vous avez dit trèfle à 4 feuilles ?

CONSIDÉRONS le modèle que nous avons construit au chapitre précédent avec pour donnée initiale des densités invariantes par rotation. Le champ de vitesse (donnée par ces mêmes densités) est donc invariante par rotation. Ainsi pour tout temps nos densités devraient être invariante par rotation. Sauf qu'avec les schémas numériques classiques, 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.

3.1 Présentation du problème

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

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

La forme en forme de trèfle apparaît ici clairement.

HEP FIGURE

FIGURE 3.1 – Simulations numériques réalisées avec un WENO5 pour le transport et un Laplacien classique à 5 points pour la diffusion. Numerical simulations with the standard WENO5 stencil for the specific set of parameters. Partant d'une donnée initiale circulaire, une structure en forme de trèfle apparaît.

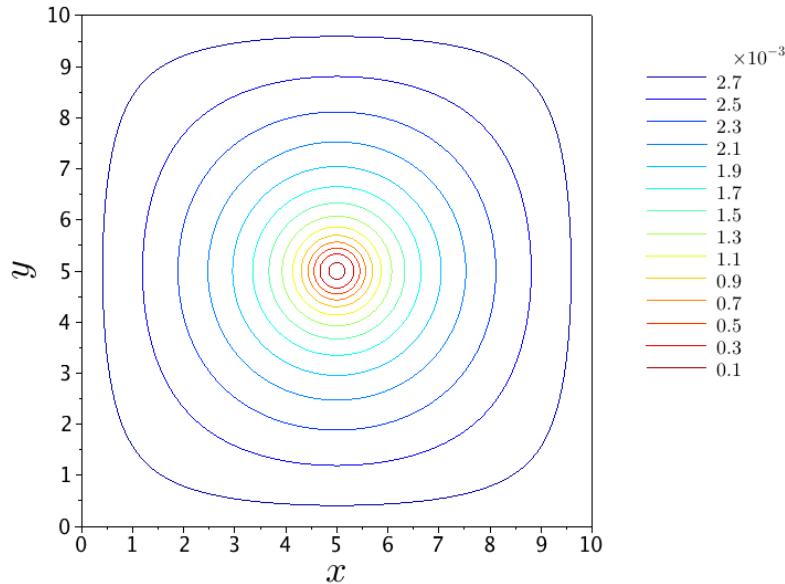


FIGURE 3.2 – Résolution de la pression donnée par un laplacien. La forme du domaine de calcul carré impacte sur le résultat.

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 REFF ??, la condition limite (CL) est imposée au bord du eqref

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

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

Malheureusement, une forme de trèfle est toujours visible. On a même du mal à distinguer visuellement si il y a eu une amélioration. Visiblement cette couche limite ne suffit pas. Imposons donc la CL sur un cercle, de sorte à ce que celle-ci soit invariante par rotation. Considérons alors un disque \mathcal{D} inclus dans notre domaine de calcul initial Ω et imposons la CL de dirichlet sur son bord. L'équation REFF devient alors :

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

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

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

où \mathcal{D}^c désigne le complémentaire de \mathcal{D} . Cette technique nous garantit ainsi l'invariance par rotation de Π si F l'est, comme on peut le voir sur la Figure REF. Les simulations numériques réalisées avec ce masque circulaire ne montre qu'une très légère amélioration de la forme : le trèfle persiste. Explorons alors une autre piste.

Montrer graphique ?

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 ?? ?, ayant des poids comme indiqué 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. Sur chaque maille \mathcal{M} , une approximation par un polynôme \mathbb{Q}_1 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 A. 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. Explorons alors une autre piste.

bib ref

3.3 Le schéma de transport

3.3.1 Reproduction du problème sur un modèle (très) réduit

Afin de démontrer que le responsable du trèfle est le schéma de transport, travaillons sur un modèle plus simple, le plus simple possible. Il sera

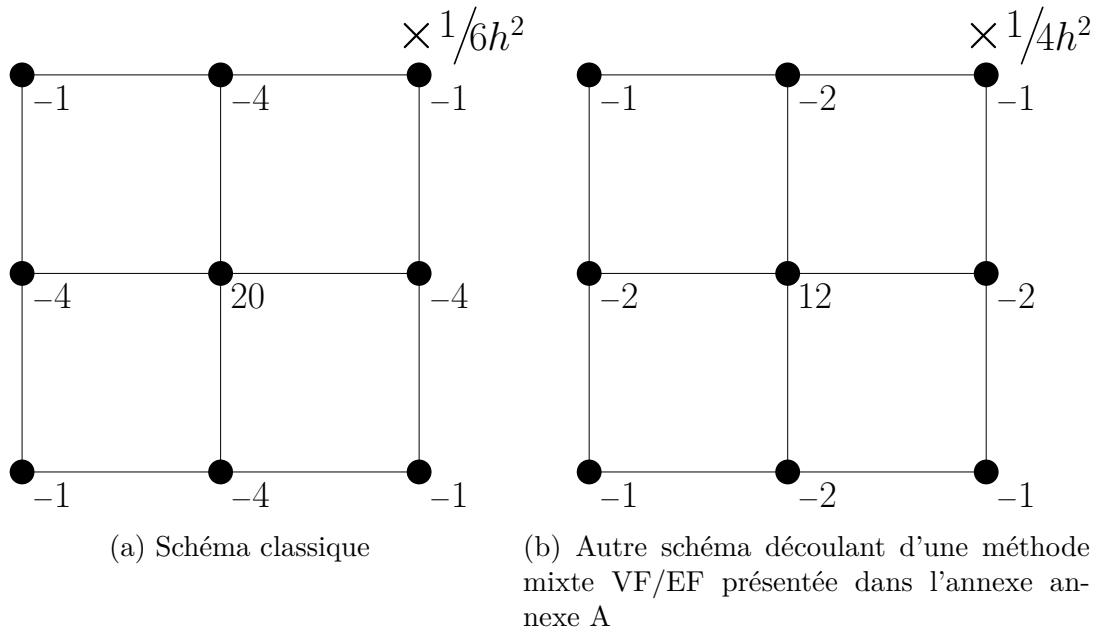


FIGURE 3.3 – Poids associés à chacun des points du stencil à 9 points de schémas discrétilisant le laplacien (h étant le pas d'espace, égal dans chaque direction).

à 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 considéré constant, égaux à 1.
- On supprime le compartiment nécrosé, quitte à considérer que celle-ci est instantanément éliminée.

Le modèle complet en est alors réduit à :

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t P + \nabla \cdot (\mathbf{v}P) = 0 \\ \nabla \cdot \mathbf{v} = P \\ \mathbf{v} = \nabla \Pi \end{array} \right. \quad (3.4)$$

Notez qu'en injectant la seconde égalité dans la première équation, on obtient :

$$\partial_t P + \mathbf{v} \nabla P = -P^2 \quad (3.5)$$

Pour pouvoir incriminer le schéma de transport, réalisons une dernière simplification : donnons nous une vitesse. Ainsi seule l'équation 3.5 ci-dessus. La vitesse 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

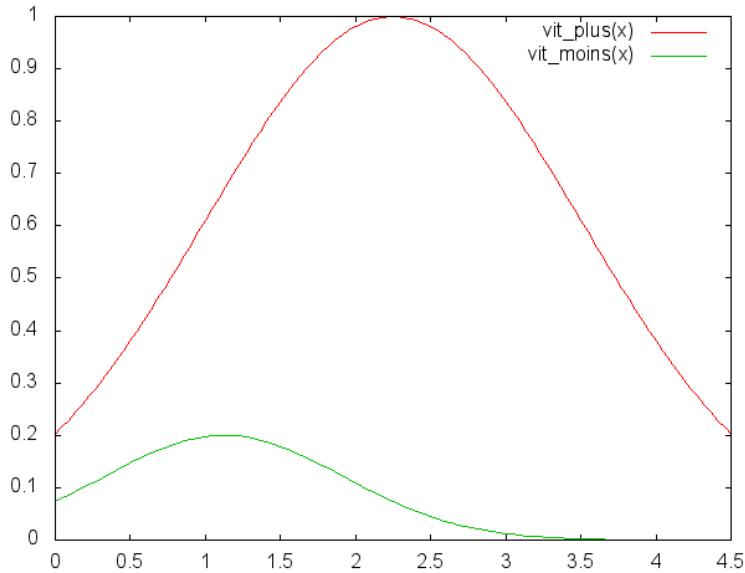


FIGURE 3.4 – Vitesses imposées dans l'équation de transport (3.5)

FIGURE

FIGURE 3.5 – Evolution de la densité P , solution numérique du modèle réduit (3.5).

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 :

- dilatant sur le pourtour de la tumeur,
- contractant à l'intérieur de la tumeur.

La vitesse est alors choisie comme suit en fonction du rayon $r(\mathbf{x}) = \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_c\|$ uniquement (\mathbf{x}_c étant le centre du domaine de calcul de taille $L \times L$) :

$$\mathbf{v}(t, \mathbf{x}) = v(t, r(\mathbf{x})) \frac{\mathbf{x}}{\|\mathbf{x}\|} \quad \text{avec} \quad v(t, r) = e^{-t} v_+(r) - v_-(r), \quad (3.6)$$

où v_- et v_+ sont respectivement les vitesses contractantes et dilatantes

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

$$v_-(r) = \frac{1}{550} \exp \left(\frac{-1}{10} \left(\frac{r - L/8}{L/8} \right)^2 \right). \quad (3.8)$$

graphique 3.4
a refaire

Le profil de ces 2 vitesses est présenté à titre indicatif sur la Figure 3.4. Avec ce modèle extrêmement minimalisté, le trèfle à 4 feuilles apparaît une fois de plus, comme on peut le constater sur la Figure 3.5.

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

De la même manière que nous avons procédé pour l'équation de Poisson, proposons un schéma dont le stencil n'est pas uniquement réparti selon 2 directions. Le nouveau schéma, baptisé twin-WENO5 consiste à combiner le WENO5 standard avec un autre WENO5 basé sur les directions diagonales. Ainsi l'ordre de convergence du WENO5 est préservé.

Détaillons un peu plus la manière dont se présente ce schéma. Son stencil

ref bi-
blio pour
WENO5

Optimisation de la reconstruction d'image scanner

eqref

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

4.1 Présentation de l'approche

Pour un patient donné, on considère n instants auxquels on possède des 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 moyen des scanners, ce qui s'écrit :

$$\begin{aligned} & \frac{1}{\mathcal{A}(Z_1(t_i))} \left(\tau_N \int_{Z_1(t_i)} N(t_i, x) \, dx + \tau_P \int_{Z_1(t_i)} P(t_i, x) \, dx + \tau_S \int_{Z_1(t_i)} S(t_i, x) \, dx \right) \\ &= \frac{1}{\mathcal{A}(Z_2(t_i))} \int_{Z_2(t_i)} s(t_i, x, z_0) \, dx \quad i \in \{1, \dots, n\} \end{aligned} \quad (4.1)$$

où :

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

specifier le seuillage ?

- $Z_2(t_i)$ 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.
- z_0 est la coupe que l'on choisie d'étudier dans les scanners. Cette coupe est approximativement la même au cours du temps.
- $s(t_i, x, z_0)$ est la valeur du niveaux de gris du pixel en position x sur la coupe z_0 du scanner effectué au temps t_i .

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

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

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

$$A\tau = B, \quad (4.3)$$

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

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

$$\min_{\tau} J(\tau) \quad \text{avec} \quad J(\tau) = \frac{\|A\tau - B\|_{\ell^2}^2}{\|B\|_{\ell^2}^2} + \mathcal{P}(\tau), \quad (4.4)$$

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

$$\mathcal{P}(\tau) = 1e7 \times (\tau \notin [0; 255])^3. \quad (4.5)$$

4.2 Optimisation sur 3 paramètres

La résolution de l'équation (4.4) 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 numérique EQREF n'est pas prise de sorte à respecter la répartition des niveaux de gris du scanner. Evitons donc d'inclure dans l'optimisation une erreur de base qui serait incompréhensible. On regardera des

Presenter les
algo

EQREF

situations avec seulement 2 images (problème sous-déterminé) ou 3 images (problème fermé) ou plus (problème sur-déterminé).

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 basé 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 de l'estimation visuelle du chapitre REF SECTION ET/OU PAGE . Lorsqu'il sont nécessaire, les gradients (voire les hessiennes) sont approximés par les algorithmes eux-même. Outre un vecteur de paramètre initial et la fonction coût à optimiser 4.4, aucune information supplémentaire n'est fournie à ces différents algorithmes.

ref section

La Table 4.1 synthétise l'ensemble des résultats d'optimisation obtenus sur les différents tests qui ont été réalisés. On remarque que plus le nombre d'image considérées est grand, plus l'erreur à convergence est grande. Ce comportement est attendu et ne pose pas de problème tant que l'erreur reste acceptable (de l'ordre de quelques pourcents). Augmenter le nombre d'images considérées s'avère utile pour rendre les optima moins sensibles aux perturbations éventuelles qu'il y a sur les données (bruit, marge d'erreur de segmentation manuelle, etc ...).

Presenter
numerotation
des scans

On peut de plus remarquer que selon les images choisies et selon les algorithmes choisis les résultats sont assez variables. Les moyennes des optima trouvés selon l'algorithme sont présentés sur la dernière ligne de la Table 4.1. Seul l'algorithme SLSQP se démarque des autres qui ont une valeur moyenne de τ_P non seulement proche de τ_S – ce qui ne facilite pas du tout le contraste du tissu proliférant avec le tissu sain – mais aussi supérieur à τ_S alors qu'on s'attendrait plutôt à l'inverse... De plus, des images ont été reconstituées avec des valeurs de τ_S aux alentours de 140 et 150. Il apparaît que la couleur du tissu sain n'est pas bonne : il est beaucoup trop foncé.

Pour expliquer l'erreur commise sur τ_S , on aurait pu penser à une large variabilité permise sur ce paramètre dûe à la présence très minoritaire de tissu sain dans la tumeur. Ainsi τ_S serait très peu influent dans le calcul de l'erreur (4.4). Cependant après avoir examiné de plus près les valeurs des intégrales de l'équation (4.1), 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

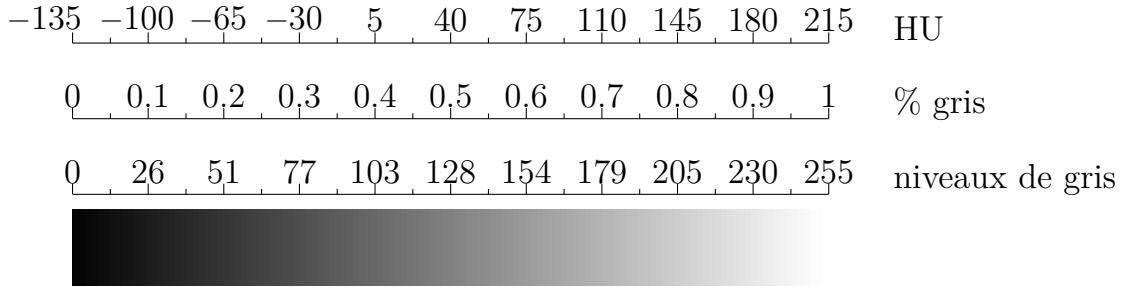


FIGURE 4.1 – Correspondance des niveaux de gris

tumoral. Ceci écarte donc l'hypothèse avancée. On pourrait alors avancer des variations dans les données (bruit dans les images, erreur sur le contourage, variation du temps d'acquisition du scanner qui impacte sur 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. Pour palier à cela, nous allons le fixer dans la section suivante.

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

4.3 Optimisation sur 2 paramètres, τ_S fixé

Pour essayer de palier aux problèmes rencontrés dans la section précédentes, 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 équivaut à un gris de 77% soit un gris de niveau 197.

Titre figure

4.1 à revoir

...

Ainsi nous résolvons toujours (4.3), mais ici avec

$$A_{i,\dots,\tau} = \frac{1}{\mathcal{N}(Z_1(t_i))} \left(\tau_N \sum_{x \in Z_1(t_i)} N(t_i, x) + \tau_P \sum_{x \in Z_1(t_i)} P(t_i, x) \right), \quad (4.6)$$

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

où $A_{i,\dots}$ désigne la i-ème 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 (4.4) que pour l'optimisation sur 3 paramètres. L'ensemble des résultats d'optimisation

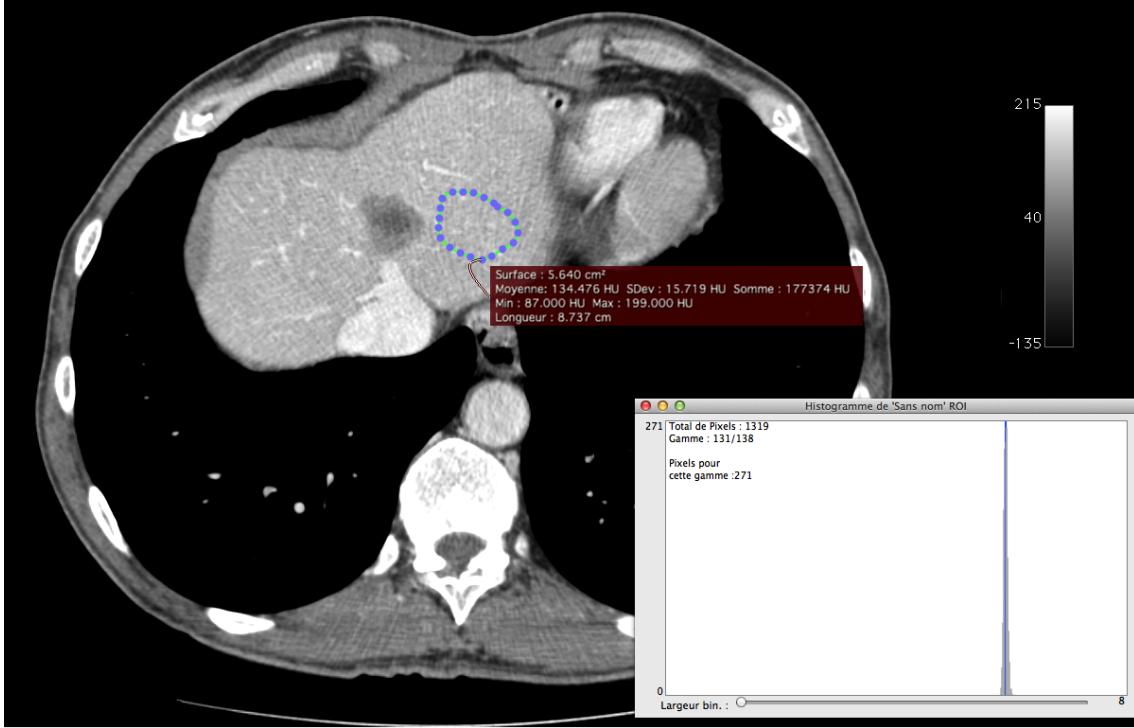


FIGURE 4.2 – Contourage d'une zone saine réalisée à l'aide du logiciel OsiriX – Moyenne de la valeur des pixels dans ce périmètre : 134.5 HU (avec une échelle HU de -135 à 215).

de τ_N et de τ_P avec τ_S fixé à 197 et ((avec une parabole tronquée régularisée comme pénalisation)) est fourni dans la Table 4.2. Ici les niveaux de gris moyen fournis sont conformes aux attentes dans le sens où l'on a plus souvent $\tau_N < \tau_P < \tau_S$.

pénalisation

a quantifier !

Cependant dans certaines configurations, les algorithmes tendent vers un jeu de paramètres optimal qui s'approche du bord 0 ou du bord 255, voire même qui est négatif (*i.e.* non convergence de l'algorithme d'optimisation).

Ce phénomène pourrait être dû notamment au fait que la pénalisation choisie (4.5) présente une discontinuité. Les algorithmes de descente fonctionnant sur une approximation du gradient peuvent ainsi être perturbé par cette discontinuité. Dans l'annexe B page 57 est détaillé l'enquête menée sur les fonctions de pénalisations. 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 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.

Même en écartant le fait que certaines configurations tendent vers le bord 0, il reste encore quelques combinaisons qui paraissent très pathologiques. Dans les cas où l'on considère les images [3, 5, 7] et [3, 7, 9] fournissent $\tau_N >> \tau_S$ ce qui est aberrant.

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
[1, 2]	38.64, 145.56 Err : 8.0e-07	38.64, 145.56 Err ² : 2.7e-11	38.64, 145.56 Err : 8.6e-08	38.64, 145.56 Err ² : 3.4e-11
	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
	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 ² : 5.3e-04	27.72, 146.09 Err : 1.9e-08	27.72, 146.09 Err ² : 2.3e-11
	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
	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
	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.

Pour une combinaison de 2 ou 3 images, on s'attends 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 si les systèmes sont bien conditionnés. S'il ne le sont pas, 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 effectuons une minimisation, ces problèmes de sensibilité aux données n'ont aucune raisons de ne pas se reporter. La Table 4.4 présente les conditionnements associés aux différentes combinaisons d'image que nous avons examinés. Pour les cas ayant bien convergés, le conditionnement reste raisonnable (excepté peut-être pour le cas [1,2,3]). Maintenant si on examine les cas ayant mal convergés, on constate des conditionnements très élevés (supérieur à 10^3). Seul le cas [3, 7, 9] est de l'ordre de 10^2 . 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 nombre 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) supplémentaires ne parviennent pas à contrebalancer cette

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

TABLE 4.4 – Conditionnement BAD.

Critère quantifiant l'hétérogénéité.

DANS ce chapitre, nous allons construire un critère permettant 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 (qu'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 (qu'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.

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 représenté par la liste (ensemble avec valeur 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 .

5.1.1 Histogrammes cliniques

Les données dont nous disposons sont celles produites par le scanner. Beaucoup plus riche qu'une image, ces données 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 5.3 et 5.4. 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 5.1 et 5.2.

Commenter les histogrammes

Commenter les contourages ?

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 traiter avec OsiriX. Le développement d'un code pour réaliser ceci était donc nécessaire.

5.1.2 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 en chaque maille de notre modèle EDP. En utilisant la reconstruction en niveau de gris 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.

5.1.3 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 :

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

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 :

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

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

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

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 :

$$w_1 := w \quad \text{et} \quad w_2 = 1 - w. \quad (5.6)$$

De même, lorsqu'on aura besoin d'écrire g en fonction de ces paramètres, 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. 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 :

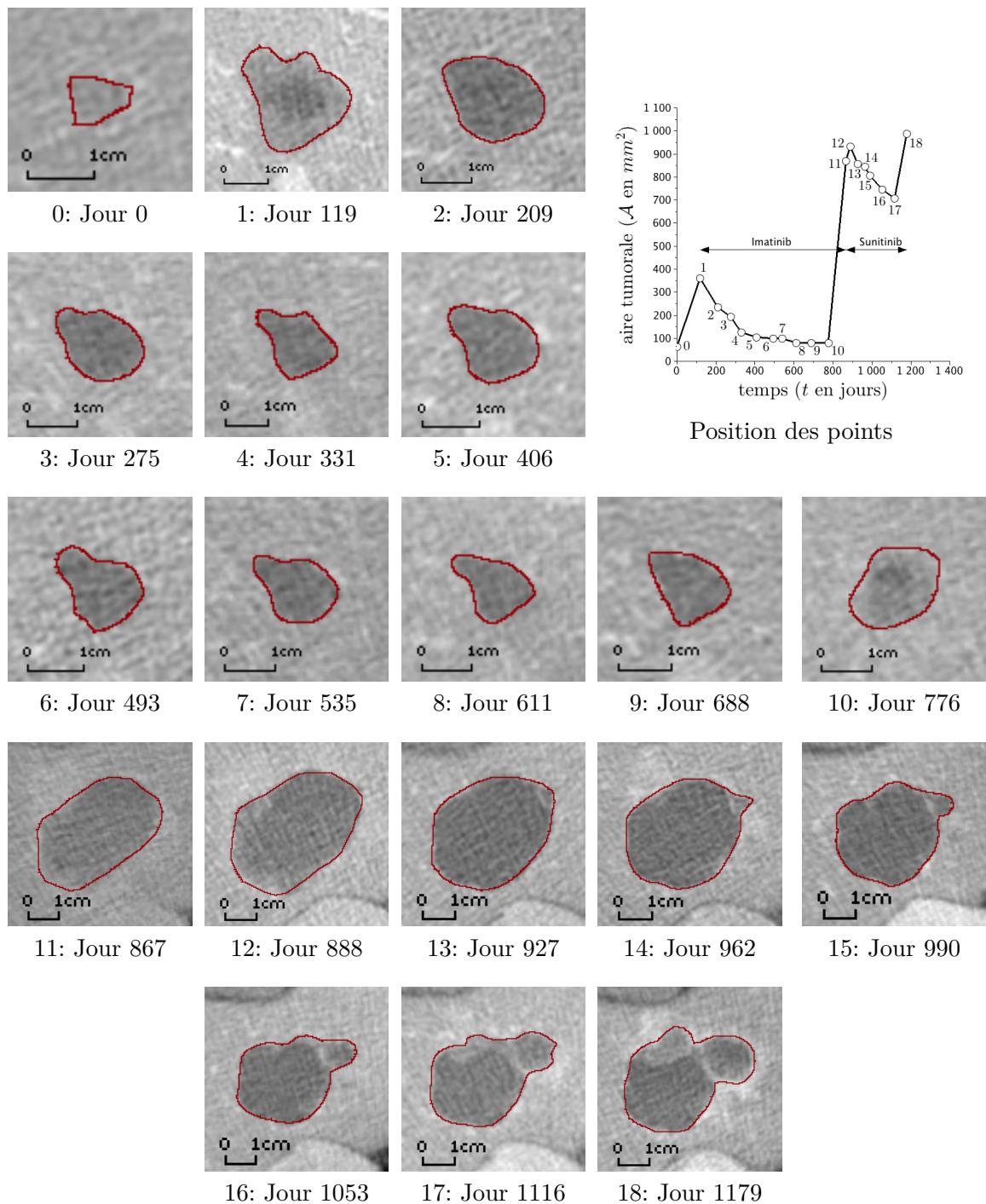


FIGURE 5.1 – Contourage manuel de la tumeur de Patient A.

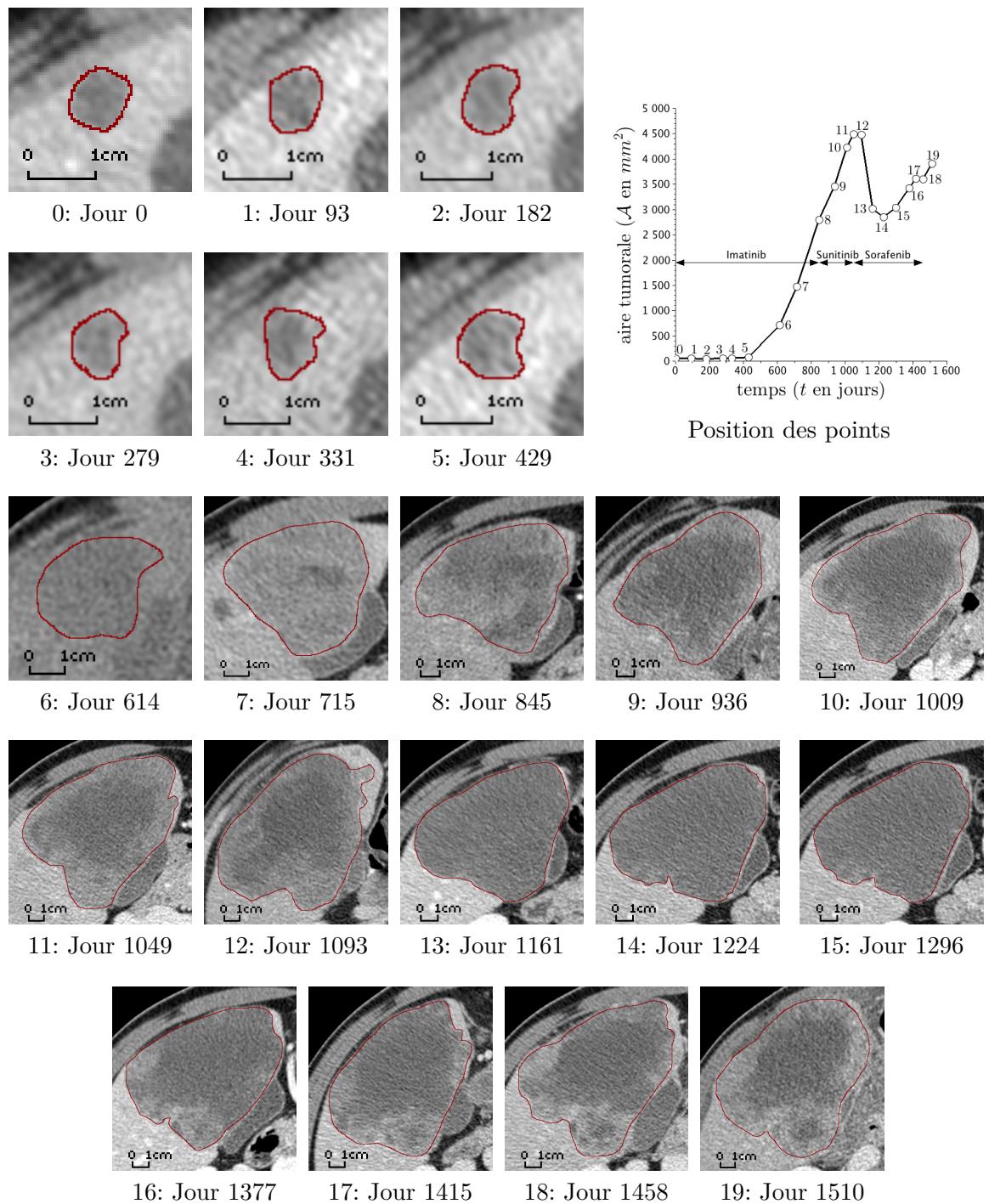


FIGURE 5.2 – Contourage manuel de la tumeur de Patient B.

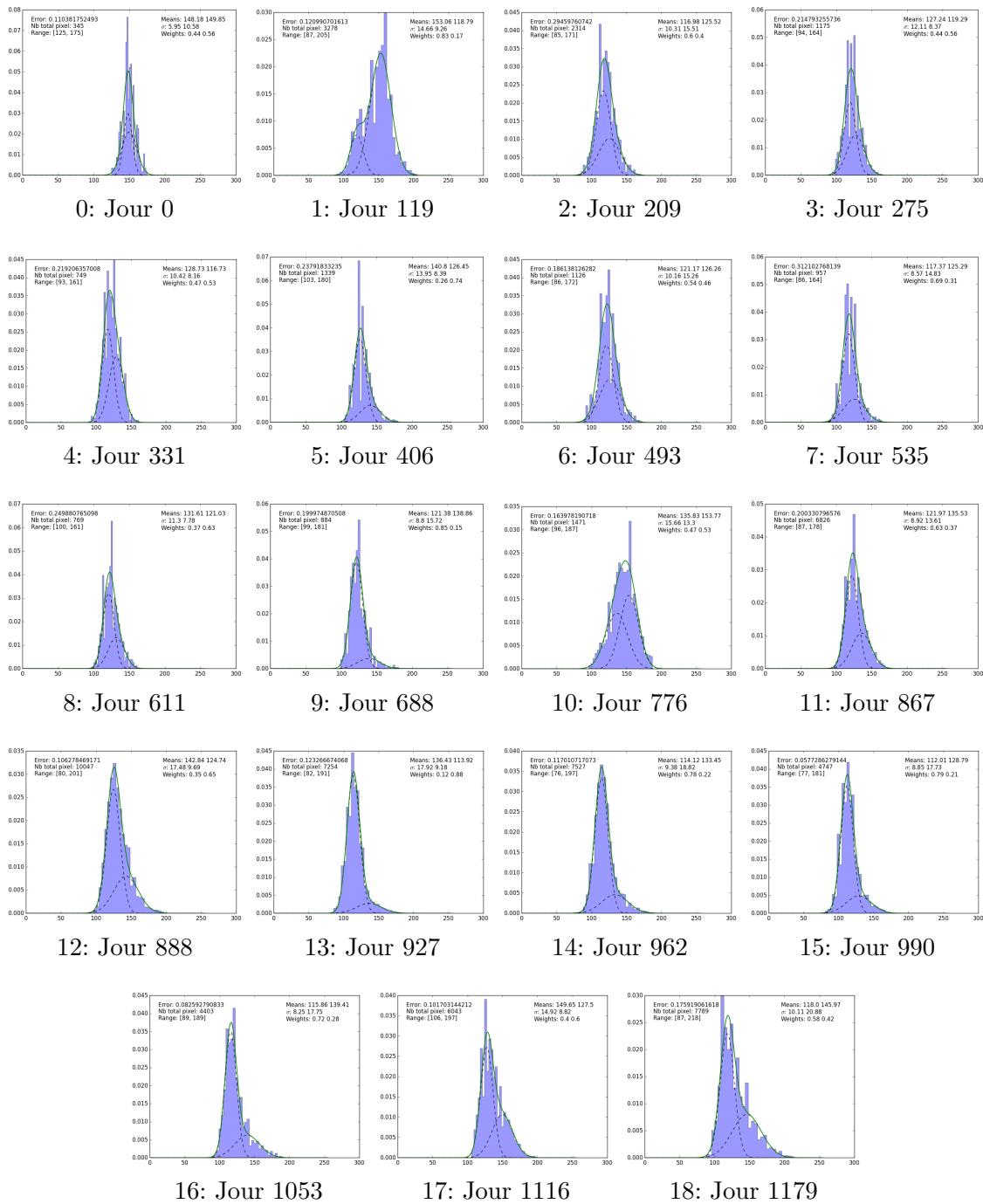


FIGURE 5.3 – Histogramme clinique de la tumeur de Patient A.

5.1. Construction des histogrammes de niveaux de gris.

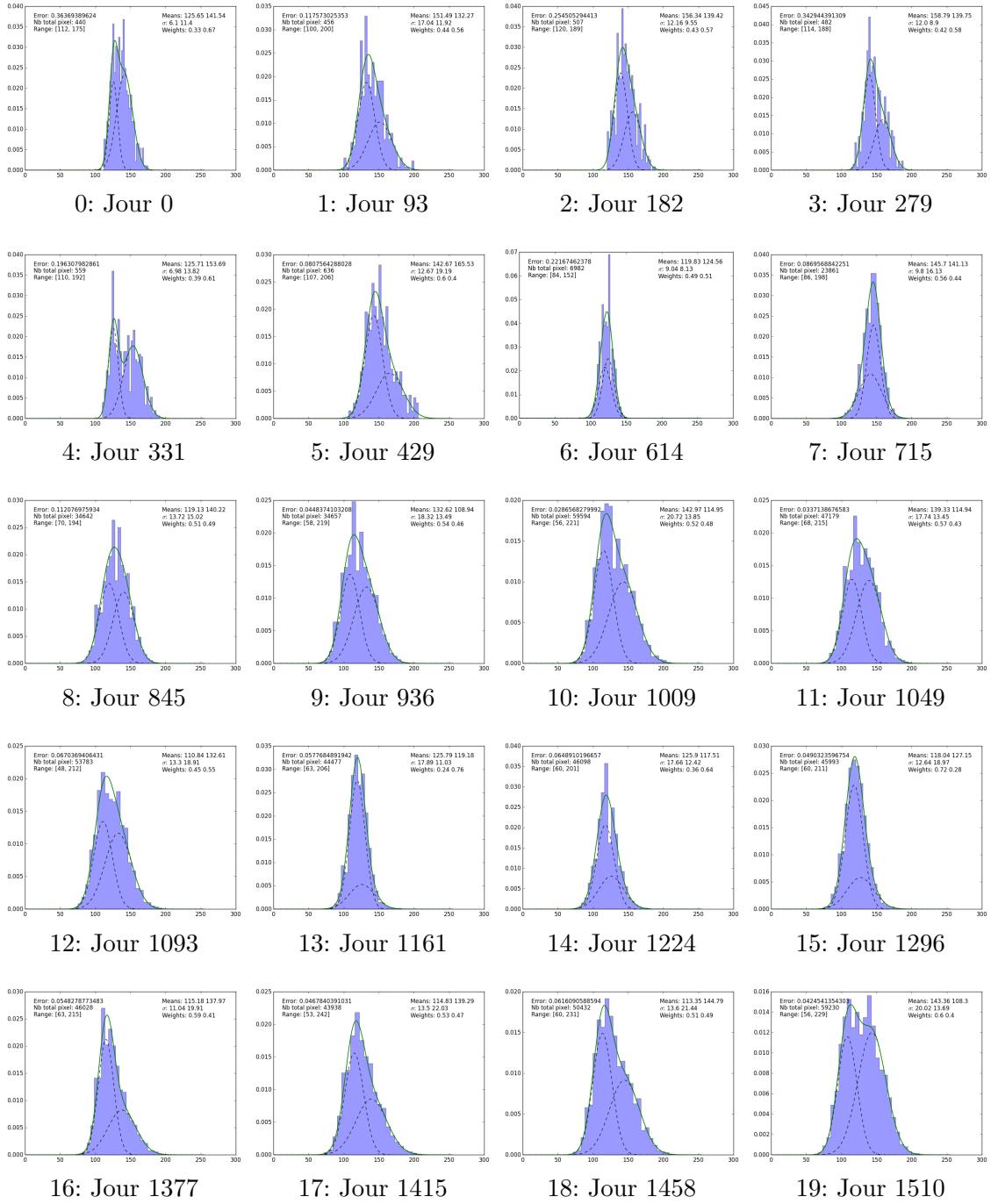


FIGURE 5.4 – Histogramme clinique de la tumeur de Patient B.

- 1) Un nouveau jeu de paramètres est choisi dans un certain périmètre (plus ou moins grand) autour du jeu de paramètres courrant.
- 2) La logvraisemblance de ce nouvel ensemble de paramètres est calculée. Si elle est meilleure que celle du jeu de paramètres courrant, alors ce nouveau jeu de paramètres devient le jeu courrant. Sinon le jeu de paramètres courrants reste celui qu'il était.
- 3) On recommence à 1).

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

$$\mathcal{L}(X, \theta) = \prod_{x \in X} g(x, \theta). \quad (5.7)$$

Quelques soit θ , l'intégrale de g vaut 1 (*cf. REFF*). Ainsi la vraisemblance est le produit des probabilités que chacun des éléments de X appartiennent à la distribution définie par le paramètre θ .

demo ou ref :
integ gaus-
sienne = 1

Img + histo
numérique ?

5.2 Définition d'une fonction objectif à reproduire

On considère désormais l'approximation en un mélange de deux gaussiennes les histogrammes de niveau gris provenant de nos images. Notons Δ l'opérateur de différence défini par :

$$\Delta : u \longmapsto \Delta u := u_2 - u_1. \quad (5.8)$$

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 le ratio des quantités :

$$Q : u \longmapsto Qu := \frac{\min(u_2, u_1)}{\max(u_2, u_1)}. \quad (5.9)$$

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

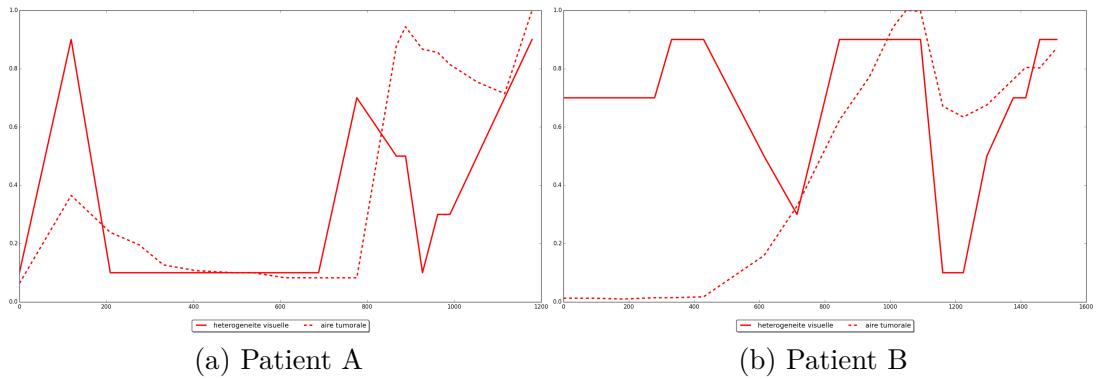


FIGURE 5.5 – Fonction objectif de l'hétérogénéité

Après appréciation visuelle¹, voici ce que donne les fonctions objectifs pour \mathcal{H} (*cf.* Figure 5.5).

Notons que Patient A est encore ici un cas très représentatif de ce que l'on cherche à étudier *i.e.* corrélation entre hétérogénéité et rechute immédiate. 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 finit par augmenter, le tissu proliférant à, en grande partie (si le centre de la tumeur est suffisamment vascularisé), recoloniser la zone nécrosée. La croissance de la métastase est alors synonyme d'homogénéisation, puisque l'ensemble de la surface tumorale tend à être proliférante. Une homogénéisation a également lieu lorsque le traitement est efficace. Dans ce cas-ci, l'ensemble de la tumeur tend à être nécrosée.

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

5.3 Premiers essais de critères

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

$$\mathcal{H}_1 = \frac{|\Delta c|}{256}, \quad (5.10)$$

$$\mathcal{H}'_1 = 1 - Qc, \quad (5.11)$$

$$\mathcal{H}'_2 = \left| \frac{\Delta c/256}{\Delta h} \right|, \quad (5.12)$$

$$\mathcal{H}_3 = Qw, \quad (5.13)$$

$$\mathcal{H}'_3 = |\Delta w|, \quad (5.14)$$

$$\mathcal{H}_8 = |\Delta h|, \quad (5.15)$$

$$\mathcal{H}'_8 = Qh. \quad (5.16)$$

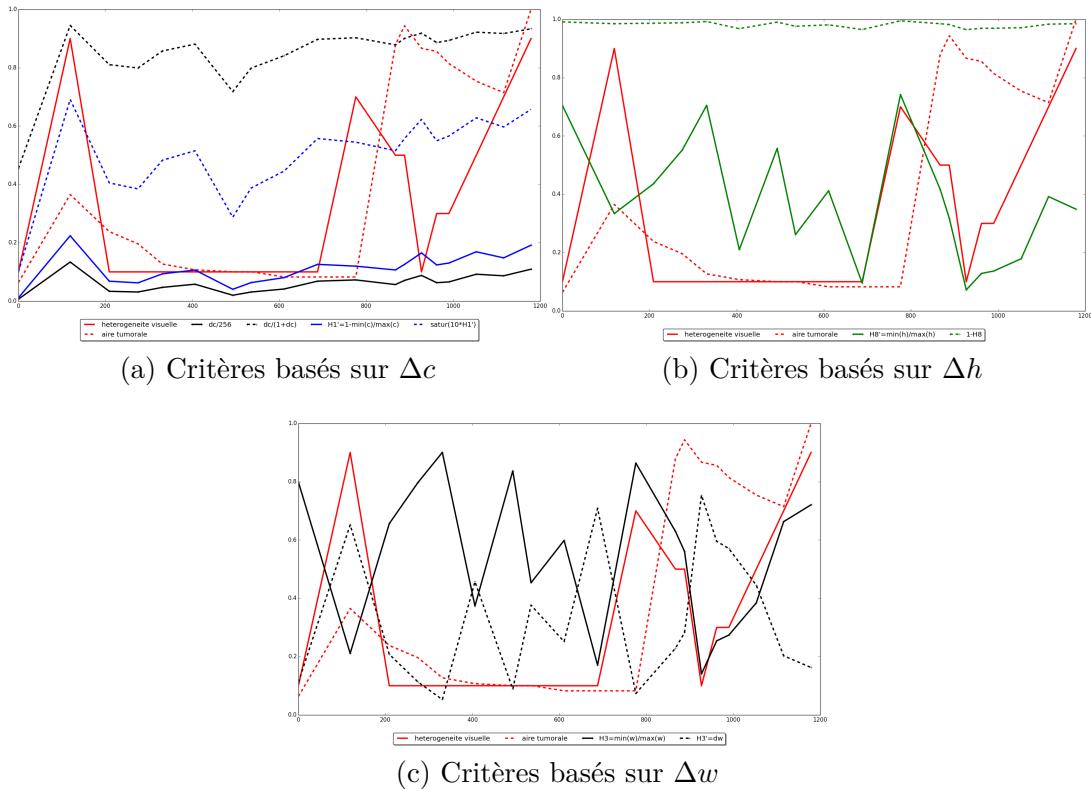
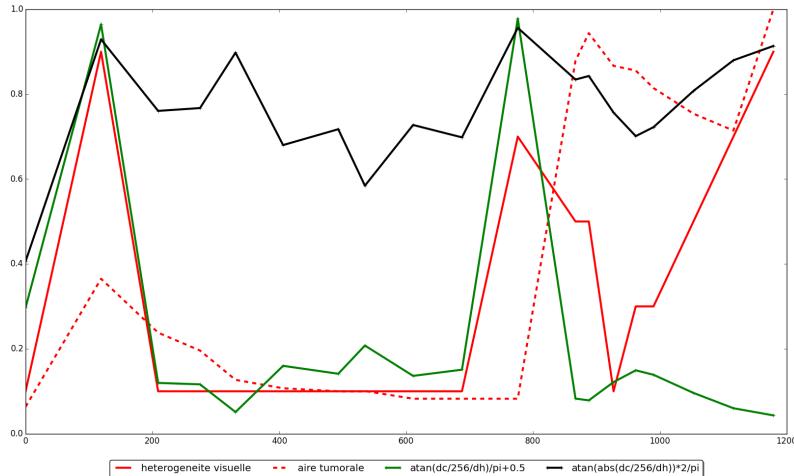


FIGURE 5.6 – Premiers critères

La Figure 5.6 montre l'évolution de ces différentes quantités (ou de quantités qui en découlent) au cours du temps. Les ratios Qc , Qh et Qw sont par

FIGURE 5.7 – Critères basés sur la pente $\Delta c/\Delta h$

définition entre 0 et 1. Notez que Δh et Δw sont nécessairement compris entre 0 et 1, puisqu'ils sont la différence de 2 éléments compris entre ces même bornes. En ce qui concerne Δc on le divisera par 256, pour également le ramener dans cet intervalle. Pour garantir l'appartenance à l'intervalle $[0, 1]$, on pourra également saturer les quantités :

$$\mathcal{S} : x \longmapsto \frac{x}{1+x}. \quad (5.17)$$

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

$$\frac{\Delta c}{256} \simeq 1 - Qc \quad \text{et} \quad \Delta w \simeq 1 - Qw. \quad (5.18)$$

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

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

$$\mathcal{H}_4 = \frac{1}{\pi} \left| \arctan \left(\frac{\Delta c}{\Delta h} \right) \right| + \frac{1}{2} \quad \text{et} \quad \mathcal{H}_{10} = \frac{2}{\pi} \arctan \left(\left| \frac{\Delta c}{\Delta h} \right| \right). \quad (5.19)$$

Il s'agit de l'inverse de la pente

l'arctangente ?

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 5.8, l'arctangente est proche de la saturation \mathcal{S} définie par (5.17). Ce graph montre d'ailleurs

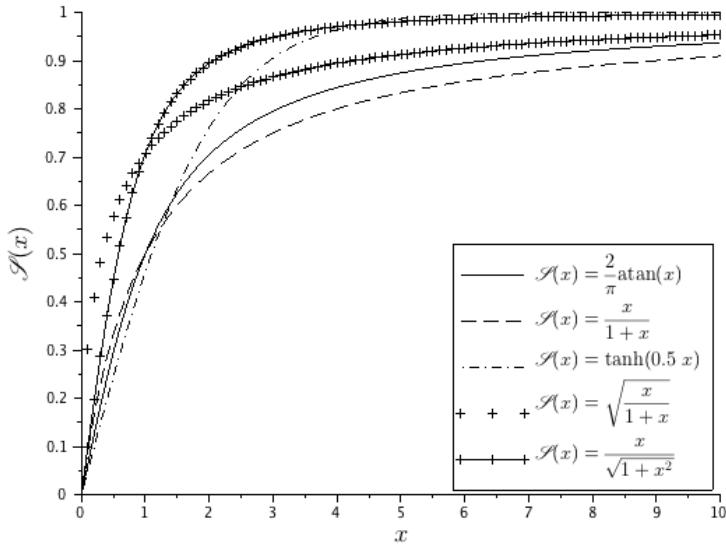


FIGURE 5.8 – Comparaison de différentes saturations

également que d'autre saturation sont également possibles et équivalentes à celles utilisées.

Que la pente soit négative ou positive, à priori si les 2 composantes sont semblables, alors l'hétérogénéité est la même. Sur la Figure 5.7 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 :

- 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.

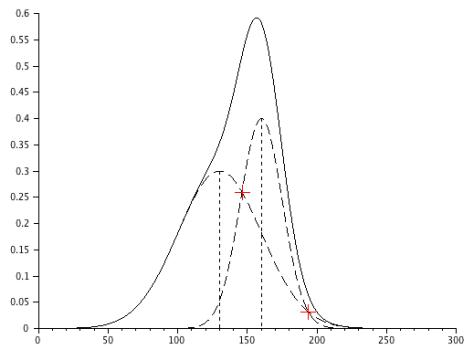
Les résultats présentés sur la Figure 5.7 ne sont pas encore très convaincant en ce qui concerne la description de l'hétérogénéité... D'autres critères doivent encore être explorés.

5.4 Critères basés sur la manière dont s'intersectent les gaussiennes

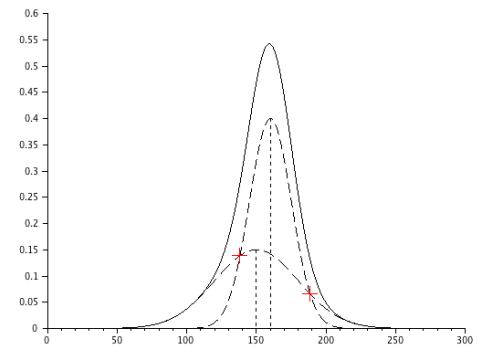
Avant de proposer diverses critères, étudions de manière plus précise, la façon dont peuvent s'intersecter deux gaussiennes.

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

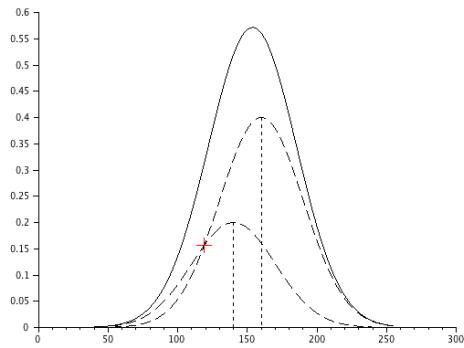
Comme le montre la Figure 5.9, deux gaussiennes ne s'intersectent pas nécessairement. De plus, il n'est pas obligatoire d'avoir un point d'intersection



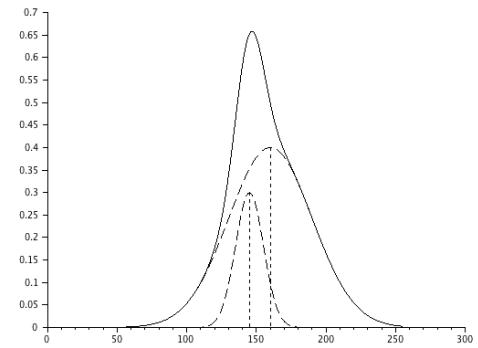
(a) Cas avec 2 intersections, l'une se situant entre les centres des gaussiennes.



(b) Cas où les 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 5.9 – Ensemble des configurations avec 2 gaussiennes.

dont l'abscisse est situé entre c_1 et c_2 . Pour cela, résolvons l'équation suivante :

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

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

$$\begin{aligned} g_1(x) = g_2(x) &\iff Ax^2 + 2B'x + C = 0 \\ \text{avec : } A &= \sigma_2^2 - \sigma_1^2, \\ B' &= c_2\sigma_1^2 - c_1\sigma_2^2, \\ C &= c_1^2\sigma_2^2 - c_2^2\sigma_1^2 + 2\sigma_1^2\sigma_2^2 \ln(h_2/h_1). \end{aligned} \tag{5.20}$$

Cas particulier. Ecartons tout de suite le cas particulier $\sigma_1 = \sigma_2$. Dans ce cas, l'équation (5.20) se réécrit :

$$2\Delta c x + c_1^2 - c_2^2 + 2\sigma^2 \ln((1-w)/w) = 0 \tag{5.21}$$

- Si de plus $\Delta c = 0$, alors (5.21) implique que $h_1 = h_2$, et donc les deux gaussiennes sont absolument identiques et superposées.
- Si $\Delta c \neq 0$, alors on a un seul et unique point de croisement, dont l'abscisse est :

$$x = \frac{c_1 + c_2}{2} - \frac{\sigma^2}{\Delta c} \ln\left(\frac{1-w}{w}\right). \tag{5.22}$$

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

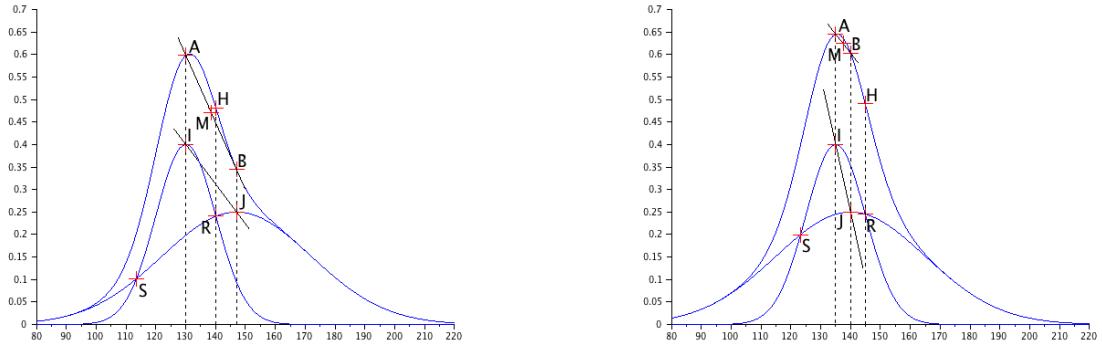
$$\Delta' := B'^2 - AC = \sigma_1^2\sigma_2^2 [(\Delta c)^2 - 2(\sigma_2^2 - \sigma_1^2) \ln(h_2/h_1)]. \tag{5.23}$$

Ce discriminant n'est pas nécessairement positif! Donc il existe des cas où les gaussiennes ne s'intersectent pas. L'annexe C page 65 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'ayons jamais été confronté à des cas de gaussiennes ne s'intersectant pas (ou s'intersectant en un seul et unique point).

5.4.2 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



(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 5.10 – Points caractéristiques d'un mélange de deux gaussiennes.

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 5.10 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 C, 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

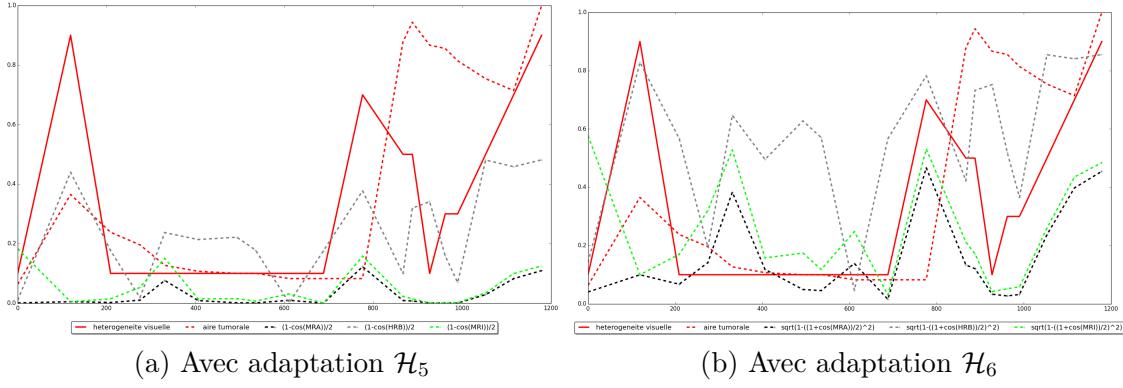


FIGURE 5.11 – Critères basés sur des angles entre points particuliers de l'histogramme des niveaux de gris.

scalaire :

$$\cos(\widehat{BAC}) = \frac{\overrightarrow{AB} \cdot \overrightarrow{AC}}{\|\overrightarrow{AB}\| \|\overrightarrow{AC}\|}. \quad (5.24)$$

Notons que :

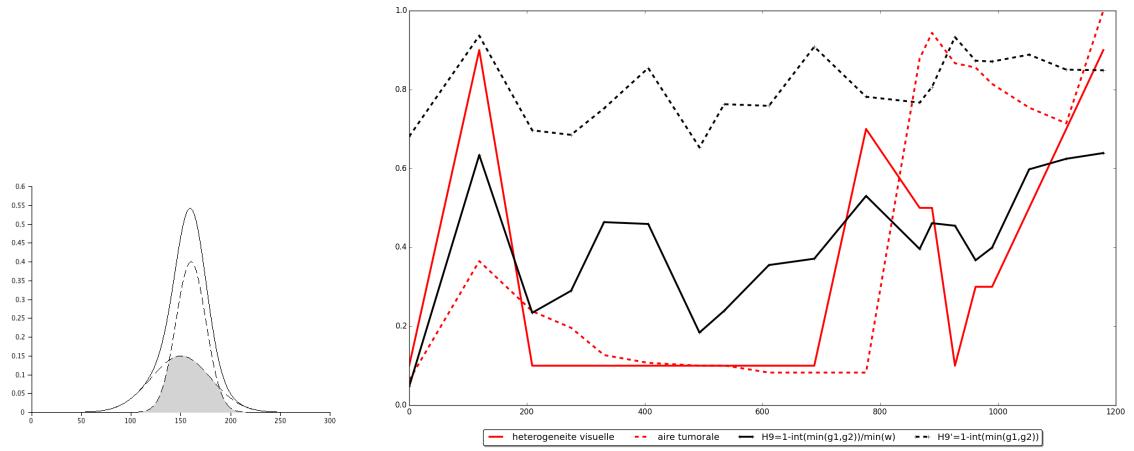
- Plus les angles définis ci-dessus sont petits, plus on s'attend à une tumeur homogène. Le critère d'hétérogénéité doit donc avoir des variations inversées par rapport à celle du cosinus.
- Le critère doit être indépendant du signe de l'angle orienté. Tout critère basé sur le cosinus de l'angle respectera 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 obtus (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 obtus 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 :

$$\mathcal{H}_5(\theta) = \frac{1 - \cos \theta}{2} \quad (5.25)$$

$$\mathcal{H}_6(\theta) = \sqrt{1 - \left(\frac{1 + \cos \theta}{2} \right)^2} \quad (5.26)$$

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 5.11 est présenté les critères d'hétérogénéité



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

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

FIGURE 5.12 – Critères basés sur l'aire commune aux deux gaussiennes (donnée par : $\int_0^{255} \min(g_1(x), g_2(x)) dx$).

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 5.3, 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 5.12a) 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 :

$$\mathcal{H}_9 = 1 - \frac{1}{\min(w_1, w_2)} \int \min(g_1(x), g_2(x)) dx, \quad (5.27)$$

$$\mathcal{H}'_9 = 1 - \int \min(g_1(x), g_2(x)) dx. \quad (5.28)$$

Les résultats pour ces deux critères sont présentés Figure 5.12b. 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

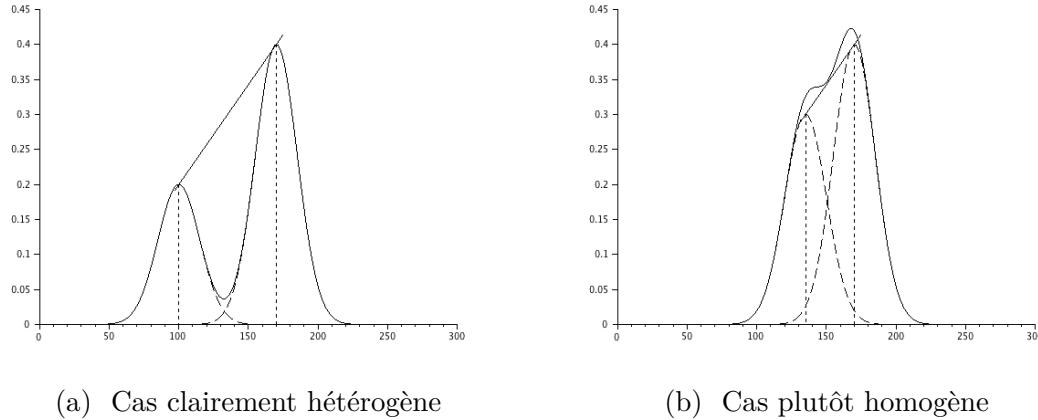


FIGURE 5.13 – Deux configurations très différentes mais fournissant la même pente entre les gaussiennes.

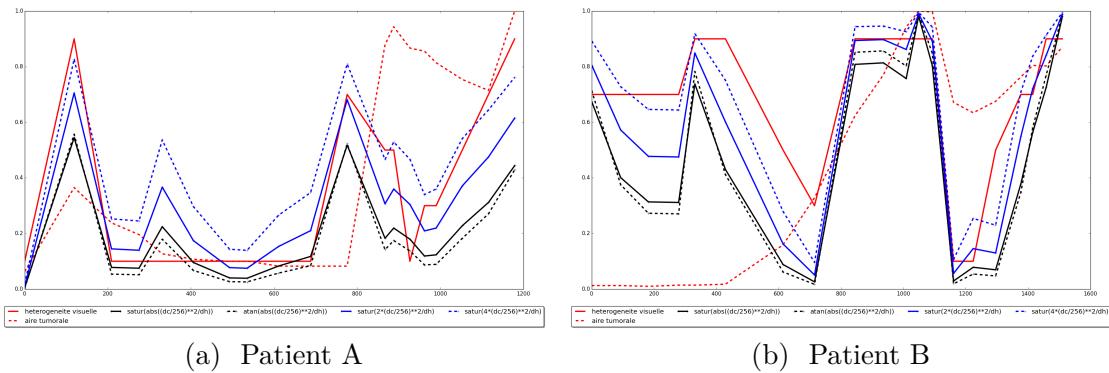


FIGURE 5.14 – Hétérogénéité clinique fournit par le critère \mathcal{H}_{12} dans lequel Δc joue un rôle prépondérant.

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.

5.5 Critère retenu

L'idée de ce dernier critère m'est venu de la constatation suivante en repartant du critère basé sur la pente décrite entre le sommet des gaussiennes. Sur la Figure 5.13 est présenté deux configurations très différentes, mais présentant la même pente. Pourtant la Figure 5.13a est très clairement représentative d'une image hétérogène alors que la Figure 5.13a 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 :

$$\mathcal{H}_{11} = \mathcal{S} \left(\left| \frac{(\Delta c/256)^2}{\Delta w} \right| \right) \quad \text{et} \quad \mathcal{H}_2 = \mathcal{S} \left(\left| \frac{(\Delta c/256)^2}{\Delta h} \right| \right) \quad (5.29)$$

L'hétérogénéité clinique, pour Patient A, fournit par le critère \mathcal{H}_{11} est présentée sur la Figure 5.14a. 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 reproduit. 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 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.

L'hétérogénéité clinique, pour Patient B, fournit par le critère \mathcal{H}_{11} est présentée sur la Figure 5.14b. 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

5.6 L'hétérogénéité sur les simulations numériques

Nouveau chapitre ?

Titre sous-section ?

5.6.1 Présentation

Maintenant que nous avons un critère qui décrit correctement l'hétérogénéité clinique (d'une métastase à partir de l'imagerie médicale), faisons parler

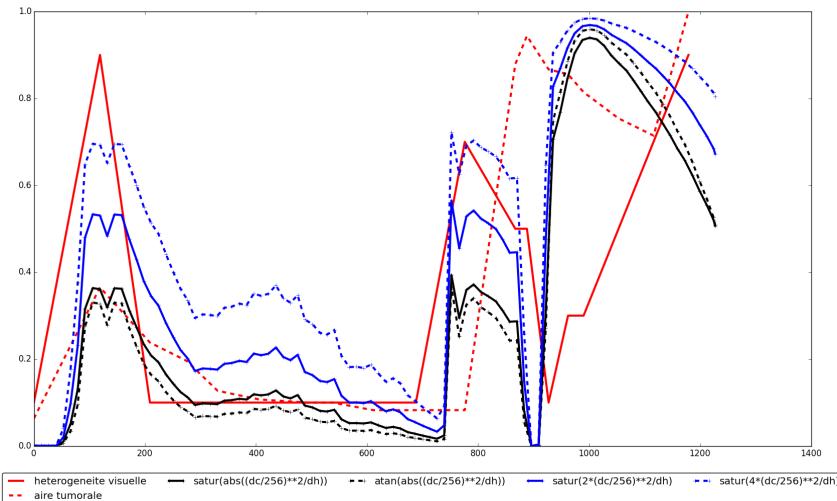


FIGURE 5.15 – Hétérogénéité numérique pour Patient A – $\tau_N = 33$, $\tau_P = 166$ et $\tau_S = 215$. L'hétérogénéité clinique est rappelée, à titre de comparaison, ici en rouge.

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 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 5.15 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

eqref

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

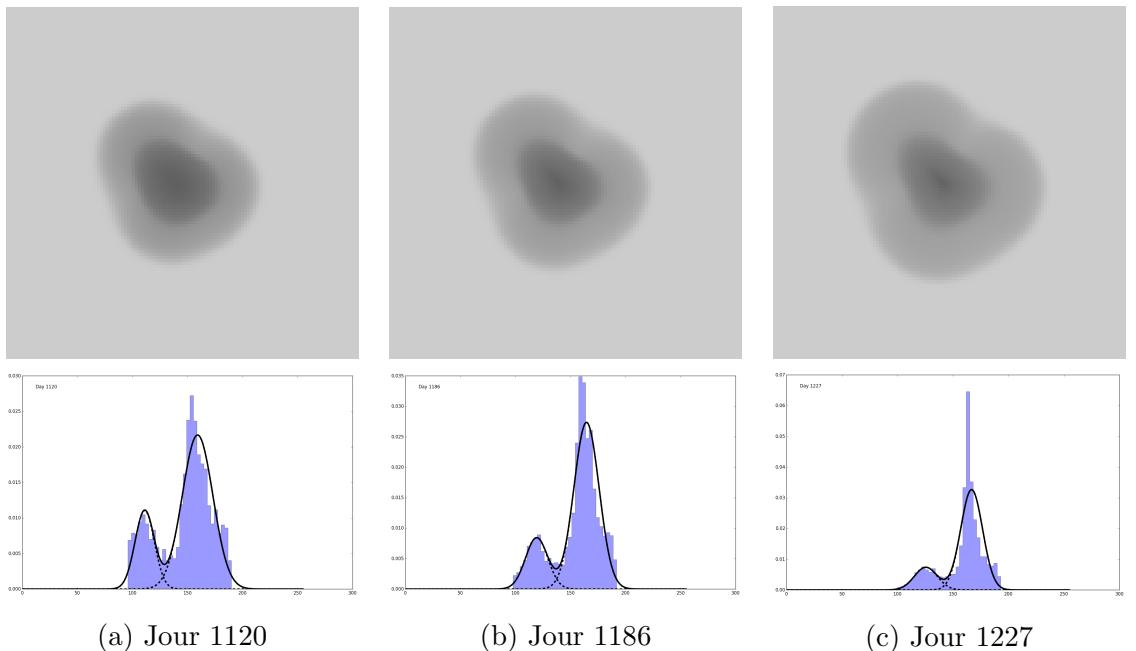


FIGURE 5.16 – Hétérogénéité numérique de Patient A.

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 5.16 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 (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 5.16. Tout ceci renforce donc l'idée que l'image du jour 1120 est plus hétérogénéité que celle du jour 1227.

5.6.2 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

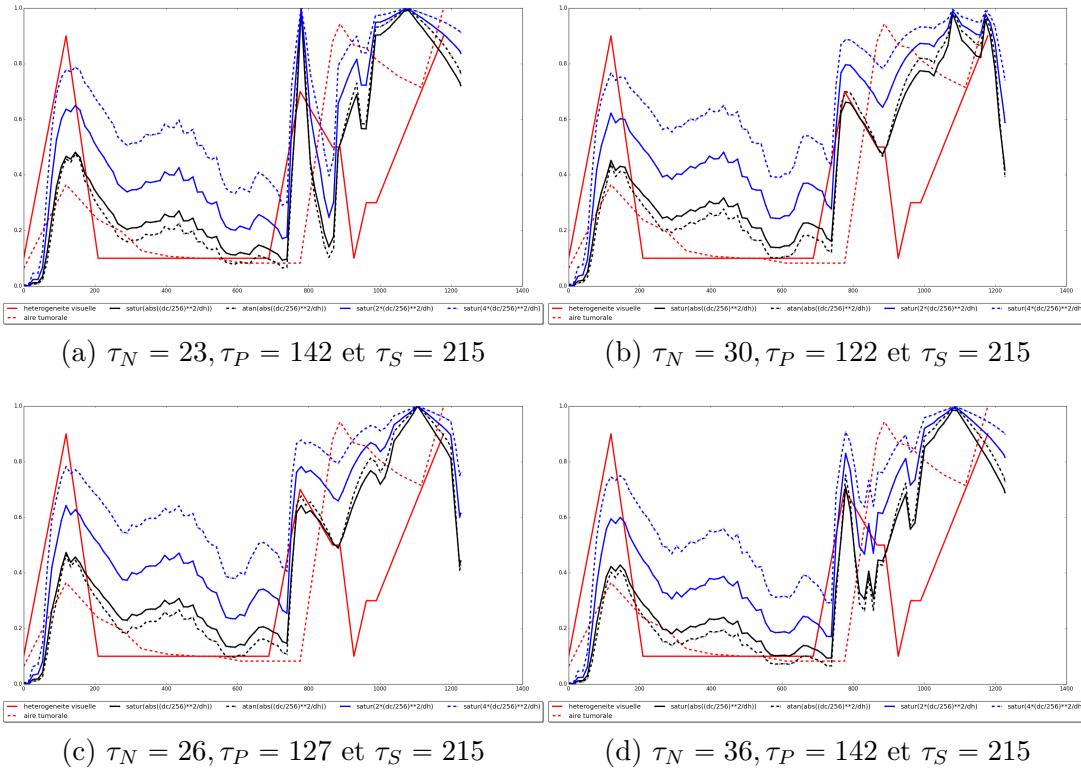


FIGURE 5.17 – Influence du choix des niveaux de gris τ_N , τ_P et τ_S sur l'hétérogénéité numérique.

montre la Figure 5.17, 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.

Annexes

A

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

ON propose ici une méthode mixte volumes finis/éléments finis pour résoudre l'équation de Poisson :

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

où $F(\mathbf{x})$ est une fonction source connue. 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 .

A.1 Description de la méthode

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

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

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

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

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

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

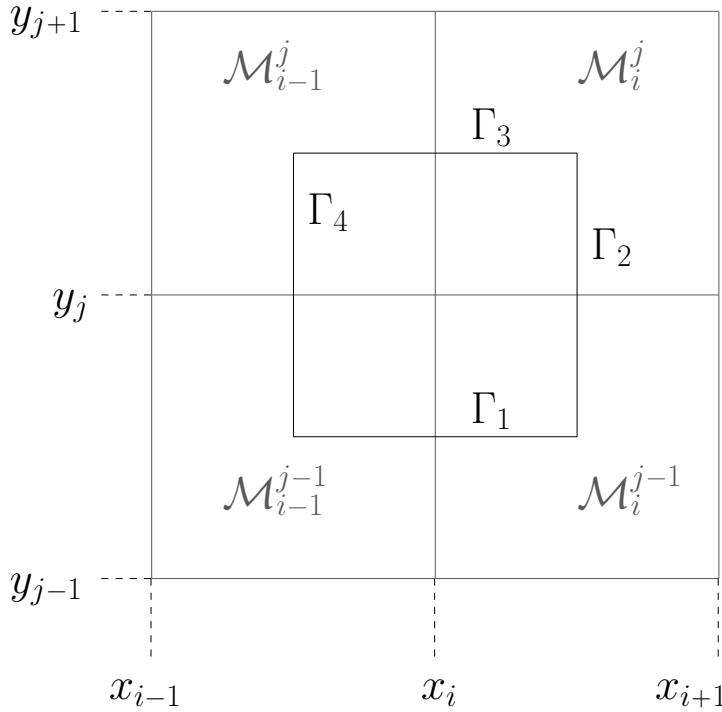


FIGURE A.1 – Méthode mixte éléments finis/volumes finis.

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.* :

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

A.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 :

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

où

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

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

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

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

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

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

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

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 :

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

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

Chacune des intégrales de bord du problème variationnel A.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 :

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

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

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

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

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

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

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



Exploration de différentes pénalisations sur la fonction coût utilisée pour optimiser les niveaux de gris.

B.1 Régularisation de Moreau-Yosida

B.1.1 Présentation de la régularisation et propriétés.

Définition B.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

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

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

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

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

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

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

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

donc $J_c(u_0) \leq J(u), \forall u$. 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 $J(u_0) \leq J(u)$, $\forall u$ 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 , 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, c'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 B.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 discontinue en a , il faut distinguer 2 cas :

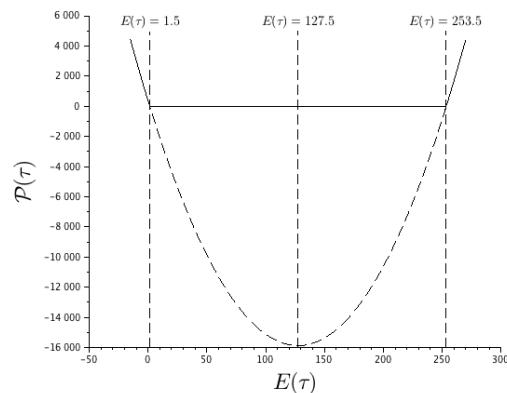


FIGURE B.1 – Régularisation de Moreau-Yosida d'une fonction créneau.

Mettre la
bonne figure

- 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	$+\infty$

\Downarrow

$(a-u)^2/2c$

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 tout les points u tel que $0 \leq u \leq a$ minimise J . Donc $J_c(u) = J(u) = 0$ sur cet intervalle. On peut s'en rassurer avec le tableau de variation suivant :

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

\Downarrow

0

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) :

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

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

Notons que la fonction n'est régulière qu'aux abords des minimums. La valeur 0 est raccordé 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.

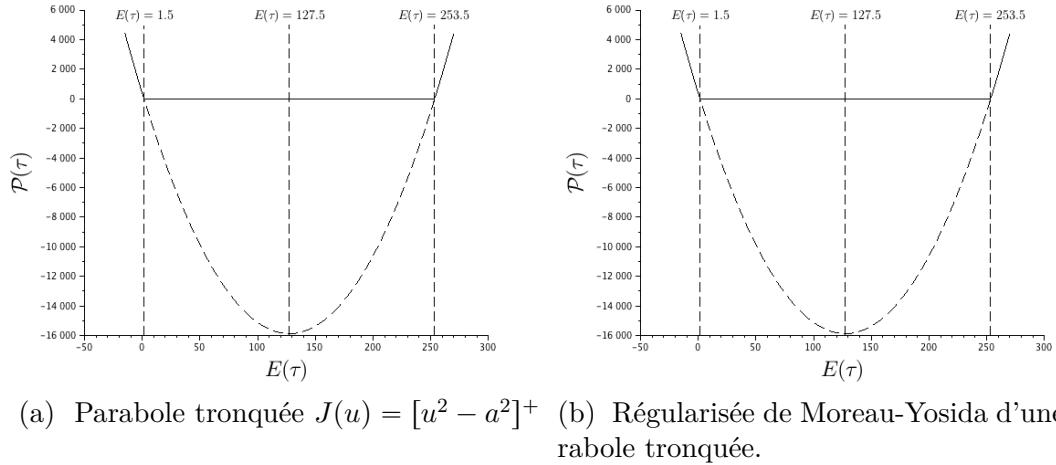


FIGURE B.2 – Exemple d'une régularisation de Moreau-Yosida.

Mettre la
bonne figure

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

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

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

B.2 Optimisation des niveaux de gris : essais de diverses pénalisations sur la fonction coût

REF

Comme montré dans le chapitre REF (*cf.* notamment Table REF), les algorithmes d'optimisations sur les niveaux de gris tendent, dans certaines configurations, vers des jeux de paramètres optimals 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 (4.5) présente une discontinuité. Les algorithmes de descente notamment fonctionnant sur une approximation du gradient peuvent ainsi être perturbé par cette discontinuité. Essayons alors une pénalisation continue : une parabole coupée

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

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 $[0 ; 255]$) :

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

L'aspect de cette pénalisation est présenté sur la Figure B.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 un 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 $[1.5; 253.5]$).

Les résultats des optimisations de niveaux de gris faites avec la pénalisation (B.7) sont présentés dans la Table B.1. Ici plus de valeurs négatives, cependant la borne 1.5 est atteinte à plusieurs reprises. La pénalisation considérée ici n'est que C^0 car il y a 2 points anguleux. Peut-être que cette régularité n'est pas suffisante encore.

ref fig

Essayons donc une troisième fonction de pénalisation qui soit 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 B.2b (on prend ici également $a = 126$; $u = E(\tau) - 127.5$). Les niveaux de gris optimaux obtenus avec cette nouvelle pénalisation plus régulière sont présentés dans la Table B.2.

Visiblement rien ne semble y faire : il y a toujours des valeurs de τ_N qui s'approche des bornes autorisées et les cas où l'on considère les images $[3, 5, 7]$ et $[3, 7, 9]$ fournissent $\tau_N >> \tau_S$ ce qui est aberrant. La régularité de la pénalisation ne semblent donc pas en cause ici. Le problème semble venir d'ailleurs (*cf. retour au chapitre dans la section*).

Parle-t-on de l'ordre ici ?

REF section

C

Analyse de mélanges bi-gaussien

DANS tout ce chapitre dédié à l'analyse d'un mélange bi-gaussien sous toutes les coutures, nous considérerons les mêmes notations que celles utilisées dans le chapitre 5.

C.1 Propriétés d'une gaussienne

On considère une gaussienne définie selon deux paramètres, son écart-type σ et son centre c (qui est aussi l'espérance notée plutôt μ lorsqu'on fait des statistiques) :

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(\frac{-1}{2} \left(\frac{x-c}{\sigma}\right)^2\right). \quad (\text{C.1})$$

Propriété C.1.1. Les dérivées d'une gaussiennes sont données par :

- pour la dérivée première : $f'(x) = -\frac{x-c}{\sigma^2} f(x)$,
- pour la dérivée seconde : $f''(x) = \frac{(x-c+\sigma)(x-c-\sigma)}{\sigma^2} f(x)$.

Une gaussienne étant toujours positive (car l'exponentielle l'est toujours), la propriété ci-dessus permet de mettre en avant le rôle des points d'abscisse $c - \sigma$ et $c + \sigma$, lieu des changements de concavité (annulation de la dérivée seconde).

Propriété C.1.2. La gaussienne f définie ci-dessus par (C.1) est normalisée *i.e.*

$$\int_{-\infty}^{+\infty} f(x) \, dx = 1. \quad (\text{C.2})$$

Démonstration. Cette preuve est divisée en deux étapes.

Etape 1 : Montrons dans un premier temps que $\int_{-\infty}^{+\infty} e^{-x^2} dx = \sqrt{\pi}$. La fonction $x \mapsto e^{-x^2}$ étant paire, il suffit de montrer que :

$$\lim_{x \rightarrow +\infty} k(x) = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \quad \text{avec } k(x) := \int_0^x e^{-u^2} du.$$

On a :

$$\begin{aligned} (k^2(x))' &= 2k(x)k'(x) = 2e^{-x^2} \int_0^x e^{-u^2} du \stackrel{u=tx}{=} 2e^{-x^2} \int_0^1 e^{-(tx)^2} x dt \\ &= \int_0^1 2xe^{-x^2(1+t^2)} dt = - \int_0^1 \frac{\partial H}{\partial x}(t, x) dx \quad \text{où } H(t, x) := \frac{e^{-x^2(1+t^2)}}{1+t^2}. \end{aligned}$$

Grâce au théorème de Fubini qui nous permet d'intervertir les intégrales, on peut primitiver :

$$k^2(x) = - \int_0^x \int_0^1 \frac{\partial H}{\partial v}(t, v) dt dv = - \int_0^1 \int_0^x \frac{\partial H}{\partial v}(t, v) dv dt = - \int_0^1 [H(t, v)]_{v=0}^{v=x} dt$$

$$= - \int_0^1 H(t, x) dt + \int_0^1 H(t, 0) dt.$$

$$\text{Or } \int_0^1 H(t, 0) dt = \int_0^1 \frac{1}{1+t^2} dt = [\arctan t]_0^1 = \frac{\pi}{4},$$

$$\text{d'où } \frac{\pi}{4} - k^2(x) = \int_0^1 H(t, x) dt. \tag{\star}$$

Or la fonction H est positive quelquesoient t et x . Son intégrale est donc positive. De plus on peut majorer H , et donc son intégrale :

$$0 \leq \int_0^1 H(t, x) dt \leq \int_0^1 \frac{e^{-x^2}}{1+t^2} dt = e^{-x^2} \int_0^1 \frac{1}{1+t^2} dt = \frac{\pi}{4} e^{-x^2} \quad \forall x \in \mathbb{R}.$$

Par passage à la limite sur l'encadrement ci-dessus, il en découle que

$$\lim_{x \rightarrow +\infty} \int_0^1 H(t, x) dt = 0.$$

Ainsi, (\star) nous amène à : $\lim_{x \rightarrow +\infty} k^2(x) = \frac{\pi}{4}$, ce qui fournit le résultat escompté.

Etape 2 : Le résultat de l'étape 1 nous permet de conclure en effectuant le changement de variable $x = \frac{u-c}{\sigma\sqrt{2}}$:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{u-c}{\sigma\sqrt{2}}\right)^2} du = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\left(\frac{u-c}{\sigma\sqrt{2}}\right)^2} \frac{du}{\sigma\sqrt{2}} = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-x^2} dx = 1.$$

■

 ref autre
preuve

C.2 Comment s'intersectent deux gaussiennes ?

Dans cette section on ne considère plus une seule et unique gaussienne, mais un mélange bi-gaussien. Il est décrit par la somme de deux gaussiennes pondérées par les poids w_1 et w_2 :

$$g(x) = g_1(x) + g_2(x) \quad \text{où} \quad g_i(x) = w_i f_i(x), \quad w_i \in]0; 1[\quad \text{avec} \quad w_1 + w_2 = 1, \quad (\text{C.3})$$

où f_1 et f_2 sont deux gaussiennes définies respectivement en fonction des paramètres c_1, σ_1 et c_2, σ_2 via la formulation (C.1). Comme la somme des poids est de 1, la Propriété C.1.2 reste valable pour un mélange gaussien.

Comme présenté dans la section 5.4.1, le calcul de l'intersection des deux composantes se résume à :

$$\begin{aligned} g_1(x) = g_2(x) &\iff Ax^2 + 2B'x + C = 0 \\ \text{avec : } A &= \sigma_2^2 - \sigma_1^2, \\ B' &= c_2\sigma_1^2 - c_1\sigma_2^2, \\ C &= c_1^2\sigma_2^2 - c_2^2\sigma_1^2 + 2\sigma_1^2\sigma_2^2 \ln(h_2/h_1). \end{aligned} \quad (\text{C.4})$$

Le discriminant réduit de ce polynôme est donné par :

$$\Delta' := B'^2 - AC = \sigma_1^2\sigma_2^2 [(\Delta c)^2 - 2(\sigma_2^2 - \sigma_1^2) \ln(h_2/h_1)]. \quad (\text{C.5})$$

Le cas particulier $\sigma_1 = \sigma_2$ ayant déjà traité (*cf.* section 5.4.1 page 40), écartons le. En posant $\bar{c} = (c_1 + c_2)/2$, $\Delta c = c_2 - c_1$ et $\sigma_2 = \sigma$ avec $\sigma_1 = \beta\sigma$ où $\beta \neq 1$, on peut ainsi réécrire C.7 :

$$\begin{aligned} g_1(x) = g_2(x) &\iff x^2 + 2B'x + C = 0 \\ \text{avec : } B' &= \frac{\Delta c}{2} \frac{1 + \beta^2}{1 - \beta^2} - \bar{c}, \\ C &= \bar{c}^2 + (\Delta c)^2 - \bar{c}\Delta c \frac{1 + \beta^2}{1 - \beta^2} + 2\frac{\beta^2}{1 - \beta^2}\sigma^2 \ln\left(\frac{1-w}{w}\beta\right). \end{aligned} \quad (\text{C.6})$$

Le discriminant réduit de ce polynôme est donné par :

$$\Delta' := B'^2 - C = \left(\frac{1 + \beta^2}{1 - \beta^2} \right)^2 \frac{(\Delta c)^2}{4} - (\Delta c)^2 - 2 \frac{\beta^2}{1 - \beta^2} \sigma^2 \ln(h_2/h_1). \quad (\text{C.7})$$

Définition C.2.1. On considère un mélange bi-gaussien. Un point d'intersection (entre les composantes du mélange) est qualifié d'*interne* si son abscisse est situé entre les centres des gaussiennes. Il sera qualifié d'*externe* sinon.

Théorème C.2.2. Pour un mélange bi-gaussien, il ne peut y avoir qu'un seul et unique point d'intersection interne.

Démonstration. Considérons la différence des deux composantes $d(x) = g_2(x) - g_1(x)$ et supposons sans perte de généralité que $c_1 < c_2$. On a alors :

$$d'(x) = \frac{c_2 - x}{\sigma_2^2} g_2(x) - \frac{c_1 - x}{\sigma_1^2} g_1(x) > 0 \quad \forall x \in [c_1; c_2]$$

Ainsi d est strictement croissante sur $[c_1; c_2]$. La fonction d étant de plus continue, elle ne peut donc s'annuler qu'au plus une fois sur l'intervalle $[c_1; c_2]$. ■

Une autre démonstration que nous allons présenter, consiste à considérer la valeur des points d'intersections eux mêmes (on se place dans le cas où ces points existent), donnée via le polynôme (C.4) :

$$x_{\pm} = -B' \pm \sqrt{\Delta'}, \quad (\text{C.8})$$

et à montrer par l'absurde que les deux racines ne peuvent être toutes les deux comprises entre c_1 et c_2 . Tout d'abord commençons par énoncé trois lemmes.

Lemme C.2.3. Un point x appartient à un intervalle $[c_1; c_2]$ si et seulement si sa distance avec le milieu de l'intervalle est inférieure à la moitié de la longueur de cet intervalle :

$$x \in [c_1; c_2] \iff |x - \bar{c}| \leq \frac{\Delta c}{2} \quad \text{avec} \quad \bar{c} = \frac{c_1 + c_2}{2} \quad \text{et} \quad \Delta c = c_2 - c_1. \quad (\text{C.9})$$

Le même résultat est fourni pour un intervalle ouvert, avec des inégalités strictes.

Démonstration.

$$\begin{aligned} |x - \bar{c}| \leq \frac{\Delta c}{2} &\iff \frac{-\Delta c}{2} \leq x - \bar{c} \leq \frac{\Delta c}{2} \iff \frac{-\Delta c}{2} + \bar{c} \leq x \leq \frac{\Delta c}{2} + \bar{c} \\ &\iff c_1 \leq x \leq c_2 \iff x \in [c_1, c_2] \end{aligned}$$

De plus, on peut appliquer exactement le même raisonnement avec des inégalités strictes. ■

Lemme C.2.4. Deux quantités a et b sont toutes deux négatives si et seulement si leur produit est positif et leur moyenne est négative :

$$(a < 0 \text{ et } b < 0) \iff \left(ab > 0 \text{ et } \frac{a+b}{2} < 0 \right).$$

Démonstration. L'implication \Rightarrow est immédiate. La réciproque est donnée par le fait que $ab > 0$ implique que a et b soit de même signe. S'ils sont tous les deux positifs, alors cela implique que leur moyenne est positif. Ce qui est contradictoire, donc a et b sont tous les deux négatifs. ■

Lemme C.2.5. Quelquesoit un réel β différent de -1 ou 1 a l'égalité suivante

$$\forall \beta \in \mathbb{R} \setminus \{-1; 1\}, \quad \left| \frac{1 + \beta^2}{1 - \beta^2} \right| \geq 1 \quad (\text{C.10})$$

avec égalité seulement dans le cas $\beta = 0$.

Démonstration. Il suffit d'analyser la fonction $t \mapsto f(t) := \frac{1+t^2}{1-t^2}$.

t	$-\infty$	-1	0	1	$+\infty$
$f'(t)$	-	-	0	+	+
$f(t)$	-1 ↓ $-\infty$	$+\infty$ ↓ 1	1 ↓ $+\infty$	$+\infty$ ↓ $-\infty$	-1 ↓ $-\infty$

Ce qui fournit ainsi l'inégalité voulue, avec égalité uniquement dans le cas où $t = 0$. ■

Démonstration du théorème C.2.2. Montrons par l'absurde qu'on ne peut avoir simultanément x_- et x_+ à l'intérieur de $[c_1; c_2]$. Supposons donc, que $x_- \in [c_1; c_2]$ et $x_+ \in [c_1; c_2]$. Par le lemme C.2.3, ceci revient à considérer que

$$|x_\pm - \bar{c}| \leq \Delta c/2$$

et ainsi, on a :

$$E_\pm := (x_\pm - \bar{c})^2 - (\Delta c)^2/4 \leq 0$$

Par le lemme C.2.4, il en découle que $E_- E_+ > 0$ et $(E_- + E_+)/2 < 0$. Ceci est impossible car :

$$x_\pm - \bar{c} = -B' \pm \sqrt{\Delta'} - \bar{c} = -\frac{\Delta c}{2} \frac{1 + \beta^2}{1 - \beta^2} \pm \sqrt{\Delta'}$$

d'où

$$E_\pm = -\frac{(\Delta c)^2}{4} + \left(\frac{1 + \beta^2}{1 - \beta^2} \right)^2 \frac{(\Delta c)^2}{4} + \Delta' \mp \frac{1 + \beta^2}{1 - \beta^2} \Delta c \sqrt{\Delta'},$$

ce qui conduit à

$$\begin{aligned} \frac{E_- + E_+}{2} &= -\frac{(\Delta c)^2}{4} + \left(\frac{1 + \beta^2}{1 - \beta^2} \right)^2 \frac{(\Delta c)^2}{4} + \Delta' \\ &> \frac{(\Delta c)^2}{4} \left(\left(\frac{1 + \beta^2}{1 - \beta^2} \right)^2 - 1 \right) \quad \text{car } \Delta' > 0 \\ &> 0 \quad \text{par le lemme C.2.5.} \end{aligned}$$

La moyenne de E_- et de E_+ ne peut donc pas être négative, ce qui clôture la démonstration. ■

Maintenant qu'il a été montré qu'on ne peut qu'avoir un seul et unique point d'intersection interne, exhibons un critère qui nous garantisse son existence (sinon on sera dans le cas aucune racine ou bien 2 racines externes).

Théorème C.2.6. Les composantes d'un mélange bi-gaussien possède un point d'intersection strictement interne si et seulement si

$$(\Delta c)^2 > \max(-2\sigma_1^2 \ln(h_2/h_1), 2\sigma_2^2 \ln(h_2/h_1)).$$

Démonstration. On reprend la fonction différence, utilisée pour montrer l'unicité de ce point lorsqu'il existe. On suppose toujours, sans perte de généralités, que $c_1 < c_2$. On a existence d'un point d'intersection interne si et seulement si la différence d s'annule sur l'intervalle $[c_1; c_2]$. La fonction d étant strictement croissante, il faut et il suffit que

$$\begin{aligned} \begin{cases} d(c_1) < 0 \\ d(c_2) > 0 \end{cases} &\iff \begin{cases} h_2 e^{-\frac{1}{2} \frac{(\Delta c)^2}{\sigma_2^2}} - h_1 < 0 \\ h_2 - h_1 e^{-\frac{1}{2} \frac{(\Delta c)^2}{\sigma_1^2}} > 0 \end{cases} \iff \begin{cases} \frac{(\Delta c)^2}{\sigma_2^2} > 2 \ln(h_2/h_1) \\ \frac{(\Delta c)^2}{\sigma_1^2} > -2 \ln(h_2/h_1) \end{cases} \\ &\iff (\Delta c)^2 > \max(-2\sigma_1^2 \ln(h_2/h_1), 2\sigma_2^2 \ln(h_2/h_1)). \end{aligned}$$

■

Sur la Figure C.1, on peut voir l'influence de Δc sur la position des points d'intersections. Le graphique illustre bien le critère donné par le théorème C.2.2. Ce critère est cependant relativement restrictif. On ne peut donc pas compter sur la présence systématique d'un point d'intersection interne pour établir un critère d'hétérogénéité. Peux-t-on au moins espérer avoir toujours 2 points d'intersections ?

Graphique de la condition racine interne ?

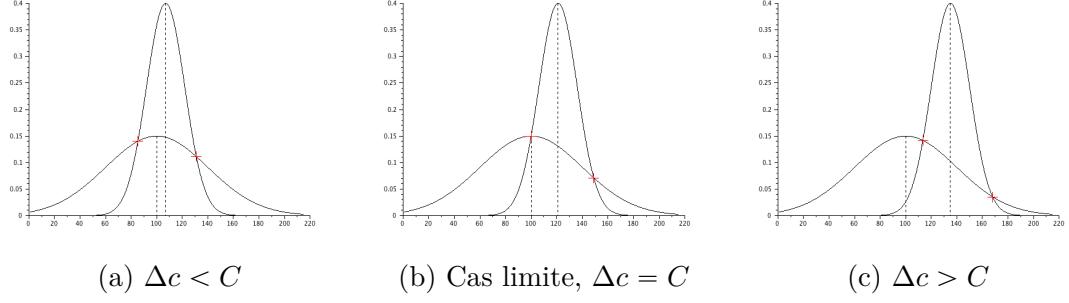


FIGURE C.1 – Influence de Δc sur la position des points d'intersections ($C = \max(-2\sigma_1^2 \ln(h_2/h_1), 2\sigma_2^2 \ln(h_2/h_1))$).

Analyse du discriminant.

Intéressons nous maintenant de plus près au discriminant (C.7). Pour cela fixons $\sigma_2 = a$ et posons $\sigma_1 = \sigma$. On a donc à étudier :

$$\Delta'(\sigma, w, \Delta c) = a^2 \sigma^2 \left[(\Delta c)^2 + 2(\sigma^2 - a^2) \ln \left(\frac{(1-w)\sigma}{wa} \right) \right] \quad (\text{C.11})$$

Remarquons que les points d'annulation de ce discriminant correspondent au ligne de niveaux négatives de la fonction

$$f(\sigma, w) := (\sigma^2 - a^2) \ln \left(\frac{(1-w)\sigma}{wa} \right).$$

Etudions donc la fonction $f(\sigma, w)$.

Points critiques de $f(\sigma, w)$. Le gradient de f est donné par :

$$\nabla f = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial \sigma} \\ \frac{\partial f}{\partial w} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2\sigma \ln \left(\frac{(1-w)\sigma}{wa} \right) + \frac{\sigma^2 - a^2}{\sigma} \\ \frac{a^2 - \sigma^2}{w(1-w)} \end{pmatrix}. \quad (\text{C.12})$$

Ainsi, à σ fixé, $\frac{\partial f}{\partial w}$ est toujours du signe de $a^2 - \sigma^2$. Il ne s'annule donc jamais. Il n'y a donc pas de point stationnaire. Pour σ fixé :

- f est croissante si $\sigma < a$
- f est décroissante si $a < \sigma$
- $f(\sigma = a, w) \equiv 0$.

Lignes de niveaux de $f(\sigma, w)$. Soit $w_k(\sigma)$ la ligne de niveau correspondant à $f(\sigma, w) = -k$, avec $k = (\Delta c^2)/2$. On a donc :

$$\begin{aligned} f(\sigma, w) = -k &\Leftrightarrow \ln \left(\left(\frac{1}{w} - 1 \right) \frac{\sigma}{a} \right) = \frac{-k}{\sigma^2 - a^2} \\ &\Leftrightarrow w_k(\sigma) = \left[\frac{a}{\sigma} \exp \left(\frac{-k}{\sigma^2 - a^2} \right) + 1 \right]^{-1} \end{aligned}$$

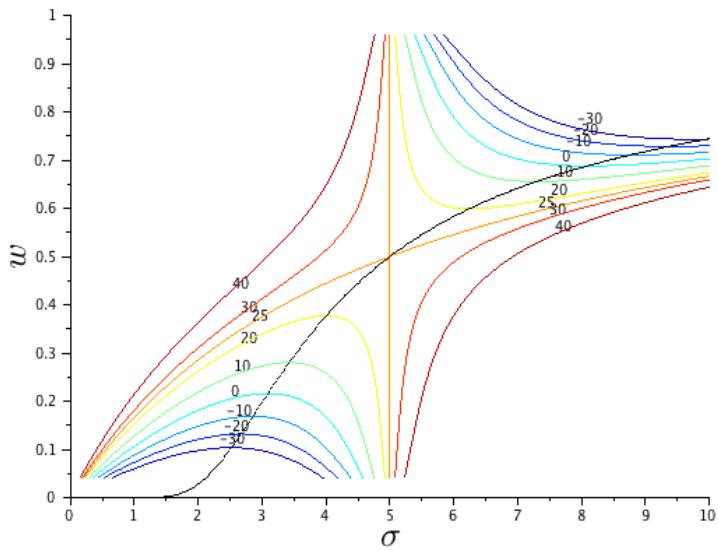


FIGURE C.2 – Courbes de niveaux du discriminant donné par l'équation (C.11) – Ici, $a = 5$ et $\Delta c = 5$.

Une analyse des variations de $w_k(\sigma)$ permet de tracer l'allure du discriminant, qui est présenté sur la Figure C.2.

Les cas où le discriminant est négatif sont donc minoritaire. Ceci explique en partie, qu'en pratique nous n'avons rencontré aucun cas de gaussienne qui ne s'intersectent pas. Construire un critère d'hétérogénéité basé sur la position de ces 2 points (ou de l'un de ces deux points) n'est donc pas insensé.

===== DEBUT ANNEXE TABLEAUX ET GRAPHIQUES =====

Test

test1

hep

test2

hep

test3

hep

test4

hep

test5

hep

test6

hep

test7

hep

test8

hep

test9

hep

test10

hep

test11

hep

test12

hep

test13

hep

test14

hep

Remerciements

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

En premier lieu, je remercie Thierry Colin, professeur à 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 humaine et scientifique. Ensuite, en tant que directeur de thèse, il m'a guidé dans mon travail et m'a aidé à trouver des solutions pour avancer.

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

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 en autre.

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

Je remercie également Patricio Cumsille, 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 donne suite à 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 et Guillaume

Dechristé notamment, pour l'intérêt porté à mes questions ouvertes et les réponses qu'ils ont apportées.

Je remercie également l'ensemble des doctorants de l'équipe MC2, récemment divisé en 2 nouvelles équipes (MEMPHYS et MONC), qui au fil du temps sont devenus bien plus que de simple collègue, en particulier Hervé Ung, Alexia de Brauer, Thomas Michel, Etienne Baratchart et Alice Raeli. Les diverses 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 déceler les fautes et coquilles en tout genre.