



HAL
open science

Prédiction de l'efficacité de la chimiothérapie appliquée au cancer du sein par le traitement d'images et le Deep Learning

Mohammed El Adoui

► **To cite this version:**

Mohammed El Adoui. Prédiction de l'efficacité de la chimiothérapie appliquée au cancer du sein par le traitement d'images et le Deep Learning. Intelligence artificielle [cs.AI]. Université de Mons (UMONS), 2021. Français. NNT: . tel-03234767

HAL Id: tel-03234767

<https://hal.science/tel-03234767>

Submitted on 25 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Prédiction de l'efficacité de la
chimiothérapie appliquée au cancer du sein
par le traitement d'images et le Deep
Learning

Rapport de thèse

Présenté en vue de l'obtention du grade de :

Docteur en sciences de l'ingénieur

(domaine d'informatique)

Par :

Mohammed EL ADOUI

Service d'Informatique, Logiciel et Intelligence artificielle



Soutenue publiquement le **24 Mars 2021**

Membres du jury :

Pr. Bernard Gosselin	Université de <i>Mons</i>	(Président)
Pr. Mohammed Benjelloun	Université de <i>Mons</i>	(Promoteur)
Pr. Saïd Mahmoudi	Université de <i>Mons</i>	
Pr. Xavier Siebert	Université de <i>Mons</i>	
Dr. Stylianos Drisis (MD – PhD)	Institut J. Bordet de <i>Bruxelles</i>	
Dr. Nacim Betrouni (HDR – PhD)	INSERM, <i>Lille, France</i>	
Pr. Christophe Devleeschouwer	Université Catholique de <i>Louvain</i>	
Pr. Olivier Debeir	Université Libre de <i>Bruxelles</i>	

A ma mère, ma femme et ma fille Alyne

Remerciements

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier grandement mon promoteur de thèse, le Professeur Mohammed Benjelloun, pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail, pour ses nombreux conseils et pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger cette recherche. J'aimerais surtout lui dire à quel point j'ai apprécié sa grande disponibilité pour les relectures de ce document malgré les délais serrés et la situation sanitaire du covid19. Il m'a également donnée l'opportunité d'apprendre les bases pédagogiques et didactiques de l'enseignement universitaire via les séances de travaux pratiques et exercices. Je suis donc ravi d'avoir travaillé en sa compagnie.

Je tiens également à remercier les membres du jury externes d'avoir accepté d'examiner mon travail de thèse. Merci au Dr. Stylianos Drisis radiologue à l'Institut Jules Bordet de m'avoir aidé à comprendre la problématique médicale et d'avoir fourni les données IRM sur lesquelles on a implémenté nos méthodes. Je tiens à remercier les professeurs Olivier Debeir de l'Université Libre de Bruxelles (ULB) et Christophe Devleeschouwer de l'Université Catholique de Louvain (UCL) pour avoir accepté de participer au jury de thèse. Je remercie chaleureusement le chargé de recherche Dr. Nacim Betrouni de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) de Lille II (France) d'avoir accepté d'examiner ce travail et de donner des suggestions très pertinentes.

Mes sincères remerciements sont également destinés aux membres de jury internes : les professeurs Saïd Mahmoudi et Xavier Siebert ainsi que le président du comité d'accompagnement le Pr. Bernard Gosselin pour leurs multiples conseils durant toutes les réunions du comité d'accompagnement et leurs remarques et suggestions qui m'ont réellement servi à l'amélioration du travail accompli.

Je tiens à remercier chaleureusement l'équipe de laboratoire d'ingénierie biomédicale et d'intelligence artificielle de l'Université Case Western Reserve de Cleveland – Ohio – USA, dont le chef est le Pr. Anant Madabhushi qui m'a donné l'opportunité d'avoir un séjour scientifique très enrichissant au sein de son service.

Je remercie également le Pr. Pierre Manneback, ex-chef de service ILIA et ex-président de l'Institut InforTech d'avoir accepté de financer mes séjours scientifiques ainsi que pour ses nombreux conseils au niveau de la recherche et enseignement.

Je remercie le professeur Gaëtan Libert ex-chef du service informatique qui m'a donné l'opportunité d'être engagé d'abord comme assistant temporaire, puis, comme assistant à mandat. Sans cet engagement, je n'aurais pas pu réaliser ce travail.

Mes sincères remerciements vont aux deux instituts de recherche InforTech et NUMEDIART pour leurs soutiens financiers, ainsi qu'à tous les membres du service ILIA, dont le Pr. Sidi Mahmoudi, qui m'a beaucoup aidé au niveau professionnel et personnel. Je remercie également Edith MALENGREAU pour son soutien et ses relectures et corrections du rapport de thèse.

Mes plus sincères remerciements sont adressés à mon épouse pour sa grande patience et son soutien durant tout le travail de ma thèse et mes retours tard à la maison. Merci d'avoir pris soin de notre petite Alyne qui a aussi participé symboliquement à ce travail en nous comblant de bonheur.

Résumé

Le cancer du sein est l'une des pathologies les plus fréquentes dans le monde entier. Cette maladie est la première cause de décès chez les femmes de 35 à 70 ans. La croissance des cas de ce type de cancer, ainsi que le grand nombre d'exams d'imagerie effectués dans les dernières années a permis de développer et d'automatiser de nombreuses techniques d'imagerie médicale. Les exams d'imagerie par résonance magnétique (IRM) constituent un grand intérêt pour les radiologues. Cette modalité permet d'avoir un suivi temporel de la tumeur du sein grâce au grand nombre d'informations produites par ses différentes sous-modalités.

Dans ce travail, l'objectif principal est d'aider les oncologues à prédire la réponse tumorale d'un cancer du sein à la chimiothérapie. Techniquement, cela peut s'effectuer par la comparaison des exams IRM d'avant et après la première chimiothérapie. Cela permet d'aider à prendre une décision rapide dès le début de la thérapie.

Afin d'atteindre cet objectif, nous avons mené une recherche approfondie dans la littérature liée aux approches classiques d'imagerie. Cette recherche a permis de proposer et implémenter une première méthode appelée la cartographie de la réponse paramétrique (Parametric Response Map : PRM). Cette méthode se base sur deux étapes principales : la segmentation et le recalage tridimensionnel des images acquises avant et après la première chimiothérapie. Ceci permet d'obtenir une comparaison voxel par voxel du volume de la tumeur. Le résultat de la PRM est une cartographie en couleurs facile à lire. Cette carte permet d'identifier trois régions avec leurs pourcentages. Il s'agit des régions intra-tumorales ayant répondu au traitement (réponse positive), des régions n'ayant pas répondu (réponse stable) et des régions qui ont connu une progression d'agressivité (réponse négative).

Ensuite, les techniques d'apprentissage profond par réseaux de neurones profonds (Deep Learning) sont proposées pour la segmentation du volume tumoral et la prédiction de la réponse d'un cancer du sein à la chimiothérapie. Afin d'automatiser ce processus, deux bases de données fournies par plusieurs instituts et hôpitaux internationaux ont été utilisées.

Les résultats prometteurs de cette étude montrent une valeur de précision de 89% en utilisant la méthode PRM, et une moyenne de précision de 93% pour l'apprentissage profond. De plus, l'explication visuelle des résultats obtenus par le Deep Learning a montré une grande cohérence avec les résultats trouvés par les oncologues. Ces résultats se situent au-dessus de ce qui est présenté dans la littérature. La référence standard utilisée pour valider toutes les méthodes proposées est la réponse pathologique complète obtenue pour chaque patiente.

Mots clés : Vision par ordinateur, Deep Learning, Cancer du sein, IRM, Segmentation, Prédiction de la réponse tumorale, CNN à entrées multiples, interprétation des résultats Deep Learning.

Abstract

Breast cancer is one of the most common diseases in women around the world. This cancer is the leading reason for death in women aged 35 to 70 years old. The growth of cases of breast cancer, as well as the large number of imaging examinations carried out in recent years, provided the development and made it possible to automate several medical imaging techniques. Magnetic resonance imaging (MRI) exams present a great interest to radiologists. Indeed, MRI performs to have a temporal follow-up of the breast tumor thanks to the multiple information and sub-modalities produced by this robust medical imaging modality.

In this thesis work, the primary purpose is to help oncologists and radiologists to predict the breast tumor response to chemotherapy. Technically, this could be made by comparing MRI scans before and after the 1st chemotherapy. Such predictions will help to make quick decisions, based on how a breast tumor responds to chemotherapy from the start of therapy.

We conducted in- depth research in the literature related to classical imaging approaches, which led us to propose and implement a first technique called Parametric Response Map (PRM). This method is coming off on two primary steps: segmentation and three-dimensional registration of images acquired before and after the 1st chemotherapy. PRM allowed a voxel-by-voxel comparison on the tumor volume. This method produced an easy-to-read color map identifying intra-tumoral regions that responded to treatment (positive response), unresponsive regions (stable), and regions that experienced aggressiveness progression (negative response) indicating the percentage of each tumor's zone.

Then, we used deep neural networks for segmenting tumor's volumes and predicting its response to chemotherapy in an automatic way based on several databases provided by several international institutions

The promising results of this study show an accuracy value of 89% using the PRM method, and an average accuracy of 93% using Deep Learning across multiple datasets. To our knowledge, these results put themselves above all the presented results in the literature. The standard reference used to validate all the proposed methods is the pathological complete response (pCR) obtained for each patient included in this study.

Keywords: Computer vision, Deep Learning, Breast cancer, MRI, Segmentation, Prediction of tumor response, Multiple input CNN, Explainable Deep Learning results.

Table des matières

Chapitre I : Introduction générale, problématique de la recherche et contributions 16

Chapitre II : Cancer du sein : gravité, modalités d'images et état de l'art 21

Introduction	22
1. Cancer du sein	22
2. Généralités sur le cancer du sein	23
2.1. Anatomie du sein.....	23
2.2. Facteurs de risque	25
2.3. Catégories et degrés de gravité d'un cancer du sein.....	25
2.4. Prise en charge	27
3. Modalités d'imagerie médicale dédiées au diagnostic du cancer du sein	28
3.1. Mammographie	28
3.2. Echographie mammaires.....	29
3.3. Imagerie par Résonance Magnétique	30
3.3.3.1. Séquences morphologiques : T1 et T2	34
3.3.3.2. Séquences fonctionnelles : diffusion et contraste	35
4. Technique de suivi de l'évolution du cancer du sein.....	38
4.1. Analyse d'histogrammes	40
4.2. Analyse de textures	42
4.3. Cartographie de la réponse paramétrique	43
4.4. Etude comparative	47
5. Conclusion.....	48

Chapitre III : Concepts et état de l'art de traitement d'images médicales et d'apprentissage profond 49

Introduction	50
1. Approches classiques de traitement d'images médicales	50
1.1. Images brutes.....	50
1.2. Prétraitement	51
1.3. Segmentation.....	53
1.3.1.1. Méthodes de seuillage	53
1.3.1.2. Méthodes basées régions.....	54
1.4. Classification.....	56
1.4.1. Classification non-supervisée	57
1.4.2. Classification supervisée.....	58
1.4.2.1. Classifieur d'arbres aléatoires.....	59
1.4.2.2. Régression logistique.....	59

Table des matières

1.4.3. Travaux de la littérature utilisant la classification	59
1.5. Recalage d'images.....	60
1.5.1. Concept du recalage d'images.....	61
1.5.2. Paramètres du recalage	63
1.5.3. Dimension.....	64
1.5.4. Modalité d'images médicales.....	65
1.5.5. Primitives de recalage	65
1.5.5.1. Méthodes géométriques	65
1.5.5.2. Méthodes iconiques	65
1.5.5.3. Méthodes hybrides.....	66
1.5.6. Type de déformation	66
1.5.7. Relation entre les images	66
1.5.8. Choix des primitives	67
1.5.8.1. Primitives géométriques.....	67
1.5.8.2. Primitives iconiques.....	68
1.5.9. Travaux de la littérature utilisant le recalage.....	70
1.5.10. Etude comparative entre les méthodes de Recalage	71
2. Approches d'apprentissage automatique et profond en imagerie médicale	72
2.1. Intelligence artificielle, apprentissage automatique et profond.....	72
2.1.1. Classification supervisée par les réseaux de neurones	72
2.1.2. Fonctions d'évaluation de taux d'erreur	73
2.2. Apprentissage profond	74
2.2.1. Historique des réseaux de neurones profonds.....	75
2.2.2. Réseau de neurones convolutif profond	76
2.2.2.1. Couche de convolution	76
2.2.2.2. Couche de regroupement (pool layer)	77
2.2.2.3. Fonctions d'activations	77
2.2.2.4. Paramètres utilisés pour l'apprentissage profond.....	79
2.2.3. Apprentissage par transfert (Transfer Learning).....	81
2.2.4. Réseau de neurones récurrent (RNN)	82
2.2.5. Sortie des réseaux neuronaux convolutifs	83
2.3. Applications d'apprentissage profond en imagerie médicale.....	83
2.3.1. Concepts et travaux de la littérature liée à la segmentation par apprentissage profond	83
2.3.2. Concepts et travaux de la littérature liés à la classification par apprentissage profond	85
2.3.3. Localisation d'une anomalie par apprentissage profond	86
3. Conclusion.....	88

Chapitre IV : Implémentation de la méthode de la cartographie de la réponse paramétrique..... 89

Introduction	90
1. Données IRM	90
1.1. Type de données	91
1.2. Identification de la tumeur du sein sur les images IRM	93
2. Méthodes et matériels.....	94
2.1. Préparation de la base de données	95
2.2. Prétraitement des données.....	96
2.3. Sélection du volume d'intérêt et recalage d'images	98
2.4. Segmentation de la région tumorale.....	102
2.5. Comparaison voxel par voxel et classification de la réponse	103
3. Résultats	104
3.1. Prétraitement d'images IRM	104
3.2. Recalage et segmentation d'images.....	105
3.3. Classification de la réponse intra-tumorale du cancer du sein	107
3.4. Évaluation des résultats expérimentaux.....	109
3.5. Évaluation technique et statistique de la méthode PRM	110
4. Discussion et analyse des résultats.....	119
5. Conclusion.....	121

Chapitre V : Conception des modèles de Deep Learning pour le suivi de la réponse tumorale..... 122

Introduction	123
1. Segmentation de la tumeur sur les images DCE-MRI.....	123
1.1. Base de données.....	123
1.2. L'architecture SegNet.....	124
1.3. L'architecture U-Net.....	127
1.4. Plateforme et matériel utilisé.....	129
1.5. Paramètres d'apprentissage proposés	129
1.6. Résultats quantitatifs et qualitatifs.....	131
2. Prédiction de la réponse intra-tumorale par CNN à entrées multiples	135
2.1. Base de données.....	135
2.2. Prétraitement d'images.....	135
2.3. Architectures d'apprentissage profond proposées	136
2.4. Apprentissage par des images en 3 dimensions.....	141
2.5. Augmentation des données	142
2.6. Résultats	143

3. Discussion des résultats.....	144
4. Conclusion.....	145
Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité	147
Introduction	148
1. Matériels et méthodes.....	148
1.1. Bases de données.....	148
1.2. Prétraitement des données.....	149
1.3. Architectures utilisées	150
2. Evaluation des performances des architectures proposées	153
2.1. Méthodes quantitatives	153
2.2. Méthode qualitative : explicabilité des résultats	155
3. Résultats	160
3.1. Résultats quantitatifs.....	160
3.2. Résultats qualitatifs : explicabilité	166
4. Discussion des résultats.....	167
5. Conclusion.....	169
Chapitre VII : Conclusion et perspectives	170
Perspectives.....	173
Publications, travaux de recherche et séjours scientifiques	174
✓ Publications dans des journaux/revues référencées.....	175
✓ Publications dans des conférences internationales	176
✓ Travaux de recherches présentés dans des workshops et évènements scientifiques	177
✓ Séjours scientifiques à l'étranges et en Belgique	178
Annexes.....	179
Annexes	180
Références	183

Liste des figures

Figure 1 : anatomie du sein [CIUSSS de la capitale-Nationale]	24
Figure 2 : A. présentation d'une coupe IRM d'un sein atteint d'un cancer. B. identification de la tumeur en couleur rouge [données de IJB]	24
Figure 3 : technique (à gauche) et résultat de la mammographie (à droite) [images publiques]	29
Figure 4 : examen d'échographie du sein (à gauche) et l'image résultat (à droite) [Courtesy Dr. Wendie Berg]	30
Figure 5 : dispositif spécial supportant les seins et la tête de la patiente [SIEMENS]	32
Figure 6 : résultats d'acquisitions d'images IRM, A. Image coronal, B. Image transversal et C. image sagittale [Image publique (à gauche), Images de Jules Bordet (à droite)]	33
Figure 7 : A. coupe d'une séquence T1, B. même coupe d'une séquence T2 (la tumeur est encadrée en rouge) [141]	35
Figure 8 : illustration microscopique d'une vascularisation normale (A) et une vascularisation tumorale (B) [144]	36
Figure 9 : les trois types de courbes de rehaussement tissulaire	37
Figure 10 : A. séquence de diffusion, B. La même image en séquence de contraste amélioré [6]	37
Figure 11 : exemple d'une séquence de soustraction [149]	38
Figure 12 : catégories de diagnostics d'imagerie médicale	39
Figure 13 : exemple visuel de l'analyse des textures	42
Figure 14: principe de la cartographie de réponse paramétrique [22]	44
Figure 15 : application de PRM pour le cancer de cerveau [82]	45
Figure 16 : résultats de PRM pour le cancer du sein [23]	46
Figure 17 : étapes de diagnostic assisté par ordinateur (DAO)	50
Figure 18 : coupe d'images 3D d'un sein d'une patiente après un premier cycle de chimiothérapie (A. coupe de contraste, B. coupe de diffusion) [Institut Jules Bordet]	51
Figure 19 : méthodes de classification	57
Figure 20 : A. coupe d'une image d'agent de contrastes d'une patiente atteinte d'un cancer de sein B. Classification de la région tumoral (rouge) et le reste de l'image (vert) [Traitement sur des données Jules Bordet]	58
Figure 21 : processus du recalage d'images (a) avant et (b) après recalage	62

Liste des figures

Figure 22 : phases principales d'un processus de transformation d'image	63
Figure 23 : classification des méthodes de recalage médicale	64
Figure 24 : A. coupe d'un volume d'images avant le traitement, B. La même coupe après un cycle de traitement chimiothérapie [63]	64
Figure 25 : types de transformations [65]	66
Figure 26 : différents types d'applications de recalage sur les images médicales (pour les seins)	67
Figure 27 : A. marquage avant traitement, B. Marquage après traitement [Jules Bordet]	68
Figure 28 : relations entre AI, ML et Deep Learning	73
Figure 29 : principe d'apprentissage automatique	73
Figure 30 : comparaison entre un neurone humain (gauche) et le modèle mathématique d'un neurone artificiel (droit).	74
Figure 31 : exemple d'un réseau de neurones profond avec 3 couches cachées, complètement connectées et qui donne une sortie parmi 4 classes [112]	75
Figure 32 : opération de regroupement "Max-Pooling" (taille de filtre 2x2)	77
Figure 33 : principe d'auto-encodeur utilisé pour la segmentation [116]	84
Figure 34 : segmentation sémantique d'une image pathologique des poumons [169].	84
Figure 35: entrée et sortie d'un réseau de neurones profond pour les problèmes de localisation d'objets [113]	87
Figure 36 : système de localisation et d'identification du type d'une tumeur du sein [114]	87
Figure 37 : présentation des patientes selon leur âge	91
Figure 38 : plan d'acquisition d'images IRM pour les 40 patientes de la base de données [Jules Bordet]	92
Figure 39 : exemple d'un ensemble de coupes d'une image de contraste [Jules Bordet]	93
Figure 40 : A. tumeur non-masse B. tumeur masse [Jules Bordet]	94
Figure 41 : les étapes de la méthode PRM proposée	95
Figure 42 : deux présentations 3D du sein (haut). Les trois vues du sein d'une patiente avec une tumeur : A. vue transversale B. vue sagittale, C. vue coronale. [Jules Bordet]	96
Figure 43 : prise tridimensionnelle du volume d'intérêt qui forme le volume d'entrée de la même patiente présenté sur la Figure 42 [Jules Bordet]	98

Liste des figures

Figure 44 : images IRM du sein de type contraste avant la première chimio (couleur grise) et après la chimio (couleur verte), avec A. vue transversale B. vue sagittale, C. vue coronale [Jules Bordet]	98
Figure 45 : recalage rigide d'un volume	99
Figure 46 : recalage affine changement d'échelle	99
Figure 47 : recalage affine : changement d'orientations (Skew)	100
Figure 48 : valeurs AUC obtenues par rapport aux différent seuils testés	104
Figure 49 : A. image de soustraction brute, B. la même image après l'application de N4ITKMRIBiais correction	105
Figure 50 : Exemple de résultat de recalage de deux volumes IRM du sein de type T1	105
Figure 51 : trois vues des deux tumeurs présentées sur la Figure 44 après le recalage. Avant la chimiothérapie (couleur gris) après la chimiothérapie (couleur verte) avec A. vue transversale B. vue sagittale, C. vue coronale	106
Figure 52 : Ligne 1 : trois vues du sein avant la chimiothérapie, ligne 2 : trois vues du sein après la chimiothérapie, ligne 3 : trois vues après l'application du recalage	106
Figure 53 : comparaison entre la segmentation manuelle (Bleu) et la segmentation semi-automatique (Rouge)	107
Figure 54 : coupe de résultat de la soustraction entre les volumes alignés	108
Figure 55 : cartographie de la réponse intra-tumorale d'une tumeur du sein (patiente âgée de 54 ans)	108
Figure 56 : critère de calcul de RCB	109
Figure 57 : évaluation du taux de la réponse positive, méthode manuelle (orange), méthode utilisée (bleu)	110
Figure 58 : évaluation du taux de la réponse négative, méthode manuelle (orange), méthode utilisée (bleu)	110
Figure 59 : évaluation du taux de la stabilité, méthode manuelle (orange) méthode utilisée (bleu)	111
Figure 60 : aire de la distribution des t avec $(n_1 + n_2 - 2)$ comme degré de liberté [80]	112
Figure 61 : courbe ROC de la référence standard en utilisant la réponse positive de PRM (Response_positif) et la réponse positive de la méthode manuelle (Response_GT_positif)	114
Figure 62 : courbe ROC de la référence standard en utilisant la réponse négative de PRM (Response_negative) et la réponse négative de la méthode manuelle (Response_GT_negative)	114

Liste des figures

Figure 63 : courbe ROC de la méthode PRM proposée en combinant les 3 taux de réponses : positive, négative et la stabilité.	115
Figure 64 : neuf résultats PRM où les régions les plus agressives sont présentées en rouge	117
Figure 65 : exemples illustratifs du calcul des trois zones de PRM	118
Figure 66 : pourcentages des voxels rouges sur les 3 zones de la tumeur	119
Figure 67 : comparaison entre le changement des 3 types de réponse sur les 40 patientes (42 tumeurs)	120
Figure 68 : coupe DEC-MRI du sein avec tumeur (à gauche) et sa segmentation réelle (à droite)	124
Figure 69 : architecture SegNet adaptée dans ce travail	124
Figure 70 : résultats qualitatifs de la méthode SegNet	127
Figure 71 : architecture U-Net utilisée pour la segmentation de la tumeur	128
Figure 72 : fonction Sigmoidale [107]	129
Figure 73 : fonction IoU	130
Figure 74 : (A) coupe d'une image de sein (B) le masque réel de la tumeur (C) la carte de probabilité obtenue par le réseau de neurones (D) le masque obtenu en ne considérant que les pixels ayant une probabilité supérieure à 0.5	132
Figure 75 : (colonne 1) coupe d'une image de sein (Colonne 2) masque réel (Colonne 3) masque obtenu par le réseau de neurones	133
Figure 76 : courbes des valeurs de précisions (mean_IoU) pour les données de validation et d'entraînement durant 500 époques	133
Figure 77 : courbe de perte (erreur) pour les données de validation et d'entraînement durant 500 époques d'apprentissage	134
Figure 78 : étapes de prétraitement (Vue transversale)	136
Figure 79 : architecture siamois utilisée pour prédire les probabilités de la réponse positive et négative des tumeurs de sein à un traitement de chimiothérapie	137
Figure 80 : architecture Deep Learning proposée	138
Figure 81 : architecture de Deep Learning proposée en détail	139
Figure 82 : architecture d'apprentissage avec les 3 vues de la tumeur comme entrée	142
Figure 83 : courbes de précision d'apprentissage pour les données d'entraînement (bleu) et les données de validation (orange) pour la vue transversale	143

Figure 84 : sélection, extraction et mise à l'échelle des images d'entrées. [134]	150
Figure 85 : réseau de neurones développé pour une seule entrée [134]	151
Figure 86 : architecture à entrées multiples (pré – post contraste d'un seul examen) [132]	152
Figure 87 : architecture à quatre entrées des volumes de toutes les prises de contraste d'un examen baseline [132]	153
Figure 88 : étapes de la validation quantitative	154
Figure 89: technique de cross-validation utilisée durant l'apprentissage	155
Figure 90 : processus de visualisation des résultats par la méthode Grad-CAM	160
Figure 91 : courbes ROC calculées pour les modèles avec tumeurs non-segmentées	162
Figure 92: résultats visuels indiquant les caractéristiques extraites de 4 tumeurs répondantes (pCR) et 4 tumeurs non-répondantes (no-pCR)	167

Liste des tableaux

Tableau 1: taux d'apparition des cancers pour les femmes en Amérique du Nord, publié en 2020 par la société américaine du cancer.....	23
Tableau 2 : détails techniques des données IRM utilisées.....	34
Tableau 3 : travaux basés sur l'analyse d'histogrammes pour la prédiction de la réponse tumorale d'un cancer du sein à la chimiothérapie.....	41
Tableau 4 : travaux utilisant les méthodes d'analyse des textures basées sur la matrice GLCM appliquée aux images DCE-MRI du sein sans ou après plusieurs cycles de chimiothérapie.....	43
Tableau 5 : méthodes PRM appliquées au cancer du sein.....	46
Tableau 6 : étude comparative des méthodes d'imagerie pour l'analyse intra-tumorale du cancer du sein.....	48
Tableau 7 : avantages et inconvénients des méthodes de recalage géométrique et iconique	70
Tableau 8 : étude comparative entre les différentes méthodes de recalage existantes.....	71
Tableau 9 : détails des données utilisées (¹¹ Cycle de chimiothérapie)	93
Tableau 10 : valeurs de p-value entre les échantillons obtenus par la méthode proposée et ceux obtenus par la méthode manuelle	112
Tableau 11 : comparaison de la méthode PRM proposée avec les méthodes existantes	116
Tableau 12 : moyennes et valeurs médianes des pourcentages des voxels rouges par régions (basées sur toutes les tumeurs)	119
Tableau 13 : paramètres utilisés pour l'architecture SegNet.....	126
Tableau 14 : résultats quantitatifs de la méthode SegNet.....	126
Tableau 15 : paramètres testés pour la segmentation et leurs valeurs optimales.....	131
Tableau 16 : comparaison des méthodes de segmentation d'images médicales par le Deep Learning.....	132
Tableau 17 : paramètres testés pour la prédiction et leurs valeurs optimales utilisées	141
Tableau 18 : comparaison des résultats des méthodes utilisées.....	144
Tableau 19 : résultats quantitatifs des différents modèles testés.....	163
Tableau 20 : comparaison entre la méthode clinique, la méthode PRM et la méthode Deep Learning proposée.....	163

Tableau 21 : résultats d'AUC, sensibilité et spécificité pour chaque combinaison de CNN basés sur la base de données interne d'apprentissage (15 patientes)	165
Tableau 22 : résultats d'AUC, précision, sensibilité et spécificité obtenus avec le modèle Deep Learning à partir de données externes	165
Tableau 23 : comparaison des valeurs AUC trouvées par l'architecture proposée et celles trouvées préalablement.....	166

Chapitre I : Introduction générale, problématique de la recherche et contributions

Ce premier chapitre a pour objectif de présenter la problématique principale de la recherche réalisée dans le cadre de la thèse ainsi que les différentes contributions proposées en utilisant les méthodes de traitement d'images et les méthodes basées sur l'apprentissage automatique profond (Deep Learning)

La progression au niveau de la vision par ordinateur et de l'intelligence artificielle a permis de développer de nombreux algorithmes et systèmes informatiques au service de plusieurs domaines. C'est notamment le cas dans le domaine de la médecine, bénéficiant de la croissance continue des données médicales obtenues pendant les dernières années. Ces données concernent principalement les différents cancers causés par des mutations génétiques des cellules qui se produisent d'une manière incontrôlable. Notre recherche cible précisément la problématique liée au cancer du sein. En effet, selon l'organisation internationale de la santé¹, ce dernier représente le deuxième cancer le plus fréquent et dangereux du monde après celui de la prostate chez les hommes. C'est la raison pour laquelle ce sujet se pose comme une des préoccupations majeures de santé publique au niveau mondiale. Selon l'organisation internationale de la santé¹, on estime qu'uniquement en 2018, 672000 femmes dans le monde sont décédées à cause de ce cancer. Seulement en Belgique, plus d'un million d'exams pour suspicion de cancer du sein ont été effectués. Selon les derniers chiffres de la fondation du registre du cancer, plus de 10732 Belges ont reçu un diagnostic positif du cancer du sein en 2017 avec une stabilité des résultats par rapport à 2016. La prise en charge du cancer du sein dès son apparition est la condition principale pour réduire le taux de mortalité circonstanciel. C'est pour cette raison que, durant les dernières années, les gouvernements au niveau mondial ont encouragé les femmes de leurs populations à réaliser un contrôle annuel, spécialement pour celles âgées de plus de 40 ans.

Au niveau de l'imagerie médicale, le contrôle et le suivi de l'évolution d'un cancer du sein se basent sur plusieurs techniques appliquées aux images. Ces dernières peuvent provenir de différentes modalités d'imagerie médicale comme la mammographie, l'échographie ou l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Les progrès de la modalité d'IRM ont permis d'obtenir un ensemble de données riche et varié en termes de fonctionnalités (imagerie morphologique, imagerie de diffusion, imagerie de contraste, etc.). L'analyse de toutes ces sous-modalités d'IRM permet de confirmer la validité des résultats obtenus pour un diagnostic. Le résultat de ces analyses offre des informations pertinentes de l'état d'évolution du cancer du sein et par conséquent, aide les spécialistes à prendre les décisions convenables.

Il existe six classes de gravité de cancer du sein. Ces niveaux sont connus par la classification BI-RADS (Breast Imaging-Reporting And Data System) [1] utilisée par les

¹ [Organisation internationale de santé](#)

spécialistes en radiologie et oncologie lors d'une interprétation d'un examen de mammographie, de l'échographie ou d'IRM. Cette classification est basée sur plusieurs critères cliniques détaillés dans le chapitre II. Si le niveau BI-RADS d'une patiente est supérieur à 4, cette dernière doit passer au traitement de la chimiothérapie néoadjuvante [2] permettant de réduire la taille de la tumeur et faciliter la chirurgie finale. Cependant, actuellement, les techniques existantes ne permettent pas encore d'avoir une bonne prédiction de l'efficacité de ce type de traitement. Par conséquent, ces patientes pourraient recevoir plusieurs séances de chimiothérapie inutilement. Cela peut causer des dommages et angoisses, voire conduire à une issue fatale. C'est pour cette raison qu'il faut décider d'une manière anticipée et précise de la possibilité de continuer ou pas l'application de la chimiothérapie néoadjuvante. Par conséquent, l'objectif principal de la thèse est de développer de nouvelles solutions permettant de prédire la réponse d'une tumeur du sein au traitement de chimiothérapie néoadjuvante dès la détection du cancer.

Afin de réaliser cette prédiction, uniquement des volumes d'images IRM sont utilisés. Nous nous basons d'abord sur les approches classiques de traitement d'images, et dans la deuxième partie sur des nouvelles méthodes de Deep Learning.

Dans la littérature, il existe de nombreux outils technologiques destinés à l'évaluation d'un traitement adjuvant donné à une patiente atteinte d'un cancer du sein. L'outil RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) est considéré comme un critère clinique standard d'évaluation de la réponse au traitement de la tumeur. Son principe se base sur la mesure du plus grand diamètre d'une tumeur (ou la somme des diamètres de plusieurs tumeurs locales). Cette métrique est utilisée uniquement sur certaines séquences de résonance magnétique appelées séquences anatomiques ou morphologiques. Cependant, l'IRM fournit d'autres sous-modalités plus performantes et riches en informations pour étudier la réponse tumorale. Ces dernières donnent des résultats précis, pertinents et fiables. Par exemple, l'imagerie par résonance magnétique de contraste (DCE-MRI) et l'imagerie de diffusion de l'eau (DW-MRI) permettent de quantifier les changements au niveau intra-tumoral durant un traitement de chimiothérapie.

Pour analyser cette réponse intra-tumorale, de nombreuses méthodes d'imagerie médicale ont été appliquées. Les techniques les plus utilisées sont l'analyse de textures, l'analyse d'histogrammes et l'utilisation de la technique de la cartographie de réponse paramétrique (PRM). Selon la modalité fonctionnelle d'IRM, cette dernière se base principalement sur un

recalage affine des volumes d'images avant et après la chimiothérapie. Ensuite, elle repose sur un calcul des régions qui ont répondu ou non, ainsi que les régions de la tumeur qui ont subi une progression d'agressivité durant une séance de chimiothérapie.

Depuis 2014, des recherches à propos du cancer du sein ont été dirigées vers l'utilisation de la méthode PRM [21,22]. Parmi ses avantages, cette méthode peut être généralisée et appliquée à plusieurs sous-modalités d'IRM (DCE-MRI et DW-MRI). Après avoir analysé la comparaison avec d'autres méthodes détaillées dans le chapitre II, notre première contribution consiste à adapter la méthode PRM pour prédire la réponse intra-tumorale d'un cancer du sein à la chimiothérapie.

En plus des méthodes classiques d'imagerie, récemment, des méthodes basées sur l'apprentissage automatique et profond (Deep Learning) ont été proposées dans la littérature. Ces méthodes ont prouvé une grande performance au niveau de la segmentation des tumeurs, localisation du volume tumoral, classification des tumeurs bénignes et malignes, classification des tumeurs réactives ou non à un traitement, etc.

Afin de présenter notre recherche et détailler nos différentes contributions, en plus du présent chapitre d'introduction, ce manuscrit est organisé comme suite :

- **Chapitre II** : nous présentons le contexte de la recherche et les détails sur les modalités d'imagerie destinées au diagnostic et au suivi du cancer du sein, notamment la modalité d'IRM. Nous détaillons également l'anatomie du sein et de sa tumeur. Ensuite, nous présentons les méthodes d'imagerie utilisées pour la quantification de la réponse intra-tumorale du cancer du sein au traitement de la chimiothérapie, notamment la méthode PRM basée principalement sur un recalage des volumes avant et après la première chimiothérapie.
- **Chapitre III** : nous présentons le concept global et l'état de l'art des techniques d'imagerie basées sur les approches classiques et les approches d'apprentissage automatique et profond. Ce travail de recherche va nous permettre d'approfondir les différents axes de réflexion ayant permis l'élaboration des méthodologies proposées et développées.
- **Chapitre IV** : nous détaillons notre **première contribution** qui consiste à proposer et à implémenter la méthode PRM basée sur la combinaison de plusieurs approches classiques de l'imagerie médicale. Etant donné que la segmentation utilisée a

produit une variation inter/intra utilisateur(s) au niveau des résultats obtenus, nous avons appliqué une segmentation automatique basée sur l'adaptation d'un réseau de neurones profond.

- **Chapitre V**: nous présentons nos contributions au niveau des architectures de Deep Learning adaptées ainsi que les résultats obtenus par :
 - la **seconde contribution** qui consiste à la segmentation automatique des tumeurs du sein
 - la **troisième contribution** qui consiste à la prédiction de la réponse tumorale du cancer du sein à la chimiothérapie néoadjuvante en se basant sur les approches 2D des images DCE-MRI et multi-vue, données à un réseau de neurones à entrées multiples créé from scratch.

Pour le travail présenté dans ce chapitre, nous utilisons les données fournies par l'Institut Jules Bordet à Bruxelles (IJB).

- **Chapitre VI**: nous présentons notre **quatrième contribution** qui consiste à proposer un apprentissage profond avec une approche 3D des images sur base de plusieurs combinaisons de réseaux de neurones originaux développés durant notre recherche. Ces modèles ont été appliqués sur une nouvelle base de données obtenue grâce à notre collaboration avec *l'Université Case Western Reserve à Ohio aux États-Unis*. Nous comparons également les résultats obtenus par la méthode PRM et ceux obtenus par le Deep Learning aux niveaux quantitatif et qualitatif en expliquant visuellement les résultats obtenus par nos modèles Deep Learning.

Nous concluons ce manuscrit par une discussion des résultats obtenus, et nous introduisons de nouvelles perspectives de travail.

Les travaux de recherche et les publications scientifiques réalisés dans le cadre de cette thèse sont répertoriés en fin de manuscrit.

Chapitre II : Cancer du sein : gravité, modalités d'images et état de l'art

Ce chapitre a pour objectif de présenter le contexte de la recherche conduite pour l'élaboration de la thèse. Nous définissons tout d'abord le cancer du sein : anatomie du sein, caractéristiques de la tumeur. Ensuite, nous présentons les modalités d'imagerie médicale utilisées pour le diagnostic et le dépistage du cancer du sein, notamment la modalité de la Résonance Magnétique IRM utilisée dans ce travail. La dernière partie de ce chapitre détaille les techniques de traitement d'images appliquées à la détection de réponse intra-tumorale du cancer du sein, notamment la méthode de la cartographie de réponse paramétrique (Parametric Response Map : PRM).

Introduction

Pour apporter des contributions au domaine d'analyse d'images médicales du sein, il est primordial de bien comprendre et maîtriser la problématique en passant par son concept médical et technique. Cela permet d'acquérir les compétences nécessaires pour produire des techniques performantes et pouvoir les appliquer dans ce domaine de recherche. Grâce à notre collaboration avec les spécialistes de l'Institut *Jules Bordet* à Bruxelles² (IJB) dès le début de ce travail, nous avons pu nous initier dans le domaine de l'imagerie du sein par résonance magnétique. Nous avons également découvert les outils informatiques utilisés actuellement et les contraintes techniques rencontrées dans ce domaine.

Notre objectif est de proposer et d'implémenter des nouvelles méthodes plus performantes et pratiques qui aideront les spécialistes à effectuer un bon suivi du cancer du sein durant un traitement de chimiothérapie, et prendre des décisions plus rapides.

Nous commençons notre recherche par la compréhension des différentes modalités d'images utilisées pour le diagnostic et suivi d'évolution d'un cancer du sein. Ensuite, nous réalisons une étude de l'état de l'art des systèmes de classification et de détection des tumeurs du sein. Nous nous focalisons sur la quantification et la description de la réponse intra-tumorale du cancer du sein durant un traitement de chimiothérapie sur des Images de Résonance Magnétique (IRM).

Dans ce chapitre, nous définissons l'anatomie du cancer du sein ainsi que ses différents niveaux de gravité. Ensuite, nous abordons les modalités d'imagerie médicale destinées au dépistage et au diagnostic du cancer du sein, particulièrement, la modalité d'IRM basée sur des techniques physiques spécifiques. Dans la troisième partie de ce chapitre, nous présentons les méthodes d'imagerie existantes appliquées à la réponse intra-tumorale du cancer du sein, notamment, la méthode de la cartographie de réponse paramétrique (Parametric Response Map : PRM).

1. Cancer du sein

Le cancer du sein se présente comme une ou plusieurs anomalies situées à l'intérieur du sein. C'est le résultat d'une infiltration aléatoire et indéfinie des cellules qui ont été modifiées génétiquement. Le résultat est la destruction du tissu sain et l'apparition d'une tumeur ou une lésion maligne. La multiplication des cellules à partir de la tumeur originale vers d'autres organes provoque la formation des métastases. Au niveau statistique, une femme

² Institut [Jules Bordet](#)

sur dix peut souffrir de ce cancer dans le monde [3]. C'est pour cette raison, que durant ces dernières années un grand intérêt a été porté à ce type de cancer.

Une recherche effectuée par la société américaine du cancer³ pour l'année 2019 montre que le cancer du sein présente un pourcentage d'occurrence supérieur à 43% par rapport aux autres cancers pour les femmes en Amérique du Nord (Tableau 1). Selon la même recherche, le taux de mortalité a diminué de 2% grâce aux outils développés pour le dépistage et le diagnostic de ce cancer.

Type de cancer	Nombre des femmes atteintes du cancer	Taux par rapport à d'autres cancers
Cancer du sein	256660	43,20 %
Poumon	106870	17,99%
Colon	63471	10,67%
Utérus	60150	10,12%
Thyroïde	49250	8,29%
Lymphome non hodgkinien	32311	5,43%
Pancréas	25316	4,26%

Tableau 1: taux d'apparition des cancers pour les femmes en Amérique du Nord, publié en 2020 par la société américaine du cancer³

2. Généralités sur le cancer du sein

2.1. Anatomie du sein

Au niveau anatomique, le sein est constitué d'un tissu adipeux grasseux, ce qui explique sa forme et son volume. Comme illustrée à la Figure 1, la glande mammaire est noyée dans le tissu conjonctif. Les canaux galactophores séparés au niveau du mamelon permettent au lait sécrété de se déverser.

³ [Société américaine du cancer](#)

Chapitre II : Cancer du sein : gravité, modalités d'images et état de l'art

Par ailleurs, le sein est parcouru par des milliers de vaisseaux sanguins, et couvert par la peau qui le maintient [4].

L'un des signes d'un cancer du sein est la présence d'une masse de nature solide. Cette masse est fixée à l'intérieur du sein (Figure 2). La multiplication de ces masses dans le corps d'une patiente signifie parfois qu'un cancer du sein s'est propagé vers d'autres organes.

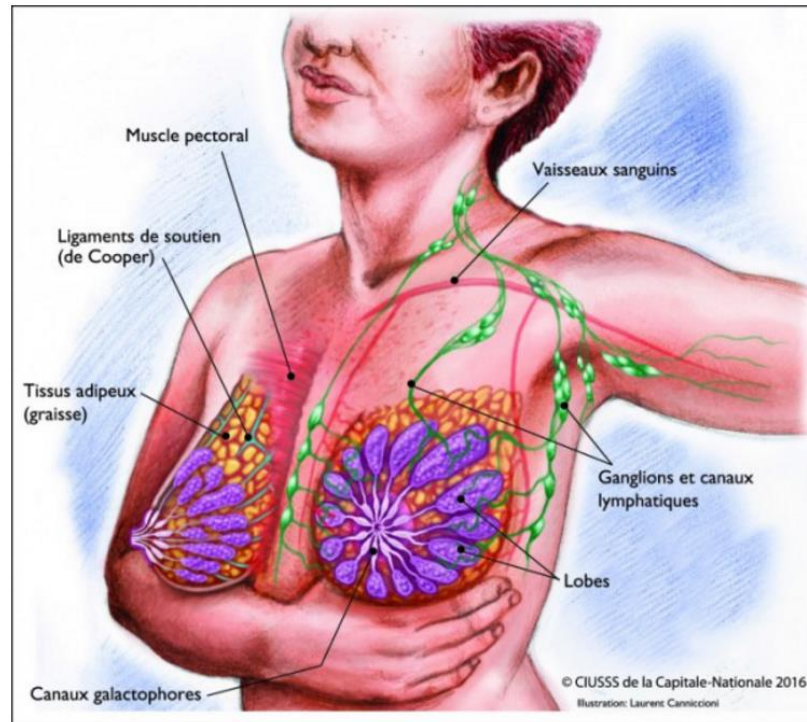


Figure 1 : anatomie du sein [CIUSSS de la capitale-Nationale⁴]

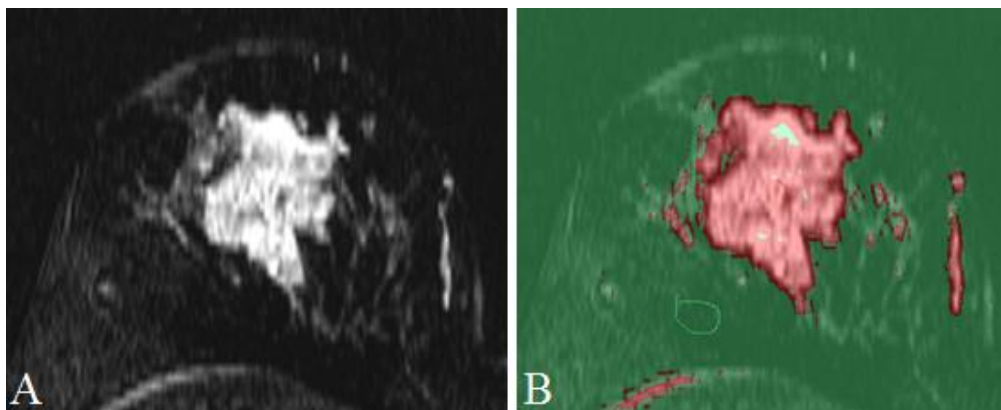


Figure 2 : **A.** présentation d'une coupe IRM d'un sein atteint d'un cancer. **B.** identification de la tumeur en couleur rouge [données de IJB]

⁴ [CIUSSS capitale nationale de canada](http://www.ciuss.ca)

2.2. Facteurs de risque

Comme c'est le cas pour tous types de cancer, le cancer du sein est une anomalie causée par plusieurs facteurs de risques. Ces derniers peuvent être classés en deux types :

- facteurs intrinsèques liées principalement à l'individu comme son âge, sexe, etc.
- facteurs extrinsèques comme l'environnement, le niveau de vie, etc.

Par rapport au premier type de facteurs de risques, le sexe peut augmenter la probabilité d'avoir le cancer du sein à 99%. Statistiquement, moins de 1% des hommes sont touchés par ce cancer. Le second critère le plus important est l'âge de la patiente. Comme l'indiquent les statistiques réalisées par ECIS (*European Cancer Information System*⁵) en 2016, la probabilité d'avoir le cancer du sein augmente à 80% chez les personnes à un âge moyen de 63 ans. Ce cancer peut également toucher des patientes plus jeunes et représente 12 à 20% des cas chez les patientes de moins de 45 ans [139].

2.3. Catégories et degrés de gravité d'un cancer du sein

2.3.1. Classification de la possibilité du cancer par BI-RADS

A la suite du premier examen qui pourrait être basé sur une des modalités d'imagerie comme la mammographie, l'échographie ou la résonance magnétique, le radiologue peut identifier la possibilité du diagnostic positif du cancer du sein d'une manière qualitative selon un système appelé BI-RADS (Breast Imaging-Reporting And Data System) [2] proposé par ACR (*American College of Radiology*). Ce protocole se base les classes suivantes :

- **BI-RADS 0** : dans ce cas, le radiologue exprime la nécessité d'effectuer des analyses complémentaires afin de confirmer la classification finale ;
- **BI-RADS 1** : cette classification indique que la mammographie est complète et normale ;
- **BI-RADS 2** : cette classification indique que la tumeur est probablement bénigne (à 98% des cas). Cependant, un examen ainsi classifié doit susciter la prudence du clinicien. Un protocole de surveillance périodique est alors à suggérer ;

⁵ [European Cancer Information System](#)

- **BI-RADS 3** : le risque du cancer pour cette catégorie est situé entre 2% à 95%. Cette catégorie nécessite dans tous les cas d'appliquer une biopsie [138]. Cette dernière consiste à analyser une portion de la tumeur par le laboratoire dans le but de confirmer le pourcentage exact de la gravité du cancer. Pour bien cibler la tumeur, le prélèvement se fait par le radiologue en se guidant par la sonde d'échographie. Il existe 3 sous-catégories pour cette classe BI-RADS ;
- **BI-RADS 4** : l'anomalie pour cette catégorie est suspectée d'une manière modérée comme cancer, une biopsie pourrait être demandée pour confirmation. Le risque est inférieur à 95% pour cette catégorie BI-RADS ;
- **BI-RADS 5** : le cancer est suspectée d'une manière forte. Le radiologue suggère de faire une biopsie immédiatement pour confirmation ;
- **BI-RADS 6** : cette dernière catégorie se confirme à la biopsie. Une fois classée BI-RADS 6, la patiente doit passer à la chirurgie. Mais avant, il faut réduire la taille de la tumeur par l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Il faut noter que toutes les patientes dont les données sont utilisées dans notre étude ont été classifiées à la base sous la catégorie **BI-RADS 6**.

2.3.2. Degrés de gravité du cancer

Afin de déterminer le degré de gravité ou d'extension du cancer, le stade d'avancement du cancer du sein est déterminé pour chaque patiente [194]. Cette stadification s'effectue grâce aux éléments du bilan d'examen clinique et d'examens d'imagerie complémentaires (échographie, IRM, etc.). La classification du cancer du sein selon son stade d'extension se base sur trois niveaux :

- **local** : correspond au développement de la tumeur à l'intérieur du sein (taille de la tumeur et son niveau d'infiltration) ;
- **régional** : correspond à l'extension de la tumeur vers les tissus internes du même sein atteint sous format de ganglions (petites masses de tissu lymphatique)⁶ ;

⁶ [Ganglions lymphatiques du sein](#)

- **général** : correspond à l'extension du cancer vers des organes externes du sein. Donc, à la formation de métastases.

A partir des trois données ci-dessus, le stade du cancer du sein est défini selon la classification appelée TNM (*Tumor*, *Nodes* (ganglions), *Metastasis*), validée par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC)⁷.

L'évaluation du cancer du sein selon le système TNM permet de déterminer l'état d'avancement du cancer en cinq stades [195] :

- **stade 0** : correspond à une tumeur appelée « in situ », il s'agit d'un cancer non infiltrant ;
- **stade 1** : correspond à une tumeur unique avec une petite taille inférieure à 2 cm ;
- **stade 2** : correspond à une infiltration locale des cellules cancéreuses plus importante, avec une taille de la tumeur de 2 à 5 cm ;
- **stade 3** : correspond à une tumeur cancéreuse d'une taille supérieure à 5 cm. Le cancer pour ce stade est propagé à l'intérieur du même sein en formant plusieurs ganglions ;
- **stade 4** : pour ce stade, il s'agit d'un cancer métastatique qui correspond à une extension vers la partie externe du sein, ce qui forme des métastases.

Plusieurs traitements sont proposés pour lutter contre le cancer du sein. Ces traitements sont déterminés selon le stade et la catégorie du cancer du sein. Nous présentons les méthodes de prises en charge du cancer dans la suite du chapitre.

2.4. Prise en charge

Une fois que le diagnostic du cancer du sein est confirmé par les différents examens et analyses médicales, les médecins décident en concertation, des méthodes de prises en charge. L'objectif étant de diminuer le risque de propagation du cancer qui peut former des métastases [140], et diminuer par conséquent le risque de mortalité de la patiente. Dans notre cas d'étude, toutes les patientes ont reçu une prise en charge qui consistait à appliquer le traitement de la chimiothérapie néoadjuvante afin de réduire la taille de la tumeur et faciliter la chirurgie finale. Nous concentrons alors notre recherche sur ce type de prise en charge.

⁷ [UICC](#)

La chimiothérapie est un traitement ciblant d'une manière directe les cellules cancéreuses. Son principe se base sur la destruction des cellules tumorales. La chimiothérapie peut être administrée par voie veineuse ou orale. Puisque cette administration passe par la circulation sanguine, elle aura un impact de toxicité non seulement sur les cellules cancéreuses, mais aussi sur certaines cellules comme les ongles, les cheveux, etc. Ce type de traitement qui se donne sur une longue durée et en plusieurs séances n'est pas toujours efficace pour atteindre une réponse pathologique complète. En effet, l'échec de la prise en charge par chimiothérapie néoadjuvante reste très probable. En effectuant de nombreuses recherches, les auteurs confirment souvent que plus de la moitié des patientes de leurs bases de données n'ont pas achevé une réponse pathologique complète en recevant la thérapie néoadjuvante [23, 24, 196, 197]. Par exemple, dans notre cas d'étude, parmi les 200 patientes dont on utilise les données, 133 d'entre elles n'ont pas achevé une réponse complète à la chimiothérapie, soit 67% des patientes. D'où la nécessité d'une évaluation de la réponse dès les premières séances de chimiothérapie afin d'identifier plus précocement la possibilité d'échecs thérapeutiques et proposer des solutions alternatives.

3. Modalités d'imagerie médicale dédiées au diagnostic du cancer du sein

De nos jours, plusieurs modalités d'imagerie médicale sont disponibles pour l'analyse des anomalies du corps humain. Chacune de ces modalités est adaptée pour étudier un certain nombre d'organes bien spécifiques. Dans cette recherche, nous focalisons notre étude sur les techniques d'imagerie destinées au diagnostic du cancer du sein. A ce niveau, nous présentons l'échographie (ultrasons), la mammographie (rayons X), l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) et l'imagerie par émission de positrons (PET) qui est rarement utilisée pour le sein. Cette dernière est une modalité destinée majoritairement aux diagnostics de maladies osseuses. Ces modalités et leurs caractéristiques seront détaillées dans ce qui suit.

3.1. Mammographie

La mammographie est une modalité basée sur les rayons X et destinée spécialement au diagnostic d'anomalies du sein. Son objectif est de détecter le plus tôt possible les tumeurs mammaires. Elle est aussi exploitée lors d'une intervention chirurgicale, afin de localiser la région à opérer. Cette modalité permet de fournir un diagnostic de la totalité du tissu mammaire. L'appareil destiné à la réalisation de la mammographie est appelé un *mammographe*. Ce dernier est composé d'un tube radiogène qui permet de générer des rayons X qui traversent le tissu mammaire, et d'un système matériel permettant de fixer le sein [198]. Le résultat est une image radiologique en 3 dimensions (obtenue à partir de plusieurs coupes

spatiales) sur laquelle on peut observer clairement le mamelon, le muscle pectoral du tissu glandulaire, le réseau vasculaire, les canaux lactifères et d'autres tissus internes. Ces images sont d'une haute résolution permettant de bien visualiser les vaisseaux situés à l'intérieur du sein ainsi que les différentes anomalies [199]. Une illustration d'une image de mammographie est donnée sur la Figure 3. Le résultat de la mammographie met en évidence des anomalies telles que : des microcalcifications des masses ou des ganglions, anomalies de densité élevée, etc.

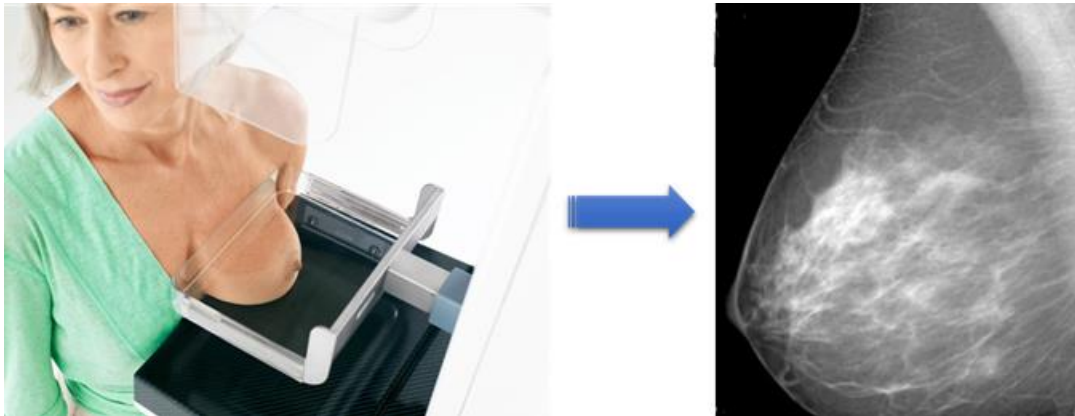


Figure 3 : technique (à gauche) et résultat de la mammographie (à droite) [images publiques]

Cependant, ce type d'images ne donne pas d'informations fonctionnelles sur l'évolution d'un cancer. En effet, cette modalité est entièrement anatomique, elle ignore la diffusion de l'eau ou de sang dans les tissus mous. La mammographie peut donc servir à une première détection de la tumeur du sein. De plus, elle peut aider les chirurgiens à faire des opérations cliniques comme la ponction [5].

3.2. Echographie mammaires

L'échographie mammaire présente la technique la moins coûteuse et invasive parmi les autres techniques d'imagerie médicale. Cette modalité utilise des ondes ultrasons (avec une fréquence supérieure à 20 KHz) et permet de générer des images 2D ciblant une partie du sein. Cette modalité ne présente aucun risque pour la patiente.

Dans un rapport de six études cliniques, les précisions de la mammographie et de l'échographie pour déterminer la réponse pathologique complète d'une tumeur du sein après la chimiothérapie néoadjuvante étaient respectivement de 74% et 79% [201].

Il a été démontré que l'échographie était un meilleur prédicteur de la taille de la tumeur que la mammographie après un la thérapie néoadjuvante [202]. De plus, l'échographie joue un rôle important pour prédire la réponse des ganglions axillaires par rapport à la mammographie

[203]. D'après la littérature, une meilleure procédure pour prédire la réponse pathologique complète semble être la combinaison de la mammographie et de l'échographie (80% de probabilité lorsque les résultats des deux modalités sont négatifs) [204]. Cependant, l'échographie est une modalité dépendante de la façon de déroulement de l'examen. En pratique, chaque radiologue pourrait manipuler le capteur d'une façon différente, ce qui donne la possibilité d'avoir des variations inter/intra utilisateur(s) pour la même patiente [200]. De plus, il n'est pas toujours facile de s'assurer que la totalité du sein ait été diagnostiqué à l'échographie en raison de la manière dont chaque radiologue pourrait faire le diagnostic (voir Figure 3).

L'échographie peut également être utilisée pour un guidage lors d'un prélèvement par biopsie et aussi comme moyen de repérage pré-chirurgical pour identifier l'emplacement de la tumeur.

En pratique, le médecin peut utiliser plusieurs sondes dont chacune avec une fréquence différente et destinée à l'exploration d'un organe différent. Le fait d'augmenter la fréquence permet d'avoir un signal plus précis (et donc une image avec une meilleure résolution) mais l'ultrason est alors rapidement amorti dans la partie examinée et ne permet pas d'examiner les parties profondes.

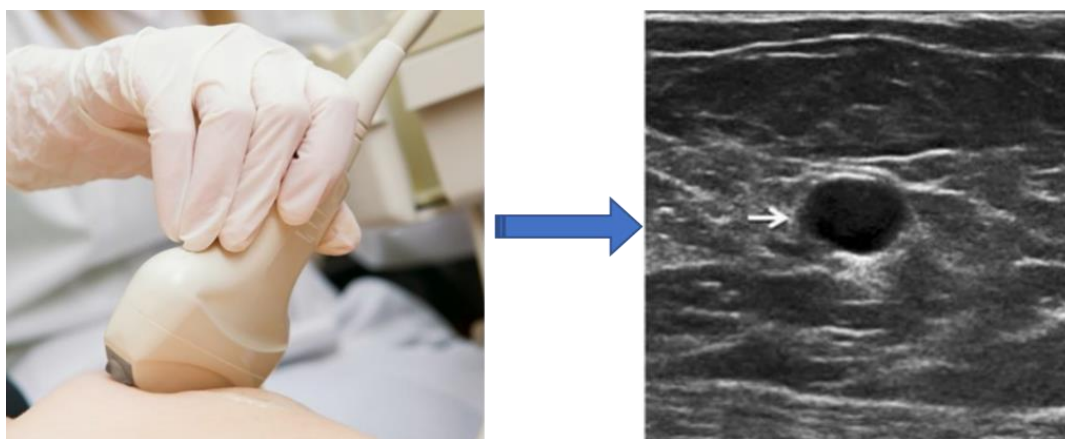


Figure 4 : examen d'échographie du sein (à gauche) et l'image résultat (à droite) [Courtesy Dr. Wendie Berg]

3.3. Imagerie par Résonance Magnétique

L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique d'acquisition d'images médicales utilisée depuis 1980. D'après la littérature ainsi que nos connaissances acquises à l'Institut Bordet, l'IRM permet d'obtenir des images en deux et en trois dimensions pour les tissus intérieurs du corps humain, d'une façon non-invasive avec une haute résolution d'images. L'IRM permet d'obtenir des images de haute résolution principalement consacrées

à l'étude du système nerveux, des muscles, du cœur et tissus mous. Dans notre travail, nous nous intéressons à l'IRM destinée au suivi d'un cancer du sein.

L'imagerie par résonance magnétique du sein est la modalité la plus sensible pour la détection du cancer du sein et à une meilleure précision que la mammographie, l'échographie ou l'examen clinique des seins. En effet, dans une analyse combinée de six études médicales, la valeur prédictive positive pour prédire correctement la présence d'une tumeur maligne a atteint 93% [205].

3.3.1. Principe physique de l'IRM

L'IRM est une technique d'imagerie médicale qui se base sur l'exploitation des propriétés des atomes situés dans un champ magnétique [206]. Pratiquement, chaque atome dispose de plusieurs paramètres magnétiques caractérisés par un vecteur de magnétisation qui a une orientation aléatoire dans l'espace. En général, lorsque les atomes sont placés dans un champ magnétique élevé, ils auront une orientation parallèle à ce dernier et se positionneront ainsi dans un état d'équilibre. Lorsque les atomes sont excités par une onde de radiofréquence variable selon le type d'atomes et du champ magnétique, leur vecteur de magnétisation sera basculé d'un certain angle, cela produit le phénomène de résonance. A l'arrêt de cette excitation, le vecteur revient à sa position d'équilibre (parallèle) tout en envoyant un signal qui sera capté par les antennes réceptrices. Ce phénomène permet l'exploration du corps humain à travers une acquisition d'images. Dans le corps humain, c'est le proton H^+ qui est soumis à l'excitation et à la relaxation, en raison de la présence de l'eau (*Hydrogène*) en quantité importante dans l'ensemble des tissus humains. Les signaux émis par ces protons sont alors recueillis par les antennes présentes dans l'appareil d'IRM et traités numériquement dans le but de reconstruire une image en coupes. Techniquement, l'IRM permet d'avoir une acquisition d'un volume de plusieurs images (coupes) 2D. Ces images sont acquises selon les trois vues (coronale, axiale et transversale).

3.3.2. Déroulement de l'examen IRM mammaire

L'examen IRM mammaire se déroule de la même façon que tout autre type d'examen IRM. Cependant, pour le cas du sein, un équipement spécifique est spécialement réservé pour l'observation des tissus mammaires. Pendant l'examen IRM, la patiente se met sur le ventre sur une table mobile munie de deux ouvertures pour laisser passer les seins entourés d'un support spécifique illustré à la Figure 5. La table peut être déplacée horizontalement vers l'intérieur de l'appareil. Grâce aux deux supports contenant les seins, les ondes radioélectriques

dans le champ magnétique de l'appareil sont reçues. Pour l'acquisition d'une partie d'image du sein par IRM, on procède à l'injection d'un produit de contraste appelé *gadolinium* dont le but est de permettre la détection des tumeurs de petite taille contenant plus de vaisseaux que le reste du sein. Cette détection se fait par l'enregistrement du coefficient de la circulation du produit de contraste dans le sein.

L'IRM ne constitue pas un examen systématique de diagnostic d'un cancer du sein. Cependant, actuellement, cette technique est devenue l'une des modalités d'imagerie les plus appliquées pour le suivi et la quantification de la réponse d'une tumeur du sein à un traitement médical [6]. En effet, l'IRM permet au radiologue de :

- différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne.
- remplacer l'imagerie standard (mammographie ou échographie) lorsqu'elle ne permet pas de conclure avec certitude l'absence de malignité d'une tumeur.
- évaluer la réponse de la tumeur à la chimiothérapie.



Figure 5 : dispositif spécial supportant les seins et la tête de la patiente [SIEMENS]

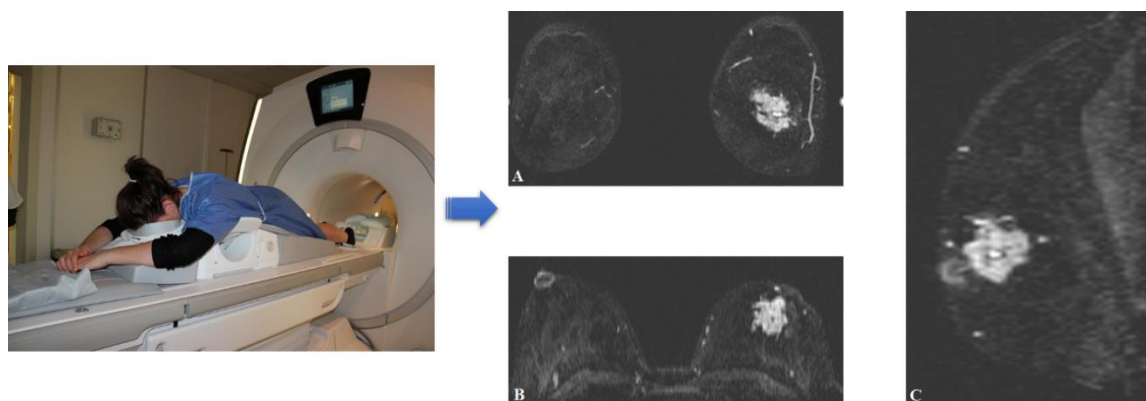


Figure 6 : résultats d'acquisitions d'images IRM, **A.** Image coronal, **B.** Image transversal et **C.** image sagittale [Image publique (à gauche), Images de Jules Bordet (à droite)]

3.3.3. Séquences fournies par l'IRM

L'IRM permet de produire des images dans tous les plans de l'espace. Cela s'effectue par l'obtention de plusieurs coupes qui constituent un volume 3D (Figure 6). De plus, l'IRM fournit des images avec une haute résolution. Les détails techniques des images obtenues par la résonance magnétique et qui sont utilisées dans la première partie de ce travail sont présentés dans le Tableau 2. Ces images permettent d'avoir la possibilité d'effectuer une étude approfondie de la pathologie du sein et ses tissus anormaux. Cependant, parmi les inconvénients de cette modalité, c'est son coût élevé pour les patientes, sa grande sensibilité aux mouvements de la patiente et l'inutilité des informations acquises pendant l'examen. En effet, lors de l'acquisition d'images, on obtient le volume des deux seins même si dans la majorité des cas, la tumeur se trouve uniquement à l'intérieur d'un seul sein. Cela va nécessiter des prétraitements manuels afin de sélectionner uniquement la partie du volume contenant la tumeur.

L'IRM permet également d'avoir plusieurs séquences morphologiques et fonctionnelles que nous détaillerons ci-dessous.

Propriétés d'images IRM	Valeurs
Nombre de coupes	64
Taille de chaque voxel	0.625 x 0.625 x 2 mm ³
Largeur de l'image	320 mm (512 px)
Hauteur de l'image	160 mm (256 px)
Profondeur de l'image	128 mm (64 coupes)
Résolution	1.6 pixel/mm
Mémoire occupée par chaque image	32 MB

Tableau 2 : détails techniques des données IRM utilisées

3.3.3.1. Séquences morphologiques : T1 et T2

a. Séquence T1

La séquence T1 peut être obtenue avant l'administration du produit de contraste. Cette séquence montre les tumeurs en hypo-signal (noir) et la graisse en blanc. La séquence T1 joue un rôle intéressant dans la suite du protocole d'acquisition d'images IRM [209]. En effet, après l'injection du produit de contraste, il serait possible de faire une soustraction entre les volumes acquises sans contraste et les différentes acquisitions dynamiques après injection du produit de contraste. [210]. La Figure 7.A présente une illustration d'une séquence T1 d'un examen IRM mammaire.

b. Séquence T2

La séquence IRM de type T2 fait partie du protocole standard d'acquisition d'images par IRM [210] (voir Figure 7.B). La plupart des anomalies avec une intensité de signal élevée sur la séquence T2 sont bénignes (par exemple, les kyste, ganglions lymphatiques, etc.) [211,212]. Généralement, les cancers ne montrent pas une intensité de signal élevée par rapport au tissu sain sur les séquences T2 en raison de leur cellularité élevée et de leur faible quantité d'eau. Au niveau médical, plusieurs études ont rapporté que les séquences T2 augmentent la spécificité pour la différenciation des lésions bénignes et malignes [213,214]. Cependant, d'autres chercheurs ont remis en question la valeur ajoutée de la séquence T2 dans le protocole

d'IRM mammaire [215]. En effet, cette séquence peut montrer la tumeur du sein avec un signal lumineux très élevé ce qui peut parfois perturber le diagnostic du radiologue [216,217].

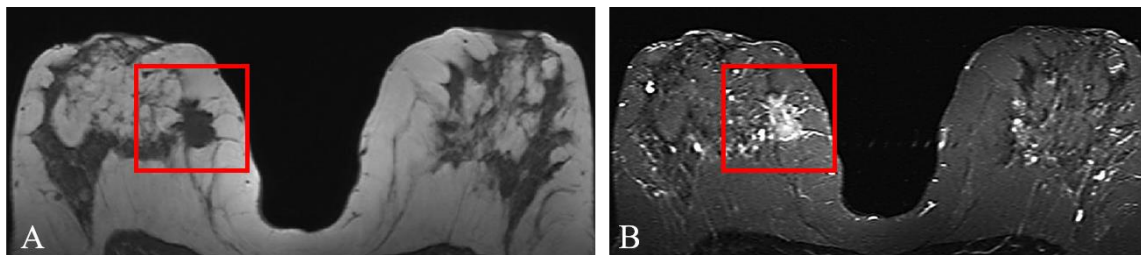


Figure 7 : *A. coupe d'une séquence T1, B. même coupe d'une séquence T2 (la tumeur est encadrée en rouge)* [141]

3.3.3.2. Séquences fonctionnelles : diffusion et contraste

Les séquences les plus importantes pour avancer la recherche scientifique au niveau du suivi de l'évolution d'un cancer du sein à la chimiothérapie sont les séquences fonctionnelles. Ces séquences sont celles de la diffusion et de contraste dynamiques.

a. Séquence de diffusion

Les séquences de diffusion se basent sur la mesure des déplacements des molécules d'eau dans les tissus examinés à l'échelle microscopique. Le déplacement de ces molécules d'eau dépend à la fois de l'intégrité et la densité cellulaire et extracellulaire de la tumeur (où l'eau se diffuse d'une manière plus libre). Les tumeurs les plus agressives sont généralement d'une densité cellulaire plus élevée. L'imagerie de diffusion permet de calculer dans chaque partie de tissu traité, la distribution des directions de diffusion des molécules d'eau grâce au coefficient ADC (Apparent Diffusion Coefficient) [142] permettant de fournir une mesure de l'ampleur de la diffusion des molécules d'eau dans les tissus extra-cellulaire. Cette séquence d'imagerie magnétique permet d'obtenir la position et l'orientation des structures anormales, notamment, une tumeur maligne. Cette dernière possède une structure solide qui empêche les molécules d'eau de passer ce qui provoque un signal. Cela se traduit par l'apparition de la forme tumorale sur les images de diffusion [207]. Bien que cette séquence permet de donner des informations fonctionnelles importantes sur la tumeur, elle est limitée en termes de qualité d'image (Figure 10.A).

b. Séquence dynamique de contraste (DCE-MRI)

Le sein est composé de graisse, qui apparaît en hypersignal (blanc) sur les séquences anatomiques. La base de la détection des tumeurs sur les images IRM est le rehaussement du signal après l'injection de produit de contraste. La manière de prise de contraste injectée durant

l'examen IRM par une tumeur cancéreuse est principalement influencée par la néovascularisation formée lors de la croissance tumorale et la cellularité externe de la tumeur [208]. Cette vascularisation est un facteur de pronostic décisif sur la survie des patientes avec cancer du sein. En effet, une tumeur avec plus de vascularisation est plus agressive par rapport à une tumeur avec moins de vascularisation [143]. La Figure 8 illustre un exemple microscopique d'une vascularisation normale (A) et une vascularisation tumorale (B).

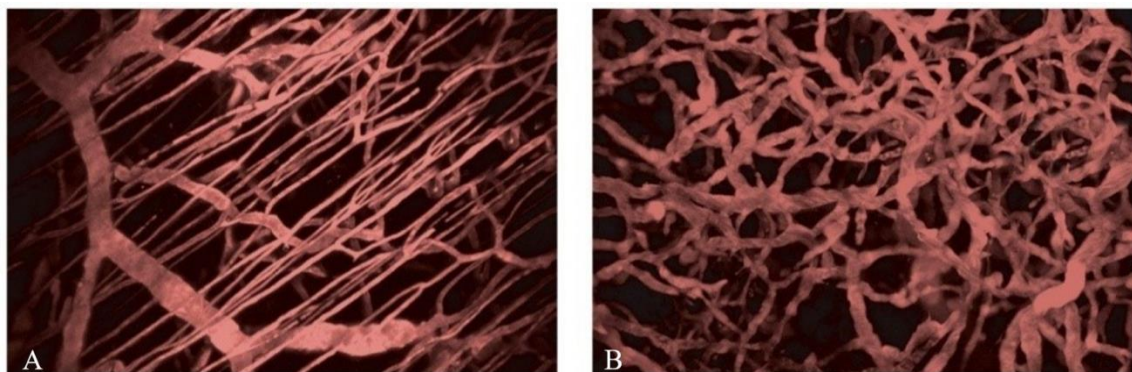


Figure 8 : illustration microscopique d'une vascularisation normale (A) et une vascularisation tumorale (B) [144]

L'obtention des séquences dynamiques se fait par l'utilisation d'un certain nombre d'acquisitions après l'injection du contraste. Ces séquences dynamiques doivent satisfaire à l'une des deux contraintes suivantes : la bonne résolution temporelle (les séquences doivent être prises dans un temps inférieur à 2 minutes) et la bonne résolution spatiale (pixel de 1 mm). Dans nos bases de données, quatre à six prises ont été réalisées afin d'explorer comment le contraste a été pris entre chaque acquisition. Cette manière de prendre le contraste peut s'exprimer par une courbe appelée 'courbe de rehaussement tissulaire'. Selon la forme de cette courbe, le médecin serait capable de fournir une analyse qualitative sur l'évolution de la tumeur. Comme montré à la Figure 9, il existe trois types principaux de courbes de rehaussement tissulaire :

- **type 1** : ce type de courbe indique un rehaussement (prise de contraste) progressif et fixe dans le temps avec un niveau de rehaussement faible. Ce type de courbe peut indiquer une tumeur bénigne ;
- **type 2** : il s'agit d'une courbe croissante suivie d'une stabilité de rehaussement, ce type de courbe peut être signe d'une agressivité moyenne de la tumeur ;
- **type 3** : il s'agit d'une courbe croissante suivie d'une chute ou lavage (Wash out). Cette catégorie de courbe concerne souvent les tumeurs malignes et les plus agressives.

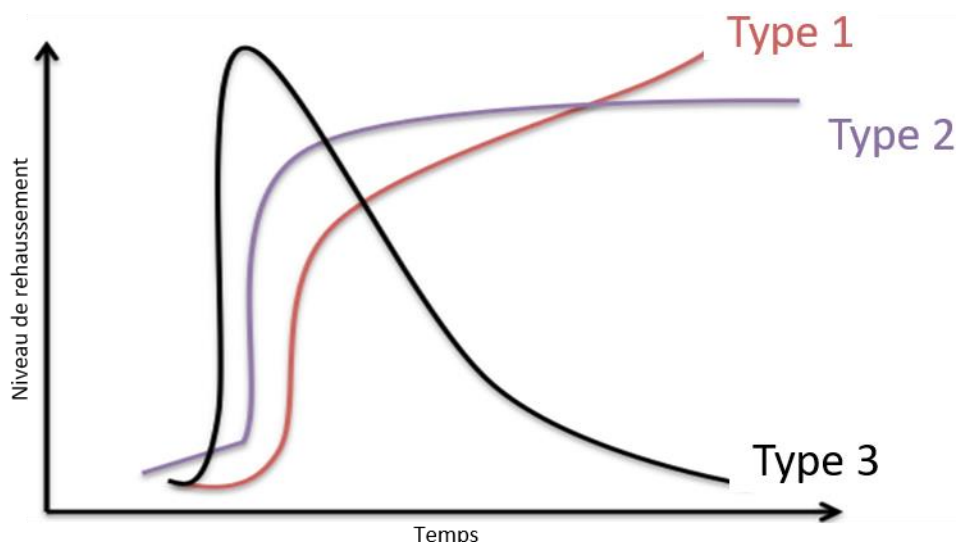


Figure 9 : les trois types de courbes de rehaussement tissulaire

La séquence de contraste permet d'étudier le rehaussement d'une tumeur après l'injection intraveineuse d'un agent de contraste par l'acquisition dynamique de plusieurs volumes d'images durant la prise de contraste. La Figure 10.B montre un exemple d'une séquence de contraste.

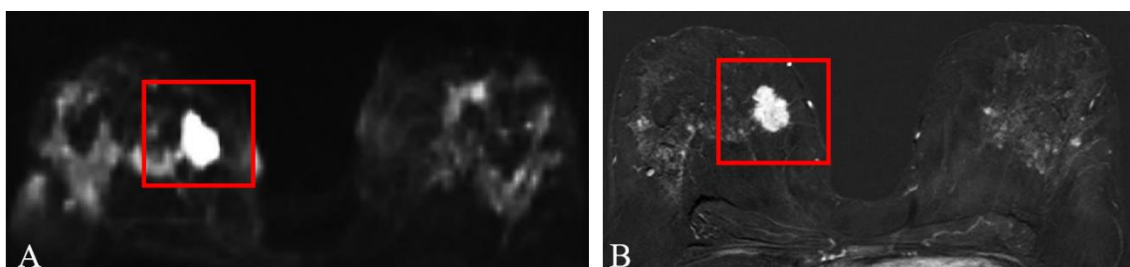


Figure 10 : **A.** séquence de diffusion, **B.** La même image en séquence de contraste amélioré [6]

Les volumes appelés 'soustraction' sont le résultat d'une opération de soustraction des images acquises avant l'injection de produit de contraste aux images acquises après l'injection [145]. L'image soustraite qui en résulte ne montre que les zones ayant pris le produit de contraste.

La séquence de soustraction est généralement obtenue en utilisant la séquence T1 sans contraste et l'une des volumes acquises après une prise de contraste. L'objectif est d'obtenir des images avec un maximum de détails de vascularisations, tout en supprimant la graisse.

Dans la première partie de ce travail, l'implémentation de nos méthodes proposées se base sur l'utilisation des acquisitions de soustraction entre les volumes T1 sans contraste et le volume

acquis au deuxième rehaussement de contraste. Cela est justifié par le fait que pour la majorité des patientes, le pic de la prise du contraste était observé à la deuxième prise de contraste. La Figure 11 montre un exemple d'une image de soustraction d'une patiente avec deux tumeurs, chacune est située sur un sein. La partie tumorale montre une hétérogénéité au niveau de la distribution des intensités de chaque voxel. Plusieurs travaux de la littérature ont étudié la relation entre cette hétérogénéité et le niveau de vascularité de la tumeur [146 – 148]. Cette hétérogénéité est primordiale pour notre première partie de développement. En effet, en coordination avec les spécialistes et sur base des recherches effectuées dans la littérature [23,24], nous partons de l'hypothèse de variation de ces intensités avant et après la première chimiothérapie afin de définir la réponse d'une tumeur à la chimiothérapie.

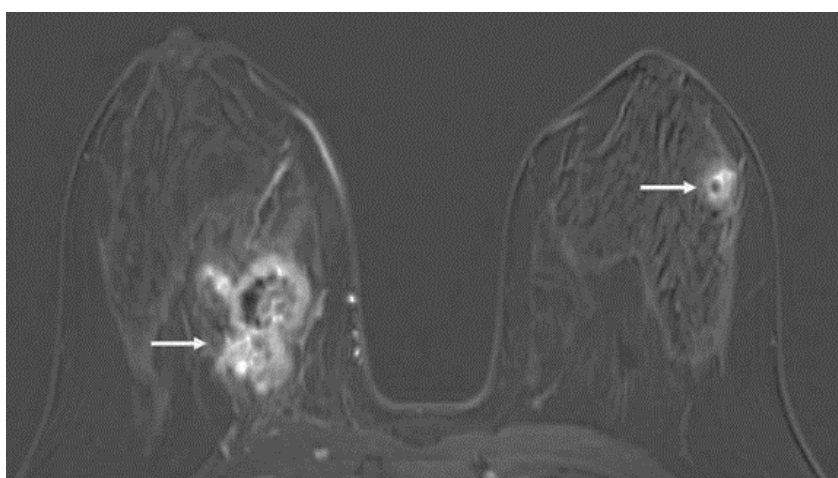


Figure 11 : exemple d'une séquence de soustraction [149]

Afin de proposer des techniques robustes basées sur le traitement d'images permettant de prédire la réponse d'une tumeur à la chimiothérapie à partir des images IRM, il est nécessaire d'analyser les techniques d'imagerie dédiées à cet objectif existantes dans l'état de l'art. La section suivante présente ces différents travaux avec une comparaison analytique et critique qui nous permettra par la suite de développer une meilleure solution.

4. Technique de suivi de l'évolution du cancer du sein

Les outils d'imagerie destinés à l'étude de l'évolution d'un cancer du sein sont appelés des biomarqueurs d'imagerie. Selon la définition officielle de la NIH : *National Institutes of Health*⁸, un biomarqueur en imagerie médicale est une caractéristique quantitative, qui

⁸ <https://www.nih.gov/>

représente un indicateur des processus biologiques ou pathologiques normaux ou de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique. Les types des biomarqueurs d'imagerie sont présentés sur la Figure 12. Le type de biomarqueur d'imagerie sur lequel nous concentrons notre étude est celui de la prédiction.

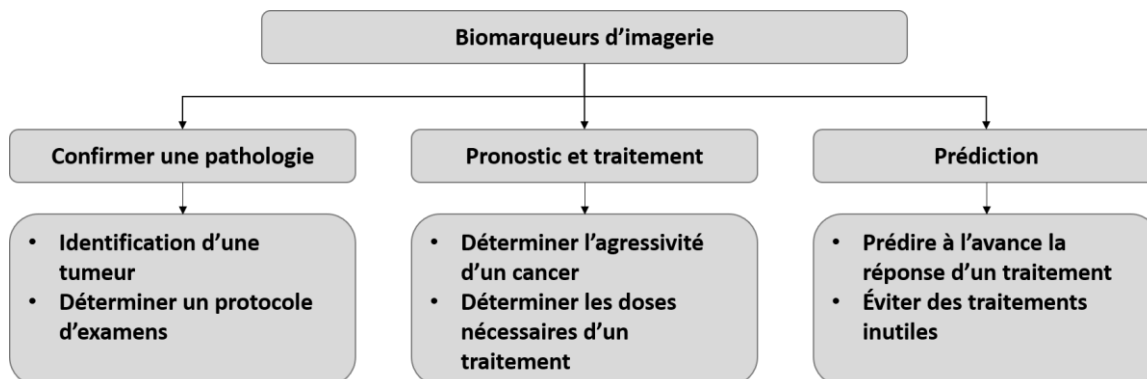


Figure 12 : catégories de diagnostics d'imagerie médicale

Dans le cadre de la prédiction de l'efficacité du traitement de la chimiothérapie, comme nous l'avons introduit dans le premier chapitre, l'outil le plus utilisé pour l'évaluation de la réponse tumorale durant un traitement se base sur la métrique RECIST. Cette métrique, appliquée généralement aux volumes d'images de soustraction, consiste à mesurer le plus grand diamètre d'une tumeur ou la somme des diamètres de plusieurs tumeurs. Cependant, les recherches ont prouvé que même si la taille de la tumeur ne diminue pas après une chimiothérapie, il existe toujours un taux de réponse invisible qu'il faut analyser au niveau d'hétérogénéité intratumorale [150,151]. Pendant une longue durée, les radiologues identifient l'hétérogénéité tumorale par leur perception visuelle. Même si un certain niveau de certitude est atteint grâce à leur expérience rigoureuse, cette approche reste subjective. Par conséquent, cela conduit à des variations intra et inter-observateurs au niveau du pronostic final. Ce problème est devenu un sujet de recherche très actif grâce au développement de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, comme l'IRM de diffusion et l'IRM basée sur l'injection d'un agent de contraste. Ces sous-modalités d'IRM introduisent une nouvelle dimension d'information fonctionnelle sur lesquelles on peut étudier le niveau de la vascularisation tumorale via l'hétérogénéité de la région tumorale sur les images IRM. Pour analyser cette résolution, plusieurs méthodes ont été développées.

Ces techniques de l'état de l'art peuvent se regrouper en méthodes basées sur l'analyse d'histogrammes, l'analyse des textures et la méthode de cartographie de réponse paramétrique

(PRM). L'analyse de ces trois méthodes a été détaillée dans un article 'Review' que nous avons publié en 2017 [7].

4.1. Analyse d'histogrammes

L'histogramme au niveau de gris est une courbe qui présente la distribution des intensités d'une l'image. C'est un outil fondamental du traitement d'images qui permet d'effectuer plusieurs applications en imagerie médicale. L'hétérogénéité d'une tumeur peut être analysée par les formes d'histogrammes de la région tumorale. Cela peut également fournir des analyses quantitatives de distribution des paramètres comme le coefficient de transfert de contraste (K_{trans}) sur les images de contraste (DCE-MRI) [152], le coefficient de diffusion apparent (ADC) sur les images de diffusion (DW-MRI) [153]. Les tumeurs sont généralement représentées par une courbe large et asymétrique qui contient des valeurs quantitatives élevées. L'analyse d'histogrammes d'une région tumorale avant et après le traitement démontre les variations entre les régions de la tumeur stables, progressives et les régions répondantes à une chimiothérapie. Donc, si la tumeur contient une fraction importante d'hypoxie (destruction des cellules tumorales), des pics multiples peuvent être observés sur l'histogramme. La progression de l'agressivité est généralement interprétée par un élargissement d'histogramme vers la droite, en diminuant sa hauteur à gauche. Finalement, le succès du traitement est exprimé par une expansion d'histogramme vers la gauche ou vers la droite (selon la séquence d'images IRM utilisée)

Plusieurs caractéristiques ont été utilisées dans la littérature pour analyser les histogrammes de la région tumorale du cancer du sein entre 2006 et 2009 [8,9,10]. Ces caractéristiques concernent la moyenne, la médiane, l'écart-type, l'asymétrie, l'aplatissement et l'entropie. Cependant, il n'existe pas de conclusion unique à propos de groupes de métriques les plus décisives pour classer les tumeurs répondantes et non-répondantes. Le tableau 3 présente une analyse des trois travaux principaux utilisant l'analyse d'histogramme comme méthode de prédiction de la réponse de la tumeur du sein à un traitement de chimiothérapie. Cette analyse montre le nombre de patientes, la séquence IRM utilisée, et les résultats trouvés par chaque étude. Globalement, il est à noter que le nombre de patientes dont les données sont utilisées est situé entre 15 et 25, ce qui reste limité pour la validation finale de la méthode.

L'analyse d'histogrammes s'intéresse uniquement à la répartition des pixels/voxels individuels dans une tumeur. Par conséquent, la corrélation spatiale entre ces derniers est ignorée par ce type d'analyse. Théoriquement, une tumeur avec une intensité concentrée pourrait avoir un

histogramme identique à une tumeur ayant de nombreux foyers d'intensité dispersés sur toute la région tumorale. Par conséquent, les informations sur la distribution spatiale sont nécessaires pour mieux différencier les lésions avec un histogramme similaire. Par ailleurs, plusieurs études ont été menées dans cette direction en utilisant des techniques d'analyse de texture d'images médicales [11].

Auteurs	Nombre de patientes	Méthode	Séquence IRM	Résultats
Johansen et al. [8]	24	Analyse d'histogrammes d'intensités des images	DCE-MRI (acquis après 3-5 min d'injection de contraste)	- intensités des images réduites après un cycle de chimiothérapie chez les patientes répondantes -AUC ⁹ = 0.87
Padhani et al. [9]	25	Analyse d'histogrammes des valeurs de <i>Ktrans</i> ¹⁰	DCE-MRI (acquis après 2 min 42 s d'injection de contraste)	- L'utilisation de la taille de la tumeur (RECIST) avec les changements des valeurs <i>Ktrans</i> a amélioré la performance de la méthode utilisée. - AUC = 0.94
Hayes et al. [10]	15	Analyse d'histogrammes des valeurs de <i>Ktrans</i>	DCE-MRI (acquis après 1 min d'injection de contraste)	- Confirmation de la corrélation entre le changement de forme de la courbe et le changement des pourcentages des valeurs <i>Ktrans</i> pour les patients répondants et non répondeurs. - La valeur d'AUC n'a pas été communiquée pour cette étude.

Tableau 3 : travaux basés sur l'analyse d'histogrammes pour la prédiction de la réponse tumorale d'un cancer du sein à la chimiothérapie.

⁹ Région sous la courbe ROC (Receiver operating characteristic), métrique utilisé pour mesurer la performance des classifieurs binaires (*expliquée dans la suite du document*)

¹⁰ *Ktrans* : coefficient de transfert de contraste

4.2. Analyse de textures

Une texture en traitement d'images est présentée par un ensemble de mesures calculées dont l'objectif est de détecter la relation inter-pixel perçue sur une image. La texture peut être définie comme étant un arrangement spatial de couleurs ou d'intensités dans une région d'image [12]. Pour des images IRM, la technique d'analyse de texture la plus utilisée est basée sur le calcul de la matrice de cooccurrence au niveau du gris (GLCM) décrite par Haralick et al. [12]. Cette matrice permet de décrire la distribution spatiale à partir des valeurs des pixels/voxels d'une image à une position donnée. Le calcul de cette matrice permet d'extraire plusieurs caractéristiques comme l'entropie, l'homogénéité, la corrélation, l'énergie, le contraste, etc. Visuellement, il est possible d'observer la variation de la texture sur une tumeur, cette variation est liée principalement au niveau de vascularisation de chaque tumeur. La Figure 13 montre un exemple d'image d'entrée contenant un sein avec une tumeur et la visualisation des éléments de la matrice GLCM de la région d'intérêt [154].

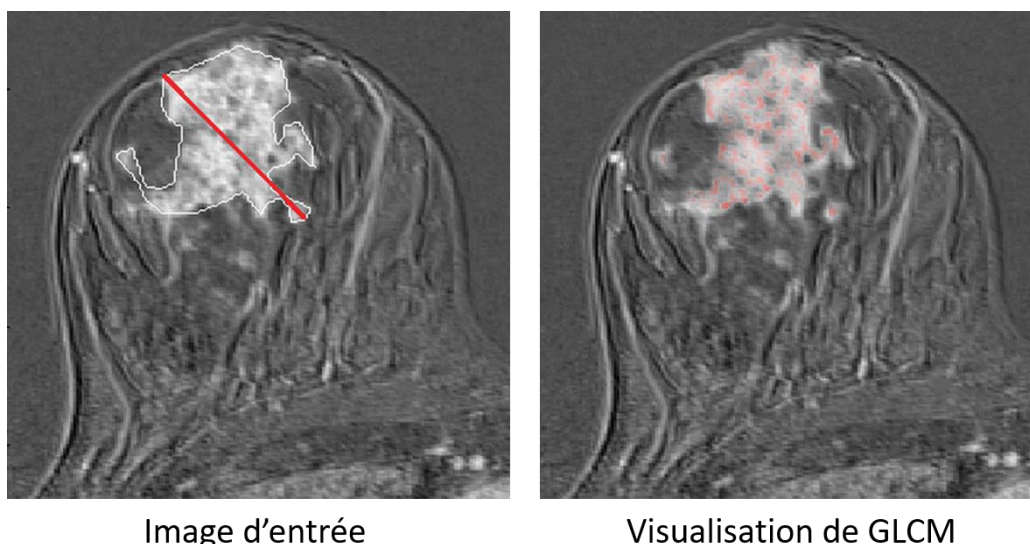


Figure 13 : exemple visuel de l'analyse des textures

La technique d'analyse de texture a été largement utilisée à partir de l'année de 2013 [13-20] pour étudier la réponse intra-tumorale du cancer du sein. Le tableau 4 présente une partie de ces travaux basée sur le nombre de patientes, nombre de cycles de chimiothérapie avant la prédiction de la réponse, méthode utilisée et les résultats trouvés. Ces techniques consistent à extraire les caractéristiques les plus significatives à partir de la matrice GLCM appliquée aux volumes d'intérêt des tumeurs sur les examens DCE-MRI avant et après la chimiothérapie. L'analyse et la comparaison des résultats permet de prédire si la tumeur a achevé une réponse pathologique complète en recevant de la chimiothérapie néoadjuvante.

Auteurs	Nombre de patientes	Nombre de cycles	Séquence IRM	Résultats
Teruel et al. [14]	58	4	DCE-MRI (acquis après 2 min 40 s d'injection de contraste)	- 8 caractéristiques de GLCM dont l'entropie et l'homogénéité ont été décisives pour la prédiction - AUC = 0.69 (sur base d'entropie)
Michoux et al. [15]	69	4	DCE-MRI (acquis après 2 min d'injection de contraste)	- 4 caractéristiques de GLCM dont l'homogénéité étaient décisives pour la prédiction - AUC = 0.74 (sur base d'homogénéité)
Fox et al. [17]	100	0 (uniquement le premier examen)	DCE-MRI (acquis après 1 min d'injection de contraste)	- 6 caractéristiques de GLCM dont l'homogénéité, entropie et la corrélation ont été décisives pour la prédiction - AUC = 0.92 (sur base d'homogénéité)

Tableau 4 : travaux utilisant les méthodes d'analyse des textures basées sur la matrice GLCM appliquée aux images DCE-MRI du sein sans ou après plusieurs cycles de chimiothérapie.

Malgré ses avantages, la méthode d'analyse de texture peut être inutile pour évaluer des tumeurs de petite taille, ou des tumeurs acquises sur les séquences d'images IRM à basse résolution, telles que les images de diffusion. L'analyse de textures peut décrire l'hétérogénéité tumorale sur les images analysées, mais, ne peut pas évaluer l'évolution intra-tumorale au niveau des voxels. Elle ne peut donc pas fournir un résultat qui peut identifier les régions stables et instables (répondantes/non-répondantes) de la tumeur. Une méthode alternative pour remédier à ce problème est la cartographie de la réponse paramétrique que nous détaillerons ci-dessous.

4.3. Cartographie de la réponse paramétrique

La cartographie de la réponse paramétrique (Parametric Response Map : PRM), est une méthode de classification qui permet de mesurer les changements voxel par voxel, au niveau

des tissus tumoraux [21]. Comme avec la plupart des cancers, le dépistage et la réponse positive au traitement sont fortement corrélés à la capacité de survie d'une patiente. La méthode PRM permet de déterminer les régions intra-tumorales qui ont subi une réponse précoce aux traitements et les régions qui n'ont pas subi cette réponse. Cette méthode de quantification se base sur une comparaison voxel par voxel des volumes d'examens acquis avant et après la chimiothérapie. Avant la comparaison, il est nécessaire d'appliquer une étape du recalage d'images acquis avant et après la première chimiothérapie dans le but est de fournir une évaluation performante basée sur un alignement spatial cohérent.

Comme l'indique la Figure 14, le résultat est une cartographie de couleur facile à lire qui indique le niveau de la réponse de chaque région intra-tumorale de la tumeur (stabilité, réponse positive, réponse négative). Ce niveau de réponse est obtenu par l'étude de changement de vascularisation des régions tumorales. En effet, il existe les régions intra-tumorales qui changent de vascularité dès le premier cycle de chimiothérapie. Ce changement peut indiquer une réponse positive (moins de vascularisation) ou bien une réponse négative (plus de vascularisation).

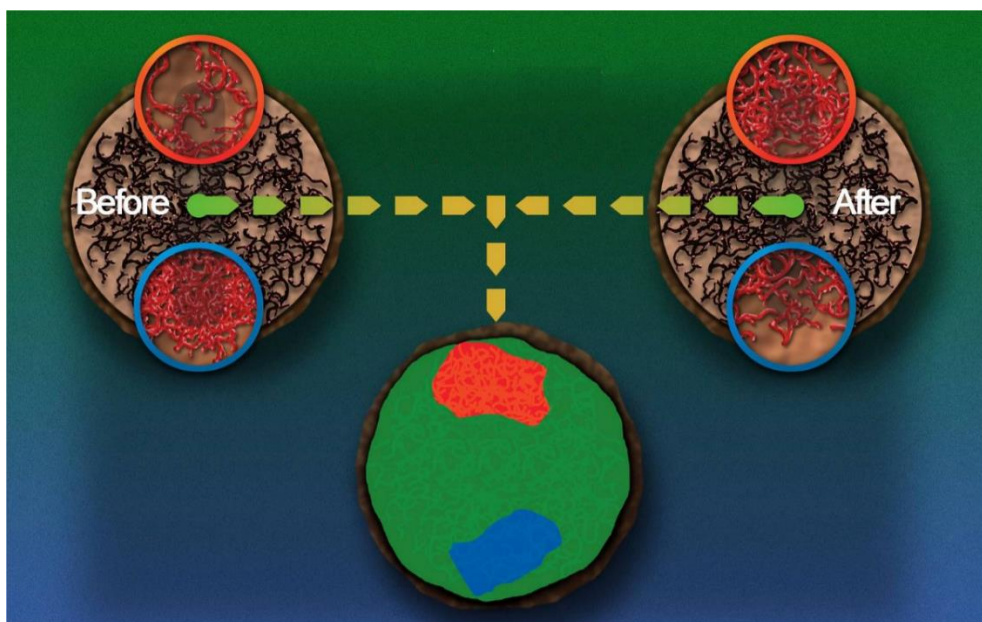


Figure 14: principe de la cartographie de réponse paramétrique [22]

La diminution de la vascularisation au niveau tumoral pourrait se présenter par la couleur bleue (réponse positive). Tandis que l'augmentation de la vascularité au niveau tumorale se présente par la couleur rouge (réponse négative) et la stabilité de cette vascularisation après le traitement se présente par la couleur verte. Cela se calcule après avoir aligné les deux images (avant et après la première chimiothérapie). Une des premières applications de l'approche PRM a été

réalisée en oncologie cérébrale [25]. Dans ce domaine, la méthode PRM s'est montrée un outil très efficace pour déterminer la réponse à la chimiothérapie des gliomes (tumeurs cérébrales).

La Figure 15 montre des mesures de la réponse à la chimiothérapie basée sur la méthode PRM. D'après cette Figure, le patient (A) répond positivement au traitement même si la taille de la tumeur est relativement stable. Cependant, le patient (B) n'a pas achevé une réponse pathologique complète alors que la taille de la tumeur semble diminuer.

Pour le cancer du sein, la méthode de PRM était rarement utilisée au début de son apparition, en raison de la nature déformable des seins qui empêchent d'avoir un recalage cohérent entre les volumes du sein. Cependant, dans la littérature, il existe deux travaux de recherche importants qui ont utilisé cette méthode pour le cancer du sein sur base des images de diffusion [23] et des images de contraste [24]. Les deux recherches ont utilisé un recalage rigide centré sur la région tumorale en considérant que la taille de la tumeur du sein n'a pas changé après un cycle de chimiothérapie. Le résultat qualitatif de la recherche [23] est présenté à la Figure 16.

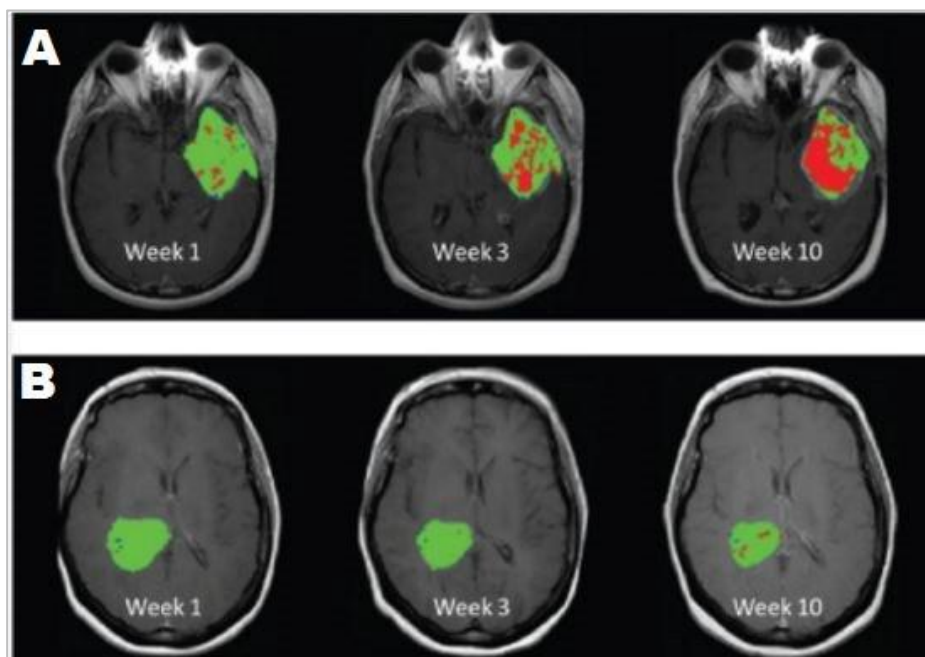


Figure 15 : application de PRM pour le cancer de cerveau [82]

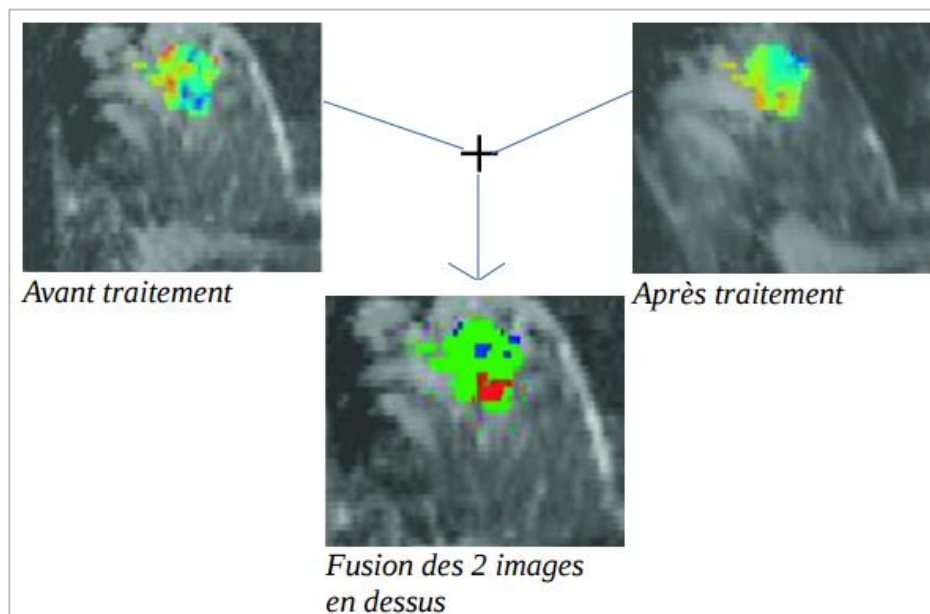


Figure 16 : résultats de PRM pour le cancer du sein [23]

Le tableau 5 présente les détails des deux travaux utilisant la méthode PRM pour la prédiction de la réponse intra-tumorale du cancer du sein à la chimiothérapie. Ces travaux seront comparés ultérieurement avec notre approche PRM proposée.

Auteurs	Nombre de patientes	Nombre de cycles	Séquence IRM	Résultats
Nariya et al. [24]	48	1	DCE-MRI (acquis après 7 min d'injection de contraste)	- 42/48 patientes ont montré une réponse correspondant à la réalité. -AUC = 0.83 (sur base de la réponse positive).
Boes et al. [23]	100	4	Image de diffusion	- 42/48 patientes ont montré une réponse correspondant à la réalité. La valeur AUC n'a pas été calculée dans cette étude.

Tableau 5 : méthodes PRM appliquées au cancer du sein

Malgré que ces méthodes présentent de bons résultats, ces dernières sont limitées en matière de technique de recalage utilisé qui se base sur la méthode rigide uniquement. Le recalage ne prend pas en compte le changement de la forme et l'échelle de la tumeur après les cycles de chimiothérapie (4 cycles utilisés dans la recherche [23]). Le deuxième inconvénient de cette étude est la tentative de prédiction après 4 longs cycles de chimiothérapie. L'objectif est de prédire dès que possible l'efficacité de la chimiothérapie en comparant uniquement le premier et le second examen IRM.

4.4. Etude comparative

Nous présentons dans le Tableau 6 une étude comparative entre les méthodes d'analyse d'histogrammes, d'analyse de textures, et de PRM. Cette comparaison se base sur la capacité de chaque méthode à réaliser les objectifs de notre recherche. Cela va nous permettre d'avoir une idée sur la méthode basée sur le traitement d'images que nous pouvons adapter dans ce travail. Notre objectif est de fournir une évaluation de la réponse d'une tumeur du sein à la chimiothérapie dès le premier cycle de traitement. Pour cela, le critère principal à assurer est l'analyse de la relation spatiale entre les voxels d'une tumeur avant et après la première chimiothérapie. Cette analyse va permettre de fournir un meilleur suivi temporel entre les deux examens IRM obtenus. Le deuxième objectif est de visualiser la tumeur sous format d'une cartographie de couleurs, facile à lire par les radiologues. Cette cartographie doit montrer les régions intra-tumorales qui ont répondu positivement, négativement et les régions qui sont restées stables durant la première chimiothérapie, tout en calculant le pourcentage de chaque région par rapport au volume total de la tumeur.

En analysant la faisabilité de chaque méthode pour assurer les différents critères, la méthode PRM est la plus adéquate pour atteindre notre objectif de recherche.

La technique de PRM se base sur deux étapes primordiales : la segmentation de la tumeur et le recalage qui respecte les déformations des seins (voir le chapitre suivant). Dans la première partie du prochain chapitre, nous allons présenter le concept et l'état de l'art de ces deux méthodes. Cela nous permettra de sélectionner les meilleures techniques de recalage et segmentation à utiliser dans notre implémentation (Chapitre IV).

Méthode	Analyse d'histogramme	Analyse de textures	PRM
La relation spatiale entre les voxels		✓	✓
La comparaison voxel par voxel entre les examens			✓
Identification des régions avec leurs taux de réponse			✓
Adapté aux séquences DCE-MRI	✓	✓	✓
Adapté aux séquences DW-MRI	✓		✓
Aide à la biopsie			✓
Facile à lire par les radiologues			✓

Tableau 6 : étude comparative des méthodes d'imagerie pour l'analyse intra-tumorale du cancer du sein

5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons défini le cancer du sein et son anatomie. Ensuite, les modalités d'imagerie médicale disponibles pour le diagnostic de ce type de cancer ont été présentées. Une grande importance a été consacrée à l'étude des images de résonance magnétique (IRM) du sein. Une telle étude est indispensable pour bien comprendre la nature des données sur lesquelles nous allons travailler. Nous avons également présenté les outils et les méthodes de suivi de la réponse intra-tumorale du cancer du sein basés sur des approches de traitement d'images, telle que la méthode de PRM que nous avons utilisée dans la première partie de ce travail. Nous présentons au chapitre suivant un état de l'art sur les techniques principales de la méthode PRM qui sont le prétraitement d'image, le recalage et la segmentation. Nous passerons ensuite à la présentation des méthodes d'apprentissage automatique et profond pour la segmentation et la prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie.

Chapitre III : Concepts et état de l'art de traitement d'images médicales et d'apprentissage profond

Afin de proposer des nouvelles méthodes efficaces et performantes, il est nécessaire d'étudier les bases théoriques et algorithmiques proposées dans la littérature. Nous présentons ainsi les concepts d'acquisition d'images par résonance magnétique, la segmentation et le recalage basés sur du traitement d'image classique. La deuxième partie de ce chapitre est consacrée à la présentation du concept et d'état de l'art liés aux techniques d'apprentissage automatique et profond appliquées en imagerie médicale du sein. Cette étude de la littérature nous permettra d'effectuer les choix nécessaires des méthodes à utiliser.

Introduction

Afin de proposer des nouvelles solutions originales, efficaces et performantes, il est indispensable d'étudier les bases algorithmiques des méthodes existantes dans la littérature. Dans la première partie de ce chapitre, nous présentons le concept et un état de l'art sur le traitement des images mammaires par résonance magnétique et sur les méthodes de prétraitement, segmentation et de recalage d'images. Ces dernières constituent des étapes indispensables du processus de suivi d'évolution intra-tumorale du cancer du sein par la méthode PRM. Cette étude nous permettra également d'effectuer le choix des méthodes à utiliser dans la suite du travail.

La deuxième partie de ce chapitre est consacrée à la présentation du concept des approches d'apprentissage automatique et profond liées aux méthodes appliquées en imagerie médicale. Nous présentons également les travaux réalisés dans la littérature qui y sont liés.

1. Approches classiques de traitement d'images médicales

En pratique, un système de Diagnostic Assisté par Ordinateur (DAO) dédié à l'analyse d'images est constitué d'un ensemble de processus à exécuter d'une manière séquentielle. Ces étapes sont illustrées à la Figure 17. Nous expliquons ci-dessous chaque étape en faisant la liaison avec un exemple de l'état de l'art et la possibilité d'application dans notre problématique de recherche.

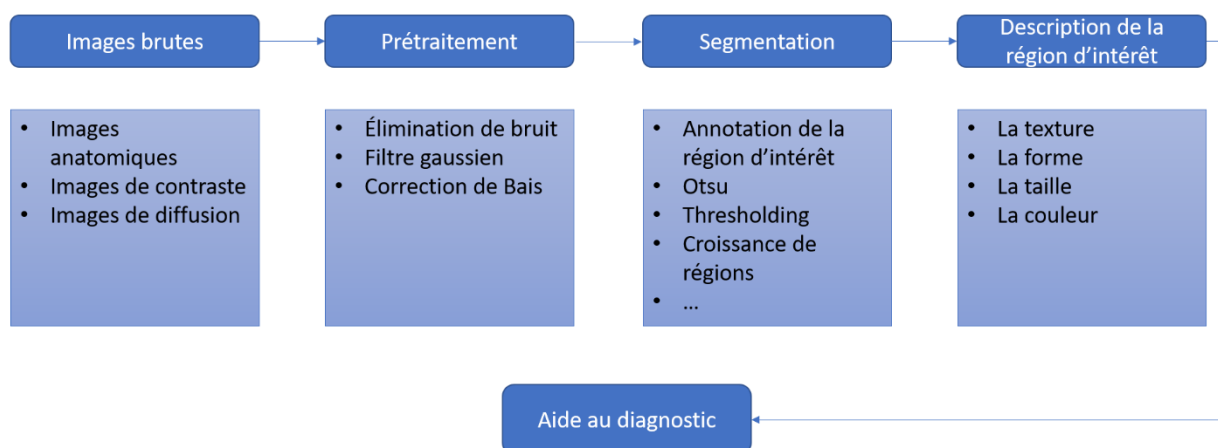


Figure 17 : étapes de diagnostic assisté par ordinateur (DAO)

1.1. Images brutes

Les images brutes dans notre travail sont acquises par la modalité de résonance magnétique (Chapitre II). Plusieurs séquences d'IRM sont fournies, comme les séquences morphologiques T1/T2, les séquences de contraste (Figure 18.A) et les séquences de diffusion (Figure 18.B). En coordination avec le radiologue, nous avons choisi de travailler sur la séquence de soustraction sur

base des images de contraste (phase 1) et la séquence T1. L'objectif est d'avoir des images avec le maximum d'informations spatiales au niveau du volume tumoral, tout en supprimant la graisse. Les détails techniques d'IRM qui concerne la séquence utilisée sont détaillés au [chapitre IV](#).

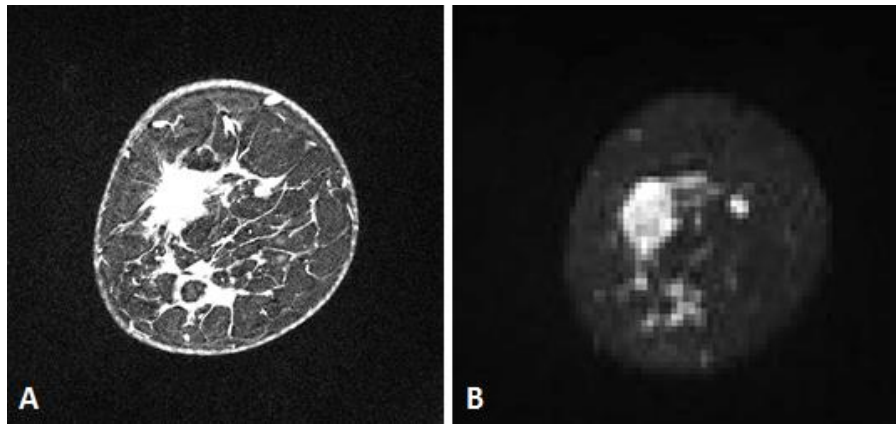


Figure 18 : coupe d'images 3D d'un sein d'une patiente après un premier cycle de chimiothérapie (A. coupe de contraste, B. coupe de diffusion) [Institut Jules Bordet]

1.2. Prétraitement

L'étape de prétraitement joue un rôle important dans la chaîne des processus réalisés dans un système DAO. Cette étape permet de normaliser les intensités des images, réduire le bruit et les artefacts liés à l'acquisition des images par résonance magnétique. Pour cela, plusieurs méthodes sont proposées dans la littérature, comme la normalisation d'histogrammes ou la technique de correction de biais.

1.2.1. Concept de prétraitement d'images IRM

La normalisation des intensités des voxels est une étape de prétraitement importante dans l'étude et l'analyse des images acquises par résonance magnétique. Comme la plupart des méthodes de traitement d'images fondent leurs hypothèses sur les distributions d'intensités sur un espace normalisées [155,156], la normalisation de ces intensités joue un rôle important dans ce travail.

L'œil nu n'est pas capable de déterminer une région d'intérêt qui diffère de moins de 2% en intensité lumineuse par rapport au reste de l'image. L'objectif du prétraitement des images IRM est de rehausser et d'améliorer le contraste des images. Ensuite, il est important d'appliquer un lissage pour diminuer le bruit ou les artefacts produits éventuellement par les mouvements de la patiente, fausses informations, interférences magnétiques, etc. [26]. Le prétraitement des images IRM du sein permet d'avoir plus de crédibilité et d'éviter de faux diagnostics. En pratique, plusieurs fausses informations qui n'existent pas dans la réalité peuvent être observées sur les images IRM obtenues.

Par conséquent, des régions tumorales peuvent être interprétées comme des régions saines et inversement.

Grâce à la technique de la résonance magnétique basée sur l'injection d'un agent de contraste et qui cible et analyse les tissus mammaires, le traitement de rehaussement ne pose pas de problèmes. L'un des problèmes majeurs en IRM et qui nécessite un prétraitement, est l'hétérogénéité de la distribution des intensités lumineuses sur le volume total d'images. C'est le résultat d'une non-uniformité d'intensité de basse fréquence souvent présente dans les images IRM, également connue sous le nom de biais (ou champ de polarisation). Parmi les différents algorithmes de correction de biais, qui ont été proposés dans la littérature, l'approche de normalisation non-uniforme et non-paramétrique (N3) formulée dans [27] s'est imposée comme une technique standard pour résoudre cette problématique. Des études d'évaluation comparatives impliquant N3 ont constamment démontré ses performances au niveau de prétraitement d'images appliqués à plusieurs sujets d'imagerie (par exemple, [157,158]). Pour les volumes IRM de notre base de données, il est possible d'utiliser la méthode améliorée de N3 présentée dans la littérature sous le nom « *N4ITK Biais correction* ». Cette méthode se base sur un algorithme itératif qui recherche le champ maximum d'une image respectant la haute fréquence de la distribution d'intensité sur le tissu examiné. Cette méthode a montré une grande performance quand les intensités lumineuses du milieu d'une image IRM sont plus élevées par rapport aux intensités situées dans les extrémités [28-31]. Nous présentons au chapitre IV plus de détails par rapport à cette technique de prétraitement.

1.2.2. Etat de l'art en traitement d'images médicales

La plupart des travaux de l'état de l'art liés à notre problématique se basent sur une étape de prétraitement d'images. Spécialement, les travaux exploitant la modalité d'IRM.

Parmi ces travaux, en 2014, Gubern M. et al. [159] ont utilisé la méthode de '*N4ITK Biais correction*' pour améliorer la qualité de leurs images IRM en corrigeant la variabilité d'intensité du signal intra- et inter-patients. Leur objectif était de développer une méthode basée sur le traitement d'images pour calculer automatiquement la densité mammaire en IRM. Un meilleur chevauchement avec les résultats de vérité de terrain a été observé après la normalisation par la méthode *N4ITK*.

Un deuxième travail dans l'état de l'art a été réalisé dans ce cadre par Lin M. et al. [160]. Dans cette recherche, les auteurs ont démontré que la correction des entrées IRM a été également améliorée par la combinaison de *N4ITK* et la méthode Fuzzy C-means [32] (*expliquée ultérieurement dans ce chapitre*). Grâce à cette combinaison, les intensités du signal des tissus adipeux et les tissus glandulaires ont été séparées pour permettre une analyse spatiale plus précise. Grâce à ce

prétraitement, une correspondance a été observée pour 57 patientes parmi 60 au niveau des résultats de la segmentation effectuée par le radiologue et celle effectuée par les auteurs.

Finalement, une troisième méthode a été proposée en 2013 par Ding H. et al. [161]. L'objectif des auteurs dans cette recherche était de quantifier la densité mammaire sur des images IRM qui permet de fournir des informations sur la détection des tumeurs discrètes. Avant cette détection, il fallait éliminer l'hétérogénéité au niveau de la distribution des intensités lumineuses sur les volumes IRM. Les auteurs ont utilisé la méthode Fuzzy C-means après une normalisation d'histogramme d'image. Cette technique a considérablement amélioré la détection du volume glandulaire. Par rapport au pourcentage du volume trouvé par les radiologues, la méthode de prétraitement proposée dans cette recherche a amélioré la précision de 86% (sans prétraitement) à 92%.

Nous pouvons donc déduire que l'étape de prétraitement basée sur la correction de '*N4ITK Bias correction*' peut jouer un rôle intéressant dans notre étude.

1.3. Segmentation

1.3.1. Concept de la segmentation d'image IRM

Généralement, dans le domaine de traitement d'images, l'objectif de la segmentation est de localiser les contours d'un objet sur une image. Ce processus joue un rôle pertinent dans la suite d'analyses d'images. Dans un système de diagnostic assisté par ordinateur (DAO), l'étape de la segmentation suit l'étape de prétraitement. Par conséquent, les résultats finaux d'un DAO sont fortement liés aux résultats de l'étape de segmentation qui permet de délimiter la région d'intérêt. Dans ce travail, la segmentation consiste à délimiter et identifier le volume tumoral. Les approches contour cherchent à séparer la tumeur (ou un ensemble des tumeurs) du tissu sain. Cela se fait par l'identification des transitions d'intensité des pixels entre les régions hétérogènes pour définir les frontières des anomalies recherchées. Les approches région consistent à partitionner l'image en régions distinctes afin de vérifier leur homogénéité. Nous détaillons dans ce qui suit les approches de la segmentation utilisée généralement pour l'imagerie des tissus mous, et particulièrement pour l'imagerie du sein. Nous présentons ci-dessous le concept des différentes techniques de segmentation utilisées dans la littérature pour les images médicales.

1.3.1.1. Méthodes de seuillage

L'objectif des méthodes de seuillage est de diviser une image en plusieurs classes. Cela se réalise par le partitionnement de son histogramme en niveau de gris. Généralement, chaque pic d'histogramme peut correspondre à une classe différente. Par conséquent, cette méthode sera efficace lorsque l'histogramme d'une image contient des pics bien séparés. Dans la littérature, la méthode de seuillage a été utilisée plusieurs fois pour segmenter les tumeurs du sein [26,32,33].

Parmi les méthodes de seuillage les plus classiques, nous trouvons la méthode utilisant le filtre d'Otsu qui se base principalement sur l'histogramme d'une image pour identifier les valeurs des pixels et les régions que l'utilisateur souhaite segmenter. L'algorithme divise l'histogramme de l'image en deux classes (ou plus), en utilisant un seuil où la variabilité entre les classes est très faible. Ces méthodes de segmentation ont montré des résultats pertinents en imagerie médicale [34]. En utilisant ce type de méthode, l'espace de la relation entre les pixels n'est pas pris en compte. Par conséquent, les régions avec des valeurs de pixels similaires mais dans des emplacements proches de l'image seront fusionnées en une seule classe [35]. Pour les tumeurs du sein, cette méthode peut servir à extraire un masque identifiant la région tumorale afin d'avoir une étude ciblée sur la tumeur.

1.3.1.2. Méthodes basées régions

L'approche de segmentation basée sur les régions permet de regrouper un ensemble de pixels ayant les mêmes caractéristiques, par l'utilisation des techniques d'identification et de localisation des pixels. Les classifications des pixels se basent sur les critères suivants :

- probabilistes ou déterministes ;
- paramétriques ou non-paramétriques ;
- supervisées ou non supervisées.

Les méthodes basées régions les plus appliquées en imagerie médicale sont la méthode de croissance des régions (*region growing*) [36] et la méthode de division et fusion des régions (*split and merge*) [37,38,39].

a. Méthode de croissance des régions

La méthode de croissance des régions consiste en une propagation d'un point appelé *germe* initialisé manuellement avant le début de l'algorithme par un segment, rectangle ou un cercle. La propagation de ce point germe s'effectue selon les critères d'homogénéité d'intensité et de forme de la région à segmenter. Cette méthode se base sur deux étapes : une étape d'initialisation où on identifie les germes initiaux des régions les plus représentatives de l'image, et une étape où ces germes se propagent en respectant les contraintes d'homogénéité (taille de l'image, intensités, forme). Dans la littérature, ce type d'algorithmes a été largement utilisé pour la segmentation des tumeurs sur les tissus mous notamment celles du sein [36]. Le seul inconvénient est la nécessité de choisir le point germe manuellement, ce qui rend l'algorithme semi-automatique. En réalité, si le point germe est choisi dans une région qui ne vérifie pas une certaine homogénéité, nous aurons des résultats inefficaces à cause de la fausse mesure de similarité que le point germe va effectuer. De ce

fait, il est nécessaire de choisir une région de départ dont les zones sont les plus homogènes possibles.

b. Méthode de division et fusion

L'algorithme de division et fusion a été proposé par *Horowitz et Pavlidis* [37]. Le processus est composé généralement de deux étapes. La première est la division, où chaque région de l'image est analysée individuellement. Si celle-ci ne vérifie pas un critère d'homogénéité, nous divisons cette région en blocs (par exemple 4 blocs), nous répétons cette opération sur chaque sous-région jusqu'à que l'homogénéité soit vérifiée sur un bloc. L'étape suivante est la fusion où nous étudions tous les couples de régions voisines. Nous ne fusionnons deux régions que si elles vérifient le critère d'homogénéité cherché.

c. Méthode de Watershed

L'une des méthodes de segmentation structurelles les plus utilisées est 'Watershed¹¹', ou la méthode *des lignes de partage des eaux*. Cette méthode appartient à la catégorie des méthodes de segmentation d'image basées sur la morphologie mathématique. Watershed considère une image en niveaux de gris comme un relief topographique dont on simule l'inondation. Cependant, on est souvent confronté à un problème de sur-segmentation lors de l'utilisation de cette méthode. On obtient alors une région plus grande par rapport à la région qu'on souhaite segmenter [40].

Pour les images IRM du sein, et principalement les séquences de diffusion, la segmentation reste toujours une tâche compliquée surtout pour les tumeurs de petite taille. Dans ce cadre, il est nécessaire d'exploiter les performances d'algorithmes de segmentation comme la méthode de contour actif. Cette approche a été introduite par Kass [41]. Son principe consiste à ajuster un modèle déformable de la région qu'on veut segmenter. Ce modèle déformable est initialisé d'une façon manuelle ou automatique. Le modèle s'équilibre lorsque son énergie est minimisée. De nombreuses études ont permis d'améliorer le modèle de contour actif qui a été initialement proposé par Kass. On peut présenter ces méthodes selon deux catégories : les modèles basés contour [42-46] et ceux qui sont basés région [47-49, 51]. Le principe de fonctionnement des contours actifs se base sur le calcul du gradient d'intensité, le contour évolue en suivant le maximum des gradients calculés. Cependant, il faut mettre en évidence la difficulté de l'initialisation et de la convergence des contours vers les bords, ainsi que la difficulté du choix initial des paramètres nécessaires.

¹¹ [Watershed with ITK library](#)

1.3.2. Travaux de la littérature basées sur la segmentation

La segmentation des tumeurs du sein sur des images acquises par les différentes modalités d'imagerie a été largement utilisée dans l'état de l'art.

Kozegar E. et al. [38] ont utilisé la méthode de croissance de région basée sur un point de départ initialisé automatiquement afin de segmenter les tumeurs du sein sur des images d'échographie. Pour un ensemble de données de 50 tumeurs, dont 38 lésions malignes et 12 lésions bénignes, la méthode de segmentation proposée par ces auteurs a atteint une précision de 74% par rapport à la segmentation faite manuellement par les spécialistes.

Dans une autre recherche, Sneha T. et al [39] ont utilisé un seuillage basé sur le filtre Otsu combiné à une méthode de détection de points d'intérêt automatique pour développer un framework de segmentation automatique des tissus mammaires externes et internes sur des images IRM concernant 30 patientes. Pour la base de données utilisée, une précision moyenne de 87% a été obtenue en comparant les résultats à ceux obtenus par la méthode manuelle.

Une troisième recherche que nous pouvons citer est réalisée par Pandey D. et al. [50] qui propose une approche de segmentation innovante, entièrement automatique et rapide pour identifier et supprimer des parties inutiles pour l'examen de la partie mammaire, tels que le cœur et les muscles pectoraux. Leur méthode est basée sur 3 étapes principales, dont l'application de l'algorithme de clustering K-means (expliquée dans le chapitre IV), l'utilisation des contours actifs et finalement l'application d'un seuillage adaptatif local. Une précision moyenne de 92.86% a été obtenue par rapport aux résultats trouvés par les radiologues.

1.4. Classification

La classification se base sur un certain nombre de descripteurs comme la forme, la texture, etc. pour pouvoir déduire la nature de la tumeur ou son taux de réponse. Cette notion permet d'attribuer des labels à des échantillons de données en utilisant un certain nombre de caractéristiques. Nous pouvons catégoriser les objectifs de la classification pour :

- avoir des différentes régions dans une même image ou volume d'images. À ce niveau, il s'agit d'un problème de segmentation par objets. Dans le cadre de notre travail, la (s) zone(s) qui contient une tumeur et les zones qui ne contiennent pas de tumeur peuvent être séparées par ce type de classification.
- avoir une classification des objets d'images selon les catégories. Par exemple, on peut classifier les masses d'une base de données des tumeurs malignes ou bénignes. Nous pouvons aussi classifier une tumeur comme répondantes ou non à un traitement.

- avoir des sous-régions classifiées à partir d'une même région. Dans notre travail, nous pourrions utiliser ce type de classification afin de distinguer dans une même tumeur les régions réactives à la chimiothérapie et celles qui ne le sont pas.

Dans la littérature, on distingue deux types de classifications : non-supervisées et supervisées. La Figure 19 présente quelques exemples de chaque type.

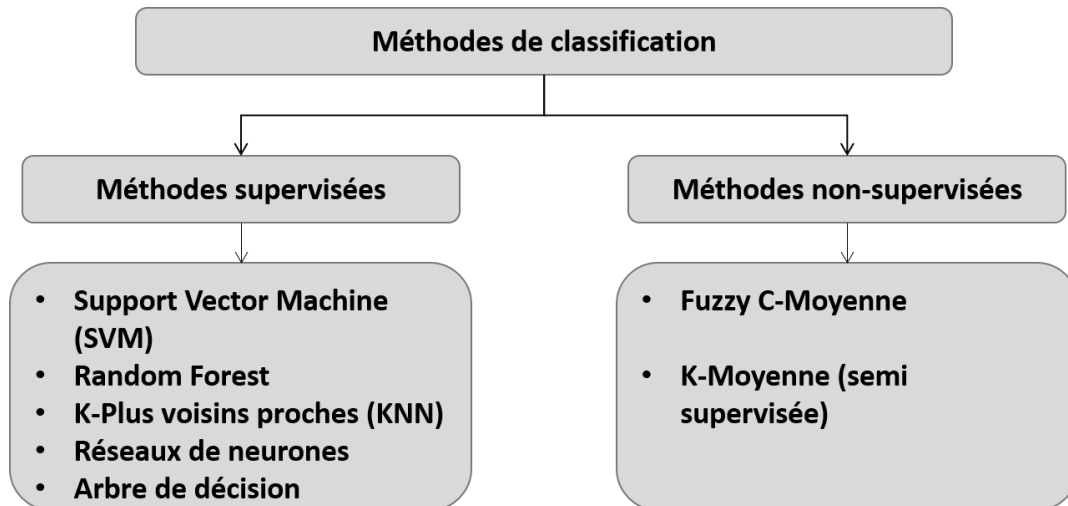


Figure 19 : méthodes de classification

1.4.1. Classification non-supervisée

Les techniques non-supervisées s'appliquent dans le cas où les composants d'une base de données ne sont pas labellisés. Autrement dit, lorsque nous ne connaissons pas à l'avance la réalité du terrain (*Ground truth*) de chaque entité de la base de données. Dans la littérature, ce traitement est souvent connu sous le nom de « *Clustering* ». Dans ce cas, l'objectif en traitement d'images est de déterminer les classes d'une image d'entrée (ou un volume) sans avoir de connaissance préalable de ces différentes classes. Le principe de fonctionnement de ces méthodes se base sur le contenu d'une image d'entrée. Les entités d'une image sont affectées aux différentes classes selon les critères d'homogénéité de chacune des classes. Au niveau des méthodes non-supervisées, nous pouvons citer : *K-Means* [66] et *Fuzzy C-means* [32].

L'algorithme *K-Means* ou K-moyennes se base sur l'initialisation d'un paramètre qui présente le nombre de classes (ou Cluster). Ce nombre est défini dès le départ par l'utilisateur. Ensuite, les centres de chaque classe sont fixés selon le résultat de calcul des distances intra-classes. Cependant, cette méthode nécessite de fixer le nombre de classes par l'utilisateur au début de l'algorithme. Dans notre travail, ce type de classification peut servir pour la reconnaissance des trois classes principales d'une tumeur sur un volume tumorale :

- classe de la tumeur qui a répondu à la chimiothérapie positivement (moins vasculaire)
- classe de la tumeur qui a répondu à la chimiothérapie négativement (plus vasculaire)
- classe qui n'a pas changé durant la chimiothérapie.

Afin d'améliorer l'algorithme de K-means qui ne fournit pas des informations de variation entre deux classes voisines, la méthode Fuzzy C-means a été développée. Cette dernière permet de regrouper des données floues dans lesquelles un objet est non seulement membre d'une classe, mais membre de plusieurs classes avec un degré d'appartenance variable ou dégradé [32].

1.4.2. Classification supervisée

Au contraire des méthodes de classification non-supervisées, les méthodes supervisées se basent sur la pré-connaissance de la population à étudier. Après avoir identifié les différents individus à classifier, nous appliquons un apprentissage par échantillons. Pour valider la classification, des échantillons de tests sont utilisés, cela permettra d'évaluer la pertinence en fonction du nombre d'individus qui sont bien classés ou pas. Nous illustrons le résultat d'utilisation d'une méthode supervisée dans la Figure 20, où une coupe d'IRM 3D du sein est présentée après une classification supervisée par l'outil d'apprentissage supervisé *Weka*, implémenté dans ImageJ¹². Dans cet exemple deux classes sont identifiées : classe tumeur et classe sans tumeur.

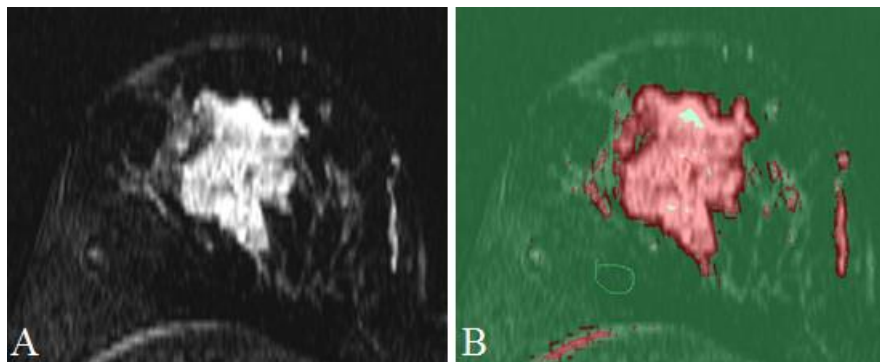


Figure 20 : A. coupe d'une image d'agent de contrastes d'une patiente atteinte d'un cancer de sein B. Classification de la région tumoral (rouge) et le reste de l'image (vert) [Traitement sur des données Jules Bordet]

Il existe de nombreuses méthodes de classification supervisées implémentées dans la littérature. Parmi ces méthodes, nous citons les méthodes basées sur l'arbre aléatoire et les méthodes de régression logistique.

¹² [ImageJ](#)

1.4.2.1. Classifieur d'arbres aléatoires

Le classifieur d'arbres aléatoires ou « *Random Forest* » se base sur l'extraction d'un certain nombre de descripteurs comme la variance d'intensités. Ensuite, l'algorithme effectue un apprentissage automatisé afin de fournir une classification des régions d'intérêts. Les entrées de ce classifieur sont les régions que nous connaissons à la base sur l'image à traiter, par exemple, la région tumorale et la région non-tumorale. Grâce à l'application d'un apprentissage de ces régions par extraction de caractéristiques (*Features*), l'algorithme *Random Forest* permet d'avoir une image bien classifiée (Figure 20) où l'image (A) présente l'image d'entrée et (B) montre le résultat obtenu. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle demande l'intervention d'un expert pour annoter les données et définir les régions avant le lancement de l'algorithme. Dans notre cas d'application, l'identification des classes intra-tumorales par niveau de réponse ne doit pas être faite par le choix manuel de l'utilisateur. Par conséquent, cette méthode ne va pas nous servir pour identifier les trois classes recherchées pour évaluer la réponse intra-tumorale d'un cancer du sein.

1.4.2.2. Régression logistique

La régression logistique est un modèle multi-variables largement utilisé en radiologie [55-57]. Cette méthode est utilisée dans le cas où la classe recherchée est qualitative, c'est-à-dire, lorsque cette classe représente une information utile (tumeur bénigne ou maligne par exemple). En utilisant une formulation logistique, cette méthode permet d'effectuer une estimation basée sur les probabilités mathématiques. Dans ce cadre, en 2009, l'Institut *Review Board*¹³ a lancé une étude rétrospective pour créer un modèle d'estimation du risque du cancer du sein. Cette étude a été réalisée en fonction des descripteurs de base de données nationale de mammographie (NMD) pour 62219 cas consécutifs. Le but était d'aider à la détection précoce du cancer du sein chez les patientes dont la tumeur n'est pas encore arrivée à un stade avancé.

1.4.3. Travaux de la littérature utilisant la classification

Plusieurs travaux basés sur la classification sont proposés dans la littérature. Dans le cadre du cancer du sein, ces travaux peuvent avoir des objectifs comme :

- la classification des tumeurs malignes et bénignes
- la classification des tumeurs répondantes et non répondantes à un traitement

Pour la classification des tumeurs du sein bénignes et malignes, Samah A. el al. [162] ont proposé un système de classification basé sur la comparaison de plusieurs caractéristiques à l'aide

¹³ [Institutional-review-board](#)

du classifieur supervisé k-plus voisins proches (KNN). Pour cela, les auteurs ont utilisé une base de données d'images microscopiques concernant 82 patientes. Ils ont comparé les caractéristiques extraites par plusieurs méthodes d'analyse de texture comme GLCM (Grey Level Co-occurrence Matrix), expliquée dans le chapitre précédent et LBP (Local Binary Patterns). Les résultats trouvés par cette étude ont montré une précision de 87.07% en utilisant GLCM.

Pour le même objectif, une étude réalisée par Vidić I. et al. [163] a permis de classifier les tumeurs du sein malignes, bénignes et les sous-types de cancer du sein. Les auteurs dans cette recherche ont utilisé la méthode supervisée SVM (Support Vector Machine) sur des caractéristiques extraites par des histogrammes des volumes IRM concernant 51 patientes. Une précision moyenne de 93% a été obtenue au niveau de la classification des tumeurs.

Une troisième recherche réalisée par Chang Y. et al. [164] a permis également de distinguer entre les tumeurs du sein malignes et bénignes par l'utilisation de la méthode non-supervisée *Fuzzy C-means*. Dans cette étude, les auteurs ont utilisé des données d'IRM de contraste de 132 patientes. Après une segmentation automatique des régions tumorales, la méthode Fuzzy C-Means a été appliquée sur les pixels de la région segmentée et comparée avec les courbes de rehaussement de contraste. Une valeur moyenne de précision de 86.36% a été trouvée pour la classification non-supervisée des tumeurs répondantes et non-répondantes.

1.5. Recalage d'images

Le recalage est une transformation spatiale qui permet d'aligner deux ou plusieurs images. Une fois alignées, cette transformation permet d'analyser la différence spatiale entre les images. C'est un domaine de recherche de multiples applications et qui implique l'utilisation d'un grand nombre de techniques [58,59]. Cette multiplicité provient de la notion assez générale du lien entre les images acquises dans l'espace. Pratiquement, les méthodes du recalage interviennent à chaque fois qu'une transformation spatiale ou temporelle entre les images médicales de même nature est requise. Donc, le recalage est nécessaire pour la comparaison d'images mono ou multimodales et intra ou inter-patients. En fonction de la nature des images à recaler et les modalités d'acquisition utilisées, plusieurs approches ont été proposées. Ce processus peut se trouver dans la littérature sous les noms : registration, mise en correspondance spatiale, alignement ou normalisation spatiale lorsque les données manipulées par l'algorithme du recalage sont des images médicales.

L'objectif du recalage au niveau d'imagerie médicale provient de sa capacité à aider les experts au niveau du diagnostic, à suivre l'évolution des maladies et à prendre les décisions nécessaires concernant les traitements à donner aux patientes. Par conséquent, le but de cette section est de cibler le concept du recalage d'images, citer les travaux qu'y sont liés, et de relier avec notre travail

de suivi de la réponse intra-tumorale du cancer du sein. En effet, l'étape principale de la méthode de la cartographie de la réponse paramétrique (PRM) utilisée dans ce travail consiste à aligner les images d'entrée grâce au recalage d'images. Ce dernier est le processus qui permet de transformer une image cible en se basant sur une image de référence. Le but d'un tel processus est de faire correspondre les deux volumes d'entrée en fonction de certaines caractéristiques, pour aider à une comparaison voxel par voxel [83].

1.5.1. Concept du recalage d'images

Selon la littérature [61,65], le recalage est un processus d'optimisation qui consiste à trouver les meilleures transformations spatiales et d'intensité d'une manière cohérente, tout en prenant en compte les manques d'alignements entre les images recalées. Ce processus est défini mathématiquement comme ceci :

Considérons les images sous forme de deux matrices de même dimensions notées I et J , où $I(x, y)$ et $J(x, y)$ correspondent respectivement à leurs valeurs d'intensité. Cette correspondance peut être exprimée par la formule (1) :

$$J(x, y) = g(I(f(x, y))) \quad (1)$$

où la fonction f présente les coordonnées 2D de la transformation spatiale et g la transformée d'intensité.

L'image I représente l'image modèle ou référence et l'image J présente l'image cible. Cette dernière doit subir les transformations du recalage. La Figure 21 illustre un exemple de transformation entre deux images I et J .

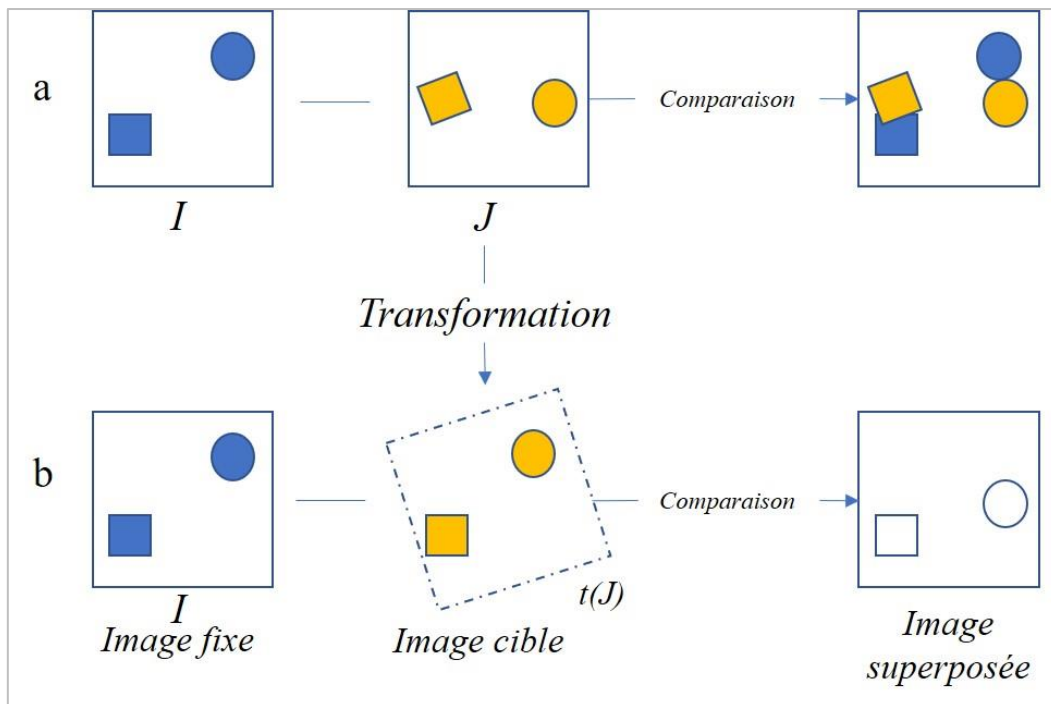


Figure 21 : processus du recalage d'images (a) avant et (b) après recalage

Le recalage permet donc d'optimiser une transformation basée sur des transformations spatiales ou/et d'intensités [62]. L'objectif de ces transformations est d'avoir une meilleure correspondance entre les deux images d'entrée.

L'étape de transformation d'image cible passe par plusieurs phases qui sont illustrées à la Figure 22.

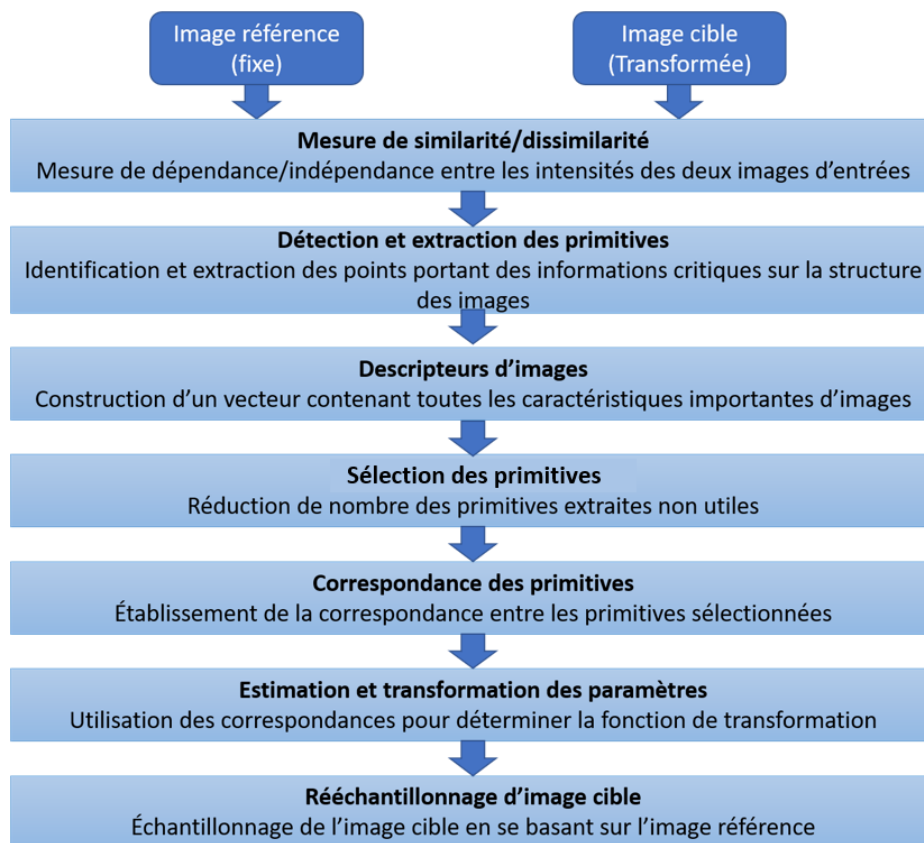


Figure 22 : phases principales d'un processus de transformation d'image

1.5.2. Paramètres du recalage

Étant donné qu'il existe une grande diversité au niveau d'images, et qui nécessite une variabilité au niveau du type de déformations, il est compliqué d'optimiser une méthode de recalage applicable à tous types d'images. Par conséquent, chaque méthode de recalage doit respecter le type des déformations, le bruit qui sera appliqué entre les images et la précision de comparaison entre les images à recaler (la fonction métrique).

Les primitives du recalage sont choisies en fonction de la dimension et la modalité d'images. Le type de déformation dépend de l'objet cible à transformer par le recalage. Donc, la combinaison de ces critères peut définir la méthode de recalage adaptée.

En se basant sur les cas généraux possibles pour un processus du recalage (Figure 23), nous allons détailler ces critères afin d'avoir les données qui déterminent la méthode du recalage à utiliser dans notre travail.

Dans cette analyse conceptuelle, nous allons regrouper les différents critères par rapport aux :

- caractéristiques des images (dimension, modalité, type d'objet ...);
- primitives à extraire (points particuliers, ensemble de pixels ...);
- types de transformations (échelle de transformation);

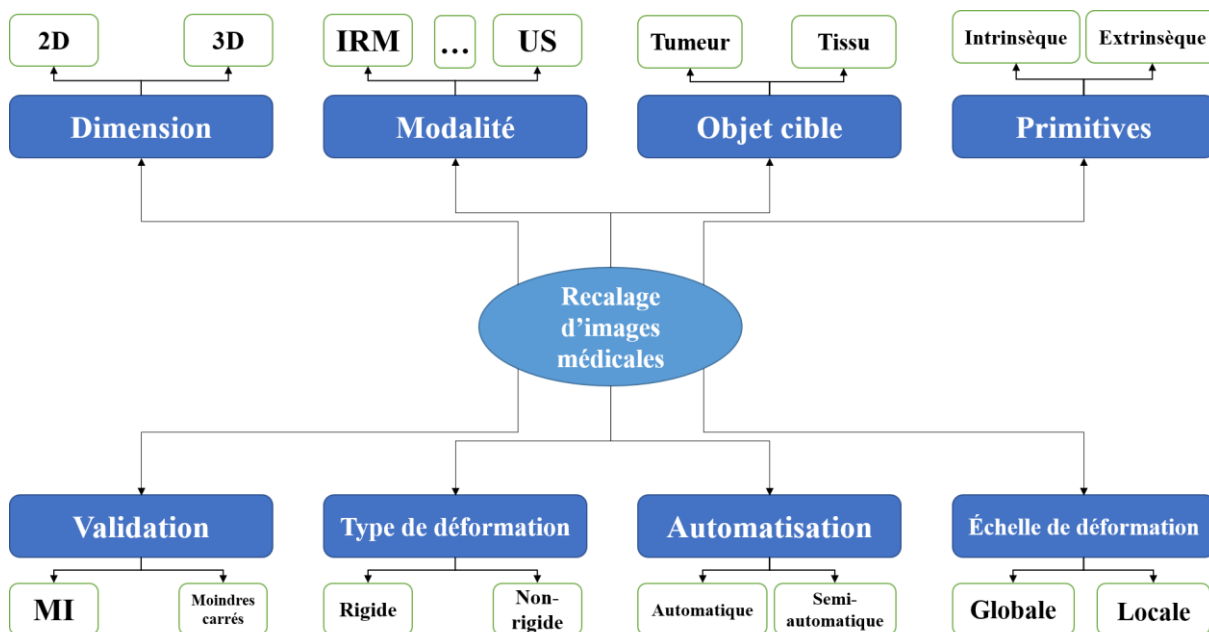


Figure 23 : classification des méthodes de recalage médicale

1.5.3. Dimension

Une procédure de recalage peut s'effectuer entre deux images de même type : deux images 2D ou deux volumes 3D. Dans certains cas, et surtout en imagerie médicale, la mise en relation entre une image et un volume d'images est possible (coupe d'échographie avec un volume d'IRM par exemple).

Les méthodes de recalage qui seront élaborées dans notre travail concernent des images 3D de la même patiente acquises avant et après la première chimiothérapie. L'exemple sur la Figure 24 montre l'évolution d'une tumeur du sein après plusieurs traitements de chimiothérapie.

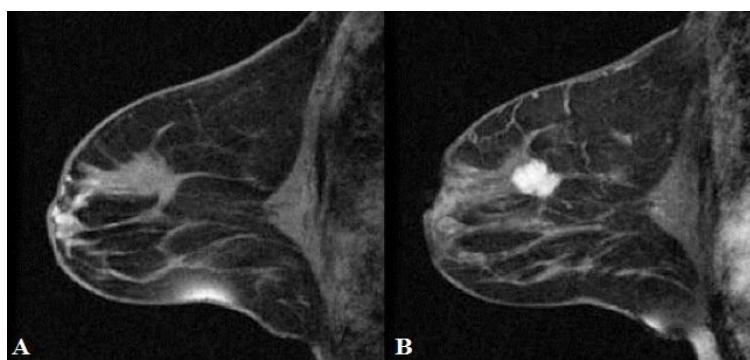


Figure 24 : A. coupe d'un volume d'images avant le traitement, B. La même coupe après un cycle de traitement chimiothérapie [63]

1.5.4. Modalité d'images médicales

Les images à recalculer peuvent avoir la même modalité ou multimodale (IRM avec échographie par exemple). Dans le premier cas, les images représentent le même objet examiné à des moments différents (suivi temporel) ou avec différents angles. Ce type d'analyse permet de reconstituer des objets en 3D à partir d'images 2D (plusieurs vues d'un même objet). L'objectif de cette opération est de créer une image contenant le plus grand nombre d'informations. Tandis que l'analyse temporelle permet d'étudier l'évolution d'une anomalie durant un traitement. Notre travail se base uniquement sur la modalité d'IRM. Les données à utiliser sont extraites de plusieurs examens acquis durant un traitement de chimiothérapie.

1.5.5. Primitives de recalage

Pour toutes les méthodes de recalage, le choix des primitives à extraire est un critère important. Dans cette section, nous discutons des méthodes géométriques, des méthodes iconiques et des méthodes hybrides.

1.5.5.1. Méthodes géométriques

Comme son nom l'indique, une méthode géométrique se base principalement sur les caractérisations d'entités géométriques issues des images d'entrée. Ces caractérisations sont appelées des primitives, elles sont présentées comme des points, des lignes, des courbes, des surfaces, etc. Afin de superposer les primitives des images d'entrées, le repérage des entités géométriques est nécessaire. Les repères extraits sont soit intrinsèques soit extrinsèques. La première catégorie présente les repères qui font partie de l'image à analyser et la deuxième présente des marqueurs externes. Cette manipulation s'effectue manuellement par un expert ou par un algorithme automatisé. Après l'extraction des primitives, les images sont superposées en minimisant la distance entre les primitives associées, par l'utilisation de plusieurs méthodes comme la méthode des moindres carrés [64].

1.5.5.2. Méthodes iconiques

Au contraire de la méthode précédente, la méthode iconique se base principalement sur les intensités des images à recalculer via la mesure de la similarité des valeurs d'intensité, sans prendre en compte l'information géométrique. Cependant, dans le cas du recalage multimodal ou monomodal inter-patients, la relation entre l'intensité des images n'est pas toujours triviale à calculer. De plus, on n'extrait pas un sous-ensemble d'attributs, et par conséquent le nombre de données à traiter sera élevé (volume d'images).

1.5.5.3. Méthodes hybrides

Pour avoir un recalage robuste, rapide et fiable surtout au niveau des images médicales, les méthodes hybrides utilisent une combinaison temporelle, spatiale ou bien simultanée des méthodes géométriques et iconiques. La précision dans ce type de recalage est souvent liée à la bonne extraction des paramètres.

1.5.6. Type de déformation

Pour un recalage robuste, les choix du type de transformation ainsi que l'ensemble des paramètres de transformation possible doivent être définis dès le début de l'algorithme. Il est donc nécessaire de déterminer le type de déformation à appliquer sur l'objet à recalier. Par exemple, s'il s'agit d'un cas où les images ont connu des translations ou des rotations sans changer d'échelle ou de forme, le recalage est du type rigide. Alors si le recalage applique des transformations affines/élastiques, le recalage est du type non-rigide ou affine (Figure 25).

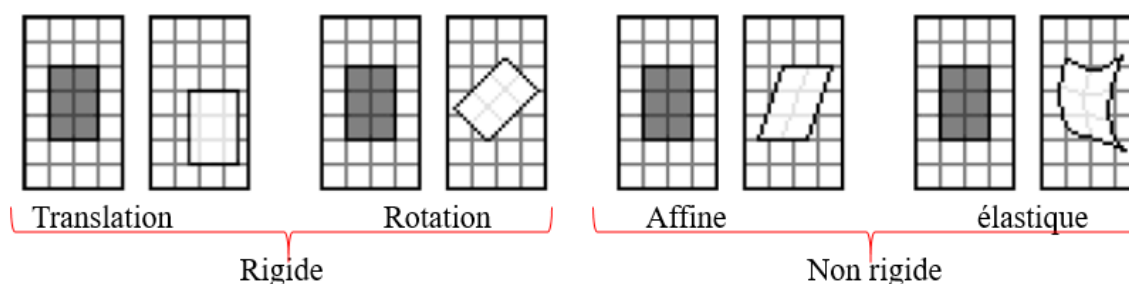


Figure 25 : types de transformations [65]

La complexité du processus de recalage est souvent liée au type de déformation d'images utilisées. En pratique, il existe des cas qui nécessitent de simples transformations comme les translations ou les rotations. D'autre part, et particulièrement pour la problématique traitée dans ce travail, le changement d'échelle ou de luminosité est souvent rencontré. Ce type de transformations nécessite des transformations affines.

Dans le domaine médical, la plupart des applications de recalage sont locales. Autrement dit, le recalage cible une région bien spécifique (la tumeur par exemple), où un recalage non-rigide qui permet d'avoir un traitement localisé de l'image sera appliqué.

1.5.7. Relation entre les images

Avant d'appliquer un recalage fiable d'images médicales, il faut définir la méthode adaptée à l'application visée. La Figure 26 regroupe les applications possibles de recalage pour les images mammaires. Les applications de recalage possibles sont :

- superpositions d'informations des images de modalités différentes de la même patiente, afin de fusionner les différents types de données acquis par des techniques différentes.
- mesure de l'évolution des images de même modalité et de la même patiente, mais acquises à des moments différents, pour le suivi d'évolution d'une tumeur par exemple.
- comparaison des images de même modalité, mais pour des patients/sujets différents, pour comparer par exemple un tissu sain avec un tissu d'une patiente atteinte d'un cancer.

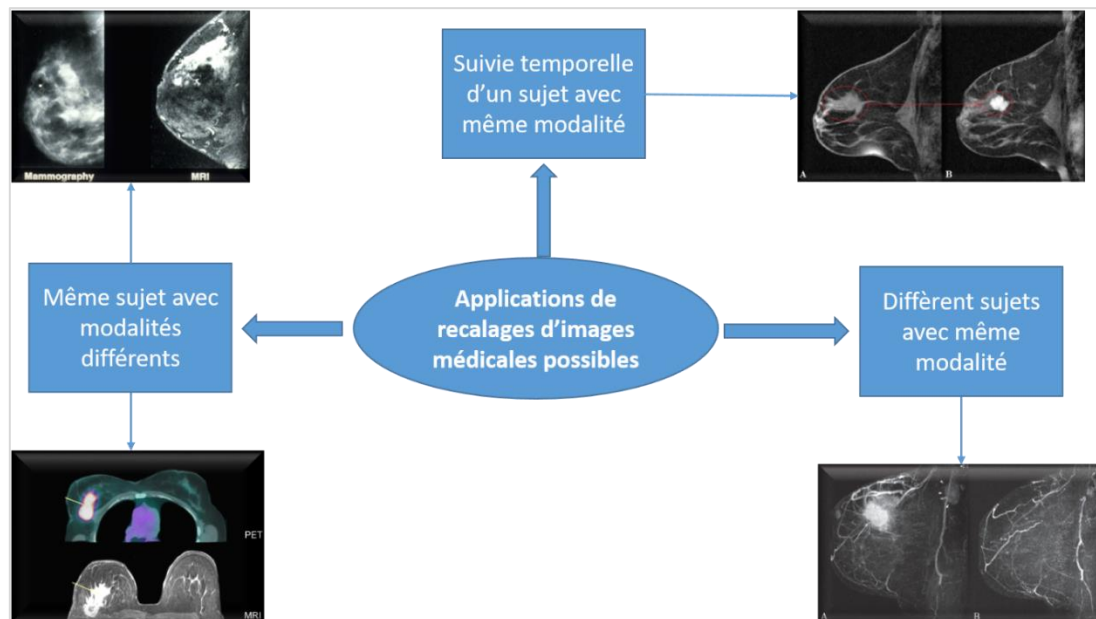


Figure 26 : différents types d'applications de recalage sur les images médicales (pour les seins)

Dans notre travail, le cas d'application est d'effectuer un suivi temporel de l'évolution de la même tumeur du sein pendant un traitement. Comme mentionné précédemment dans ce chapitre, la modalité utilisée dans notre travail est la résonance magnétique. L'information complémentaire fournie par ce type d'analyse est donc la quantification d'évolution des différentes caractéristiques intra-tumorales du cancer du sein.

1.5.8. Choix des primitives

Le processus d'automatisation d'un processus de recalage est une étape très importante. À ce niveau, l'extraction des points d'intérêts, et le bon choix des primitives à utiliser sont des tâches cruciales pour la fiabilité de notre travail.

1.5.8.1. Primitives géométriques

Comme mentionné précédemment, les primitives géométriques se présentent comme extrinsèques ou intrinsèques. Les primitives extrinsèques sont le résultat des objets comme des autocollants, vis, etc. Ces objets sont fixés sur le patient avant le passage d'examen, ce qui permet

d'offrir des points de repère qui vont aider à identifier les positions recherchées sur une image IRM par exemple. Lorsque les primitives sont extraites sur les deux images d'entrée, le calcul de la transformation sera plus rapide. Puisque cela demande une intervention chirurgicale permettant d'insérer des autocollants ou bien des vis, cette méthode de repérage est considérée comme invasive pour le patient. Ce qui présente l'un de ces inconvénients majeurs. En traitement d'images médicales, ces primitives sont utilisées lorsqu'il s'agit de deux modalités différentes (PET et IRM) appliquées sur un organe d'un patient, ce qui permet de visualiser ces primitives dans les deux examens, qui n'ont pas les mêmes principes d'acquisition.

Le deuxième type de repérage permet de labéliser les zones d'intérêt manuellement par un radiologue. Cependant, cette annotation est une tâche très coûteuse en termes de temps (Figure 27). Dans le domaine du recalage d'images IRM mammaires, nous ne pouvons pas utiliser des primitives extrinsèques. En effet, la déformabilité de la peau du sein ne permet pas l'utilisation de cette approche [65]. Les repères qui peuvent être mis en correspondance pour le sein, sont les repères anatomiques (le contour de la peau du sein, le mamelon), où la mise en correspondance sera anatomique.

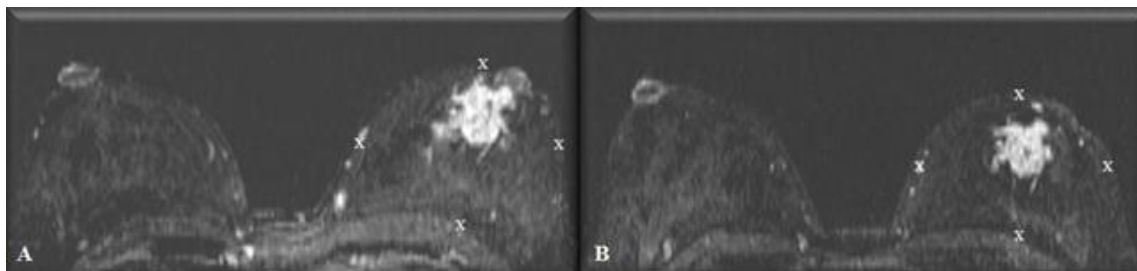


Figure 27 : A. marquage avant traitement, B. Marquage après traitement [Jules Bordet]

1.5.8.2. Primitives iconiques

Les méthodes de recalage iconiques n'utilisent pas des primitives géométriques ou des points de repère. Ces méthodes sont basées sur l'évaluation de la similarité des images au niveau d'intensité de chaque pixel/voxel.

La mesure classique qui évalue cette similarité est l'information mutuelle (équation (2)), qui doit être maximisée [73]. La formule de l'information mutuelle $MI(I, J)$ est :

$$\begin{aligned} MI(I, J) &= H(I) - H(I|J) \quad (2) \\ &= H(J) - H(J|I) \end{aligned}$$

Où $H(I)$ mesure l'information de l'image I , tandis que $H(I|J)$ mesure la quantité d'information contenue dans l'image I lorsque l'image J est connue. L'information mutuelle correspond donc à la quantité d'information que l'image J possède sur l'image I , ou inversement.

Il existe notamment d'autres critères mathématiques permettant de mesurer la similarité comme la méthode des moindres carrés (SSD), la valeur absolue des différences, la corrélation, etc. [68]. Ces méthodes ont été élaborées pour valider des transformations de recalage élastiques et hyper élastiques [69].

Chacune des méthodes de recalage a ses avantages et ses inconvénients (Tableau 7). Les méthodes géométriques sont plus rapides après l'extraction des primitives, mais l'extraction des primitives est souvent manuelle ou semi-automatique, ce qui impose un prétraitement des données à recalculer. Tandis que les méthodes iconiques sont totalement automatiques. Cependant, cela peut prendre un temps de calcul important pour les images de grandes dimensions.

En raison de la grande variabilité des images utilisées pour chaque méthode, dans notre travail, il n'est pas évident de déterminer la méthode qui donne les résultats les plus pertinents. Le travail intéressant est de minimiser les déformations dues aux changements d'orientation et d'aplatissement du sein, sans modifier l'apparence des évolutions tumorales que l'on veut étudier [67].

Méthode de recalage	Géométrique	Iconique
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Rapidité d'exécution • Primitives informatives 	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptée au recalage multimodal • Pas de prétraitement demandé • Automatique
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Sélection Manuelle/semi-automatique des primitives • Prétraitement nécessaire (segmentation) 	<ul style="list-style-type: none"> • Primitives moins informatives • Exécution lente

Tableau 7 : avantages et inconvénients des méthodes de recalage géométrique et iconique

1.5.9. Travaux de la littérature utilisant le recalage

Le recalage d'image a été largement exploité en imagerie médicale. Cependant, peu de recherches au niveau de l'imagerie mammaire l'ont utilisé. Nous concentrons notre étude sur les applications destinées aux images médicales mammaires.

Dans ce cadre, Eiben B. et al. [165] ont proposé une méthode de recalage des volumes IRM acquis sur le ventre et sur le dos dont l'objectif est de guider la chirurgie. Cette méthode utilise une transformation affine et non-linéaire basée sur la maximisation de l'information mutuelle entre les deux volumes. Les résultats trouvés ont été validés via l'utilisation de points de repères (*Landmarks*).

D. Rueckert et al. [166] présentent une approche de recalage non-rigide des séquences de contraste d'IRM mammaire. Cette approche utilise l'information mutuelle normalisée pour mesurer la similarité entre deux volumes de contraste. Un modèle de transformation hiérarchique du mouvement du sein a été développé : le mouvement global du sein est modélisé à l'aide de modèles de transformation affine, tandis que le mouvement local du sein est modélisé à l'aide de modèles de déformation de forme libre basés sur les *B-Spline* [193]. Les auteurs ont comparé les résultats de l'algorithme de recalage non-rigide proposé à ceux obtenus en utilisant des techniques de recalage rigides manuelles. Leurs résultats indiquent clairement que l'algorithme de recalage non-rigide est meilleur en termes de récupération du mouvement et la déformation du sein que les algorithmes de recalage rigides.

Angela W. C. et al. [167] ont démontré que l'utilisation d'un modèle par éléments finis fournit un alignement nettement plus précis par rapport aux méthodes de déformation de forme libre comme

B-Spline, pour prédire la déformation du sein de la position couchée sur le ventre à la position couchée sur le dos. Afin d'évaluer la performance de leur méthode, ils ont proposé d'utiliser plusieurs métriques [168] dont :

- le calcul de l'erreur de recalage cible ;
- l'identification des centres de gravité des inclusions entre les images d'entrées ;
- le calcul du pourcentage de chevauchement des volumes (coefficient de Dice).

1.5.10. Etude comparative entre les méthodes de Recalage

Le Tableau 8 permet de donner une étude comparative entre les méthodes de recalage possibles. Ce tableau nous permettra de choisir la méthode la plus adaptée aux objectifs de notre travail qui consiste à aligner les volumes tumoraux sans avoir passé par une segmentation préalable. Ce recalage doit notamment respecter une certaine rapidité d'exécution pour aider au maximum les radiologues à réaliser la prédiction de la réponse sans perdre beaucoup de temps.

D'après cette comparaison, la méthode affine volumique permet d'assurer le maximum de besoin technique de notre travail. En effet, c'est une méthode iconique basée à la fois sur la forme de la tumeur et ses intensités. Ce qui permettra d'utiliser des volumes tumoraux sans avoir segmenté à l'avance la région tumorale.

Méthodes	Recalage rigide volumique	Recalage affine volumique	Recalage non-rigide volumique	Recalage affine slice par slice	Recalage non-rigide slice par slice
Avantages					
Respect de manque d'alignement	✓	✓	✓		
Rapidité d'exécution	✓	✓		✓	✓
Adapté aux images de contraste	✓	✓	✓	✓	✓
Sans segmentation préalable		✓			
Comparaison voxel par voxel		✓			

Tableau 8 : étude comparative entre les différentes méthodes de recalage existantes

2. Approches d'apprentissage automatique et profond en imagerie médicale

Cette deuxième partie de ce chapitre présente le concept de l'apprentissage automatique et profond avec les réseaux de neurones (Deep Learning). Nous présentons en parallèle les possibles applications via des exemples d'état de l'art liés à la problématique de la thèse.

2.1. Intelligence artificielle, apprentissage automatique et profond

L'Intelligence Artificielle (IA) est un domaine de recherche très actif qui a comme objectif de reproduire les capacités d'un être humain par l'utilisation des algorithmes informatiques. Plus particulièrement, l'objectif de l'IA est de produire les capacités à résoudre des problèmes qui demandent une certaine intelligence. Dans la pratique, l'IA peut être appliquée pour une reconnaissance d'un objet dans une vidéo, permettre à un robot de naviguer de façon autonome dans un environnement, ou proposer un diagnostic médical basé sur une liste d'informations d'une patiente, etc.

L'apprentissage automatique ou bien le Machine Learning (ML) est un sous-domaine de l'IA qui vise en particulier les capacités d'apprentissage. L'objectif des méthodes de ML est de reproduire un comportement en concevant un système général capable d'apprendre à partir d'un certain nombre d'exemples ou d'évènements.

L'apprentissage profond ou Deep Learning est un sous-domaine de ML qui englobe les méthodes d'apprentissage automatique utilisant des réseaux de neurones à plusieurs couches (profond). Cette partie est expliquée plus loin dans ce chapitre (2.2). La Figure 28 résume la relation chronologique entre AI, ML et Deep Learning. En utilisant le Deep Learning, il est possible d'appliquer une classification supervisée ou non-supervisée. Nous expliquons dans la suite la différence entre ces deux classifications réalisées grâce au Deep Learning. Nous citons également les travaux de la littérature qui y sont liés.

2.1.1. Classification supervisée par les réseaux de neurones

La classification supervisée consiste à faire une correspondance entre une donnée d'entrée X et un ensemble de descripteurs y (labels) connus à l'avance (annoté). Par exemple, une image qui contient une tumeur doit être associée à une information qui indique l'existence de cette tumeur.

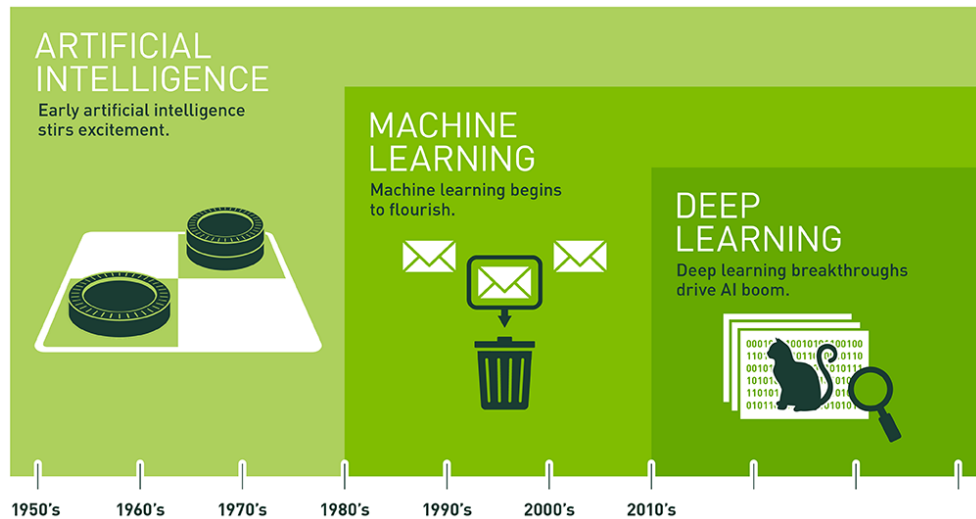


Figure 28 : relations entre AI, ML et Deep Learning ¹⁴

Comme la Figure 29 le montre, les données (images) sont envoyées comme entrée, et grâce à la classification basée sur un apprentissage automatique (capable d'effectuer un apprentissage selon les données déjà vues), une sortie est donnée sous forme d'une information de classification.

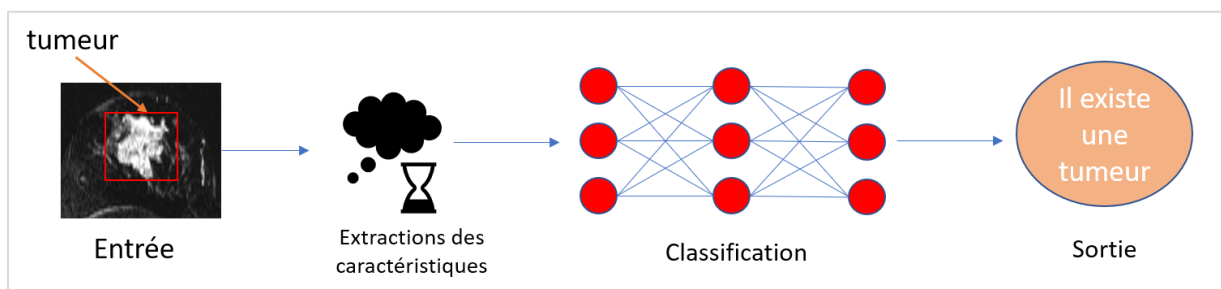


Figure 29 : principe d'apprentissage automatique

2.1.2. Fonctions d'évaluation de taux d'erreur

Une fonction d'erreur sert à pénaliser le classifieur en cas d'une fausse prédiction. Pour avoir un classifieur performant, il faut que les pénalités reçues soient minimales. En pratique, l'apprentissage est basé sur le calcul d'erreur entre la sortie qu'on souhaite et la sortie prédite par le classifieur. En minimisant le taux d'erreur durant les étapes d'apprentissage, il est possible d'ajuster le comportement du classifieur en améliorant un paramètre appelé le poids (W) qui détermine la prédiction du modèle. Durant tout le cycle d'apprentissage, on cherche à trouver les meilleures valeurs des poids W permettant de minimiser le taux d'erreur.

¹⁴ [Nvidia](#)

Pour minimiser la fonction d'erreur ou la fonction de perte d'un modèle d'apprentissage automatique, plusieurs techniques sont utilisées. Parmi ces techniques, la descente du gradient stochastique (SGD) qui est souvent utilisée dans les travaux d'état de l'art [93]. C'est une technique d'optimisation itérative qui minimise la fonction d'erreur utilisée afin d'ajuster le classifieur pour avoir les bonnes prédictions. L'algorithme SGD peut se présenter comme suit :

- *Initialiser les poids W*
- *Choisir le pas d'apprentissage p (à détailler dans la suite du chapitre)*
- *Répéter*
 - Prendre aléatoirement une partie de données x*
 - Prédire $\rightarrow y = \text{model}(x, W)$*
 - Mettre à jour la valeur de W . $\rightarrow (W = W + p \nabla W)$*
- *Jusqu'à obtention du minimum approximatif.*

2.2. Apprentissage profond

Le réseau de neurones est une forme particulière d'apprentissage automatique qui s'inspire du principe neuronal des humains. Comme illustré à la Figure 30, un neurone biologique peut produire et conduire un influx nerveux, alors que le neurone artificiel utilise les fonctions de transfert pour reproduire ce comportement biologique. Dans la vie humaine, les informations proviennent des cinq sens pour passer dans des neurones. Chaque neurone effectue un traitement particulier et transmet l'information au neurone suivant. De même, un réseau de neurones peut être constitué de plusieurs couches neuronales.

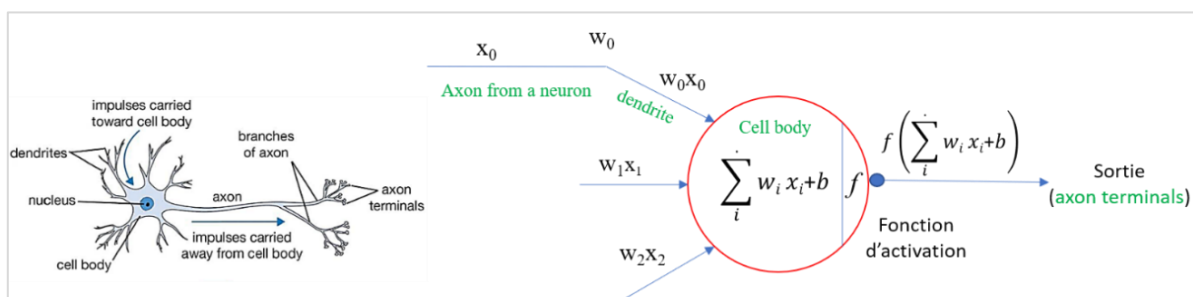


Figure 30 : comparaison entre un neurone humain (gauche)¹⁵ et le modèle mathématique d'un neurone artificiel (droit).

¹⁵ [biological vs. artificial neurons](#)

Ces couches peuvent être regroupées en trois catégories :

- couche d'entrée (*Input layer*) ;
- couche (s) cachée (s) (*Hidden layers*) ;
- couche de sortie (*Output layer*).

La couche d'entrée doit être formée des neurones correspondants aux dimensions des données d'entrée, comme une image d'une dimension 256x256 par exemple. La couche de sortie doit présenter les classes qu'on souhaite prédire. Les couches intermédiaires (couches cachées) permettent d'extraire le maximum des caractéristiques qui permettent d'avoir des résultats à la couche finale (Figure 31). Chaque réseau de neurones peut être mesuré par le nombre de couches et le nombre de connexions entre les nœuds et les neurones.

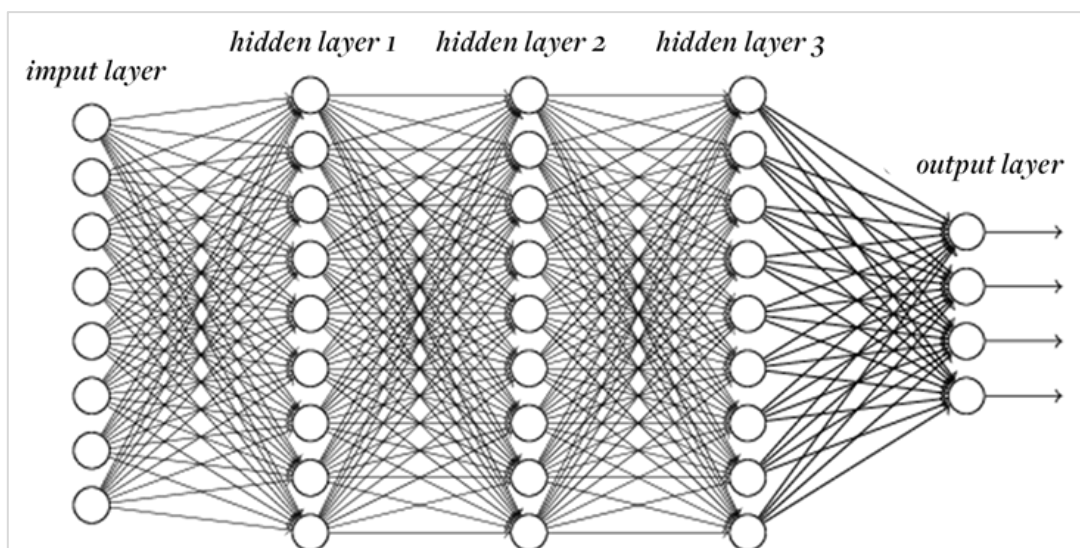


Figure 31 : exemple d'un réseau de neurones profond avec 3 couches cachées, complètement connectées et qui donne une sortie parmi 4 classes [112]

Donc, l'idée de l'apprentissage profond se base sur l'augmentation des couches cachées du réseau, d'où le terme profond. Cela permet d'avoir un niveau d'abstraction plus élevé.

2.2.1. Historique des réseaux de neurones profonds

Nous pouvons résumer l'historique des réseaux de neurones comme suit :

- vers la fin des années 1950, le réseau de neurones est apparu sous le nom de perceptrons multicouches "*multilayer perceptrons*". Warren McCulloch et Walter Pitts [94,95] ont prouvé que l'on pouvait approximer n'importe quelle fonction logique avec des perceptrons multicouches. Ce type de réseau est formé de plusieurs couches permettant de circuler une information à partir d'une couche d'entrée vers la couche de sortie. Par conséquent, il s'agit d'un réseau à propagation directe (*feedforward*).

Chaque couche est constituée d'un ensemble de neurones connectés aux neurones suivants d'une manière complète.

- entre 1958 et 1969 et avec l'apparition des premières machines, les recherches sur les perceptrons multicouches ont progressé. Cependant, ces perceptrons ne permettaient de faire que des classifications binaires.
- en 1980, David E. Rumhart et al. [96,97], ont proposé l'algorithme de rétropropagation.
- en 1998, le premier réseau de neurones convolutif (*LeNet*) est apparu avec Yann Le Cun et al. [96,97], Ce réseau de neurones a permis d'effectuer la reconnaissance des caractères.

2.2.2. Réseau de neurones convolutif profond

Le réseau de neurones convolutif (*CNN* ou *ConvNet*) [104] est une forme particulière des réseaux de neurones multicouches. CNN est largement appliquée dans le domaine de la vision par ordinateur. Autrement dit, un réseau CNN peut être appliqué à tout problèmes ayant en entrée une image ou une matrice. Le terme "convolution" vient de l'opération de convolution des matrices utilisées en traitement d'images. Deux types de couches ont été ajoutées au réseau CNN : la couche de convolution (*convolutional layer*) et la couche de regroupement (pool layer). Ces deux couches sont détaillées dans ce qui suit.

2.2.2.1. Couche de convolution

Comme son nom l'indique, la couche de convolution permet d'effectuer un produit de convolution au lieu d'un produit scalaire entre les valeurs internes et les poids de chaque neurone. Ce produit de convolution permet d'extraire des caractéristiques spécifiques de l'image traitée. On applique une succession de filtres de convolution dans un réseau CNN pour extraire les caractéristiques (*Features*) nécessaires à partir d'une image d'entrée. L'équation (3) permet de calculer la somme des produits de convolution.

$$S = \sum_{k=0}^{M'} \sum_{l=1}^{N'} \sum_{i=1}^R \sum_{j=1}^C I_{(i+k),(j+l)} F_{(R+i-1),(C-j+1)} \quad (3)$$

où :

- I : Matrice de l'image d'entrée ;
- S : Produit de convolution résultant (*Feature Map*) ;

- F : Matrice du filtre de convolution à appliquer sur l'image I ;
- R : Nombre de lignes de la matrice filtre ;
- C : nombre de colonnes de la matrice filtre ;
- $M' = \frac{M-R}{P} + 1$, où M est le nombre de lignes de la matrice d'image et P le nombre de pas du filtre suivant la ligne et colonne ;
- $N' = \frac{N-R}{P} + 1$, où N est le nombre de colonnes de la matrice d'image.

Le nombre de filtres de convolution peut varier en fonction des applications cherchées (contour d'image, flouter une image, etc...).

2.2.2.2. Couche de regroupement (pool layer)

La couche 'pooling' ou la couche de mise en commun présente un sous-échantillonnage non-linéaire permettant de réduire la dimension spatiale d'une entité passée au réseau CNN. Par conséquent, la couche "pooling" prend en entrée le résultat du produit de convolution et donne en sortie une simplification de ce produit. Par exemple, la fonction de regroupement 'Max-pooling' permet de donner en sortie le maximum de cette région (Figure 32).

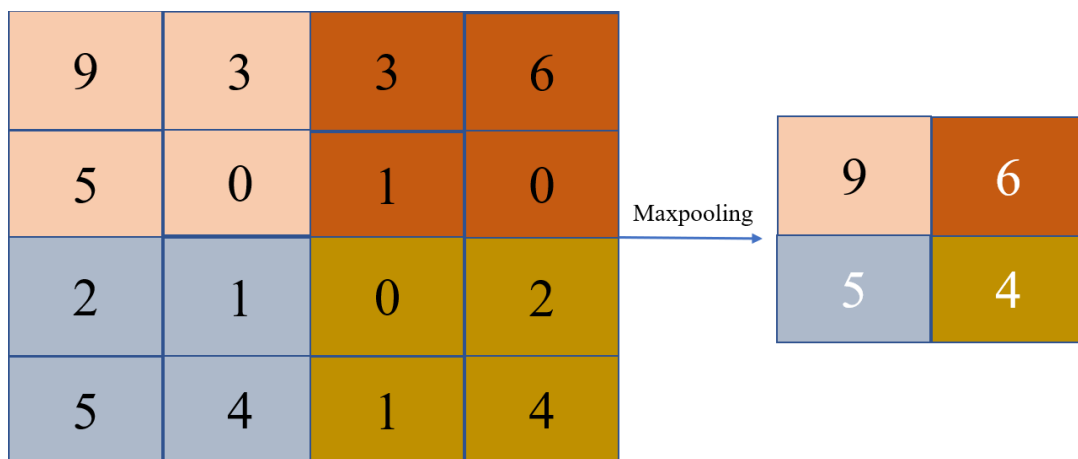


Figure 32 : opération de regroupement "Max-Pooling" (taille de filtre 2x2)

2.2.2.3. Fonctions d'activations

La fonction d'activation est une fonction mathématique qui peut être appliquée à la sortie de chaque neurone, d'une couche ou d'un réseau de neurones. Cette fonction permet d'activer ou pas le passage d'information en fonction d'un seuil. Concrètement, la fonction d'activation a pour rôle de décider si on active ou non une réponse donnée par un neurone. En effet, mathématiquement,

un neurone va simplement appliquer une opération entre les entrées et les poids, mais cette information pourrait ne pas être utile. Donc, le rôle d'une fonction d'activation est de produire que les informations utiles issues d'un réseau de neurones en respectant un seuil d'activation. Il existe plusieurs seuils de fonction d'activation. Nous détaillons dans ce qui suit les principales fonctions utilisées dans la littérature.

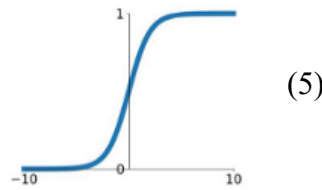
- **Fonction linéaire** : cette fonction peut être utilisée en couche de sortie pour une régression. Cette fonction permet de produire des unités de sortie identiques aux entrées. L'intervalle de sortie est $(-\infty; +\infty)$. L'équation d'une fonction linéaire peut s'exprimer simplement selon l'équation (4).

$$\sigma(x) = x \quad (4)$$

- **Fonction Sigmoid** : c'est une des fonctions les plus populaires. Cette fonction (5) permet d'avoir un intervalle de sortie entre 0 et 1.

Sigmoid

$$\sigma(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$$

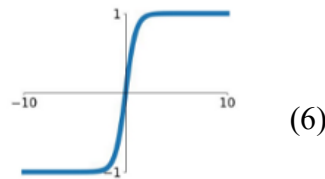


(5)

- **Fonction tanh** : cette fonction est souvent utilisée pour des réseaux de neurones récurrents comme LSTM pour des données acquises dans le temps. Cette fonction (6) permet d'avoir un intervalle de sortie entre -1 et 1.

tanh

$$\tanh(x)$$

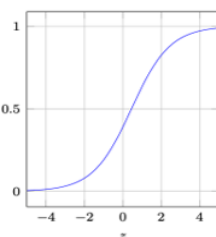


(6)

- **Fonction Softmax** : Softmax est utilisée pour les problématiques de classification à classes multiples. Cette fonction (7) permet d'avoir un intervalle de sortie entre $-\infty$ et $+\infty$.

Softmax

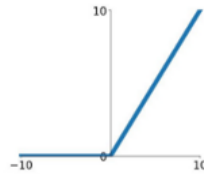
$$\sigma(\vec{z})_i = \frac{e^{z_i}}{\sum_{j=1}^K e^{z_j}}$$



(7)

- **Fonction ReLU (Rectified linear Unit)** : cette fonction reproduit exactement toutes les valeurs positives d'entrées et attribuent simplement 0 aux valeurs négatives. Habituellement utilisée pour les réseaux de neurones convolutifs, cette fonction (8) permet d'avoir un intervalle de sortie entre 0 et $+\infty$.

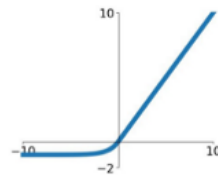
$$\text{ReLU} \\ \max(0, x)$$



(8)

- **Fonction ELU (Exponential Linear Unit)** : c'est une autre dérivée de la fonction ReLU. Celle-ci permet d'avoir des valeurs moyenne proche de 0, ce qui va avoir comme résultat d'améliorer la rapidité d'entraînements. Elle utilise l'exponentielle pour la partie négative. Cette fonction (9) permet d'avoir un intervalle de sortie entre $-\infty$ et $+\infty$.

$$\text{ELU} \\ \begin{cases} x & x \geq 0 \\ \alpha(e^x - 1) & x < 0 \end{cases}$$



(9)

2.2.2.4. Paramètres utilisés pour l'apprentissage profond

Pour lancer un processus d'apprentissage, plusieurs paramètres doivent être sélectionnés et adaptés. Les paramètres les plus utilisés sont :

- le nombre d'époques (**epoch**) : en Deep Learning, ce nombre est un paramètre qui est défini avant de lancer l'apprentissage d'un modèle. Une époque se produit lorsque l'ensemble de données d'apprentissage est transmis complètement une seule fois à travers le réseau de neurones. Autrement dit, l'époque correspond à un seul cycle d'apprentissage complet.
- la taille de lot (**batch size**) : la taille du lot présente le nombre de données qui seront propagés sur le réseau. En pratique, nous ne pouvons pas transmettre l'ensemble du jeu de données dans le réseau en une fois. Donc, nous divisons la base de données en nombre de lots. Par exemple, supposons que nous avons 1050 échantillons d'apprentissage et que la taille du lot est égale à 100. L'algorithme extrait les 100 premiers échantillons (du premier au 100^{ème}) de l'ensemble de données d'apprentissage

et forme le réseau. Ensuite, il prend les 100 données suivantes (du 101 au 200) et entraîne à nouveau le réseau. Nous pouvons continuer à faire cette procédure jusqu'à ce que nous ayons propagé à travers tous les échantillons du réseau. Un problème survient généralement avec le dernier ensemble d'échantillons. Dans notre exemple, nous avons utilisé 1050 qui n'est pas divisible par 100. La solution la plus simple consiste simplement à faire passer au réseau les 50 derniers échantillons.

- le taux d'apprentissage (**Learning rate - lr**) est un paramètre qui contrôle à quel point nous ajustons les poids de notre réseau en fonction d'un algorithme comme **SGD**. Plus la valeur est basse, la convergence vers le minimum est lente. Bien que cela puisse être une bonne idée pour nous assurer de ne pas rater un minimum local, cela pourrait également signifier que la convergence prendra beaucoup de temps. Le taux d'apprentissage est généralement fixé naïvement de manière aléatoire par l'utilisateur. Au mieux, l'utilisateur s'appuierait sur des expériences passées pour se faire une idée du meilleur rapport qualité-temps à utiliser pour définir les taux d'apprentissage.
- le taux d'apprentissage amélioré/décroissant (**Learning rate decay**) : l'utilisateur a le choix d'utiliser ce paramètre ou pas. Ce paramètre est utilisé lorsque nous voulons changer la valeur du taux d'apprentissage (lr) au fur et à mesure de l'apprentissage. Comme la définition du taux d'apprentissage le mentionne, si nous choisissons une valeur très faible de lr on risque de perdre énormément du temps avant que le modèle converge, et si nous choisissons une valeur élevée on risque de dépasser la valeur minimale de l'erreur. L'idée est donc de choisir une valeur élevée de lr au début de l'apprentissage et la réduire par la suite en utilisant un paramètre *Learning rate decay* qui va prendre la valeur de décroissance de lr .
- descente stochastique de gradient (**Stochastic Gradient Descent SGD**) : une technique d'optimisation. Elle est utilisée pour mettre à jour les paramètres d'un modèle (les poids) durant un processus d'apprentissage. La plupart des techniques d'optimisation (y compris SGD) sont utilisées de manière itérative, c'est-à-dire, la première exécution ajuste un peu les paramètres, et les exécutions consécutives continuent d'ajuster les paramètres tout en améliorant le résultat de la précision et en minimisant l'erreur entre les valeurs prédites et les valeurs réelles.
- SGD avec la mise à jour **Momentum** : l'utilisateur a le choix d'utiliser un paramètre appelée Momentum (formule mathématique : équation 21 -chapitre V). Avec la mise à

jour de Momentum, le vecteur de paramètre augmentera la vitesse dans n'importe quelle direction ayant un gradient cohérent. Cela conduit à une convergence plus rapide.

Au moment de la définition du modèle, un certain nombre de paramètres doivent être définis. Parmi les paramètres les plus intéressants nous trouvons :

- **fonction d'activation (Activation Function)** : La fonction d'activation est une caractéristique importante des réseaux de neurones. Cette fonction décide si un neurone doit être activé ou non. Autrement dit, elle décide si l'information reçue par le neurone est pertinente ou doit être ignorée. Sans fonction d'activation, les poids et biais effectuent simplement une transformation linéaire. Une équation linéaire est simple à résoudre mais sa capacité à résoudre des problèmes complexes est limitée. Un réseau de neurones sans fonction d'activation est essentiellement un modèle de régression linéaire. La fonction d'activation effectue la transformation non-linéaire en entrée, ce qui permet d'apprendre et d'effectuer des tâches plus complexes. Parmi les fonctions d'activation les plus connues, la fonction Sigmoidale [107] expliquée dans la Figure 66. Nous trouvons également la fonction ReLU [105]. C'est la fonction d'activation la plus utilisée. Elle est définie comme selon la formule (10)

$$f(x) = \max(0, x) \quad (10)$$

Cette fonction retourne 0 lorsque la valeur d'entrée est négative et elle retourne la valeur d'entrée le cas contraire.

- **Dropout** : le terme « Dropout » désigne abandonnée. En Deep Learning, cette opération permet de désactiver la sortie d'un neurone et abandonner son résultat lorsque son résultat est inférieur à un seuil donné. L'objectif du Dropout est d'améliorer la qualité d'apprentissage et éviter des sur-apprentissages en ne gardant que les caractéristiques pertinentes.

2.2.3. Apprentissage par transfert (Transfer Learning)

La technique de Transfer Learning se base sur un réseau de neurones pré-entraîné en utilisant un ensemble de données d'une problématique particulière [100]. Ensuite, ce modèle sera utilisé sur un autre échantillon de données dont le résultat recherché pourrait être similaire. Il existe deux types d'apprentissage par transfert d'apprentissage :

- le premier type s'applique lorsqu'un réseau comme CNN est utilisé pour extraire les caractéristiques [101,102]. Ici, les vecteurs de caractéristiques sont extraits à partir des couches de modèle sans rien modifier à sa structure ni aux valeurs des poids (W).
- le deuxième type consiste à réinitialiser les valeurs de W à 0 ou selon d'autres méthodes de réinitialisation comme la méthode de Glorot [108]. Donc la structure du modèle pré-entraînée sera adaptée pour la nouvelle tâche.

Par conséquent, la méthode de Transfert Learning permet de réaliser l'une des tâches suivantes :

- réutiliser un modèle pré-entraîné avec un échantillon de données important comme ImageNet¹⁶ (plus de 14 millions d'images avec 1000 classes) sur une base de données contenant peu d'images ;
- remplacer la dernière couche de CNN pour l'adapter à la situation d'un nouveau problème ;
- prendre le même modèle et le réentraîner sur un nouveau jeu de données.

Le transfert d'apprentissage est largement utilisé dans le domaine médical car les données sont dans la plupart des cas insuffisantes pour réaliser un apprentissage performant. Dans l'état de l'art, Antony et al. [87] ont obtenu une précision de 57.6% en appliquant le transfert d'apprentissage d'AlexNet [88] pour classifier les grades de l'entorse du genou. D'un autre côté, Kim et al. [89] ont obtenu une précision de 70.5% pour la classification cytopathologie.

2.2.4. Réseau de neurones récurrent (RNN)

Le réseau de neurones récurrent (RNN) est un réseau basé sur la mémoire où les données d'informations sont acquises dans le temps. En pratique, il existe certaines problématiques où l'ordre des événements joue un rôle important. Par conséquent, ce type de réseau sera pratique pour traiter le problème des données séquentielles. Une simple présentation de RNN peut se construire en connectant une sortie d'une couche de réseau à sa propre entrée, pour avoir une prédiction de l'étape courante. L'équation (11) explique la base de fonctionnement de RNN.

$$y_t = f_w(x_t, y_{t-1}) \quad (11)$$

Avec :

- x_t , entrée à une instant t ;
- y_t , sortie à l'instant t ;

¹⁶ [ImageNet](#)

- y_{t-1} , sortie prédite pour l'instant $t-1$;
- W , poids ;
- f , fonction d'activation dans un réseau de neurones connectés (tanh, sigmoïde, relu, elu...).

2.2.5. Sortie des réseaux neuronaux convolutifs

Les réseaux de neurones convolutifs permettant d'effectuer une classification ont un nombre de sorties égale au nombre de classes qu'on souhaite prédire. Par conséquent, Chaque neurone de sortie représente une prédiction spécifique. Par exemple, le premier neurone représente la prédiction « c'est une tumeur bénigne », le deuxième « c'est une tumeur maligne », etc. Cependant, la conclusion d'un réseau CNN dépend de quel neurone de sortie a la plus grande probabilité. Les auteurs de l'article [218] discutent de la confiance que l'on peut accorder à un réseau, et que cette confiance n'est pas forcément corrélée avec les probabilités obtenues pour chaque classe. En effet, les auteurs ont démontré que même si le taux d'erreur de la classification est réduit, le taux de probabilité et le manque de calibrage peuvent avoir des mauvais résultats. Pour étudier le niveau de la performance d'un réseau CNN, il est donc important de contrôler les valeurs de probabilités obtenues pour chaque classe à la sortie.

2.3. Applications d'apprentissage profond en imagerie médicale

Les chercheurs en imagerie médicale ont développé plusieurs systèmes permettant d'automatiser les tâches et les traitements d'images médicales. Comme mentionné dans la première partie de ce chapitre, cela est réalisé en utilisant des opérations basiques de traitement d'images. Après l'avènement massif des recherches utilisant l'apprentissage automatique et profond, les chercheurs étaient capables de faire des classifications et segmentations automatiques basées sur des modèles d'apprentissage profond. En utilisant ce type de modèles, l'extraction des caractéristiques est réalisée d'une manière complètement automatique. Dans la suite de ce chapitre, on présentera quelques travaux de l'état de l'art des applications d'apprentissage profond au niveau médical et plus précisément au niveau du traitement d'imagerie du sein pour résoudre les problèmes de segmentation et de classification des tumeurs.

2.3.1. Concepts et travaux de la littérature liée à la segmentation par apprentissage profond

Comme expliqué précédemment, la segmentation est une phase primordiale en traitement d'images médicales. Dans le domaine du cancer du sein, l'étape de la segmentation joue également un rôle important pour la suite des analyses. Pratiquement, si la tumeur n'est pas bien segmentée, les résultats des étapes suivantes ne seront pas fiables. D'après les travaux réalisés dans la littérature, les méthodes de segmentation les plus performantes sont basées sur un apprentissage supervisé

[124]. Les architectures destinées à la segmentation se composent souvent de deux étapes principales : la première contient une suite de convolutions suivies par des fonctions d'activations, et la deuxième contient des opérations inverses (déconvolutions). Cette architecture est appelée *Encoder-Decoder* ou auto-encodeur. Dans la phase d'encodage (convolutions), les caractéristiques les plus importantes de la structure de l'image sont extraites (les contours, la forme, etc.). Après chaque convolution, la taille de l'image est échantillonnée (réduite). Les attributs extraits sont ensuite utilisés dans la phase de décodage (déconvolutions) pour produire une segmentation en revenant à la taille initiale de l'image d'entrée. La Figure 33 résume le principe d'auto-encodeur.

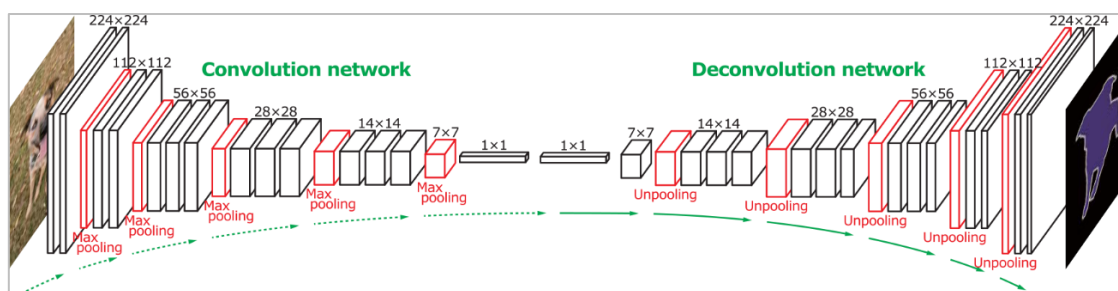


Figure 33 : principe d'auto-encodeur utilisé pour la segmentation [116]

La segmentation sémantique consiste à comprendre une image au niveau de chacun de ces pixels. C'est-à-dire, cette segmentation aura comme but d'affecter à chaque pixel de l'image une catégorie distincte. Par exemple, une caméra de surveillance doit identifier des personnes, des objets suspects, etc. La Figure 34 présente une illustration d'une segmentation sémantique. Dans cet exemple, en plus de l'identification de chaque noyau sur l'image pathologique, la segmentation sémantique permet également de définir les contours et la classe de chaque noyau segmenté [169].

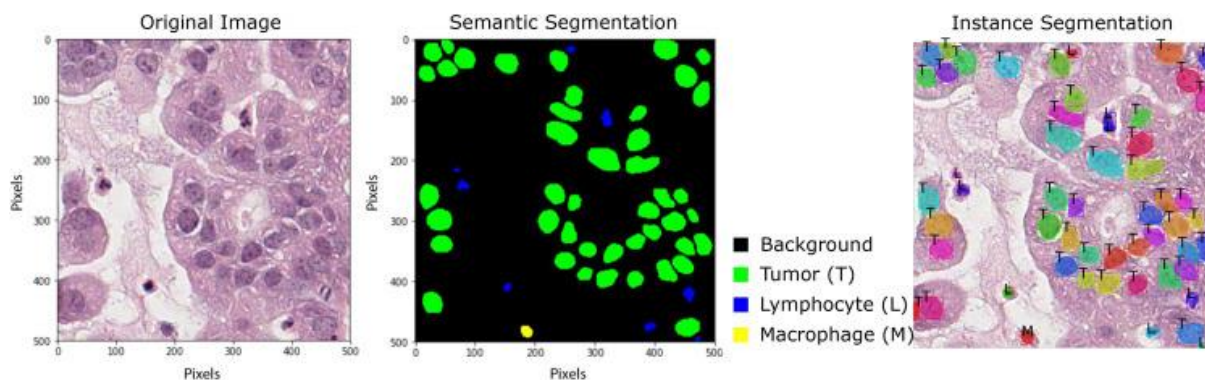


Figure 34 : segmentation sémantique d'une image pathologique des poumons [169].

Dans l'état de l'art lié à la segmentation sémantique par les méthodes de Deep Learning, les approches les plus connues sont *SegNet* [119] et *U-Net* [85].

SegNet [119] se base sur le principe d'auto *Encoder-Decoder*. Dans la partie *Encoder*, l'architecture *SegNet* permet d'extraire les caractéristiques nécessaires et stocke les paramètres les

plus importants dans une matrice. Cette matrice est utilisée dans la partie *Decoder* pour avoir des informations sémantiques lors des opérations (*Up-Pooling*) (Figure 33).

U-Net [85] est l'une des architectures CNN les plus performantes qui ont permis de segmenter des images biomédicales. Son architecture est constituée d'une succession de couches de convolution avec des filtres de différentes tailles, suivie d'une succession de "déconvolution" (up-conv) qui permettent de récupérer la même taille que l'image d'entrée. Donc, en passant une image dans le réseau U-Net on aura comme sortie l'image segmentée. Pour les images tridimensionnelles, il existe une extension V-Net [86] basée sur U-Net.

Dans la littérature, plusieurs chercheurs ont utilisé les méthodes d'apprentissage automatique profond pour la segmentation des différentes tumeurs.

Dans ce cadre, Piantadosi G. et al. [170] ont appliqué un réseau neuronal convolutif modifié convenablement pour automatiser entièrement la tâche de segmentation des tissus mammaires qui sont difficilement visibles dans les données d'IRM 3D. L'approche proposée a été validée sur 42 sujets de DCE-IRM. La précision de segmentation médiane était de 95,90%. Cependant, le taux d'erreur obtenu par cette étude reste important ($\pm 0,74$).

Dans une autre étude, Marrone S. et al. [171] ont proposé d'étudier une méthode basée sur l'apprentissage profond pour segmenter les tumeurs du sein dans des images IRM de contraste (DCE-MRI). Ils ont utilisé un ensemble de données de 1246 images IRM du sein en comparant la segmentation aux annotations manuelles des radiologues. Les résultats expérimentaux ont montré que les méthodes basées sur le D.L. présentent des performances prometteuses avec un meilleur coefficient de DICE de $0,92 \pm 0,02$.

Zhang J. et al. [172] ont proposé de segmenter la glande mammaire à l'aide de l'architecture U-Net testée sur des ensembles de données de validation indépendants. Dans cette étude, les auteurs ont exploité les données de 286 patientes atteintes d'un cancer du sein. Pour obtenir leur modèle de segmentation, ils ont utilisé la validation croisée (cross-validation). Une précision moyenne de 0.83 ± 0.06 a été obtenue.

2.3.2. Concepts et travaux de la littérature liés à la classification par apprentissage profond

La classification des tumeurs sur des images IRM peut s'effectuer en entraînant un réseau de neurones convolutif (CNN) qui prend comme entrées les volumes d'exams effectués à un moment défini (avant le début du traitement ou après).

Au niveau des applications de classification de la réponse intra-tumorale du cancer du sein basé sur des images IRM, nous trouvons peu de recherches utilisant des méthodes d'apprentissage profond. Dans ce contexte, Benjamin et al. [90] ont proposé d'évaluer les performances des descripteurs d'images extraits à l'aide de cinq couches de CNN en utilisant différentes acquisitions de contraste DCE-MRI sur 561 images extraites de 64 patientes. Chaque patiente est classée comme répondante ou non-répondante en fonction de sa survie ou pas. Dans ce travail, ces chercheurs utilisent la région d'intérêt (ROI) d'un seul examen IRM acquis après la chimiothérapie avec trois prises de contrastes différentes (t_0 , t_1 et t_2). Ils ont utilisé un classifieur classique basé sur l'analyse discriminante linéaire (LDA) [115] pour classifier les patientes répondantes et non-répondantes. La précision obtenue par ce travail est de 86%.

Dernièrement, Ravichandran et al. [91] ont utilisé six couches CNN en prenant en entrée uniquement les séquences initiales (*Baseline*) de DCE-MRI pour classifier les patientes qui sont sensibles et non sensibles à la chimiothérapie. Dans ce travail, les auteurs ont utilisé 166 patientes avec un cancer du sein. La valeur de précision atteinte dans ce travail est de 85%.

2.3.3. Localisation d'une anomalie par apprentissage profond

Une troisième application basée sur le Deep Learning s'agit de localiser un objet ou une région d'intérêt (organe, tumeur) dans une image d'entrée. La localisation doit chercher des informations plus précises comme l'intensité et la forme d'une tumeur. Techniquement, il s'agit d'entourer l'objet cherché par un cercle ou un carré. Pour entraîner un modèle permettant de faire la localisation, il faut avoir une base de données avec les images et les coordonnées qui déterminent l'objet recherché (Figure 35). Parmi les architectures CNN de détection et localisation d'objets les plus performantes actuellement, nous trouvons l'architecture YOLO (You Only Look Once) [92] basée sur un réseau de neurones récurrents et entraîné sur plus de 9000 classes.

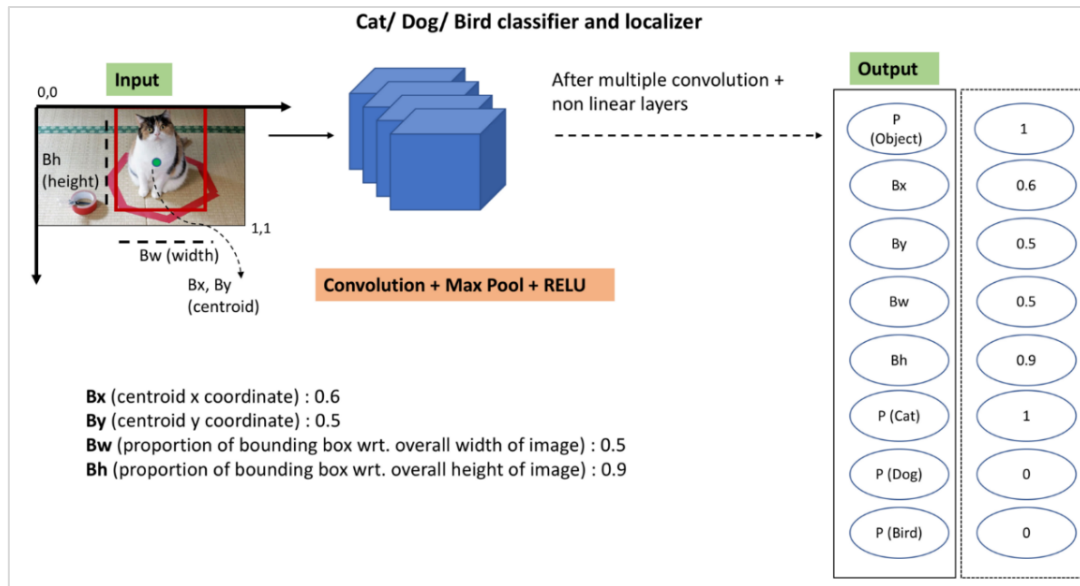


Figure 35: entrée et sortie d'un réseau de neurones profond pour les problèmes de localisation d'objets [113]

Au niveau des travaux de la littérature, en 2018, au niveau du cancer du sein, Al-Masni et al. [114] ont proposé un système qui se base sur quatre étapes principales : le prétraitement des mammographies, l'extraction des caractéristiques à l'aide des réseaux CNN, la détection de masse et enfin la classification de masse à l'aide de réseaux de l'architecture YOLO (Figure 36). Dans cette étude, les chercheurs ont utilisé 600 mammographies. Les résultats de ce travail montrent que le système proposé détecte l'emplacement de la masse avec une précision globale de 99,7%. Le système distingue également les lésions bénignes des lésions malignes avec une précision globale de 97%. Cependant, les recherches au niveau de l'IRM ont des précisions basses par rapport à la mammographie. Cela est expliqué par la non-disponibilité des données IRM.

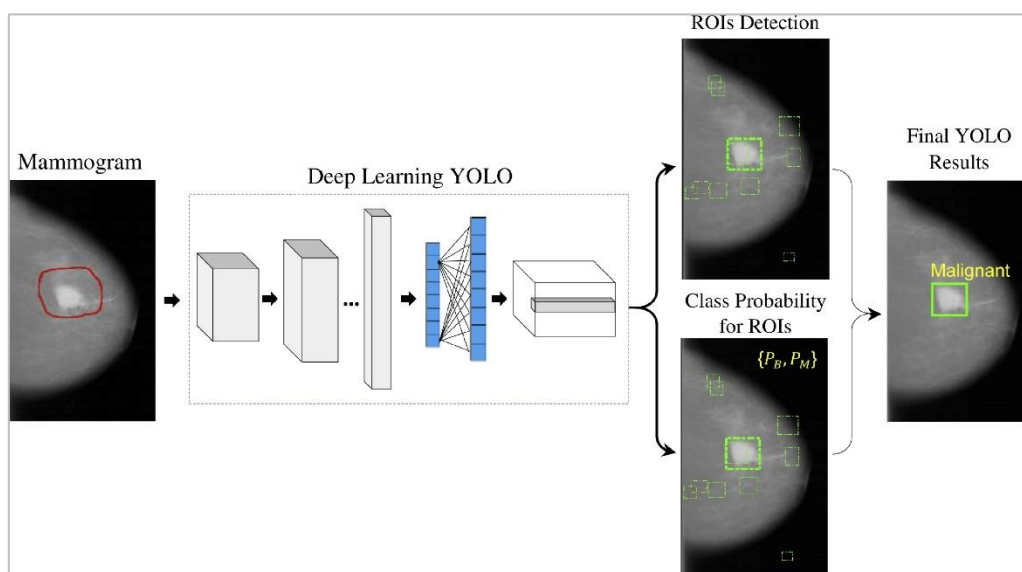


Figure 36 : système de localisation et d'identification du type d'une tumeur du sein [114]

3. Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, une étude concernant le prétraitement, la segmentation et la classification basée sur les approches classiques a été abordée en citant des exemples de la littérature qu'y sont liés. Une telle étude est indispensable pour notre travail de recherche afin de comprendre la chaîne de diagnostic assistée par ordinateur. Cela nous permettra par la suite de réaliser des choix appropriés pour la chaîne des traitements des images des tumeurs du sein. En se basant sur les avantages et les inconvénients de chaque méthode de segmentation, il est possible de choisir la méthode adéquate pour notre application. L'étude des différents descripteurs comme la texture nous prépare le terrain à une analyse plus détaillée qui va nous offrir une idée sur nos travaux de recherche. Ces différentes étapes sont des outils nécessaires pour réussir une segmentation performante pour les tumeurs du sein. Au niveau du recalage, le but de notre recherche n'est pas de rendre les images recalées identiques, mais d'étudier les différences significatives qui permettront d'avoir un suivi d'évolution de la tumeur du sein au niveau intra-tumorale. Le recalage que nous devons appliquer sur les données ne doit pas modifier la taille de la tumeur ou ses informations d'intensité. Les méthodes à développer doivent être automatisées, robustes et efficaces. C'est pour cela, que dans la première partie de la thèse, nous avons effectué une série de traitements finalisés avec une étape de recalage affine et une comparaison voxel par voxel entre les examens avant et après la première chimiothérapie, pour les images de 40 patientes obtenues de l'Institut Jules Bordet à Bruxelles.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons présenté le concept des techniques d'apprentissage automatique et profond ainsi que les travaux de la littérature qui y sont liés. L'objectif de cette étude est d'utiliser ces techniques qui ont prouvé une grande robustesse dans la littérature. Les modèles obtenus vont servir à effectuer la segmentation automatique des tumeurs et la prédiction de la réponse tumorale du cancer du sein à la chimiothérapie. Aux chapitres V et VI de ce manuscrit, nous présentons nos contributions concernant l'adaptation, l'utilisation et la proposition des nouvelles méthodes de D.L. pour résoudre nos problématiques de recherche.

Chapitre IV : Implémentation de la méthode de la cartographie de la réponse paramétrique

Nous présentons dans ce chapitre notre première contribution basée sur des méthodes d'imagerie classique (segmentation, recalage et *Clustering*). Dans la première partie de ce chapitre, nous donnons une description complète sur les données IRM fournies par l'Institut de Jules Bordet à Bruxelles. Ensuite, nous détaillons l'algorithme implémenté de la cartographie de réponse paramétrique (PRM). Finalement, nous discutons et analysons les résultats obtenus, tout en les interprétant en tenant compte de l'avis d'un radiologue

Introduction

Dans la première partie de ce chapitre, nous présentons les détails des données utilisées dans notre recherche et qui proviennent de l'Institut Bordet. Ensuite, nous expliquons la sous-modalité d'IRM utilisée et comment la tumeur se caractérise sur les images. Dans la deuxième partie, l'implémentation de la méthode PRM adaptée sera détaillée. Cette méthode se base principalement sur une étape de prétraitement, un recalage et une segmentation volumétrique de la tumeur, qui permet de fournir la possibilité de réaliser une comparaison voxel par voxel. L'application d'une classification permet de donner le taux de la réponse positive (PRM+), réponse négative (PRM-) ainsi que le taux de la stabilité (PRM=) de la réponse tumorale après la première chimiothérapie. Finalement, les résultats expérimentaux et l'évaluation de la méthode proposée seront présentés dans la troisième partie de ce chapitre.

Le défi au niveau de cette partie du travail s'agit d'appliquer la méthode PRM à la problématique du cancer du sein. En effet, dans la littérature, cette dernière est souvent utilisée pour la problématique du cancer du cerveau où la comparaison voxel par voxel serait trivial, vu la rigidité de transformation entre deux examens IRM. Cependant, la nature molle des seins nécessite d'appliquer un recalage affine qui assure les transformations au niveau des volumes IRM acquises à des moments différents. Les images IRM sont connues par leurs variabilités spatiales. Par conséquent, le deuxième défi est de trouver le meilleur seuil, suite auquel la réponse à une seule chimiothérapie reste stable. D'après les recherches effectuées jusqu'au moment de la rédaction de ce manuscrit, aucune autre recherche n'a proposé une interprétation des résultats PRM au niveau visuel. Dans cette partie du travail, une analyse visuelle des cartographies PRM a été réalisée et expliquée à la fin de ce chapitre.

1. Données IRM

Comme déjà présenté dans le deuxième chapitre de ce document, l'IRM est une modalité d'imagerie utilisée pour le cancer du sein qui présente plusieurs avantages techniques et cliniques. L'IRM offre la possibilité d'analyser des informations morphologiques et fonctionnelles. C'est une technique d'imagerie qui a amélioré la qualité du diagnostic des tissus mous en général et du sein en particulier. Le principe de l'examen est tout à fait différent de celui de la mammographie et de l'échographie qui recherche simplement l'anomalie (selon la variation d'intensité). L'IRM permet également de visualiser les vaisseaux sanguins du sein sur plusieurs coupes d'images, et détecter le *néoangiogenèse*¹⁷, le responsable principal de la croissance des tumeurs malignes. Une tumeur,

¹⁷ Le mécanisme qui permet de créer de nouveaux vaisseaux sanguins pour nourrir les tumeurs cancéreuses et de participer à leur croissance.

même très petite, possède des petits vaisseaux anormaux, qui lui apportent du sang pour la ‘nourrir’. La haute sensibilité de l’IRM permet de détecter ces petits vaisseaux, qui ne sont pas visibles par les autres modalités comme la mammographie ou l’échographie.

1.1. Type de données

Les données fournies par l’Institut Bordet dont on dispose se présentent comme suit :

- données du type morphologiques (séquences T1 et T2)
- données du type fonctionnelles (séquences de contraste et de diffusion).

La taille de l’échantillon de données utilisées dans cette première partie du travail est de 40 patientes avec un diagnostic du cancer du sein confirmé à l’Institut *Jules Bordet*. Ces patientes sont âgées de 27 et 80 ans (Figure 37).

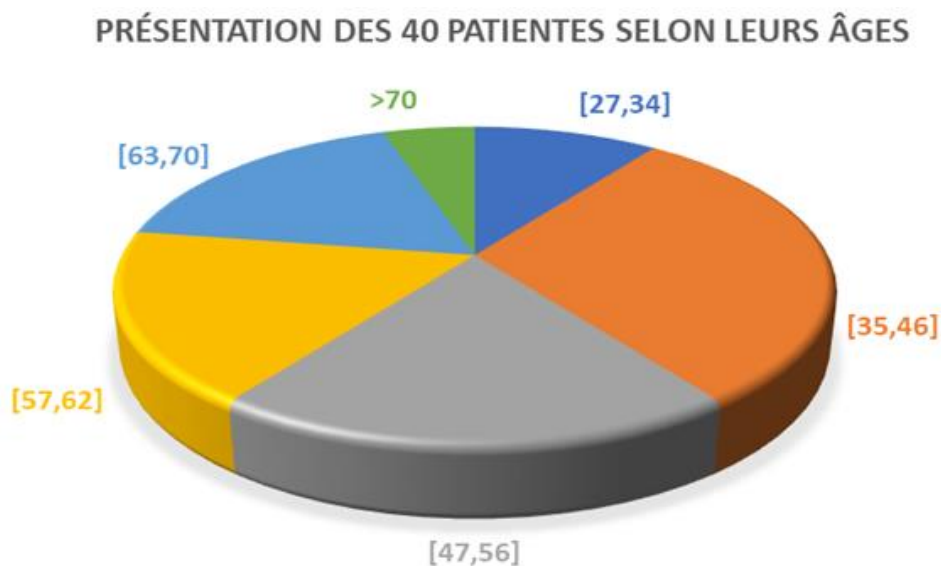


Figure 37 : présentation des patientes selon leur âge

Les examens IRM pour toutes les patientes sont acquis entre le 15 février 2013 et le 19 février 2016. Toutes les patientes ont reçu un traitement de chimiothérapie. Après chaque cycle, un examen IRM était effectué. **Toutes les patientes ont bien signé l’accord d’utilisation de leurs données médicales dans les travaux de recherche menés au sein ou en collaboration avec l’Institut *Jules Bordet*, et nous avons obtenu l’approbation du comité d’éthique composé d’un jury de 20 membres académiques et industriels.** L’IRM du sein a été effectué à des moments bien déterminés avant la chirurgie finale [69] (Figure 38) :

- dans les 7 jours précédant le premier cycle de chimiothérapie¹⁸
- examen IRM de suivi : entre 24 et 72 heures après la première chimiothérapie (examen de suivi 1)
- examen IRM de suivi : entre 24 et 72 heures après la dernière chimiothérapie du premier cycle (examen de suivi 2)
- dans les 7 jours précédant la chirurgie.

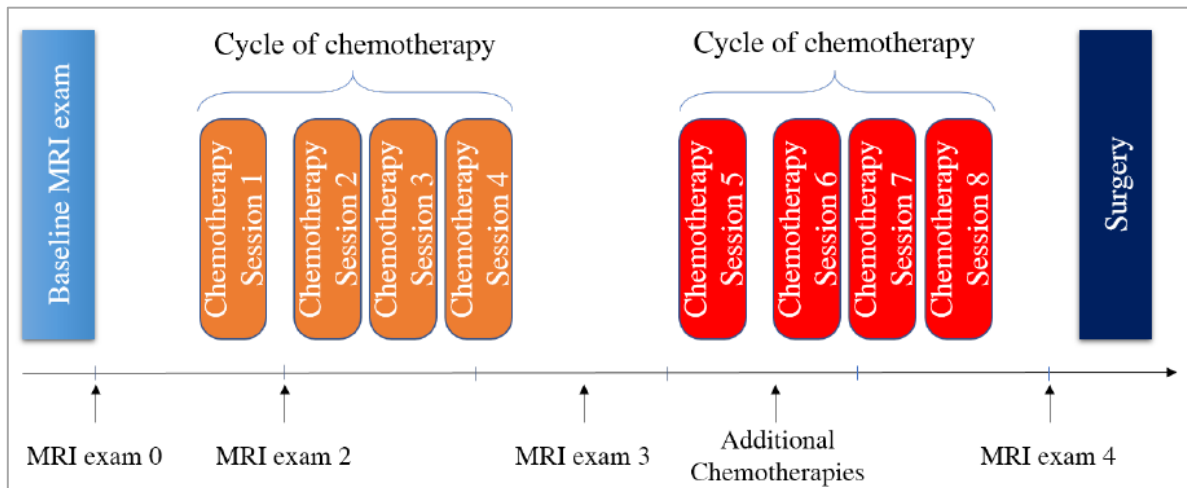


Figure 38 : plan d'acquisition d'images IRM pour les 40 patientes de la base de données [Jules Bordet]

Le tableau 9 présente les détails des données des 40 patientes utilisées dans cette étude.

Toutes les images sont tridimensionnelles et au format DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Ce format est le format standard le plus utilisé en imagerie médicale [70]. Chaque volume contient 64 coupes, avec une très faible distance entre les coupes (< 0.20 mm), ce qui donne plus de précision sur les tissus analysés (Figure 39). Les détails techniques des images utilisées sont présentés au [chapitre II \(tableau 2\)](#).

¹⁸ Un cycle de chimiothérapie s'agit dans notre cas d'une séance de chimiothérapie appliqué à la patiente juste après la détection du cancer et d'avoir fait les analyses nécessaires

	Examen IRM N° 1 (Baseline)	Examen N° 2 (après le 1^{er} CDC⁽¹⁾)	Examen N ° 3 (après le deuxième CDC)	Examen N ° 4 (après 3^{ème} CDC)
Nombre de patientes	40	40	30	25
Avec une tumeur masse	34	34	30	25
Avec tumeur non-masse	6	6	1	0
Disponibilité des données T1	40	40	31	25
Disponibilité des données T2	40	40	31	25
Disponibilité des données de diffusion	40	40	31	25
Disponibilité des données de contraste	40	40	31	25

Tableau 9 : détails des données utilisées (¹Cycle de chimiothérapie)

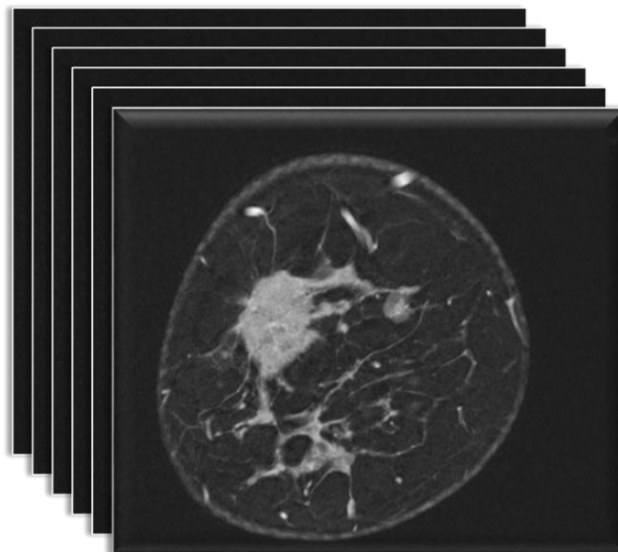


Figure 39 : exemple d'un ensemble de coupes d'une image de contraste [Jules Bordet]

1.2. Identification de la tumeur du sein sur les images IRM

Comme expliqué au chapitre II, une tumeur du sein peut se présenter selon deux formes différentes : masse (forme sphérique) et non-masse (forme irrégulière). Une tumeur du sein se présente sur les images IRM de contraste en hypersignal, c'est-à-dire avec une intensité plus élevée

par rapport au tissu sain (plus clair). Un exemple présenté à la Figure 40 montre une séquence de contraste pour deux patientes avec deux types différents de cancer du sein.

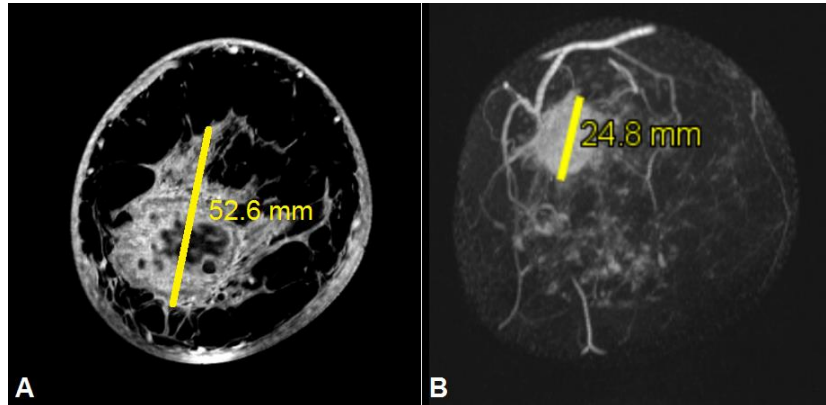


Figure 40 : A. tumeur non-masse B. tumeur masse [Jules Bordet]

2. Méthodes et matériels

Comme nous l'avons mentionné dans le deuxième chapitre, pour étudier la réponse tumorale d'un cancer du sein à un traitement de chimiothérapie, les techniques d'imagerie médicale utilisées dans la littérature sont :

- analyse d'histogrammes ;
- analyse des textures ;
- analyse de la cartographie de la réponse paramétrique (PRM).

L'analyse de la cartographie de la réponse paramétrique se base principalement sur une étape d'alignement tridimensionnel des examens IRM (recalage) avant et après la première chimiothérapie. En réalité, vu la nature déformable des seins ainsi que le changement de position de la patiente entre les deux examens, les images acquises avant et après un cycle de chimiothérapie ne sont pas alignées à la base. Ensuite, il est nécessaire d'effectuer une segmentation de la tumeur sur le volume fixe qui va nous permettre de cibler la région sur laquelle nous effectuons nos analyses.

Nous présentons dans la Figure 41 la chaîne des traitements de la méthode PRM proposée pour l'identification des régions intra-tumorales avec leurs taux de réponse positive, négative et stable. Chaque étape sera expliquée en détails dans la suite de ce chapitre.

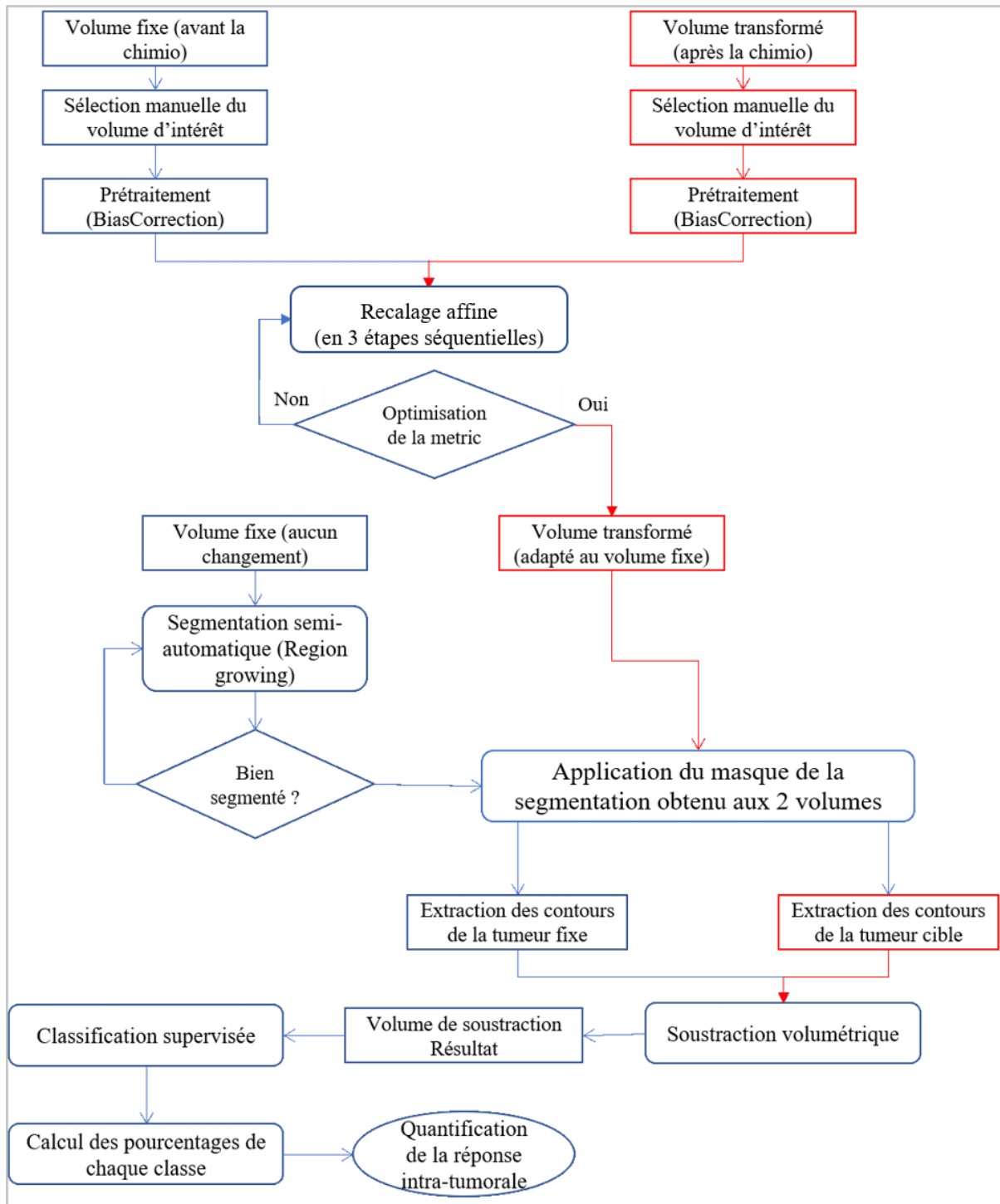


Figure 41 : les étapes de la méthode PRM proposée

2.1. Préparation de la base de données

Avant de commencer le développement de la méthode proposée, il était indispensable de bien préparer les données. Pour cette préparation, nous avons choisi de ne cibler que les volumes qui contiennent la tumeur afin de minimiser au maximum les informations inutiles du volume mammaire. Pratiquement, cela permet de diminuer tous les détails inutiles des volumes à aligner (Figure 42). Par conséquent, la qualité et le temps d'exécution du recalage seront meilleurs. Grâce

à l'aide d'un radiologue spécialisé en cancer du sein, nous avons effectué une coupe tridimensionnelle de la tumeur sur les images IRM de contraste acquises avant la chimiothérapie, et une coupe après la chimiothérapie d'une manière manuelle. Les volumes obtenus vont constituer les images d'entrées (Figure 42). En utilisant les images des 40 patientes, nous avons extrait 42 tumeurs. Cela s'explique par le fait que 2 patientes ont une double tumeur. Chaque tumeur sera considérée comme un volume d'entrée indépendant.

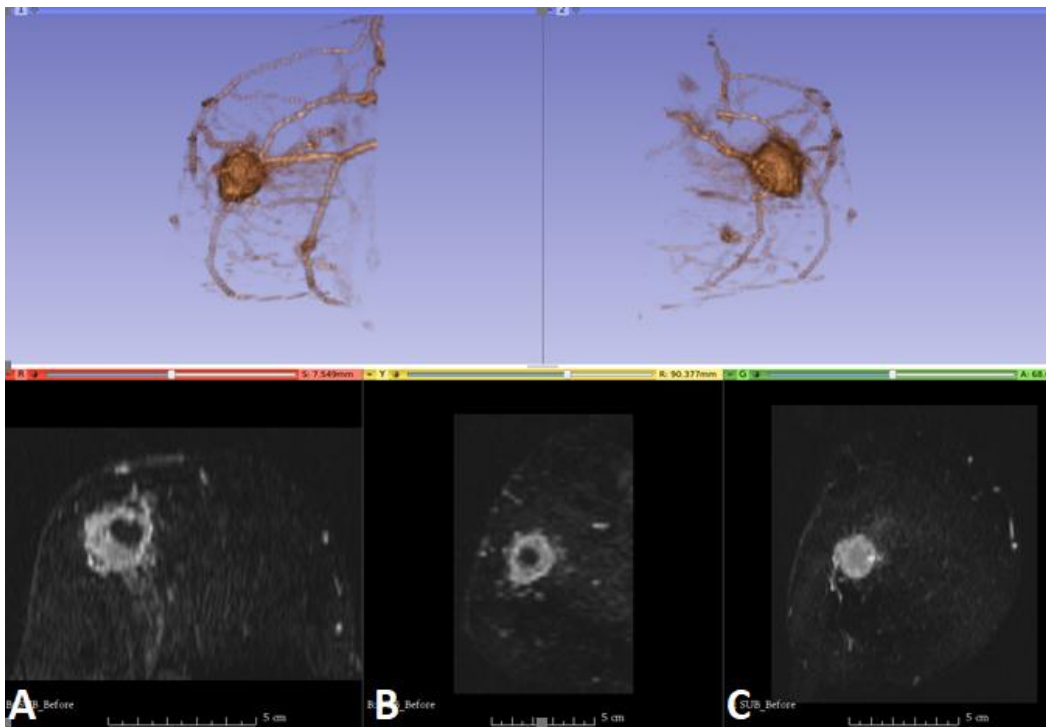


Figure 42 : deux présentations 3D du sein (haut). Les trois vues du sein d'une patiente avec une tumeur : A. vue transversale B. vue sagittale, C. vue coronale. [Jules Bordet]

2.2. Prétraitement des données

En général, la nature des images IRM présente une grande hétérogénéité au niveau de la distribution d'intensité lumineuse sur le volume total d'une image. Afin de donner une homogénéité concernant les intensités des volumes d'entrées, nous avons appliqué l'algorithme de prétraitement open-source *N4ITKBiaisCorrection* [70] de la bibliothèque d'*ITK* expliquée au [chapitre III](#) (section de prétraitement). Cette méthode est largement utilisée dans la littérature pour prétraiter les images IRM [71]. Cela va permettre de minimiser les faux positifs qui peuvent apparaître après l'application des étapes qui suivent. Le résultat de ce prétraitement sera montré plus loin dans la Figure 49.B.

Afin d'assurer la correspondance de la distribution d'intensités entre les volumes IRM acquis avant et après la chimiothérapie, nous avons développé un algorithme basé sur la normalisation d'histogrammes [173]. Il permet d'ajuster les distributions de chaque volume pour

correspondre à celle du volume de base acquis avant la chimiothérapie. Pour réaliser cette normalisation, nous proposons une approche constituée de deux étapes :

- **déterminer l'échelle d'intensité** : Pour le volume IRM de référence (acquis avant la chimiothérapie), l'histogramme est composé des régions d'intérêt homogènes, de faible intensité (**RFI**) et d'autres régions d'intérêt de haute intensité (**RHI**). Par conséquent, l'histogramme commence à RFI et s'étend jusqu'à l'intervalle des niveaux d'intensité RHI. Les intensités d'image sont mappées aux valeurs entre RFI et RHI. Tel que, RHI est défini comme la valeur maximale moyenne de l'histogramme, et RFI est défini comme la valeur minimale moyenne. Cela va aider à supprimer le bruit de fond. Par conséquent, la première mise à jour d'intensité est exprimée selon la formule (12) suivante ;

$$I' = \frac{I - RFI}{RHI - RFI} \quad (12)$$

tels que I' est l'intensité adaptée d'un pixel donnée et I l'intensité de ce pixel d'image d'origine.

- **normalisation de l'histogramme** : l'histogramme de l'image de référence sera ensuite étiré et décalé afin de couvrir tous les niveaux de gris d'image d'entrée d'une manière homogène, selon la formule (13) ci-dessous.

$$I' = \frac{RHI - RFI}{S_{max} - S_{min}} (I - S_{min}) + RFI \quad (13)$$

tels que S_{max} et S_{min} présentent respectivement la valeur maximum et la valeur minimale correspondante à l'histogramme de l'image.

Grâce au prétraitement de biais et la normalisation supplémentaire d'histogrammes des deux volumes d'entrée, la comparaison des valeurs des voxels dans la suite du processus de la méthode PRM sera cohérente.

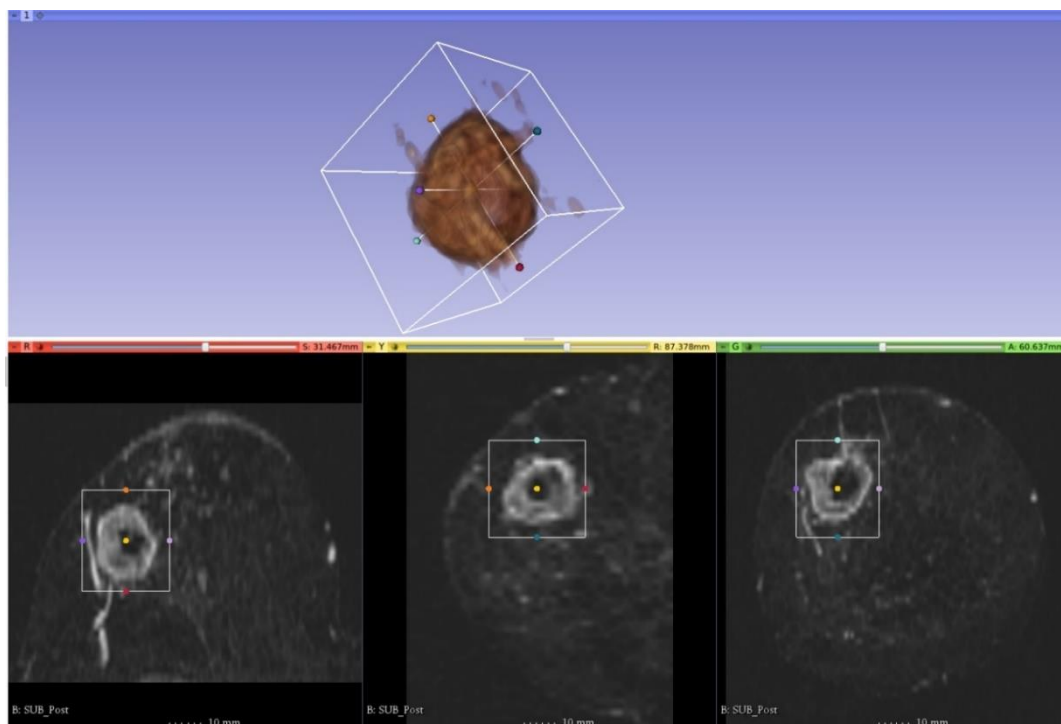


Figure 43 : prise tridimensionnelle du volume d'intérêt qui forme le volume d'entrée de la même patiente présenté sur la Figure 42 [Jules Bordet]

2.3. Sélection du volume d'intérêt et recalage d'images

Avec l'aide du radiologue, nous avons appliqué une coupe volumétrique (*crop*) sur chaque tumeur acquise avant et après la chimiothérapie. Ensuite, nous avons appliqué l'étape du recalage affine. Pour cela, nous avons défini le volume avant la chimiothérapie comme volume fixe (ou de référence), et le volume après la première chimiothérapie comme volume cible qui va se transformer pour s'adapter et s'aligner au volume fixe défini. La Figure 43 présente un exemple de transformations entre deux volumes avant et après la première chimiothérapie. Comme illustré sur cette figure, les tumeurs sur les images acquises avant et après la première chimiothérapie ne sont pas alignées en suivant les 3 dimensions.

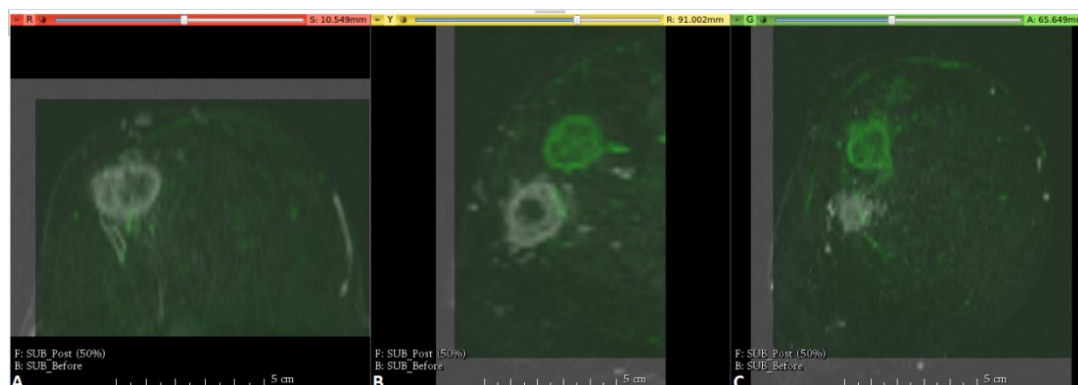


Figure 44 : images IRM du sein de type contraste avant la première chimio (couleur grise) et après la chimio (couleur verte), avec A. vue transversale B. vue sagittale, C. vue coronale [Jules Bordet]

Nous appliquons un recalage iconique et linéaire de type affine en trois étapes séquentielles après avoir identifié le centre de masse de chaque image :

- recalage rigide avec des translations et rotations de volume cible selon les trois axes de repères en maximisant les similarités en 3 dimensions (voir Figure 45)

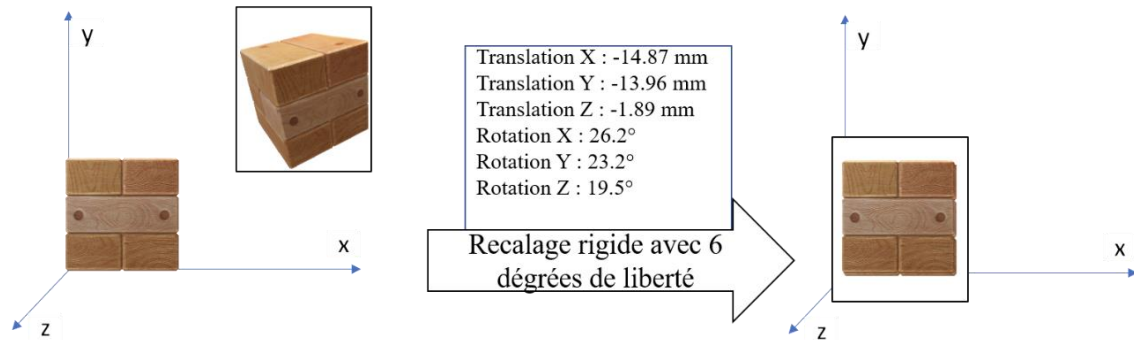


Figure 45 : recalage rigide d'un volume

- changement d'échelle de volume cible selon les trois axes de repères afin de s'adapter aux échelles de volume fixe (voir Figure 46). Pour toutes les tumeurs de la base de données utilisées, la taille est restée fixe après la première chimiothérapie. Nous effectuons cette étape du recalage afin d'éviter tout problème d'acquisition des images qui peut entraîner un changement d'échelle.

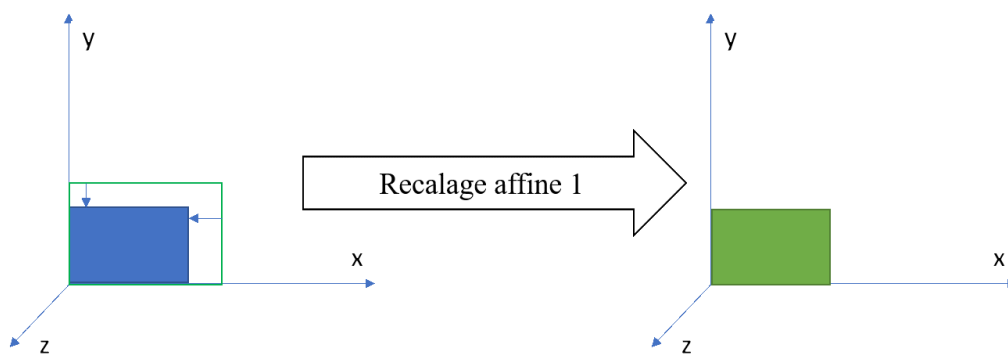


Figure 46 : recalage affine changement d'échelle

- changement de la forme de volume cible selon les trois axes de repères : étape 2 du recalage affine (voir la figure 47). Pour toutes les tumeurs de la base de données utilisées, la forme est restée fixe après la première chimiothérapie. Nous effectuons cette étape du recalage afin d'éviter tout problème d'acquisition des images qui peut entraîner un changement de forme.

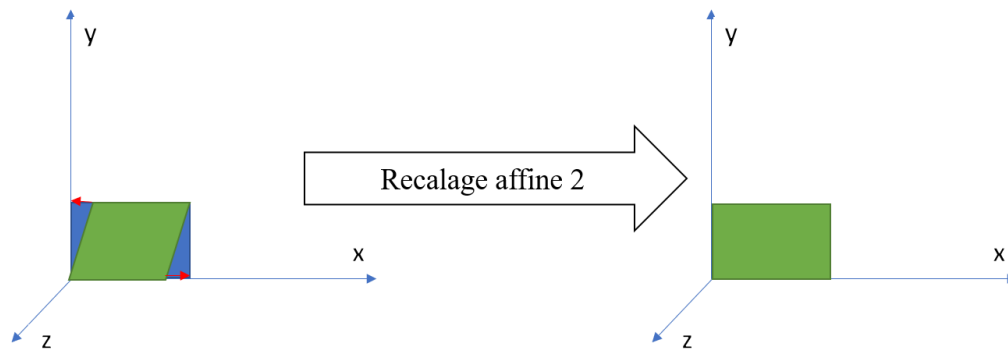


Figure 47 : recalage affine : changement d'orientations (Skew)

Pour effectuer l'ensemble de ces transformations, nous nous sommes basés sur la librairie de traitement d'images médicales *ITK* qui offre la possibilité d'utiliser des fonctions prédéfinies du recalage. Ces fonctions ont permis de réaliser des transformations rigides (translations, rotation) et des transformations affines (échelles, formes) en se basant sur le calcul des similarités au niveau des caractéristiques lumineuses et géométriques entre les deux volumes fixe et cible. Cette similarité se calcule en utilisant l'information mutuelles (IM) [73]. En recalage d'images, l'information mutuelle (IM) a été utilisée au début par plusieurs équipes de recherche comme [72,73]. Depuis 1995, les travaux de recherche qui ont utilisé cette mesure pour le recalage d'images ne cessent d'augmenter. Actuellement, l'IM est la mesure de référence en recalage d'images médicales monomodal et multimodal [74,75].

La fonction de recalage utilisée dans ce travail prend en paramètres les éléments suivants :

- **image Fixe (image référence)** : le volume de la tumeur avant la première chimiothérapie ;
- **image Transformée (image cible)** : le volume de la tumeur après la première chimiothérapie ;
- **pourcentage d'échantillon de voxels d'image fixe qui sera utilisé pour le recalage** : ce nombre doit être supérieur à zéro et inférieur ou égal à 1 . Des valeurs plus élevées augmentent le temps de calcul, mais peuvent donner des résultats plus précis. Par exemple avec une image de dimension : 512x512x192, un pourcentage de 0.2% résulte 10066329,6 voxels à traiter pour le recalage. C'est pour cela, qu'il faut augmenter le pourcentage d'échantillon à utiliser pour les images de basse résolution et diminuer ce pourcentage pour les images de haute résolution. Dans notre cas, la dimension des images coupées qui ne contiennent que la tumeur ne dépasse pas les 42x42x36. Nous avons alors utilisé jusqu'à 25% du volume fixe. L'utilisation de ces paramètres a fourni des résultats satisfaisants dans une moyenne de temps d'exécution de 21 secondes (sur une machine I7, RAM : 16 GO) ;

- **type de transformation** : transformation linéaire, c'est-à-dire que l'équation à résoudre aura une forme polynomiale ;
- **initialisation du mode de transformation** : déterminer le centre de transformation. Dans notre cas, nous nous basons sur le centre de masse de la région tumorale. Assurément, les deux centres de masse des tumeurs doivent être alignés ;
- **définition des phases de recalage affine en trois étapes séquentielles** :
 - ✓ 6 degrés de liberté : translations et rotations selon les 3 axes de repères ;
 - ✓ 3 degrés de liberté : l'échelle selon les 3 axes de repères ;
 - ✓ 3 degrés de liberté : la forme selon les 3 axes de repères.

L'objectif d'avoir des étapes séquentielles, est de minimiser étape par étape le nombre de transformations possibles pour avoir une meilleure optimisation de temps du calcul et de qualité d'alignement.

- **nombre maximal d'itérations** : le nombre d'itérations à essayer avant d'arrêter le processus de transformation. Au niveau compilation, pour éviter d'avoir des boucles infinies causées par une divergence vers la valeur maximale de l'information mutuelle, il est indispensable d'arrêter le processus d'alignement et de retourner la meilleure transformation obtenue. Pour les tests que nous avons effectués, nous avons fixé ce nombre limite d'itération à **2000**.

L'équation (14) représente la transformation affine en 2D, avec x' et y' qui présentent les coordonnées 2D de chaque pixel de l'image cible, et x et y sont les coordonnées de l'image fixe :

$$\begin{aligned}
 \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} w_{11} & w_{12} & w_{13} \\ w_{21} & w_{22} & w_{23} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} \\
 &\equiv \begin{pmatrix} 1 & 0 & \delta_x \\ 0 & 1 & \delta_y \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \alpha_x & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_y & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos \theta & -\sin \theta & 0 \\ \sin \theta & \cos \theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (14) \\
 &\times \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ \zeta_y & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & \zeta_x & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix}
 \end{aligned}$$

L'équation (15) représente la transformation affine en 3D, avec x' et y' qui sont les coordonnées 2D de l'image cible, et x et y les coordonnées de l'image fixe :

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} w_{11} & w_{12} & w_{13} & w_{14} \\ w_{21} & w_{22} & w_{23} & w_{24} \\ w_{31} & w_{32} & w_{33} & w_{34} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix} \quad (15)$$

Pour évaluer la performance du recalage appliqué, en plus de l'information mutuelle utilisée lors du processus du recalage, nous avons choisi d'utiliser les points de repère recommandés par le radiologue avec lequel nous collaborons. Ces points de repère sont également utilisés dans la littérature [23]. Pour cela, nous avons utilisé l'image de tout le sein qui contient la tumeur comme entrée. Ensuite, nous avons sélectionné deux points de repère intéressants : **le mamelon et le centre de chaque tumeur** avant et après la première chimiothérapie (Figure 40). Pour les tumeurs avec des formes irrégulières, nous prenons le centre de leur plus grand diamètre. Ces points de repère doivent avoir les mêmes coordonnées tout en respectant la maximisation de la similarité géométrique et d'intensités entre les deux volumes. Les résultats de cette évaluation sont présentés dans la section 4 de ce chapitre.

2.4. *Segmentation de la région tumorale*

L'étape de segmentation est une phase importante dans la méthode proposée. Comme expliqué dans le chapitre précédent, cela permet de délimiter et sélectionner uniquement le volume tumoral à analyser dans l'étape suivante. Pour valider la segmentation, une segmentation manuelle a été effectuée d'abord. Cette segmentation a été validée par le radiologue pour déterminer les vraies limites d'une tumeur (*Ground Truth* ou réalité du terrain). Ensuite, nous avons étudié les méthodes de segmentation automatiques et semi-automatiques existantes (Thresholding, Region growing, Watershed). À ce niveau, nous avons choisi d'appliquer la méthode de la croissance des régions (*Region growing*) [76,77] implémentés via l'utilisation des fonctions de la librairie *ITK* [78]. La méthode de croissance de région s'agit d'une segmentation basée sur une région dans laquelle les masses sont segmentées en regroupant des pixels voisins similaires. Le point initial de la segmentation est choisi d'une manière manuelle, en observant la tumeur sur plusieurs coupes. Le choix se porte sur la région la plus intense et homogène de la tumeur. Ensuite, nous augmentons la probabilité d'appartenance des pixels voisins via une action sur le curseur de la souris. Cette action est programmée de telle sorte que si la probabilité de similitude de pixels voisins est supérieure à 50% la surface du contour augmente plus rapidement, sinon la vitesse de cette augmentation sera limitée afin d'extraire le contour obtenu. Cette méthode est bien adaptée au type de données que nous utilisons dans ce travail. En effet, l'intensité de la tumeur sur les images est clairement visible. En plus, dans la même tumeur, nous pouvons trouver des petites zones noires qui n'ont pas la même intensité que la tumeur. L'avantage de cette méthode est que ces zones vont être également incluses

dans la région tumorale. La méthode de croissance de régions nous a facilité la tâche de segmentation grâce à sa rapidité d'exécution et son efficacité semi-automatique. Cette segmentation a été appliquée une seule fois sur le volume tumoral avant la chimiothérapie. Le masque obtenu est utilisé pour le volume transformé. En pratique, après la transformation, la tumeur prend les mêmes coordonnées et la même forme, ce qui ne nécessite pas d'effectuer une deuxième segmentation sur le volume après la première chimiothérapie.

2.5. Comparaison voxel par voxel et classification de la réponse

Après avoir effectué l'alignement tridimensionnel et la segmentation, l'étape suivante est de comparer les deux volumes qui contiennent la tumeur avant et après la première chimiothérapie. Pour cela, nous effectuons une soustraction volumique entre les deux volumes. Nous obtenons comme résultat le volume sur lequel nous calculons les pourcentages de la réponse positive, la réponse négative et de la stabilité de réponse. Pour calculer ces pourcentages, nous nous basons sur le niveau de l'intensité de la tumeur sur les images IRM de contraste. Supposons que I_{Before} est l'intensité d'un pixel avant la première chimiothérapie et I_{After} est l'intensité du pixel correspondant après la première chimiothérapie. Un taux fixe $FixedRate$ a été fixé après avoir consulté l'état de l'art et réalisé plusieurs tests. Si la différence d'intensité est inférieure à ce seuil, la réponse de la tumeur sera considérée comme stable. Ce seuil a été principalement fixé sur base des tests de plusieurs valeurs d'un intervalle de 6% à 16%. La Figure 48 illustre le graphe des valeurs d'AUC obtenues en utilisant ces différents seuils. D'après ce graphique, la valeur de **10.7%** donne la meilleure performance en termes d'AUC. Par conséquent, nous avons considéré ce seuil comme taux fixe de la réponse stable. En pratique, si l'intensité du voxel n'a pas changé avec un pourcentage allant jusqu'à 10.7%, cette dernière sera considérée comme stable.

$$(1) Diff = I_{After} - I_{Before}$$

$$(2) ResponseRate = 100 \times \frac{|I_{After} - I_{Before}|}{I_{Before}}$$

$$(3) FixedRate = 10,7\%$$

- Si $Diff > 0$ et $ResponseRate > FixedRate$, alors ce pixel a répondu **négativement** à la chimiothérapie.
- Si $Diff < 0$ et $ResponseRate > FixedRate$, alors ce pixel a répondu **positivement** à la chimiothérapie.
- Si $ResponseRate < FixedRate$, alors ce pixel est resté **stable** durant la chimiothérapie.

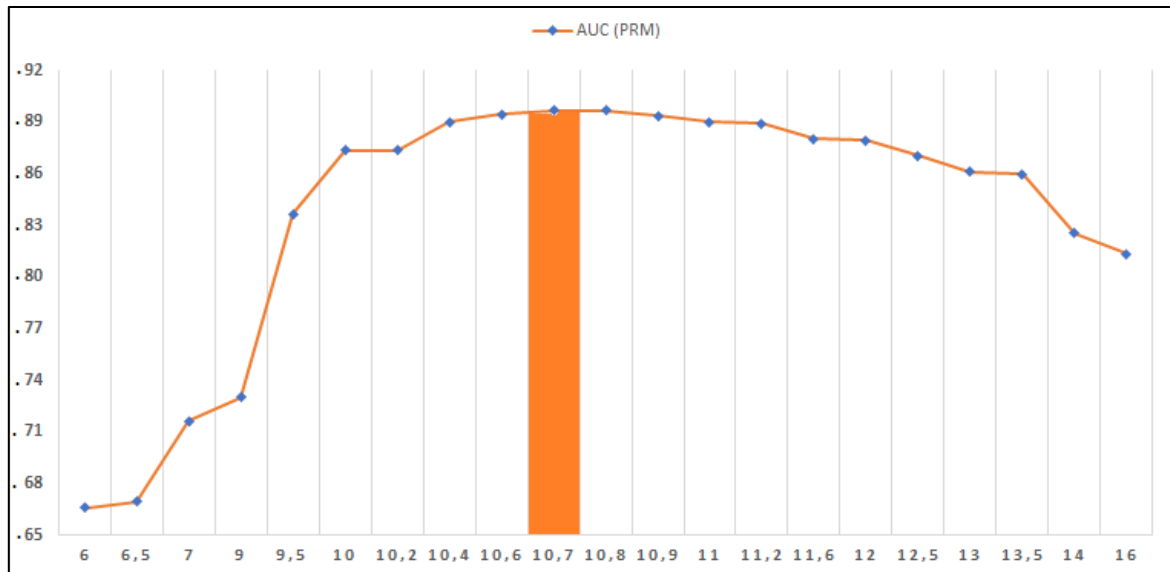


Figure 48 : valeurs AUC obtenues par rapport aux différents seuils testés

Pour obtenir le résultat de la cartographie de couleurs, nous utilisons une classification supervisée basée sur l'algorithme de *K-means* permettant de choisir le nombre de classes (Cluster) à trouver qui est de 4 dans notre cas. La quatrième classe sert à classifier l'arrière-plan noir de la tumeur.

3. Résultats

Le pourcentage de la réponse positive et/ou négative peut facilement aider le radiologue à décider si une patiente a bien réagi ou pas à la première chimiothérapie. Dans cette section, nous détaillons les résultats obtenus de chaque étape de la méthode PRM développée, incluant les résultats de prétraitement, de segmentation, du recalage et de la classification. Nous détaillons également les résultats liés à l'évaluation de la méthode au niveau technique et médical, ainsi que les résultats expérimentaux et visuels obtenus dans cette étape de travail pour les 42 tumeurs.

3.1. Prétraitement d'images IRM

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les images IRM brutes acquises sont généralement bruitées. Plus particulièrement, ces images contiennent une grande hétérogénéité au niveau de la distribution d'intensités. Cette hétérogénéité nous empêche de réaliser un traitement complet lors des étapes qui suivent, notamment la comparaison voxel par voxel. Pour résoudre cela, nous avons appliqué un filtre bien spécifique aux images IRM qui est *N4ItkBiasesCorrection* intégré dans la bibliothèque *ITK*. Le résultat de ce traitement est illustré sur la Figure 49, où la vue coronale d'un sein avec tumeur locale est présentée avant et après le prétraitement.

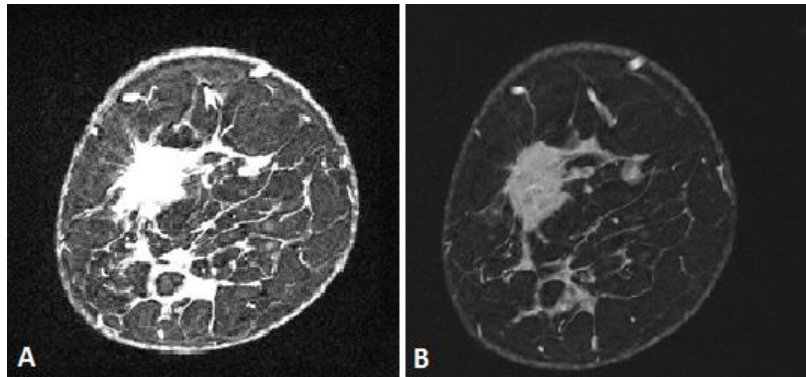


Figure 49 : *A. image de soustraction brute, B. la même image après l'application de N4ITKMRI Biais correction*

Dans notre travail, nous avons appliqué ce prétraitement à toutes les images d'entrées, avant et après la première chimiothérapie. Ce qui a fourni des images bien normalisées au niveau de leurs intensités. L'hypothèse principale sur laquelle nous basons notre travail est la mise en relation entre l'intensité d'une région tumorale et la perfusion de l'agent de contraste impliquant son niveau de vascularisation. Ainsi, une réponse positive à la chimiothérapie est identifiée par la diminution de la vascularisation (intensité), alors que la réponse négative serait reconnue par l'augmentation de cette vascularisation tumorale.

3.2. Recalage et segmentation d'images

Comme expliqué dans la section précédente, nous avons appliqué un recalage affine basé sur trois étapes séquentielles. Dans cette section, nous présentons les images avant et après le recalage en prenant tout le sein pour illustrer les déformations spatiales (Figure 50).

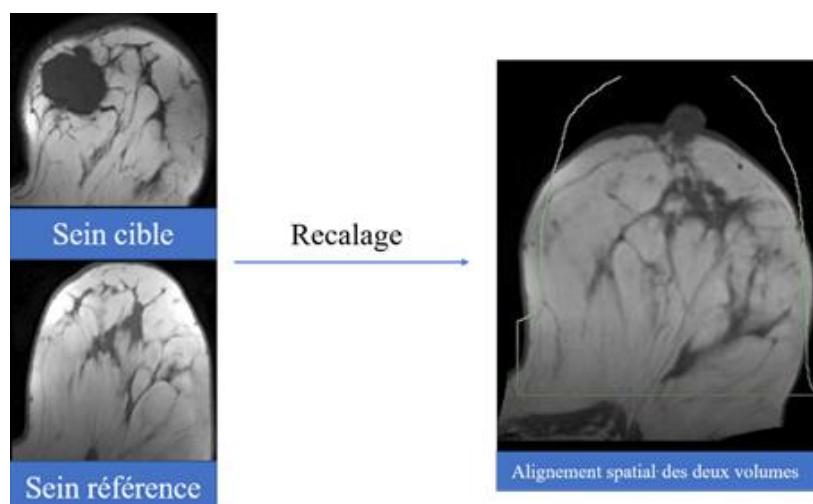


Figure 50 : *Exemple de résultat de recalage de deux volumes IRM du sein de type T1*

La qualité des images utilisées et les détails de chaque sein sont des critères importants pour réaliser un recalage fiable comme présenté sur la figure 50 ci-dessus. Pour réduire au maximum les différents détails inutiles du sein, nous n'avons ciblé que le volume de la tumeur en effectuant une

coupe tridimensionnelle (crop) sur la tumeur avant et après la première chimiothérapie. La Figure 51 présente le résultat du recalage appliqué aux volumes contenant uniquement le volume tumoral.



Figure 51 : trois vues des deux tumeurs présentées sur la Figure 44 après le recalage. Avant la chimiothérapie (couleur gris) après la chimiothérapie (couleur verte) avec **A.** vue transversale **B.** vue sagittale, **C.** vue coronale

Nous avons évalué la méthode PRM en utilisant les points d'intérêts (*Landmarks*). Cette évaluation est présentée sur la Figure 52 qui illustre le même cas présenté avant. Nous avons sélectionné trois points de repères : le centre de la tumeur, côté de la tumeur, et le centre du mamelon, et ensuite nous avons appliqué le recalage, en prenant en compte ces points d'intérêts.

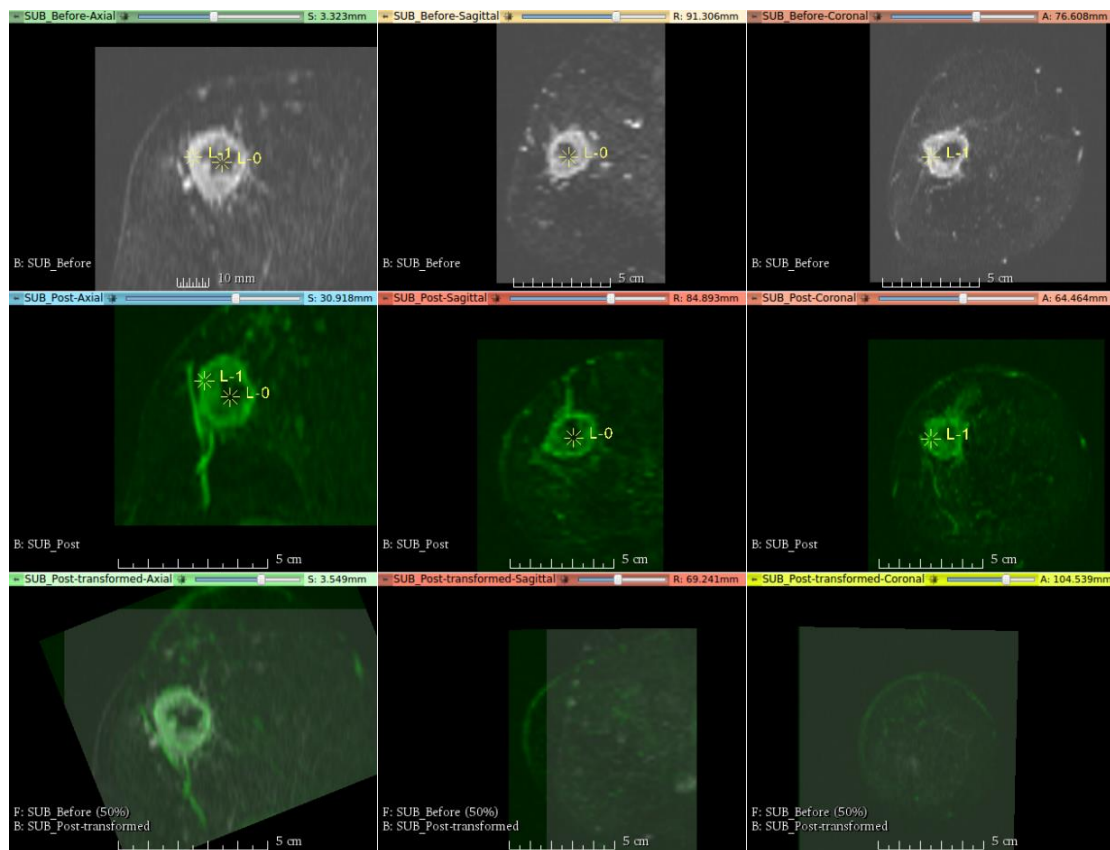


Figure 52 : **Ligne 1** : trois vues du sein avant la chimiothérapie, **ligne 2** : trois vues du sein après la chimiothérapie, **ligne 3** : trois vues après l'application du recalage

Afin de cibler que la région de la tumeur, nous avons effectué une segmentation basée sur la méthode de croissance de région qui délimite le volume tumoral sur l'image fixe. Ensuite, nous prenons le résultat de la même segmentation pour l'appliquer au volume transformé. Nous avons réalisé une segmentation manuelle coupe par coupe, pour évaluer la segmentation que nous avons utilisée. La Figure 53 présente une comparaison entre la segmentation que nous avons utilisée basée sur l'algorithme de croissance de régions (couleur rouge), et la segmentation réalisée manuellement avec le radiologue (couleur bleue). La Figure 53 présente également la tumeur selon les trois vues.

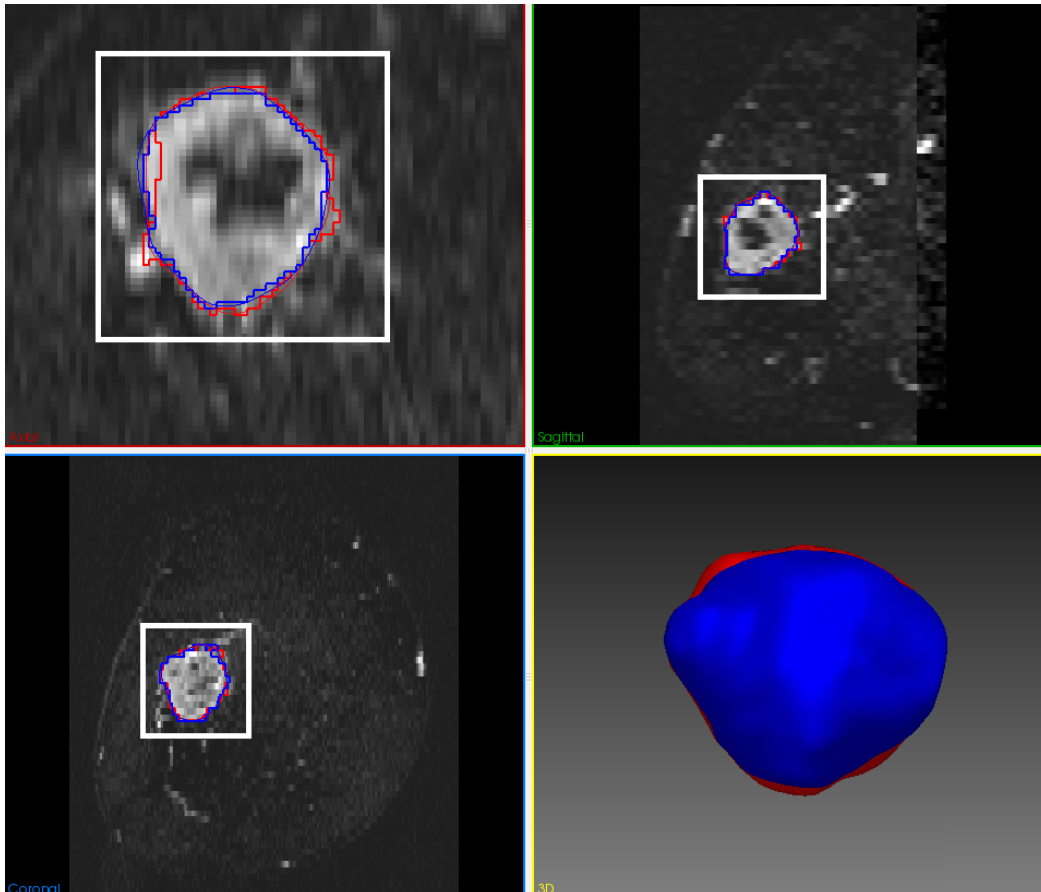


Figure 53 : comparaison entre la segmentation manuelle (Bleu) et la segmentation semi-automatique (Rouge)

3.3. Classification de la réponse intra-tumorale du cancer du sein

Une fois la segmentation de la région tumorale avant et après la première chimiothérapie effectuée, nous avons appliqué une soustraction volumétrique entre les deux volumes de la tumeur. Le résultat de la soustraction volumétrique est illustré sur la Figure 54.

Le résultat de cette soustraction est un nouveau volume sur lequel nous allons quantifier la réponse intra-tumorale. Pour cela, nous calculons l'histogramme de ce volume pour contrôler le changement d'intensité d'un voxel (ou un ensemble de voxel). Comme expliqué dans les sections 2.5 et 3.1 de

ce chapitre, notre hypothèse considère que plus l'intensité augmente dans une région tumorale, plus elle devient plus vascularisée (agressive) et inversement. Pour calculer la stabilité, d'après les spécialistes et la littérature, un taux de croissance/décroissance d'intensités est fixé à 10,7% (graphe de la Figure 48).

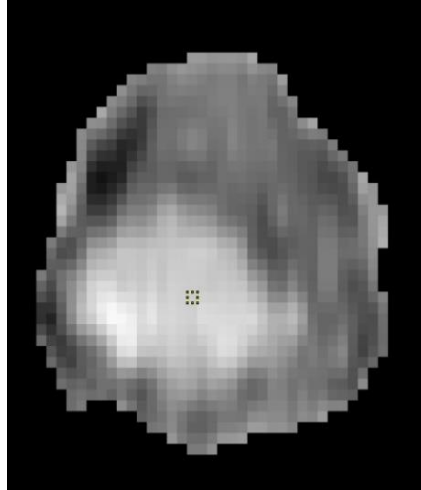


Figure 54 : coupe de résultat de la soustraction entre les volumes alignés

Nous utilisons une classification semi-supervisée basée sur l'algorithme de K-means. Le nombre de classes dans notre cas est de 4 : 1- la réponse positive, 2- la réponse négative, 3- la classe stable de la tumeur et 4- l'arrière-plan qui doit rester en noir. Nous adoptons les codes couleurs habituellement utilisées dans l'état de l'art pour la méthode PRM : la couleur rouge pour la région(s) devenue plus agressive (réponse négative), la couleur bleue pour la région devenue moins agressive (réponse positive) et le vert pour la région(s) stable(s). La Figure 55 présente cette classification avec le taux de la réponse positive (response+), la réponse négative (response-) et le taux de la stabilité (Stabilité).

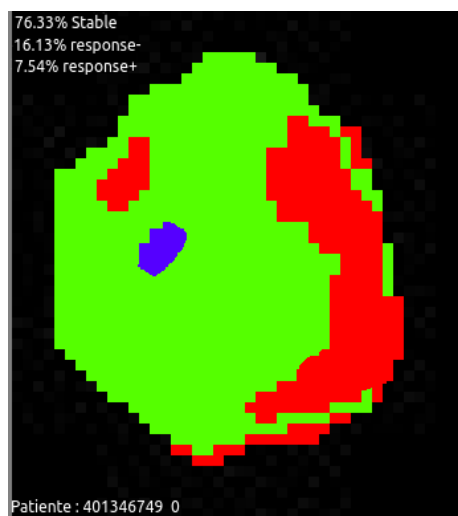


Figure 55 : cartographie de la réponse intra-tumorale d'une tumeur du sein (patiente âgée de 54 ans)

3.4. Évaluation des résultats expérimentaux

Afin d'évaluer les résultats obtenus ci-dessus, nous les comparons avec des métriques médicales (référence standard). Pour cela, le service de cancérologie de l'Institut Jules Bordet à Bruxelles nous a fourni les résultats de l'anapathologie basés essentiellement sur une analyse microscopique de la tumeur (*biopsie*). Ce type d'analyse permet de donner des valeurs précises qui permettent de juger si une tumeur a répondu à la chimiothérapie ou non, tout en basant sur une valeur appelée RCB (Residual Cancer Burden¹⁹) calculée à partir de plusieurs critères purement médicaux (Figure 56) comme le pourcentage de vascularisation, le plus grand diamètre de la tumeur, etc. [174]. Le RCB est initialement proposé par Symmans et al. [175] comme critère de substitution précis pour la survie des patients. Cela permettra également de fournir une classification du cancer. Mathématiquement, si la valeur RCB calculée vérifie :

- $RCB < 1$ ou $RCB = 0$: le cancer répond positivement à la chimiothérapie ;
- $1 < RCB < 2$: le cancer répond négativement à la chimiothérapie et il est de classe **I** ;
- $2 < RCB < 3$: le cancer répond négativement à la chimiothérapie et il est de classe **II** ;
- $3 < RCB < 4$: le cancer répond négativement à la chimiothérapie et il est de classe **III** ;
- $RCB > 4$: le cancer répond négativement à la chimiothérapie et il est de classe **IV**.

Residual Cancer Burden Calculator

*Values must be entered into all fields for the calculation results to be accurate.

(1) Primary Tumor Bed

Primary Tumor Bed Area: (mm) X (mm)

Overall Cancer Cellularity (as percentage of area): (%)

Percentage of Cancer That Is *in situ* Disease: (%)

(2) Lymph Nodes

Number of Positive Lymph Nodes:

Diameter of Largest Metastasis: (mm)

Residual Cancer Burden:

Residual Cancer Burden Class:

Figure 56 : critère de calcul de RCB²⁰

¹⁹ [Residual Cancer Burden Calculator](#)

3.5. Évaluation technique et statistique de la méthode PRM

3.5.1. Validation technique

Pour évaluer l'ensemble de la méthode PRM proposée au niveau méthodologique, nous utilisons une version manuelle de PRM basée sur un recalage basé sur les points d'intérêts et la segmentation manuelle. Ensuite, nous comparons les taux de la réponse pour les deux méthodes (manuelle, et semi-automatique). En plus du tableau 8, nous présentons les résultats des deux méthodes sous format de graphes dans les figures : 57, 58 et 59 où une comparaison entre les taux de la réponse positive, la réponse négative et la stabilité est étudiée pour 42 tumeurs extraites de 40 patientes.

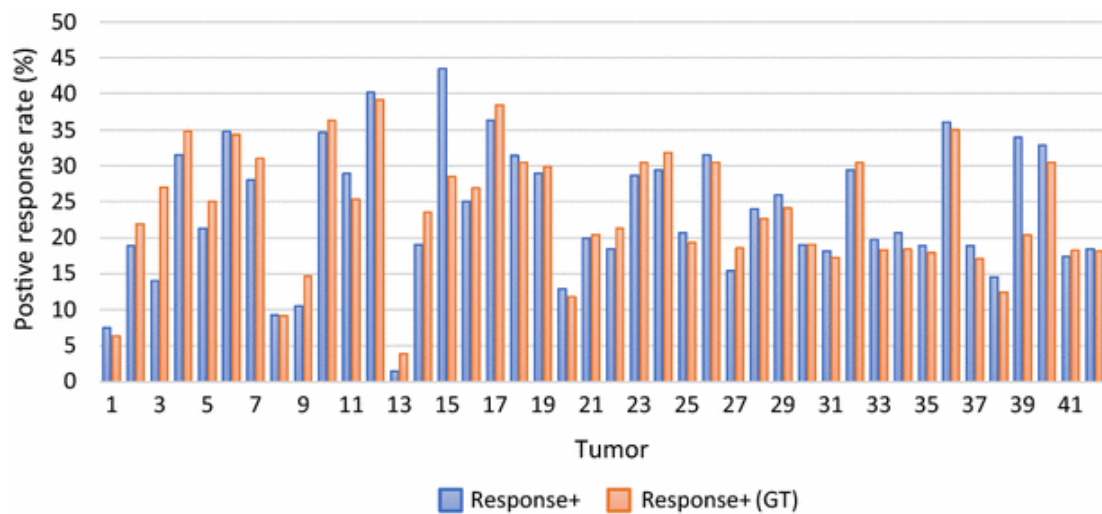


Figure 57 : évaluation du taux de la réponse positive, méthode manuelle (orange), méthode utilisée (bleu)

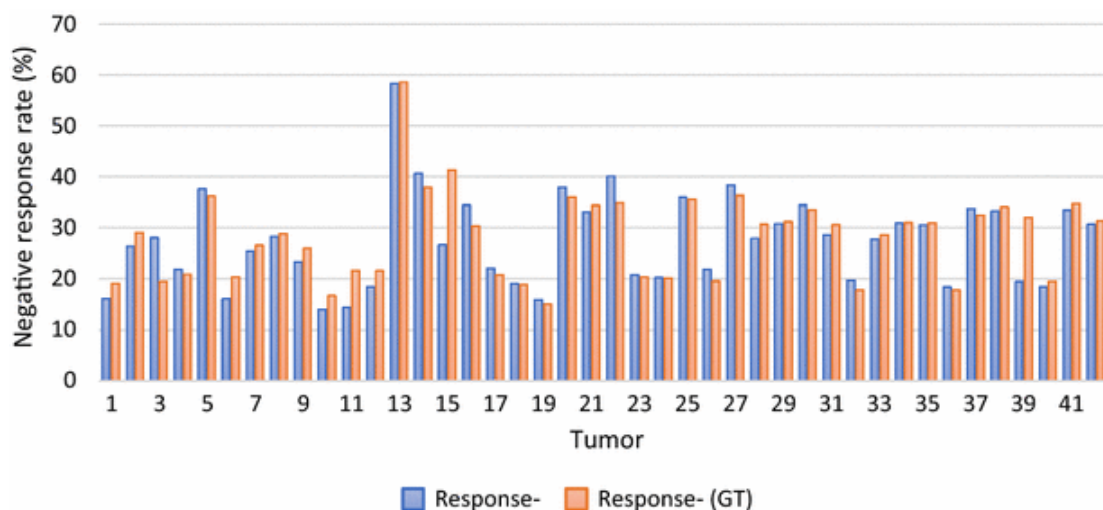


Figure 58 : évaluation du taux de la réponse négative, méthode manuelle (orange), méthode utilisée (bleu)

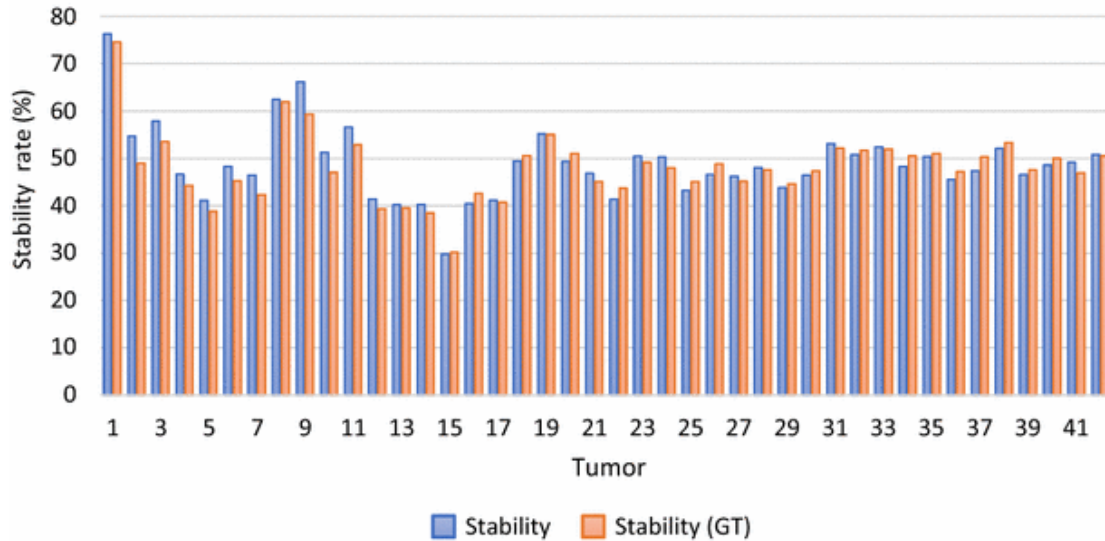


Figure 59 : évaluation du taux de la stabilité, méthode manuelle (orange) méthode utilisée (bleu)

Nous avons comparé les résultats expérimentaux de la méthode PRM proposée avec les résultats fournis par sa version manuelle (référence technique). Pour déterminer si ces deux ensembles de résultats quantitatifs ne sont pas significativement différents les uns des autres, et comme la distribution des réponses positives et négatives pour les 42 tumeurs est normale (selon le calcul des coefficients d'asymétrie et d'aplatissement), nous avons utilisé la méthode d'évaluation statistique appelé *T-test* [79], pour calculer la valeur de signification entre les deux distributions (appelé *p-value*) [81]. Cette dernière offre la probabilité d'obtenir la différence observée entre les deux échantillons si l'hypothèse nulle est vraie. L'hypothèse nulle est l'hypothèse que la différence soit égale à 0, autrement dit, c'est l'hypothèse que deux échantillons sont égaux. Pour calculer la valeur *p-value* nous commençons par le calcul de l'écart-type S entre les deux groupes d'échantillons (16).

$$S = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} \quad (16)$$

tels que s_1 et s_2 sont respectivement les écarts-types des deux échantillons de taille n_1 et n_2 à comparer.

Ensuite, L'erreur-type *se* de la différence entre les deux moyennes est calculée comme suit (17) :

$$se(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) = s \times \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \quad (17)$$

où \bar{x}_1 et \bar{x}_2 sont les moyennes des deux échantillons.

Le taux de signification, ou *p-value*, est calculé en utilisant le test statistique *T-test*, via une valeur *t* calculée comme suit (18) :

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{se(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)} \quad (18)$$

Ce nombre est utilisé dans le domaine statistique pour évaluer le résultat d'un test [80]. La procédure généralement utilisée consiste à comparer la valeur *p-value* (Figure 60) à un seuil prédéfini (en général, dans la littérature c'est 0,05 ou 5%). Si la valeur de *p-value* est inférieure à 0,05, cela signifie qu'il y a une différence significative entre les deux échantillons, sinon il n'y a pas de différences significatives ce qui donnera plus de crédibilité à la méthode utilisée. Comme illustré à la Figure 60, La valeur de *p-value* présente l'aire de la distribution *t* avec $(n_1 + n_2 - 2)$ degrés de liberté, qui se situe en dehors des valeurs $+t$ et $-t$, sachant que la valeur *t* est calculée en utilisant l'équation (9).

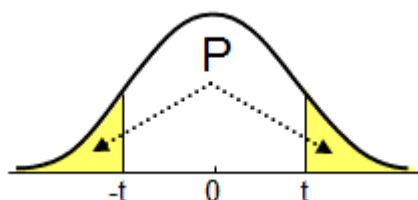


Figure 60 : aire de la distribution des *t* avec $(n_1 + n_2 - 2)$ comme degré de liberté [80]

En calculant les valeurs de *p-value* concernant les valeurs de la réponse positive, la réponse négative et la stabilité obtenues par la méthode PRM adapté et sa correspondante manuelle, nous avons trouvé les résultats affichés dans le Tableau 10.

	<i>p-value</i>
Réponse positive	0,7852
Réponse négative	0.8617
Stabilité	0.5355

Tableau 10 : valeurs de *p-value* entre les échantillons obtenus par la méthode proposée et ceux obtenus par la méthode manuelle

D'après les valeurs de *p-value* trouvées qui sont toutes supérieures à 0.05, il n'existe pas de différence significative entre les résultats fournis par la méthode PRM utilisée et la méthode manuelle qui constitue notre référence technique.

3.5.2. Validation médicale

3.5.2.1. Résultats quantitatifs

Sur base de la référence médicale standard (anapathologie), nous avons comparé la capacité de la méthode PRM à prédire la réponse du cancer du sein au traitement de la chimiothérapie. Cela est

réalisé en calculant la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) des réponses positives et négatives fournies par la méthode PRM proposée, par rapport aux réponses correspondantes fournies par la méthode PRM manuelle (Référence). La courbe ROC [79], ou bien courbe de sensibilité et spécificité dont les valeurs sont calculées respectivement selon les formules (19) et (20), est une mesure de performance basée sur un classificateur binaire. Cette courbe est utilisée pour des systèmes de classification qui ont pour objectif de catégoriser des éléments en deux groupes distincts sur la base d'une ou plusieurs caractéristiques de chacun de ces éléments. Au niveau graphique, nous représentons souvent la mesure ROC sous la forme d'une courbe qui donne le taux des vrais positifs en fonction du taux de faux positifs sous plusieurs seuils. En pratique, si le modèle calcul un score s qui est comparé à un seuil S pour prédire la classe (c.-à-d. $(s < S) \rightarrow$ positif et $(s \geq S) \rightarrow$ négatif), et qu'on compare ensuite avec les classes réelles, la sensibilité est donnée par la valeur réellement positive classées positive, et l'anti-spécificité (100 - spécificité) par la fraction des valeurs négatives classées positives. Pour former le diagramme ROC, l'anti-spécificité est mise en abscisse et la sensibilité en ordonnée. Chaque valeur de S fournira un point de la courbe ROC, entre (0, 0) à (1, 1), tels que :

$$\text{Sensibilité} = \frac{\text{le nombre des vrais positives}}{\text{le nombre des vrais positives} + \text{le nombre des faux negatives}} \quad (19)$$

$$\text{Spécificité} = \frac{\text{le nombre des vrais négatives}}{\text{le nombre des vrais négatives} + \text{le nombre des faux positives}} \quad (20)$$

Les courbes sur les figures 61 et 62 présentent respectivement les courbes ROC des réponses positives et réponses négatives fournies par la méthode PRM proposée et la méthode manuelle correspondante. En calculant les p -value entre les valeurs respectives des deux courbes (méthode proposée et méthode manuelle) pour la réponse positive et la réponse négative, nous trouvons respectivement les valeurs : 0,7560 et 0,7018 ce qui confirme encore une fois qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux méthodes.

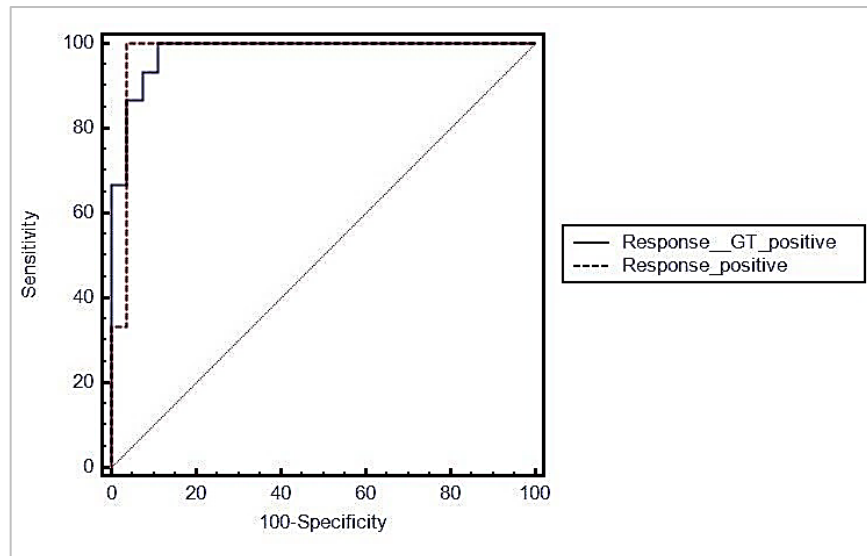


Figure 61 : courbe ROC de la référence standard en utilisant la réponse positive de PRM (*Response_positif*) et la réponse positive de la méthode manuelle (*Response_GT_positif*)

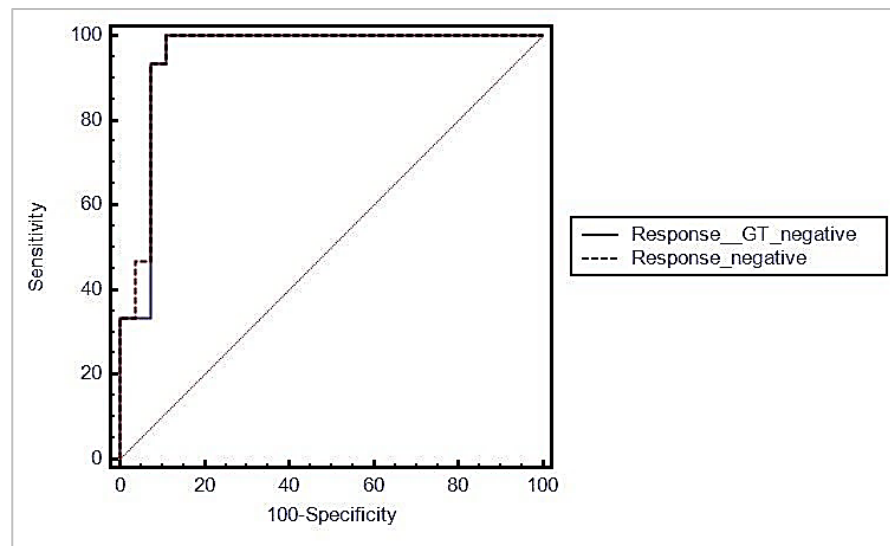


Figure 62 : courbe ROC de la référence standard en utilisant la réponse négative de PRM (*Response_negative*) et la réponse négative de la méthode manuelle (*Response_GT_negative*)

La Figure 63 montre la moyenne de la zone sous la courbe ROC (AUC) de la méthode PRM proposée en combinant la réponse positive, la réponse négative et la stabilité, ce qui donne une valeur d'AUC de **0,89**. D'après les radiologues ainsi que les statisticiens à Jules Bordet et l'Université de Case Western Reserve de Cleveland, cette précision reste très encourageante pour cette étude de 40 patientes

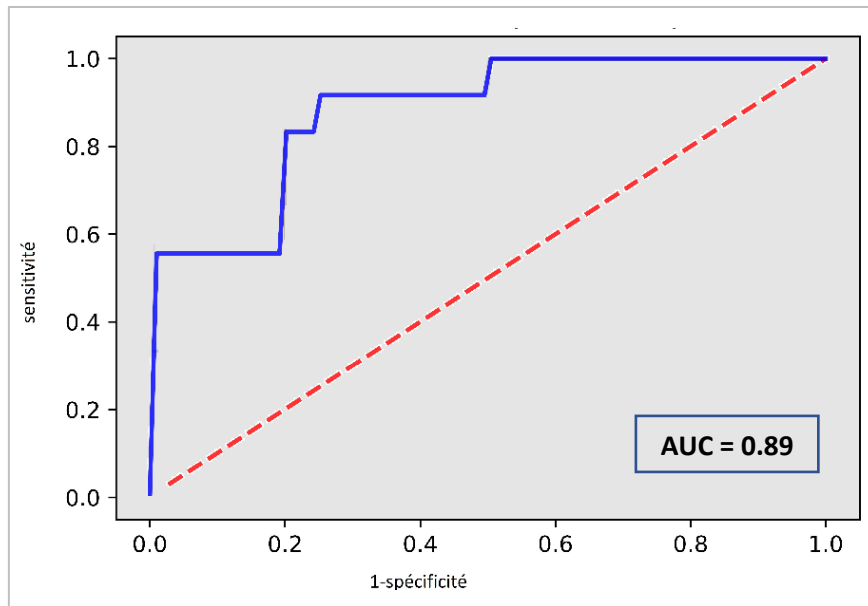


Figure 63 : courbe ROC de la méthode PRM proposée en combinant les 3 taux de réponses : positive, négative et la stabilité.

En comparant avec les résultats trouvés par les travaux de la littérature en matière d'AUC, la méthode proposée présente une meilleure performance. Le tableau 11 présente une comparaison entre la méthode proposée et les deux autres méthodes PRM appliquées au cancer du sein. Les deux autres méthodes [24,23] sont basées sur un recalage rigide uniquement qui ne tient pas compte d'éventuels changements de forme et de taille qui peuvent être liés à l'acquisition d'images. Ces travaux n'offrent pas de détails suffisants sur l'étape de prétraitement qui constitue une phase primordiale dans la méthode PRM. La méthode proposée par Boes et al. essaie de prédire la réponse après 4 cycles de chimiothérapie, alors que l'objectif est de prédire dès que possible la réponse à la chimiothérapie.

Auteurs	Nombre de tumeurs	Nombre de cycles	Séquence IRM	Résultats
Nariya et al. [24]	48	1	DCE-MRI (acquis après 7 min d'injection de contraste)	- 42/48 tumeurs ont montré une réponse correspondant à la réalité - AUC = 0.83 (sur base de la réponse positive)
Boes et al. [23]	100	4	Image de diffusion	- 42/48 tumeurs ont montré une réponse correspondant à la réalité - La valeur AUC n'a pas été calculée dans cette étude.
El Adoui et al. [103]	42	1	DCE-MRI (acquis après 2-3 min d'injection de contraste)	- 42/42 tumeurs ont montré une réponse correspondant à la réalité - AUC = 0.89 (la moyenne des réponses positives, négatives et stables)

Tableau 11 : comparaison de la méthode PRM proposée avec les méthodes existantes

3.5.2.2. Résultats qualitatifs

En observant les résultats qualitatifs obtenus, nous avons remarqué que pour les patientes qui n'ont pas achevé la réponse pathologique complète, la région rouge est située dans la majorité des cas sur les extrémités de la tumeur (voir un exemple de 9 cas sur la Figure 64). D'après les spécialistes de l'Institut Bordet, cela confirme l'hypothèse médicale de l'agressivité d'extrémités des tumeurs malignes. En effet, la résistance située sur la périphérie de la tumeur provoque la propagation de la maladie dans le corps pour former des métastases. Pour quantifier cette agressivité sur la périphérie, nous avons calculé le pourcentage des pixels "rouges" sur 3 régions : région centrale, région du milieu, et la région de la périphérie, en utilisant les trois coupes centrales de chaque tumeur.

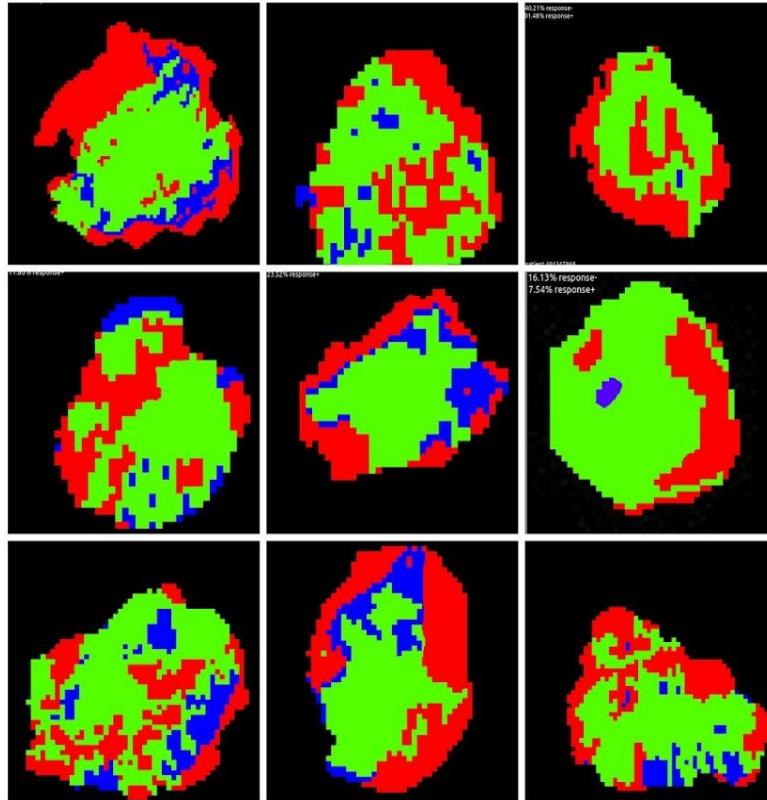


Figure 64 : neuf résultats PRM où les régions les plus agressives sont présentées en rouge

Le calcul de ces pourcentages se base sur une normalisation des valeurs par rapport à la surface de chaque zone en divisant par son nombre de pixels car nécessairement, la troisième région (z3) de périphérie aura toujours plus de voxels (pixels sur les 3 coupes centrales) par rapport au deux régions centrales z1 et z2. La figure 65 présente des exemples illustratifs qui montrent la méthode du calcul des trois zones z1, z2 et z3 de PRM. Pour ne pas fausser les résultats, les pixels noirs appartenant à l'arrière-plan des tumeurs ont été ignorés.

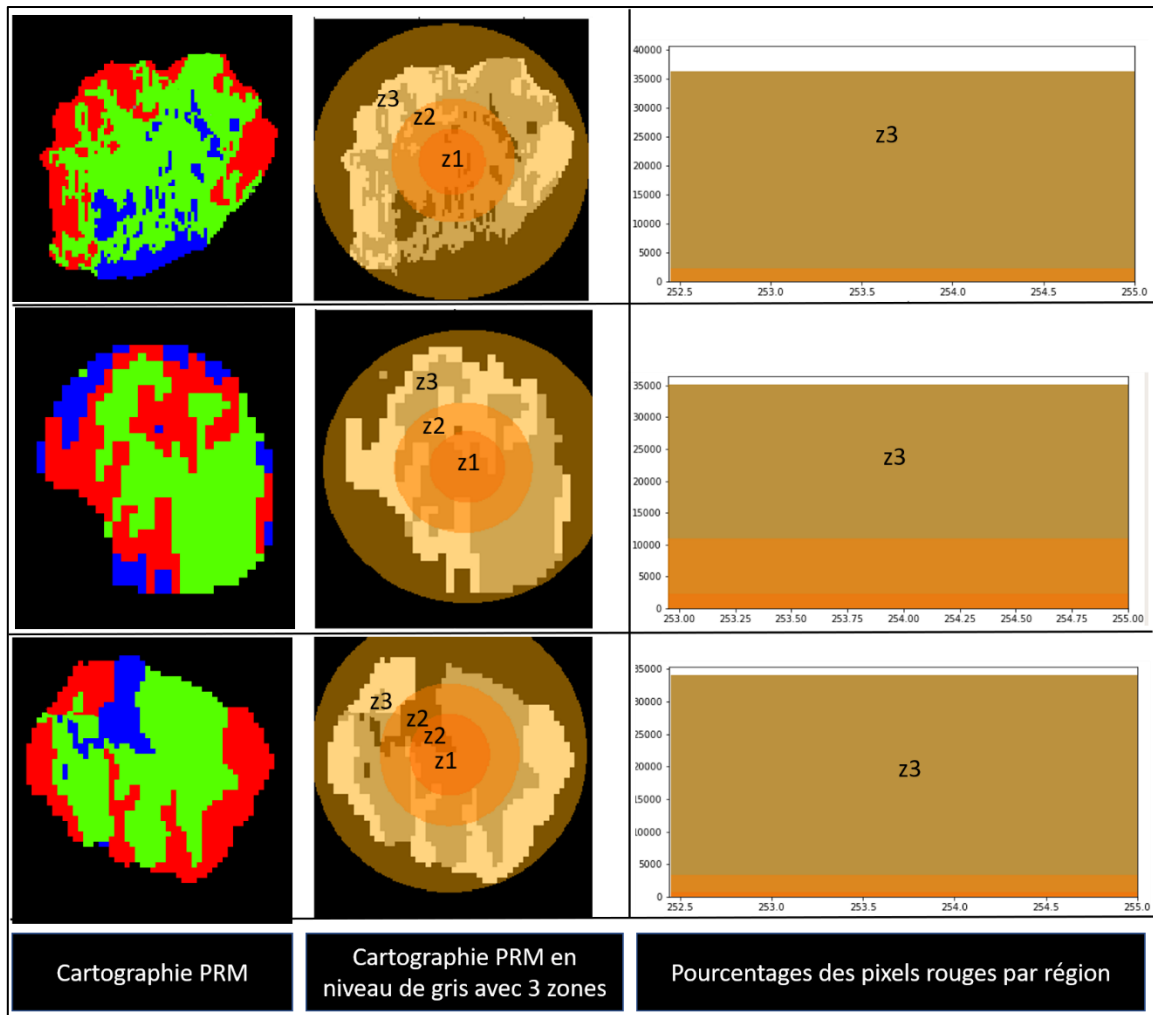


Figure 65 : exemples illustratifs du calcul des trois zones de PRM

Pour obtenir une analyse totale de ces pourcentages pour toutes les patientes, nous remarquons également sur la Figure 66 que le pourcentage des voxels qui ont répondu négativement à la chimiothérapie est plus élevé sur la périphérie par rapport aux régions du milieu. Ce résultat est cohérent avec les résultats trouvés au niveau clinique. En effet, cela confirme bien l'hypothèse médicale des tumeurs malignes non-répondantes à la chimiothérapie qui renforcent leurs zones externes afin de se défendre vis-à-vis de la chimiothérapie [176-178].

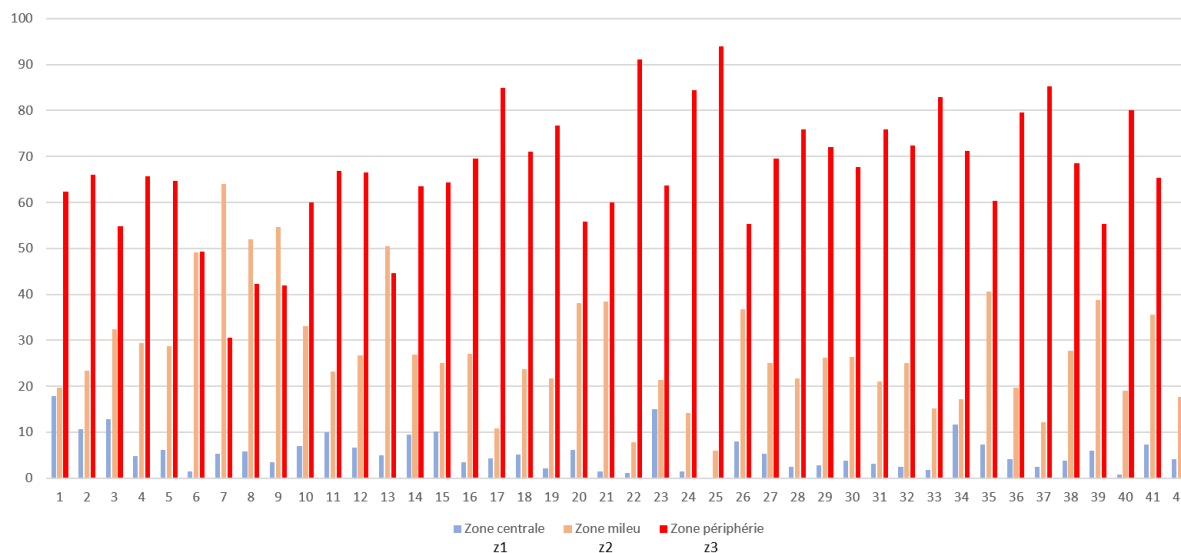


Figure 66 : pourcentages des voxels rouges sur les 3 zones de la tumeur

Le tableau 12 présente les moyennes des pourcentages des voxels rouges en se basant sur toutes les patientes. Nous avons obtenu un pourcentage moyen de 66.98% des voxels rouges existant sur la périphérie des tumeurs avec une valeur médiane de 66,71.

	Région centrale (z1) (%)	Région milieu (z2) (%)	Région périphérie (z3) (%)
Valeur moyenne	5.35	27.59%	66.98%
Valeur médiane	4.59	25.09	66.71

Tableau 12 : moyennes et valeurs médianes des pourcentages des voxels rouges par régions (basées sur toutes les tumeurs)

4. Discussion et analyse des résultats

Nous avons développé et évalué la performance de la méthode PRM pour étudier et analyser le comportement d'une tumeur lors de la première chimiothérapie. Pour cela, nous nous sommes basés sur les changements intra-tumoraux d'une tumeur du sein. Les images de contraste d'IRM pour 40 patientes ont été utilisées pour l'implémentation et les tests de la méthode développée. L'augmentation d'intensité d'une région appartenant à un volume DCE-MRI après la chimiothérapie s'explique par une réponse négative (augmentation de vascularisation de la tumeur) et inversement. Dans cette section, nous discutons des résultats trouvés et leurs corrélations avec les résultats trouvés par l'anapathologie. D'après les résultats illustrés sur la Figure 67, nous remarquons que les patientes qui ont répondu positivement à la chimiothérapie ont un taux de réponse+ plus élevé que le taux de la réponse-, contrairement aux patientes qui ont répondu négativement. Nous constatons également que le critère de la stabilité ne peut pas décider de la

nature de la réponse. En effet, d'après la Figure 67 qui montre les trois taux de réponse selon les 42 tumeurs, la stabilité ne dépend ni de la réponse+ ni de la réponse-. Cependant, cette dernière peut présenter un critère intéressant qui permet de calculer le pourcentage de résistance d'une tumeur.

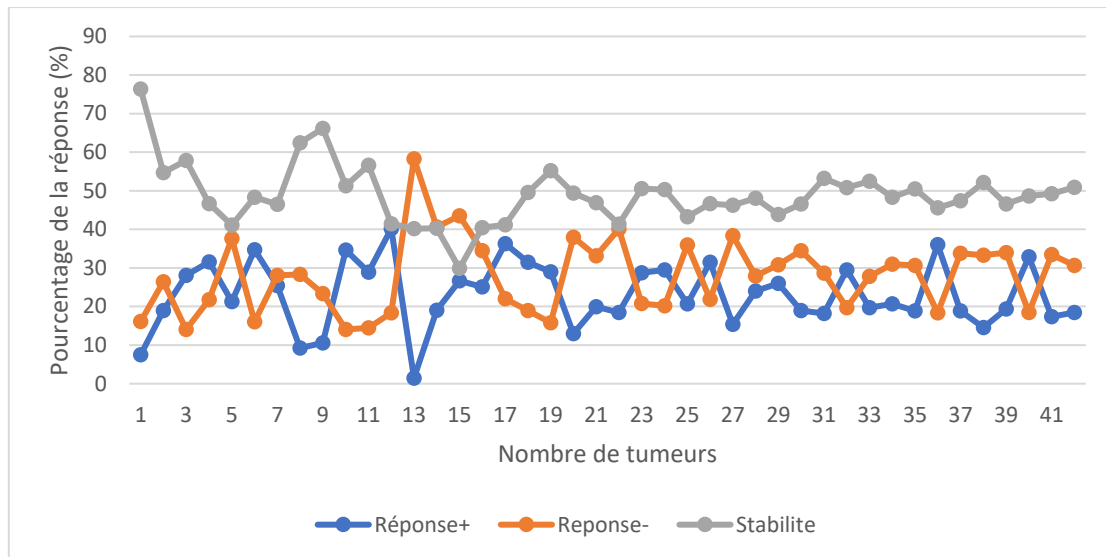


Figure 67 : comparaison entre le changement des 3 types de réponse sur les 40 patientes (42 tumeurs)

En plus des pourcentages des réponses à la chimiothérapie, la méthode PRM adoptée dans cette partie du travail permet d'identifier les régions intra-tumorales qui ont répondu positivement/négativement et les régions qui sont restées stables. Ce type de résultat pourrait aider les cliniciens à réaliser des biopsies plus sélectives sur la tumeur. Dans la pratique actuelle, les médecins sont amenés à réaliser plusieurs opérations de biopsie avant de prendre une décision finale, ce qui est traumatisant pour les patientes.

Au niveau des résultats visuels, nous avons remarqué que la plupart des tumeurs, particulièrement, les tumeurs non-répondantes ont montré plus d'agressivité sur leurs régions de périphérie. La quantification de cette observation a montré un pourcentage moyen de 66.98% des voxels rouges sur la périphérie par rapport à toutes les tumeurs. Cela pourrait s'expliquer par le fait que près de la moitié des patientes (46%) présente une nécrose centrale (trou). Cependant, les zones nécrotiques sont considérées comme partie tumorale. De plus, il y avait une augmentation de l'intensité du signal à la périphérie des tumeurs non répondantes avec une quantité plus élevée de voxels rouges. Cette dernière pourrait être l'effet de l'angiogenèse (augmentation de vascularisation) et de l'extension tumorale entraînée de la périphérie vers les tissus environnants. Selon Andre F. et al. [176], plus il y a d'angiogenèses anormales, plus la tumeur résiste à la chimiothérapie en raison d'un liquide interstitiel élevé qui ne permet pas une absorption appropriée des médicaments par la tumeur [177]. De plus, Nieto Y. et al. [178] ont montré qu'une densité microvasculaire élevée est un facteur puissant de pronostic indésirable du résultat de la chimiothérapie. Ces résultats pourraient

être utiles pour guider les biopsies de prétraitement vers la périphérie de la tumeur, ou même effectuer une analyse PRM après la première chimiothérapie permettant de générer des cartographies des régions non-répondantes de la tumeur où de futures biopsies pourraient être réalisées.

L'inconvénient de la méthode PRM proposée est l'étape semi-automatique de la segmentation qui nécessite l'intervention de l'utilisateur. Cela cause une variabilité inter/intra utilisateurs des résultats. Par le calcul de la différence entre les pourcentages de la réponse positive, la réponse négative et la stabilité obtenus en répétant la méthode par le même utilisateur, un taux de variabilité de **2.11%** a été obtenu. En répétant la méthode PRM par deux utilisateurs différents un taux de **4.09%** a été calculé. Pour résoudre ce problème, nous proposons un modèle de segmentation de la tumeur basé sur une méthode d'apprentissage profond (Deep Learning).

5. Conclusion

Après avoir étudié la problématique et l'état de l'art liés à l'analyse de la réponse intra-tumorale d'un cancer du sein, nous avons commencé par la compréhension et la manipulation des données IRM fournies par l'Institut de cancérologie *Bordet* à Bruxelles. Ensuite, nous avons ciblé la méthode PRM comme méthode d'analyse de réponse intra-tumorale basée sur des approches de traitement d'images. Grâce à ces derniers, la méthode PRM nous a permis d'offrir une carte de couleurs avec les pourcentages de la réponse positive, la réponse négative et de la stabilité. De plus, la méthode permet d'identifier chaque région avec son taux de réponse. Selon la référence standard de l'anapathologie pour les 40 patientes, 14 ont achevé la réponse pathologique complète après la chimiothérapie et le reste n'a pas achevé cette réponse. D'après la méthode PRM proposée, nous avons également trouvé que 14 patientes ont un pourcentage de réponse positive supérieur au pourcentage de la réponse négative. Cela prouve que ces patientes ont répondu positivement. Par conséquent, la méthode PRM pourrait être proposée comme un outil performant d'aide au diagnostic des patientes qui peuvent répondre ou pas à la chimiothérapie néoadjuvante.

Les analyses qualitatives des résultats obtenus ont prouvé que pour les patientes non-répondantes, la région qui devient plus agressive se situe généralement sur la zone de périphérie. Ce résultat qualitatif constitue une force unique de notre contribution. En effet, ce résultat est cohérent avec les analyses trouvées au niveau médical [176 -178].

L'inconvénient de la méthode PRM est l'utilisation d'une étape semi-automatique de la segmentation. La première partie du chapitre suivant présente une solution basée sur les réseaux de neurones profonds qui permet de fournir un modèle capable d'effectuer la segmentation de la tumeur d'une manière automatique.

Chapitre V : Conception des modèles de Deep Learning pour le suivi de la réponse tumorale

Ce chapitre élabore deux sections principales qui constituent la deuxième et la troisième contribution de ce travail.

- 1- La segmentation des tumeurs par un modèle CNN de type (*encoder/decoder*)
- 2- La classification des tumeurs répondantes et non-répondantes à la chimiothérapie avec un réseau CNN profond à entrées multiples.

Cette partie du travail nous a permis de résoudre le problème de variation inter/intra utilisateur(s) lié à la méthode PRM via une segmentation automatique par le Deep Learning. La classification basée sur CNN à entrées multiples a montré une meilleure performance par rapport à la méthode PRM développée préalablement.

Introduction

La segmentation des tumeurs du sein sur des images DCE-MRI est une tâche importante pour de nombreuses applications médicales. Par exemple, dans notre cas, pour la prédiction de la réponse intra-tumorale à la chimiothérapie, il est nécessaire de passer par cette étape afin de cibler uniquement la région tumorale [103]. Cependant, la méthode de segmentation la plus utilisée dans le domaine de traitement d'images du sein se base sur l'annotation tumorale manuelle ou semi-automatique. Cette méthode consomme un temps considérable et peut entraîner des variabilités entre les utilisateurs comme expliqué dans le chapitre précédent. Récemment, de nombreuses approches d'apprentissage automatique ont été appliquées à des tâches d'analyse d'images médicales telles que la classification et la segmentation. Cependant, en imagerie médicale, le nombre limité de données d'apprentissage constitue l'un des principaux obstacles. Dans ce travail, nous avons utilisé et comparé deux architectures CNN (Convolutional Neural Network) dédiées à la segmentation : SegNet [119] et U-Net [85].

Par rapport à la classification des tumeurs répondantes et non-répondantes, nous proposons dans ce chapitre une nouvelle architecture CNN à entrées multiples permettant de différencier les deux types de tumeurs sur base des résultats de référence médicale. Ce chapitre s'organise en deux sections principales : 1- segmentation des tumeurs et 2- classification des tumeurs répondantes et non-répondantes à la chimiothérapie avec Deep Learning (Prédiction de la réponse intra-tumorale par CNN à entrées multiples).

1. Segmentation de la tumeur sur les images DCE-MRI

L'automatisation de la tâche de segmentation permet d'aider les radiologues à réduire la charge de travail liée à l'analyse de l'évolution du cancer du sein. Dans cette étude, nous proposons et développons une approche d'apprentissage profond pour automatiser cette segmentation en utilisant les données de type DCE-MRI. Nous avons construit une architecture basée sur un réseau de neurones à convolution (CNN). Ce modèle est capable de gérer la segmentation de la tumeur sur chaque coupe du sein.

1.1. Base de données

Afin d'entraîner et tester les modèles de D.L. pour la segmentation, 86 volumes de type DCE-MRI provenant de l'Institut de cancérologie Bordet sont utilisés. Les données ont été acquises avant et après la chimiothérapie pour 43 patientes adultes atteintes d'un cancer du sein local. Les données de trois patientes supplémentaires utilisées pour la segmentation ne sont pas incluses dans l'étude de la prédiction. Cela est expliqué par le fait que ces patientes ne sont pas évaluables selon la référence médicale standard utilisée. Par conséquent, un total de 5452 coupes d'images (selon la vue transversale) sont utilisées pour le lancement d'apprentissage. Avec l'aide du radiologue, chaque

zone de la tumeur du sein a été annotée manuellement pour créer les segmentations réelles (Ground Truth). L'apprentissage du modèle a été effectué en utilisant 75% des images et validé sur 25%. Toutes les images ont d'abord été prétraitées en utilisant *Biais-Correction* (utilisé dans le chapitre IV). La Figure 68 montre un exemple d'une coupe transversale du sein avec tumeur et son annotation.

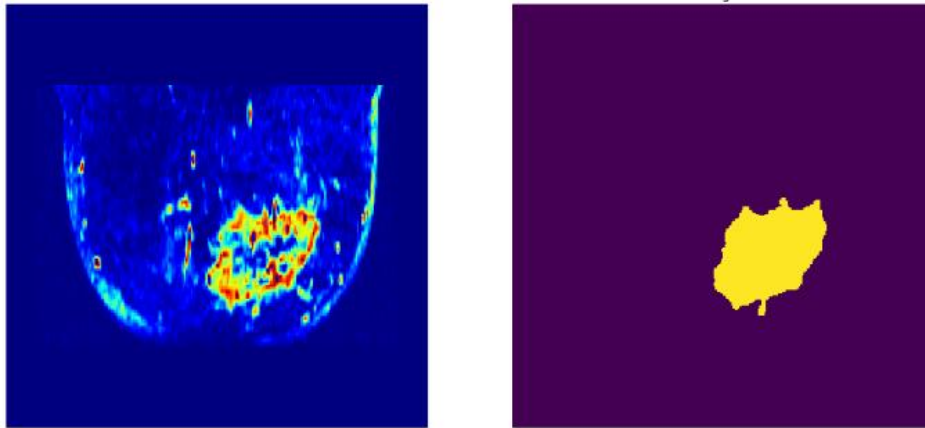


Figure 68 : coupe DEC-MRI du sein avec tumeur (à gauche) et sa segmentation réelle (à droite)

1.2. L'architecture SegNet

Comme expliqué au [chapitre III](#), l'architecture SegNet [119] se base principalement sur le principe d'auto *Encoder-Decoder*. La particularité de SegNet est l'enregistrement des coordonnées de l'opération de Max-Pooling durant la phase d'*Encoder*. Ces coordonnées sont utilisées dans la phase de *Decoder* pour avoir des informations sémantiques pour la segmentation d'un objet. Cette architecture CNN est largement utilisée dans le domaine des voitures autonomes. La Figure 69 présente l'architecture SegNet que nous avons adaptée et testée pour la problématique de segmentation des tumeurs du sein sur des volumes DCE-MRI.

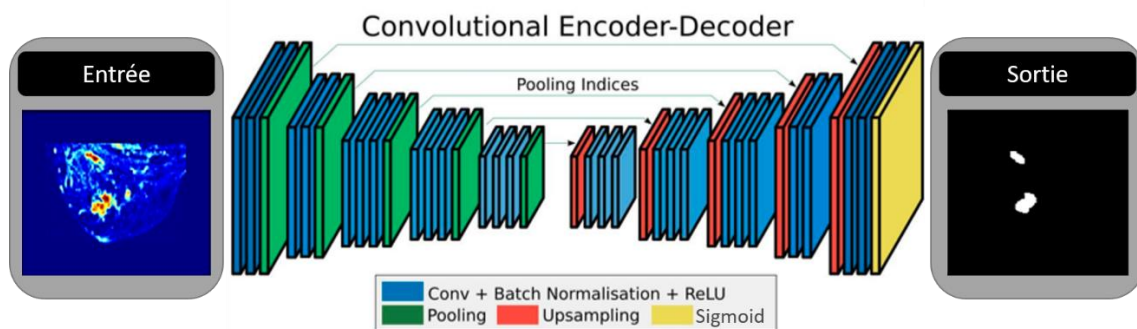


Figure 69 : architecture SegNet adaptée dans ce travail

L'architecture *SegNet* permet de recevoir comme entrée une image et de fournir une segmentation de chaque objet sur cette image avec une couleur différente. *SegNet* comprend une séquence de couches de traitement non-linéaires (phase *Encoder*) et un ensemble correspondant de décodeurs (phase *Decoder*) suivis d'un classifieur pixel par pixel comme couche de sortie. En règle générale, chaque couche est constituée d'une ou de plusieurs convolutions suivies par une fonction d'activation ReLU et d'une couche de regroupement maximal (Max-Pooling).

Afin d'utiliser cette architecture convenablement, plusieurs modifications au niveau des couches de sortie et paramètres d'entraînement ont été apportées à l'architecture proposée à la base. Dans ce travail, les classes à segmenter sont la tumeur et l'arrière-plan. Nous avons alors adapté les paramètres de la sortie finale afin d'avoir que deux classes. Nous avons totalement entraîné le réseau auto-encodeur en adaptant les paramètres à chaque fin d'entraînement par la technique de '*fine tuning*'. L'objectif est de fixer la meilleure valeur et le type de chaque paramètre utilisé. Chaque étape d'entraînement total a duré 17 heures, 52 min et 37 secondes sur une machine d'un CPU à 16 cœurs et 128 Go de RAM, équipée d'un GPU Nvidia P100. Le Tableau 13 présente une vue sur l'ensemble des paramètres testés et utilisés pour cet apprentissage. Ces paramètres seront expliqués dans la suite de ce chapitre. Nous avons remarqué que la technique d'augmentation de données basée sur des opérations aléatoires et linéaires a amélioré la qualité du modèle. Nous avons également modifié la fonction d'activation finale de Softmax à Sigmoid (Figure 72), car cette dernière est plus performante quand il s'agit d'une segmentation binaire comme dans ce travail.

Paramètre	Les valeurs testées	La valeur optimale
<i>Augmentation de données</i>	<i>Miroir, zoom, rotations, translations</i>	<i>Toutes</i>
<i>Fonction de précision</i>	<i>Categorical_accuracy, Accuracy, mean_IoU</i>	<i>Accuracy</i>
<i>Batch size</i>	<i>2, 4, 8, 16, 32</i>	<i>4</i>
<i>Initialisation des poids</i>	<i>Normal, Uniform, Glorot uniform</i>	<i>Normal</i>
<i>Fonction d'activation de sortie</i>	<i>Sigmoid, Tanh, ReLU, Softmax, elu</i>	<i>Sigmoid</i>
<i>Dropout rate</i>	<i>0.1, 0.25, 0.3, 0.5, 0.75</i>	<i>0.1, 0.2, 0.3</i>
<i>Algorithme d'optimisation</i>	<i>SGD, RMSprop, Adagrad, Adadelata, Adam</i>	<i>SGD</i>
<i>Taux d'apprentissage</i>	<i>0.5, 0.05, 0.005, 0.0005</i>	<i>0.005</i>
<i>Momentum rate</i>	<i>0.8, 0.9, 0.99</i>	<i>0.99</i>

Tableau 13 : paramètres utilisés pour l'architecture SegNet

Cependant, comme illustré respectivement sur le Tableau 14 et la Figure 70, les résultats quantitatifs et qualitatifs n'ont pas montré une bonne cohérence par rapport à la segmentation réelle.

La Précision en utilisant 25% des données pour la validation	Erreur (Loss)
68.88%	0,0523

Tableau 14 : résultats quantitatifs de la méthode SegNet

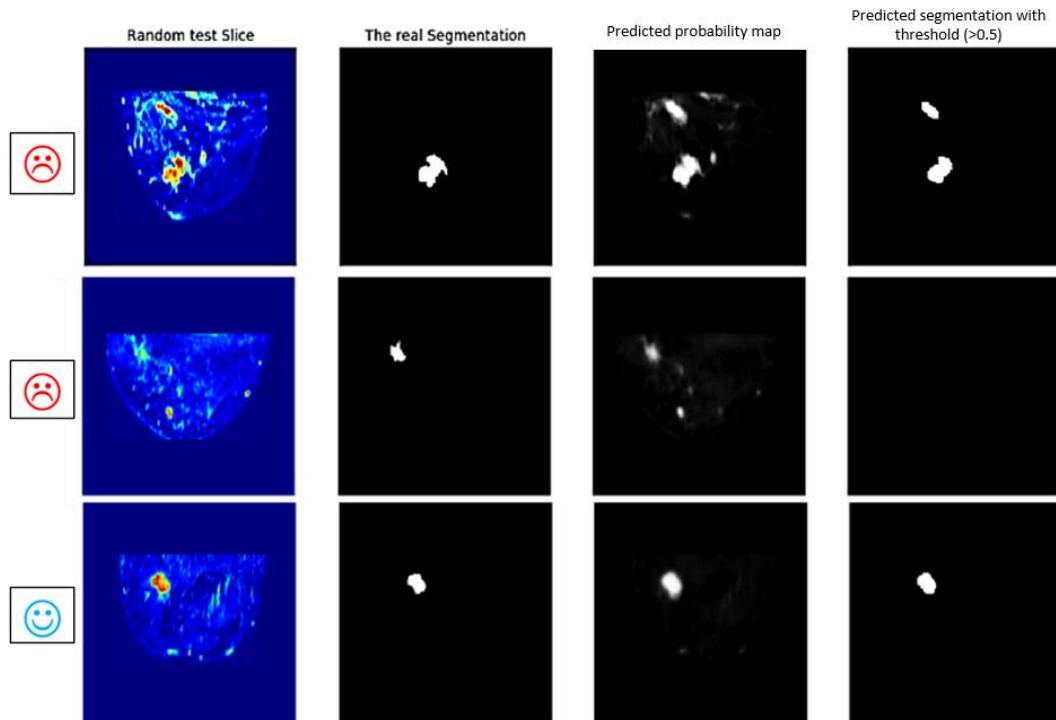


Figure 70 : résultats qualitatifs de la méthode SegNet

1.3. L'architecture U-Net

U-Net [85] est une architecture de réseau de neurones totalement convolutif permettant une segmentation rapide et précise des objets en images 2D ou 3D [14].

L'architecture *U-Net* que nous avons adaptée et utilisée dans ce travail est illustrée à la Figure 71. Comme expliqué dans le chapitre III, cette architecture se présente par un modèle de *ConvNet* [104] spécialement créé pour faire de la segmentation des images. Son architecture est constituée d'une succession de couches de convolution avec différentes tailles et filtres de convolutions (*Down-Conv*), pour réduire les dimensions des images d'entrées, puis une succession de "Déconvolution" (*Up-conv*) pour agrandir et retourner à la taille initiale des images (*Encoder-Decoder*). Donc, en donnant une image comme entrée de réseau *U-Net* on aura comme résultat une image qui contient des pixels présentant les probabilités d'appartenance ou non à la tumeur. Pour segmenter la tumeur, nous avons effectué un seuillage pour ne sélectionner que les régions qui ont une probabilité supérieure au seuil de 50%.

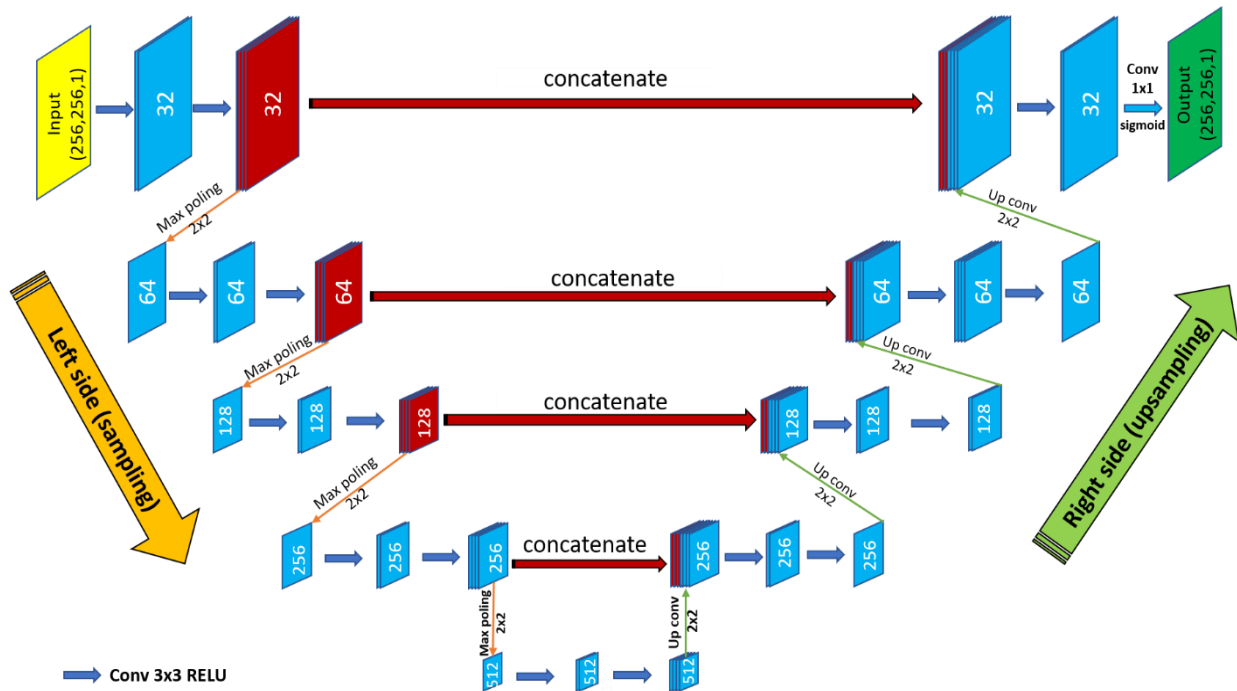


Figure 71 : architecture U-Net utilisée pour la segmentation de la tumeur

Le côté gauche de ce réseau de neurones est complètement convolutif. Il se compose d'une séquence de blocs de 3x3 couches de convolutions suivies d'une fonction d'activation d'unité linéaire rectifiée [105] et d'une opération de regroupement 2x2 (Max-Pooling) [106]. Après chaque bloc, la dimension des filtres est doublée, ce qui double le nombre de caractéristiques. Sur le côté droit du réseau de neurones, nous avons utilisé un sur-échantillonnage (déconvolution) de 2x2. Le nombre de filtres de caractéristiques est divisé par 2 après chaque bloc et concaténé avec le vecteur de caractéristiques correspondant au premier côté de l'architecture. Une convolution de 1x1 est utilisée à la couche de sortie suivie d'une fonction d'activation "Sigmoid" [107] afin d'associer chaque vecteur de caractéristiques de 32 composants au nombre de classes souhaité. Pratiquement, la fonction d'activation Sigmoid retourne des valeurs entre 0 et 1 (Figure 72). C'est pour cela, que cette fonction est fort utilisée dans les cas où on cherche à prédire une ou plusieurs probabilités.

Dans notre version U-Net améliorée, nous avons 26 couches convolutives avec un nombre total de 9.239681 paramètres. Les auteurs de U-Net [85] ont utilisé une opération qui consistait à effectuer un *crop* de l'image avant chaque concaténation afin de garder les mêmes dimensions. Dans notre version, nous avons prétraité toutes les images en initialisant des boîtes noires de 256x256 dans lesquelles nous avons mis les images d'entrées. Grâce à ce pré-traitement, toutes les images ont les mêmes dimensions.

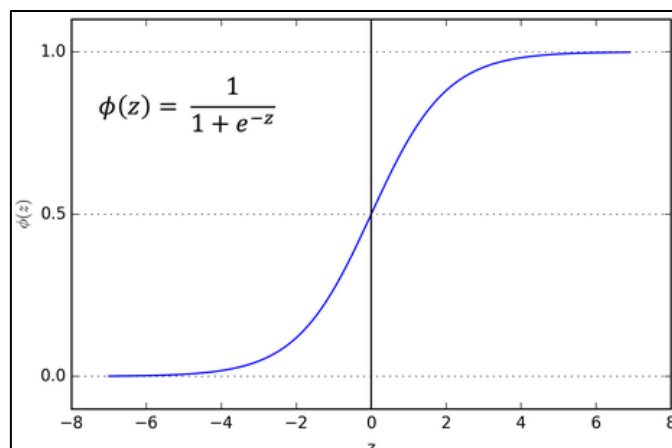


Figure 72 : fonction Sigmoïde [107]

1.4. Plateforme et matériel utilisé

En plus de prouver l'efficacité de la segmentation automatique de la tumeur du sein avec le Deep Learning, nous étions intéressés par l'amélioration des performances en termes de temps de calcul. Nous avons donc utilisé une architecture de haute performance composée d'unités de traitement graphique permettant d'exploiter un grand nombre d'unités de calcul en parallèle [120]. Dans ce contexte, nous avons utilisé l'API Keras 2.2.0 avec le backend Tensorflow 1.8.0 (GPU). Pour effectuer l'apprentissage et obtenir notre meilleur modèle de segmentation, nous avons utilisé le matériel suivant :

- **CPU** : 16 cœurs, vitesse d'horloge de 2.10 GHz, 128 Go de mémoire RAM ;
- **GPU** : Nvidia P100, cœurs CUDA 3584, 10,6 Tera-FLOPS (performances), 16 Go de mémoire.

Le **GPU** a été utilisé dans la bibliothèque Tensorflow pour exécuter des étapes intensives, tandis que le **CPU** est utilisé pour exécuter des étapes moins intensives. Le temps d'entraînement complet par l'architecture *U-Net* proposée était de 16 heures, 40 min et 11 secondes.

1.5. Paramètres d'apprentissage proposés

Pour effectuer l'apprentissage par le réseau de neurones U-Net adapté, chaque coupe d'entrée a été associée à son masque de segmentation réelle correspondant (Figure 68). Le nombre total de coupes transversales utilisées est de 5452 avec une résolution de 256x256 chacune. Nous avons utilisé l'algorithme du gradient stochastique (SGD) avec une mise à jour appelée *Momentum* [84]. L'algorithme SGD avec une mise à jour basée sur le paramètre *Momentum* est une méthode qui permet d'accélérer les vecteurs de gradients dans les bonnes directions, ce qui conduit à une convergence plus rapide et efficace (équation (21)).

$$\Delta w_{i,j}(t) = lr_i \delta_i y_i + m \Delta w_{i,j}(t - 1) \quad (21)$$

où m est le paramètre principal de la méthode Momentum et lr_i est le taux d'apprentissage (Learning Rate). Nous avons remarqué qu'une procédure d'apprentissage avec un taux d'apprentissage élevé ne permettait pas d'obtenir de meilleurs résultats. Par conséquent, après plusieurs expérimentations, nous avons fixé le taux d'apprentissage à $lr=0,0005$ et le Momentum à $m = 0.99$. Mathématiquement, la technique Momentum ajoute une fraction m de mises à jour des poids précédents à celui actuel. Il est par ailleurs souvent nécessaire de réduire le taux d'apprentissage global lr lorsqu'on utilise une grande valeur de Momentum (m proche de 1). Si on utilise un taux d'apprentissage élevé avec une valeur de *Momentum* élevée, on risque de rater la valeur minimale d'erreur.

Après plusieurs tentatives d'apprentissages (*fine tuning*), nous avons utilisé une taille de lot ou *batch size* de 4 (Nombre d'échantillons d'apprentissage présents dans un seul lot). Après plusieurs tests, nous avons utilisé 500 epoch. La fonction *IoU moyenne* (Figure 73) a été utilisée comme métrique d'évaluation (précision) pour la segmentation. L'entropie binaire (*Binary_crossentropy*) a été utilisée comme fonction de perte (*loss*).

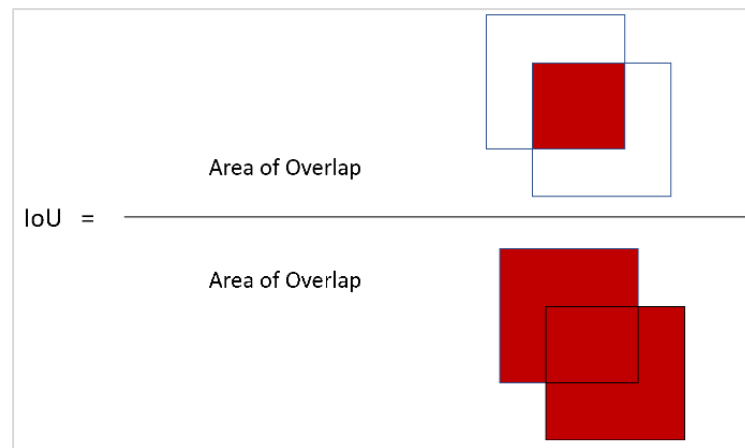


Figure 73 : fonction IoU

Nous avons ajouté une étape (*Dropout*) après chaque couche de convolution. Cette technique proposée en 2014 par G. Hinton et al. [107] permet d'améliorer la précision des réseaux de neurones. En effet, l'algorithme consiste à chaque entraînement, à "désactiver" temporairement un neurone (qui ne sera plus jamais désactivé par la suite) selon une probabilité définie par un taux de dépôt (*Dropout Rate*). Le Tableau 15 présente l'ensemble des paramètres utilisés pour l'apprentissage et leurs valeurs testées et optimales. Pour cela, nous nous sommes basés sur plusieurs tentatives d'apprentissage (*fine tuning*). Chacun de ces paramètres est détaillé au [chapitre III](#).

<i>Paramètre</i>	<i>Les valeurs testées</i>	<i>La valeur optimale</i>
<i>Data augmentation</i>	<i>Miroir, zoom, rotations, translations</i>	<i>Toutes</i>
<i>Fonction de précision</i>	<i>Categorical_accuracy, Accuracy, mean_IoU</i>	<i>Mean_IoU</i>
<i>Batch size</i>	<i>2, 4, 8, 16, 32</i>	<i>4</i>
<i>Weight initialization</i>	<i>Normal, Uniform, Glorot uniform</i>	<i>Normal</i>
<i>Fonction d'activation de sortie</i>	<i>Sigmoid, Tanh, ReLu, Softmax, elu</i>	<i>Sigmoid</i>
<i>Dropout rate</i>	<i>0.1, 0.25, 0.3, 0.5, 0.75</i>	<i>0.4, 0.5</i>
<i>Algorithme d'optimisation</i>	<i>SGD, RMSprop, Adagrad, Adadelta, Adam</i>	<i>SGD</i>
<i>Learning rate</i>	<i>0.5, 0.05, 0.005, 0.0005</i>	<i>0.0005</i>
<i>Momentum rate</i>	<i>0.8, 0.9, 0.99</i>	<i>0.99</i>
<i>Learning rate decay</i>	<i>None, linear, exponential</i>	<i>Liear (0.000062)</i>

Tableau 15 : paramètres testés pour la segmentation et leurs valeurs optimales

1.6. Résultats quantitatifs et qualitatifs

Le modèle obtenu permet d'avoir comme sortie un masque contenant la probabilité d'appartenance de chaque pixel au masque de la tumeur. Pour garder la cohérence, tous les pixels ayant une probabilité supérieure à 0,5 sont considérés comme des pixels tumoraux. La Figure 74 montre respectivement un exemple d'une coupe de DCE-MRI du sein avec une tumeur, son masque d'origine (la segmentation réelle), la sortie du réseau de neurones (carte de probabilité) et sa segmentation par seuil (> 0.5). Les résultats qualitatifs ont montré une bonne corrélation entre la segmentation prédite et celle qui présente la réalité. La Figure 75 montre un ensemble de résultats choisis aléatoirement. Les Figures 76 et 77 montrent respectivement le score *IoU* de validation moyen (*mean_IoU_val*) et la courbe de perte durant 500 époques d'apprentissage. D'après la courbe de perte (ou la courbe d'erreur), les valeurs d'erreur en utilisant les données de validation ont augmenté entre l'époque 100 et 150 d'apprentissage, mais ces valeurs baissent après le 150^{ème} epoch. Cela peut être expliqué par le fait que le réseau de neurones a bien appris la segmentation après le 150^{ème} époque. La valeur d'erreur finale, en utilisant 25% des données de base pour la validation, est de 0.006. La précision est de 76.14%.

Le tableau 17 présente une comparaison des méthodes de l'état de l'art utilisant des architectures d'auto-encoder (comme *U-Net*) appliquées aux images IRM. L'architecture adaptée dans ce travail donne une meilleure précision par rapport à l'état de l'art.

Auteur	L'approche CNN	Application	Précision (%)
Moeskops, P. et al. (2016) [179]	FCN	Sein	75.90
Christ, P.F et al. (2016) [180]	U-Net	Poumon	72.90
Kamnitsas, K et al. (2017) [181]	3D FCNN	Cerveau	60.80
El Adoui et al. (2019) [133]	U-Net	Sein	76.14

Tableau 16 : comparaison des méthodes de segmentation d'images médicales par le Deep Learning

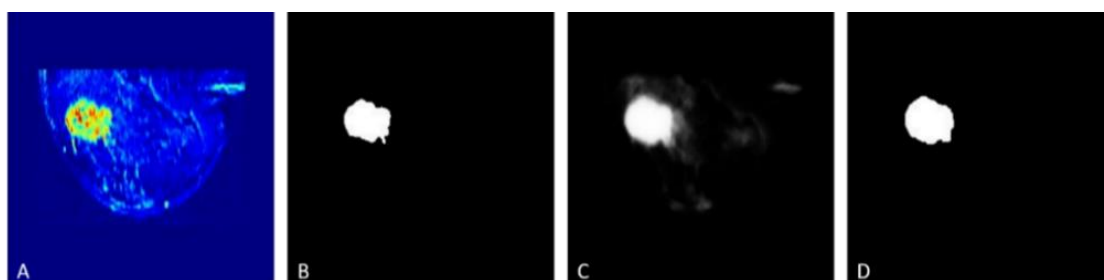


Figure 74 : (A) coupe d'une image de sein (B) le masque réel de la tumeur (C) la carte de probabilité obtenue par le réseau de neurones (D) le masque obtenu en ne considérant que les pixels ayant une probabilité supérieure à

0.5

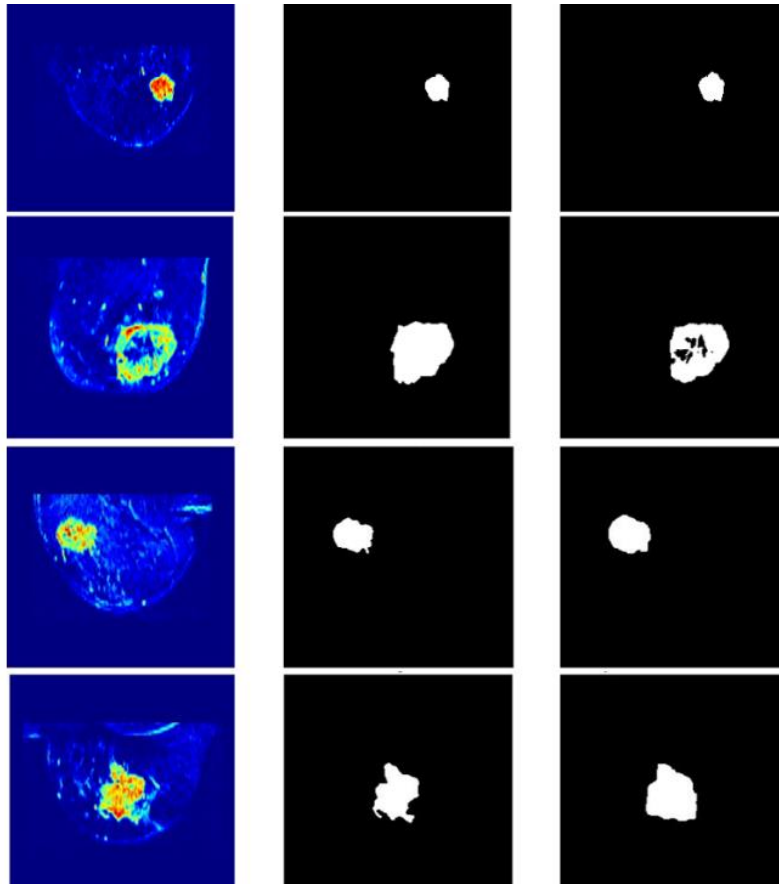


Figure 75 : (colonne 1) coupe d'une image de sein (Colonne 2) masque réel (Colonne 3) masque obtenu par le réseau de neurones

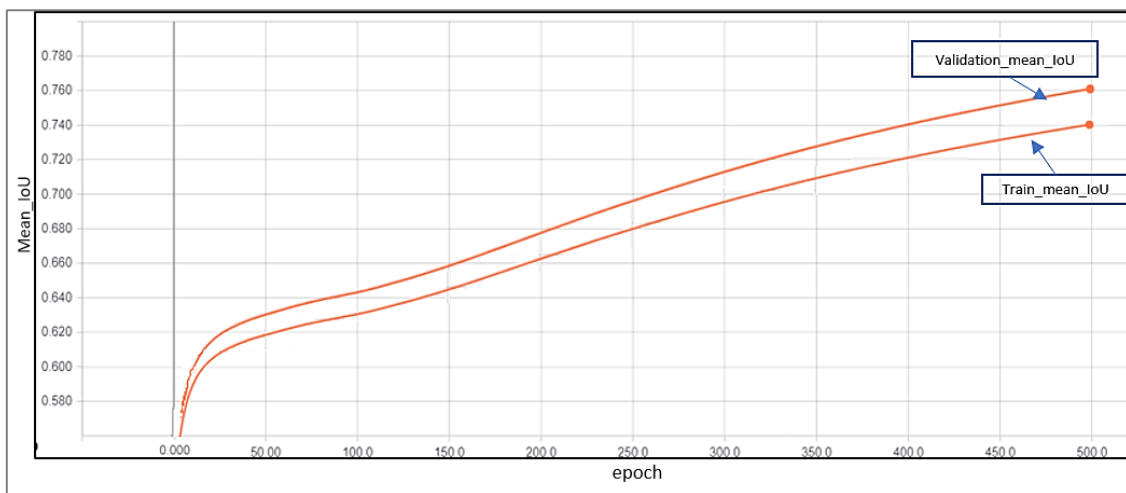


Figure 76 : courbes des valeurs de précisions (mean_IoU) pour les données de validation et d'entraînement durant 500 époques

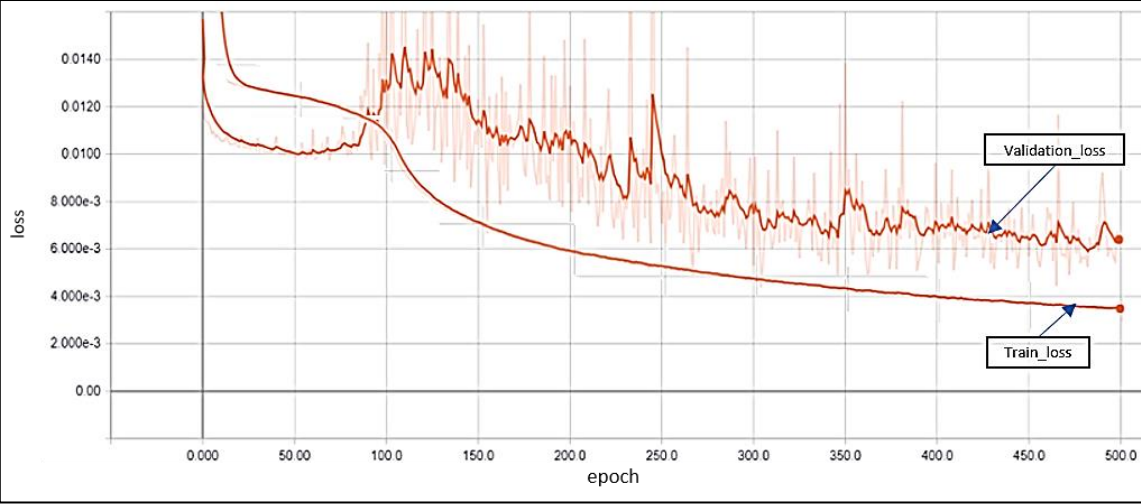


Figure 77 : courbe de perte (erreur) pour les données de validation et d'entraînement durant 500 époques d'apprentissage

2. Prédiction de la réponse intra-tumorale par CNN à entrées multiples

L'objectif de cette partie du travail est de proposer un nouveau réseau de neurones profond permettant de recevoir comme entrées les volumes tumoraux acquis avant et après la chimiothérapie, et fournir comme sortie une prédiction de la réponse à la chimiothérapie. Afin de créer un tel modèle, il était nécessaire de bien préparer et structurer les données d'entrées. Dans ce cadre, une partie de la méthode PRM a été exploitée. Cette partie concerne spécialement le recalage et la segmentation d'images. Dans cette deuxième section du chapitre V, nous présentons les données utilisées, l'étape de prétraitement, et le réseau de neurones profond créé 'maison' pour effectuer un apprentissage sur les données existantes et fournir des résultats performants.

2.1. Base de données

Nous avons utilisé la même base de données qu'au chapitre précédent concernant les 42 tumeurs. Selon la référence médicale utilisée (réponse d'anapathologie), 14 d'entre elles ont répondu à la chimiothérapie et 28 ont été annotées comme non-répondantes. Pour chaque patiente, nous possédons des images tridimensionnelles du type DCE-MRI acquises avant et après la chimiothérapie. Nous n'avons sélectionné que les coupes contenant une tumeur. Par conséquent, nous avons obtenu :

- 693 images acquises avant la chimiothérapie et 693 après la chimiothérapie en utilisant la vue transversale ;
- 721 images acquises avant la chimiothérapie et 721 après la chimiothérapie en utilisant la vue axiale ;
- 696 images acquises avant la chimiothérapie et 696 après la chimiothérapie en utilisant la vue coronale.

Toutes les données proviennent de l'Institut *Jules Bordet*. Ces données ont été divisées en données de validation (25%) et d'apprentissage (75%).

2.2. Prétraitement d'images

Nous avons appliqué trois étapes de prétraitement avant de commencer le processus d'apprentissage, dont la première partie est commune avec la méthode PRM proposée dans le chapitre III. Comme illustré sur la Figure 78, la première étape consistait à extraire uniquement le volume d'intérêt en effectuant une sélection tridimensionnelle (*Crop*) de la zone tumorale acquise avant et après la chimiothérapie. Le but est de minimiser les diverses informations inutiles du sein. Ensuite, nous avons appliqué un recalage d'images affine tridimensionnelle pour aligner la tumeur avant et après la chimiothérapie. Enfin, nous avons segmenté la tumeur pour extraire uniquement

le volume d'intérêt (VOI) de la tumeur. Cette étape de prétraitement est cruciale pour aider à l'apprentissage lors de l'utilisation des réseaux de neurones à convolution, prenant comme entrées les coupes 2D acquises avant et après la chimiothérapie.

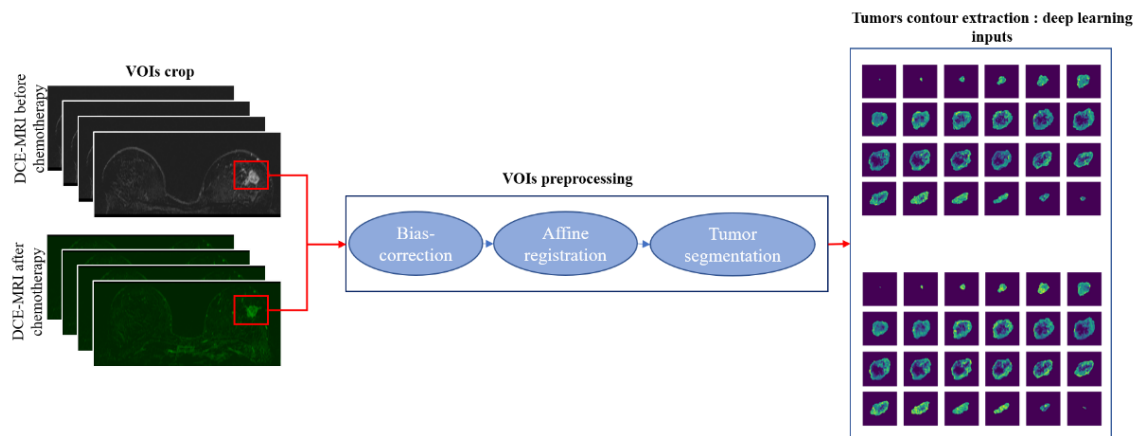


Figure 78 : étapes de prétraitement (Vue transversale)

2.3. Architectures d'apprentissage profond proposées

2.3.1. Réseaux siamois

Dans le cadre du diagnostic de l'évolution du cancer du sein, les radiologues comparent deux examens effectués avant et après la chimiothérapie pour observer la réponse des tumeurs au traitement. Dans la première partie, nous avons réalisé une comparaison voxel par voxel pour atteindre cet objectif (PRM). Afin de comparer les résultats obtenus par cette méthode basée essentiellement sur du traitement d'images, nous avons conçu une nouvelle architecture qui prend comme paramètres les deux examens et fournit en sortie une classification de la réponse (positive ou négative).

Dans ce cadre, l'architecture qui semblait adéquate pour résoudre cette problématique était l'architecture de type *Siamois* [182]. Ce type de réseau profond permet de réaliser un apprentissage en parallèle entre deux images d'entrées. Par conséquent, les poids sont partagés tout au long des couches parallèles d'apprentissage. Les réseaux *Siamois* ont généralement pour objectif d'apprendre à quantifier le degré de différence/ressemblance de deux images données comme entrées. Ces architectures ont par ailleurs été proposées dans la littérature dans différents contextes, dont le but est de comparer ou de fusionner des images [183,184]. Cependant, d'après plusieurs recherches, aucun travail n'évoque l'utilisation des réseaux *Siamois* dans la classification des tumeurs. Ils sont, en effet, plus utilisés dans les applications de reconnaissance d'images.

Dans une première application, nous avons adapté ce type d'architecture afin de classifier les tumeurs répondantes et non-répondantes à la chimiothérapie. Nous avons alors adapté le réseau parallèle pour recevoir les coupes des volumes IRM acquis avant et après la chimiothérapie, et fournir comme réponse les probabilités de chaque classe. La Figure 79 donne une illustration de du réseau *Siamois* utilisé.

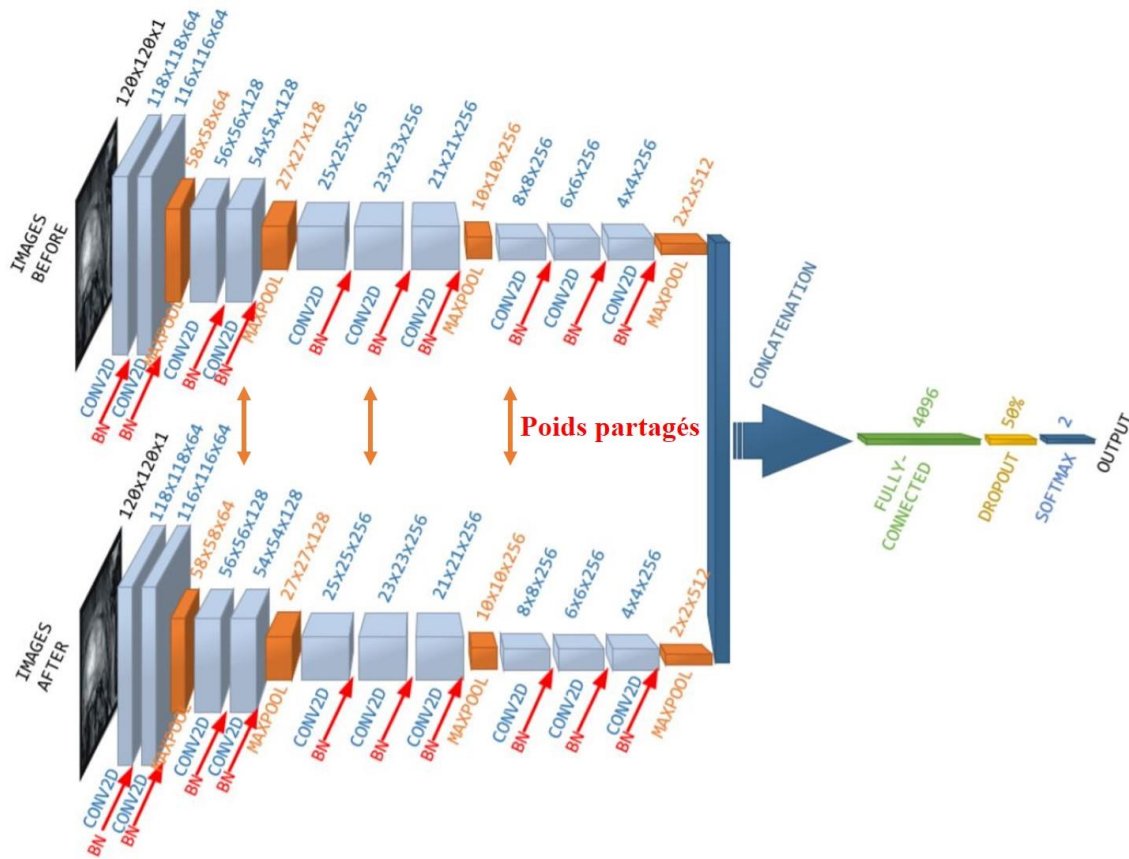


Figure 79 : architecture siamois utilisée pour prédire les probabilités de la réponse positive et négative des tumeurs de sein à un traitement de chimiothérapie

Dans cette architecture, nous utilisons quatre blocs de convolution dont chacun est suivi par une couche de normalisation et une opération de Max-Pooling. Avant la classification finale, nous avons appliqué une concaténation entre les caractéristiques obtenues parallèlement. Ensuite, ces caractéristiques sont données à une couche complètement connectée qui fournit la classification finale sous format de probabilité de chaque classe (réponse positive ou négative). Le modèle a été obtenu en effectuant plusieurs tentatives d'apprentissage. Après chaque apprentissage complet, les paramètres d'entraînement sont adaptés (fine-tuning à la section suivante). Les résultats de ce modèle qui sont discutés à la [section 2.6](#) n'étaient pas à la hauteur. En effet, le modèle montre un sur-apprentissage dès les premières étapes (epoch). En analysant le réseau, nous avons constaté que le partage des poids durant l'apprentissage en parallèle pourrait être la cause de ce sur-

apprentissage. En effet, ce type de réseau ne permet pas de réaliser un apprentissage indépendant sur les coupes acquises avant et après la chimiothérapie. De plus, ces coupes sont identiques au niveau de la forme (différentes au niveau d'intensités). Pour résoudre cela, nous proposons une nouvelle architecture CNN profonde qui permet d'effectuer un apprentissage indépendant sur les volumes d'entrées acquis avant et après la chimiothérapie sans partager les poids. Les caractéristiques obtenues seront concaténées et passées à une couche d'aplatissement (*Flatten*) avant la classification finale. L'architecture proposée est expliquée à la section suivante.

2.3.2. Architecture proposée

Dans cette partie, nous avons conçu une nouvelle architecture CNN composée de deux branches qui prennent comme entrées deux coupes 2D de DCE-MRI correspondantes d'une dimension fixée à 120 x 120 (Figure 80).

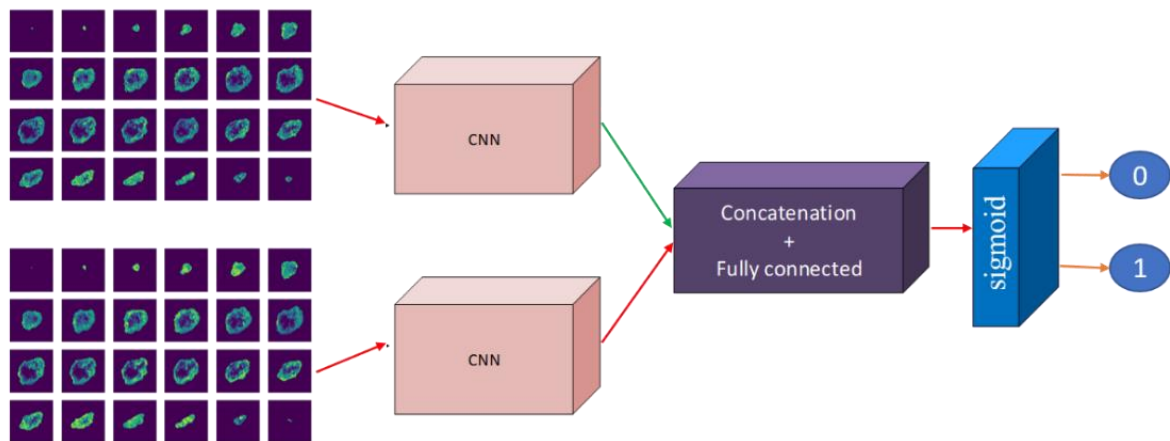


Figure 80 : architecture Deep Learning proposée

Comme détaillé sur la Figure 81, chaque branche de convolution contient quatre blocs de convolution 2D, suivis d'une fonction d'activation par unité linéaire rectifiée (ReLU) [105] et d'un regroupement de type max (*Max-Pooling*). Il faut noter qu'au premier bloc, nous n'avons pas utilisé le *Max-Pooling* pour éviter un échantillonnage anticipé des images. Nous avons utilisé 32 noyaux pour chaque couche de convolution dans le premier et le deuxième bloc, et 64 noyaux pour le troisième et quatrième bloc avec une taille de filtre constante de 3x3. Nous avons utilisé une couche de *Dropout* après deux couches de convolution. Ensuite, les deux branches sont concaténées. Finalement, une couche entièrement connectée de 512 unités cachées est appliquée (*DensLayer* ou *fully connected layer*), suivie par la fonction d'activation *ReLU*, un *Dropout* d'un taux de 0,4 et une fonction Sigmoidé pour la classification finale.

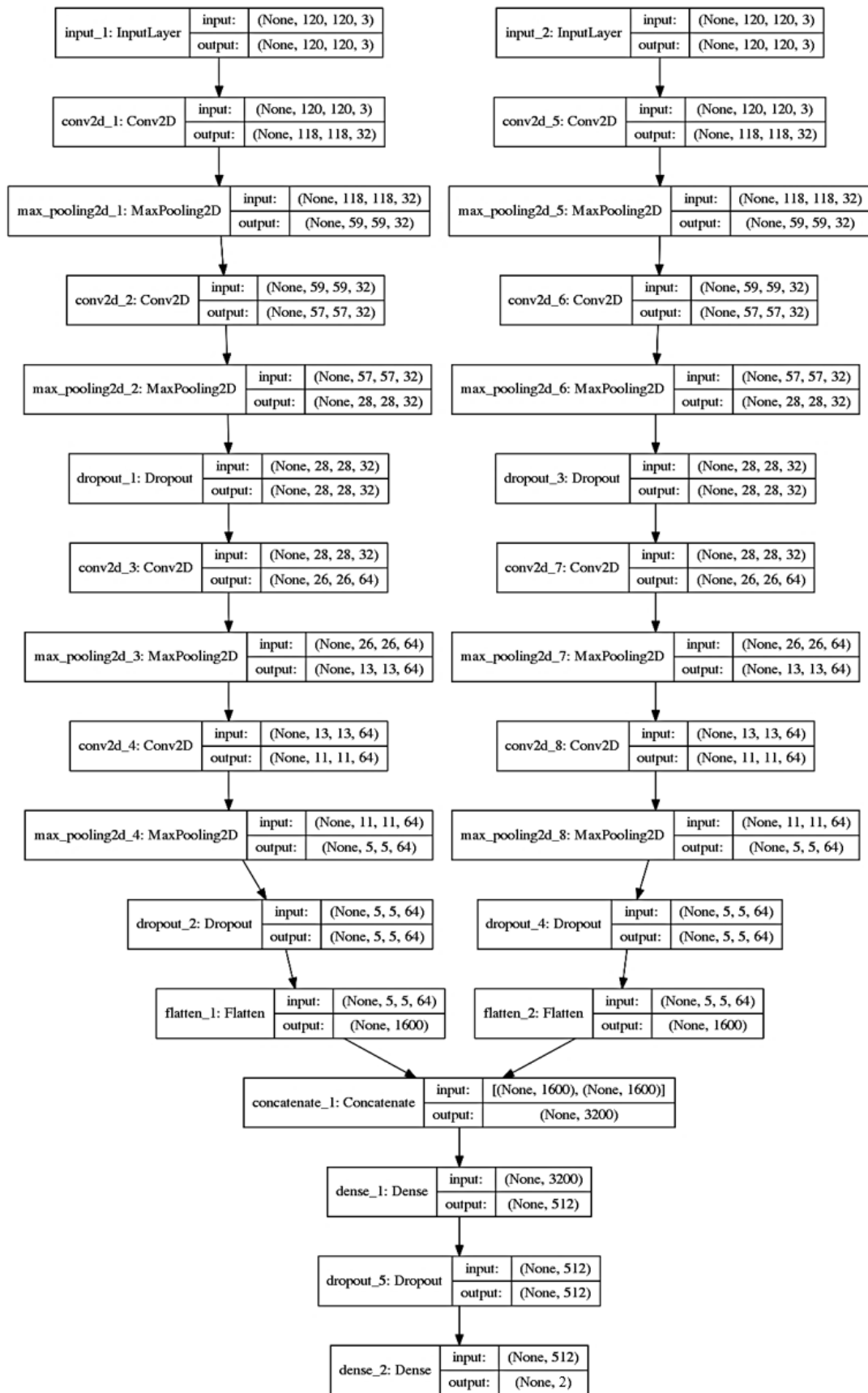


Figure 81 : architecture de Deep Learning proposée en détail

Les images d'entrée ont été normalisées en prenant en considération l'intensité minimum et maximum (équation 23).

$$Pixel_{Norm} = \frac{Pixel_{orgine} - Intesité_{Max}}{Intensité_{Max} - Intesité_{Min}} \quad (23)$$

où :

- $Pixel_{Norm}$ est la nouvelle valeur du pixel d'entrée après la normalisation ;
- $Pixel_{orgine}$ est la valeur du pixel avant la normalisation ;
- $Intesité_{Max}$ est la valeur d'intensité maximale de l'image ;
- $Intesité_{Min}$ est la valeur d'intensité minimale de l'image.

L'attribution des poids avant l'apprentissage semble être un processus aléatoire dans la majorité des travaux de l'état de l'art. En pratique, nous ne savons pas la façon d'attribuer les poids qui fonctionnent correctement. Un bon moyen est d'attribuer les poids en se basant sur une distribution gaussienne. Pour initialiser les poids du réseau, il faut choisir les poids par rapport à une distribution gaussienne avec une moyenne nulle et une variance de $1/N$ (tel que N est le nombre de neurones d'entrées). Cette méthode a été proposée en 2010 par Xavier Glorot et al. [108].

En se basant sur plusieurs tests, le modèle a été entraîné en utilisant un optimisateur SGD adapté [93] avec un taux d'apprentissage (Learning rate) initialisé à 5×10^{-4} . Nous avons effectué l'apprentissage en fixant le nombre d'époques (*epoch*) à 150.

Le Tableau 17 résume les paramètres d'apprentissage testés et utilisés, chacun de ces paramètres sont précédemment expliqués dans le chapitre II.

Paramètre	Les valeurs testées	Valeur optimale
Learning rate (lr)	0.05, 0.005, 0.0005	0.00005
Batch size	2, 4, 8, 16, 32	8
Momentum rate	0.8, 0.9, 0.99	0.99
Weight initialization	Normal, Uniform, Glorot	Glorot
Méthode d'optimisation d'erreur	Stochastic gradient descent (SGD), RMSprop, Adagrad, Adadelta, Adam	SGD
Learning rate decay	Yes, no	Yes (1e-6)
Activation function	Sigmoid, ReLU, elu	Sigmoid
Dropout rate	0.1, 0.25, 0.3, 0.5, 0.75	0.25 & 0,30

Tableau 17 : paramètres testés pour la prédiction et leurs valeurs optimales utilisées

2.4. Apprentissage par des images en 3 dimensions

Nous avons utilisé le même modèle (Figure 80) pour lancer un apprentissage en prenant comme entrée les trois vues de la tumeur (Axiale, coronale et transversale). Nous avons donc utilisé trois apprentissages en parallèle basés sur le même modèle. A la fin de chaque apprentissage, un résultat a été obtenu (0 ou 1). Les mêmes paramètres d'apprentissage (Tableau 17) ont été utilisés pour entraîner le modèle. La sortie finale comporte la moyenne des trois résultats obtenus (en utilisant les trois vues de la tumeur comme entrée). La Figure 82 montre l'architecture utilisée pour l'apprentissage qui prend en compte les trois vues de la tumeur.

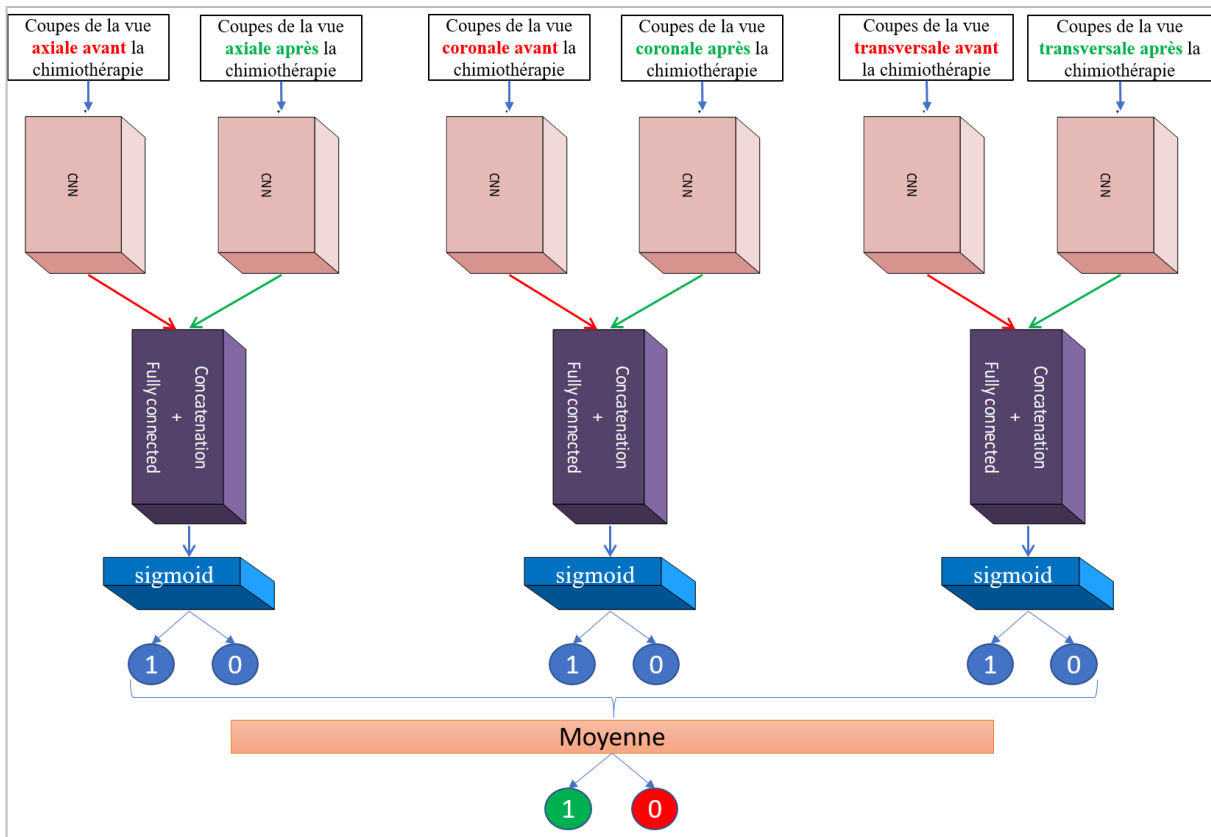


Figure 82 : architecture d'apprentissage avec les 3 vues de la tumeur comme entrée

2.5. Augmentation des données

Pour avoir un meilleur processus d'apprentissage, nous avons appliqué une augmentation des données à l'échantillon d'apprentissage en utilisant des opérations aléatoires linéaires de zooms, rotations, translations, miroirs horizontaux et miroirs verticaux. A chaque époque d'apprentissage, la fonction de génération de données a été appelée pour générer de nouveaux échantillons d'entraînement, tout en préservant les classes (répondante ou non-répondante). Un total de 103950 échantillons selon la vue transversale, 108150 échantillons selon la vue axiale et 104400 échantillons selon la vue coronale ont été utilisés pour entraîner le réseau de neurones durant 150 époques.

Pour compiler et évaluer le modèle, en se basant sur le test de plusieurs métriques, nous avons utilisé la métrique d'entropie binaire (*binary_crossentropy*) [109] en tant que fonction de perte. Pour la métrique de la précision, nous avons utilisé le taux de précision moyen pour toutes les prédictions (*Accuracy*). Le temps d'apprentissage était de 3 heures, 41 minutes et 33 secondes. Ce temps est inférieur à celui de la segmentation, car nous n'utilisons que des coupes qui contiennent les tumeurs.

2.6. Résultats

Les résultats obtenus par le réseau *Siamois* ont montré un sur-apprentissage dès les 5 premières étapes d'apprentissage avec une précision de 68% et un taux de 0.66. Ces résultats n'ont pas été encourageants afin d'adopter ce type de réseaux de neurones dans notre étude.

La Figure 83 montre la courbe de précision pendant 150 époques d'apprentissage par l'architecture proposée en prenant en compte la moyenne des 3 vues de la tumeur acquises avant et après la première chimiothérapie. Nous avons considéré uniquement le meilleur modèle en termes de précision obtenue avec les données de test. Avec l'application d'augmentation des données et l'utilisation de 25% comme données de validation, nous avons obtenu une précision de 92.51% et une surface sous la courbe de 0.91. Ce qui présente une amélioration significative par rapport à nos précédents travaux basés sur les approches classiques, où la région sous la courbe ROC pour la méthode PRM n'était que de 0,89 [8]. Selon le radiologue avec lequel nous collaborons, les résultats obtenus semblent être pertinents pour suivre la réponse intra-tumorale du cancer du sein lors de la première chimiothérapie. Comme détaillé dans le Tableau 18, les précisions obtenues sont :

- **90.68** en utilisant seulement les images de la vue axiale ;
- **92.94** en utilisant seulement les images de la vue coronale ;
- **93.88** en utilisant seulement les images de la vue transversale ;
- **92.51** en utilisant les trois vues de la tumeur ;
- **82.01** en utilisant les trois vues sans effectuer l'augmentation des données.

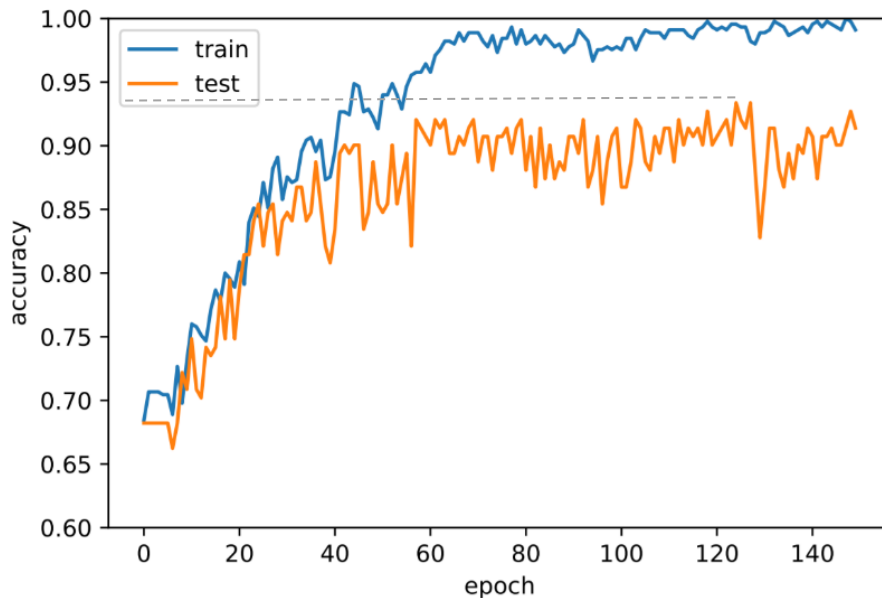


Figure 83 : courbes de précision d'apprentissage pour les données d'entraînement (bleu) et les données de validation (orange) pour la vue transversale

Images d'entrée	Précision avec 25% des données pour de validation (Accuracy)	La région sous la courbe ROC (AUC)
Les coupes de la vue <i>axiale</i>	90.68	0.90
Les coupes de la vue <i>coronale</i>	92.94	0.93
Les coupes de la vue <i>transversale</i>	93.88	0.94
Les trois coupes <i>ensemble</i> (moyenne)	92.51%	0.91
Les trois coupes <i>ensemble sans augmentation de données</i>	82.01%	0.76

Tableau 18 : comparaison des résultats des méthodes utilisées

3. Discussion des résultats

La segmentation semi-automatique utilisée au chapitre IV a produit une variabilité inter/intra utilisateurs par rapport aux résultats de PRM. Pour éviter cela, nous avons proposé d'adapter un réseau de neurones à convolution basé sur l'architecture (*U-Net*). Une base de données de 86 volumes de DCE-MRI a été utilisée pour l'apprentissage ce qui donne un total de 5452 coupes 2D (transversale). Nous avons validé notre modèle en utilisant une portion de 25% de données. La valeur de précision obtenue est de 76.14. Cette valeur reste plus élevée par rapport aux résultats de l'état de l'art utilisant la même métrique et type de données [125]. Selon le radiologue, la segmentation prédite a montré dans certains cas une meilleure précision au niveau qualitatif que la segmentation réelle effectuée par un humain, surtout, sur avec les tumeurs nécrosées (contenant un trou). En utilisant ce modèle de segmentation pour la méthode PRM, aucune variabilité inter/intra utilisateur n'a été détectée. De plus, ce modèle de segmentation est utilisé dans la chaîne de prétraitement de données pour la méthode de classification basée sur le Deep learning.

La deuxième application de Deep Learning utilisée dans cette partie du travail consiste à prédire la réponse intra-tumorale à partir de deux volumes DCE-MRI alignés par une méthode de recalage affine tridimensionnelle développée au chapitre IV. Dans un premier temps, nous avons exploité les performances des réseaux de neurones de type *Siamois* basés essentiellement sur le partage des poids d'images d'entrées. Ce type de réseau n'a pas montré son efficacité sur les données utilisées dans cette étude. Cela peut être expliqué par le fait que les poids sont partagés entre les deux images

d'entrées qui sont pratiquement semblables au niveau de leurs formes géométriques et spatiales. Nous avons alors proposé et développé une nouvelle architecture. Les résultats obtenus par cette architecture n'ont montré aucun sur-apprentissage. Dans ce cadre, nous avons utilisé un modèle de réseau de neurones profonds qui prend comme entrée les trois vues d'une tumeur acquises avant et après la première chimiothérapie. Les résultats obtenus ont montré une grande correspondance avec la référence médicale standard (l'anapathologie). Les valeurs de précisions obtenues en utilisant les trois vues d'une tumeur séparément étaient toutes supérieures à 89%. La valeur de précision en utilisant les trois vues ensemble était de 92.51%. Cela peut être expliqué par le fait que lorsque le modèle utilise les trois vues ensemble comme entrée, le nombre de caractéristiques extraites sera plus important par rapport à l'utilisation d'une seule vue à la fois. Cependant, cette étude a quelques inconvénients comme le nombre de sujets (tumeurs) d'entraînement originaux qui reste limité, malgré l'application des techniques d'augmentation de données. En plus, des étapes de prétraitement étaient nécessaires pour aligner chaque coupe avant la chimiothérapie sur sa coupe correspondante obtenue après la chimiothérapie. Cela reste exigeant en termes de temps. Par conséquent, l'automatisation de la sélection volumique de la région tumorale par un modèle de Deep Learning peut améliorer la qualité de ce travail.

4. Conclusion

Dans cette partie du travail, nous avons proposé deux architectures différentes de réseau de neurones à convolution. La première architecture permet de fournir une segmentation de la tumeur par l'utilisation des entrées d'images DCE-MRI. Le but de cette segmentation est d'éviter la variabilité inter/intra utilisateurs au niveau des résultats de PRM. La deuxième architecture proposée sert à réaliser une prédiction de la réponse intra-tumorale à partir des images recalées et segmentées.

Les résultats obtenus au niveau de la segmentation ont montré leur pertinence en comparant avec l'état de l'art. En effet, au niveau quantitatif, une valeur de précision de 76.14% a été atteinte. Au niveau qualitatif, les résultats visuels semblent très satisfaisants d'après le radiologue. En utilisant ce modèle de segmentation dans le processus de la méthode PRM proposée dans le chapitre précédent, aucune variabilité inter/intra utilisateur n'a été détectée au niveau des résultats finaux de PRM.

Pour la prédiction, le réseau de neurones que nous avons proposé ne permet pas de donner les pourcentages de réponse de chaque région intra-tumorale, mais il permet de préciser si une patiente va bien répondre ou pas à la chimiothérapie en prenant en entrée le volume DCE-MRI tumoral acquis avant et après la chimiothérapie. Et cela en se basant sur la réponse pathologique fournie

Chapitre V : Conception des modèles de Deep Learning pour le suivi de la réponse tumorale

pour chaque tumeur. Cependant, des travaux supplémentaires seront nécessaires pour fournir un modèle puissant en utilisant plus de données DCE-IRM.

Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité

Nous présentons dans ce chapitre notre quatrième contribution qui se base sur un réseau de neurones profond avec plusieurs combinaisons d'entrées d'images volumétriques acquises avant et/ou après la chimiothérapie. Dans cette partie du travail, nous avons utilisé un nouvel échantillon de données composé de 160 patientes fournies dans le cadre d'une collaboration scientifique débutée en décembre 2018 avec *Case Western Reserve University* à Cleveland – Ohio – USA.

Dans ce chapitre, nous présentons également notre approche qui offre une présentation visuelle des caractéristiques extraites durant l'apprentissage en profondeur (Deep Learning) et qui constitue une force unique de ce travail.

Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons notre contribution pour le suivi de la réponse tumorale en se basant sur plusieurs combinaisons d'entrées d'images volumétriques acquises avant et/ou après la chimiothérapie. Les données IRM utilisées dans cette partie du travail sont de type contraste (DCE-MRI). En plus de la base de données utilisée précédemment, nous utilisons des nouvelles données fournies par nos collaborateurs de l'Université Case Western Reserve de Cleveland (Ohio, USA). Nous évaluons les performances des réseaux de neurones profonds développés de deux manières différentes :

- méthode quantitative : calcul des valeurs de la précision et les surfaces sous la courbe ROC (AUC) ;
- méthodes qualitatives : affichage des cartographies visuelles montrant les caractéristiques extraites pour interpréter visuellement et logiquement les résultats de Deep Learning.

L'objectif de cette partie du travail est d'identifier les meilleures combinaisons d'entrées, capables de mieux prédire la réponse d'une tumeur du sein à la chimiothérapie. Ces combinaisons se basent principalement sur

- des images DCE-IRM avec segmentation (ou non) ;
- des images acquises avant ou après la chimiothérapie ;
- des images avec différentes phases de prise de contraste lors du premier examen.

1. Matériels et méthodes

1.1. Bases de données

Dans cette partie du travail, nous utilisons deux bases de données différentes, la première est celle utilisée préalablement et qui concerne les 40 patientes (42 tumeurs). La deuxième base de données concerne 160 patientes fournies, dans le cadre d'une collaboration scientifique débutée en décembre 2018, par l'Université Case Western Reserve de Cleveland (Ohio – USA). Cette dernière base de données est composée de 3 parties :

- ✓ données de 100 patientes fournies par Cleveland-Clinic (CC)²¹ ;
- ✓ données de 30 patientes fournies par le CHU de Cleveland (UH *University Hospital*)²² ;

²¹ [Cleveland Clinic](#)

²² [Cleveland University hospitals](#)

- ✓ données de **30** autres patientes fournies par l'Institut national de santé (NIH)²³ en collaboration avec Cleveland-Clinic.

Cette variation de ressources institutionnelles permet de donner plus de fiabilité au niveau des tests des performances des modèles qui seront obtenus. En se basant sur cette deuxième base de données, pour chaque examen IRM, il existe 4 volumes DCE-MRI différents qui présentent les résultats des 4 phases de prise de contraste durant le même examen (voir la section sur la séquence de contraste au [chapitre III](#)). D'après les radiologues, la manière de la prise de contraste est différente d'une tumeur à l'autre. Pendant un examen IRM, il existe des tumeurs qui prennent la saturation de contraste dès la première injection, alors que d'autres la prennent progressivement d'une phase à une autre. Cette manière de prise de contraste peut montrer le niveau de la vascularisation de la tumeur. D'après notre hypothèse de départ, cette vascularisation se traduit par des variations au niveau des signaux d'intensités sur les images DCE-MRI.

1.2. Prétraitement des données

Comme c'était le cas pour le travail réalisé précédemment, avant la conception de l'architecture CNN et le lancement du processus d'apprentissage, il était nécessaire de préparer les données d'entrée. Dans ce cadre, afin de normaliser les intensités sur le volume total d'images, nous avons appliqué les mêmes prétraitements de données utilisées au [chapitre IV](#) à toutes les séquences d'images DCE-MRI appartenant à tous les examens. Avec la validation du radiologue à l'hôpital universitaire de Cleveland, le volume de chaque tumeur est sélectionné en réalisant un cube encadrant le volume tumoral. Ce cube est utilisé ensuite pour le même examen afin d'extraire les tumeurs des différentes prises de contrastes. Puisqu'il s'agit d'un seul examen pour la nouvelle base de données, aucun recalage n'est nécessaire entre les différents volumes. Afin d'étudier l'importance de la région entourant la tumeur, les volumes extraits ont été utilisés dans un premier temps sans segmenter les tumeurs. Ensuite, nous avons segmenté toutes les tumeurs en se basant sur l'architecture de segmentation *U-Net* [133] présentée au début du chapitre précédent. L'objectif est de comparer les résultats avec et sans segmentation des tumeurs.

Étant donné que les réseaux de neurones convolutifs n'acceptent que des images de la même taille, tous les volumes recadrés ont été insérés dans une matrice initialisée à des pixels noirs avec des dimensions fixées à 120 x 120. La figure 84 montre cette étape de prétraitement des données pour un exemple d'image d'entrée.

²³ [NIH clinical trails](#)

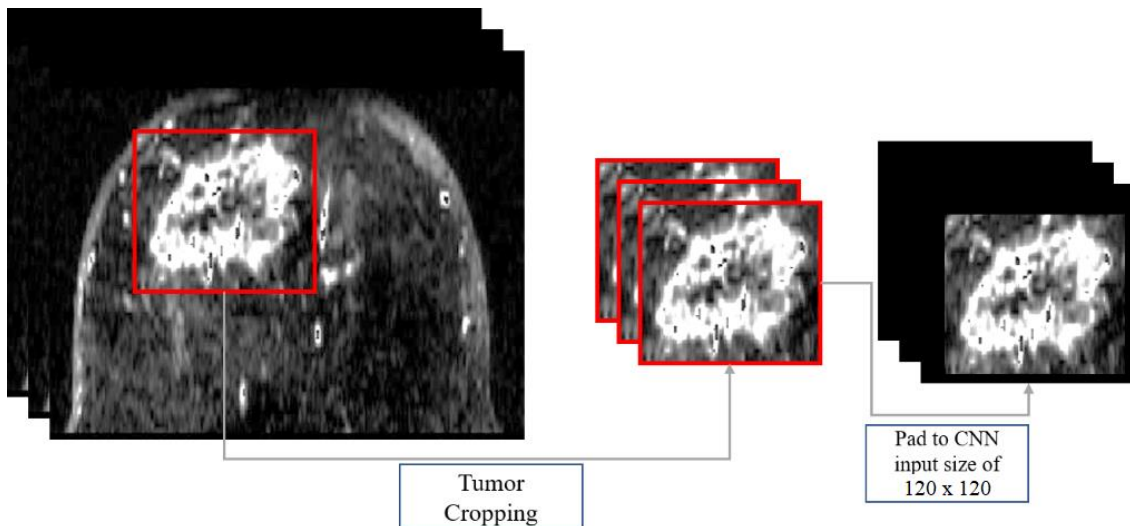


Figure 84 : sélection, extraction et mise à l'échelle des images d'entrées. [134]

1.3. Architectures utilisées

1.3.1. Architecture à une seule entrée

Pour utiliser, comme entrée, seulement les images d'un seul examen, nous avons commencé cette étude par l'évaluation d'une architecture de réseau de neurones à une seule entrée. Cette architecture est constituée d'une suite de couches de convolutions, Dropout et de *Max-Pooling* (Figure 85). Elle permet de recevoir le volume d'une seule entrée présentant soit une des phases de contraste du premier examen IRM ou bien uniquement l'examen d'après la chimiothérapie. Différemment de ce qui est proposé au chapitre précédent et afin de respecter l'aspect volumétrique des entrées, chaque instance de données est formée de 3 coupes voisines successives. Cette approche pseudo-3D considère les coupes voisines comme des canaux multiples d'images d'entrée. En utilisant les données exploitées dans le chapitre précédent, deux modèles différents ont été entraînés pour chaque examen :

- ✓ modèle basé sur l'examen avant la chimiothérapie (*Baseline*) ;
- ✓ modèle basé sur l'examen qui suit la première chimiothérapie.

L'objectif de ces expérimentations est de sélectionner l'examen le plus capable de prédire la réponse tumorale à la chimiothérapie. Pour cela, nous avons utilisé la base de données des 42 tumeurs en gardant les mêmes paramètres d'apprentissage que le chapitre précédent et tout en appliquant les méthodes d'augmentation des données qui évitent tout type de sur-apprentissage.

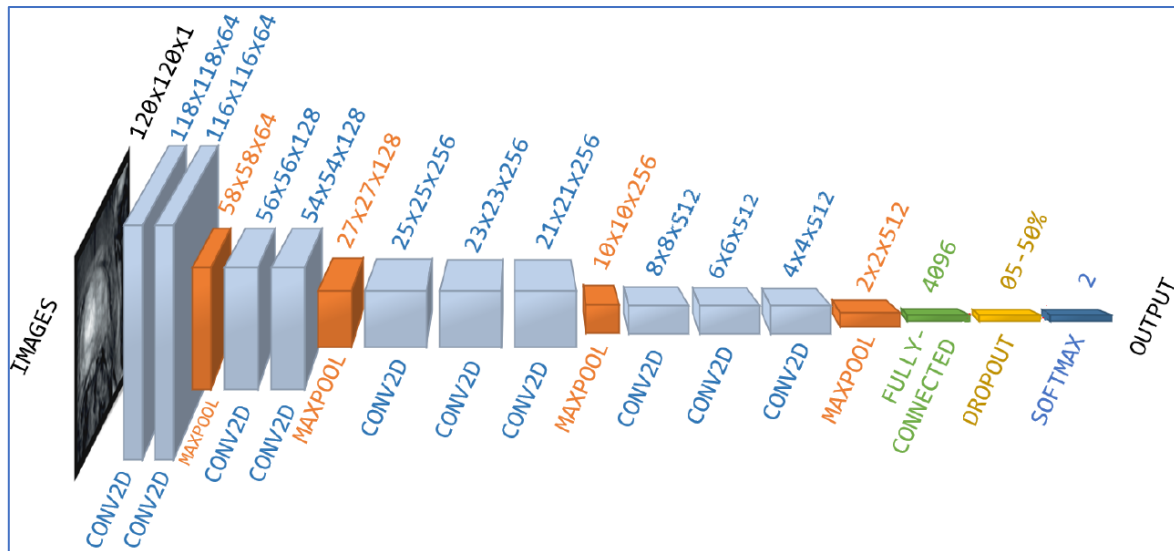


Figure 85 : réseau de neurones développé pour une seule entrée [134]

1.3.2. Architecture à deux entrées

Nous avons utilisé la même architecture présentée dans le chapitre précédent en remplaçant les entrées d'avant et après la chimiothérapie par deux entrées acquises durant le même examen mais à deux phases de prises de contrastes différentes. Nous avons également adapté l'architecture pour respecter l'aspect 3D des volumes tumoraux en formant 3 coupes voisines à chaque instance d'entrée. Comme expliqué dans l'introduction de ce chapitre, pour chaque examen inclus dans la deuxième base de données de 160 patientes, il existe quatre volumes différents, chacun est acquis à une phase de prises de contraste. Pour se limiter à seulement deux entrées, nous avons réentraîné notre modèle pour toutes les combinaisons possibles. Par conséquent, six modèles différents ont été obtenus après chaque entraînement. Cela a pour objectif de sélectionner le couple des deux phases de contraste d'un même examen permettant de mieux prédire la réponse tumorale. À chaque fin d'apprentissage, les données des 60 patientes sont réservées pour la validation, et celles des 100 autres patientes pour l'entraînement du modèle tout en appliquant les techniques d'augmentation des données. La Figure 86 résume l'architecture utilisée.

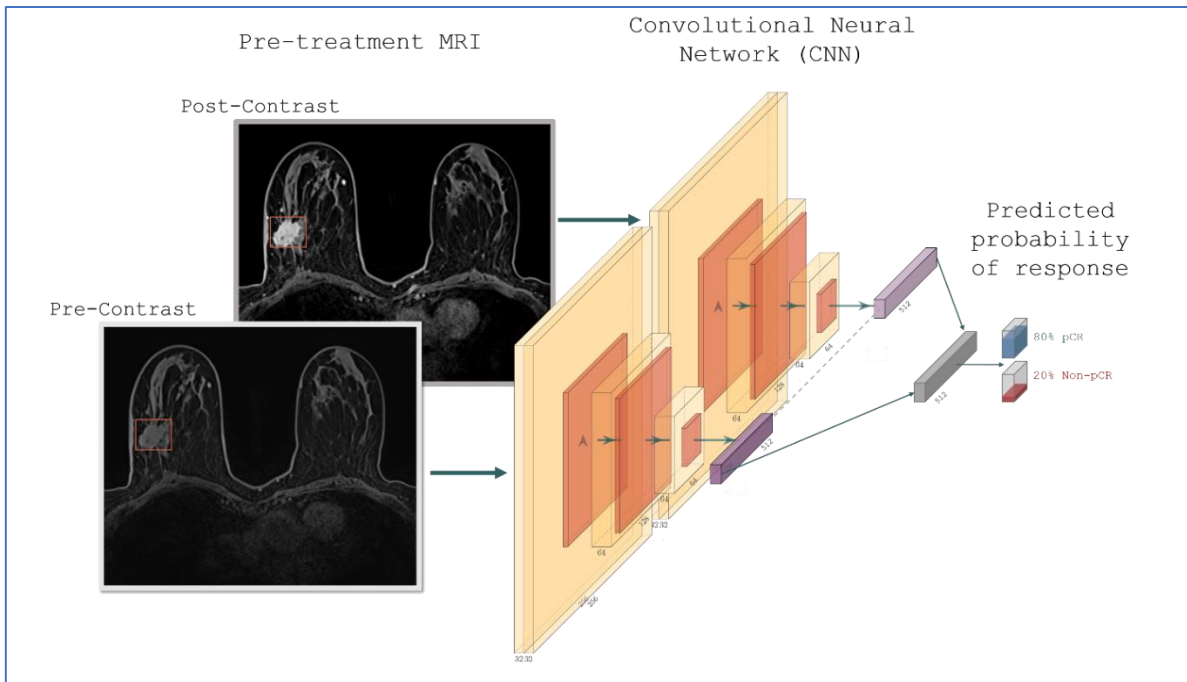


Figure 86 : architecture à entrées multiples (pré – post contraste d'un seul examen) [132]

1.3.3. Architecture à quatre entrées

En utilisant les mêmes données, avec la même partition des tests et d'apprentissage, nous avons proposé et développé le modèle précédemment proposé pour recevoir les volumes liés aux quatre phases de prise de contraste parallèlement en une fois. En principe, au lieu de donner seulement deux entrées présentant des volumes de deux prises de contraste, nous avons adapté le réseau pour recevoir comme entrées les quatre volumes pour réaliser un apprentissage parallèle. Les caractéristiques de chaque entrée sont extraites séparément en parcourant les couches convolutives. Ensuite, ces caractéristiques sont concaténées et traitées pour fournir une probabilité de la classification finale de la réponse. L'architecture utilisée est illustrée à la Figure 87. L'objectif de cette modélisation est de déterminer si toutes les prises de contraste sont réellement nécessaires à la prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie via les modèles du réseau de neurones profond utilisé.

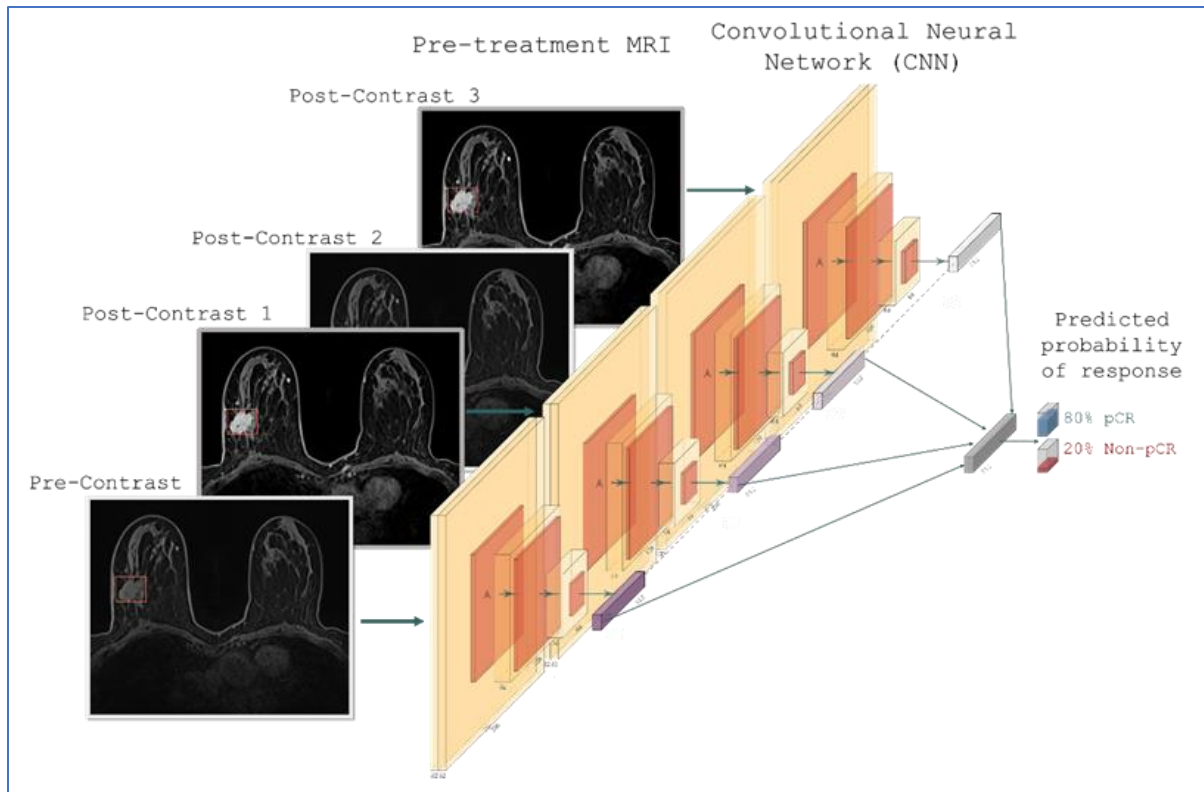


Figure 87 : architecture à quatre entrées des volumes de toutes les prises de contraste d'un examen baseline [132]

2. Evaluation des performances des architectures proposées

2.1. Méthodes quantitatives

Comme illustré à la Figure 88, pour évaluer la performance des modèles présentés dans la section précédente, durant l'apprentissage, nous avons calculé la précision (*Accuracy*) et l'erreur (*Loss*) de la classification des tumeurs qui peuvent atteindre ou pas une réponse pathologique complète. Pour attribuer plus de crédibilité aux modèles obtenus, la technique de la validation croisée (cross-validation) [131] a été utilisée en divisant la base de données de 100 patientes par 7 sous-bases de données. A chaque fin d'entraînement, une division est utilisée pour le test (14 ou 15 cas) et les 6 autres divisions pour l'apprentissage (85 ou 86 cas). Le score de performance est ensuite calculé, puis l'opération est répétée en sélectionnant un autre échantillon de validation parmi les 6 autres échantillons qui n'ont pas encore été utilisés pour la validation du modèle. L'opération est répétée ainsi 7 fois pour qu'en fin de compte, chaque sous-échantillon soit utilisé exactement une fois comme ensemble de validation. La moyenne des erreurs quadratiques est calculée pour estimer l'erreur de la prédiction. Pour éviter tout chevauchement entre les différents cas, des répertoires indépendants ont été créés pour chaque division de données (Figure 89).

Après l'obtention du meilleur modèle, une deuxième évaluation est appliquée en utilisant les données de validation. Ces données concernent une première base de données de 30 patientes qui

Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité

provient de l'hôpital de Cleveland (Cleveland Clinic) et 30 autres patientes dont les données sont fournies par l'Institut national de la santé à Cleveland (NIH). Il est à souligner que pour des raisons de limite de données, la validation croisée n'a pas été utilisée pour la première base de données de 42 patientes fournie par l'Institut Bordet à Bruxelles. Nous avons calculé séparément la courbe basée sur le calcul des vrais et faux cas positifs, appelée la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic curve) [130]. Comme expliqué précédemment, c'est une mesure de la performance d'un classifieur binaire qui a pour objectif de catégoriser des données en deux groupes distincts (tumeurs répondantes et tumeurs non-répondantes). Le calcul de l'aire sous la courbe ROC (Area Under the ROC curve : AUC) donne le niveau de performance du modèle sur base des deux échantillons des données de test. Cette méthode constitue la métrique quantitative la plus utilisée dans la littérature pour la prédiction de la réponse tumorale d'un cancer à un traitement.

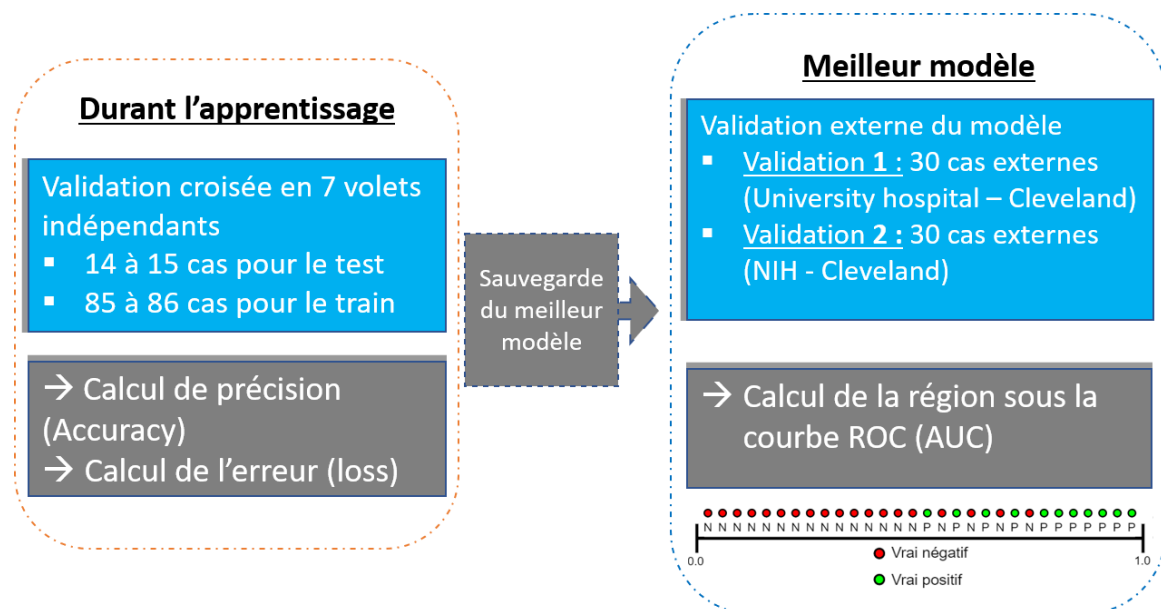


Figure 88 : étapes de la validation quantitative

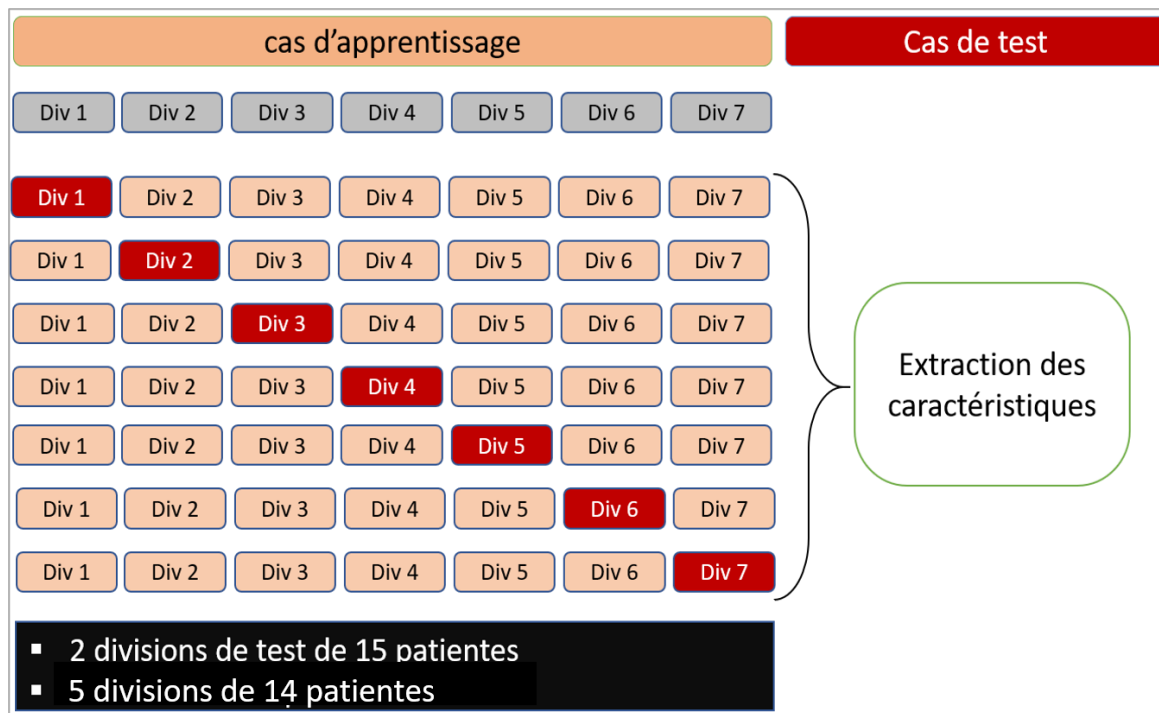


Figure 89: technique de cross-validation utilisée durant l'apprentissage

2.2. Méthode qualitative : explicabilité des résultats

Le Deep Learning est récemment devenu l'une des méthodes les plus utilisées en raison de sa haute qualité de prédiction. Cependant, dans le domaine médical, au-delà de l'évaluation quantitative standard des performances, l'évaluation des modèles D.L. nécessite des explications visuelles et claires pour une meilleure compréhension par les spécialistes. Récemment, de nombreuses méthodes d'explication ont vu le jour [135-137]. Afin de fournir aux radiologues des explications qualitatives et permettre d'interpréter les résultats obtenus par les différents modèles, il était nécessaire d'inspecter la manière dont le modèle développé a appris à classer les tumeurs répondantes et non-répondantes. Cette validation supplémentaire de notre travail permettra d'avoir une application clinique plus confiante.

Avant d'appliquer une méthode d'explicabilité visuelle, il était nécessaire d'étudier les méthodes existantes dans la littérature. En effet, certaines techniques analysant ce qui se produit en profondeur des réseaux CNN n'ont aucun lien avec les poids du modèle ou avec les données d'apprentissage et peuvent simplement servir de détecteurs de contours d'une région d'intérêt. Il est également nécessaire d'avoir une vue de l'ensemble des méthodes d'interprétation et de leur fonctionnement en les classant selon leurs différentes catégories. Dans ce cadre, les trois catégorisations d'explicabilité suivantes sont les plus courantes dans la littérature [185,186] :

✓ La localité :

Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité

- **méthodes locales** : les méthodes locales expliquent les prédictions d'un modèle de Deep Learning en examinant ses performances sur un ensemble spécifique d'entrées. Par exemple, il est possible d'envoyer une image (ou un ensemble d'images) du visage d'un humain à un réseau de classification et vérifier si le modèle fournit les bons indices dans l'image (par exemple, nez, lèvres, etc.) qui correspondent à la bonne prédiction.
 - **méthodes globales** : contrairement aux méthodes locales, les méthodes globales peuvent expliquer comment un modèle fonctionne même sans analyser sa performance sur un ensemble spécifique d'entrées. À titre d'exemple, ce type de méthodes peut s'appliquer à un modèle permettant d'effectuer une régression linéaire qui permet de prédire le prix d'une maison sur base de sa longitude et de sa latitude.
- ✓ **La spécificité :**
- **modèle spécifique** : comme son nom l'indique, une méthode spécifique ne peut être appliquée qu'à un groupe spécifique de modèles. Cette approche permettant simplement de comparer les poids pourrait ne pas fonctionner pour les réseaux de neurones à action directe, car il existe de nombreuses non-linéarités entre les caractéristiques en tant qu'entrée du modèle et les prédictions en tant que sortie du modèle. Par conséquent, les modèles les plus sophistiqués ont besoin d'être analysés par d'autres méthodes plus spécifiques.
 - **modèle indépendant** : une méthode d'explication indépendante du modèle peut être appliquée à n'importe quel modèle d'apprentissage automatique. Lorsqu'une telle méthode est utilisée, le modèle est considéré comme une fonction de boîte noire, et aucune information sur la structure interne du modèle n'est requise. Dans ce cas, le modèle est considéré comme une fonction qui fournit une sortie pour chaque entrée valide.
- ✓ **Catégorisation en fonction de la direction d'interprétation**
- **méthodes de rétropropagation basées sur le gradient** : méthodes qui permettent d'effectuer une rétropropagation d'un signal de classification de la sortie vers l'entrée. A ce niveau, nous partons de la sortie du réseau et nous attribuons un score de classification à chaque valeur intermédiaire calculée lors du parcours d'un réseau profond. Une fonction de score basée sur le gradient de la sortie par rapport à chaque valeur intermédiaire, qui peut être calculée avec l'algorithme de rétropropagation, pourrait être un choix raisonnable et peut nous montrer comment changer cette partie

généralisant la sortie. Ainsi, ces méthodes d'explicabilité peuvent être appelées des méthodes « basée gradient ».

- **méthodes de propagation directe basées sur les perturbations** : méthodes qui permettent de provoquer une perturbation sur l'entrée et analyse ses effets possibles sur la prédiction du réseau. Par exemple, en éliminant une partie de l'image d'entrée et en examinant les changements dans la sortie, nous pouvons comprendre comment cette partie éliminée contribue à la prédiction du réseau. Contrairement aux méthodes de rétropropagation, il est nécessaire d'utiliser une passe avant pour transférer les modifications des entrées aux scores calculés par les dernières couches du réseau profond.

Nous présentons dans ce qui suit les trois méthodes d'explicabilité les plus utilisées dans la littérature qui sont : Saliency – Maps, CAM et Grad-CAM. L'étude de ces trois méthodes permettra de choisir la bonne méthode pour notre cas de travail.

2.2.1. Méthode de Saliency – Maps

Comme expliqué dans leur article [187], les auteurs définissent l'approche Saliency – Maps ou la cartographie de saillance comme une méthode d'explicabilité utilisée pour interpréter les prédictions des réseaux CNN. D'après nos recherches, c'est la méthode d'interprétation la plus ancienne qui a été utilisée fréquemment en domaine d'apprentissage profond. Fondamentalement, la carte de saillance d'une image d'entrée permet de sélectionner les parties qui contribuent le plus à l'activité d'une couche spécifique du réseau ou à la décision du réseau dans son ensemble.

Il existe trois approches principales pour obtenir la carte de saillance d'une image d'entrée pour un réseau CNN. La première approche proposée utilise des réseaux de déconvolution introduits par Zeiler et al. [188]. Dans ce travail, pour reconnaître quelles caractéristiques (qui sont essentiellement les pixels) de l'image d'entrée qu'une couche intermédiaire du réseau recherche, les auteurs ont proposé un réseau de déconvolution qui reconstruit l'entrée à partir de l'activation de cette couche. Pour ce faire, les opérations effectuées entre l'entrée et cette couche particulière sont inversées. Plus précisément, la déconvolution est utilisée comme l'inverse de la convolution (avec la version transposée des mêmes filtres), l'opération Up-Pooling est utilisé comme l'inverse de l'opération Max-Pooling, et ReLU est utilisé comme l'inverse de lui-même, mais en serrant les valeurs négatives du signal vers l'arrière de l'espace d'activation à l'espace image. Il est à noter que l'opération de pooling étant non-inversible, les auteurs ont proposé d'utiliser un module dans le réseau de déconvolution afin de récupérer les positions des maximas en parcourant le réseau profond.

Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité

La deuxième approche de saillance consiste à utiliser l'algorithme de rétropropagation pour calculer les gradients de la classe prédite pour une entrée du réseau. La carte de saillance est une méthode d'interprétation de rétropropagation basée sur un gradient local. Bien que les cartes de saillance soient principalement utilisées pour interpréter les réseaux CNN, cette méthode peut être utilisée pour tout réseau neuronal artificiel arbitraire basé sur le concept du gradient. Par conséquent, la méthode de saillance pourrait être considérée comme une méthode d'interprétation indépendante du modèle. Cependant, il convient de noter que d'après la littérature, plusieurs travaux ont montré que les cartes de saillance ne sont pas toujours fiables pour une meilleure interprétation. Dans ce cadre, Kindermans et al. [189] démontrent que le prétraitement des données, comme la soustraction de la moyenne et la normalisation, peut apporter des changements indésirables dans les cartes de saillance. D'un autre côté, Ghorbani et al. [190] montrent récemment que les cartes de saillance sont vulnérables aux perturbations sur les données d'entrées.

2.2.2. Méthode CAM

La carte d'activation de classe (CAM) est une méthode d'explication utilisée pour les réseaux CNN, introduite par Zhou et al. en 2016 [191]. Les auteurs de l'article ont évalué des réseaux dont l'architecture est similaire à celle proposée par Min L. et al. [192]. Dans ces architectures appelées 'network in network', la pile de la couche entièrement connectée à la fin du modèle a été remplacée par une couche nommée *Global Average Pooling* (GAP). Cette dernière calcule simplement la moyenne des activations maximales de chaque carte de caractéristiques. Ces moyennes sont concaténées et générées sous forme de vecteur. Ensuite, une somme pondérée de ce vecteur est envoyée à la fonction d'activation finale Softmax. En utilisant cette architecture, il est possible de mettre en évidence les régions importantes de l'image en projetant les poids de la sortie sur les cartes de caractéristiques convolutives.

2.2.3. Méthode Grad-CAM adaptée au travail

Grad-CAM est une version plus polyvalente de la méthode CAM qui peut produire des explications visuelles pour tout type de CNN arbitraire profond, même si le réseau à expliquer contient également une pile de couches entièrement connectées.

Afin d'obtenir des résultats visuels par la méthode Grad-CAM, il est possible d'adopter une approche assez similaire à celle du calcul de la cartographie de saillance. Par conséquent, les gradients d'un score permettant de déduire une classification à la dernière couche convolutionnelle sont laissés. Ensuite, il est possible de calculer un score de classification basé sur les gradients et produire une cartographie de localisation mettant en évidence les régions les plus (et/ou les moins) pertinentes de l'image qui ont permis de fournir la classification.

Plus formellement, dans un premier temps, le gradient de la classification à la couche convolutionnelle finale est calculé, puis les gradients sont moyennés sur chaque pixel pour nous donner un score de classification. La formule (24) permet de calculer cette moyenne globale des gradients en considérant la classe cible, l'indice de la couche et le score de classification d'une classe.

$$\alpha_k^c = \frac{1}{Z} \overbrace{\sum_i \sum_j}^{\text{global average pooling}} \underbrace{\frac{\partial y^c}{\partial A_{ij}^k}}_{\text{gradients via backprop}} \quad (24)$$

Où k est l'indice de la carte d'activation dans la dernière couche convolutionnelle, et c présente la classe cible. La valeur calculée ci-dessus montre l'importance de la carte de caractéristiques k pour la classe cible c . Enfin, nous multiplions chaque carte d'activation par son score de classification et additionnons les valeurs. Cela a pour objectif de ne considérer que les entités qui ont une influence positive sur le score de la classe cible. Finalement, une fonction non-linéaire ReLU est également appliquée à la somme obtenue (formule (25)) pour considérer que les valeurs positives.

$$L_{\text{Grad-CAM}}^c = \text{ReLU} \left(\underbrace{\sum_k \alpha_k^c A^k}_{\text{linear combination}} \right) \quad (25)$$

CAM et Grad-CAM sont des méthodes d'interprétation locales basées sur la rétropropagation. Ces méthodes sont considérées comme méthodes spécifiques au modèle, car elles sont utilisées exclusivement pour l'interprétation des réseaux de neurones convolutifs.

Puisque les modèles D.L. utilisés dans notre travail se basent principalement durant l'apprentissage sur la descente du gradient [84] pour minimiser l'erreur de classification d'une époque d'entraînement à l'autre, nous avons choisi d'utiliser la méthode Grad-CAM (Gradient Class Activation Maps) [129]. Cette technique a prouvé une grande efficacité en utilisant plusieurs bases de données et architectures comme VGG sur la base de données *ImageNet*²⁴. Comme expliqué ci-dessus, c'est une méthode qui permet d'identifier les pixels d'images qui contribuent à une prédiction tout en montrant le niveau de cette contribution sur une cartographie de couleurs (*Heatmap*). Cette technique utilise les informations de gradient s'écoulant dans n'importe quelle couche de convolution CNN (intermédiaire ou finale) pour comprendre l'importance de chaque neurone prenant une décision de classification. *Grad-CAM* est une technique très générique et peut

²⁴ [ImageNet](#)

Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité

être utilisée pour visualiser toute activation dans un réseau CNN profond. Cependant, pour avoir des résultats visuels, il était nécessaire de l'adapter à notre architecture utilisée dans ce travail. A ce niveau, nous avons d'abord lancé une prédiction sur l'ensemble des coupes d'une tumeur d'entrées et sauvegarder la classe prédite. Ensuite, nous avons utilisé l'avant-dernière couche du réseau de neurones profond parallèle afin d'obtenir la cartographie des caractéristiques extraites. Finalement, nous avons superposé cette cartographie à l'image d'entrée afin de détecter les régions de la tumeur les plus/moins pertinentes. Ce processus est illustré dans la Figure 90. Les résultats de la méthode de visualisation Grad-CAM sont expliqués dans la section suivante.

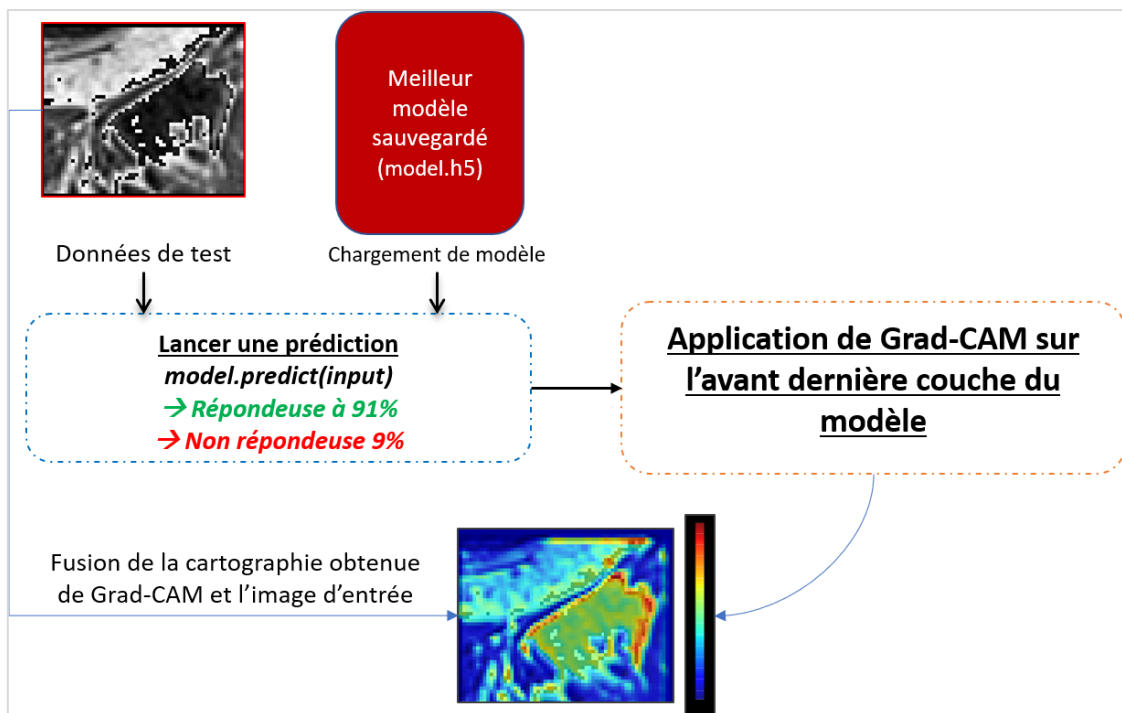


Figure 90 : processus de visualisation des résultats par la méthode Grad-CAM

3. Résultats

3.1. Résultats quantitatifs

3.1.1. Base de données fournie par l'Institut Jules Bordet – Bruxelles

Comme détaillé dans le tableau 19, la région sous la courbe ROC (AUC), la précision durant l'apprentissage, la sensibilité et la spécificité de la classification ont été calculées pour chaque modèle en utilisant les données de test de 15 patientes jamais vues durant l'apprentissage. L'objectif de ce calcul est d'identifier le meilleur modèle en matière de performances de classification des tumeurs répondeuses et non-répondeuses. D'après ces résultats, nous observons que l'utilisation des données non-segmentées fournit de meilleurs résultats que l'utilisation des données segmentées. Ce résultat affirme que la région qui entoure le volume tumoral pourrait être indispensable à la

Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité

prédiction de la réponse d'une tumeur à la chimiothérapie. Selon les résultats obtenus, l'architecture à entrées multiples donne plus de précision que l'architecture à une seule entrée. Cela est expliqué par le fait que l'architecture à double entrées reçoit plus de données (donc plus de caractéristiques à traiter). En ce qui concerne l'utilisation des examens avant et après la chimiothérapie, nous avons observé que l'utilisation de l'examen avant la chimiothérapie a fourni de meilleurs résultats par rapport à l'utilisation de l'examen après la chimiothérapie. Cela justifie que l'utilisation d'un examen avant le début de la chimiothérapie pourrait être suffisant à la prédiction de la réponse d'une tumeur à une chimiothérapie. D'après les radiologues aux États-Unis, la nature d'une tumeur (répondante ou non) peut être définie avant de subir une chimiothérapie.

Pour comparer ces résultats avec ceux obtenus avec la méthode d'imagerie développée précédemment [103], nous avons utilisé pour le même échantillon de données, la cartographie de réponse paramétrique (PRM) pour calculer et visualiser les régions tumorales qui ont répondu positivement (PRM+), négativement (PRM-) et celles qui sont restées stables pendant la première chimiothérapie. Comme expliqué au chapitre IV, la méthode PRM a permis de classifier les tumeurs répondantes et non-répondantes selon les pourcentages PRM+ et PRM-. Nous avons comparé les valeurs de l'AUC, la sensibilité et la spécificité pour le diamètre maximal de la tumeur (Dmax calculés par le radiologue), PRM+ et le meilleur modèle D.L. obtenu (Tableau 20). Cette comparaison montre que la méthode D.L. proposée fournit une meilleure prédiction en utilisant des images DCE-MRI avec une différence significative. La Figure 91 montre les courbes ROC et les valeurs d'AUC basées sur les modèles avec des tumeurs non-segmentées de la première base de données (Jules Bordet – Bruxelles).

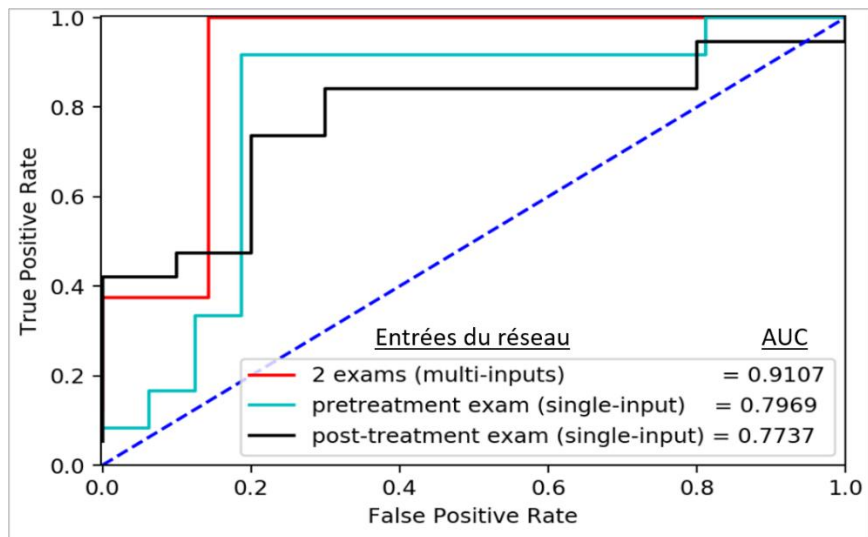


Figure 91 : courbes ROC calculées pour les modèles avec tumeurs non-segmentées

Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité

Combinaison d'entrées*	AUC	Précision ²⁵ (%)	Sensitivité (%)	Spécificité (%)
Utilisant seulement l' examen de base avec segmentation des tumeurs (CNN avec une seule entrée)	0.69	68	80.3	66.4
Utilisant seulement l' examen de base sans segmentation des tumeurs (CNN avec une seule entrée)	0.71	69	81.5	66.2
Utilisant seulement l' examen post-traitement avec segmentation des tumeurs (CNN avec une seule entrée)	0.77	80	81.6	67.1
Utilisant seulement l' examen post-traitement sans segmentation des tumeurs (CNN avec une seule entrée)	0.79	80	82.1	67.8
Utilisant les deux examens avec segmentation des tumeurs (multi-input CNN)	0.74	70	82.4	68.7
Utilisant les deux examens sans segmentation des tumeurs (multi-input CNN)	0.91	88	92.2	79.1

Tableau 19 : résultats quantitatifs des différents modèles testés

Méthode	AUC	Sensitivité (%)	Spécificité (%)
Changement du diamètre maximum de la tumeur (Dmax)	0.62	40.0	85.0
Cartographie de la réponse paramétrique (PRM+)	0.85	76.1	85.1
Réseau de neurones à entrées multiples proposé	0.91	92.2	79.1

Tableau 20 : comparaison entre la méthode clinique, la méthode PRM et la méthode Deep Learning proposée

3.1.2. Base de données fournie à Cleveland – USA

Toutes les combinaisons possibles d'entrées du modèle développé ont été analysées pour identifier les deux phases temporelles de contraste les plus pertinentes pour la prédiction des tumeurs répondantes/non-répondantes. Comme montré sur le Tableau 21, la meilleure précision a été trouvée pour le modèle recevant la première et la quatrième phase de contraste d'un examen *Baseline*. Ce modèle a atteint une valeur d'AUC de 0,929 basé sur les données de tests internes (15 patientes). Par conséquent, ce modèle a été choisi comme modèle de prédiction de réponse finale.

²⁵ Cette valeur concerne la précision obtenue durant l'apprentissage.

* Toutes les entrées respectent l'aspect 3D en donnant au réseau de neurones 3 par 3 coupes fusionnées

Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité

Selon nos collaborateurs spécialistes à Cleveland, cela est expliqué par le degré de variation d'informations entre la première et la dernière injection de contraste. Durant les injections de contraste, il est souvent observé que les tumeurs commencent à prendre leur contraste (intensités sur les images) au fur et à mesure des phases de prises de contraste. Donc, le pic de la prise du contraste serait généralement réalisé à la quatrième et dernière phase.

Le modèle à quatre entrées intégrant toutes les phases DCE-IRM (illustré en Figure 87) a également été développé et testé, mais les résultats étaient moins bons (précision = 86,9, AUC = 0,804) par rapport au meilleur modèle à deux entrées. Cela peut être expliqué par le grand nombre de paramètres générés par le modèle à partir d'un ensemble d'images d'apprentissage d'une taille limitée. La deuxième explication de cette chute de précision c'est qu'il existe certains volumes (voir ceux qui sont acquis à la deuxième et la troisième phase) qui pénalisent la performance des résultats obtenus.

Comme le montre le Tableau 22, le modèle optimal à deux phases (1-4) a été appliqué aux échantillons de validation externes. En utilisant la première base de données (30 patientes de CHU Cleveland), le modèle a classifié de manière significative les patientes répondantes avec une valeur d'AUC de 0,849, avec une précision de 85,7%, une sensibilité correspondante de 81,3% et une spécificité de 91,7%. De même, la classification de la réponse à la chimiothérapie était significative dans la deuxième base de données (30 patientes de NIH), atteignant une AUC de 0,808 avec une précision de 79,3, une sensibilité de 70,0% et une spécificité de 84,2%. Cette dernière s'agit d'une base de données multi-institutionnelles dont les protocoles d'acquisition sont différents. Cette variation de sources de données est une force unique de notre travail. En se basant sur la méthode clinique (le plus grand diamètre des tumeurs), les valeurs d'AUC étaient 0.70 pour la base de données CHU Cleveland et de 0.67 pour la base de données multi-institutionnelles de NIH.

Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité

Combinaison des phases DCE-MRI	AUC	Sensitivité (%)	Spécificité (%)
1-2	0.765	83.9	68.0
1-3	0.808	85.6	78.6
1-4	0.929	95.1	87.5
2-3	0.805	86.8	70.7
2-4	0.829	90.1	72.1
3-4	0.762	82.5	68.3
1, 2, 3, and 4	0.804	90.3	72.4

Tableau 21 : résultats d'AUC, sensibilité et spécificité pour chaque combinaison de CNN basés sur la base de données interne d'apprentissage (15 patientes)

Les deux valeurs d'AUC obtenues en utilisant le modèle Deep Learning restent très encourageantes sur ces deux jeux de données. L'objectif de séparer les deux validations concernant les données venues des deux institutions est de montrer les performances du modèle développé pour la prédiction de la réponse d'une tumeur même en changeant la source des données. Le fait que les valeurs d'AUC et la précision obtenue avec les données de NIH soient moins précises que celles obtenues pour les 30 patientes de CHU Cleveland pourrait s'expliquer par le fait que NIH a des données qui ne proviennent pas toutes de la même machine et ne respecte pas forcément le même protocole d'acquisition. Tandis que les données de CHU Cleveland sont toutes acquises par la même machine en suivant le même protocole.

Bases de données externes	AUC	Précision (%)	Sensitivité (%)	Spécificité (%)
30 patientes de CHU Cleveland	0.849	85.7	81.3	91.7
30 patientes de NIH Cleveland	0.808	79.3	70.0	84.2

Tableau 22 : résultats d'AUC, précision, sensibilité et spécificité obtenus avec le modèle Deep Learning à partir de données externes

En comparant nos résultats avec ceux trouvés par les modèles à une seule entrée proposées préalablement et appliquées aux mêmes échantillons de données, la nouvelle architecture proposée montre une meilleure performance, à la vue du Tableau 23.

Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité

Bases de données externes	AUC trouvée par la méthode proposée	AUC trouvée préalablement
30 patientes de CHU Cleveland	0.849	0.76
30 patientes de NIH Cleveland	0.808	0.68

Tableau 23 : comparaison des valeurs AUC trouvées par l'architecture proposée et celles trouvées préalablement

3.2. Résultats qualitatifs : explicabilité

L'Homme peut déterminer les règles d'un diagnostic, il pourra ensuite justifier sa décision. Dans la littérature liée à notre problématique, il est rarement expliqué comment la décision a été prise par le modèle de D.L. Pour rendre ce travail plus explicable et cohérent, nous avons ajouté une validation qualitative des résultats obtenus. Cette validation concerne l'inspection de degrés d'extraction des caractéristiques sur les images des tumeurs répondantes et non-répondantes. Assurément, il était nécessaire d'expliquer et de présenter des informations claires aux radiologues dans des termes compréhensibles et logiques. Pour cela, la méthode Grad-CAM expliquée précédemment a été exploitée. Cette méthode a fourni la visualisation des cartographies de couleurs indiquant les régions de la tumeur qui ont permis de classifier les tumeurs à partir des caractéristiques extraites. Comme illustré sur la Figure 92 [134], les exemples sélectionnés aléatoirement à partir d'échantillon de données de validation montrent que pour les tumeurs non-répondantes, les caractéristiques les plus importantes sont situées sur les zones périphériques ou qui entourent la tumeur. Cependant, pour les tumeurs répondantes, les caractéristiques les plus décisives sont souvent extraites de la région centrale de la tumeur.

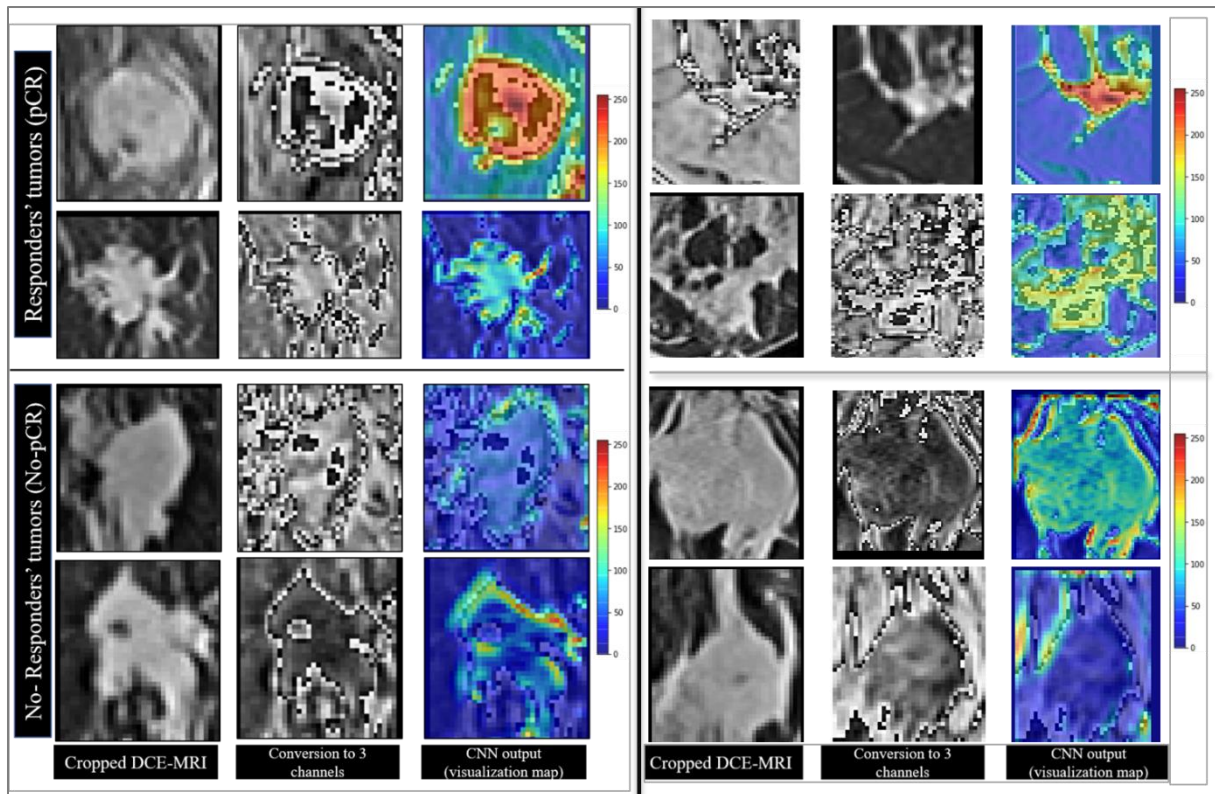


Figure 92: résultats visuels indiquant les caractéristiques extraites de 4 tumeurs répondantes (pCR) et 4 tumeurs non-répondantes (no-pCR)

Cela est interprété par le radiologue collaborateur par le fait que les tumeurs les plus agressives essaient de se protéger contre la chimiothérapie en rendant plus résistantes leur périphérie et zones externes. Cette interprétation sera discutée plus en détails dans la section qui suit.

4. Discussion des résultats

Plusieurs techniques ont été proposées pour obtenir une prédiction précoce de la réaction d'une tumeur du sein à la chimiothérapie, comme les méthodes d'imagerie classiques [103], les méthodes basées sur la Radiomics (basée sur les caractéristiques des textures ...) [128] ou celles basées sur les modèles Deep Learning appliqués uniquement aux examens de base (*Baseline*). À notre connaissance, aucune de ces études ne combine les examens pré- et post-chimiothérapie dans un même modèle et encore moins, combine plusieurs phases de contraste d'IRM. De plus, les travaux de la littérature n'analysent pas souvent la cartographie visuelle localisant les caractéristiques les plus importantes contribuant à la classification des tumeurs répondantes et non-répondantes.

Dans cette partie du travail, une architecture CNN profonde originale prenant une ou plusieurs entrées a été modélisée, développée, et entraînée plusieurs fois en respectant toutes les combinaisons possibles, tout en mettant en œuvre l'aspect volumétrique des images. La première version de ce modèle prend soit une entrée d'un examen de base ou un examen post-chimiothérapie. Sur la base des résultats obtenus, nous avons observé que l'utilisation d'images à partir d'un examen de base fournit une meilleure précision par rapport à l'utilisation d'un examen post-traitement. Par

Chapitre VI : Prédiction de la réponse tumorale à la chimiothérapie par le Deep Learning avec explicabilité

conséquent, l'examen de base pourrait être suffisant pour prédire la réponse du cancer du sein à la chimiothérapie. Cependant, la combinaison des examens pré- et post-traitement serait plus intéressante pour évaluer le premier effet de la chimiothérapie [127]. La deuxième version du modèle développé basé sur le modèle combiné a produit la meilleure précision en termes d'AUC par rapport au premier modèle utilisant des images sans segmentation de la zone tumorale. Cela confirme que la région entourant la tumeur pourrait être décisive pour prédire la réponse à la chimiothérapie. Selon le radiologue, et des études médicales récentes comme [126], la région entourant la tumeur est très décisive pour fournir des informations liées à l'infiltration lymphocytaire. En effet, la région périphérique présente souvent une barrière face à la chimiothérapie pour les tumeurs les plus agressives.

En se basant sur la base de données de 160 patientes fournie dans le cadre de notre collaboration avec l'Université de Cleveland à Ohio – USA, plusieurs modèles ont été obtenus par le mélange de toutes les combinaisons possibles d'entrées d'examen Baseline à plusieurs phases de contraste. En utilisant les modèles basés uniquement sur les quatre prises de contraste d'examen de base, les résultats ont montré que la meilleure combinaison possible est d'utiliser les images acquises à l'issue de la première et la quatrième phase de prise de contraste. Cela pourrait être expliqué par la variation de prise de contraste entre la première et la dernière prise de contraste pour toutes les patientes.

Dans une comparaison des résultats de Grad-CAM pour les tumeurs répondantes et non-répondantes, nous avons observé que généralement, le modèle ignore toute la partie tumorale (région centrale) et se concentre sur sa région de périphérie sur les images DCE-MRI pour les patientes non-répondantes. Alors que, pour les tumeurs répondantes, le modèle se concentre sur toute la région tumorale centrale et ignore sa région externe. Ces résultats confirment encore que la région externe de la tumeur peut jouer un rôle primordial pour la prédiction de la réponse d'une tumeur au traitement de la chimiothérapie.

Malgré les performances présentées par le modèle D.L. développé dans cette étude, ce dernier présente encore quelques limitations. Premièrement, la taille de l'ensemble de données fournies par l'Institut Bordet (42 tumeurs) reste limitée. Cela est expliqué par la restriction de la sélection des données de patientes mise sur la prédiction de la réponse à partir des données de patientes annotées ayant reçu une chimiothérapie et des examens d'IRM pré- et post-traitement. Deuxièmement, l'approche présentée nécessite une phase de prétraitement manuel des données. Notamment, recadrer le volume de la tumeur en plus d'une étape supplémentaire pour le recalage affine 3D pour aligner les coupes correspondantes.

5. Conclusion

Dans cette étude, nous avons proposé, développé et évalué la capacité d'un modèle Deep Learning pour classifier les tumeurs répondantes et non-répondantes à la chimiothérapie en utilisant des images DCE-MRI. Ce modèle assure l'aspect volumétrique entre les coupes IRM et sur la base d'une vérité de terrain présentée par la réponse pathologique complète. Plusieurs combinaisons des modèles CNN ont été mises en œuvre et comparées, y compris un modèle avec uniquement des images segmentées de pré-NAC (examen de base) ou post-NAC (examen après chimiothérapie), un modèle avec des images de post-NAC et pré-NAC ensemble, et les mêmes modèles avec des images sans segmentation des tumeurs. Le modèle combinant l'examen pré-NAC et celui de post-NAC sans segmentations d'images a fourni la meilleure précision et AUC par rapport aux autres modèles avec une différence significative.

L'utilisation de la cartographie d'activation de classe de gradient (Grad-CAM) pour localiser les régions tumorales d'intérêt par rapport aux prédictions CNN est l'une des contributions les plus importantes de ce travail. Cette cartographie confère une plus grande interprétabilité que les autres approches D.L. sans visualisation des caractéristiques. Les cartographies de couleurs générées pourraient être visualisées par les radiologues et les oncologues pour interpréter les décisions de CNN concernant l'effet de la chimiothérapie sur les tumeurs du sein.

Nous prévoyons très prochainement d'automatiser le processus de prétraitement. Notamment, la sélection volumique du volume tumoral d'intérêt et le recalage affine, potentiellement à travers une approche de détection d'intérêt basée sur un apprentissage profond. Pour fournir un outil complet et facile à utiliser, nous prévoyons également d'intégrer ce modèle D.L. dans une application web interactive qui sera facilement utilisée par les radiologues et les oncologues en toute sécurité.

Chapitre VII : Conclusion et perspectives

Ce chapitre permet de présenter une conclusion générale qui englobe toutes les contributions réalisées dans le cadre de la thèse. Dans le même chapitre, nous listons les perspectives sur lesquelles nous comptons travailler après la soutenance de la thèse.

Le défi de mettre en œuvre une méthode de prédiction de la réponse du cancer du sein à un traitement de chimiothérapie peut modifier et améliorer le protocole clinique utilisé actuellement. En pratique, si la réponse tumorale pouvait être prédite au début du traitement d'une manière optimale, un traitement alternatif serait proposé et appliqué plus rapidement et d'une manière plus efficace.

Grâce à nos collaborations avec l'Institut *Bordet* à Bruxelles et l'Université de *Case Western Reserve* de Cleveland-Ohio aux *États-Unis*, nous avons eu l'avantage de travailler sur deux bases de données originales bien annotées et structurées contenant **40** patientes (42 tumeurs) fournies par Jules Bordet et **160** patientes fournies lors d'un séjour scientifique aux USA. Pour les deux bases de données, nous avons utilisé des images de résonance magnétique de type contraste (DCE-MRI). Pour l'ensemble des 200 patientes de ce travail, la chimiothérapie a pour but de réduire la taille de la tumeur et de faciliter la chirurgie. Techniquement, la prédiction peut s'effectuer en analysant les examens acquis avant et/ou après la première chimiothérapie.

Après une étude minutieuse de l'état de l'art lié à notre problématique, nous avons présenté une première contribution de notre recherche qui est basée sur les approches classiques de l'imagerie médicale. Dans ce cadre, la méthode de la cartographie de la réponse paramétrique (PRM) qui se base principalement sur un recalage tridimensionnel affine et une segmentation du volume tumoral a été implémentée et testée. PRM a permis de réaliser une comparaison voxel par voxel au niveau du volume tumoral. Grâce aux images de contraste (DCE-MRI), cette méthode est capable de produire les pourcentages de la réponse positive, la réponse négative et la stabilité de réponse après la première chimiothérapie. PRM permet également la localisation de chaque région en donnant une cartographie de couleurs indicatives. En se basant sur la référence standard (*Ground Truth*) à savoir la réponse pathologique, nous avons obtenu une précision de 89% en termes de la région sous la courbe ROC (AUC). L'inconvénient de cette méthode est l'étape de la segmentation semi-automatique du volume tumoral qui produit des variabilités inter/intra utilisateur(s) au niveau des pourcentages finaux de la méthode PRM. Pour résoudre cela, dans la deuxième partie de ce travail, nous avons utilisé une architecture des réseaux de neurones profonds permettant de segmenter le volume tumoral. Cette segmentation est basée sur une réalité de terrain qui concerne une annotation manuelle faite par le radiologue. A ce niveau, nous avons amélioré et utilisé l'architecture *U-Net*, et nous avons obtenu une précision de 76,14% au niveau de la segmentation comparée à 68.88% en se basant sur la méthode SegNet. En utilisant le modèle de segmentation *U-Net*, dans la méthode PRM, la variabilité inter/intra utilisateurs est devenue nulle.

La troisième contribution consistait à proposer une architecture de réseau de neurones profond capable de prédire si une patiente répond ou pas à la chimiothérapie. L'architecture

proposée et implémentée prend comme entrées deux volumes de la même tumeur acquis avant et après la première chimiothérapie. La région sous la courbe ROC obtenue par ce modèle est de **91%** sans aucun sur-apprentissage (*Overfitting*) durant la phase d'entraînement. Ce résultat semblait très encourageant. Cela a nécessité sa validation au niveau médical en utilisant des plus grands échantillons de données.

Pour atteindre cet objectif, la quatrième contribution de ce travail a permis d'évaluer les performances du modèle D.L. développé en utilisant un échantillon plus large et en respectant l'aspect volumique des données IRM. Pour cela, le réseau de neurones profond développé a été appliqué sur les données fournies par l'hôpital de Cleveland – Ohio – USA et les données fournies par l'Institut Jules Bordet à Bruxelles. Les résultats obtenus ont été très prometteurs par rapport à l'état de l'art. En résultats, en validant le modèle sur 2 échantillons dont chacun contient les données de 30 patientes acquises par une source différente, des valeurs de précision entre 89% et 92% ont été obtenues. En utilisant la base de données de Jules Bordet, nous avons également trouvé que la prédiction de la réponse à une chimiothérapie peut être réalisée avec seulement l'examen *Baseline* (avant le traitement).

La cinquième contribution de notre recherche consistait à analyser visuellement la manière avec laquelle les modèles D.L. proposées ont réussi à prédire les tumeurs répondantes et non-répondantes. En interprétant visuellement ces résultats, il s'avère que pour les tumeurs non-répondantes, les régions les plus décisives se trouvent sur la périphérie et la zone externe de la tumeur. Tandis que pour les tumeurs répondantes, les voxels les plus décisifs se partagent sur toute la zone interne de la tumeur. Selon les spécialistes, cela s'explique par le fait que les tumeurs les plus agressives ont une capacité de se défendre en renforçant leurs zones externes contre la chimiothérapie. C'est donc le contraire pour les tumeurs les moins agressives qui répondent positivement à la chimiothérapie. Ce résultat a été également trouvé en analysant les cartographies de couleurs obtenues par la méthode PRM. La confirmation de cette cohérence entre les deux méthodes proposées dans ce travail et la réalité scientifique trouvée par les oncologues présentent une contribution majeure de notre recherche. L'avis reçu des collaborateurs spécialisés en radiologie et en oncologie situés aux *États-Unis* et en Belgique est très favorable, ce qui nous a encouragés à développer également un outil basé sur des interfaces graphiques faciles à utiliser par ces spécialistes afin de pouvoir valider notre modèle sur plus de données.

Finalement, il est à souligner que ces travaux sont publiés dans des journaux indexés et présentés dans des conférences/symposiums internationaux [7, 22, 69, 103, 110, 111, 121, 122, 123, 132,133, 132] ([voir la liste complète des travaux dans la partie publications](#)).

Perspectives

Le travail du post-doctorat consistera à poursuivre nos recherches pour compléter les résultats trouvés par les perspectives suivantes :

- l'automatisation des étapes manuelles pour préparer les données utilisées par les méthodes proposées, à savoir : la sélection manuelle des volumes d'entrées ;
- la comparaison du modèle D.L. obtenu avec d'autres modèles comme les réseaux de neurones profonds récurrents (RNN). Comme les données utilisées sont acquises à des moments différents (deux examens avant et après la chimiothérapie ou deux phases de prise de contraste), la problématique traitée dans la thèse peut se modéliser comme une problématique de série temporelle généralement résolue par les RNN ;
- l'utilisation des images de diffusion (DW-MRI) en plus des images DCE-MRI utilisées. Cela renforcera encore plus la validité des résultats obtenus ;
- l'application des nouvelles méthodes basées sur le mixage de plusieurs caractéristiques provenant de différentes méthodes pour prédire la réponse intra-tumorale du cancer du sein ;
- l'application des méthodes proposées et développées à des bases de données prospectives (qui sont en cours d'acquisition) par le développement d'interfaces graphiques facile à utiliser par les radiologues ;
- la publication des derniers résultats trouvés afin de les confronter aux avis d'autres scientifiques.

Publications, travaux de recherche et séjours scientifiques

✓ **Publications dans des journaux/revues référencées**

Liste d'auteur dans l'ordre	Titre	Date	Journal	Statut
1. M. El Adoui , M.A Larhmam, S. Drisis, M. Benjelloun	New explainable deep learning architecture to predict breast tumor response to chemotherapy	10/2020	Elsevier journal <i>Book chapter</i> Book Title: State of the Art in Neural Networks	In progress
2. M. El Adoui , S. Drisis, M. Benjelloun	Multi input deep learning architecture for predicting breast tumor response to chemotherapy using quantitative MR images	06/2020	International Journal of CARS ISSN:1861-6410	Published
3. M. El Adoui* , N. Barman*, Manasa Vulchi, M. Benjelloun et al.	Deep learning-based prediction of response to HER2-targeted neoadjuvant chemotherapy from pre-treatment dynamic breast MRI: A multi-institutional validation study	02/2020	Journal of Nature communications ISSN: 2041-1723	Published under consideration by nature
4. S. Drisis, M. El Adoui , M. Benjelloun et al.	Early prediction of neoadjuvant treatment outcome in locally advanced breast cancer using parametric response mapping and radial heterogeneity from breast MRI	11/2019	Journal of MRI (JMRI) ISSN: 1522-2586	Published
5. M. El Adoui , S. Drisis, M. Benjelloun et al.	MRI Breast Tumor Segmentation Using Different Encoder and Decoder CNN Architectures	07/2019	Journal of Computers ISSN: 2073-431X	Published
6. M. El Adoui* ²⁶ , V. Manasa*, N. Barman*, M. Benjelloun et al.	Development and external validation of a deep learning model for predicting response to HER2-targeted neoadjuvant therapy from pretreatment breast MRI.	05/2019	Journal of Clinical Oncology ISSN: 0732-183X	Published
7. S. Mahmoudi, M. El Adoui , M.A. Larhmam et al.	Real Time Web-based Toolbox for Computer Vision	06/2018	Journal of Science and Technology of the Arts ISSN: 1646-9798	Published
8. M. El Adoui , S. Drisis et M. Benjelloun	A PRM approach for early prediction of breast cancer response to chemotherapy based on registered MR images	05/2018	International Journal of CARS ISSN: 1861-6410	Published
9. M. El Adoui , S. Drisis et M. A. Larhmam, M. Benjelloun et al.	Breast cancer heterogeneity analysis as index of response to treatment using MRI images: A review	09/2017	Journal of Imaging in Medicine ISSN: 1755-5191	Published

* These authors contributed equally to this work

✓ **Publications dans des conférences internationales**

	Liste d'auteur dans l'ordre	Titre	Date et lieu	Conférence	Statut
1.	Y. Amkrane, M. El Adoui Mohammed Benjelloun	Towards Breast Cancer Response Prediction using Artificial Intelligence and Radiomic	11/2020 Marrakech Morocco	CloudTech'20 IEEE International conference on Cloud Tech et Application	Published
2.	M. El Adoui ^{*27} , N. Barman [*] , M. Vulchi, M. Benjelloun et al.	Validation of neural network approach for the prediction of HER2-targeted neoadjuvant chemotherapy response from pretreatment MRI: A multi-site study	12/2019 San-Antonio Texas - USA	SABS'19 San Antonio Breast Cancer Symposium	Published
3.	M. El Adoui, S. Drisis et M. Benjelloun	3D Deep Learning approach to predict breast tumor response to chemotherapy using two DCE-MRI volumes	06/2019 Rennes France	CARS Computer Aided Radiology and Surgery	Published
4.	M. Benjelloun, M. El Adoui, M. A. Larhmam et al.	Automated Breast Tumor Segmentation in DCE-MRI Using Deep Learning	05/2019 Brussels Belgium	CloudTech'19 IEEE International conference on Cloud Tech et Application	Published
5.	M. El Adoui, S. Drisis et M. Benjelloun	Predict breast tumor response to chemotherapy using a 3D deep learning architecture applied to DCE-MRI data	05/2019 Granada Spain	IWBIO'19 International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering	Published
6.	M. El Adoui, M. A. Larhmam S. Drisis et M. Benjelloun	Deep Learning approach predicting breast tumor response to neoadjuvant treatment using DCE-MRI volumes acquired before and after chemotherapy	02/2019 San Diego California- USA	SPIE Medical Imaging – Computer-aided Diagnosis	Published
7.	O. Debauche, S. Mahmoudi, M. El Adoui et al.	Internet of Things: learning and practices	07/2018 Marrakech Morocco	CommNet'18 IEEE International Conference	Published
8.	M. El Adoui, S. Drisis et M. Benjelloun	A PRM approach for early prediction of breast cancer response to chemotherapy based on registered MR images	06/2018 Berlin Germany	CARS Springer International Conference	Published

* These authors contributed equally to this work

9.	M. El Adoui, S. Drisis et M. Benjelloun	Analyzing Breast Tumor Heterogeneity to Predict The Response To Chemotherapy Using 3D MR Images Registration	07/2017 Rabat Morocco	ICSDE'17 ACM International conference	Published
10.	S. Mahmoudi, M. El Adoui, M. A. Belarbi et al.	Cloud-based Platform for Computer Vision Applications	07/2017 Rabat Morocco	ICSDE'17 ACM International conference	Published

✓ **Travaux de recherches présentés dans des workshops et évènements scientifiques**

	Liste d'auteur dans l'ordre	Titre du travail présenté	Date et lieu	Evènement/ Congrès	Méthode de présentation
1.	M. El Adoui, Y. Amkrane et M. Benjelloun	Approches d'imagerie et machine learning pour la prédiction de la réponse d'un cancer du sein à la chimiothérapie	04/2019 Mons Belgium	Workshop UMHAP Medical Research Center	Poster
2.	Y. Amkrane, M. El Adoui et M. Benjelloun	Breast cancer response to chemotherapy by Radiomics	03/2019 Mons Belgium	MdC'19 Mardi des chercheurs	Poster
3.	M. El Adoui, & M. Benjelloun	A Deep Learning approach to predict breast cancer response to chemotherapy using DCE-MRI images	07/2018 Porto Portugal	VISUM'18 VISION Understanding and Machine intelligence	Poster & oral presentation
4.	M.A. Larhman, M. El Adoui, et M. Benjelloun	Evaluating Deep Features for Breast Cancer Response Prediction in MRI Based on GPU Learning	04/2018 San jose – California USA	GTC'18 AI & Deep Learning Conference, GTC 2018, NVIDIA	Poster & oral presentation
5.	M. El Adoui, & M. Benjelloun	The Prediction Of Breast Cancer Response To Chemotherapy By Deep Learning	03/2018 Waller-Arenberg France	MdC'18 Mardi des chercheurs	Poster
6.	M. El Adoui, & M. Benjelloun	The prediction of breast tumor response to chemotherapy by 3D-MRI images analysis and interpretation	03/2017 Mons Belgium	MdC'17 Mardi des chercheurs	Poster
7.	S. Mahmoudi, O. Debauche, M. El Adoui & M. A. Belarbi	L'Internet des Objets met la lumière dans tous ses états	01/2017	Polytech News (2017)	Written press

8.	M. El Adoui, S. Drisis & M. Benjelloun	Prospective evaluation by Parametric Response Mapping (PRM) applied in MRI volumetric images of breast cancer	09/2016 Brussels Belgium	EDT- cancérologie Expérimentale: Annual symposium	Poster
-----------	---	---	---	--	---------------

✓ **Séjours scientifiques à l'étranges et en Belgique**

	Type de séjour	Laboratoire / service	Université/Institut	Date et durée	Ville et pays
1.	Research scholar	Department of Biomedical Engineering, Center for Computational Imaging and Personalized Diagnostics	Case western Reserve university – School of Engineering	01/2019 - 02/2019 40 days	Cleveland – Ohio USA
2.	Summer School	VISUM - VISion Understanding and Machine intelligence	UPT - Universidade Portucalense	07/2018 - 07/2018 21 days	Porto – Portugal
3.	Workshop	eNTERFACE'18 summer workshop (official website)	UCL – Louvain la-neuve	07/2018 - 08/2018 28 days	Louvain-la-neuve Belgium
4.	Workshop	eNTERFACE'17 summer workshop (official website)	Centre of Digital Creativity (CCD), Escola das Artes, Universidade Catolica Portuguesa	07/2017 - 08/2017 28 days	Porto – Portugal
5.	Workshop	eNTERFACE'16 summer workshop (official website)	University of twenty	07/2016 - 08/2016 28 days	Twente – Netherlands
6.	medical training internship	Department of radiology (MRI unit)	Jules Bordet institute of radiology and oncology	01/2016 – 01/2017 1 year	Brussels – Belgium

Annexes

Annexes

1) Interfaces graphiques développée pour la prédiction de la réponse d'une tumeur à la chimiothérapie pour les radiologues

Pour faciliter l'utilisation des modèles Deep Learning (D.L.) développés dans cette étude, nous avons conçu une interface graphique basée sur la librairie tkinter de python. Cette interface est facile à utiliser et se base sur un modèle de deep learning déjà entraîné. L'utilisateur aura uniquement besoin de charger les images des examens d'une patiente et obtenir les taux des réponses positives ou négatives.

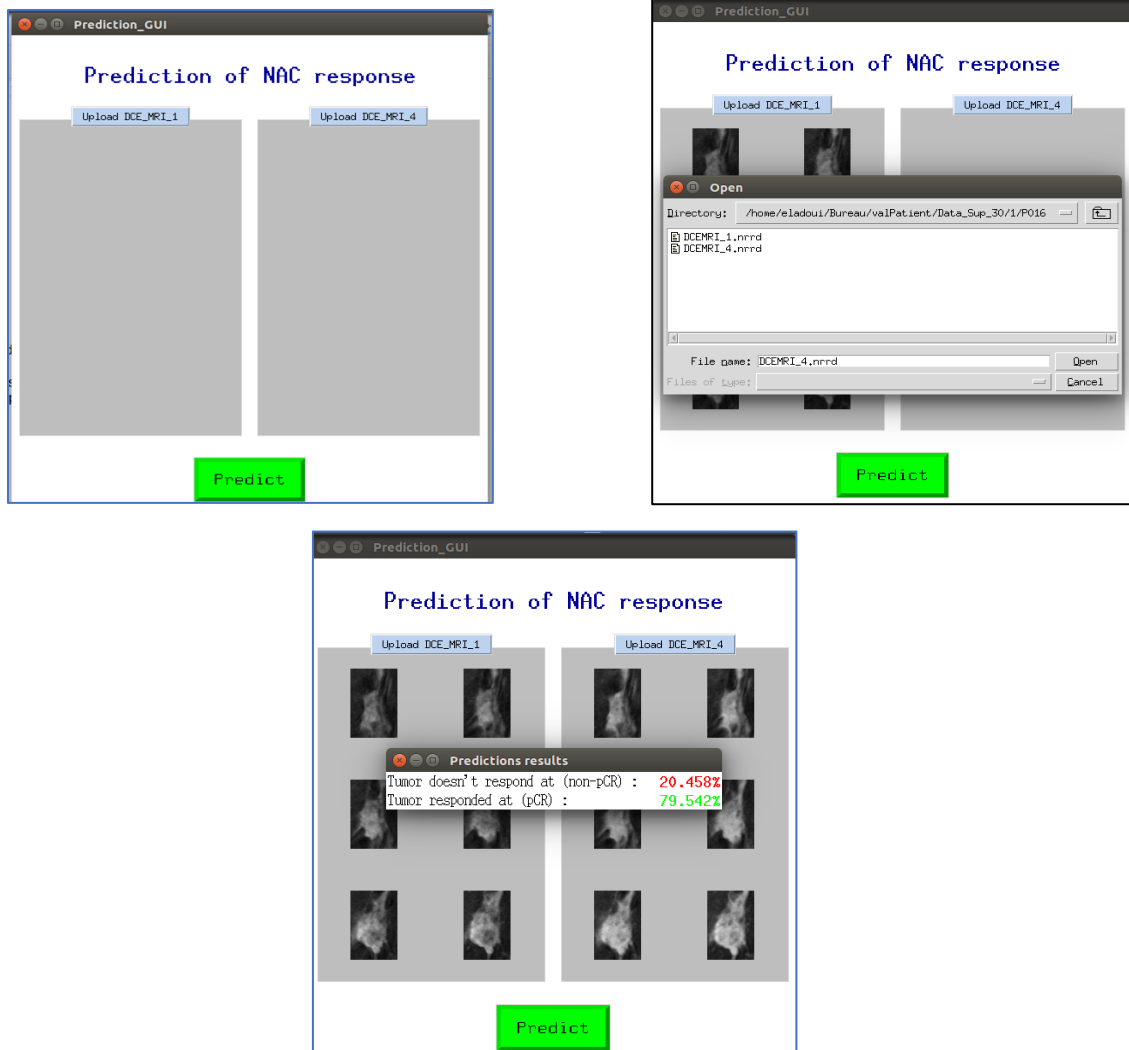
Pour utiliser cette interface, il suffit de copier le projet sur votre machine locale équipée d'un système linux (Ubuntu) depuis le lien suivant : [Drive To Gui Prediction](#)

L'application se trouve dans le dossier « **GUI_Predictions** », le modèle sélectionné se trouve dans le sous-dossier nommé « **models** ». Si l'application ne fonctionne pas, il suffit d'installer python (version 3.5 ou plus) et ajouter les packages demandés avec la commande *pip*.

Pour tester l'application, vous aurez simplement besoin d'utiliser le modèle 'Model_NatureCom.h5' à mettre dans le dossier «**models/**» et lancer la commande *./GUI_Predictions* ou simplement en cliquant deux fois sur le fichier **Gui_Predictions**. Dans le dossier [DATA](#) il existe des données fournies par nos collaborateurs aux États-Unis. Il suffit de charger les images d'une des patientes en sélectionnant deux phases différentes par le clic sur les deux boutons bleus sur l'interface. Une fois les images chargées, cliquez sur **Predict** pour afficher les taux de réponses positives et négatives et par conséquent déduire le type de la réponse. Pour des raisons de simplification, l'interface est développée de telle sorte qu'elle affiche seulement les coupes centrales mais en arrière-plan le modèle utilise la totalité des volumes.

Ci-dessous, les captures d'écrans affichant les 3 étapes d'utilisation de l'application.

Annexes



La version de cette application (1.0) est fonctionnelle uniquement sur un système d'exploitation Linux. Le développement et l'amélioration de cette application sont en cours.

2) Liens vers la liste des publications :

Google Scholar	https://scholar.google.be/citations?user=ccl75YEAAA&hl=en&oi=ao
Scopus	https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195947530
Researchgate	https://www.researchgate.net/profile/Mohammed_El_Adoui
dblp	https://dblp.uni-trier.de/pers/hd/a/Adoui:Mohammed_El
Publons	https://publons.com/researcher/3229554/el-adoui-mohammed/

Annexes

Ou bien cliquez ci-dessous :



- Vous pouvez télécharger le résultats du dépôt institutionnel de l'UMONS de nos travaux de recherches générés le 5/08/2020 13:43:23 via le lien Drive suivant :



- Vous pouvez également télécharger le CV en format UMONS mis à jour via le lien Drive suivant :



Références

- [1] D'Orsi, Carl, L. Bassett, and S. Feig. "Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)." Breast Imaging. Lee CI, Lehman CD, Bassett LW (ed): Oxford University Press, New York (2018).
- [2] von Minckwitz, Gunter, Jens Uwe Blohmer, Serban Dan Costa, Carsten Denkert, Holger Eidtmann, Wolfgang Eiermann, Bernd Gerber et al. "Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer." *Journal of Clinical Oncology* 31, no. 29 (2013): 3623-3630.
- [3] Laws, Alison, Therese M. Mulvey, Nicole Jalbert, Sarah Dalton, Olga Kantor, Katherine A. Harris, Karen J. Krag, Elizabeth P. Walsh, and Suzanne B. Coopey. "Baseline screening MRI uptake and findings in women with $\geq 20\%$ lifetime risk of breast cancer." *Annals of Surgical Oncology* (2020): 1-8.
- [4] Plichta, Jennifer K., Brittany M. Campbell, Elizabeth A. Mittendorf, and E. Shelley Hwang. "Anatomy and breast cancer staging: is it still relevant?." *Surgical Oncology Clinics* 27, no. 1 (2018): 51-67.
- [5] Debbie Saslow, Carla Boetes, Wylie Burke, et al. PhD American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography, March 2007, *Cancer journal for clinicians*
- [6] Eun Kyung Park, Kyu Ran Cho, Bo Kyoung Seo, Additional Value of Diffusion-Weighted Imaging to Evaluate Prognostic Factors of Breast Cancer: Correlation with the Apparent Diffusion Coefficient, *Iranian journal of radiology* 2015
- [7] El Adoui Mohammed, Drisis Stylianos, Larhmam Mohamed, Lemort Marc, Benjelloun Mohammed, Breast cancer heterogeneity analysis as index of response to treatment using MRI images: A review. *Journal of Imaging in Medicine*, 9, 4, 109-119 (2017)
- [8] Johansen R, Jensen LR, Rydland J, et al. Predicting survival and early clinical response to primary chemotherapy for patients with locally advanced breast cancer using DCE-MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Jun ;29(6): 1300-7. doi: 10.1002/jmri.21778.
- [9] Padhani AR, Hayes C, Assersohn L. Et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology*. 2006 May ;239(2): 361-74. Epub 2006 Mar 16.

Références

- [10] Hayes C, Padhani AR, Leach MO. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR Biomed.* 2002 Apr;15(2):154-63.
- [11] Karahaliou, MSc,K Vassiou, MD, PhD,2N S Arikidis, PhD,S Skiadopoulos, PhD,T Kanavou, MD, PhD, and L Costaridou «Assessing heterogeneity of lesion enhancement kinetics in dynamic contrast enhanced MRI for breast cancer diagnosis», *BJR Radiology.* Avril 2010 ;3(988): 296–309.
- [12] Haralick et al. Texture Features for image classification, *IEE transactions vol SMC-3* 6 November 1993.
- [13] Golden DI, Lipson J a, Telli ML, Ford JM, Rubin DL. Dynamic contrast-enhanced MRI-based biomarkers of therapeutic response in triple-negative breast cancer. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20: 1059–66.
- [14] Teruel JR, Heldahl MG, Goa PE, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI texture analysis for pretreatment prediction of clinical and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *NMR Biomed.* 2014 ;27(8): 887–96.
- [15] Michoux N, Van den Broeck S, Lacoste L, et al. Texture analysis on MR images helps predicting non-response to NAC in breast cancer. *Journal of BMC Cancer.* 2015; 15 :574.
- [16] Andrew W. Moore et. “Cross-validation for detecting and preventing overfitting”.
- [17] Ahmed A, Gibbs P, Pickles M, Turnbull L. Texture analysis in assessment and prediction of chemotherapy response in breast cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2013 ;38(1) :89–101.
- [18] Fox MJ, Gibbs P, Pickles MD. Minkowski functionals: An MRI texture analysis tool for determination of the aggressiveness of breast cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2016 ;43(4) :903–10.
- [19] Parikh J, Selmi M, Charles-edwards G, Glendenning J, Ganeshan B, Verma H, et al. Changes in Primary Breast Cancer Heterogeneity May Augment Midtreatment MR Imaging Assessment of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiology:* 1. 2014;272(1).
- [20] Jae-Hun Kim, PhD Eun Sook Ko, MD Yaeji Lim, PhD et al. Breast Cancer Heterogeneity: MR Imaging Texture Analysis and Survival Outcomes. *Journal of Radiology:* 2016 16 02: 61.
- [21] Craig J. Galbán, Thomas L. Chenevert, Charles R. Meyer, Christina Tsien, Theodore S. Lawrence,2 Daniel A. Hamstra,2 Larry Junck, Pia C. Sundgren,1 Timothy D. Johnson, David J.

Références

Ross Alnawaz Rehemtulla, and Brian D. Ross « The parametric response map is an imaging biomarker for early cancer treatment outcome », Pubmed, Mai 2009; 15(5): 572–576.

[22] M. EL ADOUI, S. Drisis, M. Benjelloun, Prospective evaluation by Parametric Response Mapping (PRM) applied in MRI volumetric images of breast cancer, Poster At: Brussels-Belgium, Conference: Annual Mini symposium, Affiliation: UCL-Brussels, September 2016, DOI: 10.13140/RG.2.2.35546.75209

[23] Boes JL, Hoff B a, Hylton N, Pickles MD, Turnbull LW, Schott AF, et al. Image registration for quantitative parametric response mapping of cancer treatment response. *Transl Oncol* [Internet]. 2014 ;7(1) :101–10.

[24] Nariya Cho, Seock-Ah Im, In-Ae Park Et al. Breast Cancer: Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Parametric Response Maps for MR Imaging, *Radiology, Breast imaging*: volume 272: Number 2, 2014 Aug

[25] Rafael Ceschin, Brenda F. Kurland, Shira R. Abberbock et al. Parametric Response Mapping of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) as an Imaging Biomarker to Distinguish Pseudoprogression from True Tumor Progression In Peptide-Based Vaccine Therapy for Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Nov; 36(11): 2170–2176.

[26] Jain, Akshat, Sonam Singh, and Vikrant Bhateja. "A robust approach for denoising and enhancement of mammographic images contaminated with high density impulse noise." *International Journal of Convergence Computing* 1, no. 1 (2013): 38-49.

[27] Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imag*. 1998 Feb;17(1):87–97.

[28] Agaian, Sos S., Blair Silver, and Karen A. Panetta. "Transform coefficient histogram-based image enhancement algorithms using contrast entropy." *IEEE transactions on image processing* 16, no. 3 (2007): 741-758.

[29] Sundaram, M., K. Ramar, N. Arumugam, and G. Prabin. "Histogram modified local contrast enhancement for mammogram images." *Applied soft computing* 11, no. 8 (2011): 5809-5816.

[30] Shahin, Osama R., Rami Ayadi, and Oussama Ghorbel. "Mammogram Breast Cancer Detection using Fast Watershed Segmentation." *International Journal* 9, no. 3 (2020).

[31] Wang, Yunzhi, Faranak Aghaei, Ali Zarafshani, Yuchen Qiu, Wei Qian, and Bin Zheng. "Computer-aided classification of mammographic masses using visually sensitive image features." *Journal of X-ray Science and technology* 25, no. 1 (2017): 171-186.

Références

- [32] Prakash, R. M., & Kumari, R. S. S. (2017). Spatial Fuzzy C Means and Expectation Maximization Algorithms with Biases Correction for Segmentation of MR Brain Images. *Journal of medical systems*, 41(1), 15.
- [33] Mudigonda, N. R., Rangayyan, R. M., and Desautels, J. E. L. (2001). Detection of breast masses in mammograms by density slicing and texture flow-field analysis. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(12) :1215–1227.
- [34] Juan Pablo Balarini, Sergio Nesmachnow, A C++ Implementation of Otsu's Image Segmentation Method, *Image processing online (IPO)* 10-07-2016
- [35] Oliver, Arnau, Jordi Freixenet, Joan Marti, Elsa Perez, Josep Pont, Erika RE Denton, and Reyer Zwiggelaar. "A review of automatic mass detection and segmentation in mammographic images." *Medical image analysis* 14, no. 2 (2010): 87-110.
- [36] AL-FARIS, Ali Qusay, NGAH, Umi Kalthum, ISA, Nor Ashidi Mat, et al. Breast MRI tumor segmentation using modified automatic seeded region growing based on particle swarm optimization image clustering. In: *Soft Computing in Industrial Applications*. Springer, Cham, 2014. p. 49-60.
- [37] Horowitz, S. L. and Pavlidis, S. (1974). Picture segmentation by a directed split and merge procedure. In *Second International Joint Conference on Pattern Recognition.*, pages 424–433.
- [38] Kozegar, Ehsan, Mohsen Soryani, Hamid Behnam, Masoumeh Salamati, and Tao Tan. "Mass segmentation in automated 3-D breast ultrasound using adaptive region growing and supervised edge-based deformable model." *IEEE transactions on medical imaging* 37, no. 4 (2017): 918-928.
- [39] Thakran, Sneha, Subhajit Chatterjee, Meenakshi Singhal, Rakesh Kumar Gupta, and Anup Singh. "Automatic outer and inner breast tissue segmentation using multi-parametric MRI images of breast tumor patients." *PloS one* 13, no. 1 (2018): e0190348.
- [40] Hamarneh, G. and Li, X. (2009). Watershed segmentation using prior shape and appearance knowledge. *Image and Vision Computing*, 27: 59–68.
- [41] Kass, M., Witkin, A., and Terzopoulos, D. (1987). Snake: active contour models. *International Journal of Computer Vision*, 1(4):321–331.
- [42] Caicedo, Juan C., Allen Goodman, Kyle W. Karhohs, Beth A. Cimini, Jeanelle Ackerman, Marzieh Haghighi, CherKeng Heng et al. "Nucleus segmentation across imaging experiments: the 2018 Data Science Bowl." *Nature methods* 16, no. 12 (2019): 1247-1253.
- [43] Djemal, K., Puech, W., and Rossetto, B. (2006). Automatic active contours propagation in a sequence of medical images. *International Journal of Images and Graphics*, 6(2) :267–292.

Références

- [44] Li, C., Kao, C. Y., Gore, J. C., and Ding, Z. (2008). Minimization of region-scalable fitting energy for image segmentation. *IEEE Transactions on Image Processing.*, 17(10) :1940–1949.
- [45] Jiang, Haiyang, Jian Zhang, Yuan Yuan, Miantao He, and Shouguo Zheng. "Segmentation of cucumber disease leaf image based on MDMP-LSM." *Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering* 28, no. 21 (2012): 142-148.
- [46] Ali Qusay Al-Faris & Umi Kalthum Ngah & Nor Ashidi Mat Isan, Computer-Aided Segmentation System for Breast MRI Tumour using Modified Automatic Seeded Region Growing (BMRI-MASRG), *J Digit Imaging* (2014) 27: 133–144
- [47] Abdul Kadir Jumaat, Wan Eny Zarina Wan Abdul Rahman, Arsmah Ibrahim, Segmentation of Masses from Breast Ultrasound Images using Parametric Active Contour Algorithm, (*ICMER* 2010) Volume 8, Pages 640-647
- [48] Kachouri, R., Djemal, K., and Maaref, H. (2010). Multi-model classification method in heterogeneous image databases. *Pattern Recognition*, 43(12): 4077–4088.
- [49] Jäger, Fabian. "Contour-based segmentation and coding for depth map compression." In *2011 Visual Communications and Image Processing (VCIP)*, pp. 1-4. IEEE, 2011.
- [50] Pandey, Dinesh, Xiaoxia Yin, Hua Wang, Min-Ying Su, Jeon-Hor Chen, Jianlin Wu, and Yanchun Zhang. "Automatic and fast segmentation of breast region-of-interest (ROI) and density in MRIs." *Heliyon* 4, no. 12 (2018): e01042.
- [51] KUO, Hsien-Chi, GIGER, Maryellen L., REISER, Ingrid, et al. Level set segmentation of breast masses in contrast-enhanced dedicated breast CT and evaluation of stopping criteria. *Journal of digital imaging*, 2014, vol. 27, no 2, p. 237-247.
- [52] Yushu Cho, Chiun-Li Chin, Kun-Ching Wang, Based on Fuzzy Linear Discriminant Analysis for Breast Cancer Mammography Analysis, *IEEE Xplore*: 03 January 2012
- [53] Chandra Prasetyo Utomo, Aan Kardiana, Rika Yuliwulandari, Breast Cancer Diagnosis using Artificial Neural Networks with Extreme Learning Techniques (*IJARAI*) *International Journal of Advanced Research in Artificial Intelligence*, Vol. 3, No. 7, 2014
- [54] L. Álvarez Menéndez, F.J. de Cos Juez, F. Sánchez Lasheras Artificial neural networks applied to cancer detection in a breast screening programme *Mathematical and Computer Modelling* Volume 52, Issues 7–8, Pages 947-1298 (October 2010)
- [55] AHMED, Rizgar Maghded. Using Logistic Regression to Distinguish Between Fatty and Fibroid Masses in Medical Imaging (Ultrasound Image). *ZANCO Journal of Pure and Applied Sciences*, 2016, vol. 28, no 5, p. 193-201.
- [56] H. Yusuff, N. Mohamad, U.K. Ngah & A.S. Yahaya4 "Breast cancer analysis using logistic regression" *IJRRAS* 10 (1), January 2012

Références

- [57] Jagpreet Chhatwal, Oguzhan Alagoz, Mary J. Lindstrom, et al. A Logistic Regression Model Based on the National Mammography Database Format to Aid Breast Cancer Diagnosis Published in final edited form as: AJR Am J Roentgenol. 2009 April; 192(4) : 1117–1127. doi :10.2214/AJR.07.3345.
- [58] Xiangyu Yang and Michael V. Knopp Quantifying Tumor Vascular Heterogeneity with Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: A Review, Journal of biomedicine and Biotechnology, Volume 2011, Article ID 732848, 12 pages.
- [59] Brock, Kristy K., Sasa Mutic, Todd R. McNutt, Hua Li, and Marc L. Kessler. "Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132." Medical physics 44, no. 7 (2017): e43-e76.
- [60] Xavier, B. Â. T. Y. "RECALAGE DE SÉQUENCES CARDIAQUES SPATIO-TEMPORELLES IRM ET TEP/SCAN." PhD diss., General Electric, 2007.
- [61] Satish Saini, Ritu Vijay, Optimization of Artificial Neural Network Breast Cancer Detection System based on Image Registration Techniques, International Journal of Computer Applications (0975 – 8887) Volume 105 – No. 14, November 2014
- [62] Wirth MA, A non-rigid approach to medical image registration: Matching image of the breast, Ph. D thesis, RMIT University Melbourne, 1999.
- [63] Ian Gardiner, MD, Urve Kuusk, MD, FRCPC, Bruce B, Et al. Breast magnetic resonance imaging Issue: BCMJ, Vol. 47, No. 10, December 2005, page(s) 543-548 Articles
- [64] Chen, Shoupu, and Richard Alan Simon. "Method and system of image fusion for radiation therapy." U.S. Patent 7,881,516, issued February 1, 2011.
- [65] Prof. Philippe Cattin, Basics of Image Registration, biomedical Image Analysis, MIAC, University of Basel, Mar 14th, 2016. Course accessible on : [https://miac.unibas.ch/BIA/04-BasicsImageRegistration.html#\(1\)](https://miac.unibas.ch/BIA/04-BasicsImageRegistration.html#(1))
- [66] Khanmohammadi, S., Adibeig, N., & Shanehbandy, S. (2017). An improved overlapping k-means clustering method for medical applications. Expert Systems with Applications, 67, 12-18.
- [67] Diez, Yago, Arnau Oliver, Xavier Llado, Jordi Freixenet, Joan Marti, Joan Carles Vilanova, and Robert Marti. "Revisiting intensity-based image registration applied to mammography." IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine 15, no. 5 (2011): 716-725.
- [68] Boucher, Arnaud. "Recalage et analyse d'un couple d'images: application aux mammographies." PhD diss., 2013.
- [69] El Adoui Mohammed, Drisis Stylianos, Benjelloun Mohammed, "Analyzing Breast Tumor Heterogeneity To Predict The Response To Chemotherapy Using 3D MR Images Registration" in "International Conference on Smart Digital Environment (ICSDE'17)", Rabat, Morocco (2017)

Références

- [70] Dandu Ravi Varma, Managing DICOM images: Tips and tricks for the radiologist Indian J Radiol Imaging. 2012 Jan-Mar; 22(1): 4–13.
- [71] Nicholas J. Tustison, Brian B. Avants et al. N4ITK: Improved N3 Bias Correction, IEEE Trans Med Imaging. 2010 Jun; 29(6): 1310–1320.
- [72] Shannon, C. E. and Weaver, W. (1949). The Mathematical Theory of Communication. University of Illinois Press.
- [73] Shenoy, Renuka, Min-Chi Shih, and Kenneth Rose. "Deformable registration of biomedical images using 2D hidden Markov models." IEEE Transactions on Image Processing 25, no. 10 (2016): 4631-4640.
- [74] Brock, Kristy K., Sasa Mutic, Todd R. McNutt, Hua Li, and Marc L. Kessler. "Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132." Medical physics 44, no. 7 (2017): e43-e76.
- [75] Ou, Yangming, Susan P. Weinstein, Emily F. Conant, Sarah Englander, Xiao Da, Bilwaj Gaonkar, Meng-Kang Hsieh et al. "Deformable registration for quantifying longitudinal tumor changes during neoadjuvant chemotherapy." Magnetic resonance in medicine 73, no. 6 (2015): 2343-2356.
- [76] Raja, N. Sri Madhava, S. L. Fernandes, Nilanjan Dey, Suresh Chandra Satapathy, and V. Rajinikanth. "Contrast enhanced medical MRI evaluation using Tsallis entropy and region growing segmentation." Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing (2018): 1-12.
- [77] Rouhi, R., Jafari, M., Kasaei, S., & Keshavarzian, P. (2015). Benign and malignant breast tumors classification based on region growing and CNN segmentation. Expert Systems with Applications, 42(3), 990-1002.
- [78] Documentation de 3D slicer disponible sur : <https://www.slicer.org/wiki/Documentation>
- [79] Dahiru, T. (2008). P-value, a true test of statistical significance? A cautionary note. Annals of Ibadan postgraduate medicine, 6(1), 21-26.
- [80] Altman DG (1991) Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall
- [81] Larry Wasserman, All of Statistics: A Concise Course in Statistical Inference, New York, Springer-Verlag, 15 septembre 2004, 461 p. (ISBN 978-0387402727), définition 10.11
- [82] Rodriguez Gutierrez, Daniel, Muftah Manita, Tim Jaspán, Robert A. Dineen, Richard G. Grundy, and Dorothee P. Auer. "Serial MR diffusion to predict treatment response in high-grade pediatric brain tumors: a comparison of regional and voxel-based diffusion change metrics." Neuro-oncology 15, no. 8 (2013): 981-989.

Références

- [83] Boes, J. L., Hoff, B. A., Bule, M. et al. (2015). Parametric response mapping monitors temporal changes on lung CT scans in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD Study (SPIROMICS). Academic
- [84] Ning Qian. On the momentum term in gradient descent learning algorithms. *Neural networks: the official journal of the International Neural Network Society*, 12(1):145–151, 1999
- [85] RONNEBERGER, Olaf, FISCHER, Philipp, et BROX, Thomas. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In: *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*. Springer, Cham, 2015. p. 234-241.
- [86] Milletari, F., Navab, N., and Ahmadi, S.-A. (2016). V-net: Fully convolutional neural networks for volumetric medical image segmentation. In *3D Vision (3DV), 2016 4th International Conference on*, pages 565–571. IEEE.
- [87] Antony, J., McGuinness, K., O'Connor, N. E., and Moran, K. (2016). Quantifying radiographic knee osteoarthritis severity using deep convolutional neural networks. In *Pattern Recognition (ICPR), 2016 23rd International Conference on*, pages 1195–1200. IEEE.
- [88] IANDOLA, Forrest N., HAN, Song, MOSKEWICZ, Matthew W., et al. Squeezenet: Alexnet-level accuracy with 50x fewer parameters and < 0.5 mb model size. *arXiv preprint arXiv:1602.07360*, 2016.
- [89] Hwang, S., Kim, H.-E., Jeong, J., and Kim, H.-J. (2016). A novel approach for tuberculosis screening based on deep convolutional neural networks. *Medical Imaging*, 9785 7852W–1.
- [90] Huynh, B. Q., Antropova, N., & Giger, M. L. (2017, March). Comparison of breast DCE-MRI contrast time points for predicting response to neoadjuvant chemotherapy using deep convolutional neural network features with transfer learning. In *Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis (Vol. 10134, p. 101340U)*. International Society for Optics and Photonics.
- [91] Ravichandran, K., Braman, N., Janowczyk, A., & Madabhushi, A. (2018, February). A deep learning classifier for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy from baseline breast DCE-MRI. In *Medical Imaging 2018: Computer-Aided Diagnosis (Vol. 10575, p. 105750C)*. International Society for Optics and Photonics.
- [92] REDMON, Joseph, DIVVALA, Santosh, GIRSHICK, Ross, et al. You only look once: Unified, real-time object detection. In : *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 2016. p. 779-788.

Références

- [93] Bottou, L. (2010). Large-scale machine learning with stochastic gradient descent. In Proceedings of COMPSTAT'2010, pages 177–186. Springer.
- [94] Aparicio IV, M., Levine, D. S., and McCulloch, W. S. (1994). Why are neural networks relevant to higher cognitive function? Neural networks for knowledge representation and inference, pages 1–26.
- [95] McCulloch, W. S., & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. The bulletin of mathematical biophysics, 5(4), 115-133.
- [96] RAWAT, Waseem et WANG, Zenghui. Deep convolutional neural networks for image classification: A comprehensive review. *Neural computation*, 2017, vol. 29, no 9, p. 2352-2449.
- [97] Rumelhart, D. E., Hinton, G. E., & Williams, R. J. (1985). Learning internal representations by error propagation (No. ICS-8506). California Univ San Diego La Jolla Inst for Cognitive Science.
- [98] LeCun, Y., Jackel, L., Bottou, L., Cortes, C., Denker, J. S., Drucker, H., Guyon, I., Muller, U., Sackinger, E., Simard, P., et al. (1995). Learning algorithms for classification: A comparison on handwritten digit recognition. Neural networks: the statistical mechanics perspective, 261 :276.
- [99] MULLER, K.-R., MIKA, Sebastian, RATSCH, Gunnar, et al. An introduction to kernel-based learning algorithms. IEEE transactions on neural networks, 2001, vol. 12, no 2, p. 181-201.
- [100] Wei, Y., Xia, W., Huang, J., Ni, B., Dong, J., Zhao, Y., and Yan, S. (2014). Cnn: Single-label to multi-label. arXiv preprint arXiv :1406.5726.
- [101] Sharif Razavian, A., Azizpour, H., Sullivan, J., and Carlsson, S. (2014). Cnn features off-the-shelf: an astounding baseline for recognition. In Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops, pages 806–813.
- [102] Karpathy, A. (2016). Cs231n: Convolutional neural networks for visual recognition. Neural networks, 1.1
- [103] Mohammed El Adoui, Stylianos Drisis, and Mohammed Benjelloun. A PRM approach for early prediction of breast cancer response to chemotherapy based on registered MR images. International journal of computer assisted radiology and surgery, pages 1–11, 2018.

Références

- [104] KARPATY, Andrej. Cs231n convolutional neural networks for visual recognition. Neural networks, 2016, vol. 1.
- [105] AGOSTINELLI, Forest, HOFFMAN, Matthew, SADOWSKI, Peter, et al. Learning activation functions to improve deep neural networks. arXiv preprint arXiv:1412.6830, 2014.
- [106] TOLIAS, Giorgos, SICRE, Ronan, et JÉGOU, Hervé. Particular object retrieval with integral max-pooling of CNN activations. arXiv preprint arXiv:1511.05879, 2015.
- [107] SRIVASTAVA, Nitish, HINTON, Geoffrey, KRIZHEVSKY, Alex, et al. Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting. The Journal of Machine Learning Research, 2014, vol. 15, no 1, p. 1929-1958.
- [108] GLOROT, Xavier et BENGIO, Yoshua. Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks. In : Proceedings of the thirteenth international conference on artificial intelligence and statistics. 2010. p. 249-256.
- [109] KETKAR, Nikhil. Introduction to keras. In : Deep Learning with Python. Apress, Berkeley, CA, 2017. p. 97-111.
- [110] Benjelloun Mohammed, El Adoui Mohammed, LARHMAM Mohamed Amine, Mahmoudi Sidi, "Automated Breast Tumor Segmentation in DCE-MRI Using Deep Learning" in "The 4th IEEE International Conference on Cloud Computing Technologies and Applications ", Brussel, Belgium, 2018.
- [111] El Adoui, Mohammed, Mohamed Amine Larhman, Stylianos Drisis, and Mohammed Benjelloun. "Deep Learning approach predicting breast tumor response to neoadjuvant treatment using DCE-MRI volumes acquired before and after chemotherapy." In Medical Imaging 2019: Computer-Aided Diagnosis, vol. 10950, p. 109502I. International Society for Optics and Photonics, 2019.
- [112] NIELSEN, Michael A. Neural networks and deep learning. USA: Determination press, 2015.
- [113] WANG, Tao, WU, David J., COATES, Adam, et al. End-to-end text recognition with convolutional neural networks. In : Pattern Recognition (ICPR), 2012 21st International Conference on. IEEE, 2012. p. 3304-3308.
- [114] AL-MASNI, Mohammed A., AL-ANTARI, Mugahed A., PARK, Jeong-Min, et al. Simultaneous detection and classification of breast masses in digital mammograms via a deep

Références

- learning YOLO-based CAD system. *Computer methods and programs in biomedicine*, 2018, vol. 157, p. 85-94.
- [115] BARDOS, M. et ZHU, W. H. Comparaison de l'analyse discriminante linéaire et des réseaux de neurones. Application à la détection de défaillance d'entreprises. *Revue de statistique appliquée*, 1997, vol. 45, no 4, p. 65-92.
- [116] NOH, Hyeonwoo, HONG, Seunghoon, et HAN, Bohyung. Learning deconvolution network for semantic segmentation. In: *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*. 2015. p. 1520-1528.
- [117] Goodfellow, I., Bengio, Y., Courville, A., & Bengio, Y. (2016). *Deep learning* (Vol. 1). Cambridge: MIT press.
- [118] He, K., Zhang, X., Ren, S., & Sun, J. (2016). Deep residual learning for image recognition. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* (pp. 770-778).
- [119] Badrinarayanan, V., Kendall, A., & Cipolla, R. (2015). Segnet: A deep convolutional encoder-decoder architecture for image segmentation. *arXiv preprint arXiv:1511.00561*.
- [120] Mahmoudi, S. A., Ozkan, E., Manneback, P., Tosun, S., Jeannot, E., & Zilinskas, J. (2014). Taking advantage of heterogeneous platforms in image and video processing. *High-Performance Computing on Complex Environments*, 95, 429.
- [121] El Adoui, Mohammed, Stylianos Drisis, and Mohammed Benjelloun. "Predict Breast Tumor Response to Chemotherapy Using a 3D Deep Learning Architecture Applied to DCE-MRI Data." In *International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, pp. 33-40. Springer, Cham, 2019.
- [122] Mohammed El Adoui, Stylianos Drisis and Mohammed Benjelloun, 3D Deep Learning approach to predict breast tumor response to chemotherapy using two DCE-MRI volumes, presented at CARS 2019 (Computer Assisted Radiology and Surgery,) JUNE 17-21, 2019 RENNES – France
- [123] Manasa Vulchi, Mohammed El Adoui, Nathaniel Braman, et al. Development and external validation of a deep learning model for predicting response to HER2-targeted neoadjuvant therapy from pre-treatment breast MRI, *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 593-593.

Références

- [124] Garcia-Garcia, A., Orts-Escolano, S., Oprea, S., Villena-Martinez, V., & Garcia-Rodriguez, J. (2017). A review on deep learning techniques applied to semantic segmentation. arXiv preprint arXiv:1704.06857.
- [125] Patrick Ferdinand Christ, Mohamed Ezzeldin A Elshaer, Florian Ettl, Sunil Tata, Marc Bickel, Patrick Bilic, Markus Rempfler, Marco Armbruster, Felix Hofmann, Melvin D Anastasi, et al. Automatic liver and lesion segmentation in ct using cascaded fully convolutional neural networks and 3d conditional random fields. In International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, pages 415–423. Springer, 2016.
- [126] Chaplin, David D. "Overview of the immune response." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125, no. 2 (2010): S3-S23.
- [127] Johnsson, Anna, Ingrid Demmelmaier, Katarina Sjövall, Philippe Wagner, Håkan Olsson, and Åsa B. Tornberg. "A single exercise session improves side-effects of chemotherapy in women with breast cancer: an observational study." *BMC cancer* 19, no. 1 (2019): 1073.
- [128] Fan, Ming, Guolin Wu, Hu Cheng, Juan Zhang, Guoliang Shao, and Lihua Li. "Radiomic analysis of DCE-MRI for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients." *European journal of radiology* 94 (2017): 140-147.
- [129] Selvaraju, R. R., Cogswell, M., Das, A., Vedantam, R., Parikh, D., & Batra, D. (2017). Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization. In Proceedings of the IEEE international conference on computer vision (pp. 618-626)
- [130] Hajian-Tilaki, K. (2013). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian journal of internal medicine*, 4(2), 627.
- [131] Refaeilzadeh, P., Tang, L., & Liu, H. (2009). Cross-Validation. *Encyclopedia of database systems*, 5.
- [132] Nathaniel Braman, Mohammed El Adoui, Manasa Vulchi, Paulette Turk, Maryam Etesami, Pingfu Fu, Kaustav Bera, Stylianos Drisis, Vinay Varadan, Donna Plecha, Mohammed Benjelloun, Jame Abraham, Anant Madabhushi, "Deep learning-based prediction of response to HER2-targeted neoadjuvant chemotherapy from pre-treatment dynamic breast MRI: A multi-institutional validation study." Under consideration by Nature Communication, arXiv preprint arXiv:2001.08570 (2020).

Références

- [133] El Adoui, Mohammed, Sidi Ahmed Mahmoudi, Mohamed Amine Larhman, and Mohammed Benjelloun. "MRI breast tumor segmentation using different encoder and decoder CNN architectures." *Computers* 8, no. 3 (2019): 52.
- [134] El Adoui, Mohammed, Stylianos Drisis, and Mohammed Benjelloun. "Multi-input deep learning architecture for predicting breast tumor response to chemotherapy using quantitative MR images." *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* (2020): 1-10.
- [135] Lee, Hyunkwang, Sehyo Yune, Mohammad Mansouri, Myeongchan Kim, Shahein H. Tajmir, Claude E. Guerrier, Sarah A. Ebert et al. "An explainable deep-learning algorithm for the detection of acute intracranial haemorrhage from small datasets." *Nature Biomedical Engineering* 3, no. 3 (2019): 173.
- [136] Xie, Ning, Gabrielle Ras, Marcel van Gerven, and Derek Doran. "Explainable deep learning: A field guide for the uninitiated." *arXiv preprint arXiv:2004.14545* (2020).
- [137] Choo, Jaegul, and Shixia Liu. "Visual analytics for explainable deep learning." *IEEE computer graphics and applications* 38, no. 4 (2018): 84-92.
- [138] Kuehn, Thorsten, Ingo Bauerfeind, Tanja Fehm, Barbara Fleige, Maik Hausschild, Gisela Helms, Annette Lebeau et al. "Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study." *The lancet oncology* 14, no. 7 (2013): 609-618.
- [139] Fredholm, Hanna, Sonja Eaker, Jan Frisell, Lars Holmberg, Irma Fredriksson, and Henrik Lindman. "Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment." *PloS one* 4, no. 11 (2009): e7695.
- [140] Scully, Olivia Jane, Boon-Huat Bay, George Yip, and Yingnan Yu. "Breast cancer metastasis." *Cancer Genomics-Proteomics* 9, no. 5 (2012): 311-320.
- [141] Trimboli, Rubina M., Nicola Verardi, Francesco Cartia, Luca A. Carbonaro, and Francesco Sardanelli. "Breast cancer detection using double reading of unenhanced MRI including T1-weighted, T2-weighted STIR, and diffusion-weighted imaging: a proof of concept study." *American Journal of Roentgenology* 203, no. 3 (2014): 674-681.
- [142] Kim, Sung Hun, Eun Suk Cha, Hyeon Sook Kim, Bong Joo Kang, Jae Jeong Choi, Ji Han Jung, Yong Gyu Park, and Young Jin Suh. "Diffusion-weighted imaging of breast cancer: Correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors." *Journal of*

Références

- Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 30, no. 3 (2009): 615-620.
- [143] Nilsen, Line B., Anne Fangberget, Oliver M. Geier, Olav Engebraaten, Elin Borgen, Dag Rune Olsen, and Therese Seierstad. "Associations between tumor vascularization assessed by in vivo DCE-MRI and the presence of disseminated tumor cells in bone marrow in breast cancer patients at the time of diagnosis." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 40, no. 6 (2014): 1382-1391.
- [144] Forster, Jake C., Wendy M. Harriss-Phillips, Michael JJ Douglass, and Eva Bezak. "A review of the development of tumor vasculature and its effects on the tumor microenvironment." *Hypoxia* 5 (2017): 21.
- [145] Gilles R, Guinebretiere JM, Shapeero LG, et al. Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging : Preliminary results in 26 patients. *Radiology* 1993 ; 188 : 473-8.
- [146] Ichikawa, Tomoaki, Ali Syed Arbab, Tsutomu Araki, Keiji Touyama, Hiroki Haradome, Junichi Hachiya, Motoshi Yamaguchi, Hiroshi Kumagai, and Shigeki Aoki. "Perfusion MR imaging with a superparamagnetic iron oxide using T2-weighted and susceptibility-sensitive echoplanar sequences: evaluation of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma." *AJR. American journal of roentgenology* 173, no. 1 (1999): 207-213.
- [147] Fujimoto, Kiminori, Toshi Abe, Nestor L. Müller, Hiroshi Terasaki, Seiya Kato, Junko Sadohara, Rei Kono et al. "Small peripheral pulmonary carcinomas evaluated with dynamic MR imaging: correlation with tumor vascularity and prognosis." *Radiology* 227, no. 3 (2003): 786-793.
- [148] Gaustad, Jon-Vidar, Kjetil G. Brurberg, Trude G. Simonsen, Camilla S. Mollatt, and Einar K. Rofstad. "Tumor vascularity assessed by magnetic resonance imaging and intravital microscopy imaging." *Neoplasia* 10, no. 4 (2008): 354-362.
- [149] Anne, Madhurima, Daniel Sammartino, Shweta Chaudhary, Tawfiqul Bhuiya, and Bhoomi Mehrotra. "Renal medullary carcinoma masquerading as bilateral breast carcinoma category: case report." *World Journal of Oncology* 4, no. 3 (2013): 169.
- [150] Olatoke, Samuel, Olayide Agodirin, Olufemi Habeeb, and Halimat Akande. "Relationship between tumour size and response to neoadjuvant chemotherapy among breast cancer patients in a tertiary center in Nigeria." *Malawi Medical Journal* 30, no. 1 (2018): 13-16

Références

- [151] Bruna, Alejandra, Oscar M. Rueda, Wendy Greenwood, Ankita Sati Batra, Maurizio Callari, Rajbir Nath Batra, Katherine Pogrebniak et al. "A biobank of breast cancer explants with preserved intra-tumor heterogeneity to screen anticancer compounds." *Cell* 167, no. 1 (2016): 260-274.
- [152] Shin, Jong Ki, and Jin You Kim. "Dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI of estrogen receptor-positive invasive breast cancers: Associations between quantitative MR parameters and Ki-67 proliferation status." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 45, no. 1 (2017): 94-102.
- [153] Amornsiripanitch, Nita, Sebastian Bickelhaupt, Hee Jung Shin, Madeline Dang, Habib Rahbar, Katja Pinker, and Savannah C. Partridge. "Diffusion-weighted MRI for unenhanced breast cancer screening." *Radiology* 293, no. 3 (2019): 504-520.
- [154] Parikh, Jyoti, Mariyah Selmi, Geoff Charles-Edwards, Jennifer Glendenning, Balaji Ganeshan, Hema Verma, Janine Mansi, Mark Harries, Andrew Tutt, and Vicky Goh. "Changes in primary breast cancer heterogeneity may augment midtreatment MR imaging assessment of response to neoadjuvant chemotherapy." *Radiology* 272, no. 1 (2014): 100-112.
- [155] Shah, Mohak, Yiming Xiao, Nagesh Subbanna, Simon Francis, Douglas L. Arnold, D. Louis Collins, and Tal Arbel. "Evaluating intensity normalization on MRIs of human brain with multiple sclerosis." *Medical image analysis* 15, no. 2 (2011): 267-282.
- [156] Bahadure, Nilesh Bhaskarrao, Arun Kumar Ray, and Har Pal Thethi. "Image analysis for MRI based brain tumor detection and feature extraction using biologically inspired BWT and SVM." *International journal of biomedical imaging* 2017 (2017).
- [157] Arnold, James B., Jeh-San Liow, Kirt A. Schaper, Joshua J. Stern, John G. Sled, David W. Shattuck, Andrew J. Worth et al. "Qualitative and quantitative evaluation of six algorithms for correcting intensity nonuniformity effects." *NeuroImage* 13, no. 5 (2001): 931-943.
- [158] Zheng, Weili, Michael WL Chee, and Vitali Zagorodnov. "Improvement of brain segmentation accuracy by optimizing non-uniformity correction using N3." *Neuroimage* 48, no. 1 (2009): 73-83.
- [159] Gubern-Merida, Albert, Michiel Kallenberg, Ritse M. Mann, Robert Marti, and Nico Karssemeijer. "Breast segmentation and density estimation in breast MRI: a fully automatic framework." *IEEE journal of biomedical and health informatics* 19, no. 1 (2014): 349-357.

Références

- [160] Lin, Muqing, Siwa Chan, Jeon-Hor Chen, Daniel Chang, Ke Nie, Shih-Ting Chen, Cheng-Ju Lin, Tzu-Ching Shih, Orhan Nalcioglu, and Min-Ying Su. "A new bias field correction method combining N3 and FCM for improved segmentation of breast density on MRI." *Medical physics* 38, no. 1 (2011): 5-14.
- [161] Ding, Huanjun, Travis Johnson, Muqing Lin, Huy Q. Le, Justin L. Ducote, Min-Ying Su, and Sabee Molloy. "Breast density quantification using magnetic resonance imaging (MRI) with bias field correction: a postmortem study." *Medical physics* 40, no. 12 (2013): 122305.
- [162] Samah, Afiqah Abu, Mohammad Faizal Ahmad Fauzi, and Sarina Mansor. "Classification of benign and malignant tumors in histopathology images." In *2017 IEEE International Conference on Signal and Image Processing Applications (ICSIPA)*, pp. 102-106. IEEE, 2017.
- [163] Vidić, Igor, Liv Egnell, Neil P. Jerome, Jose R. Teruel, Torill E. Sjøbakk, Agnes Østlie, Hans E. Fjøsne, Tone F. Bathen, and Pål Erik Goa. "Support vector machine for breast cancer classification using diffusion-weighted MRI histogram features: Preliminary study." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 47, no. 5 (2018): 1205-1216.
- [164] Chang, Yeun-Chung, Yan-Hao Huang, Chiun-Sheng Huang, Pei-Kang Chang, Jeon-Hor Chen, and Ruey-Feng Chang. "Classification of breast mass lesions using model-based analysis of the characteristic kinetic curve derived from fuzzy c-means clustering." *Magnetic resonance imaging* 30, no. 3 (2012): 312-322.
- [165] Eiben, Björn, Lianghao Han, J. Hipwell, Thomy Mertzaniidou, Sven Kabus, Thomas Bülow, Cristian Lorenz et al. "Biomechanically guided prone-to-supine image registration of breast MRI using an estimated reference state." In *2013 IEEE 10th international symposium on biomedical imaging*, pp. 214-217. IEEE, 2013.
- [166] Rueckert, Daniel, Carmel Hayes, Colin Studholme, Paul Summers, M. Leach, and David J. Hawkes. "Non-rigid registration of breast MR images using mutual information." In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pp. 1144-1152. Springer, Berlin, Heidelberg, 1998.
- [167] Lee, Angela WC, Julia A. Schnabel, Vijay Rajagopal, Poul MF Nielsen, and Martyn P. Nash. "Breast image registration by combining finite elements and free-form deformations." In *International Workshop on Digital Mammography*, pp. 736-743. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010.
- [168] Fitzpatrick, J.M., West, J.B.: The distribution of target registration error in rigid-body pointbased registration. *IEEE Trans. Med. Imaging* 20, 917–927 (2001)

Références

- [169] Wang, Shidan, Donghan M. Yang, Ruichen Rong, Xiaowei Zhan, and Guanghua Xiao. "Pathology image analysis using segmentation deep learning algorithms." *The American journal of pathology* 189, no. 9 (2019): 1686-1698.
- [170] Piantadosi, Gabriele, Mario Sansone, and Carlo Sansone. "Breast segmentation in mri via u-net deep convolutional neural networks." In *2018 24th International Conference on Pattern Recognition (ICPR)*, pp. 3917-3922. IEEE, 2018.
- [171] Marrone, Stefano, Gabriele Piantadosi, Roberta Fusco, Antonella Petrillo, Mario Sansone, and Carlo Sansone. "An investigation of deep learning for lesions malignancy classification in breast DCE-MRI." In *International Conference on Image Analysis and Processing*, pp. 479-489. Springer, Cham, 2017.
- [172] Zhang, Jun, Ashirbani Saha, Zhe Zhu, and Maciej A. Mazurowski. "Hierarchical convolutional neural networks for segmentation of breast tumors in MRI with application to radiogenomics." *IEEE transactions on medical imaging* 38, no. 2 (2018): 435-447.
- [173] Meier DS, Guttman CRG. Time-series analysis of MRI intensity patterns in multiple sclerosis. *NeuroImag.* 2003;20(2):1193–209.
- [174] Nahleh, Z., D. Sivasubramaniam, S. Dhaliwal, V. Sundarajan, and R. Komrokji. "Residual cancer burden in locally advanced breast cancer: a superior tool." *Current Oncology* 15, no. 6 (2008): 271.
- [175] Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4414–22.
- [176] Andre F, Berrada N, Desmedt C. Implication of tumor microenvironment in the resistance to chemotherapy in breast cancer patients. *Curr Opin Oncol* 2010;22:547–551.
- [177] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005;307:58–62.
- [178] Nieto Y1, Woods J, Nawaz F, et al. Prognostic analysis of tumour angiogenesis, determined by microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor, in high risk primary breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;97:391–397.
- [179] Moeskops, Pim, Jelmer M. Wolterink, Bas HM van der Velden, Kenneth GA Gilhuijs, Tim Leiner, Max A. Viergever, and Ivana Išgum. "Deep learning for multi-task medical image

Références

- segmentation in multiple modalities." In International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, pp. 478-486. Springer, Cham, 2016.
- [180] Christ, Patrick Ferdinand, Mohamed Ezzeldin A. Elshaer, Florian Ettl, Sunil Tatavarty, Marc Bickel, Patrick Bilic, Markus Rempfler et al. "Automatic liver and lesion segmentation in CT using cascaded fully convolutional neural networks and 3D conditional random fields." In International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, pp. 415-423. Springer, Cham, 2016.
- [181] Kamnitsas, Konstantinos, Enzo Ferrante, Sarah Parisot, Christian Ledig, Aditya V. Nori, Antonio Criminisi, Daniel Rueckert, and Ben Glocker. "DeepMedic for brain tumor segmentation." In International workshop on Brainlesion: Glioma, multiple sclerosis, stroke and traumatic brain injuries, pp. 138-149. Springer, Cham, 2016.
- [182] Chu, Peng, Chunjuan Bo, Xin Liang, Jie Yang, Vasileios Megalooikonomou, Fan Yang, Bingyao Huang, Xinyi Li, and Haibin Ling. "Using octuplet siamese network for osteoporosis analysis on dental panoramic radiographs." In 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), pp. 2579-2582. IEEE, 2018.
- [183] S. Zagoruyko and N. Komodakis, "Learning to compare image patches via convolutional neural networks," in Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, pp. 4353–4361, 2015.
- [184] Liu, Yu, Xun Chen, Juan Cheng, and Hu Peng. "A medical image fusion method based on convolutional neural networks." In 2017 20th International Conference on Information Fusion (Fusion), pp. 1-7. IEEE, 2017.
- [185] Pope, Phillip E., Soheil Kolouri, Mohammad Rostami, Charles E. Martin, and Heiko Hoffmann. "Explainability methods for graph convolutional neural networks." In Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, pp. 10772-10781. 2019.
- [186] Huff, Daniel T., Amy J. Weisman, and Robert Jeraj. "Interpretation and visualization techniques for deep learning models in medical imaging." *Physics in Medicine & Biology* (2020).
- [187] Niebur, Ernst. "Saliency map." *Scholarpedia* 2, no. 8 (2007): 2675.
- [188] Zeiler, Matthew D., and Rob Fergus. "Visualizing and understanding convolutional networks." In European conference on computer vision, pp. 818-833. Springer, Cham, 2014.

Références

- [189] Kindermans, Pieter-Jan, Sara Hooker, Julius Adebayo, Maximilian Alber, Kristof T. Schütt, Sven Dähne, Dumitru Erhan, and Been Kim. "The (un) reliability of saliency methods." arXiv preprint arXiv:1711.00867 (2017).
- [190] Ghorbani, Amirata, Abubakar Abid, and James Zou. "Interpretation of neural networks is fragile." In Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence, vol. 33, pp. 3681-3688. 2019.
- [191] Zhou, Bolei, Aditya Khosla, Agata Lapedriza, Aude Oliva, and Antonio Torralba. "Learning deep features for discriminative localization." In Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, pp. 2921-2929. 2016.
- [192] Lin, Min, Qiang Chen, and Shuicheng Yan. "Network in network." arXiv preprint arXiv:1312.4400 (2013).
- [193] Chun, Se Young, and Jeffrey A. Fessler. "A simple regularizer for B-spline nonrigid image registration that encourages local invertibility." IEEE journal of selected topics in signal processing 3, no. 1 (2009): 159-169.
- [194] Benson, John R. "The TNM staging system and breast cancer." The lancet oncology 4, no. 1 (2003): 56-60.
- [195] Cserni, Gábor, Ewa Chmielik, Bálint Cserni, and Tibor Tot. "The new TNM-based staging of breast cancer." Virchows Archiv 472, no. 5 (2018): 697-703.
- [196] Jiang, Shudong, Brian W. Pogue, Colin M. Carpenter, Steven P. Poplack, Wendy A. Wells, Christine A. Kogel, Jorge A. Forero et al. "Evaluation of breast tumor response to neoadjuvant chemotherapy with tomographic diffuse optical spectroscopy: case studies of tumor region-of-interest changes." Radiology 252, no. 2 (2009): 551-560.
- [197] Partridge, Savannah C., Jessica E. Gibbs, Ying Lu, Laura J. Esserman, Debasish Tripathy, Dulcy S. Wolverton, Hope S. Rugo, E. Shelley Hwang, Cheryl A. Ewing, and Nola M. Hylton. "MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival." American Journal of Roentgenology 184, no. 6 (2005): 1774-1781.
- [198] Biller-Andorno, Nikola, and Peter Jüni. "Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board." Obstetrical & Gynecological Survey 69, no. 8 (2014): 474-475.

Références

- [199] Eberhard, Jeffrey, Abdalmajeid Alyassin, and Bernhard Claus. "Multi modality X-ray and nuclear medicine mammography imaging system and method." U.S. Patent Application 10/063,354, filed October 16, 2003.
- [200] Londero, Viviana, Massimo Bazzocchi, Chiara Del Frate, Fabio Puglisi, Carla Di Loreto, Giuliana Francescutti, and Chiara Zuiani. "Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy." *European radiology* 14, no. 8 (2004): 1371-1379.
- [201] Croshaw, Randal, Hilary Shapiro-Wright, Erik Svensson, Kathleen Erb, and Thomas Julian. "Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients." *Annals of surgical oncology* 18, no. 11 (2011): 3160-3163.
- [202] Helvie, Mark A., Lynn K. Joynt, Robert L. Cody, Lori J. Pierce, Dorit D. Adler, and Sophia D. Merajver. "Locally advanced breast carcinoma: accuracy of mammography versus clinical examination in the prediction of residual disease after chemotherapy." *Radiology* 198, no. 2 (1996): 327-332.
- [203] Herrada, Juan, Revathy B. Iyer, E. Neely Atkinson, Nour Sneige, Aman U. Buzdar, and Gabriel N. Hortobagyi. "Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma." *Clinical Cancer Research* 3, no. 9 (1997): 1565-1569.
- [204] Keune, Jason D., Donna B. Jeffe, Mario Schootman, Abigail Hoffman, William E. Gillanders, and Rebecca L. Aft. "Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer." *The American Journal of Surgery* 199, no. 4 (2010): 477-484.
- [205] Mariscotti, Giovanna, Nehmat Houssami, Manuela Durando, Laura Bergamasco, Pier Paolo Campanino, Chiara Ruggieri, Elisa Regini et al. "Accuracy of mammography, digital breast tomosynthesis, ultrasound and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer." *Anticancer research* 34, no. 3 (2014): 1219-1225.
- [206] Hendrick, R. Edward. *Breast MRI: fundamentals and technical aspects*. Springer Science & Business Media, 2007.
- [207] Shin, Hee Jung, So Hee Kim, Hee Jin Lee, Gyungyub Gong, Seunghee Baek, Eun Young Chae, Woo Jung Choi, Joo Hee Cha, and Hak Hee Kim. "Tumor apparent diffusion coefficient

Références

- as an imaging biomarker to predict tumor aggressiveness in patients with estrogen-receptor-positive breast cancer." *NMR in biomedicine* 29, no. 8 (2016): 1070-1078.
- [208] Tofts, Paul S., Gunnar Brix, David L. Buckley, Jeffrey L. Evelhoch, Elizabeth Henderson, Michael V. Knopp, Henrik BW Larsson et al. "Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 10, no. 3 (1999): 223-232.
- [209] Pediconi, Federica, Carlo Catalano, Simona Padula, Antonella Roselli, Valeria Dominelli, Sabrina Cagioli, Miles A. Kirchin, Gianpaolo Pirovano, and Roberto Passariello. "Contrast-enhanced MR mammography: improved lesion detection and differentiation with gadobenate dimeglumine." *American Journal of Roentgenology* 191, no. 5 (2008): 1339-1346.
- [210] Kuhl, Christiane Katharina, Sven Klaschik, Peter Mielcarek, Jürgen Gieseke, Eva Wardelmann, and Hans H. Schild. "[210 *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 9, no. 2 (1999): 187-196.
- [211] Westra, Christine, Vandana Dialani, Tejas S. Mehta, and Ronald L. Eisenberg. "Using T2-weighted sequences to more accurately characterize breast masses seen on MRI." *American Journal of Roentgenology* 202, no. 3 (2014): W183-W190.
- [212] Sardanelli, Francesco, Carla Boetes, Bettina Borisch, Thomas Decker, Massimo Federico, Fiona J. Gilbert, Thomas Helbich et al. "Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group." *European journal of cancer* 46, no. 8 (2010): 1296-1316.
- [213] Ballesio, Laura, Sara Savelli, Marco Angeletti, Lucio Maria Porfiri, Ilaria D'Ambrosio, Claudia Maggi, Elisabetta Di Castro et al. "Breast MRI: Are T2 IR sequences useful in the evaluation of breast lesions?." *European journal of radiology* 71, no. 1 (2009): 96-101.
- [214] Arponen, Otso, Amro Masarwah, Anna Sutela, Mikko Taina, Mervi Könönen, Reijo Sironen, Juhana Hakumäki, Ritva Vanninen, and Mazen Sudah. "Incidentally detected enhancing lesions found in breast MRI: analysis of apparent diffusion coefficient and T2 signal intensity significantly improves specificity." *European radiology* 26, no. 12 (2016): 4361-4370.

Références

- [215] Mann, Ritse M., Christiane K. Kuhl, Karen Kinkel, and Carla Boetes. "Breast MRI: guidelines from the European society of breast imaging." *European radiology* 18, no. 7 (2008): 1307-1318.
- [216] Burdette, Jonathan H., Allen D. Elster, and Peter E. Ricci. "Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images." *Radiology* 212, no. 2 (1999): 333-339.
- [217] Bydder, Graeme M., and Ian R. Young. "MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence." *J Comput Assist Tomogr* 9, no. 4 (1985): 659-675.
- [218] Guo, Chuan, Geoff Pleiss, Yu Sun, and Kilian Q. Weinberger. "On calibration of modern neural networks." In *International Conference on Machine Learning*, pp. 1321-1330. PMLR, 2017.