



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Un modèle de l'évolution des gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2016

pour l'obtention du

Doctorat de l'Université de Lorraine

(mention Automatique, Traitement du Signal et des Images, Génie Informatique)

par

Mériem BEN ABDALLAH

Composition du jury

<i>Rapporteurs :</i>	Dr. Laure BLANC-FERAUD Pr. Su RUAN	Directrice de recherche CNRS - I3S Sophia Antipolis Professeur LITIS - Université de Rouen
<i>Examineurs :</i>	Pr. Denis FRIBOULET Pr. Hugues DUFFAU Dr. Sophie WANTZ-MEZIERES Dr. Yann GAUDEAU Pr. Jean-Marie MOUREAUX Pr. Luc TAILLANDIER	CREATIS - INSA Lyon CHRU Montpellier - Université Montpellier 1 IECL - INRIA BIGS - Université de Lorraine CRAN - Université de Strasbourg CRAN - Université de Lorraine (Directeur de thèse) CRAN - CHRU Nancy (Co-directeur de thèse)

Mis en page avec la classe thesul.

Remerciements

Tout d’abord, je tiens à remercier les membres du jury :

Professeur Su Ruan pour avoir accepté de rapporter ce travail. Merci pour le temps et pour l’attention que vous avez consacrés à cette thèse ainsi que pour les conseils pertinents et enrichissants que vous m’avez prodigués.

Directrice de recherche Laure Blanc-Féraud pour avoir accepté de rapporter ce travail de thèse. Merci pour votre expertise sur mon travail et les encouragements dont vous m’avez fait l’honneur.

Professeur Hugues Duffau pour l’honneur qu’il me fait d’accepter de participer à ce jury et pour avoir démontré un intérêt pour ce travail en apportant son regard d’expert de la chirurgie des gliomes de bas grade.

Professeur Denis Friboulet, expert en traitement d’images médicales, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse et d’examiner ce travail.

Je tiens à adresser ma plus grande reconnaissance à Jean-Marie Moureaux pour avoir encadré mes travaux de recherche pendant mes 3 années de thèse, d’avoir su mettre à ma disposition une équipe pluridisciplinaire soudée et tous les moyens nécessaires pour la réussite de ce travail. Merci pour les relectures scrupuleuses de mes écrits et pour les conseils et critiques qui ont fait avancer mon travail. Merci surtout, Jean-Marie, d’avoir cru en moi, même lorsque je doutais de moi-même.

Je remercie infiniment Luc Taillandier pour avoir accepté de co-diriger ma thèse, pour sa patience et pour son extrême générosité de partage. Merci, Luc, pour le partage inconditionnel de ton savoir, de ta base données, de tes contacts et pour le temps que tu m’as si généreusement consacré.

Je remercie aussi Marie Blonski pour son travail et pour ses conseils sur la base de données médicale de ce travail. Merci, Marie, pour ta disponibilité et pour tes contributions à ce projet qui se font toujours dans la bonne humeur.

Je souhaiterais également remercier Sophie Mézières pour toutes les heures qu’elle a consacrées pour l’encadrement et pour l’orientation de ce travail. Merci, Sophie, pour ton infinie patience, pour les échanges scientifiques et les discussions qui ont été cruciaux à l’aboutissement de cette thèse.

Ma reconnaissance va aussi à Yann Gaudeau qui a encadré de très près mon travail et qui a su se mettre à mon écoute en cas de besoin. Merci, Yann, pour tes conseils et pour ton soutien indéfectible.

Je voudrais profiter de cette occasion pour remercier Thierry Bastogne pour les échanges scientifiques et pour son soutien pendant ma thèse.

J’adresse également mes remerciements à Didier Wolf pour m’avoir accueilli au sein du CRAN et de m’avoir offert des conditions optimales pour la poursuite de mes travaux de recherche.

Je souhaite à présent exprimer ma profonde reconnaissance à Olivier Festor pour avoir ouvert les portes de TELECOM Nancy à mes travaux de recherche.

Je tiens particulièrement à remercier l'association NENO pour son soutien financier pendant ma thèse.

Par ailleurs, je souhaite exprimer ma gratitude à Amélie Darlix et à Mélanie Pigot du CHRU de Montpellier pour le travail phénoménal qu'elles ont effectuées pour le partage de leur base de données médicale, pour leur efficacité et pour leur disponibilité en toutes circonstances. Je tiens aussi à remercier leurs collègues Emmanuelle Le Bar et Nicolas de Champfleur pour avoir encadré ce travail et pour avoir veillé à son aboutissement.

Un énorme merci à Sibel Isal pour son aide précieuse sur la base de données médicale de ce travail.

Je remercie également les partenaires du laboratoire LIO au Canada, Jacques de Guise, Lulu Zhou et Pierre Laurent, pour les échanges scientifiques que nous avons eus ainsi que pour leur contribution à ce projet.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance à tous les médecins de CHRU de Nancy et du CHR de Metz qui ont participé à ce projet, à savoir : Serge Bracard, Christian Delgoffe, Philippe Quetin, Claire Griffaton-Taillandier, Emanuelle Schmitt, Marie-Alexia Ottenin, Basile Wittwer, Guillaume Vogin, Valérie Bernier, Lavinia Jager Simon et Camille Dahan. Merci, en particulier, à Fabien Rech pour le temps consacré aux échanges autour de cette thèse et à Sophie Planel pour avoir partagé ses données pour ce projet.

Un grand merci aux étudiants de TELECOM Nancy, Youri Korostelev et Haroun Zidane, pour leur contribution à cette thèse dans le cadre de leur projet d'initiation à la recherche.

Je souhaite exprimer ma gratitude à l'ensemble de mes instituteurs et mes professeurs pour toutes les valeurs et tous les enseignements qu'ils ont eus me transmettre sur le plan scientifique et humain. J'ai une pensée particulière pour Meriem Jaidane, qui m'a encouragée sur la voie de la recherche.

Je remercie spécialement les collègues du CRAN SBS, anciens et actuels, en particulier Tiphaine Obara, Karima El Alaoui, Magali Toussaint, Amine Chaabouni et Paul Retif pour leurs conseils, soutiens et les sorties sympathiques que nous avons partagées ces 3 dernières années.

Je remercie mes camarades du pique-nique des doctorants du LORIA, en particulier, Laurent Grémy, Eric Le Morvan, Hubert Godfroy, Hamza Jeljeli, Anne Briquet, Ludovic Robin, Svyat Covanov, Simon Abélard et Pierre Kimmel. Ce pique-nique était un agréable moment de détente durant ma thèse et j'en garderai de très bons souvenirs.

Je remercie mon cher Julian pour sa patience, son amour et son soutien inconditionnels en toute circonstance.

J'adresse mes derniers remerciements à ma famille et à mes amis en Tunisie, en France et

ailleurs. Je vous remercie de m'avoir soutenue tout au long de ma thèse et de m'avoir aidée à réaliser mes rêves. Papa, Maman, vous n'avez épargné aucun effort pour mettre toutes les chances de mon côté pour réussir dans mon parcours professionnel. J'espère que l'aboutissement de ce travail de thèse couronnera vos efforts.

Enfin, je m'excuse auprès de tous ceux que j'aurais oublié de mentionner.

Table des matières

Glossaire	vii
Introduction générale	ix
Chapitre 1 Gliomes diffus de bas grade et aide à la décision	1
1.1 Introduction	1
1.2 Anatomie cérébrale	1
1.3 Gliomes diffus de bas grade : définition et traitement	3
1.3.1 Définition	3
1.3.2 Suivi par imagerie	5
1.3.3 Traitements	13
1.4 Aide à la décision	17
1.4.1 Problématique	17
1.4.2 Définition de la solution proposée	18
1.5 Conclusion	19
Chapitre 2 Etude de la reproductibilité de la segmentation des gliomes diffus de bas grade	21
2.1 Test de reproductibilité de la segmentation manuelle : méthode logicielle	22
2.1.1 Problématique	22
2.1.2 Matériel et méthode	23
2.1.3 Métriques objectives	25
2.1.4 Résultats	27
2.2 Comparaison avec la méthode des trois diamètres	30
2.3 Premiers travaux sur la segmentation automatique des gliomes diffus de bas grade	32
2.3.1 Enjeux de la segmentation automatique des gliomes diffus de bas grade . .	32
2.3.2 Premiers résultats de segmentation automatique des gliomes diffus de bas grade	33
2.4 Conclusion	40

Chapitre 3 Etat de l'art de la modélisation de l'évolution des gliomes diffus de bas grade	43
3.1 Enjeux de la modélisation mathématique des gliomes diffus de bas grade	43
3.2 Approche microscopique	45
3.3 Approche macroscopique	49
3.4 Conclusion	54
Chapitre 4 Modélisation des gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie	57
4.1 Modélisation proposée	57
4.1.1 Modèle linéaire	58
4.1.2 Modèle exponentiel	62
4.1.3 Choix de modèle	65
4.2 Données cliniques et résultats	65
4.2.1 Présentation de la base de données	65
4.2.2 Exemple de cas «autre»	66
4.2.3 Exemples de cas linéaires	67
4.2.4 Exemples de cas exponentiels	71
4.3 Conclusions et perspectives	79
Conclusion générale	81
Annexes	85
Annexe A Tableau récapitulatif de la base de données de modélisation	85
Annexe B Publications	89
Bibliographie	91

Glossaire

ANOCEF : Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française.

BOLD : Blood Oxygenation Level Dependent.

BRATS : BRAin Tumor image Segmentation.

Cho : Choline.

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire.

CHUM : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal.

Cr : Créatine.

DSC : Dynamic Susceptibility Contrast imaging.

DTI : Diffusion Tensor Imaging.

ETS : École de Technologie Supérieure.

FDG : ^{18}F -fluorodeoxyglucose.

FDOPA : fluoro-dihydroxyphénylalanine.

FET : ^{18}F -fluoroethyl-L-tyrosine.

FLAIR : FLuid-Attenuated Inversion Recovery.

FLLSA : Forum national des Living Labs en Santé et Autonomie.

Gd : Gadolinium.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle.

ITK : Insight segmentation and registration ToolKit.

LCS : Liquide Cérébro-Spinal.

LIO : Laboratoire de recherche en Imagerie et Orthopédie .

LUT : LookUp Table.

MET : ^{11}C -méthionine.

mI : Myoinositol.

MICCAI : Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention.

MNI : Montreal National Institute.

NAA : N-AcétylAspartate.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PCV : Procarbazine, CCNU, Vincristine.

PROMETEE : PeRceptiOn utilisateur pour les usages du MultimEdia dans les applicaTions mEdicalEs.

rCBV : relative Cerebral Blood Volume.

RCF : Region Competition Force.

SF : Smoothing Force.

SRM : Spectroscopie de Résonance Magnétique.

SVM : Support Vector Machine.

TE : Temps d'Echo.

TEP : Tomographie par Emission de Positons.

TMZ : Témозolomide.

TR : Temps de Relaxation.

Introduction générale

Objectifs de la thèse

En 2012, le cancer était à l'origine de 8,2 millions de décès dans le monde et on recensait 14,1 millions de nouveaux cas pour cette année-là d'après le Centre international de Recherche sur le Cancer [1]. De nombreuses questions demeurent en suspens autour de cette maladie. Par exemple, on ne cerne pas encore tous les facteurs liés à son apparition, à sa dynamique d'évolution ou encore à une bonne réponse au traitement administré. Médecins et chercheurs continuent à travailler, main dans la main, pour lutter contre cette maladie. Beaucoup de défis restent à relever et nous espérons, à travers ce travail de thèse, apporter une modeste contribution à cet enjeu majeur qu'est la lutte contre le cancer.

Tout au long du traitement des patients, diverses informations sont accumulées telles que les données moléculaires ou encore les données d'imagerie médicale. Grâce aux apports du traitement de signal, des mathématiques et de l'informatique, une combinaison structurée de ces données est désormais possible. Ceci ouvre la voie à une quantification objective de la progression tumorale en vue de prédire l'évolution future de la maladie.

Cette thèse a deux objectifs. Le premier est de proposer des solutions pratiques aux cliniciens pour fiabiliser la mesure de cette évolution tumorale et, éventuellement, pour l'accélérer. Le deuxième est de prédire le développement tumoral, notamment sous traitement. Grâce au partenariat que nous avons entamé avec le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy, nous avons pu nous baser sur les données d'imagerie des patients pour répondre à ces objectifs. Ceci nous a permis d'être au plus près de la réalité des patients et de proposer des solutions pragmatiques et applicables en milieu clinique.

En dépit de similitudes entre les cancers touchant les organes du corps humain, des différences subsistent, justifiant des études spécifiques à chaque organe. **Les travaux décrits ici s'intéressent à un type particulier de tumeur appelé gliomes diffus de bas grade.**

Les gliomes diffus de bas grade sont des tumeurs cérébrales des jeunes adultes. Ils proviennent de mutations des cellules gliales du cerveau et correspondent au grade II de la classification OMS des gliomes. Ces tumeurs se caractérisent par un aspect diffus, une croissance lente et une évolution inéluctable, en cas de non traitement, vers un plus haut grade où le pronostic vital du patient est engagé [2, 3, 4, 5].

Les gliomes diffus de bas grade affectent la qualité de vie des personnes concernées. En France, on estime qu'il y a chaque année 750 nouveaux cas de cette maladie [6]. Avec un taux de survie au bout de 5 ans compris entre 58% et 72%, cette tumeur ne peut être considérée comme bénigne. Le suivi des gliomes diffus de bas grade s'appuie sur différentes modalités d'imagerie médicale : IRM, IRMf, IRM de diffusion, DTI, SRM, IRM de perfusion et TEP. La modalité d'IRM est particulièrement importante pour le suivi longitudinal de l'évolution du diamètre tumoral, qui est un bon indicateur de cette évolution. Le diamètre tumoral est calculé à partir de la sphère de

volume équivalent au volume tumoral. Le volume tumoral est, lui, estimé, sur des IRM en pondération FLAIR ou T2, par reconstruction logicielle à partir d'une segmentation manuelle ou bien à l'aide de la méthode des 3 diamètres. Par ailleurs, la prise en charge thérapeutique des gliomes diffus de bas grade inclut les traitements suivants : chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie [2].

Tout au long de cette thèse, nous nous sommes posés les questions suivantes qui en constituent le fil conducteur :

- *Chapitre 1* : Quelles sont les caractéristiques médicales des gliomes diffus de bas grade ? Quels outils cliniques sont actuellement proposés pour les soigner ? A quels problèmes sont confrontés les médecins pendant le suivi des patients, en particulier lors d'un premier traitement de chimiothérapie ? Quelles solutions, compatibles avec les contraintes cliniques, pouvons-nous proposer pour répondre à ces problèmes ?
- *Chapitre 2* : La segmentation manuelle sous logiciel des gliomes diffus de bas grade est-elle reproductible d'un praticien à un autre ? Quel est l'impact de la spécialité médicale et des années d'expérience sur la reproductibilité de cette segmentation ? Comment se comparent les volumes obtenus par la méthode des trois diamètres à ceux fournis par la segmentation manuelle sous logiciel ? Quelles solutions de segmentation automatique ou semi-automatique existe-il pour accélérer, de manière fiable, la délimitation des gliomes diffus de bas grade ?
- *Chapitre 3* : Quels modèles ont été proposés dans la littérature scientifique pour décrire l'évolution des gliomes diffus de bas grade, notamment sous chimiothérapie ?
- *Chapitre 4* : Quels modèles pouvons-nous proposer pour prédire l'évolution des gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie ?

Organisation du manuscrit

Dans le **chapitre 1**, nous commençons par fournir des informations générales sur le contexte médical des gliomes diffus de bas grade ainsi que sur les problématiques posées dans leur suivi. Dans le même chapitre, nous proposons une aide à la décision, à l'adresse des cliniciens, pour répondre aux défis de la segmentation de ces tumeurs et de leur modélisation sous chimiothérapie.

Dans le **chapitre 2**, nous introduisons les enjeux de la reproductibilité de la définition du volume des gliomes diffus de bas grade par segmentation manuelle sous logiciel. Nous proposons, à cet effet, un test normalisé et nous en présentons les résultats. Nous nous penchons, également, sur une définition du volume tumoral à l'aide de la méthode des trois diamètres et nous mettons en place un test de comparaison entre cette méthode et l'approche par segmentation manuelle sous logiciel. Dans ce chapitre, nous explorons, également, deux algorithmes de segmentation semi-automatique que nous adaptons aux gliomes diffus de bas grade et en confrontons les résultats à ceux de la segmentation manuelle.

Dans le **chapitre 3**, nous discutons de l'importance de la modélisation mathématique dans le suivi des gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie. Ensuite, nous présentons une revue de l'état de l'art des modèles d'évolution de ces tumeurs. Nous distinguons, à cet effet, les modèles

microscopiques qui se situent à l'échelle cellulaire et les modèles macroscopiques qui décrivent les comportements d'amas de cellules.

Dans le **chapitre 4**, nous proposons deux modèles, linéaire et exponentiel, de prédiction de l'évolution du diamètre tumoral sous chimiothérapie en vue d'offrir un pronostic sur la fin du traitement. Nous présentons, enfin, les résultats d'une implémentation concrète de ces modèles sur une base de données de patients des CHRU de Nancy et de Montpellier.

Gliomes diffus de bas grade et aide à la décision

Sommaire

1.1	Introduction	1
1.2	Anatomie cérébrale	1
1.3	Gliomes diffus de bas grade : définition et traitement	3
1.3.1	Définition	3
1.3.2	Suivi par imagerie	5
1.3.3	Traitements	13
1.4	Aide à la décision	17
1.4.1	Problématique	17
1.4.2	Définition de la solution proposée	18
1.5	Conclusion	19

1.1 Introduction

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons à la modélisation et à la segmentation des gliomes diffus de bas grade. Nous commençons par introduire l'anatomie cérébrale dans le paragraphe 1.2. Nous enchaînons, dans le paragraphe 1.3, avec une définition des gliomes diffus de bas grade, de leur suivi médical et des traitements proposés. Enfin, dans le paragraphe 1.4, nous détaillons les défis rencontrés par les médecins dans la prise en charge quotidienne des gliomes diffus de bas grade et l'aide à la décision que nous proposons pour répondre à ces défis. Ce premier chapitre s'appuie essentiellement sur le référentiel de l'ANOCEF [2], la thèse en médecine du Dr Marie Blonski [6] ainsi que les discussions avec le Dr Fabien Rech et le Pr Luc Taillandier du CHRU de Nancy.

1.2 Anatomie cérébrale

Le cerveau humain est le noyau du système nerveux central. De l'extérieur, le cerveau présente deux hémisphères, droit et gauche, d'apparence semblable. La surface de chaque hémisphère révèle des sillons plus ou moins profonds dont trois sillons bien marqués qui permettent de délimiter sur chaque hémisphère 4 lobes [7] :

- le lobe frontal (derrière le front)
- le lobe pariétal (dessus de la tête)
- le lobe temporal (derrière les tempes)
- le lobe occipital (à l'arrière)

La Figure 1.1 montre un schéma des différents lobes cérébraux.

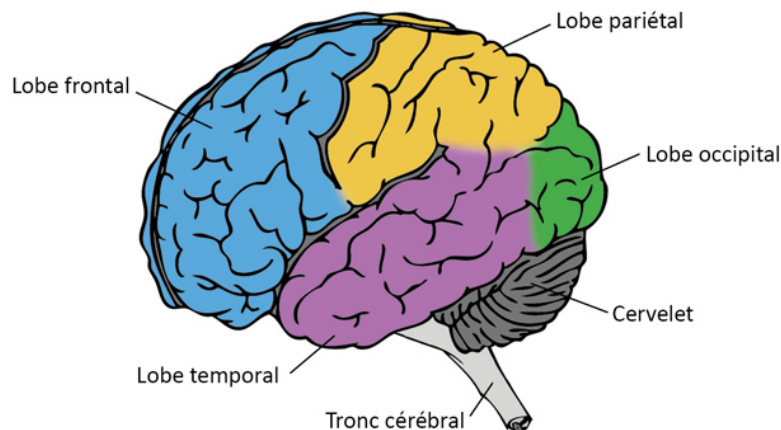


FIGURE 1.1 – Les lobes du cerveau humain. [7]

En superficie, se trouve *le cortex cérébral*, appelé également *la substance grise* ou *la matière grise*, qui est composé de cellules appelées *neurones* [7]. Le cortex cérébral a pour fonction de recevoir et de traiter l'information provenant des organes sensoriels ou d'autres régions du cerveau constituées de matière grise ainsi que de produire des signaux effecteurs (motricité, langage...) [8]. La matière grise enveloppe *la substance blanche* qui est formée par les axones, prolongements des neurones. Les axones sont groupés en *faisceaux* qui connectent les différentes régions cérébrales constituées de matière grise et transmettent les communications entre les neurones [7, 8]. Au centre du cerveau, se trouvent quatre ventricules cérébraux, où circule *le liquide céphalo-rachidien*, également appelé *liquide cérébro-spinal*. Il s'agit d'un liquide clair, sans cellule, qui a un rôle protecteur, nutritif et purificateur [7]. La Figure 1.2 illustre la composition interne d'un cerveau humain sur un examen IRM en pondération T2 (nous introduirons par la suite la pondération T2) sur une coupe axiale.

Les neurones sont entourées par un tissu dit de soutien qui est composé de *cellules gliales*, nécessaires pour isoler et soutenir les neurones. On dénombre quatre types de cellules gliales : *les astrocytes*, *les oligodendrocytes*, *la microglie* et *les épendymocytes*. Les astrocytes permettent la régulation du flux sanguin, approvisionnent en nutriments le système nerveux, et participent à la défense immunitaire du cerveau après une lésion [9]. Les oligodendrocytes assurent le fonctionnement et la survie des neurones en formant une gaine protectrice autour de ces derniers [10]. La microglie est la principale défense immunitaire du système nerveux central [11]. Les épendymocytes tapissent les cavités ventriculaires et ont pour fonction d'assurer l'interface entre le système nerveux et le liquide cérébro-spinal [12].

Durant des décennies, la vision prévalente de la distribution des fonctions dans le cerveau consistait à penser que ce dernier avait une organisation rigide : à une région cérébrale donnée correspondait une fonction bien précise. Cette vision implique que la lésion dans une région entraîne la perte de la fonction correspondante. Or, de récentes observations ont démontré que certaines régions endommagées qui ont été enlevées par chirurgie ne perdaient pas la fonction associée [13].

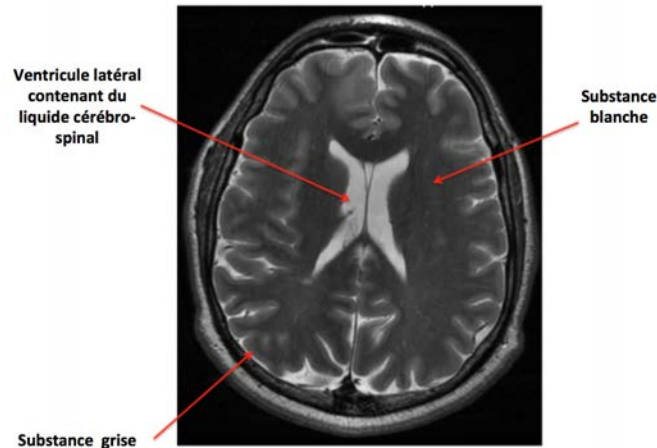


FIGURE 1.2 – Composition interne du cerveau humain sur un examen IRM en pondération T2 sur une coupe axiale

L'exemple le plus parlant est celui de l'aire de Broca, traditionnellement attribuée aux fonctions langagières, dont l'ablation totale par chirurgie ne provoqua pas de séquelles langagières chez les patients concernés [14]. Ceci s'explique par *la plasticité cérébrale* qui est la capacité du cerveau à se réorganiser, aussi bien après l'atteinte par une lésion telle qu'une tumeur cérébrale qu'après une chirurgie cérébrale. Une grande variabilité inter-individuelle dans la redistribution fonctionnelle a également été signalée [6]. Ceci conditionne, désormais, la prise en charge thérapeutique de tumeurs telles que les gliomes diffus de grade en prescrivant une cartographie personnalisée du cerveau et en permettant de retirer des zones du cerveau considérées traditionnellement comme non résécables [6, 15].

1.3 Gliomes diffus de bas grade : définition et traitement

1.3.1 Définition

Les gliomes sont des tumeurs cérébrales des jeunes adultes. Ces tumeurs proviennent de mutations des cellules gliales. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose une classification en quatre grades des gliomes telle que résumée dans le tableau 1.1 [2, 3, 4, 5]. Parmi ces quatre grades, on distingue les gliomes circonscrits (grade I) et les gliomes *diffus* (du grade II au grade IV) qui infiltrent les tissus environnants sains [4]. Les gliomes diffus évoluent du grade II, tumeurs autrefois qualifiées de « bénignes », en tumeurs agressives au grade IV, que l'on appelle glioblastomes. Les gliomes de grade II sont dits de *bas grade* et sont caractérisés par une croissance lente. Non traités, les gliomes diffus de bas grade évoluent inévitablement vers des gliomes dits de haut grade. Ces derniers correspondent au grade III et IV de la classification de l'OMS et sont définis par une croissance rapide, soutenue par un large réseau vasculaire tumoral et une forte infiltration dans une grande partie du cerveau, aboutissant le plus souvent à une issue fatale pour le patient. La détermination du grade tumoral s'appuie sur l'analyse du tissu tumoral obtenu par biopsie ou exérèse de la lésion. Dans le cadre d'une exérèse, de nombreux échantillons sont analysés par opposition aux biopsies stéréotaxiques où seuls 3 à 6 prélèvements sont effectués. Le choix du site de prélèvement est primordial car il doit être le plus représentatif possible de la lésion tumorale [16].

Grade	Caractéristiques générales
<i>Grade I</i>	- Sauf exception, pas d'évolution vers un gliome de plus haut grade - Pas de diffusion - Pas d'extension au-delà des limites de l'IRM - Tumeur circonscrite
<i>Grade II</i>	- Evolution inéluctable vers un haut grade si non traité - Aspect diffus - Pas de prise de contraste - Migration le long des faisceaux de substance blanche - Croissance lente
<i>Grade III</i>	- Apparition de prise de contraste témoignant d'une néo-angiogenèse accélérée - Croissance rapide - Pas de nécrose
<i>Grade IV</i>	- Tumeur hétérogène avec nécrose - Oedème périlésionnel - Vascularisation soutenue - Croissance rapide

Tableau 1.1 – Caractéristiques générales des gliomes d'après la classification de l'OMS

Pour ce travail de thèse, nous nous intéressons aux gliomes diffus de bas grade (grade OMS II). Ces tumeurs touchent une population essentiellement jeune (médiane d'âge aux alentours de 35 ans au diagnostic) et elles affectent la qualité de vie des patients concernés. Les crises d'épilepsie sont un symptôme au diagnostic dans environ 90% des cas et des troubles cognitifs (troubles de l'attention, mémoire de travail, fonctions exécutives) sont souvent observés par les patients eux-mêmes. L'origine de ces tumeurs demeure inconnue mais on commence à identifier des facteurs de risque tels que des facteurs génétiques, environnementaux ou professionnels. Elles sont, la plupart du temps, situées au sein (ou proches) des zones cérébrales fonctionnelles, responsables de fonctions sensorimotrices, langagières, visuo-spatiales, mnésiques ou cognitives [2, 17]. Rien qu'en France, on estime qu'il y a chaque année 750 nouveaux cas de gliomes diffus de bas grade [6]. Avec un taux de survie au bout de 5 ans compris entre 58% et 72%, cette tumeur ne peut être considérée comme bénigne [2].

On peut distinguer 3 classes morphologiques de gliomes diffus de bas grade en s'appuyant sur les résultats de l'analyse anatomo-pathologique : *les astrocytomes*, *les oligodendrogliomes* et *les oligoastrocytomes*. Le phénotype oligodendrogliomaire est associé à un meilleur pronostic. Un âge élevé ou la présence d'une dégradation de l'état neurologique représentent des facteurs de mauvais pronostic [2, 3, 18].

Sur le plan moléculaire, les données concernant la présence d'une *mutation IDH*, d'une *codélétion 1p19q* et d'une *mutation du gène TP53* sont intégrées dans la nouvelle classification OMS 2016 et sont considérées comme des facteurs pronostics et/ou prédictifs (cf fin de ce paragraphe).

Le concept de délétion correspond à la perte d'un morceau d'ADN. La délétion 1p renvoie à la perte du bras court du chromosome 1 tandis que la délétion 19q renvoie à la perte du bras long du chromosome 19 [19]. Dans plus de 2/3 des cas de gliomes diffus de bas grade, on note la codélétion 1p19q qui est directement associée au phénotype oligodendrogliomaire [6, 20, 21, 22]. La codélétion est associée à une évolutivité moindre [6, 23], à une meilleure survie [6, 24] et à une chimiosensibilité accrue [6, 21, 23]. La perte partielle de chromosome 1p, souvent associée au phénotype astrocytaire, est un facteur de mauvais pronostic [6, 25].

Un autre facteur moléculaire cité dans le cas des gliomes diffus de bas grade est la mutation du gène TP53. Ce gène semble être caractéristique des astrocytomes de bas grade avec 43% de mutation de TP53 dans les gliomes de grade II astrocytaires [6, 26] contre 13% dans les tumeurs oligodendrogiales [6, 22]. L'absence de surexpression de la protéine p53 est liée à une chimiosensibilité accrue et à une plus faible croissance tumorale. Par ailleurs, la codélétion 1p19q et la mutation TP53 sont mutuellement exclusives [6, 27].

Un troisième facteur moléculaire fréquemment cité est la mutation IDH1/2. On recense chez l'Homme 52 gènes IDH dont les deux isoformes IDH1 et IDH2 qui sont les plus étudiées en neuro-oncologie [6]. Alors que peu de mutations IDH2 ont été retrouvées dans les gliomes (1-6%), il apparaîtrait que les mutations IDH1 et IDH2 soient mutuellement exclusives [6, 28]. Les mutations IDH1, qui semblent caractéristiques des gliomes diffus de bas grade, sont associées à un pronostic plus favorable, à une chimiosensibilité accrue et à une meilleure survie globale [6, 29]. Par ailleurs, il semblerait que les gliomes diffus de bas grade qui sont codélétés 1p19q seraient mutés IDH1 ou IDH2 [6, 30]. On peut distinguer trois groupes de patients atteints de gliomes diffus de bas grade :

- les patients codélétés 1p19q et mutés IDH : survie globale moyenne de 151 mois
- les patients non codélétés 1p19q et mutés IDH : survie globale moyenne de 110 mois
- les patients non codélétés 1p19q et non mutés IDH : survie globale moyenne de 68 mois

Les deux premiers groupes représentent les patients ayant la meilleure réponse à la chimiothérapie [6].

En 2016, une nouvelle classification des tumeurs du système nerveux central a vu le jour [3]. Dans cette nouvelle classification, les données moléculaires sont intégrées dans la classification des gliomes diffus de bas grade en plus des données morphologiques. Les statuts de la codélétion 1p19q et de la mutation IDH doivent désormais être obligatoirement intégrés au diagnostic.

1.3.2 Suivi par imagerie

Le diagnostic, le suivi et le traitement des gliomes diffus de bas grade reposent sur la modalité d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), qui est la référence [2]. En application clinique, cette modalité, non invasive et sans rayonnements ionisants, s'appuie sur la mise en résonance des noyaux d'hydrogène dans les tissus par un aimant doté d'un champ magnétique de grande puissance. Ces vibrations produisent des signaux dans l'espace de Fourier qui sont convertis en images [31]. On peut effectuer l'acquisition de coupes en deux dimensions ou bien d'emblée effectuer l'acquisition d'un volume 3D [32]. On peut également choisir à l'avance le plan de coupes [33] parmi les plans suivants :

- *Plan axial (ou transverse)* : C'est le plan horizontal séparant le corps en deux parties supérieure et inférieure.
- *Plan sagittal* : C'est le plan perpendiculaire au sol, séparant la partie droite de la partie gauche du corps.
- *Plan coronal* : C'est le plan perpendiculaire au sol, séparant la partie ventrale de la partie dorsale.

La Figure 1.3 illustre les plans décrits précédemment dans le contexte de l'imagerie cérébrale.

Il est à noter que dans le cadre du suivi des gliomes diffus de bas grade, les médecins s'appuient préférentiellement sur les IRM en coupes axiales.

Par ailleurs, en modifiant les paramètres de temps d'écho (TE) et temps de relaxation (TR), on obtient des séquences IRM avec des contrastes différents, permettant de mettre en évidence à chaque fois un tissu donné. La séquence dite pondérée *T1* est acquise grâce à un TR court et un TE court. En imagerie cérébrale, la séquence pondérée *T1* rehausse la substance blanche par

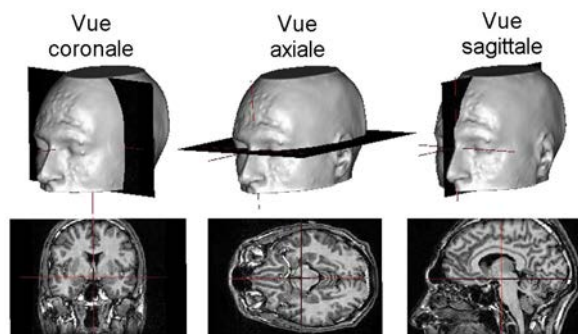


FIGURE 1.3 – Coupe d’une IRM du cerveau dans les plans coronal, axial et sagittal. [34]

rapport à la substance grise et la tumeur y apparaît très foncée (en hyposignal) tel qu’illustré par la Figure 1.4.

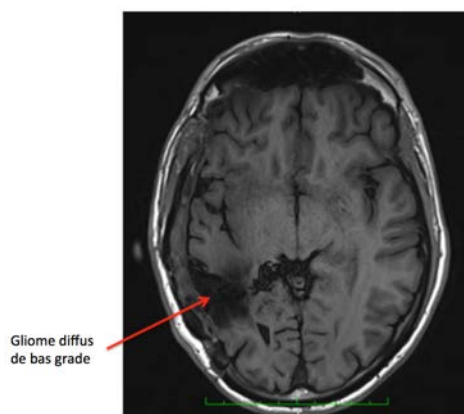


FIGURE 1.4 – Coupe d’une IRM d’un gliome diffus de bas grade dans le plan axial en pondération T1. La tumeur apparaît en hyposignal en bas à gauche.

L’injection d’un produit de contraste, le Gadolinium (Gd), permet de mettre en évidence la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique associée en neuro-oncologie à une néo-angiogenèse [5]. Classiquement, les gliomes diffus de bas, en raison d’une faible néo-angiogenèse, ne sont pas rehaussés par l’injection d’un produit de contraste. L’augmentation de la vascularisation qui caractérise les tumeurs de haut grade s’accompagne à l’inverse d’un réhaussement de contraste. Comme on peut le voir dans la Figure 1.5, dans le cas d’un glioblastome, l’IRM en pondération T1, après injection du Gadolinium, rehausse la partie présumée active de la tumeur en périphérie de la nécrose centro-lésionnelle. On voit en clair (en hypersignal) la partie tumorale active où les cellules tumorales prolifèrent et où l’angiogenèse est la plus marquée. La partie plus sombre à l’intérieur de la tumeur est le noyau nécrotique où il n’y a que des cellules mortes.

Dans le cas des gliomes de grade III, la présentation classiquement polymorphe peut aller d’un phénotype bas grade à celui d’une tumeur rehaussée.

Pour le suivi radiologique des gliomes diffus de bas grade, les médecins se basent principalement sur les séquences en pondération *T2* et sur les séquences en pondération *FLAIR* (FLuid-Attenuated Inversion Recovery). La séquence en pondération T2 est obtenue en appliquant un TR long et un TE long. La substance grise est rehaussée par rapport à la substance blanche et

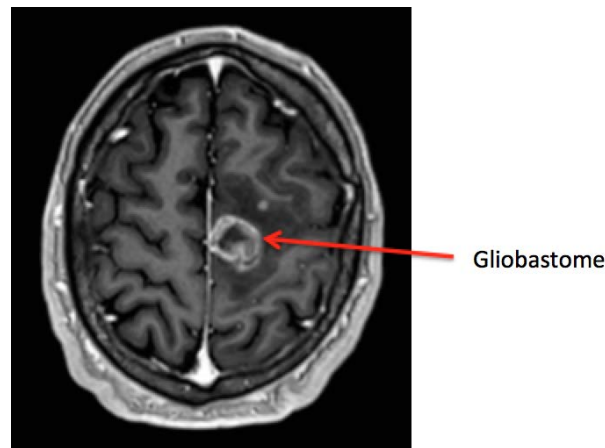


FIGURE 1.5 – Coupe d’une IRM d’un glioblastome dans le plan axial en pondération T1 injectée. La tumeur est rehaussée tandis que le noyau nécrotique apparaît plus sombre.

la tumeur apparaît en hypersignal comme l’illustre la Figure 1.6.

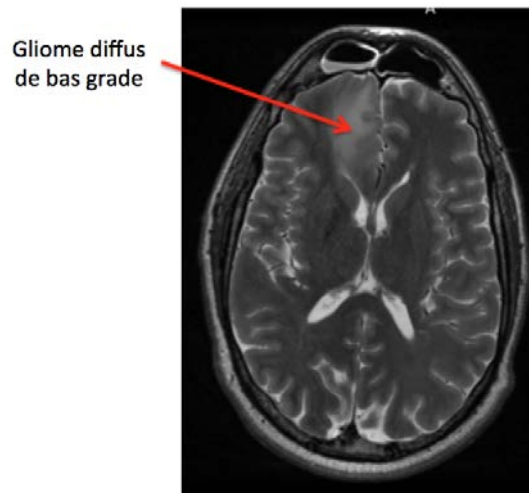


FIGURE 1.6 – Coupe d’une IRM d’un gliome diffus de bas grade dans le plan axial en pondération T2. La tumeur apparaît en hypersignal en haut à gauche.

La séquence T2 FLAIR, appelée également simplement FLAIR, est une séquence qui supprime le signal des liquides, et donc, en imagerie cérébrale, le signal du liquide céphalo-rachidien [35]. Par conséquent, l’hypersignal correspond uniquement à la partie tumorale tel que montré par la Figure 1.7.

Dans le cas des glioblastomes, les séquences T2 et FLAIR permettent de mettre en évidence l’oedème périlésionnel tel qu’on peut le voir sur la Figure 1.8. A gauche, la séquence T1 non injectée révèle la présence d’une tumeur cérébrale qui a provoqué une déviation de la faux du cerveau (effet de masse). Au milieu, la séquence T1 injectée rehausse la partie tumorale active du glioblastome et révèle, en hyposignal, la nécrose. A droite, la séquence FLAIR indique la présence d’un oedème périlésionnel qui est à l’origine, avec la tumeur, de l’effet de masse.

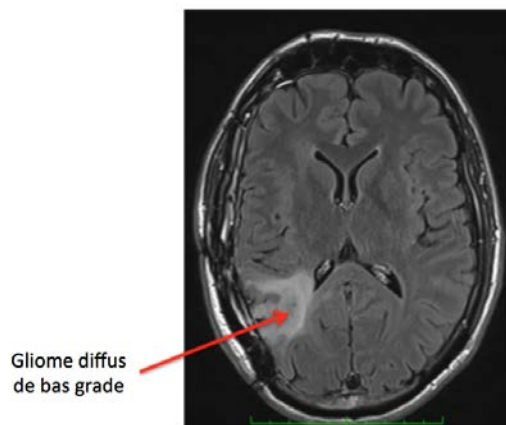


FIGURE 1.7 – Coupe d’une IRM d’un gliome diffus de bas grade dans le plan axial en pondération FLAIR. La tumeur apparaît en hypersignal en bas à gauche.



FIGURE 1.8 – Coupes IRM d’un glioblastome dans le plan axial en pondération : T1 non injectée (à gauche), T1 injectée (au milieu), FLAIR (à droite).

Pour appréhender l’évolution des gliomes diffus de bas grade, on s’appuie sur un suivi longitudinal du diamètre tumoral (D). En effet, des travaux de Mandonnet *et al.*, que nous présenterons dans le chapitre 3, ont démontré que la mesure du diamètre tumoral était un bon indicateur de l’évolution des gliomes diffus de bas grade.

Ce diamètre est obtenu à partir du volume tumoral (V), qui est lui-même estimé à partir d’IRM en pondération FLAIR ou T2. La méthode de calcul la plus simple et rapide s’appuie sur une approximation ellipsoïde du volume tumoral et consiste à mesurer les 3 plus grands diamètres $D1, D2, D3$ dans les trois plans de l’espace [36]. Le volume tumoral est extrapolé avec la formule suivante :

$$V = D1 \times D2 \times D3 / 2$$

Des solutions logicielles ont vu le jour [37], permettant de reconstruire le volume tumoral à partir des segmentations manuelles du praticien sur les coupes où la lésion tumorale apparaît.

La Figure 1.9 présente l'exemple d'une coupe IRM segmentée manuellement sous logiciel par un médecin expert. La Figure 1.10 montre l'exemple d'un volume tumoral calculé à partir du contourage de toutes les coupes d'une IRM dans le plan axial en pondération FLAIR d'un gliome diffus de bas grade.

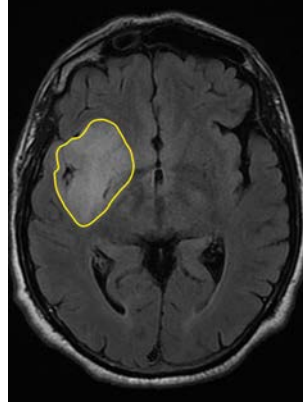


FIGURE 1.9 – Coupe d'une IRM d'un gliome diffus de bas grade dans le plan axial en pondération FLAIR. La tumeur a été contourée (en jaune) par un médecin expert.

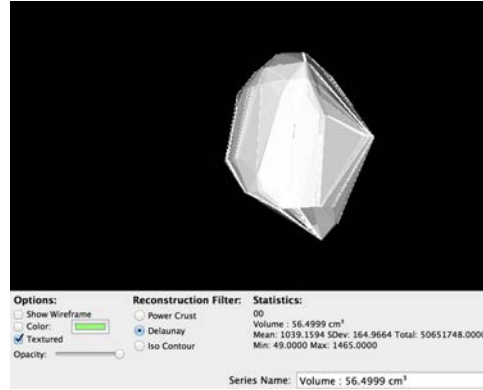


FIGURE 1.10 – Volume tumoral calculé par logiciel à partir des segmentations des coupes d'une IRM d'un gliome diffus de bas grade dans le plan axial en pondération FLAIR.

En considérant la sphère de volume équivalent au volume tumoral, le diamètre tumoral est calculé comme suit :

$$D = (2 \times V)^{1/3}$$

En se basant sur les diamètres tumoraux estimés à partir de deux IRM successives espacées d'au moins 3 mois, les médecins calculent la pente de l'évolution tumorale. Cette pente renseigne sur la cinétique de progression tumorale et permet de détecter les gliomes à croissance rapide (vitesse de croissance > 8 mm/an) dont le comportement est similaire aux gliomes de haut grade [2].

En plus de l'IRM classique, les cliniciens ont recours à l'IRM fonctionnelle (IRMf) pour le suivi des gliomes diffus de bas grade. L'IRMf est basée sur l'effet BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) qui lie l'activité neuronale à une plus grande oxygénation sanguine [6]. Cette

modalité est utilisée pour comprendre la façon dont les différentes parties du cerveau réagissent à des stimuli externes. Des cartographies en 3D paramétriques du cerveau sont construites en utilisant des méthodes statistiques, indiquant les régions du cortex qui démontrent un changement d'activité notable en réponse à une tâche. On recourt à l'IRMf dans la recherche comportementale et cognitive ainsi que comme appui à la planification de la neurochirurgie afin de localiser les aires motrices et langagières [6, 5]. Toutefois, il est important de noter que l'IRMf est, pour l'instant, surtout utilisée dans le domaine de la recherche et que le gold standard, en pratique clinique, pour déterminer les zones fonctionnelles, reste la stimulation per-opératoire corticale et sous corticale. Même si les informations fournies par l'IRMf peuvent s'avérer utiles pour préparer une intervention chirurgicale et pour évaluer l'extension de la résection, elles ne peuvent actuellement pas remplacer la stimulation électrique per-opératoire [6, 4].

La Figure 1.11 est un exemple de coupe IRMf d'un patient atteint de gliome diffus de bas grade pendant une activité de répétition de phrase. On a énoncé au patient des phrases courtes, suivies chacune par une période de silence de même durée (3 secondes) pendant laquelle il a répété la phrase mentalement [38].

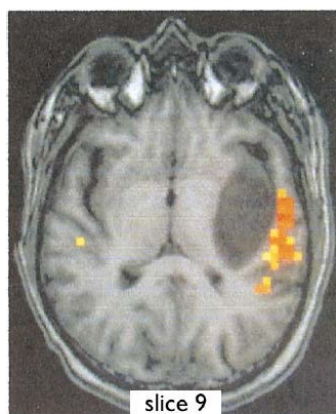


FIGURE 1.11 – Coupe axiale d'une IRMf d'un patient atteint de gliome diffus de bas grade pendant une activité de répétition de phrase, montrant une activation le long du gyrus temporal supérieur gauche. [38]

Une autre modalité d'imagerie qui est utilisée pour le suivi des gliomes diffus de bas grade est l'IRM de diffusion. Elle permet de cartographier de manière non invasive le processus de diffusion des molécules d'eau. Dans cette modalité, l'intensité de chaque voxel correspond à une estimation de la vitesse de diffusion de la molécule d'eau à cet endroit. Les images du tenseur de diffusion (DTI), obtenues à partir des images de l'IRM de diffusion, permettent de reconstruire le trajet des faisceaux de substance blanche. Sachant que ces derniers servent de vecteurs de migration pour les cellules tumorales gliales, la modalité DTI s'avère ainsi utile pour évaluer les dommages fasciculaires induits par les cellules tumorales (infiltration, déplacement, rupture). Dans la Figure 1.12, la modalité de DTI permet de mettre en avant la pression exercée par une tumeur gliale de grade 2 sur un faisceau de substance blanche au niveau l'hémisphère cérébral droit (en vert). Le faisceau en question a un aspect plus fin que son homologue dans l'hémisphère gauche, probablement en raison d'un effet de masse et/ou d'une infiltration tumorale.

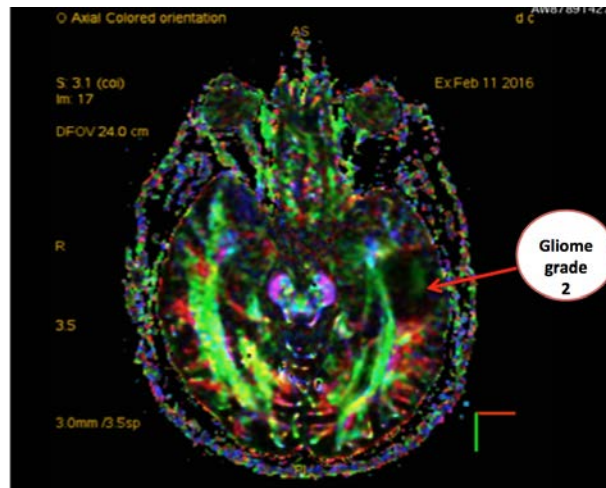


FIGURE 1.12 – Coupe axiale d’une DTI d’un patient atteint de gliome diffus de bas grade.

L’IRMf et la DTI sont deux modalités d’imagerie en développement qui devraient permettre, à terme, d’aider le clinicien dans ses choix stratégiques, afin de préciser l’opérabilité des patients.

La spectroscopie IRM (SRM), elle, fournit des informations sur les transformations métaboliques au sein et autour de la tumeur [4]. Elle permet de mettre en évidence l’extension tumorale au-delà des limites de l’hypersignal en séquence T2 ou FLAIR en IRM [6]. Une séquence SRM se présente sous la forme d’un spectre des différentes molécules présentes dans la région d’intérêt sélectionnée. Les gliomes diffus de bas grade, se distinguent par [6, 39] :

- Une augmentation du pic de Myoinositol (mI), pic dominant dans le spectre à la naissance, et qui est un marqueur glial
- Une augmentation du pic de Créatine (Cr), qui est un marqueur de l’énergie cérébrale et qui est utilisé comme référence car c’est un pic relativement stable, même dans le cas d’une pathologie cérébrale
- Une augmentation du pic de Choline (Cho) qui est un marqueur membranaire
- Une diminution du pic de N-AcétylAspartate (NAA) qui est un marqueur de la densité et du fonctionnement neuronal et dont le pic est dominant dans un spectre normal

Le rapport choline/NAA (CNI) est un indicateur d’agressivité tumorale. Ce rapport doit être inférieur à 2,4 dans le cas des gliomes diffus de bas grade [6]. Il existe deux types de spectroscopies IRM : la spectroscopie mono-voxel et la spectroscopie multi-voxels. La spectroscopie monovoxel consiste à recueillir le signal issu d’un seul volume.

La Figure 1.13 est un exemple de coupes sagittale, axiale et coronale d’une spectroscopie en monovoxel d’un patient atteint de gliome diffus de bas grade. Le carré blanc, sur les différentes coupes, délimite la région d’intérêt sélectionnée. Sur la même Figure, nous voyons le spectre des métabolites dans la région sélectionnée, qui est typique d’un gliome diffus de bas grade, avec des pics de myoinositol, de créatine et de choline élevés et un pic de NAA réduit.

Malgré la rapidité d’acquisition de la spectroscopie en monovoxel (2 à 6 minutes), cette technique n’est pas aussi représentative que la spectroscopie multi-voxels qui permet d’obtenir plusieurs signaux issus de différentes localisations en une seule mesure [39]. Globalement, en dépit d’une faible résolution des images en comparaison d’autres modalités d’imagerie anatomique [6], la spectroscopie IRM peut être utilisée pour guider une biopsie et pour le suivi longitudinal des gliomes, notamment sous traitement [2].

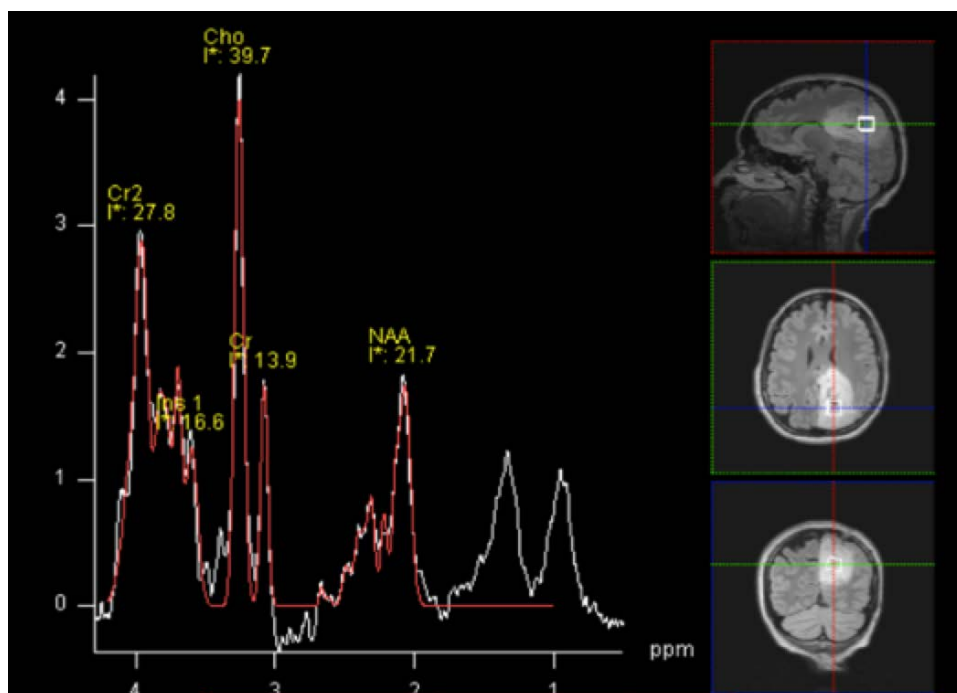


FIGURE 1.13 – A droite : coupes sagittale, axiale et coronale d’une spectroscopie en monovoxel d’un patient atteint de gliome diffus de bas grade. A gauche : spectre de la spectroscopie en monovoxel du même patient.

Parmi les autres modalités qui sont utilisées pour le suivi des gliomes diffus de bas grade, nous pouvons citer l’IRM de perfusion DSC (Dynamic Susceptibility Contrast imaging). Cette modalité d’imagerie a pour vocation de détecter les premiers signes de transformation anaplasique en vue d’adapter la prise en charge thérapeutique des patients atteints de tumeurs gliales, notamment pour mieux cibler les régions agressives en radiothérapie. Elle fournit une estimation du volume sanguin cérébral relatif rCBV (relative Cerebral Blood Volume). Une augmentation du rCBV dans le cas des gliomes diffus de bas grade est corrélée à une progression de l’agressivité tumorale et de la vascularisation, annonçant une transformation anaplasique avant même l’apparition d’une prise de contraste en imagerie IRM. Il est à noter que ceci concerne plus spécifiquement les astrocytomes, car le rCBV est plus élevé dans le cas des oligodendrogliomes [2]. Il est généralement admis qu’un seuil de 1,75 sépare les gliomes diffus de bas grade des gliomes de haut grade.

La Figure 1.14 montre l’exemple d’une IRM de perfusion DSC d’un patient atteint d’un gliome diffus de bas grade. La valeur de rCBV calculée est de 2,92 pour ce patient [40]. Cette valeur est supérieure au seuil de 1,75, augurant d’une transformation anaplasique en cours.

Enfin, parmi une autre modalité qui est employée dans le suivi des gliomes diffus de bas grade, on trouve la Tomographie par Emission de Positons (TEP). La TEP fournit des informations locales sur le métabolisme de la tumeur. Un produit radioactif (appelé traceur) est injecté et sa fixation est corrélée à la présence de cellules tumorales [4]. Le traceur le plus utilisé est le ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG). Il permet notamment de caractériser le degré de malignité des tumeurs cérébrales, mais son usage s’avère limité dans le cas des gliomes diffus de bas grade

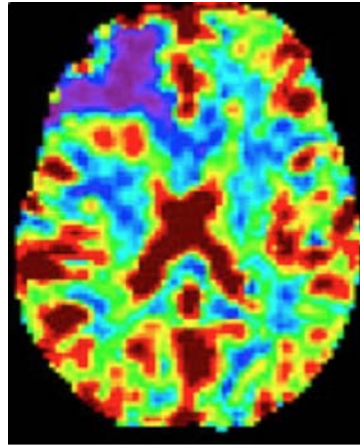


FIGURE 1.14 – Coupe axiale d'une IRM de perfusion DSC d'un patient atteint de gliome diffus de bas grade. [40]

en raison de la faible fixation de ces tumeurs par rapport au reste du cerveau sain. En effet, le cerveau et les cellules cancéreuses consomment beaucoup de glucose. Cela se traduit dans le cas des gliomes par un faible contraste entre la région tumorale et le cerveau sain. Malgré tout, la TEP prend une place de plus en plus importante dans le suivi des gliomes, notamment grâce aux acides aminés. Historiquement, la ^{11}C -méthionine (MET) a montré son intérêt en neuro-oncologie. La TEP-MET permet de distinguer les gliomes diffus de bas grade de lésions non tumorales, de définir le volume pré-opératoire, de guider les biopsies stéréotaxiques et de suivre la réponse aux traitements. D'autres radiotraceurs ont vu le jour récemment dont la ^{18}F -fluoro-ethyl-L-tyrosine (FET) qui possède des performances similaires à la MET et qui est surtout exploitée pour le guidage des biopsies voire pour l'orientation des stratégies thérapeutiques, notamment en radiothérapie. La fluoro-dihydroxyphénylalanine ou FDOPA fait également partie de ces nouveaux traceurs. Ses propriétés sont peu différentes de la FET. Des travaux ont permis de mettre en évidence son rôle dans le diagnostic de résidus tumoraux (notamment en période post-opératoire) et dans la découverte précoce de récives de gliome, quel qu'en soit le grade [2].

L'exemple de la Figure 1.15 représente un cas où la TEP FDOPA a permis de mettre en évidence des foyers anaplasiques non isolés sur l'IRM conventionnelle. On peut voir sur la figure des coupes IRM FLAIR et TEP FDOPA ainsi qu'une fusion des deux modalités dans chacun des trois plans de l'espace. Il s'agit d'un patient diagnostiqué avec un gliome diffus de bas grade. La modalité de TEP FDOPA met en lumière deux foyers agressifs de présumé haut grade (zone orangée) que l'on ne voyait pas sur la modalité d'IRM anatomique.

1.3.3 Traitements

La prise en charge thérapeutique des gliomes diffus de bas grade s'appuyait auparavant sur une attitude attentiste ("*wait and see*" attitude) car on considérait que ces tumeurs étaient "non évolutives" [15]. Des travaux d'observation et de recherche ont démontré que les gliomes diffus de bas grade non traités avaient une croissance linéaire régulière du diamètre tumoral moyen de l'ordre de 4 mm/an [37]. Cette découverte concerne aussi bien les gliomes de grade II symptomatiques (diagnostic suite à une crise épileptique par exemple) que ceux qui sont asymptomatiques (découverte lors d'une IRM réalisée pour une raison indépendante de la maladie) [41]. De plus,

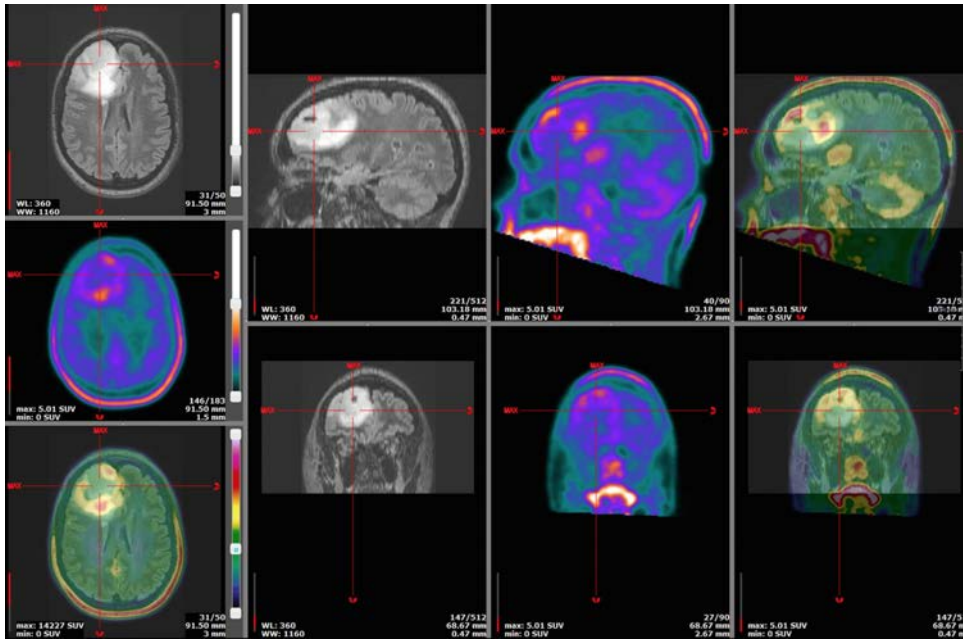


FIGURE 1.15 – Coupe d’une IRM FLAIR, d’un TEP FDOPA et d’une fusion de ces deux modalités dans chacun des trois plans de l’espace (axial, sagittal, coronal).

il a été démontré qu’au delà de leur croissance locale, les gliomes diffus de bas grade migraient vers d’autres régions du cerveau à travers les faisceaux de substance blanche [42]. Enfin, il a également été montré que, non traités, ces tumeurs évoluaient vers un haut grade où le pronostic fonctionnel puis vital du patient étaient engagés [43].

Pour toutes les raisons précédemment citées, la prise en charge thérapeutique des gliomes de grade II a évolué d’une attitude attentiste à une attitude interventionniste [15, 44]. Les options thérapeutiques proposées pour le traitement des gliomes diffus de bas grade comprennent **la chirurgie**, **la chimiothérapie** et **la radiothérapie**. Il est à noter que tous ces traitements n’ont pas vocation à guérir la maladie, mais plutôt à en limiter l’évolution et l’infiltration en vue de prolonger la survie du patient [15].

La chirurgie est le premier traitement envisagé pour les gliomes de grade II en raison de son impact positif sur la survie [6]. En effet, il a été prouvé que la chirurgie la plus extensive possible (plus de signal anormal sur les examens de contrôle en T2 ou FLAIR) retarde la transformation anaplasique de la tumeur [43, 45]. La tumeur s’infiltrant au-delà de la zone en hypersignal dans les séquences IRM FLAIR, y compris dans des zones cérébrales fonctionnelles (motrices, sensorielles, langagières et cognitives au sens large), il s’avère crucial de pratiquer une exérèse la plus extensive possible, tout en préservant les fonctions cérébrales importantes. La Figure 1.16 présente les images IRM en pondération FLAIR avant et après une telle exérèse.

Par ailleurs, les progrès en imagerie d’IRMf ont permis de mettre en lumière une variabilité inter-individuelle dans la distribution des fonctions cérébrales, aussi bien chez les personnes présumées «saines» [15] que chez les patients atteints de tumeurs cérébrales [47]. Toutefois, cette modalité s’avère encore peu fiable pour cartographier les fonctions corticales d’un sujet. En effet, les zones activées par l’exécution d’une tâche peuvent ne pas correspondre uniquement à cette tâche (exemple : un patient à qui l’on demande de fermer le poing peut, au même moment qu’il exécute cette action, penser à autre chose). De plus, l’IRMf s’avère incapable de différencier les zones indispensables à l’exécution d’une fonction (à préserver impérativement) des zones

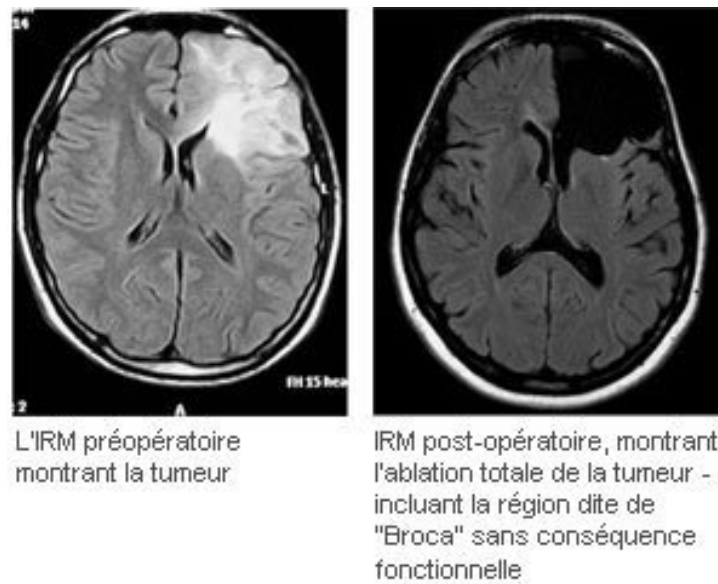


FIGURE 1.16 – Coupe d'une IRM cérébrale en pondération FLAIR dans le plan axial en pré-opératoire (à gauche) et en post-opératoire (à droite). [46]

activées mais qui sont compensables. Par ailleurs, la modalité de DTI, qui cartographie les principaux faisceaux de substance blanche, n'offre pas de renseignement sur les fonctions impliquées dans les faisceaux visualisés [47]. Ces limitations des modalités d'imagerie ont favorisé le retour d'une méthode de chirurgie considérée pendant longtemps comme «obsolette», **la chirurgie éveillée**. Utilisée par Penfield [48] dans les années 1930, elle était tombée en désuétude avec l'introduction de l'anesthésie. La chirurgie éveillée est une technique de cartographie fonctionnelle per-opératoire en condition éveillée à l'aide de stimulations électriques directes. En amont de l'intervention, on réalise un bilan neuro-psychologique et orthophonique afin de tester rigoureusement les fonctions cognitives et préparer les tests adaptés pendant l'intervention. Cela permet également d'identifier des patients non opérables en raison de certains déficits pré-existants, signalant le dépassement des capacités de plasticité spontanée, comme des troubles de langage par exemple. Pour le déroulement de la chirurgie éveillée, on commence par endormir le patient puis on le réveille après l'ouverture de la boîte crânienne. Par la suite, on alterne les phases de stimulation et de résection visant à identifier les fonctions. La stimulation consiste à appliquer des courants électriques biphasiques de fréquence 60 Hz et d'intensité comprise entre 2 à 6 mA sous anesthésie locale mais pouvant atteindre 18 mA sous anesthésie générale pour une cartographie exclusivement motrice [43]. Pendant que le cerveau est stimulé, un orthophoniste travaille avec le patient sur des tâches à exécuter. Ces tâches sont définies avant l'opération en fonction de la localisation de la tumeur et des réseaux de neurones impliqués. Par exemple, si la tumeur est située près de la zone de langage, on appliquera des tâches langagières (dénomination d'objet, compréhension...). Parmi les autres fonctions que l'on peut tester pendant la chirurgie éveillée, on trouve les fonctions visuelles, les fonctions motrices, le calcul, la lecture, l'écriture [6]. La stimulation appliquée mime une lésion virtuelle et vise à provoquer un dysfonctionnement (exemple : mouvement involontaire en stimulant une zone motrice, arrêt transitoire en stimulant une zone «cognitive») pendant l'exécution de la tâche demandée au contact de l'aire fonctionnelle. Au fur et à mesure que la chirurgie éveillée avance, une cartographie du cerveau du patient voit le jour, le chirurgien étiquetant les différentes zones du cerveau identifiées. L'exérèse s'arrête aux limites

de la fonction (dès que l'on détecte un dysfonctionnement) et va au-delà de la zone tumorale. L'objectif de la chirurgie éveillée est de réaliser l'exérèse la plus large possible afin d'enlever les cellules tumorales infiltrantes jusqu'à «buter» sur une fonction et provoquer un déficit, mais tout en veillant à préserver la qualité de vie du patient [15]. Un fois les différentes fonctions testées, le patient est ré-endormi et la boîte crânienne refermée. On peut mieux se renseigner sur les détails du déroulement d'une chirurgie éveillée en visualisant des vidéos en ligne, notamment celles du Pr Hugues Duffau [49], qui est un Professeur de renommée mondiale, travaillant au CHRU de Montpellier. Après l'intervention chirurgicale, les patients se réveillent souvent avec un déficit neurologique transitoire dont ils récupèrent, partiellement au bout de quelques jours, et totalement au bout de 3 mois de rééducation [6, 43].

Certains patients sont inopérables au moment du diagnostic : grande infiltration tumorale en zones fonctionnelles, gliome trop volumineux sur lequel on ne peut pas pratiquer une exérèse supra-totale. D'autres patients ne seront jamais opérables en cas de gliomatose (tumeur présente dans tout le cerveau) ou en cas de gliomes multifocaux (tumeur présente dans différentes zones du cerveau) [50]. Pour ces patients, on prescrit une chimiothérapie qui, en amont d'une chirurgie, est dite néoadjuvante. Une chimiothérapie néoadjuvante permet de réduire l'infiltration tumorale ou la taille de la tumeur et d'envisager une chirurgie par la suite [2]. Macdonald a été le premier à suggérer la possibilité d'obtention d'une réponse objective pour les gliomes de grade II au sein d'une série d'oligodendrogliomes agressifs [6, 50, 51]. Mason a, ensuite, été le premier à démontrer son efficacité potentielle en usant de l'association **Procarbazine, CCNU, Vincristine (PCV)** [6, 50, 52] puis d'autres études ont étayé ses résultats [53, 54, 55] avec des taux de réponse fluctuant entre 27% et 76%. Toutefois, les populations étudiées dans ces recherches sont hétérogènes (exemple : radiothérapie préalable) et de faible effectif (de 9 à 52 patients) [6]. Une récente étude [56] sur une population de 21 patients a montré une décroissance significative du diamètre tumoral moyen chez tous les patients traités par une chimiothérapie PCV. De plus, cette décroissance persistait sur une période médiane de 2,7 ans après l'arrêt du traitement chez 20/21 patients.

La chimiothérapie pour les gliomes diffus de bas grade peut s'appuyer sur l'association PCV ou bien sur la molécule de **Témzolomide (TMZ)**.

Il existe peu de variations dans les dosages de PCV administrés. Conventionnellement, le CCNU est administré à la dose de 110 mg/m^2 à J1, la procarbazine à la dose de 60 mg/m^2 de J8 à J21 et la vincristine à la dose de $1,4 \text{ mg/m}^2$ (avec un maximum de 2 mg par injection) à J8 et J29 [43]. Un cycle de traitement est prescrit toutes les 6 à 8 semaines, avec une limite préférée préfixée habituellement à 6 cycles en raison de la toxicité cumulative du PCV hématologique sinon pulmonaire (fibroses) [43, 50]. Cette toxicité documentée pousse les médecins à une adaptation de dose ou de délais en fonction du patient. Parmi les effets indésirables de la chimiothérapie par PCV on peut citer : la survenue de neuropathies périphériques, une constipation opiniâtre, un amaigrissement notoire, une fibrose pulmonaire ou une gonado-toxicité (ménopause induite, stérilité) [43].

En raison de sa toxicité, la chimiothérapie par PCV est plutôt réservée aux vrais gliomes anaplasiques. On lui préfère, en effet, le TMZ en raison de son efficacité et de sa bonne tolérance par les patients. Cette molécule est, à ce jour, le traitement le plus largement utilisé en chimiothérapie des gliomes diffus de bas grade. L'administration du TMZ est réalisée par voie orale et le schéma classique de traitement proposé comprend une dose journalière de 150 mg/m^2 pendant 5 jours. Si cette dose est bien tolérée, on l'augmente à 200 mg/m^2 par jour pendant 5 jours. Les cycles de traitement TMZ durent 28 jours. En plus de la possibilité d'une prise à domicile, la témzolomide administrée selon le schéma décrit précédemment est bien tolérée par les patients : absence de toxicité capillaire, faible toxicité digestive, faible toxicité hépatique, rares céphalées ou éruptions

cutanées. Il est à noter que des cas de leucémies secondaires exceptionnelles ont été rapportées et il n'existe pas de donnée claire quant à une stérilité chimio-induite [50]. Des études ont démontré que le TMZ seul ou combiné avec la chirurgie est en mesure de préserver ou même d'améliorer la qualité de vie des patients traités tandis que la PCV altère la qualité de vie des patients pendant la période de traitement, avec un retour à la normale en dehors de cette période [50, 57, 58].

Aussi bien dans le cas de la chimiothérapie par PCV que dans le cas de la chimiothérapie par TMZ, la réponse au traitement est objectivée par un suivi longitudinal du diamètre tumoral obtenu à partir de séquences IRM FLAIR ou T2 [43] tel que décrit dans le paragraphe précédent «Suivi par imagerie». Des études ont démontré que la chimiothérapie permettait une décroissance du diamètre tumoral dans la majorité des cas [27], notamment pour les patients codélétés 1p19q, et qu'elle permettait de réduire la fréquence des crises d'épilepsie [59], symptôme inaugural de la maladie dans la majorité des cas de gliomes diffus de bas grade.

En cas de progression tumorale en post-chimiothérapie, la radiothérapie est proposée comme option thérapeutique. La radiothérapie était, jusqu'à ces dernières années, le traitement de référence immédiatement après la chirurgie pour les gliomes diffus de bas grade, même si la dose à utiliser n'était pas clairement définie [6]. Toutefois, il apparaît clairement que l'utilisation de doses élevées entraîne des effets secondaires plus importants sans bénéfice sur la survie [60]. En dépit de son impact positif sur les crises d'épilepsie (réduction de la fréquence des crises de 80%)[61], les indications de traitement par radiothérapie ont ainsi été réduits essentiellement en raison des troubles cognitifs induits par ce traitement [50].

Pour ce travail de thèse, nous nous intéresserons aux cas des gliomes diffus de bas grade traités par chimiothérapie TMZ en première ligne de traitement. Afin d'exclure toute résistance acquise durant une première chimiothérapie ou une radiothérapie, la population de patients n'aura eu aucun traitement hormis une chirurgie à plus de trois mois du début de la chimiothérapie. En vue d'une chirurgie dont on sait qu'elle améliorera la survie globale des patients, une chimiothérapie TMZ, qui est la plus courante, est administrée. A condition que celle-ci soit bien tolérée par le patient, la durée du traitement n'est pas clairement définie. En pratique clinique actuelle, une approche empirique, au cas par cas, est adoptée pour répondre à cette problématique. **Nous nous proposons de modéliser la réponse du diamètre tumoral, principal prédicteur utilisé actuellement pour le suivi des patients sous chimiothérapie, en vue de prédire l'instant d'arrêt de la chimiothérapie.**

1.4 Aide à la décision

1.4.1 Problématique

Les gliomes diffus de bas grade sont des tumeurs très infiltrantes qui débordent de la partie en hypersignal dans les séquences IRM FLAIR et T2. En effet, une étude comparative entre l'analyse histologique de gliomes et les images IRM en pondération T2 et FLAIR a démontré que les cellules tumorales sont présentes au-delà de la partie rehaussée dans les images IRM [62]. En plus de leur extension locale, ces tumeurs migrent via les faisceaux de substance blanche vers d'autres régions du cerveau [42, 15]. Il en ressort qu'il est difficile de délimiter les gliomes diffus de bas grade.

De plus, le suivi des gliomes diffus de bas grade en milieu clinique s'appuie essentiellement sur le calcul du volume tumoral. Beaucoup de centres dans le monde continuent à utiliser la méthode des 3 diamètres bien qu'elle soit très approximative, en raison de sa simplicité et de sa rapidité. En effet, **les plans de coupes d'un examen à un autre sont différents et les gliomes**

peuvent présenter un aspect multifocal et irrégulier, surtout pour les patients opérés [63], rendant impossible l'application de la méthode des 3 diamètres.

Par ailleurs, même dans les centres où l'on recourt à la reconstruction logicielle du volume à partir des segmentations manuelles, **en raison du caractère diffus des gliomes diffus de bas grade, et en l'absence de preuve de reproductibilité de la segmentation manuelle des cliniciens, ces derniers segmentent eux-mêmes les tumeurs de leurs patients. Cette tâche**, applicable non sans difficulté en pratique clinique, **gagnerait à être automatisée** afin de consacrer l'essentiel du temps de consultation à la discussion autour des stratégies thérapeutiques ultérieures.

Enfin, dans le cas des patients sous chimiothérapie néoadjuvante précédant une chirurgie, un suivi longitudinal de la vitesse de croissance du diamètre tumoral, obtenu après la segmentation des IRM, consitue une base principale pour la décision thérapeutique : poursuite ou arrêt de la chimiothérapie. **Il serait plus pertinent de pouvoir prédire les instants d'arrêt de la chimiothérapie de manière déterministe.**

1.4.2 Définition de la solution proposée

Etant donné la difficulté à délimiter les gliomes diffus de bas grade, et vu le caractère chronophage de la segmentation manuelle sous logiciel, **nous avons mis en place un test de reproductibilité de la segmentation manuelle d'experts en gliomes diffus de bas grade.** Ce test nous a permis d'apprécier l'impact des facteurs cliniciens, spécialité médicale et années d'expérience sur l'estimation du volume tumoral. La reproductibilité offre une solution pratique, rapide à implémenter dans le milieu clinique qui permet d'accélérer la prise en charge des patients en répartissant la tâche de segmentation manuelle entre plusieurs praticiens.

Par ailleurs, **nous avons évalué l'estimation des volumes avec la méthode des 3 diamètres grâce à un test subjectif.** Nous voulions, ainsi, comparer les volumes obtenus avec cette méthode à ceux acquis à l'aide de la reconstruction sous logiciel à partir de segmentations manuelles.

Afin d'accélérer la tâche de segmentation des gliomes diffus de bas grade, **nous avons étudié deux algorithmes de segmentation semi-automatique.** L'objectif, pour nous, était de comparer l'estimation des volumes tumoraux à l'aide de ces solutions automatisées à ceux acquis à partir des segmentations manuelles des experts. Nous voulions, ainsi, évaluer l'applicabilité directe de ces solutions en pratique clinique actuelle.

Enfin, afin d'aider les cliniciens dans leurs choix thérapeutiques, **nous avons proposé une modélisation statistique de l'évolution du diamètre tumoral sous chimiothérapie (poursuite ou non de la chimiothérapie).** Cette modélisation s'appuie sur un jeu de données d'apprentissage et s'incrémente, au fur et à mesure, par les données fournies.

Toutes les solutions décrites précédemment ont vocation à être intégrées dans une aide à la décision finale que nous destinons aux cliniciens. La Figure 1.17 présente le schéma de cette aide à la décision. On commence par acquérir les volumes tumoraux à l'aide d'une segmentation manuelle, avec la méthode des 3 diamètres ou bien grâce à un algorithme de segmentation semi-automatique. Ces volumes tumoraux, ainsi que les volumes obtenus auparavant, sont uti-

lisés dans les modèles que nous proposons en vue de déterminer l'instant optimal d'arrêt de la chimiothérapie.

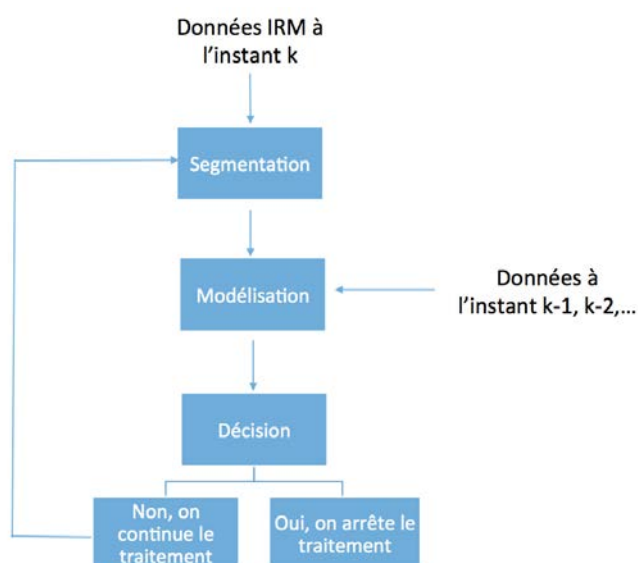


FIGURE 1.17 – Schéma descriptif de l'aide à la décision proposée

1.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons introduit le contexte médical où nous nous situons, avec une présentation de l'anatomie cérébrale et des gliomes diffus de bas grade, tumeurs du cerveau sur lesquelles nous avons axé notre travail. Nous avons présenté les différentes modalités d'imagerie médicale qui sont employées dans le suivi des gliomes diffus de bas grade (IRM, IRMf, IRM de diffusion, DTI, SRM, IRM de perfusion, TEP). Nous avons également introduit la procédure de suivi de l'évolution des tumeurs sous IRM FLAIR ou T2 grâce à une reconstruction logicielle après segmentation manuelle ou bien grâce à la méthode des 3 diamètres. De plus, nous avons présenté les traitements proposés aux patients (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie). Par ailleurs, nous avons détaillé quelques problèmes auxquels sont confrontés les médecins pendant le suivi des gliomes diffus de bas grade : tumeurs difficiles à délimiter sur les IRM, segmentation manuelle chronophage, méthode des 3 diamètres approximative, besoin d'une automatisation de l'estimation du volume tumoral et détermination de l'instant d'arrêt de la chimiothérapie en première ligne de traitement. Nous proposons, pour ce faire, une aide à la décision en évaluant la reproductibilité de la segmentation manuelle sous logiciel, en comparant cette approche à la méthode des 3 diamètres pour l'estimation du volume tumoral, en explorant deux solutions de segmentation semi-automatique et en présentant une modélisation de l'évolution de la tumeur sous chimiothérapie en vue de prédire la fin du traitement.

Dans le chapitre suivant, nous nous intéressons, en particulier, à la problématique de l'estimation du volume tumoral des gliomes diffus de bas grade.

2

Etude de la reproductibilité de la segmentation des gliomes diffus de bas grade

Sommaire

2.1	Test de reproductibilité de la segmentation manuelle : méthode logicielle	22
2.1.1	Problématique	22
2.1.2	Matériel et méthode	23
2.1.3	Métriques objectives	25
2.1.4	Résultats	27
2.2	Comparaison avec la méthode des trois diamètres	30
2.3	Premiers travaux sur la segmentation automatique des gliomes diffus de bas grade	32
2.3.1	Enjeux de la segmentation automatique des gliomes diffus de bas grade	32
2.3.2	Premiers résultats de segmentation automatique des gliomes diffus de bas grade	33
2.4	Conclusion	40

Dans ce chapitre, nous commençons par introduire, dans le paragraphe 2.1, les enjeux et intérêts de la reproductibilité de la segmentation manuelle des gliomes diffus de bas grade. Dans le même paragraphe, nous présentons le test de reproductibilité de la segmentation manuelle que nous avons mis en place ainsi que les résultats obtenus. Le paragraphe 2.2 s'attelle à comparer le volume tumoral obtenu par une segmentation manuelle couplée à une reconstruction, avec celui évalué par la méthode des trois diamètres. Enfin, dans le paragraphe 2.3, nous explorons deux algorithmes de segmentation semi-automatique que nous adaptons aux gliomes diffus de bas grade.

Une partie du travail décrit dans ce chapitre a été financée par le projet européen E3 : <https://www.celticplus.eu/project-e3/>.

2.1 Test de reproductibilité de la segmentation manuelle : méthode logicielle

2.1.1 Problématique

Comme nous l'avons détaillé dans le chapitre précédent, le suivi des gliomes diffus de bas grade dans les groupes spécialisés s'appuie sur la segmentation manuelle des images IRM à l'aide de la méthode des trois diamètres ou bien à l'aide d'une méthode logicielle. Si la méthode des trois diamètres demeure largement dominante dans le calcul du volume tumoral au sein de ces groupes, elle démontre ses limites dès qu'il s'agit de définir le volume tumoral après un traitement. Prenons l'exemple de la Figure 2.1 qui montre une coupe IRM d'un gliome diffus de bas grade dans le plan axial en pondération FLAIR après une chirurgie. Pour calculer le volume tumoral à l'aide de la méthode des trois diamètres, il faut tracer le plus grand diamètre dans chacun des trois plans de l'espace. Si nous nous limitons, d'ores et déjà, aux deux plans de la coupe sur la Figure 2.1, nous nous rendons vite compte que nous sommes face à des choix difficiles à trancher : faut-il ou non inclure la cavité post-opératoire dans le traçage ? Quel résidu tumoral faut-il inclure dans le traçage sachant qu'il est impossible de joindre tous les résidus ensemble par un segment ?

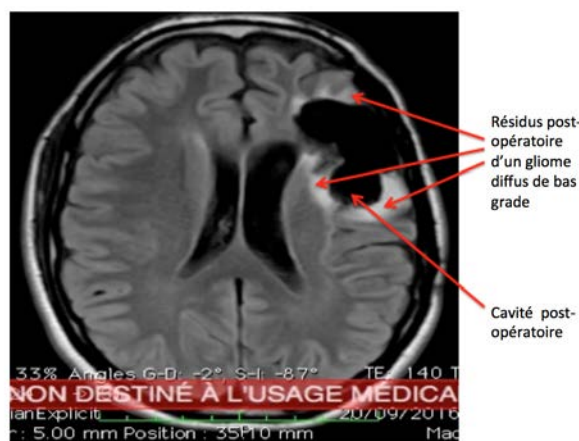


FIGURE 2.1 – Coupe d'une IRM d'un gliome diffus de bas grade dans le plan axial en pondération FLAIR après une chirurgie.

Le cas de figure décrit dans l'exemple précédent illustre les limites de la méthode des trois diamètres pour le calcul des volumes après une chirurgie. Sachant que la plupart des patients diagnostiqués avec un gliome diffus de bas grade sont opérés à un moment ou un autre pendant leur suivi, cette méthode ne saurait répondre à la problématique de calcul du volume pour des cas similaires. La technique à base de contourage manuel devient, de ce fait, plus intéressante pour l'estimation du volume.

Bien que cette dernière méthode soit de plus en plus adoptée par les cliniciens, un usage plus élargi au sein de la communauté médicale est entravé par son aspect chronophage. Cette technique gagnerait à être exécutée par plusieurs cliniciens, ce qui permettrait d'accélérer la prise en charge thérapeutique des patients. Cependant, à notre connaissance, la reproductibilité de la segmentation manuelle sur les images IRM de gliomes diffus de bas grade n'a pas encore été évaluée [64], les principales recherches actuelles englobant plusieurs types de tumeurs cérébrales dans la

même étude. Pourtant, les gliomes diffus de bas grade présentent des difficultés supplémentaires dans leur délimitation en raison de leur aspect diffus qui s’oppose à l’aspect plus volumineux et compact des gliomes de haut grade. Le travail que nous proposons ici aborde la question de la reproductibilité de la segmentation manuelle en étudiant l’incidence du praticien sur l’estimation du volume du gliome diffus de bas grade. En effet, ce dernier peut fortement influencer le choix d’une thérapie ainsi que les instants de son début et de son arrêt. Ces répercussions motivent la conduite d’une étude subjective de la cohérence de la segmentation manuelle au sein d’un groupe d’experts de gliomes diffus de bas grade. Une telle cohérence est la clé de la fiabilité et de la reproductibilité du diagnostic clinique et, par conséquent, de la sélection de la thérapie appropriée. Nous nous intéresserons dans notre étude à l’impact du facteur praticien sur le volume tumoral segmenté, d’abord de manière globale, et ensuite en fonction des facteurs de spécialité médicale et d’années d’expérience.

2.1.2 Matériel et méthode

Les tests subjectifs permettent d’évaluer la qualité des images et des vidéos, comme par exemple dans le cas d’une compression de ces données à différents débits [65][66], permettant ainsi de mesurer l’impact de la compression sur les usages de ces images et vidéos. Ces tests prennent en considération les pratiques médicales les plus courantes et sont réalisés dans un environnement strictement contrôlé. Les résultats des tests subjectifs sont quantifiés par des métriques objectives et se basent, pour leur interprétation, sur une vérité terrain pré-définie. Dans cette étude, la moyenne des volumes a été choisie comme vérité terrain en raison de l’absence d’une vérité terrain absolue. Un expert neuroradiologue a sélectionné 12 examens IRM de 9 patients diagnostiqués avec un GDBG et n’ayant subi aucun traitement préalable. Cet expert ne fait, bien entendu, pas partie du panel de testeurs pour la suite. Les données ont toutes été fournies en coupes axiales, avec une pondération en FLAIR, sauf un examen, qui présentait une pondération en T2. Les examens en pondération FLAIR sont actuellement utilisés en pratique clinique pour le suivi des gliomes diffus de bas grade et en l’absence de cette séquence IRM, on recourt aux séquences en T2. Comme nous l’avons expliqué dans le premier chapitre, l’IRM en pondération FLAIR fait apparaître la tumeur en hypersignal, sans le Liquide Cérébro-Spinal (LCS), et ce, contrairement à la séquence en T2, qui rehausse le LCS en plus de la tumeur, augmentant ainsi la difficulté de la segmentation. Par ailleurs, dans les examens sélectionnés, il y avait 9 examens en acquisition FLAIR usuelle et 3 examens IRM en CUBE FLAIR. Les séquences IRM en CUBE sont des séquences IRM récentes qui substituent à l’acquisition classique en 2D, tranche par tranche, plan par plan, des IRM, une acquisition d’un volume en 3D en une seule fois. Le volume IRM CUBE est isotrope (les voxels générés par l’acquisition 3D ont la même dimension dans chaque direction) permettant une reconstruction de résolution similaire à celle du plan natif dans les trois plans axial, coronal, et sagittal. De plus, les coupes millimétriques et contiguës aident à visualiser les détails des lésions dans les images [67]. Les IRM en CUBE à l’état brut sont plus longues à segmenter, mais il était important de les intégrer afin de comparer les résultats sur ces nouvelles séquences à ceux d’une séquence IRM classique. Il est à noter que CUBE est le nom attribué par General Electric (GE) à ce type de séquences lorsqu’elles sont acquises avec des machines IRM GE. La même séquence, acquise avec des machines IRM d’autres constructeurs, porte un nom différent : VISTA pour Philips, isoFSE pour Hitachi, 3D MVOX pour Toshiba et SPACE pour Siemens [68].

L’étude de la reproductibilité de la segmentation manuelle a été réalisée dans le Living Lab PROMETEE (PeRceptiOn utilisateur pour les usages du MultimEdia dans les applicaTions

mMedicalEs : User perception for multimedia medical usages).¹ Cette plate-forme d'innovation, située à TELECOM Nancy, école d'ingénieurs de l'Université de Lorraine, est référencée au Forum national des Living Labs en Santé et Autonomie (FLLSA). PROMETEE propose un environnement normalisé dédié à l'étude et à la bonne gestion de la qualité technique de vidéos et d'images pour un usage médical.

Cette plate-forme est également consacrée au post-traitement d'images et vidéos pour une utilisation multimédia dans le domaine médical. Elle est bien équipée et aménagée, offrant un environnement conforme aux conditions générales de visualisation pour ce genre de tests, telles que fixées par la recommandation ITU-BT.500-13 [69]. Pendant le test, l'éclairage de la pièce a été contrôlé afin de ne pas produire de réflexion sur l'écran.

Un panel de 14 experts a segmenté manuellement l'ensemble des données avec OsiriX comme illustré dans l'exemple de la Figure 2.12.

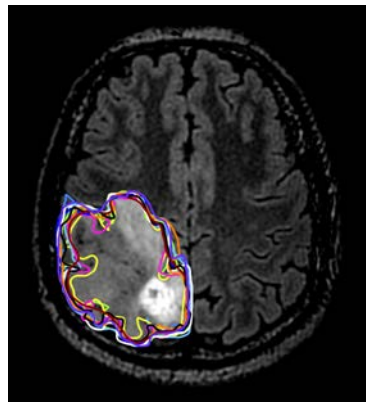


FIGURE 2.2 – Exemple de la segmentation manuelle d'une coupe IRM avec OsiriX. Chaque courbe colorée correspond à la segmentation effectuée par un participant.

OsiriX est un logiciel (shareware) de visualisation de fichiers DICOM sous Apple Macintosh [70] [71]. C'est l'un des meilleurs logiciels de segmentation manuelle, qui est largement utilisé au sein de la communauté de neuro-oncologie. Il offre, entre autres, des fonctionnalités d'ajustement d'épaisseur de coupes, de filtrage, de rendu en volume 3D et de segmentation. Ces fonctionnalités sont applicables à différentes modalités médicales : PET, CT, IRM et échographies. OsiriX a une architecture à base de plugins qui permet son extension. Il peut être téléchargé à partir du site OsiriX, soit en format gratuit de 32 bits soit en format payant de 64 bits. La version 32 bits d'OsiriX a été adoptée pour cette étude. Les participants ont commencé par un test visuel sur une tablette afin de détecter d'éventuels problèmes d'acuité visuelle. Ensuite, ils ont segmenté un examen d'apprentissage, qui n'a pas été inclus dans les résultats de l'étude, de manière à se familiariser avec l'outil de segmentation OsiriX. L'instruction consistait à délimiter manuellement les contours de la tumeur sur des coupes contenant une prise de contraste liée à un gliome diffus de bas grade. Pour être en accord avec la pratique médicale, le fenêtrage radiologique (définition du contraste sur les images) et le nombre de coupes à segmenter n'ont pas été précisés. Les participants ont, d'abord, segmenté la moitié de l'ensemble des examens, ont pris 5 minutes de pause, puis ont complété la segmentation de la deuxième moitié des données. A la fin, ils ont rempli un questionnaire sur leur spécialité médicale et leurs années d'expérience depuis le résidanat.

Suite aux premiers tests de cohérence, il s'est avéré que l'un des participants avait des résultats

1. <http://telecomnancy.univ-lorraine.fr/fr/recherche/living-lab>.

Spécialité médicale	Neurologie	Radiologie	Radiothérapie
Nombre de participants	6	4	3

Tableau 2.1 – Distribution des participants par spécialité médicale.

Années d'expérience	$]0 ; 10]$	$]10 ; +\infty[$
Nombre de participants	8	5

Tableau 2.2 – Distribution des participants par années d'expérience.

incohérents en dépit d'une dizaine d'années d'expérience. La Figure 2.3 présente l'exemple d'une segmentation manuelle réalisée par ce participant sur un examen du test. En raison d'incohérences similaires sur d'autres examens du test, nous avons décidé d'exclure ce participant de l'étude. Ainsi, tous les résultats décrits par la suite sont basés sur les évaluations réalisées sur les 13 participants cohérents.

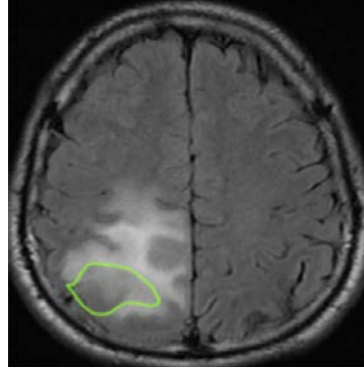


FIGURE 2.3 – Exemple de la segmentation manuelle d'une coupe IRM d'un examen du test par le participant incohérent.

Pour l'étude de la variabilité introduite par la spécialité médicale sur la tumeur, trois catégories ont été définies : neurologues, radiologues et radiothérapeutes. Pour les années d'expérience, deux groupes ont été créés : $]0 ; 10]$ and $]10 ; +\infty[$. La distribution des spécialités médicales et des années d'expérience est répertoriée, respectivement, dans les tableaux 2.1 et 2.2. Nous avons veillé, dans la mesure du possible, à réunir un panel de participants équilibré entre les différentes classes de spécialités et années d'expérience.

A l'issue du test, les contourages manuels ont été sauvegardés et le volume tumoral, pour chaque examen IRM, a été calculé sous OsiriX en utilisant la méthode de reconstruction des triangulations de Delaunay.

2.1.3 Métriques objectives

Les données retenues pour l'étude comportent 12 volumes tumoraux pour chacun des 13 participants : $(x_{i,j})_{i=1\dots 13,j=1\dots 12}$. Le but de l'analyse statistique est d'étudier la variabilité introduite par le facteur praticien sur la variable volume tumoral afin d'examiner l'influence du praticien sur les volumes tumoraux obtenus. Cette étude vise, également, à analyser la relation entre la spécialité médicale du participant ainsi que ses années d'expérience et les volumes tumoraux. Des tests statistiques classiques ainsi que des métriques couramment utilisées ont été choisis.

Pour l'étude de la variabilité introduite par le praticien, une analyse de la variance à un facteur (ANOVA) [72] a été appliquée aux volumes tumoraux. Nous avons vérifié les hypothèses pour l'ANOVA. Les volumes tumoraux des 13 participants forment des échantillons indépendants, qui suivent une loi normale et remplissent la condition d'homoscédasticité : $\mathcal{N}(\mu_i, \sigma)_{i=1..13}$. L'hypothèse de normalité a été vérifiée avec un test de Shapiro-Wilk [73] et l'hypothèse d'homoscédasticité, avec un test de Breusch-Pagan [74].

Une fois ces hypothèses validées, le test de l'ANOVA est posé comme suit :

$$\begin{cases} (H_0) & \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_{13} = \mu \\ (H_1) & \exists(i, j); \mu_i \neq \mu_j \end{cases} \quad (2.1)$$

Le rapport de corrélation est le ratio de la variance inter-volumes SCE_{inter} avec la variance intra-volumes SCE_{intra} :

$$\eta^2 = \frac{SCE_{inter}}{SCE_{intra}} = \frac{\sum_{i=1}^{13} 12 (\bar{x}_i - \bar{x})^2}{\sum_{i=1}^{13} \sum_{j=1}^{12} (x_{ij} - \bar{x}_i)^2} \quad (2.2)$$

avec $\bar{x}_i$ la moyenne des volumes par participant pour l'ensemble des examens et $\bar{x}$ la moyenne des volumes pour tous les participants.

La statistique de test F est la suivante :

$$F = \frac{\eta^2(N - 13)}{(13 - 1)} = \frac{\eta^2(N - 13)}{12} \sim \mathcal{F}_{N-13;13-1} \quad (2.3)$$

avec $N = 13 \times 12$ (loi de Fischer-Snedecor).

La valeur observée F_{obs} de F est calculée et le quartile F_{seuil} d'ordre $1 - \alpha$ est déterminé. Si $F_{obs} > F_{seuil}$, l'hypothèse (H_0) est rejetée avec un seuil de signification α . Cela veut dire que le facteur praticien a, en moyenne, un impact significatif sur les valeurs de la variable volume tumoral.

Afin de quantifier statistiquement la variabilité introduite par les années d'expérience et la spécialité médicale sur les volumes tumoraux, un volume standard, $y_{i,j}$, a été calculé comme suit :

$$y_{i,j} = \left(\frac{x_{i,j} - \bar{x}_j}{\sigma_j} \right) \quad (2.4)$$

où $\bar{x}_j$ est le volume moyen, et σ_j est l'écart-type d'un volume. En centrant $x_{i,j}$ autour de la valeur moyenne des volumes pour un ensemble de données et en divisant par son écart-type, nous tenons compte de la difficulté de segmentation. L'écart-type, σ_{y_i} , de $y_{i,j}$, a ensuite été calculé et un test exact de Fisher [75] a été appliqué sur σ_{y_i} pour les deux études de variabilité introduite par les années d'expérience et la spécialité médicale sur les volumes tumoraux.

Afin d'évaluer la variabilité inter-observateurs, le coefficient de variation (COV) [76][77] en volume a été utilisé. Ce coefficient mesure la variation en volume des objets segmentés, et est défini comme suit :

$$COV_j = \frac{\sigma_j}{\bar{x}_j}$$

Nous utilisons une autre métrique pour évaluer la variabilité inter-participants. Il s'agit de l'indice d'accord (AI) [78]. Cette métrique donne l'accord inter-participants, par paires de participants, pour chaque volume $j = 1, \dots, 12$:

$$AI_{(i,i'),j} = 1 - \frac{2|x_{i,j} - x_{i',j}|}{x_{i,j} + x_{i',j}}$$

pour toutes les paires de participants $(i, i'); i \neq i'; i, i' \in \{1, \dots, 13\}$.

Enfin, afin d'estimer la variabilité inter-participants à l'échelle pixellique, la Variance Inter-opérateurs (IV) [78] a été appliquée. Cette métrique a été calculée sur chacune des coupes communément segmentées de chaque examen IRM. Elle permet de quantifier, pour chaque paire de participants, le chevauchement entre les pixels de deux ROIs segmentées et est définie comme suit :

$$IV = 1 - \frac{A_{M_i} \cap A_{M_{i'}}}{A_{M_i} \cup A_{M_{i'}}} \quad (2.5)$$

A_{M_i} est l'aire segmentée par le participant i et $A_{M_{i'}}$ est l'aire segmentée par le participant i' . Les valeurs de IV sont comprises entre 0 (accord parfait entre les valeurs des pixels) et 1 (aucun accord entre les valeurs des pixels).

2.1.4 Résultats

Les volumes des différents participants ont, tout d'abord, été tracés avec la moyenne des volumes qui est la vérité terrain sélectionnée. Sur la Figure 2.4, nous observons de faibles variations de volume, même pour les examens IRM en CUBE FLAIR, qui sont censés être plus difficiles à segmenter que des examens FLAIR usuels, et l'ensemble des courbes se confond bien avec la courbe de la vérité terrain.

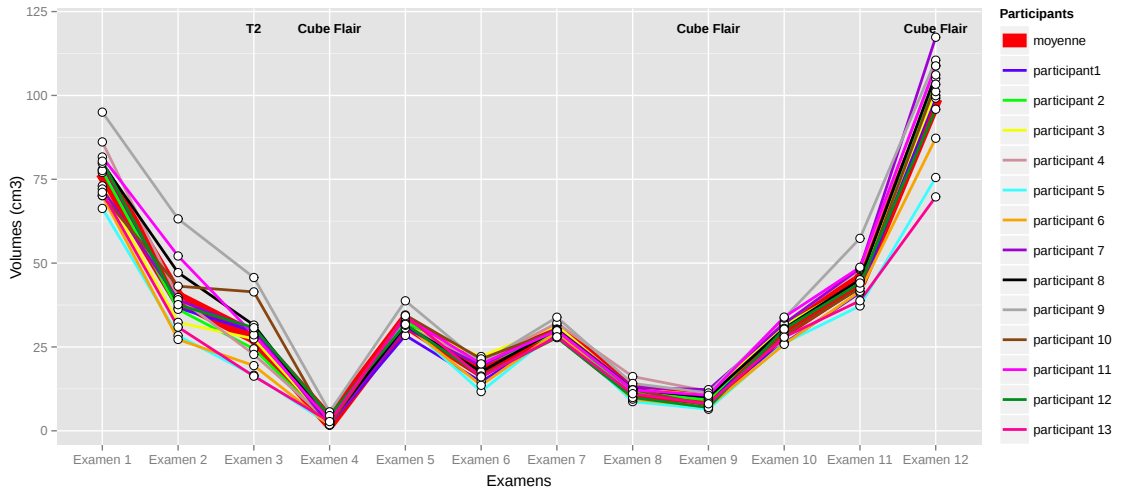


FIGURE 2.4 – Variation du volume tumoral pour tous les participants et de la moyenne des volumes en fonction des examens IRM.

Ce premier résultat est confirmé visuellement par les boîtes à moustaches de la Figure 2.5 : nous observons que la dispersion autour de la moyenne (losange) et de la médiane des volumes

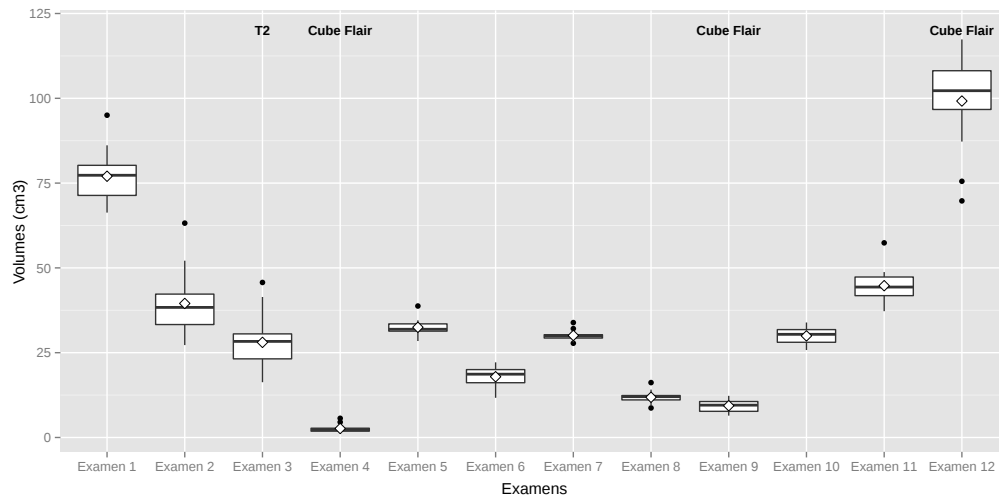


FIGURE 2.5 – Boîtes à moustache des volumes tumoraux pour tous les examens.

Païres de spécialités	Neurologie-Radiologie	Radiologie-Radiothérapie	Neurologie-Radiothérapie
p-value	0,5361	0,5361	0,0995

Tableau 2.3 – Les p-values obtenues avec le test de Kolmogorov-Smirnov pour comparer les différentes classes de spécialités.

tumoraux par examen est faible. Cela suggère que les praticiens ont tendance à segmenter les gliomes diffus de bas grade du test de manière similaire.

Afin de confirmer ce résultat visuel, une ANOVA a été réalisée sur l'ensemble des données. Pour un seuil de signification de 5%, $F_{seuil} = 1,82 > F_{obs} = 0,257$. Nous avons, ainsi, pu conclure, pour un seuil de signification de 5% que le facteur praticien n'avait pas d'influence significative sur les valeurs moyennes de la variable volume tumoral.

En ce qui concerne la variabilité introduite par la spécialité médicale sur la variable volume tumoral, nous avons appliqué le test exact de Fisher avec un seuil de signification de 5%. Avec une p-value égale à 0,604, ce test n'a pas prouvé la présence d'impact significatif du facteur spécialité médicale sur l'estimation de la valeur du volume tumoral. Le tableau 2.4 confirme cette assertion pour la spécialité médicale avec des moyennes de AI, de COV et de IV qui sont très proches entre les différentes classes de spécialités.

En outre, nous avons appliqué le test de Kolmogorov-Smirnov [79] pour comparer deux à deux les distributions de COV des différentes classes de spécialités. Plus la p-value obtenue est petite, moins les distributions sont similaires. Comme nous pouvons le constater dans le tableau 2.3, les p-values entre les différentes classes sont toutes supérieures à un seuil de signification que nous avons fixé à 5%, confirmant ainsi les résultats précédents.

A noter que les volumes tumoraux varient de $1,67 \text{ cm}^3$ à $117,35 \text{ cm}^3$ pour les différents examens. On a, donc, une grande variabilité de la taille du volume. Le COV est évidemment plus sensible aux faibles volumes.

Quant à la variabilité produite par les années d'expérience sur la variable volume tumoral, l'application du test exact de Fisher donne une p-value de 0,8961, échouant ainsi à prouver que les années d'expérience ont une influence significative sur le volume segmenté. Ce résultat est, de plus, confirmé par les résultats du tableau 2.5. Comme pour la spécialité médicale, les moyennes des AI, des COV et des IV sont très proches entre les deux classes d'années d'expérience. De plus,

Spécialité médicale	Neurologie	Radiologie	Radiothérapie
COV (Moyenne $\pm$ ET)	17.99 $\pm$ 12.44	16.56 $\pm$ 10.11	14.48 $\pm$ 12.32
AI (Moyenne $\pm$ ET)	0.74 $\pm$ 0.28	0.73 $\pm$ 0.27	0.74 $\pm$ 0.27
IV (Moyenne $\pm$ ET)	0.27 $\pm$ 0.07	0.3 $\pm$ 0.08	0.29 $\pm$ 0.09

Tableau 2.4 – COV, AI et IV par spécialité médicale.

Années d'expérience	]0 ; 10]	]10 ; + ∞ [
COV (Moyenne $\pm$ ET)	16.58 $\pm$ 11.09	14.86 $\pm$ 11.88
AI (Moyenne $\pm$ ET)	0.75 $\pm$ 0.28	0.73 $\pm$ 0.27
IV (Moyenne $\pm$ ET)	0.25 $\pm$ 0.05	0.3 $\pm$ 0.09

Tableau 2.5 – COV, AI et IV par années d'expérience.

nous avons appliqué le test de Kolmogorov-Smirnov pour comparer les distributions de COV des deux classes d'années d'expérience. La p-value obtenue est égale à 0,5361, dépassant le seuil de signification fixé à 5%, ce qui confirme nos précédents résultats.

Finalement, cette étude nous permet de montrer que, en moyenne, ni le praticien médical, ni la spécialité, ni le nombre d'années d'expérience n'a d'impact significatif sur le volume tumoral. Ce dernier résultat est plutôt surprenant : en effet, on s'attendrait à ce que l'expérience soit un facteur discriminant. Une autre observation surprenante est que les plus grandes différences en volume ont été remarquées sur les trois premiers examens, qui ne sont pas particulièrement difficiles à contourner. La répartition autour de la médiane de leurs boîtes à moustache (voir Figure 2.5) est grande par rapport, par exemple, aux examens 4 et 11, qui sont des examens en séquence CUBE FLAIR et qui sont considérés comme étant plus compliqués à segmenter. Cela pourrait s'expliquer par la nouveauté de l'outil de segmentation utilisé, OsiriX, pour certains participants qui, sur les premiers examens, n'avaient pas encore maîtrisé cet outil. Parmi les examens en CUBE FLAIR, l'examen 14 semble avoir été plus difficile à contourner que les examens 4 et 11. Ceci pourrait s'expliquer par l'effet de la fatigue à la fin du test. Mais cela ne semble pas affecter le résultat global de l'étude. Sur la base de plusieurs critères couramment utilisés dans la littérature, tels que le coefficient de variation, l'indice d'accord et la variance inter-opérateurs, l'analyse statistique réalisée pour cette étude a démontré **l'absence d'impact significatif, à la fois de la spécialité médicale et des années d'expérience, sur le volume tumoral segmenté**, et ce, quelle que soit la difficulté du jeu de données (CUBE vs IRM classique). Ce résultat encourageant favorise la collaboration interdisciplinaire entre les cliniciens, en particulier pour les consultations alternées qui sont très fréquentes entre neurochirurgiens et neuro-oncologues. Et même si ce résultat doit être confirmé par des études plus larges, il ouvre la porte à des perspectives intéressantes dans le contexte difficile de la prise en charge des gliomes diffus de bas grade. Comme conséquence directe des résultats de nos travaux, le processus de segmentation manuelle pourrait être accéléré, car de nombreux cliniciens seraient en mesure de contourner les IRM de différents patients, même ceux qu'ils ne suivent pas. Le suivi de l'évolution de la tumeur serait amélioré puisque moins de temps serait consacré par les praticiens à la segmentation manuelle et plus de temps pourrait être dédié aux décisions cliniques concernant le traitement approprié à prescrire à différents stades de la maladie.

2.2 Comparaison avec la méthode des trois diamètres

Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre 1, le volume tumoral de suivi des gliomes diffus de bas grade peut être acquis avec la méthode des trois diamètres. Cette méthode présente l'avantage d'être rapide en comparaison de la solution logicielle que d'aucuns jugent chronophage. Toutefois, **son usage s'avère compliqué à la suite d'un traitement par chirurgie ou par radiothérapie car il devient difficile de définir les diamètres à sélectionner comme nous l'avons montré précédemment (inclusion du résidu post-traitement ou non, contours tumoraux mal délimités après le traitement)**. Elle s'avère, également, inappropriée dans le cas des gliomes diffus de bas grade complexes et très infiltrants. De plus, de par sa nature, cette méthode propose **une approximation ellipsoïdale du volume tumoral**, qui est moins précise que la solution logicielle. En effet, la méthode consiste à tracer les deux plus grands diamètres dans le plan axial d'un examen IRM à une date donnée et de compléter par le plus grand diamètre dans le plan sagittal ou coronal d'un examen IRM réalisé à la même date que la séquence axiale.

En dépit de ces limitations, l'usage de la méthode des 3 diamètres demeure assez répandu en pratique clinique. Par conséquent, il était important que nous nous étudions cette méthode d'estimation du volume. A notre connaissance, il n'y a pas eu d'étude formelle comparant les résultats obtenus par la méthode des trois diamètres à ceux de la méthode par reconstruction logicielle du volume. Nous avons, à ce propos, mis en place un test dans le Living Lab PROMETEE en reprenant les 12 examens IRM décrits dans le paragraphe précédent. Nous avons, en plus de la séquence axiale en FLAIR ou T2, ajouté une autre séquence en T2, soit dans le plan sagittal soit dans le plan coronal. Nous avons fait appel à un participant du test décrit précédemment dont les résultats se rapprochent de ceux de la moyenne des volumes tumoraux segmentés par tous les participants. Pour l'application de la méthode des trois diamètres, nous avons également eu recours au logiciel OsiriX. L'instruction donnée au participant consistait à tracer, pour chacun des 12 examens du test, les 3 plus grands diamètres. Comme pour le test précédent, nous n'avons pas précisé le fenêtrage radiologique.

La Figure 2.6 présente l'exemple d'un ensemble de données d'IRM dans l'étude. Elle montre les trois plus grands diamètres tels que définis dans le plan axial (à gauche) et dans le plan sagittal (à droite) respectivement.

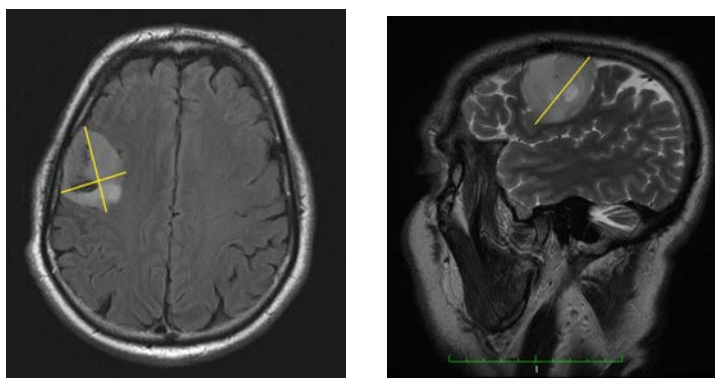


FIGURE 2.6 – Exemple des deux plus grands diamètres sur une coupe axiale d'une IRM en pondération FLAIR (à gauche) et du troisième plus grand diamètre sur une coupe sagittale d'une IRM en pondération T2 (à droite) dans l'étude avec la méthode des trois diamètres.

Une fois que le participant avait fini de tracer les 3 diamètres pour tous les examens, nous

Numéro d'examen	1	2	3	4	5	6
Volume 3 diamètres	69,31	34,03	20,94	2,60	41,24	14,34
Volume par segmentation manuelle du participant	77,59	36,22	24,42	2,15	32,62	19,58
Moyenne volume par segmentation manuelle	77,02	39,51	28,04	2,64	32,48	17,91

Numéro d'examen	7	8	9	10	11	12
Volume 3 diamètres	33,13	12,43	8,95	32,22	45,39	111,43
Volume par segmentation manuelle du participant	29,23	11,48	9,18	31,40	44,35	105,08
Moyenne volume par segmentation manuelle	30,07	11,85	9,36	29,95	44,74	99,19

Tableau 2.6 – Les volumes obtenus avec la méthode des trois diamètres et la méthode de reconstruction du volume à partir des segmentations manuelles.

avons enregistré les ROIs puis nous avons calculé le volume tumoral V en suivant la formule :

$$V = D1 \times D2 \times D3/2$$

où $D1, D2, D3$ sont les trois plus grands diamètres dans les trois plans de l'espace.

Le tableau 2.6 présente les valeurs des volumes obtenus par la méthode des trois diamètres ainsi que la moyenne des volumes (vérité terrain) et les volumes de notre participant au test décrit dans le paragraphe précédent tels qu'acquis par reconstruction logicielle à partir des segmentations manuelles sous logiciel. Nous pouvons voir, d'ores et déjà, que les valeurs sont relativement proches.

Nous avons commencé par tracer les courbes de variation du volume tumoral en fonction des examens IRM pour les deux méthodes d'estimation du volume. Pour la méthode de reconstruction du volume à partir des segmentations manuelles, nous avons intégré, en vert, dans la Figure 2.7, les résultats de notre participant à l'étude précédemment décrite dans le paragraphe 2.1, et en bleu, la moyenne des volumes obtenus par tous les participants. Nous pouvons ainsi voir que les résultats du participant à cette étude sont bien proches de ceux de la moyenne de tous les participants. En outre, la Figure 2.7 nous montre que les valeurs des volumes avec la méthode des trois diamètres (en rouge) et avec la méthode de reconstruction du volume à partir des segmentations manuelles sont relativement proches, surtout pour les examens de 8 à 11. Par ailleurs, les résultats pour les séquences en CUBE FLAIR ne semblent pas être affectés par le choix de la méthode d'estimation du volume. En effet, deux examens sur les trois examens en CUBE FLAIR présentent des résultats très proches avec les deux méthodes.

Afin d'évaluer de manière objective les résultats, nous avons appliqué le test signé des rangs de Wilcoxon [80] sur l'ensemble des volumes obtenus par les deux méthodes d'estimation de volumes avec un seuil de signification de 5%. Avec une p-value égale à 0,9097, ce test ne rejette pas l'hypothèse nulle, considérant que les distributions de volumes obtenus par les deux méthodes sont identiques.

Il est à noter que les examens IRM du présent test sont relativement simples, avec des contours de tumeurs faciles à délimiter pour des gliomes diffus de bas grade. Il faudra étoffer cette première étude des méthodes d'estimation de volumes avec plus de participants et puis, surtout, avec des examens plus complexes (IRM en post-chirurgie ou en post-radiothérapie, tumeurs plus infiltrantes et plus difficiles à délimiter).

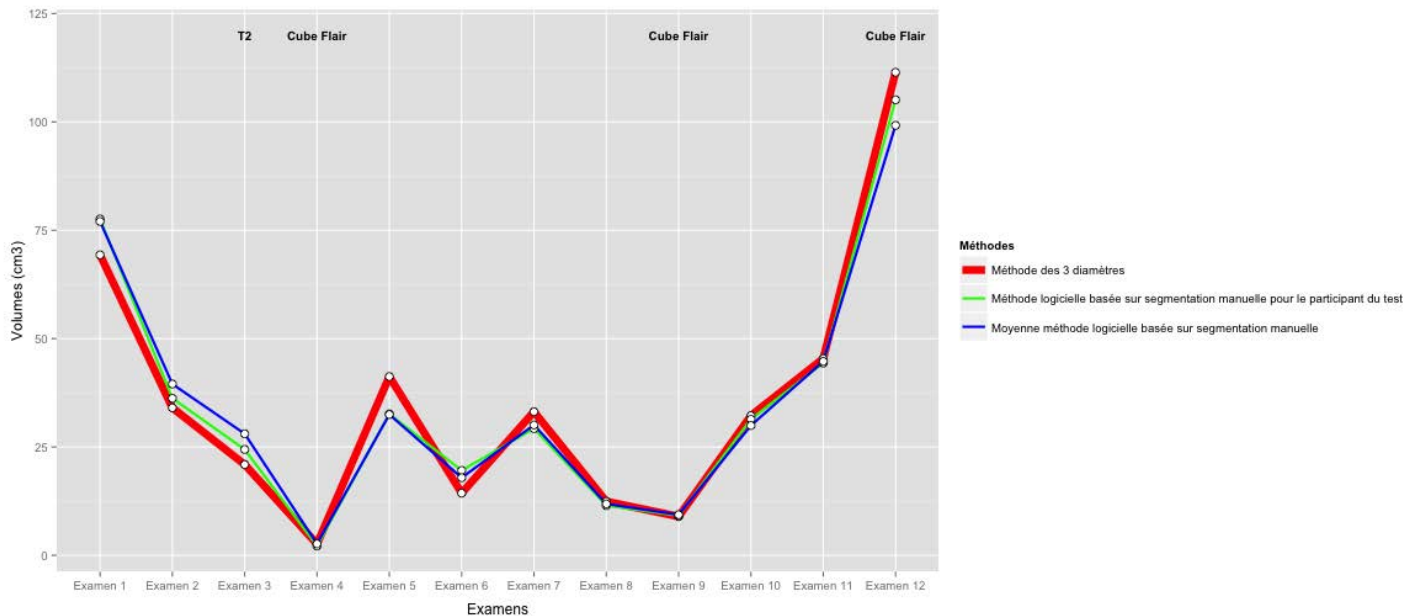


FIGURE 2.7 – Variation du volume tumoral avec la méthode des 3 diamètres et avec la méthode logicielle en fonction des examens IRM.

2.3 Premiers travaux sur la segmentation automatique des gliomes diffus de bas grade

2.3.1 Enjeux de la segmentation automatique des gliomes diffus de bas grade

La segmentation manuelle des gliomes diffus de bas grade s'avère chronophage, dans le cas de la méthode par reconstruction logicielle du volume, et assez approximative pour les cas difficiles, dans le cas de la méthode des trois diamètres. Les algorithmes de segmentation automatique ou semi-automatique apparaissent, dès lors, comme porteurs d'une solution pratique en termes de rapidité d'exécution et d'une potentielle amélioration de la précision de la définition des contours tumoraux. La communauté d'imagerie médicale a pris la mesure de l'importance des algorithmes de segmentation et organise, depuis 2007, les challenges MICCAI (International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention)[81]. Ces derniers sont dédiés à la segmentation et au recalage d'images médicales de différentes modalités d'imagerie pour divers organes [82]. Parmi ces challenges, on retrouve un challenge appelé BRATS (BRAIN Tumor image Segmentation) [83] qui se focalise sur les tumeurs cérébrales et qui a permis à différentes équipes de recherche d'évaluer les performances de leurs algorithmes [84][85].

Il existe une multitude de solutions proposées pour la segmentation des tumeurs cérébrales, parmi lesquelles nous pouvons citer les SVM (Support Vector Machine) [86] [87][88][89][84], la méthode des surfaces de niveau, communément appelée méthode des Level Set [90] [91] [78], la méthode des k plus proches voisins [77] [92], l'algorithme des c-moyens flous (fuzzy c-means) [93] [94] et le modèle de contour actif, également appelé snake [95] [96].

Si ces différents algorithmes de segmentation semi-automatique peuvent être d'un grand intérêt, ils n'ont, malheureusement, pas encore prouvé leur efficacité pour les gliomes diffus de bas grade en raison de la spécificité de ce type de tumeurs. En effet, les gliomes diffus de bas grade sont des tumeurs hautement infiltrantes, souvent difficiles à délimiter, même pour certains experts. A

cela s'ajoutent certaines anomalies de signal en post-traitement qui augmentent la difficulté de détection de ces tumeurs par des algorithmes de segmentation semi-automatiques. Pour toutes ces raisons, la méthode manuelle demeure, pour le moment, la solution la plus fiable en pratique clinique et la vérité terrain à laquelle se confrontent tous les algorithmes de segmentation semi-automatique.

Nous n'en demeurons pas moins convaincus que ces algorithmes sont l'avenir de la médecine et c'est dans cette optique que nous avons décidé de confronter certains de ces algorithmes aux résultats des segmentations manuelles par reconstruction logicielle du volume que nous avons décrits précédemment. Les cas de gliomes diffus de bas grade proposés sont relativement simples et devaient nous permettre d'avoir une idée globale sur la différence de performances entre une méthode automatisée et une méthode manuelle.

2.3.2 Premiers résultats de segmentation automatique des gliomes diffus de bas grade

Cas d'un algorithme de segmentation semi-automatique à base de la méthode des contours actifs

Dans le cadre d'un projet d'initiation à la recherche avec des étudiants de TELECOM Nancy ², nous avons étudié un logiciel de segmentation semi-automatique appelé ITK SNAP [97] [98]. Il s'agit d'un outil logiciel qui est exclusivement dédié à la segmentation de volumes dans le domaine médical et qui a été développé sur la base du projet du traitement d'images open-source ITK (Insight segmentation and registration ToolKit). Il présente l'avantage d'être gratuit, open-source et multi-plataforme. La solution de segmentation semi-automatique proposée par ITK SNAP est basée sur les méthodes des contours actifs [98] de Caselles *et al.* [99] et de Zhu *et al.* [100]. Les méthodes de contours actifs reposent sur l'application de forces internes et externes à un contour déformable (snake) afin de se rapprocher de la forme de l'objet souhaitée. Les forces internes sont liées à la géométrie de l'objet à segmenter et imposent des contraintes de régularité sur la forme du contour externe tandis que les forces externes intègrent des informations de l'image segmentée [97].

En amont de la segmentation semi-automatique, une phase de pré-traitement est nécessaire afin de rehausser les éléments de l'image qui nous intéressent. Pour cela, nous appliquons une LUT (LookUp Table) [101] qui est un mécanisme transformant les niveaux de gris d'entrée d'une image en une gamme de niveaux de gris de sortie différente. ITK SNAP offre la possibilité de choisir entre une LUT automatique et une LUT personnalisée que l'utilisateur aura lui-même définie comme celle de la Figure 2.8.

Dans le cadre du projet d'initiation à la recherche, les deux choix ont été étudiés et cela nous a permis d'arriver à la conclusion qu'il valait mieux privilégier une LUT personnalisée qui donnait de meilleurs résultats de segmentation.

Nous continuons ensuite avec la phase de segmentation semi-automatique pour laquelle nous commençons par sélectionner manuellement la région d'intérêt ROI avec un cadre contenant l'objet à extraire (dans notre cas le gliome diffus de bas grade) tel qu'illustré par la Figure 2.9.

Une fois la ROI placée, nous pouvons visualiser un aperçu de la segmentation sur la "Speed Image". Cette dernière est une image en nuances de blanc (objet segmenté) et de bleu (reste de l'image qui ne sera pas conservé). A partir de là, nous pouvons modifier le résultat obtenu par un simple seuillage comme dans l'exemple de la Figure 2.10.

Par la suite, l'utilisateur initialise la segmentation en plaçant un ou plusieurs germes (seeds)

2. Youri KOROSTELEV et Haroun ZIDANE.

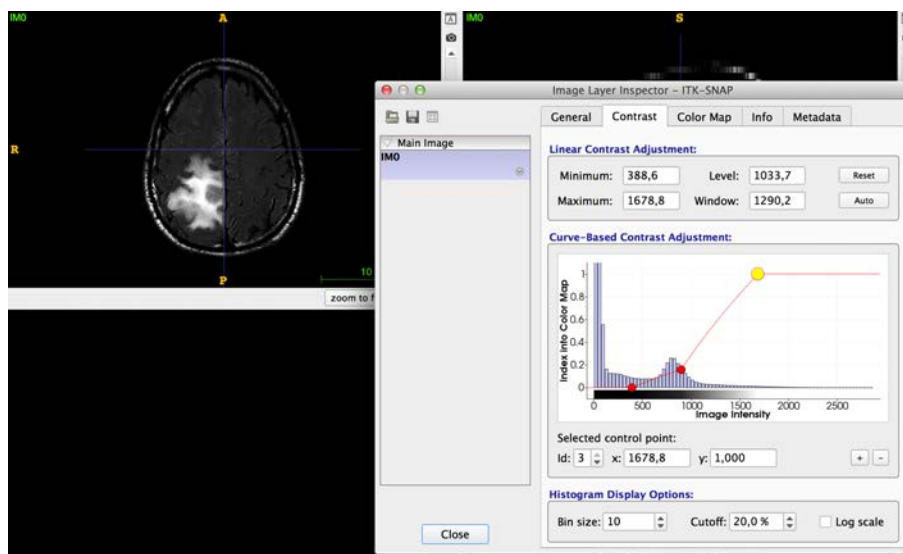


FIGURE 2.8 – Exemple d’une LUT appliquée à une IRM en pondération FLAIR du test.

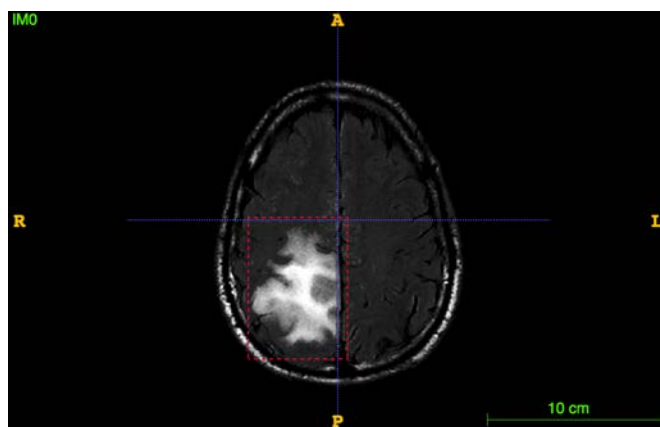


FIGURE 2.9 – Exemple d’une ROI définie sur une IRM en pondération FLAIR du test.

sphériques à l’intérieur de la zone d’intérêt comme dans la Figure 2.11. Dans notre cas, nous avons placé plusieurs germes, à chaque fois, dans la ROI afin de sélectionner au mieux la zone à extraire. Nous avons pu modifier l’extension du germe en paramétrant les forces appliquées. Le coefficient lié à la force interne, appelé "Smoothing force" sous ITK SNAP, permet de limiter les infiltrations et de garder une forme lisse. Le coefficient lié à la force externe, appelé "Region competition force" sous ITK SNAP, permet au germe de croître en fonction des voisins qui l’entourent. Nous avons sélectionné, à chaque fois, pour chaque examen, différentes valeurs de ces paramètres afin d’en étudier l’impact sur le volume tumoral obtenu. Les valeurs du "Region competition force" et du "Smoothing force" sont, par défaut, réglées, à 1 et 0,2 respectivement.

Après avoir spécifié les poids des différents termes d’évolution du contour actif, l’algorithme est lancé et les germes pré-définis croissent pour englober les éléments voisins ayant les mêmes caractéristiques et pour occuper la structure d’intérêt [97]. La Figure 2.12 montre un exemple de gliome diffus de bas grade segmenté sous ITK SNAP et qui apparaît en rouge sur l’image. Nous avons eu recours à ITK SNAP afin de segmenter de façon semi-automatique les 12 examens

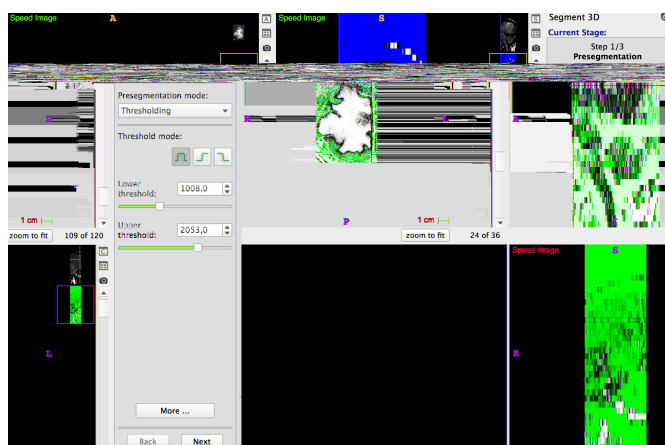


FIGURE 2.10 – Exemple de seuillage d’une Speed Image d’une IRM en pondération FLAIR du test.

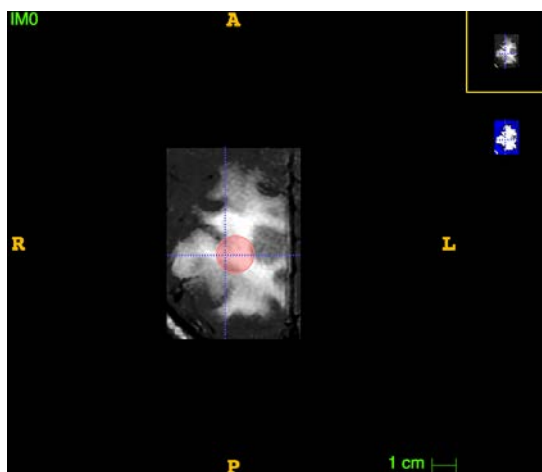


FIGURE 2.11 – Exemple d’une initialisation avec un germe sur une IRM en pondération FLAIR du test.

du test de reproductibilité de la segmentation manuelle. La première remarque qui s’impose est la rapidité d’exécution de la segmentation, avec une durée moyenne de 5 à 10 minutes par examen, en incluant toutes les étapes de pré-traitement et d’intervention de l’utilisateur. Ce résultat vaut également pour les séquences en CUBE qui peuvent être fastidieuses à segmenter et qui avaient une même durée de traitement que les séquences IRM classiques.

Les valeurs min-max de la LUT ainsi que celles de la ”Speed Image” employées sont consignées dans le tableau 2.7.

Pour chaque examen, nous avons fait varier les valeurs des coefficients de force interne ”S-smoothing Force” (SF) et de force externe ”Region Competition Force” (RCF) afin d’étudier leur impact sur le volume tumoral segmenté. Nous avons à chaque fois lancé la segmentation et calculé le volume tumoral. Considérons le couple (SF, RCF) dont la variation de valeurs est consignée dans le tableau 2.8 avec les différentes valeurs de volumes obtenus ainsi que la vérité terrain considérée ici (moyenne des volumes de tous les participants avec la méthode de segmentation manuelle).

Nous avons également tracé les courbes de variation des volumes tumoraux en fonction des

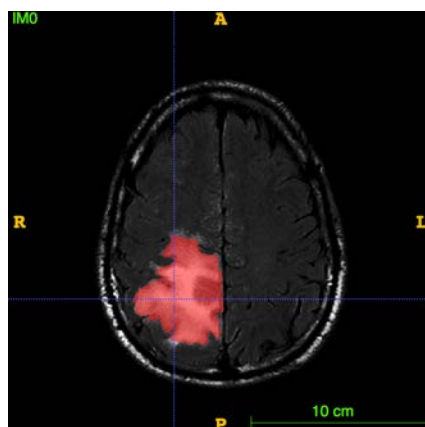


FIGURE 2.12 – Exemple d'une segmentation semi-automatique sur une IRM en pondération FLAIR du test avec ITK SNAP.

Numéro d'examen	1	2	3	4
Min-max de la LUT	388.6-1678.8	1065-1551	422-4014	564.7-1254
Seuils niveaux de gris "Speed Image"	1008-2053	1138-2560	1839-4128	792-1797

Numéro d'examen	5	6	7	8
Min-max de la LUT	400-3127	436.9-2072	783-3946	288.3-1246.7
Seuils niveaux de gris "Speed Image"	1078-2361	292-740	1092-2159	422-878

Numéro d'examen	9	10	11	12
Min-max de la LUT	410.6-1920	0-4387	34.1-1354.5	360-1012.7
Seuils niveaux de gris "Speed Image"	755-1661	1249.7-2499.3	505-951	560-1974

Tableau 2.7 – Les valeurs min-max de la LUT et de la "Speed Image".

coefficients de force interne et externe pour tous les examens du test sous ITK SNAP ainsi que la courbe de la vérité terrain (en rouge) (Figure 2.13).

Nous pouvons, assez rapidement, constater, aussi bien en lisant directement les valeurs dans le tableau 2.8 qu'en observant la Figure 2.13, que la plus grande différence entre la vérité terrain et la segmentation sous ITK SNAP est obtenue avec le couple $(SF, RCF)=(0.2,0)$. L'annulation du coefficient de force externe a donné des valeurs de volume proches de zéro. Etant donné que la force externe est celle qui rapproche le snake de la forme souhaitée, un coefficient nul associé à cette force tend vers une annulation du volume segmenté.

De plus, la combinaison de couple $(SF, RCF)=(0,1)$ présente une tendance constante à sur-segmenter par rapport à la vérité terrain. L'annulation du coefficient de force interne, qui rapproche le snake de la géométrie de l'objet à segmenter, et l'attribution de la valeur maximale au coefficient de force externe, explique ce résultat.

Si l'on excepte les examens 3, 6 et 7, les différences entre la vérité terrain et les volumes acquis avec le reste des combinaisons du couple (SF, RCF) sont assez faibles.

Dans le cas de l'examen 3, il s'agit d'une séquence en T2 où il s'avère difficile de distinguer les niveaux de gris de la tumeur de ceux des tissus environnants. Il serait pertinent d'élaborer un test intégrant plus d'IRM en pondération T2 afin d'étudier les conditions optimales de segmentation semi-automatique de ces séquences. Au regard des résultats actuels, nous préconisons l'usage des

Numéro d'examen	1	2	3	4	5	6
Volumes (SF, RCF)=(0.2,0)	0,0013	0,002623	0,007	0,002	0	0,0133
Volumes (SF, RCF)=(0.2,0.5)	70,32	46,29	65,28	2,753	38,45	65,53
Volumes (SF, RCF)=(0.2,1)	71,95	46,14	70,06	3,431	38,07	66,53
Volumes (SF, RCF)=(0,1)	74,34	70,15	61,65	3,533	38,96	65,51
Volumes (SF, RCF)=(1,1)	62,69	40,35	52,08	2,345	31,35	56,5
Volumes vérité terrain	77,02	39,51	28,04	2,64	32,48	17,91

Numéro d'examen	7	8	9	10	11	12
Volumes (SF, RCF)=(0.2,0)	1,105	0,006	0,0006673	0,013	0,013	0,00143
Volumes (SF, RCF)=(0.2,0.5)	57,46	10,28	10,54	33,15	43,87	105,3
Volumes (SF, RCF)=(0.2,1)	57	10,87	10,95	33,89	44,32	104,6
Volumes (SF, RCF)=(0,1)	58	12,79	11,12	43,27	46,53	113,1
Volumes (SF, RCF)=(1,1)	50,98	6,22	9,95	28,5	41,08	104,8
Volumes vérité terrain	30,07	11,85	9,36	29,95	44,74	99,19

Tableau 2.8 – Les volumes obtenus en variant les valeurs du couple (SF,RCF) sous ITK SNAP ainsi que les volumes de la vérité terrain.

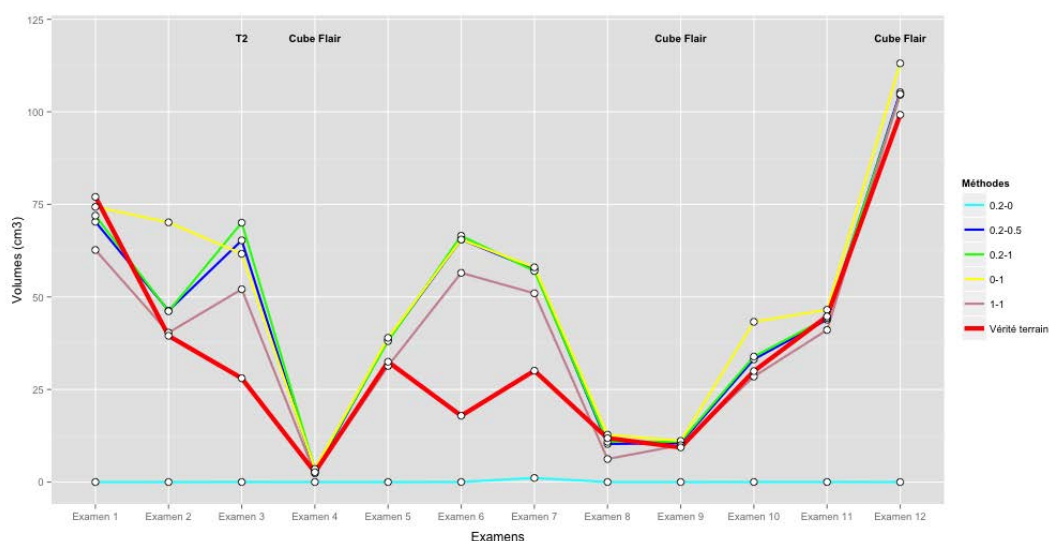


FIGURE 2.13 – Courbes de variation des volumes en fonction des coefficients de force interne et externe pour tous les examens du test sous ITK SNAP et courbe de la vérité terrain.

séquences en FLAIR pour la méthode de segmentation semi-automatique actuellement décrite. Concernant les examens 6 et 7, il s'agit d'examens IRM classiques en pondération FLAIR. Les différences importantes pourraient s'expliquer par la tendance de la méthode utilisée à sur-segmenter les tumeurs par rapport à la vérité terrain, alliée à un aspect non uniforme sur certaines coupes IRM des gliomes concernés comme nous pouvons le voir sur la Figure 2.14.

Par ailleurs, les séquences en CUBE FLAIR affichent des résultats similaires à ceux des IRM FLAIR classiques. Il s'agit d'un résultat encourageant qui incite à utiliser ITK SNAP dans le cas de ce type de séquences dont la segmentation manuelle peut être fastidieuse.

Par ailleurs, afin d'étayer ces premiers résultats visuels, nous avons appliqué le test signé des

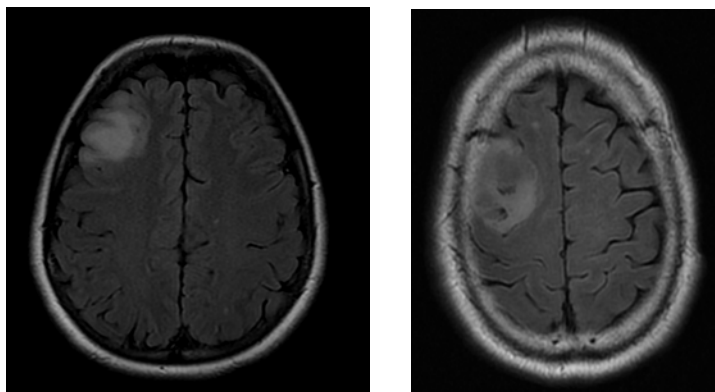


FIGURE 2.14 – Exemples de coupes des examens 8 (à gauche) et 9 (à droite) illustrant l’aspect non uniforme des gliomes diffus de bas grade sur ces examens.

Couple (SF, RCF)	(0.2,0)	(0.2,0.5)	(0.2,1)	(0,1)	(1,1)
p-value	0.0004883	0.05225	0.021	0.004883	0.6772

Tableau 2.9 – Les p-values obtenues avec le test signé des rangs de de Wilcoxon pour comparer les différentes valeurs des volumes obtenus en variant le couple (SF, RCF) avec la vérité terrain.

rangs de Wilcoxon pour comparer les valeurs des volumes obtenus en variant le couple (SF, RCF) avec la vérité terrain. L’ensemble des p-values en sortie du test signé des rangs de de Wilcoxon sont consignées dans le tableau 2.9.

Nous avons fixé le seuil de signification α à 5%. Dans le cas des combinaisons de couple (SF,RCF) égales à (0.2,0) et (0,1), les p-values sont inférieures à α . Pour ces deux cas, nous rejetons l’hypothèse nulle, considérant que les distributions de volumes obtenus par les deux méthodes sont identiques. Pour les autres combinaisons, nous acceptons l’hypothèse nulle et admettons que les distributions de volumes obtenus par les deux méthodes sont identiques. Ces résultats sont bien en accord avec nos observations visuelles.

Il est à noter que nous n’avons pas accès aux maillages avec ITK SNAP. De ce fait, nous n’avons pas pu appliquer des critères pixeliques pour évaluer les résultats.

Enfin, il faudrait mentionner que cette segmentation semi-automatique est assez supervisée et est basée sur une connaissance à priori de la localisation et de la forme approximative du gliome diffus de bas grade. Les cas étudiés étant relativement simples, il faudrait approfondir l’étude de ces résultats préliminaires avec des cas plus compliqués (grande infiltration tumorale, IRM post-chirurgie ou post-radiothérapie).

Cas d’un algorithme de segmentation automatique à base de la méthode des Level-set

Nous avons entamé en 2016 une collaboration avec le Laboratoire de recherche en imagerie et orthopédie (LIO)[102], qui est dirigé par le Pr. Jacques de Guise, et qui est affilié à l’École de Technologie Supérieure (ETS) [103] ainsi qu’aux Centres de recherche du Centre hospitalier de l’Université de Montréal (CHUM)[104], de l’Hôpital Sainte-Justine et de l’Hôpital Sacré-Cœur de Montréal. Dans le cadre de cette collaboration, nous avons eu l’occasion de tester l’algorithme de segmentation développé par Zhou *et al.* [105] sur les données du test de segmentation manuel des gliomes diffus de bas grade. Cet algorithme a été conçu pour la segmentation semi-automatique

des IRM de genoux et il était intéressant pour le LIO de confronter leur méthode à des données d'autres organes comme le cerveau. L'algorithme de Zhou *et al.* commence par une initialisation par contourage manuel sur des IRM en vue axiale, sagittale et coronale. Six contours au total sont générés, deux par vue, afin de créer un maillage 3D initial. Ensuite, ce maillage est partagé en coupes axiales, permettant d'obtenir un contour initial en 2D sur chaque coupe d'intérêt. Enfin, l'algorithme du level set est appliqué sur la base du contourage initial en 2D à chacune des coupes d'intérêt pour acquérir le résultat final de la segmentation [105].

L'algorithme de Zhou *et al.* a été appliqué aux 12 examens du test de segmentation manuelle précédemment décrit. Le temps de calcul de cet algorithme sur ces données était compris entre 15 secondes et 185 secondes. Une fois la segmentation réalisée par l'algorithme Zhou *et al.*, ses résultats ont été comparés à ceux de la vérité terrain du test de segmentation manuelle sous OsiriX, à savoir la moyenne des volumes des 13 experts du test. Les volumes obtenus avec cette méthode ainsi que la vérité terrain sont présentés dans le tableau 2.10.

Examens	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Zhou <i>et al.</i>	73.13	22.41	13.47	2.76	25.91	6.97	26.44	8.82	7.47	26.60	39.83	119.01
Vérité terrain	77.02	39.51	28.04	2.64	32.48	17.91	30.07	11.85	9.36	29.95	44.74	99.19

Tableau 2.10 – Les volumes obtenus avec l'algorithme de Zhou *et al.* ainsi que les volumes de la vérité terrain.

Nous avons également tracé les courbes de variation du volume tumoral en fonction des examens IRM pour l'algorithme de Zhou *et al.* (en vert) et pour la vérité terrain (en rouge) (Figure 2.15).

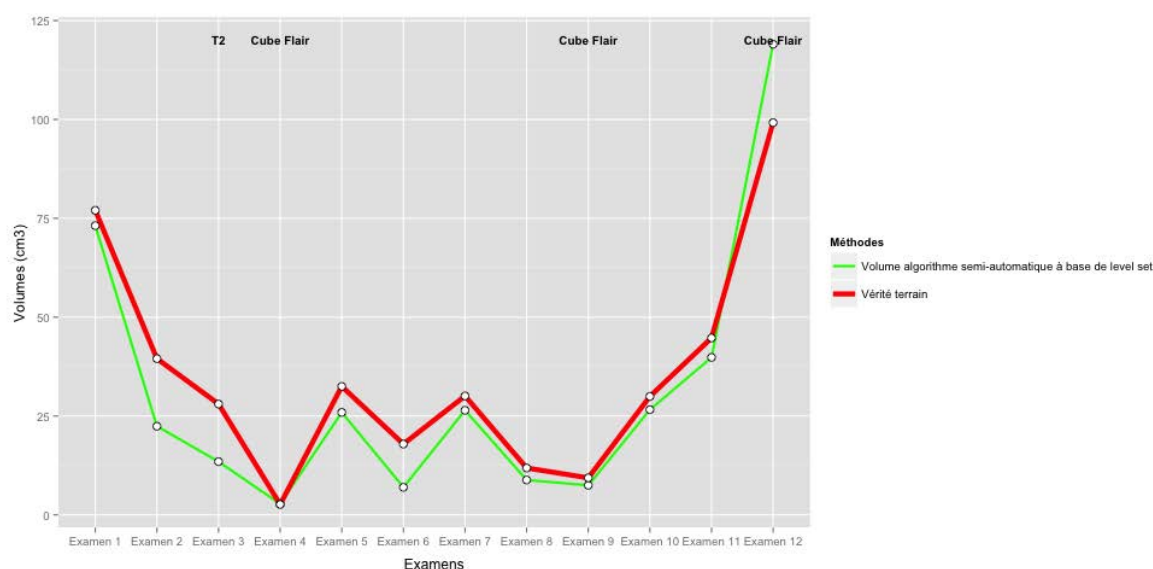


FIGURE 2.15 – Courbes de variation des volumes en fonction des examens IRM avec l'algorithme de Zhou *et al.* et pour la vérité terrain.

Nous pouvons voir, aussi bien au niveau du tableau 2.10 qu'en observant la Figure 2.15, que les volumes acquis par la méthode de segmentation semi-automatique de Zhou *et al.* sont globalement inférieurs à ceux de la vérité terrain. Ceci dénote une tendance de l'algorithme à

sous-segmenter les gliomes diffus de bas grade au niveau des IRM du test. Il s'agit d'un résultat qui est en accord avec une observation visuelle subjective où nous nous sommes aperçus que l'algorithme étudié avait tendance à sous-segmenter sur les bords de la tumeur au niveau de certaines coupes. La Figure 2.16 illustre un tel cas.

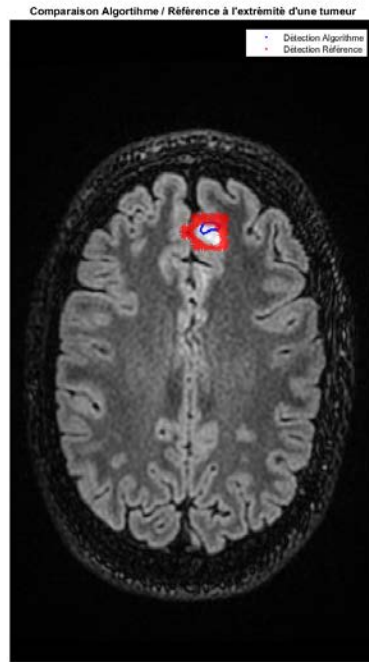


FIGURE 2.16 – Exemple d'une coupe sous-segmentée de l'examen 9.

Afin d'évaluer de manière objective ces résultats, nous avons appliqué le test signé des rangs de Wilcoxon sur l'ensemble des volumes obtenus par l'algorithme de Zhou *et al.* et pour la vérité terrain. Nous obtenons une p-value égale à 0,04248. Par conséquent, avec un seuil de signification classique fixé à 5%, nous rejetons l'hypothèse nulle. Les distributions de volumes obtenus par les deux méthodes ne sont, donc, pas identiques.

Enfin, il convient de mentionner que, si l'on excepte l'examen 12, le seul examen qui est sur-segmenté par la méthode semi-automatique Zhou *et al.*, les résultats de la segmentation par cette méthode pour les examens en CUBE FLAIR, 4 et 9, sont assez bons. Ceci encourage le recours à la segmentation semi-automatique pour ce type de séquences qui sont fastidieuses à contourner manuellement. Toutefois, pour ces examens comme pour les séquences IRM classiques, un contrôle par un expert s'impose pour vérifier la qualité du résultat de cet algorithme.

2.4 Conclusion

En conclusion, dans ce chapitre, nous avons commencé par étudier la reproductibilité de la segmentation manuelle avec une reconstruction logicielle du volume tumoral et puis avec la méthode des trois diamètres. Dans le cas de la segmentation manuelle avec une reconstruction

logicielle du volume tumoral, nous n'avons pas prouvé que les facteurs praticien, spécialité médicale et années d'expérience avaient un impact significatif sur le volume tumoral. Ce résultat est très important car il permettrait d'améliorer la prise en charge des patients atteints de gliomes diffus de bas grade dont les IRM pourraient désormais être contourées par plusieurs praticiens. Dans le cas de l'estimation du volume par la méthode des trois diamètres, nous avons découvert que les volumes tumoraux étaient assez proches de ceux obtenus par reconstruction logicielle à partir de segmentations manuelles, y compris pour les examens en CUBE FLAIR. Sachant que les IRM du test ne présentent pas de cas complexes (IRM post-traitement, gliomes de bas grade très infiltrants), il faudrait mettre en place un autre test pour étudier ces cas problématiques.

Par ailleurs, dans ce chapitre, nous avons évalué deux algorithmes de segmentation semi-automatiques sur les IRM des tests de segmentation manuelle. Le premier algorithme de segmentation semi-automatique est à base de contours actifs et est implémenté dans le logiciel ITK SNAP. Cette méthode de segmentation est supervisée et est basée sur une connaissance a priori de la forme et de la localisation de la tumeur. De plus, elle a tendance à sur-segmenter la tumeur. Les premiers résultats sont satisfaisants et les cas aberrants sont limités à une séquence en T2 et à deux examens FLAIR classiques. La séquence en T2 est compliquée à segmenter, même en manuel, en raison du niveau de gris de la tumeur qui se confond avec celui du reste du cerveau. Il serait pertinent d'intégrer plus de séquences de ce type dans de futures études. Quant aux deux examens FLAIR, leur aspect non uniforme alliée à la tendance à la sur-segmentation de la méthode employée pourrait expliquer ce résultat. Par ailleurs, nous remarquons que les séquences en CUBE, fastidieuses à segmenter en manuel, s'avèrent rapides à segmenter avec ITK SNAP pour des résultats proches de ceux d'une segmentation manuelle. Il faudrait, dans tous les cas, valider les résultats par un expert.

Enfin, nous avons évalué la segmentation semi-automatique des précédents examens par un algorithme semi-automatique à base de level set. Nous avons comparé ses résultats à la vérité terrain du test de reproductibilité de la segmentation manuelle. Nous avons constaté que la méthode de segmentation semi-automatique avait une tendance globale à la sous-segmentation et que les distributions de volumes par les deux méthodes d'estimation de volumes étaient différentes. De plus, pour 2 examens sur 3 des IRM en CUBE FLAIR, les volumes obtenus étaient très proches de la vérité terrain. Ce travail préliminaire devrait être complété par plus de cas de gliomes diffus de bas grade. Mais cela ouvre la voie à une nouvelle piste de segmentation semi-automatique et permet de confirmer avec ITK SNAP que, sous condition de la supervision d'un expert, une segmentation automatisée des CUBE FLAIR est possible.

La tendance à sur-segmenter dans le cas d'ITK SNAP et à sous-segmenter dans le cas de l'algorithme du LIO nous montre déjà toute la difficulté à segmenter de manière automatique les gliomes diffus de bas grade. D'un côté, ces différents résultats ouvrent des perspectives dans le domaine de la segmentation semi-automatique. D'un autre côté, ils confortent, pour l'instant, notre choix d'une méthode de segmentation manuelle des gliomes diffus de bas grade comme base pour la modélisation de ces tumeurs que l'on abordera dans les chapitres suivants.

Les algorithmes de segmentation semi-automatique et automatique mobilisent depuis longtemps des efforts constants au sein de la communauté de la recherche. De nouvelles approches ont vu le jour dans le cas des gliomes et sont plus robustes. Certaines de ces approches intègrent des algorithmes d'apprentissage profond pour proposer une solution complètement automatisée [106] [107]. Par ailleurs, il existe surtout des algorithmes pour d'autres pathologies qui mériteraient d'être testés. Il s'agit d'une perspective importante que d'inclure de nouvelles méthodes de segmentation automatique et semi-automatique pour les gliomes diffus de bas grade.

3

Etat de l'art de la modélisation de l'évolution des gliomes diffus de bas grade

Sommaire

3.1	Enjeux de la modélisation mathématique des gliomes diffus de bas grade	43
3.2	Approche microscopique	45
3.3	Approche macroscopique	49
3.4	Conclusion	54

Dans ce chapitre, nous commençons par introduire les enjeux et intérêts de la modélisation de l'évolution des gliomes diffus de bas grade dans le paragraphe 3.1. Cet état de l'art, établi selon notre connaissance, permet, à ce jour, d'identifier deux types de modèles : les modèles microscopiques et les modèles macroscopiques. Le paragraphe 3.2 s'attelle à définir les modèles microscopiques tandis que le paragraphe 3.3 détaille les modèles macroscopiques.

3.1 Enjeux de la modélisation mathématique des gliomes diffus de bas grade

Un modèle mathématique est une description d'un système donné à l'aide d'une ou plusieurs équations mathématiques. Il est utile de recourir à un modèle mathématique afin de prédire un événement réel tel que la météo, les cours de Bourse ou bien l'évolution d'une maladie. On parle alors de modèles *prédictifs* où des variables connues dites *explicatives* vont servir à déterminer des variables inconnues appelées variables *à expliquer*. Il existe une deuxième catégorie de modèles dits *descriptifs* qui se basent sur des informations passées pour décrire, de manière interprétable, un phénomène donné. Les deux catégories de modèles, prédictifs et descriptifs, sont liées. En effet, une bonne prédiction s'appuie sur une description adéquate pour pouvoir pronostiquer correctement un événement futur. De même, un modèle descriptif serait vain s'il ne servait pas à pronostiquer l'avenir [108].

En oncologie, des modèles mathématiques ont été proposés pour décrire l'évolution de tumeurs de différents organes. Nous pouvons citer par exemple les modèles pour les carcinomes [109] ou encore les modèles des tumeurs de poumons sous radiothérapie [110] [111]. Comme nous l'avons

précisé dans le chapitre 1, nous nous focalisons pour ce travail sur les gliomes diffus de bas grade en raison de la particularité de ces tumeurs cérébrales (aspect diffus, pas de prise de contraste, croissance lente, croissance inéluctable sans traitement vers un haut grade où le pronostic vital du patient est engagé). Même si nous avons orienté notre état de l'art vers des modèles traitant de ces tumeurs ou du moins des gliomes en général, il s'agit de l'une des perspectives de ce travail de thèse que d'étudier les modèles pour d'autres types de tumeur.

Dans le cas des gliomes diffus de bas grade, comme dans toute étude longitudinale de l'évolution d'un phénomène physique, on utilise le temps comme variable explicative d'une variable à étudier qui peut être un nombre (exemple : diamètre tumoral) ou une fonction (exemple : densité cellulaire à chaque point du cerveau) [112]. Ces variables sont liées par des paramètres qui ont, dans l'idéal, une interprétation biologique (exemple : densité de cellule tumorale) et qui doivent permettre d'adapter le modèle proposé à chaque patient. La prise en charge thérapeutique des gliomes diffus de bas grade se confronte à différentes questions auxquelles les modèles prédictifs peuvent aider à répondre : Quel est le meilleur moment pour opérer ? Quel est le meilleur moment pour entamer une chimiothérapie ? Quel est le meilleur moment pour arrêter la chimiothérapie ? Tel qu'expliqué au chapitre 1, c'est sur cette dernière question que nous allons nous pencher pour la suite. Le choix d'un bon modèle s'avère critique pour que l'aide à la décision proposée soit pertinente. L'exemple de la Figure 3.1 illustre ce propos.

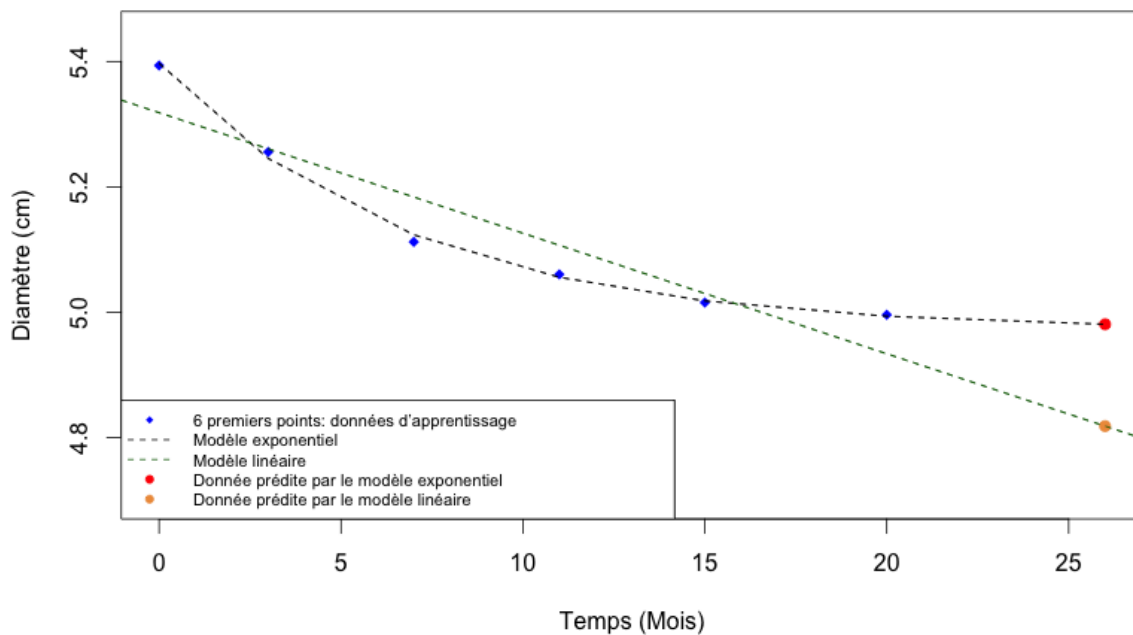


FIGURE 3.1 – Courbes d'évolution du diamètre tumoral sous chimiothérapie pour un cas virtuel de gliome diffus de bas grade. Les points d'apprentissage sont en bleu, la courbe du modèle exponentiel est en noir, la courbe du modèle linéaire est en vert, le point prédit avec le modèle exponentiel est en rouge, le point prédit avec le modèle linéaire est en jaune.

Dans cet exemple, nous présentons le cas d'un patient atteint de gliome diffus de bas grade sous chimiothérapie et nous modélisons l'évolution du diamètre tumoral au cours du temps par

deux modèles différents : un modèle linéaire et un modèle exponentiel. En bleu, nous avons l'ensemble des points d'apprentissage qui ont servi à la modélisation. En jaune, nous avons le point prédit avec le modèle linéaire. En rouge, nous avons le point prédit avec le modèle exponentiel. Les traits en pointillés noirs correspondent au modèle exponentiel tandis que les traits en pointillés verts sont associés au modèle linéaire.

Selon le modèle choisi, la prédiction de l'évolution du diamètre tumoral sous chimiothérapie n'est pas la même et les conséquences sur le choix clinique du praticien ne sont pas les mêmes. Alors que le modèle linéaire prédirait un diamètre de 4,81 cm au bout de 26 mois de traitement, le modèle exponentiel estimerait le diamètre tumoral au même moment à 4,98 cm. De plus, après 26 mois, un plateau de stabilité est atteint avec le modèle exponentiel tandis que la cinétique de décroissance du diamètre tumoral sous chimiothérapie est plus importante avec le modèle linéaire. Il en découle que la décision clinique pourrait différer : décision d'arrêt dans le cas linéaire, possible continuation du traitement dans le cas exponentiel. On comprend, de ce fait, tout l'intérêt du choix d'un bon modèle prédictif pour chaque cas de gliome diffus de bas grade.

Les modèles mathématiques d'étude de l'évolution tumorale peuvent être classés en deux catégories : *les modèles microscopiques* et *les modèles macroscopiques*. Ces deux classes de modèles se distinguent l'une de l'autre par l'échelle d'observation du phénomène tumoral. Alors que les modèles microscopiques se concentrent sur des observations à l'échelle cellulaire (interactions entre différentes cellules et sécrétions cellulaires), les modèles macroscopiques décrivent le comportement de la tumeur dans son ensemble, en tant qu'amas de cellules, tel qu'observé sur les images médicales.

3.2 Approche microscopique

Les modèles d'évolution tumorale dits microscopiques visent à décrire le processus de croissance de la tumeur au niveau cellulaire en utilisant des observations expérimentales à ce niveau. Ils prennent en considération les interactions physiques et chimiques entre les différentes cellules concernées, et, à l'aide d'une formulation mathématique, construisent une relation de cause à effet entre l'évolution de la tumeur et ces interactions. Les modèles mathématiques obtenus sont généralement très détaillés car ils essaient de tenir compte de tous les facteurs impliqués dans l'évolution de la tumeur. Il existe une grande variété de formulations employées dans la création de modèles microscopiques, parmi lesquelles on peut citer les systèmes d'équations aux dérivées partielles [4]. Ces derniers ont été utilisés pour décrire un modèle prédictif pour les gliomes diffus de bas grade [113] dont les premières formulations remontent à 2012 [114]. Dans sa dernière version, ce modèle suit l'évolution du diamètre tumoral des gliomes diffus de bas grade en première ligne de traitement de chimiothérapie TMZ. En plus du diamètre tumoral, le modèle intègre comme paramètres des facteurs génétiques tels que la codélétion 1p19q, la mutation p53 et la mutation IDH. La base de données de travail consistait en 120 patients diagnostiqués avec un gliome diffus de bas grade pour lesquels des données sur le diamètre tumoral étaient disponibles. Parmi ces 120 patients, 77 patients disposaient de facteurs moléculaires pour tout ou une partie des facteurs étudiés. Par ailleurs, les 43 patients sans données moléculaires ont servi à évaluer la robustesse du modèle. Le modèle en question s'appuie sur l'idée, précédemment formulée [114], que les cellules des gliomes diffus de bas grades peuvent être divisées en deux catégories : les cellules prolifératives et les cellules quiescentes. Alors que la chimiothérapie entraîne la mort des cellules prolifératives, les cellules quiescentes touchées par la chimiothérapie peuvent soit mourir soit se transformer en cellules prolifératives. La nouvelle formulation introduit l'idée que les cel-

lules prolifératives et quiescentes peuvent acquérir une résistance au TMZ et peuvent réparer les lésions de leur ADN. De ce fait, ces cellules ne meurent pas tout de suite, permettant de prendre en considération les cas d'augmentation de diamètre tumoral sous TMZ. Soient P le diamètre des cellules prolifératives, Q le diamètre des cellules quiescentes non touchées par la chimiothérapie et Q_P le diamètre des cellules quiescentes touchées par la chimiothérapie. La taille du diamètre tumoral P^* , qui est comparée au diamètre tumoral réel, est définie comme suit :

$$P^* = P + Q + Q_P$$

La Figure 3.2 résume le fonctionnement à l'échelle cellulaire du modèle.

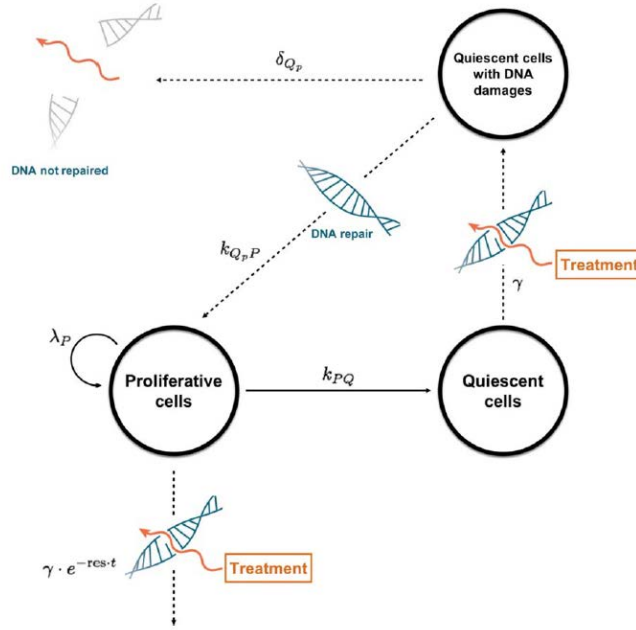


FIGURE 3.2 – Schéma du modèle avec les paramètres du modèle. [113]

Les paramètres spécifiques à la maladie et liés à l'évolution de la tumeur sont le taux de prolifération (λ_P), la taille maximale de la tumeur K et le taux constant de transfert (k_{PQ}) de l'état de prolifération à l'état de quiescence. Les paramètres restants sont liés à l'effet du TMZ. La constante de taux de mort des cellules au repos est notée δ_{Q_P} tandis que la constante de taux de transition de l'état de quiescence à l'état de prolifération après réparation des lésions de l'ADN liées au TMZ est notée $k_{Q_P P}$. Un terme de résistance res est introduit afin de tenir compte de la résistance des cellules prolifératives au TMZ. Un autre terme γ définit la constante de taux de décès des tissus prolifératifs tandis que la concentration de TMZ administré est spécifiée par le paramètre C et le taux constant de décroissance de cette dose administrée est fixé par la valeur de KDE .

Dans l'ensemble, le modèle est décrit par l'ensemble des équations suivantes :

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= -KDE \times C, C(0) = 0 \\ \frac{dP}{dt} &= \lambda_P \times P \left(1 - \frac{P^*}{K}\right) + k_{Q_P P} \times Q_P - k_{PQ} \times P - \gamma e^{-res \cdot t} \times C \times KDE \times P, P(0) = P_0 \\ \frac{dQ}{dt} &= k_{PQ} \times P - \gamma \times C \times KDE \times Q, Q(0) = Q_0 \\ \frac{dQ_P}{dt} &= \gamma \times C \times KDE \times Q - k_{Q_P P} Q_P - \delta_{Q_P} Q_P, Q_P(0) = 0 \\ P^* &= P + Q + Q_P \end{aligned}$$

Les données génétiques ont été intégrées dans le modèle pour améliorer sa précision et l'impact de chaque statut moléculaire sur les paramètres d'évolution du diamètre tumoral a été étudié.

Les premiers résultats ont démontré que le statut IDH était superflu en présence des statuts de la mutation p53 et de la codélétion 1p19q. De ce fait, le statut IDH a été utilisé uniquement en cas d'absence de données p53 et 1p19q. En se basant sur les données de diamètre tumoral à 3 mois de début du traitement et, si disponible, avant le début du traitement, le modèle a calculé la taille tumorale minimale atteinte sous l'effet du TMZ ainsi que la durée de réponse. Les prédictions de diamètre tumoral se sont avérées correctes jusqu'à deux ans après le début de la chimiothérapie, sous-estimant au-delà de cette durée, l'effet du TMZ. De plus, il a été démontré que la mutation p53 bloquait l'efficacité du TMZ tandis que la codélétion 1p19q augmentait l'efficacité de la chimiothérapie en inhibant la transformation de cellules quiescentes endommagées en cellules prolifératives [113].

Un nouveau modèle prédictif, reprenant le modèle décrit précédemment [113, 114, 115], a récemment été publié [116]. Il s'agit d'un modèle dynamique pour l'optimisation du traitement de chimiothérapie des gliomes diffus de bas grade sans tenir compte de la résistance des cellules prolifératives au TMZ. L'objectif des auteurs était de minimiser le nombre de cellules tumorales à la fin du TMZ, tout en maintenant les effets toxiques de ce dernier à un niveau acceptable. Ils ont ajouté, pour ce faire, des contraintes de contrôle dans le modèle afin de maîtriser la toxicité du traitement administré. Une équation additionnelle a été introduite par rapport au modèle précédent [113, 114] :

$$\dot{z} = u(t), z(0) = 0$$

avec $u(t)$ le traitement de chimiothérapie administrée. En considérant le vecteur d'état $x = (P, Q, Q_P, z)^t \in \mathbb{R}^4$, le modèle s'écrit alors comme suit :

$$f(x) = \begin{pmatrix} \lambda_P P(1 - \frac{P^*}{K}) + k_{Q_P P} Q_P - k_{P Q} P \\ k_{P Q} P \\ -k_{Q_P P} Q_P - \delta_{Q_P} Q_P \\ 0 \end{pmatrix}, g(x) = \begin{pmatrix} -\gamma P \\ -\gamma Q \\ \gamma Q \\ 1 \end{pmatrix}$$

Les auteurs résolvent un problème de contrôle optimal, en se basant sur le principe du minimum de Pontryagin [117].

La fonction-objectif à minimiser est définie comme suit :

$$J_w(u) = (1 - w)(P(T) + Q(T)) + w \int_0^T ((P(t) + Q(t))) dt \quad (w \in [0, 1]),$$

avec T le paramètre de durée de traitement et w un paramètre de pondération.

D'un point de vue médical, cette fonction-objectif doit être conçue de manière à ce que les cellules tumorales P et Q soient minimisées par une commande de contrôle u telle que décrite dans le système dynamique proposé.

Pour $w = 0$, la fonction-objectif s'écrit comme suit :

$$J_0(u) = P(T) + Q(T)$$

Cette formulation se focalise sur les cellules tumorales dans la phase terminale du traitement. Des simulations numériques, s'appuyant sur la fonction-objectif $J_w(u)$ décrite plus haut et pour des durées de traitement plus ou moins longues, ont été réalisées.

Pour les premières simulations, les auteurs se sont penchés sur une durée de traitement courte (1 mois). La commande de contrôle trouvée est la suivante (t en jours) :

$$\begin{aligned} 0 \leq w < 0,004067 : u^*(t) &= \begin{cases} 0 & \text{pour } 0 \leq t \leq 25 \\ 1 & \text{pour } 25 \leq t \leq 30 \end{cases} \\ 0,004067 < w \leq 1 : u^*(t) &= \begin{cases} 1 & \text{pour } 0 \leq t \leq 5 \\ 0 & \text{pour } 5 \leq t \leq 30 \end{cases} \end{aligned}$$

Le cas où $w = 0$ est illustré par la Figure 3.3. Dans un premier temps, la dose de TMZ administrée était égale à zéro tandis que les cellules prolifératives P et quiescentes Q continuaient leur croissance. Ensuite, la dose de TMZ administrée passait à la dose maximale tolérée pendant une période de 5 jours durant laquelle les deux types de cellules P et Q diminuaient fortement tandis que les cellules quiescentes touchées par la chimiothérapie Q_P augmentaient, et ce, jusqu'à la fin de la période de traitement. Le cas exploré ici correspond à la thérapie, souvent utilisée dans la pratique clinique, qui consiste à administrer la dose maximale de TMZ tolérée par le patient.

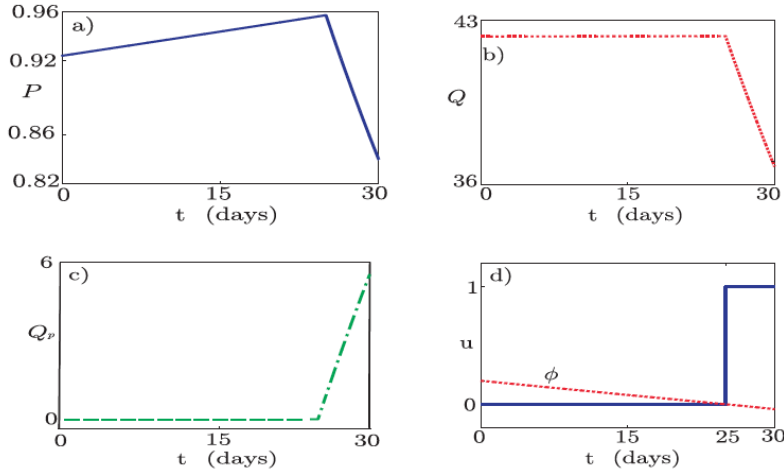


FIGURE 3.3 – Pour $w = 0$ et $T = 30$ jours : (a) cellules prolifératives P , (b) cellules quiescentes non touchées par la chimiothérapie Q , (c) cellules quiescentes touchées par la chimiothérapie Q_P et commande de contrôle $u^*(t)$. [116]

Le deuxième cas de figure étudié correspond à une durée de traitement plus longue (30 mois). Pour $w = 0$, la commande de contrôle trouvée est la suivante (t en mois) :

$$u^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{pour } 0 \leq t \leq 20.1 \\ -\frac{M(x,\lambda)}{N(x,\lambda)} & \text{pour } 20.1 \leq t \leq 25.2 \\ 1 & \text{pour } 25.2 \leq t \leq 30 \end{cases}$$

avec

$$M(x, \lambda) = \langle \lambda, [f, [f, g]](x) \rangle - a \langle Dg(x), g(x) \rangle - \langle a, [f, g](x) \rangle$$

$$N(x, \lambda) = \langle \lambda, [g, [f, g]](x) \rangle - a \langle Dg(x), g(x) \rangle$$

$a = (w, w, 0, 0)^t$, Df et Dg sont les matrices des dérivées partielles des champs vectoriels respectifs f et g .

La Figure 3.4 illustre ce cas, avec une dose de traitement qui commence à zéro, avant de passer à de petites quantités de TMZ sur une courte période et à la dose maximale pendant les 5 derniers mois de thérapie. Dans la première phase, les cellules prolifératives P et quiescentes Q continuent leur croissance. Dans la deuxième phase, les deux types de cellules P et Q_P augmentent, avec une pente plus faible pour P tandis que les cellules Q diminuent légèrement. A la fin du traitement, il y a une chute brutale des cellules P et Q et une augmentation des cellules Q_P , augurant d'un bon fonctionnement du traitement TMZ. Ce cas exploré correspond à une thérapie, difficilement applicable en pratique clinique, qui consiste à administrer des doses plus faibles de TMZ pour une durée de traitement plus longue[116].

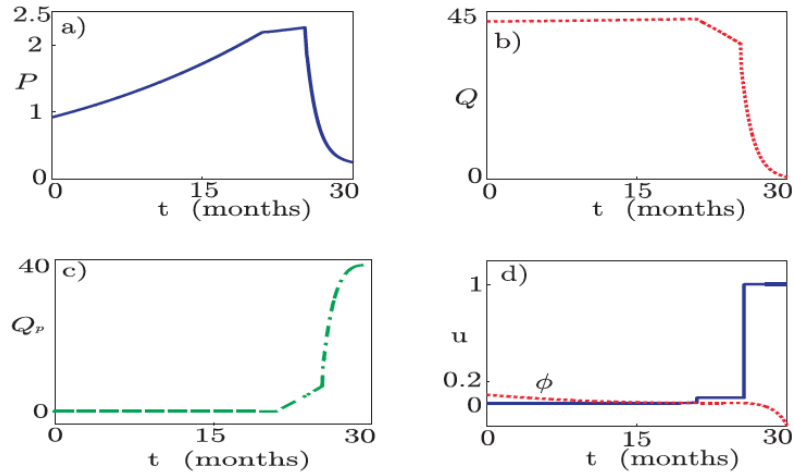


FIGURE 3.4 – Pour $w = 0$ et $T = 30$ mois : (a) cellules prolifératives P , (b) cellules quiescentes non touchées par la chimiothérapie Q , (c) cellules quiescentes touchées par la chimiothérapie Q_P et commande de contrôle $u^*(t)$. [116]

3.3 Approche macroscopique

Au milieu des années 1990, un ensemble de chercheurs a mis au point une modélisation mathématique du comportement biologique des cellules tumorales d'un gliome. Le modèle descriptif proposé s'intéresse à l'évolution de la densité d'un amas de cellules tumorales (modèle macroscopique). Il s'appuie sur le comportement biologique des cellules de gliome qui se résume en deux phénomènes : la prolifération et la migration des cellules de gliome. La forme générique de ce modèle lie ces deux phénomènes ensemble dans l'équation de réaction diffusion [118] suivante :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \rho c + \nabla(D \nabla c)$$

Dans cette équation, la variation par unité de temps de la densité des cellules tumorales c en chaque point du cerveau est la somme des cellules tumorales nouvellement créées par prolifération

(ρc) avec les cellules tumorales qui ont migré des points voisins ($\nabla(D\nabla c)$) [63]. La composante de diffusion de l'équation est supposée suivre un processus de «diffusion passive» où les cellules tumorales ont tendance à se déplacer des régions à densité cellulaire élevée vers les zones à densité cellulaire plus faible. La vitesse de diffusion des cellules tumorales est contrôlée par le paramètre D alors que le taux de prolifération des cellules tumorales est contrôlé par ρ qui est le taux de croissance net de ces cellules (mort cellulaire prise en considération) [119]. Il faut noter que la composante de diffusion telle que définie dans ce modèle est réduite à un simple phénomène de propagation qui ne reflète pas la complexité réelle de ce phénomène (par exemple : hétérogénéité des tissus cérébraux, migration essentiellement à travers les faisceaux de matière blanche) [37]. Au début des années 2000, la même équipe a proposé un modèle plus réaliste qui prenait en considération l'inhomogénéité de la diffusion tumorale à travers les différents tissus du cerveau. Pour cela, D a été définie en fonction d'une position dans l'espace x afin de différencier la substance grise de la substance blanche. L'équation du modèle devient alors la suivante :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \rho c + \nabla(D(x)\nabla c)$$

D est supposé constant dans la substance blanche et dans la substance grise :

$$\begin{aligned} D &= D_g && \text{dans la substance grise} \\ D &= D_w && \text{dans la substance blanche} \end{aligned}$$

De plus, comme les cellules tumorales évoluent plus rapidement dans la substance blanche que dans la substance grise, D_w est défini tel que $D_w \gg D_g$ [119]. L'implémentation de ce modèle recourt à l'atlas du Montreal National Institute (MNI) comme support «in silico», ce qui permet d'effectuer des simulations en 3 dimensions (contrairement au modèle précédent qui a été simulé en deux dimensions) et d'affiner les paramètres du modèle [63]. Par la suite, de nouvelles recherches [120] ont introduit l'anisotropie dans le mécanisme de diffusion des cellules tumorales dans la substance blanche. Un tenseur de diffusion tumoral a été construit à partir du tenseur de diffusion de l'eau en recourant aux images des tenseurs de diffusion DTI. Ces travaux se basent sur l'hypothèse que, non seulement les cellules tumorales se déplacent plus rapidement dans la substance blanche mais, également, qu'elles suivent les faisceaux de la substance blanche tandis que la diffusion de ces cellules est isotrope dans la substance grise. Ce modèle a été validé par une comparaison qualitative visuelle des tumeurs visibles par IRM avec les résultats des simulations [4, 5].

Dans toutes ces formulations du modèle de diffusion-prolifération, il s'agit de résoudre le «problème direct», à savoir, résoudre numériquement l'équation du modèle pour des valeurs de ρ et D données. Les chercheurs à partir des années 2000 se sont appuyés sur des modèles d'atlas génériques (comme celui du MNI) ou sur les données IRM de patients, ce qui a permis d'introduire une connaissance a priori et en 3D de l'anatomie (segmentation de la substance blanche et de la substance grise, structure des faisceaux de la substance blanche à partir des séquences DTI) [119, 120, 112]. En sortie, ils obtiennent une évolution au cours du temps des cartographies en 3D de la densité des cellules tumorales. La Figure 3.5 présente un exemple d'une telle simulation.

On y voit l'IRM d'un même patient de gliome diffus de bas grade après sept années de croissance tumorale et les résultats des simulations de croissance tumorale avec des valeurs de $D = 7,5 \times 10^{-3} \text{mm}^2 \text{jour}^{-1}$ et de $\rho = 1,2 \times 10^{-3} \text{jour}^{-1}$. Les zones claires dans ces simulations correspondent à la partie visible de la tumeur à l'IRM tandis que les zones sombres correspondant à la partie invisible de la tumeur à l'IRM. Dans la deuxième ligne, il n'y a pas de direction privilégiée dans la diffusion des cellules tumorales (cas d'isotropie) tandis que dans la troisième

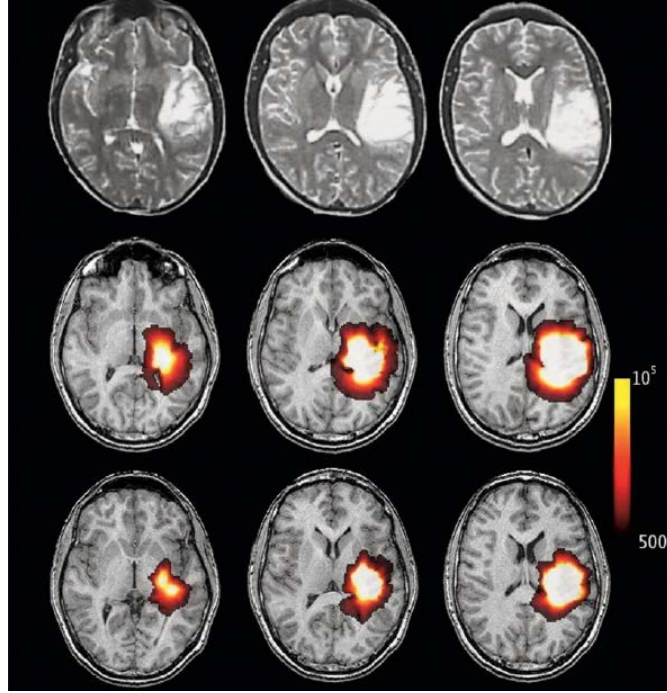


FIGURE 3.5 – Première ligne : IRM d'un patient atteint de gliome diffus de bas grade après 7 ans de croissance tumorale. Ligne 2 et 3 : simulations de la croissance d'un gliome diffus de bas grade, avec isotropie (ligne 2) et avec anisotropie (ligne 3) , pour une densité cellulaire correspondant à 7 ans d'évolution, les zones claires correspondant à la partie visible de la tumeur à l'IRM et les zones sombres correspondant à la partie invisible de la tumeur à l'IRM.[120, 112]

ligne, la propension des cellules de gliome à migrer le long des faisceaux de la matière blanche est prise en considération (cas anisotropie) [120, 112]. Il est à noter que pour ces simulations, les chercheurs supposent que la tumeur est visible à l'IRM si la densité des cellules tumorales est supérieure à un seuil de visibilité donné. Il y a malheureusement peu d'articles qui discutent du lien entre le seuil de visibilité et l'hypersignal dans les séquences IRM FLAIR ou T2. Il est actuellement communément admis que le seuil de visibilité sur des IRM est de $8000 \text{ cellules/mm}^3$ [37].

Cependant, en vue d'une application en pratique clinique, c'est le «problème inverse» qu'il faudrait résoudre [121], à savoir déterminer la paire (ρ, D) propre à chaque patient afin d'ajuster au mieux les valeurs des simulations aux données IRM des patients. Des équipes de recherche se sont attelées à résoudre cette problématique hors traitement [122] mais se sont heurtées à la parcimonie des données IRM (un patient disposant généralement de 2-3 IRM successives avant le début d'un traitement) [112]. Toutefois, certaines approximations permettent d'effectuer des simplifications en vue d'une application clinique. Il a, notamment, été démontré que, sous certaines conditions, et sans traitement, la vitesse d'expansion du diamètre tumoral visible à l'IRM est constante et est égale à $2\sqrt{D\rho}$. Il en découle que le diamètre tumoral a une croissance linéaire de pente égale à $4\sqrt{D\rho}$ [37, 123, 124]. Ceci est bien sûr valable uniquement pour le diamètre tumoral et n'est pas applicable au volume tumoral [37]. Par conséquent, **le diamètre tumoral s'avère être un bon prédicteur de l'évolution du gliome diffus de bas grade** [63].

Ces résultats ont encouragé de nouvelles études des gliomes diffus de bas grade, plus axées sur l'évolution du diamètre tumoral et en rupture avec les publications antérieures qui se focalisaient

sur le volume tumoral [63, 125]. Une première étude rétrospective sur 27 patients atteints de gliome diffus de bas et non traités a confirmé que le diamètre tumoral croissait linéairement au cours du temps avec une pente moyenne de 4 mm/an [126, 63]. La Figure 3.6 présente les courbes de croissance du diamètre tumoral au cours du temps pour les 27 patients étudiés.

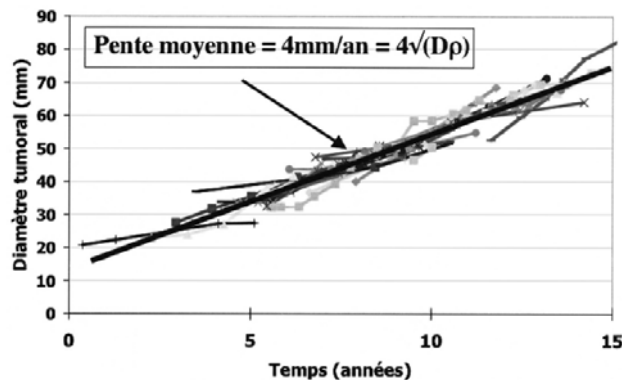


FIGURE 3.6 – Courbes de croissance du diamètre tumoral sur une série de 27 patients. La pente moyenne est de 4 mm/an.[126, 63]

Ce résultat a été confirmé à l'aide d'une seconde étude, plus large, menée sur une population de 143 cas de gliomes diffus de bas grade et qui a démontré une croissance moyenne du diamètre tumoral de l'ordre de 4,4 mm/an. Il faut toutefois noter qu'il existe une forte hétérogénéité des taux de croissance dans cette étude avec des pentes comprises entre 1 mm/an et 36 mm/an [127, 63]. On retrouve également la même moyenne de croissance tumorale (4 mm/an) chez les patients diagnostiqués fortuitement d'un gliome diffus de bas grade [41, 63].

Comme indiqué dans le premier chapitre, la chirurgie est le traitement privilégié pour les gliomes diffus de bas grade. Une exérèse, la plus large possible, est privilégiée, mais si cela n'est pas possible, une résection partielle est réalisée. Dans ce dernier cas, il devient possible de suivre le résidu post-opératoire et sa cinétique d'évolution après la chirurgie [63]. Une étude rétrospective [128] sur 54 cas de gliomes diffus de bas grade opérés a démontré que la vitesse de croissance tumorale ne changeait pas après une résection chirurgicale. La Figure 3.7 présente la courbe d'évolution du diamètre tumoral de l'un des 54 patients étudiés, avant et après résection. On voit bien que les pentes pré- et post-opératoires sont quasi-identiques. De plus, on remarque que la chirurgie a permis d'effectuer un gain de survie de six ans [112].

Comme nous l'avons mentionné dans le premier chapitre, un traitement par chimiothérapie TMZ ou PCV est proposé aux patients inopérables, ou bien en vue d'une intervention chirurgicale. Le suivi longitudinal de l'évolution du diamètre tumoral a permis d'étudier la réponse des gliomes diffus de bas grade à la chimiothérapie. Une première étude [27] réalisée sur une population de 107 patients traités avec le TMZ en première ligne de traitement a permis de quantifier la réponse à la chimiothérapie et de mettre en évidence le rôle de la codélétion 1p19q dans cette réponse. Comme le montre l'exemple de la Figure 3.8, presque tous les patients ont connu une décroissance initiale du diamètre tumoral après le début du TMZ. Le taux moyen de décroissance était de -9,2 mm/an, quelque soit le statut de la codélétion 1p19q. Toutefois, une reprise de la croissance tumorale était plus fréquente et plus rapide chez les patients non codélétés 1p19q [27, 112]. Dans tous les cas, à l'arrêt du TMZ, 60% des tumeurs ont repris leur croissance au bout d'une année [27, 56].

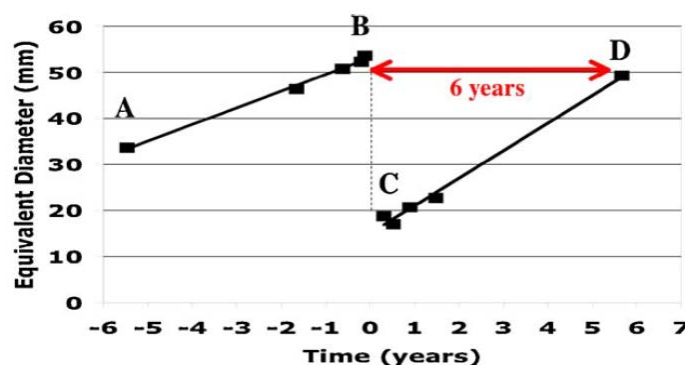


FIGURE 3.7 – Un exemple d'évolution du diamètre tumoral avant et après chirurgie chez un patient porteur d'un gliome diffus de bas grade.[112]

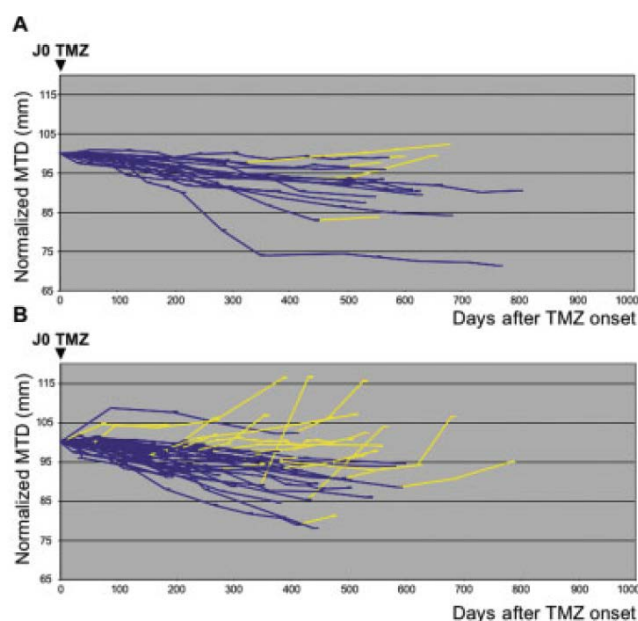


FIGURE 3.8 – Evolution du diamètre tumoral normalisé au cours du temps sous TMZ (de J0 au début de la TMZ jusqu'à l'arrêt de la TMZ). Pour chaque patient, la partie décroissante de la courbe est tracée en bleu et la partie croissante est tracée en jaune. (A) Les patients codélétés 1p19q, et (B) les patients non codélétés 1p19q.[27]

Une deuxième étude rétrospective [56] sur une population de 21 cas de gliome diffus de bas grade a étudié la réponse à la chimiothérapie PCV sous traitement et après la fin du traitement. Les auteurs de cette étude ont montré que, pour tous les patients, le diamètre tumoral diminuait après le début du traitement par PCV et que le taux moyen de décroissance du diamètre tumoral était de $-10,2$ mm/an, valeur proche de celle trouvée dans l'étude avec traitement TMZ, précédemment citée. De plus, cette étude a révélé que pour 20 patients sur 21, le diamètre continuait à diminuer après l'arrêt de la chimiothérapie par PCV, avec un effet se prolongeant au delà de deux ans dans 60% des cas étudiés. Ceci est illustré par la Figure 3.9 où toutes les courbes en vert (pendant le traitement) sont décroissantes et où une reprise de croissance (en jaune) est observable tout de suite après la fin du traitement par PCV pour un seul patient (celui présen-

tant le diamètre le plus faible au début de la PCV). En raison du faible pourcentage de patients (28%) pour lesquels le statut de la codélétion 1p19q statut était disponible, l'étude de l'impact de ce facteur sur la diminution plus prolongée du diamètre tumoral (tel qu'effectué dans le cas de l'étude sur le TMZ) n'a pas pu être réalisée [56, 112].

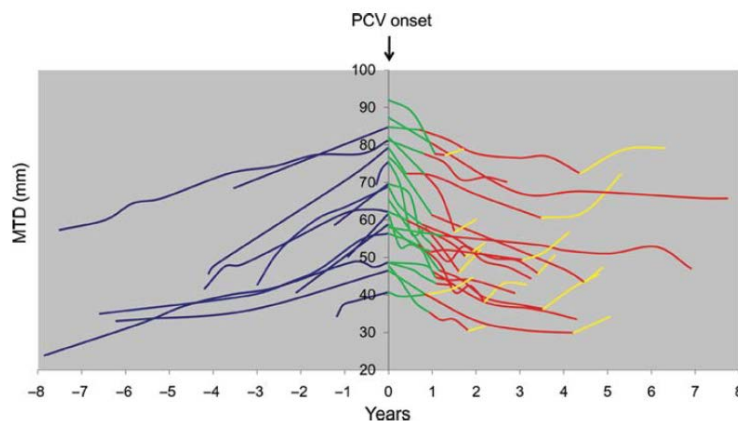


FIGURE 3.9 – Evolution du diamètre tumoral avant (en bleu), pendant (en vert), après la chimiothérapie (en rouge) sous PCV et à la reprise de croissance (en jaune).[56]

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons introduit l'intérêt d'une bonne modélisation des gliomes diffus de bas grade, en particulier, pour améliorer la prise en charge des patients sous chimiothérapie. Nous avons défini deux classes de modèles recensés dans la littérature des gliomes diffus de bas grade : des modèles microscopiques et des modèles macroscopiques.

Le premier modèle microscopique étudié est un modèle prédictif qui s'appuie sur un système d'équations aux dérivées partielles. Il suit l'évolution du diamètre tumoral des gliomes diffus de bas grade en première ligne de chimiothérapie TMZ et intègre des paramètres moléculaires comme la codélétion 1p19q, la mutation IDH1 ou encore la mutation p53. La formulation de ce modèle repose sur la distinction de deux catégories de cellules tumorales, les cellules prolifératives et les cellules quiescentes, qui peuvent, toutes les deux, acquérir une résistance au TMZ. Il a été testé sur 120 patients atteints de gliomes diffus de bas grade et s'est avéré capable de prédire, au bout de trois mois de chimiothérapie, la taille tumorale minimale atteinte ainsi que la durée de la réponse jusqu'à deux ans après l'initiation du TMZ. Il n'en demeure pas moins que ce modèle s'appuie sur des hypothèses biologiques difficiles à vérifier.

Le deuxième modèle microscopique reprend les hypothèses du modèle précédent sans tenir compte de la résistance des cellules prolifératives au TMZ. S'appuyant sur des simulations et non sur des données réelles de patients, ce modèle prédictif tente de minimiser le nombre de cellules de gliomes diffus de bas grade à la fin de la chimiothérapie TMZ. Les simulations réalisées concernaient des durées de traitement courte (1 mois) et longue (30 mois). Pour la durée de traitement courte, on partait d'une dose de TMZ nulle puis on augmentait la dose administrée à la dose maximale tolérée. La simulation de cette configuration montrait une croissance initiale des cellules prolifératives et des cellules quiescentes, suivie, à partir du début de traitement, d'une forte diminution de ces cellules et d'une augmentation des cellules quiescentes touchées par la chimiothérapie. Ce cas exploré correspond bien à une configuration clinique réaliste consistant à

administrer la dose maximale de TMZ tolérée par le patient. Pour les simulations d'une durée de traitement plus longue, la TMZ est administrée en faibles doses sur une plus grande période, atteignant une dose maximale durant les 5 derniers mois de traitement. En début de simulation, les cellules prolifératives et quiescentes continuent leur croissance avant de diminuer brutalement en fin de traitement, là où les cellules quiescentes touchées par le TMZ augmentent. Il est à noter que, pour cette deuxième simulation, les conditions mathématiques d'application du modèle sont vérifiées sur une partie de l'intervalle d'étude, mais pas sur l'ensemble de cet intervalle. De plus, le cas exploré est difficilement applicable en pratique clinique. Globalement, ce dernier modèle s'appuie sur des simulations numériques sans application sur des cas réels et est basé, comme pour le premier modèle microscopique, sur des hypothèses biologiques difficiles à vérifier.

Le premier modèle macroscopique décrit dans ce chapitre est un modèle de prolifération-diffusion qui décrit les comportements de croissance et de migration d'un amas de cellules tumorales de gliomes dans le cerveau. Ce modèle a connu une première amélioration prenant en considération les différences de comportement des cellules tumorales dans la substance blanche et dans la substance grise. En effet, ces dernières évoluent plus rapidement dans la substance blanche que dans la substance grise. Une deuxième amélioration de ce modèle a été proposée, permettant de tenir compte du déplacement le long des faisceaux de la substance blanche des cellules de gliomes.

Ce modèle de réaction-diffusion est un modèle descriptif qui concerne tous les grades de gliomes. Il se base, pour sa validation, sur une approche subjective, en comparant visuellement les résultats de simulations numériques aux tumeurs visibles sur des IRM.

Des chercheurs ont adapté ce modèle en vue d'une application clinique. Mandonnet *et al.*, a notamment, démontré que, sans traitement, et sous certaines conditions du modèle, le diamètre tumoral avait une croissance linéaire. A partir de là, il a été possible de considérer le diamètre tumoral comme un bon prédicteur de l'évolution des gliomes, et des gliomes diffus de bas grade en particulier.

Les travaux de Mandonnet *et al.* ont été suivis de différentes études sur les gliomes diffus de bas grade. Deux études ont confirmé la croissance linéaire, hors traitement, des gliomes diffus de bas grade, avec une vitesse de croissance moyenne de l'ordre de 4 mm/an. Une troisième étude a démontré que la vitesse de croissance tumorale demeurerait quasi-identique après une chirurgie et permettait de gagner six ans de survie pour le patient. Par ailleurs, certains travaux se sont penchés sur la réponse à la chimiothérapie TMZ ou PCV des gliomes diffus de bas grade. L'une de ces études a démontré que le diamètre tumoral décroissait avec une moyenne de -9,2 mm/an sous traitement TMZ, avec une reprise de croissance dans 60% des cas étudiés un an après la fin du traitement, et une recroissance plus rapide chez les patients non codélétés 1p19q. Une deuxième étude rétrospective a établi que le diamètre tumoral diminuait sous chimiothérapie PCV avec une moyenne de -10,2 mm/an et que cette décroissance se prolongeait au delà de deux ans après l'arrêt du traitement dans 60% des cas.

Les modèles macroscopiques présentés sont descriptifs mais pourraient servir à des fins de prédiction. Nous nous intéressons, pour cette thèse, aux gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie TMZ. Nous nous baserons, pour nos travaux de modélisation, sur les travaux de Mandonnet *et al.* et nous étudierons l'évolution du diamètre tumoral sous chimiothérapie TMZ en vue de pronostiquer la fin du traitement.

Dans le chapitre suivant, nous détaillerons les modèles macroscopiques que nous avons développés.

Modélisation des gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie

Sommaire

4.1	Modélisation proposée	57
4.1.1	Modèle linéaire	58
4.1.2	Modèle exponentiel	62
4.1.3	Choix de modèle	65
4.2	Données cliniques et résultats	65
4.2.1	Présentation de la base de données	65
4.2.2	Exemple de cas «autre»	66
4.2.3	Exemples de cas linéaires	67
4.2.4	Exemples de cas exponentiels	71
4.3	Conclusions et perspectives	79

Dans ce chapitre, nous commençons par introduire, dans le paragraphe 4.1, les modèles d'aide à la décision proposés dans le cadre du suivi des gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie TMZ. Par la suite, le paragraphe 4.2 présente la base de données des cas étudiés ainsi que quelques exemples d'applications des modèles de l'étude.

4.1 Modélisation proposée

Comme expliqué dans le chapitre 3, le diamètre tumoral est un bon prédicteur de l'évolution des gliomes diffus de bas grade et leur progression spontanée au cours du temps est **linéaire**. En outre, tel que développé dans le chapitre 1, nous étudions, dans ce travail, la problématique de l'instant d'arrêt de la chimiothérapie TMZ, une fois celle-ci entamée.

Nous disposons, pour chaque patient, des **examens IRM** dès le diagnostic de la maladie. Nous nous intéressons pour les modèles d'évolution tumorale aux examens IRM en période de chimiothérapie et à **moins de trois mois** du début de traitement. Ce délai empirique correspond à la période où le diamètre tumoral ne devrait pas, selon l'expérience des praticiens, différer de manière considérable du diamètre après le début du traitement. Autrement, si nous ne disposons pas de cette information, nous entamons la modélisation au début du traitement.

A partir des examens IRM, nous avons récupéré les diamètres tumoraux obtenus après segmentation manuelle sous le logiciel OsiriX par un expert. Ces diamètres tumoraux et l'instant

d'acquisition de l'IRM par rapport au début du traitement constituent notre jeu de données d'apprentissage. Le nombre n de données disponibles est faible, souvent de l'ordre de 5-6. Pour la suite, et pour certains tests de validation, n est au moins égal à 5.

Nous avons observé l'évolution du diamètre tumoral sous TMZ à partir d'une base de données de cas de gliome diffus de bas grade. Nous avons découvert que certaines progressions du diamètre tumoral suivaient un modèle **linéaire** tandis que d'autres affichaient une évolution **exponentielle**. D'autres patients encore avaient une évolution anarchique qui ne correspondait ni au modèle linéaire ni au modèle exponentiel. Ce sont les cas que nous classerons comme «**autre**». Nous nous proposons, selon que le patient appartienne à l'une ou à l'autre catégorie de modèle linéaire ou exponentiel, de prédire l'instant d'arrêt de la chimiothérapie. Pour les patients «autre», nous proposons un suivi de la dynamique de l'évolution tumorale sous chimiothérapie et si la vitesse d'évolution du diamètre dépasse le seuil de 8 mm/an, nous affichons un message d'alerte pour le praticien.

Notre procédure globale est la suivante : les deux modèles linéaire et exponentiel sont testés sur l'ensemble des données de chaque patient et le coefficient de détermination R^2 est calculé pour le modèle linéaire afin d'évaluer la qualité de sa prédiction. Dans cette étude, si les deux modèles linéaire et exponentiel correspondent aux données d'un patient, le critère d'information d'Akaike corrigé (AIC_c) [72] est appliqué pour sélectionner le meilleur modèle pour les données concernées. Si aucun des modèles ne correspond aux données du patient, nous le classons dans la catégorie «autre» et proposons le suivi décrit précédemment.

Ensuite, nous utilisons l'un des deux modèles linéaire ou exponentiel qui a été retenu afin de prédire les points suivants. A la prochaine observation, nous sommes en mesure d'alerter le clinicien de toute augmentation ou de toute diminution significative du diamètre tumoral, ou d'indiquer une évolution régulière qui pourrait être prise en considération pour mettre fin au traitement.

La Figure 4.1 synthétise les différentes étapes de l'algorithme de l'aide à la décision proposée. Nous détaillerons à présent les différents modèles.

4.1.1 Modèle linéaire

Soit D la variable aléatoire représentant le diamètre tumoral. Notre variable à expliquer suit un modèle de régression linéaire simple :

$$D = b_0 + b_1T + \epsilon \quad (4.1)$$

où

T : la variable aléatoire explicative représentant le moment d'observation,

ϵ : l'écart inexpliqué entre le diamètre observé et le diamètre expliqué par le modèle de régression linéaire.

Les paramètres du modèle sont :

b_0 : la valeur initiale du diamètre tumoral.

b_1 : la vitesse de croissance du diamètre tumoral.

Nous présumons disposer d'un ensemble d'apprentissage de taille n . Notre jeu de données est ainsi : $(T_i, D_i, \epsilon_i)_{i=1, \dots, n}$.

On suppose que les ϵ_i (avec $i = 1 \dots n$ le numéro de l'observation) sont des observations indépendantes d'une variable aléatoire de loi normale $\mathcal{N}(0, \sigma)$. Les inconnues sont : b_0 , b_1 et σ . Notre but est d'estimer les paramètres b_0 et b_1 à partir des données d'apprentissage. Cette estimation

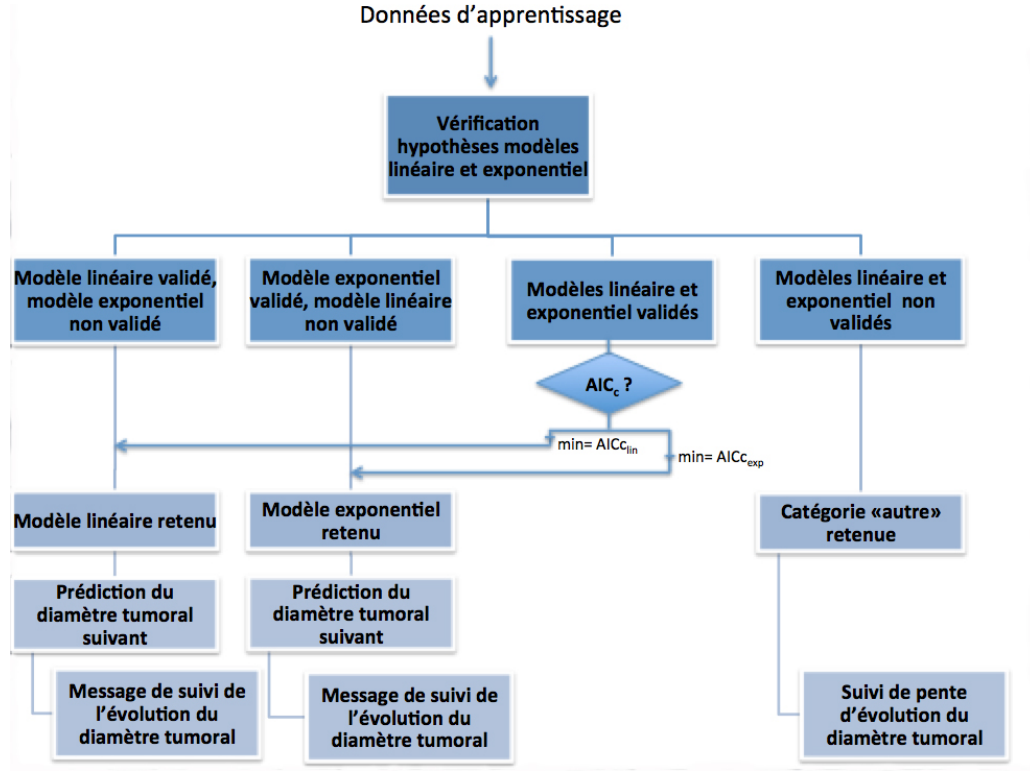


FIGURE 4.1 – Description de l’algorithme de l’aide à la décision proposée.

s’effectue par la méthode des moindres carrés qui conduit aux formules suivantes :

$$\begin{aligned}\hat{b}_1 &= \frac{cov(T, D)}{var(T)} \\ \hat{b}_0 &= \bar{D} - \hat{b}_1 \bar{T}\end{aligned}\tag{4.2}$$

où

$\bar{T}$ et $\bar{D}$ sont les moyennes de T et D respectivement,

$\hat{b}_0$ et $\hat{b}_1$ sont les estimées de b_0 et b_1 .

Nous commençons par vérifier, sur le jeu de données d’apprentissage, la validité des hypothèses nécessaires à la régression. Parmi les hypothèses à vérifier pour le modèle linéaire figure la normalité des résidus ϵ_i . Nous utilisons pour la contrôler le test de Shapiro-Wilk [73] :

$$\begin{cases} (H_0) & \text{les } \epsilon_i \text{ suivent une loi normale} \\ (H_1) & \text{les } \epsilon_i \text{ ne suivent pas une loi normale} \end{cases}\tag{4.3}$$

La statistique du test W est la suivante :

$$W = \frac{\sum_{i=1}^{\frac{n}{2}} a_i (e_{n-i+1} - e_i)^2}{\sum_i (e_i - \bar{e})^2}\tag{4.4}$$

où les a_i sont issus des tables de Shapiro-Wilk et e_i est la série ordonnée des résidus.

L'hypothèse (H_0) est rejetée si la réalisation W_{obs} de W vérifie : $W_{obs} < W_{crit}$ (W_{crit} fourni par les tables de Shapiro-Wilk) avec un seuil de signification α donné. Il est à noter que le test de Shapiro-Wilk n'est applicable que pour un nombre de données d'apprentissage $n \geq 5$, ce qui est notre cas.

Nous vérifions également la condition d'homoscédasticité qui impose que tous les résidus aient la même variance σ . Pour ce faire, nous appliquons le test de White [129] :

$$\begin{cases} (H_0) & \sigma \text{ est constant} \\ (H_1) & \sigma \text{ n'est pas constant} \end{cases} \quad (4.5)$$

La statistique du test *White* est la suivante :

$$White = \frac{R^2}{1 - R^2} \frac{n - 3}{2} \sim F_{2, n-3} \quad (4.6)$$

où

R^2 est le coefficient de détermination,
 n est la taille de l'échantillon d'apprentissage,
 $F_{\alpha, \beta}$ est une loi de Fisher de paramètres α et β .

Nous acceptons (H_0) si $White_{obs} < w$ (w est le quantile lu dans la table de la loi de Fisher) avec un seuil de signification α donné.

Enfin, nous vérifions que les résidus sont mutuellement indépendants. Pour cela, nous appliquons le test de Durbin Watson [130] :

$$\begin{cases} (H_0) & \text{non corrélation des résidus} \\ (H_1) & \text{auto-corrélation des résidus} \end{cases} \quad (4.7)$$

La statistique de test *DW* est calculée comme suit :

$$DW = \frac{\sum_{i=1}^n (\epsilon_i - \epsilon_{i-1})^2}{\sum_{i=1}^n \epsilon_i^2} \quad (4.8)$$

La valeur de DW_{obs} se situe entre 0 et 4. Si DW_{obs} est compris entre 1,5 et 2,5, nous pouvons conclure à une non corrélation des résidus. Sinon, nous concluons soit à une auto-corrélation positive ($DW_{obs} \simeq 0$), soit à une auto-corrélation négative ($DW_{obs} \simeq 4$).

Une fois ces hypothèses vérifiées, nous procédons au calcul des paramètres estimés $\hat{b}_0$ et $\hat{b}_1$. Puis, nous appliquons un test de Student [131] sur la pente $\hat{b}_1$ afin d'évaluer la significativité de la régression. Il s'agit de déterminer si le modèle de régression linéaire décrit l'évolution des données dont nous disposons et d'exclure le cas particulier du modèle linéaire constant. Le test de Student est formulé comme suit :

$$\begin{cases} (H_0) & \hat{b}_1 = 0 \\ (H_1) & \hat{b}_1 \neq 0 \end{cases} \quad (4.9)$$

L'hypothèse (H_0) est rejetée si la p-value de $\hat{b}_1 < \alpha$, seuil de signification donné. Le rejet de l'hypothèse nulle signifie que la régression est significative dans la plupart des cas.

Nous notons $\hat{D}_i = \hat{b}_0 + \hat{b}_1 T_i + \epsilon_i$ la valeur estimée du diamètre à l'instant T_i (pour $i = 1, \dots, n$). La validation du modèle revient à valider l'évolution linéaire de la tumeur avec les paramètres estimés $\hat{b}_0$ et $\hat{b}_1$.

Nous pouvons apprécier la qualité de prédiction du modèle linéaire grâce au coefficient de détermination R^2 .

$$R^2 = \frac{\sum_i (\hat{D}_i - \bar{D})^2}{\sum_i (D_i - \bar{D})^2} \quad (4.10)$$

R^2 est compris entre 0 et 1. Plus il est proche de 1, plus le modèle est significatif pour les données dont nous disposons.

Une nouvelle observation est, ensuite, prédite à l'instant T_{n+1} comme suit :

$$\hat{D}_{n+1} = \hat{b}_0 + \hat{b}_1 T_{n+1} \quad (4.11)$$

Un intervalle de prédiction est également défini, fournissant ainsi la gamme de valeurs dans laquelle varie $\hat{D}_{n+1}$ pour un T_{n+1} donné. En notant les quantiles z et pour un seuil de signification α donné, cet intervalle est défini comme suit :

$$\hat{D}_{n+1} \pm z_{\frac{\alpha}{2}, n-2} S_D \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(T_{n+1} - \bar{T})^2}{\text{var}(T)}} \quad (4.12)$$

avec S_D , l'écart-type résiduel, égal à :

$$S_D = \sqrt{\frac{(D_{n+1} - \hat{D}_{n+1})^2}{n - 2}} \quad (4.13)$$

Si la nouvelle observation D_{n+1} est à l'intérieur de l'intervalle de prédiction, une évolution normale du diamètre tumoral est annoncée. Si elle quitte l'intervalle de prédiction, un changement dans la dynamique d'évolution du diamètre tumoral est signalé. Cela peut être médicalement interprété soit positivement (dans le cas où le diamètre diminue en dessous de la borne inférieure de l'intervalle de prédiction, annonçant vraisemblablement une réponse améliorée au traitement) soit négativement (croissance de la tumeur sous chimiothérapie au-dessus de la borne supérieure de l'intervalle de prédiction, le patient ne répond plus ou moins au traitement).

4.1.2 Modèle exponentiel

Nous supposons à présent que la variable aléatoire à expliquer D , représentant le diamètre tumoral, suit un modèle exponentiel de la forme :

$$D = a_0 - a_1 e^{-a_2 T} + \epsilon \quad (4.14)$$

avec

a_0 : le terme asymptotique qui assure l'adéquation des données avec la réalité où le diamètre de la tumeur n'égale jamais zéro, quelle que soit l'efficacité de la chimiothérapie,

a_1 : la différence entre le terme asymptotique et la valeur initiale du diamètre tumoral,

a_2 : le taux de décroissance.

Considérons de même notre ensemble d'apprentissage $(T_i, D_i, \epsilon_i)_{i=1, \dots, n}$. Nous supposons, comme pour le modèle linéaire, que les termes d'erreur statistique ϵ_i sont mutuellement indépendants, suivent une loi normale et remplissent la condition d'homoscédasticité : $\mathcal{N}(0, \sigma)$.

Nous estimons les paramètres a_0, a_1, a_2 du modèle à partir des données d'apprentissage en utilisant l'algorithme de Gauss-Newton [132] qui permet de résoudre les problèmes de moindres carrés non linéaires. En partant de valeurs initiales pré-définies, une courbe est générée et la somme des carrés des points d'apprentissage par rapport à la courbe est calculée. Une estimation de la variation de la somme des carrés est définie pour chaque petit changement de a_0, a_1 et a_2 . La courbe de la somme des carrés ayant une forme irrégulière dans le cas d'une régression non linéaire, plusieurs itérations sont nécessaires avant de trouver les estimations optimales de $\hat{a}_0, \hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$ [133].

Comme pour le modèle linéaire, la normalité des ϵ_i est évaluée avec le test de Shapiro-Wilk. Pour vérifier la condition d'homoscédasticité, nous traçons les résidus en fonction des valeurs ajustées. Une inhomogénéité de la variance se manifesterait par une répartition inégale des résidus autour et le long de l'axe $x = 0$ à travers les différentes valeurs ajustées. Les Figures 4.2 et 4.3 présentent des exemples de ce type de graphe. La Figure 4.2 montre un cas idéal d'homoscédasticité, avec des résidus répartis équitablement autour et le long de l'axe $x = 0$. La Figure 4.3 présente un cas d'hétéroscédasticité, avec des résidus augmentant en fonction avec valeurs ajustées.

Quant à l'hypothèse d'indépendance, elle est contrôlée à l'aide du graphe de chaque résidu en fonction du résidu précédent. L'éloignement systématique d'une dispersion aléatoire autour de l'axe $x = 0$ indique l'existence d'une corrélation entre les valeurs de la variable de réponse D . Les Figures 4.4 et 4.5 présentent des exemples de ce type de graphe. La Figure 4.4 montre un cas d'indépendance, avec des résidus répartis de manière aléatoire le long de l'axe $x = 0$. La Figure 4.5 illustre un cas d'autocorrélation positive des résidus : les résidus positifs sont suivis par des résidus positifs et les résidus négatifs sont suivis par des résidus négatifs.

Après avoir confirmé ces hypothèses, un test de Student est appliqué sur $\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$ afin d'évaluer la significativité de la régression. Le test de Student est formulé comme suit :

$$\begin{cases} (H_0) & \hat{a}_1 = 0 \quad \text{et} \quad \hat{a}_2 = 0 \\ (H_1) & \hat{a}_1 \neq 0 \quad \text{et} \quad \hat{a}_2 \neq 0 \end{cases} \quad (4.15)$$

L'hypothèse (H_0) est rejetée si les p-values de $\hat{a}_1$ et de $\hat{a}_2$ sont inférieures à α , seuil de signification donné. Le rejet de l'hypothèse nulle signifie que la régression est significative dans la

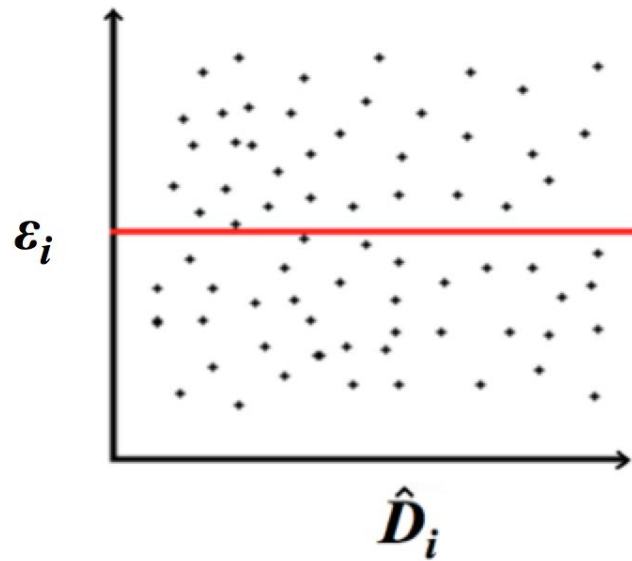


FIGURE 4.2 – Exemple d’un nuage des résidus en fonction des valeurs ajustées dans un cas idéal d’homoscédasticité. [134]

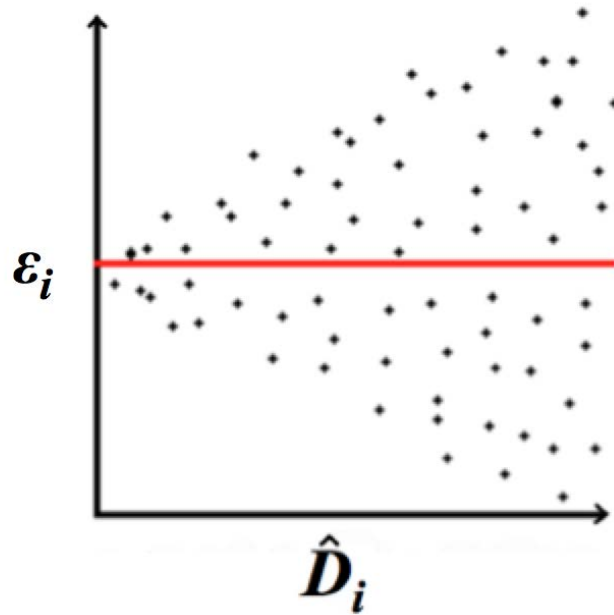


FIGURE 4.3 – Exemple d’un nuage des résidus en fonction des valeurs ajustées dans un cas d’hétéroscédasticité. [134]

plupart des cas.

Une fois le modèle exponentiel validé, le diamètre d’une nouvelle observation est estimé ainsi que l’intervalle de prédiction pour un seuil de signification α donné. Si le point prédit est dans l’intervalle de prédiction, un message est affiché annonçant une évolution normale du diamètre.

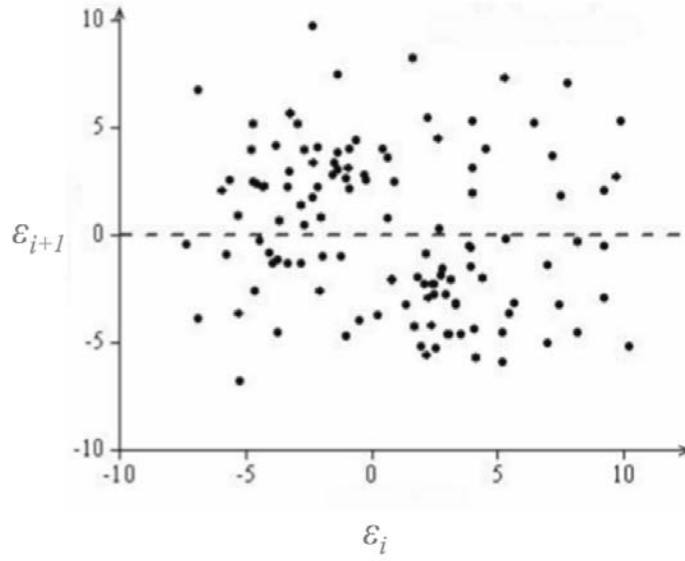


FIGURE 4.4 – Exemple d'un graphe des résidus en fonction des résidus précédents dans un cas d'indépendance. [135]

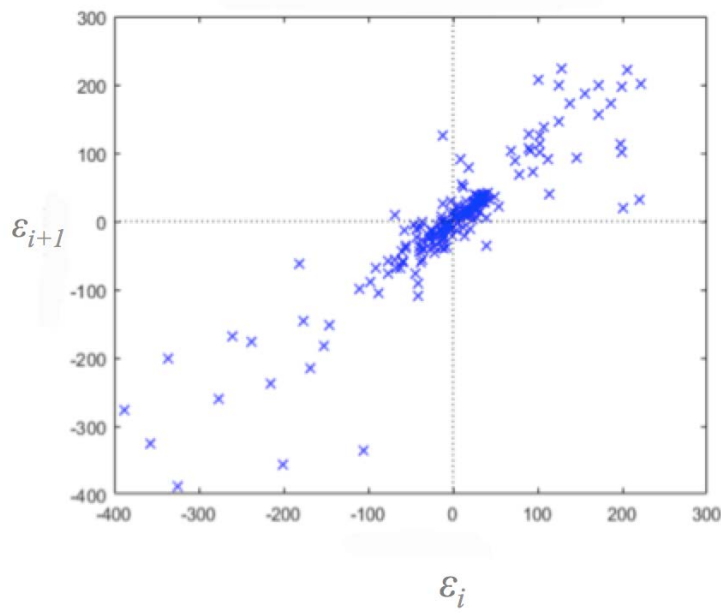


FIGURE 4.5 – Exemple d'un graphe des résidus en fonction des résidus précédents dans un cas d'autocorrélation positive. [136]

Dans le cas contraire, un message, similaire à ceux décrits pour le modèle linéaire, est affiché annonçant un changement dans la dynamique d'évolution du diamètre tumoral.

4.1.3 Choix de modèle

Le choix d'un modèle de prédiction passe tout d'abord par la validation des hypothèses des modèles linéaire et exponentiel. Si les deux modèles correspondent aux données du patient, nous appliquons le critère d'information d'Akaike corrigé (AIC_c) qui est défini comme suit :

$$AIC_c = n \ln \frac{SS}{n} + 2K + \frac{2K(K+1)}{n-K-1} \quad (4.16)$$

avec

SS : la somme du carré de la distance verticale du point par rapport à la courbe,

K : le nombre de paramètres du modèle de régression plus un (il est égal à 3 pour le modèle linéaire et à 4 pour le modèle exponentiel),

n : la taille de l'échantillon d'apprentissage.

Le meilleur modèle est celui qui a la valeur minimale de AIC_c .

4.2 Données cliniques et résultats

4.2.1 Présentation de la base de données

Dans le cadre d'une collaboration avec les CHRU de Nancy et de Montpellier, nous avons constitué une base de données de 55 patients atteints de gliome diffus de bas grade et ayant suivi une chimiothérapie TMZ en première ligne de traitement. 13 patients ont été exclus parce qu'ils ne suivaient ni le modèle exponentiel ni le modèle linéaire. Pour ces 13 patients, et pour d'autres cas similaires, nous adoptons l'approche classique du suivi de la dynamique de croissance tumorale. En effet, nous testons le changement de pente et si celui-ci est supérieur à un seuil de 8 mm/an (typique des gliomes diffus de bas grade avec un comportement similaire à un gliome de haut grade), nous alertons le praticien avec un message.

Dans le présent manuscrit, nous allons, en particulier, nous intéresser aux cas de patients suivant un modèle linéaire ou exponentiel, ce qui représente la majorité des cas de notre base de données (42 parmi 55 patients). Nos modèles prédictifs ont donc été appliqués sur 42 patients dont le traitement a duré entre 9 et 32 mois, avec une durée moyenne de 21,42 mois. Dans cette étude, nous avons inclus des tumeurs indépendamment de leurs statuts pathologique (astrocytome, oligodendrogliome, tumeur mixte) et moléculaire (y compris IDH 1 ou 1p19q).

Parmi les 42 patients de notre base de données, 38 sont classés comme linéaires et 4 sont classés comme exponentiels. Les coefficients de détermination R^2 pour les patients linéaires varient entre 0,73 et 0,97 avec une moyenne de 0,89. Le seuil de signification α a été fixé à 0,1.

Dans cette base, nous avons 24 hommes et 18 femmes et une moyenne d'âge de 48,52 ans. En moyenne, nous disposons de 5,523 points d'apprentissage. Par ailleurs, 19 patients parmi les 42 ont des statuts de codéletion 1p19q et de mutation IDH1 connus. Parmi ces 19 patients, 6 sont codélétés 1p19q mutés IDH1, 6 sont non codélétés 1p19q mutés IDH1 et 7 sont non codélétés 1p19q non mutés IDH1. Pour rappel, comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, la codéletion 1p19q et la mutation IDH1 sont associées à une meilleure survie et à une chimiosensibilité accrue. Sur les 19 patients mentionnés précédemment, nous avons 3 cas exponentiels et 16 cas linéaires. Pour les patients linéaires, nous avons 4 cas codélétés 1p19q mutés IDH1, 5 cas non codélétés

1p19q mutés IDH1 et 7 cas non codélétés 1p19q non mutés IDH1. Pour les patients exponentiels, nous avons deux cas codélétés 1p19q mutés IDH1 et un cas non codélété 1p19q non muté IDH1. Le tableau 4.1 résume ces différentes informations sur les statuts de codélétion 1p19q et de mutation IDH1 pour les patients de notre base de données.

Statuts moléculaires	Codélété 1p19q Muté IDH1	Non codélété 1p19q Muté IDH1	Non codélété 1p19q Non muté IDH1
Nombre de patients	6	6	7
Modèle sélectionné	4 linéaires 2 exponentiels	5 linéaires 0 exponentiel	7 linéaires 1 exponentiel

Tableau 4.1 – Distribution des statuts de codélétion 1p19q et de mutation IDH1 dans notre base de données ainsi que les modèles correspondant aux différentes classes de statuts.

L'ensemble des résultats est détaillé dans un tableau en Annexe.

Dans les paragraphes suivants, nous présenterons, pour illustration, des exemples de chacun des deux modèles prédictifs ainsi qu'un exemple de cas «autre».

4.2.2 Exemple de cas «autre»

Nous avons dans notre base de données **13 patients parmi 55 qui sont classés comme «autre»**, c-à-d qu'ils ne répondent ni au modèle linéaire, ni au modèle exponentiel.

Nous présentons ici, en exemple, le cas d'un patient qui a suivi une **chimiothérapie pendant 18 mois**. Il s'agit d'un patient **non codélété 1p19q muté IDH1**. Pour la phase d'apprentissage, nous disposons de 5 points. La Figure 4.6 illustre l'évolution au cours du temps du diamètre tumoral sous chimiothérapie.

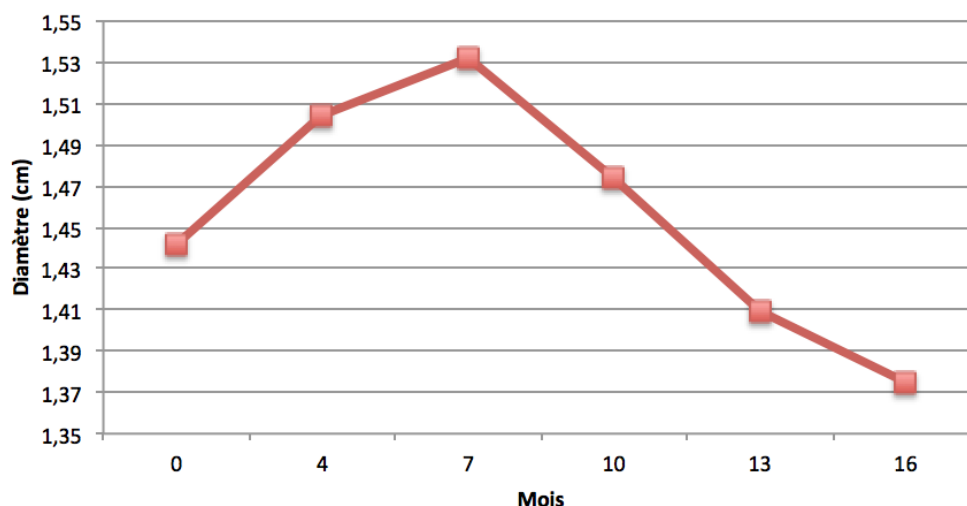


FIGURE 4.6 – Evolution du diamètre tumoral au cours du temps.

Tout d'abord, nous avons testé le modèle linéaire. L'estimation des paramètres $\hat{b}_0$ et $\hat{b}_1$ a donné les valeurs 1,489321 et -0,002499099 respectivement. Nous avons ensuite testé l'hypothèse de normalité avec le test de Shapiro-Wilk : $W = 0,8992 > W_{crit} = 0,686$ pour un seuil de

signification égal à 0,01. Nous avons validé la condition d'homoscédasticité avec le test de White : $F(2, n-3=2) = 99 > White = 0,0685$ pour un seuil de signification égal à 0,01. Toutefois, nous n'avons pas validé l'hypothèse de non corrélation des résidus avec le test de Durbin Watson car $DW = 1,3914$, valeur non comprise entre 1,5 et 2,5. Ceci nous permet d'ores et déjà d'exclure le cas linéaire. Nous avons calculé, en plus, le coefficient de détermination R^2 afin d'apprécier la qualité du modèle linéaire sur les données et avons trouvé une valeur égale à 0,06. Ce dernier résultat corrobore l'élimination du modèle linéaire.

Par ailleurs, nous avons testé le modèle exponentiel. Malheureusement, le modèle exponentiel ne converge pas pour les données d'apprentissage, excluant la possibilité d'utiliser ce modèle pour ce patient.

Par conséquent, nous avons classé ce patient comme «**autre**». Pour ce type de patients, nous proposons l'approche classique de calcul de vitesse d'évolution tumorale sous traitement. Dès que le diamètre tumoral dépasse le seuil de 8 mm/an, nous prévenons le praticien par le message d'alerte suivant : «Augmentation significative du diamètre tumoral».

Dans le cas de notre exemple, nous avons calculé la pente tout au long du traitement. Les valeurs de la pente tout au long du traitement sont consignées dans le tableau 4.2. On constate que la pente d'évolution du diamètre tumoral continue à augmenter en début de traitement, sans jamais dépasser le seuil de 8 mm/an, avant de diminuer au bout de 10 mois de traitement.

Nombres de mois de traitement	0	4	7	10	13	16
Valeurs de la pente		1,75	1,16	-2,04	-2,85	-1,49

Tableau 4.2 – Valeurs de la vitesse d'évolution du diamètre tumoral sous chimiothérapie TMZ d'un patient «autre».

4.2.3 Exemples de cas linéaires

Nous présenterons ici trois exemples de prédiction dans le cas du modèle linéaire.

Le **patient 1** a reçu un traitement de **chimiothérapie TMZ pendant 22 mois**. Il s'agit d'un patient **non codéleté 1p19q non muté IDH1**.

Pour la phase d'apprentissage, nous disposons de 5 points en période de chimiothérapie et nous avons prédit le point précédant la fin du traitement. Nous avons estimé $\hat{b}_1$ et $\hat{b}_0$ et avons trouvé les valeurs respectives -0,054771 et 5,047011. Nous avons testé la normalité des résidus avec le test de Shapiro-Wilk ($W=0,8895 > W_{crit}= 0,686$ pour un seuil de signification égal à 0,01). L'hypothèse d'homoscédasticité des résidus a été confirmée avec le test de White pour un seuil de signification égal à 0,01 : $F(2, n-3=2)= 99 > White=1,4894$. Enfin, la non corrélation des résidus a été vérifiée avec le test de Durbin Watson ($DW=1,9704$ compris entre 1,5 et 2,5). Nous avons également vérifié la significativité de la régression en comparant la p-value de $\hat{b}_1$ (probabilité d'avoir H_0 vraie donc $\hat{b}_1=0$) à un seuil α choisi (nous l'avons fixé à 0,05). Nous avons trouvé une p-value de $\hat{b}_1 = 0,006709759 \ll \alpha = 0,01$. Nous en avons conclu que la régression était significative. De plus, nous avons calculé le coefficient de détermination $R^2 = 0,93$ qui est très proche de 1, ce qui prouve que le modèle linéaire convient aux données du patient 1.

Nous avons également testé le modèle exponentiel, mais comme la significativité de la régression n'a pas été confirmée (p-value de $\hat{a}_2 = 0,06319272 > \alpha = 0,05$), ce modèle a été rejeté.

Nous avons, par la suite, prédit la dernière valeur avant la fin de la chimiothérapie ainsi que l'intervalle de prédiction. Sur la Figure 4.7, nous visualisons les données d'apprentissage ainsi que la valeur prédite. On constate que les données suivent le modèle de régression **linéaire** et

que le point prédit est dans l'intervalle de prédiction. Le message affiché est alors le suivant : «Le diamètre évolue normalement».

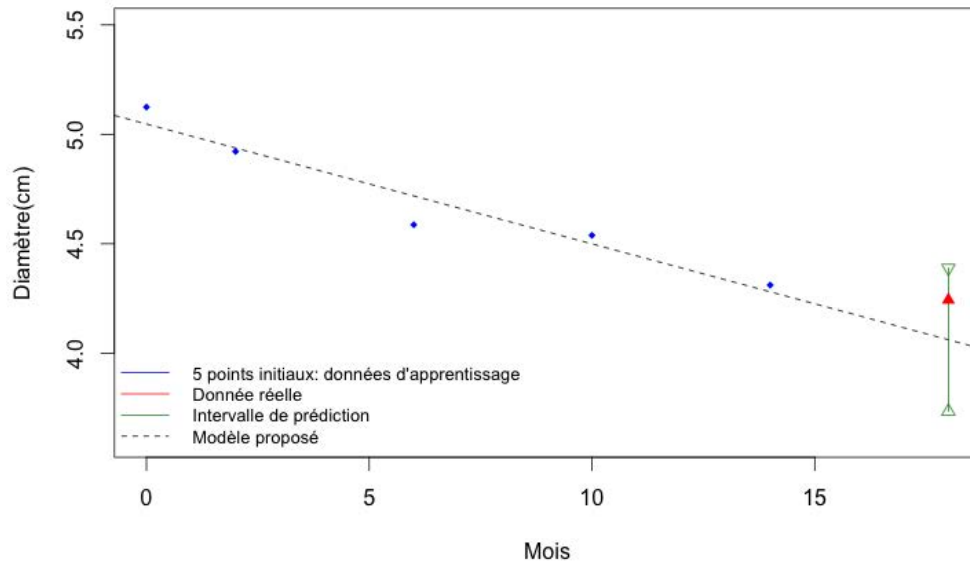


FIGURE 4.7 – Prédiction d'une nouvelle valeur du diamètre tumoral avec le modèle linéaire pour le patient 1.

En deuxième exemple, nous présentons le cas du **patient 2** qui a suivi une **chimiothérapie pendant 27 mois**. Nous ne disposons **pas d'informations sur les statuts de codélation 1p19q et de mutation IDH1** pour ce patient.

Pour la phase d'apprentissage, nous avons 6 points et nous avons prédit le point précédant la fin de la chimiothérapie. L'estimation des paramètres $\hat{b}_0$ et $\hat{b}_1$ a donné les valeurs 5,268757 et -0,025601 respectivement. Nous avons ensuite testé l'hypothèse de normalité avec le test de Shapiro-Wilk : $W = 0,9888 > W_{crit} = 0,713$ pour un seuil de signification égal à 0,01. Nous avons validé la condition d'homoscédasticité avec le test de White : $F(2, 3) = 30,82 > White = 3,7468$ pour un seuil de signification égal à 0,01. Nous avons également confirmé l'hypothèse de non corrélation avec le test de Durbin Watson : $DW = 1,9082$, valeur comprise entre 1,5 et 2,5, ce qui permet de valider l'hypothèse de non corrélation des résidus. Nous avons vérifié l'importance de la régression avec un test de Student sur $\hat{b}_1$. Nous avons trouvé une p-value de $0,006608094 \ll 0,05$ (seuil de signification sélectionné). Nous avons ensuite calculé le coefficient de détermination R^2 qui est égal à 0,87.

Par ailleurs, nous avons testé le modèle exponentiel. Les coefficients $\hat{a}_0$, $\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$ ont été estimés à 4,71256, -0,61778 et 0,08615304 respectivement. Nous avons évalué l'hypothèse de normalité avec le test de Shapiro-Wilk : $W = 0,9021 > W_{crit} = 0,713$ pour un seuil de signification égal à 0,01. Les conditions d'homoscédasticité et de non corrélation ont été vérifiées avec, respectivement, le graphe des résidus en fonction des valeurs ajustées de la Figure 4.8 et le graphe de chaque résidu en fonction du résidu précédent de la Figure 4.9. L'absence de tendance particulière dans ces deux graphes valide les deux hypothèses testées.

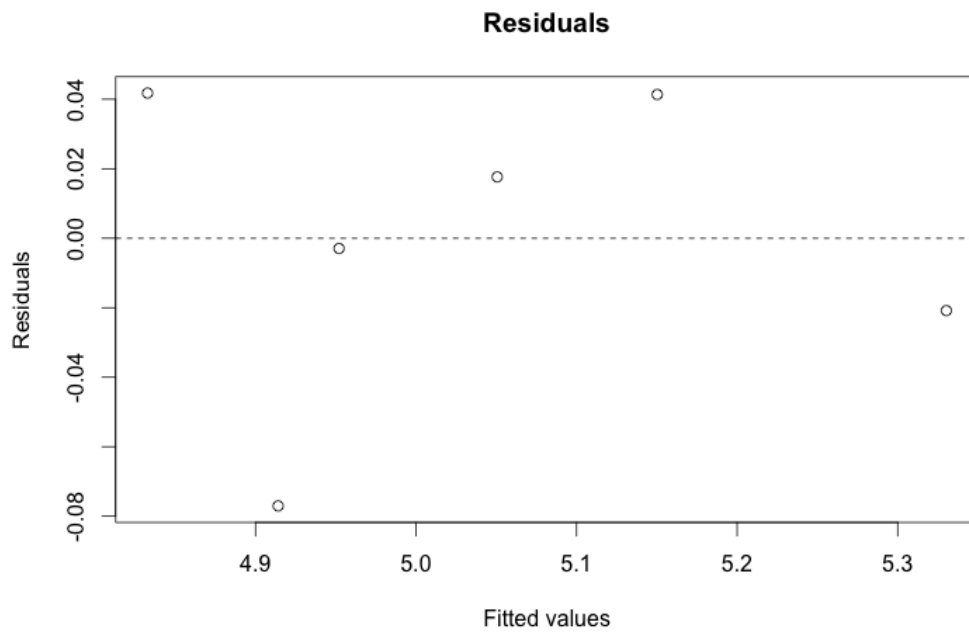


FIGURE 4.8 – Graphe des résidus en fonction des valeurs ajustées pour le patient 2.

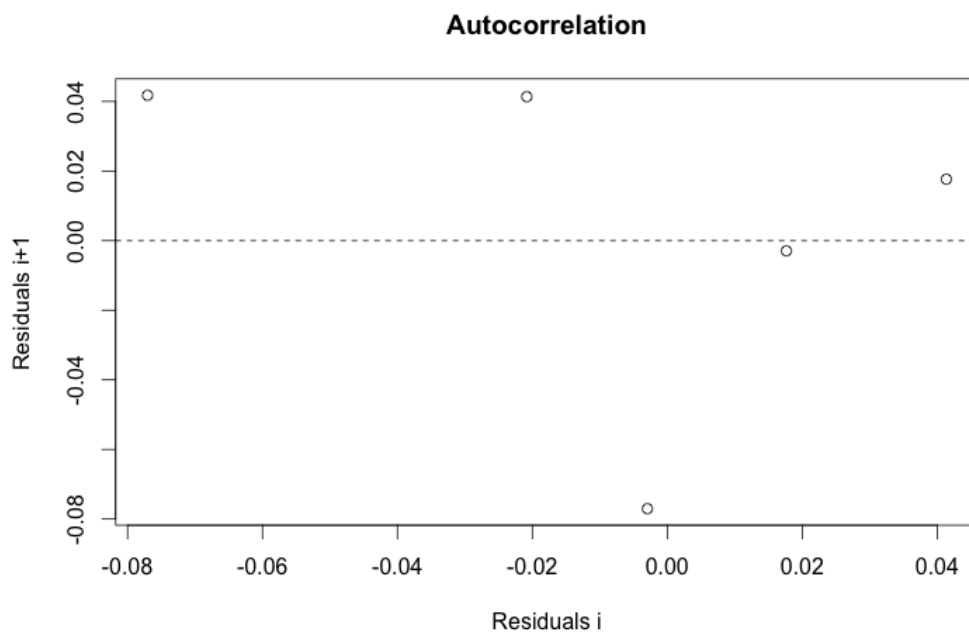


FIGURE 4.9 – Graphe de chaque résidu en fonction du résidu précédent pour le patient 2.

Quant à la significativité de la régression, nous l'avons confirmée avec un test de Student sur

$\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$. Pour ce faire, nous avons comparé les p-value de $\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$ à un seuil α choisi que nous avons fixé à 0,05. Nous avons trouvé p-value de $\hat{a}_1 = 2,529916e^{-6} \ll \alpha = 0,05$ et p-value de $\hat{a}_2 = 0,03025334 \ll \alpha = 0,05$. Nous en avons conclu que la régression était significative.

La Figure 4.10 illustre l'évolution au cours du temps du diamètre tumoral avec les modèles linéaire et exponentiel pour le patient 2. Les points bleus représentent les données d'apprentissage, la droite en pointillés noirs le modèle de régression linéaire et la courbe en pointillés verts le modèle de régression exponentielle. Visuellement, l'ensemble des points semble plus adapté au modèle linéaire qu'au modèle exponentiel. Mais afin de sélectionner le modèle approprié de manière objective, nous avons calculé AIC_c pour les deux modèles. $AIC_{c_{Linéaire}} = -6,495425 < AIC_{c_{Exponentiel}} = -1,268149$. Par conséquent, nous avons choisi le **modèle linéaire** pour nos données.

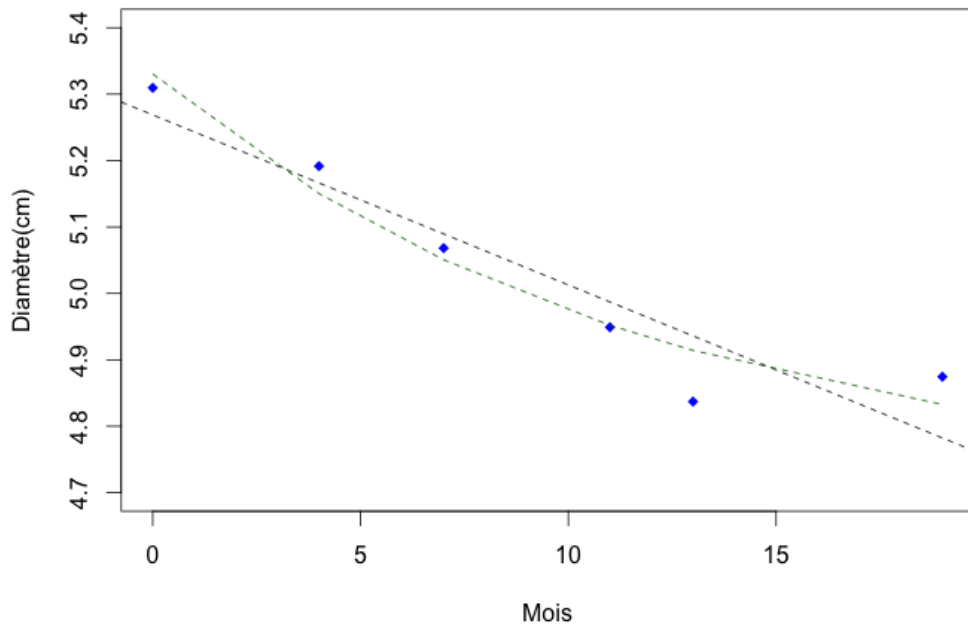


FIGURE 4.10 – Evolution du diamètre tumoral au cours du temps avec les modèles linéaire et exponentiel pour le patient 2.

Nous avons ensuite prédit la dernière valeur du diamètre avant la fin de la chimiothérapie, ainsi que l'intervalle de prédiction pour un seuil de signification égal à 0,1. Sur la Figure 4.11, nous visualisons les données d'apprentissage, la nouvelle observation à l'instant suivant et l'intervalle de prédiction. On constate que les données suivent le modèle de régression linéaire et que le point prédit est au-dessus de la borne supérieure de l'intervalle de prédiction. Le message d'alerte affiché est le suivant : «Augmentation significative du diamètre tumoral».

En troisième exemple, nous présentons le cas du **patient 3** qui est **non codéleté 1p19q non muté IDH1** et dont la **chimiothérapie a duré 14 mois**.

Pour la phase d'apprentissage, nous disposons de 6 points pour prédire le point précédant la fin de la chimiothérapie. L'estimation des paramètres $\hat{b}_0$ et $\hat{b}_1$ a donné les valeurs 2,268184 et 0,0170556

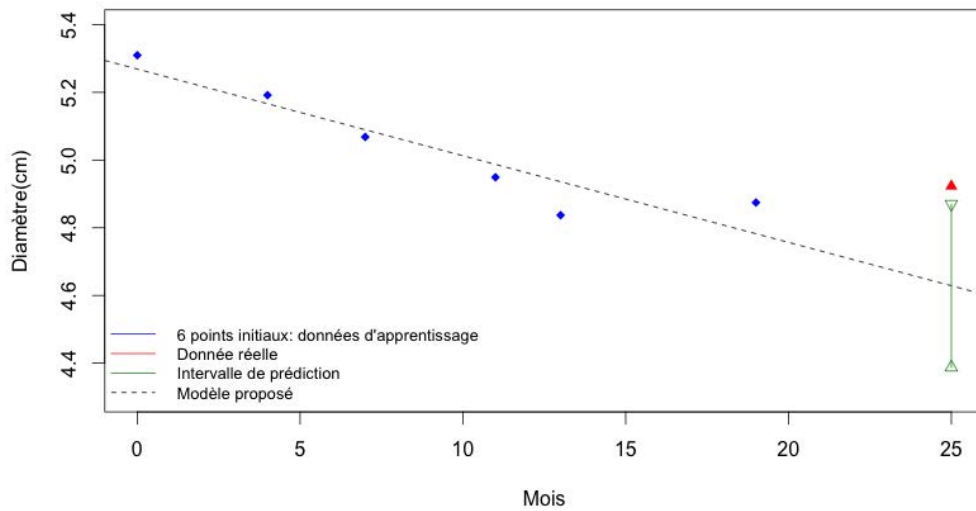


FIGURE 4.11 – Prédiction d’une nouvelle valeur du diamètre tumoral avec le modèle linéaire pour le patient 2.

respectivement. Nous avons ensuite testé l’hypothèse de normalité avec le test de Shapiro-Willk : $W = 0,9532 > W_{crit} = 0,713$ pour un seuil de signification égal à 0,01. Nous avons validé la condition d’homoscédasticité avec le test de White : $F(2, 3) = 30,82 > White = 5,0542$ pour un seuil de signification égal à 0,01. Nous avons également confirmé l’hypothèse de non corrélation avec le test de Durbin Watson : $DW = 1,9766$, valeur comprise entre 1,5 et 2,5, permettant de valider l’hypothèse de non corrélation des résidus. Nous avons ensuite vérifié l’importance de la régression avec un test de Student sur $\hat{b}_1$. Nous avons trouvé une p-value de $0,008873133 \ll 0,05$ (seuil de signification sélectionné). Nous avons ensuite calculé le coefficient de détermination R^2 qui est égal à 0,85.

Nous avons également testé le modèle exponentiel, mais comme la significativité de la régression n’a pas été confirmée (p-value de $\hat{a}_2 = 0,05775296 > \alpha = 0,05$), ce modèle a été rejeté au profit du **modèle linéaire**.

Enfin, nous avons prédit la dernière valeur avant la fin de la chimiothérapie ainsi que l’intervalle de prédiction. Sur la Figure 4.12, nous visualisons les données d’apprentissage ainsi que la valeur prédite. Nous voyons bien que les données suivent le modèle de régression linéaire et que le point prédit est au-dessous de la borne inférieure de l’intervalle de prédiction. Nous affichons le message suivant : «Diminution significative du diamètre».

Le tableau 4.3 récapitule les résultats pour les trois patients linéaires.

4.2.4 Exemples de cas exponentiels

Nous présenterons ici trois exemples de prédictions dans le cas du modèle exponentiel.

La **chimiothérapie** du **patient 4** a duré **26 mois**. Il s’agit d’un patient **codéleté 1p19q**

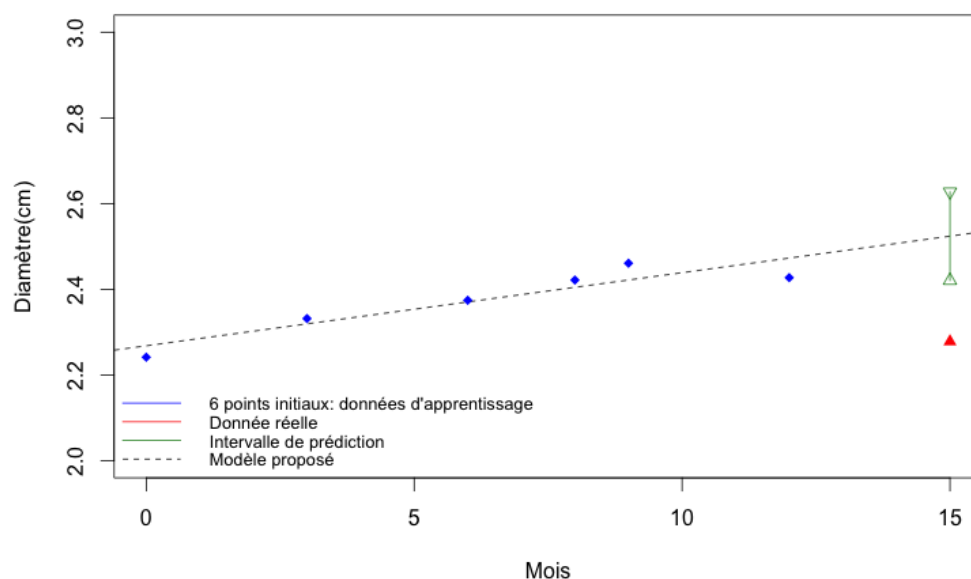


FIGURE 4.12 – Prédiction d’une nouvelle valeur du diamètre tumoral avec le modèle linéaire pour le patient 3.

Patient	Durée TMZ (mois)	Codélétion 1p19q	Mutation IDH1	Nb pts apprentissage
1	22	Non codélété	Non muté	5
2	27	Inconnu	Inconnu	6
3	14	Non codélété	Non muté	6

Patient	W	White	DW	p-value $\hat{b}_1$	R^2	Message affiché
1	0.8895	1.4894	1.9704	0.006709759	0.93	Le diamètre évolue normalement
2	0.9888	3.7468	1.9082	0.006608094	0.87	Augmentation significative du diamètre tumoral
3	0.9532	5.0542	1.9766	0.008873133	0.85	Diminution significative du diamètre

Tableau 4.3 – Récapitulatif des résultats des trois patients linéaires.

muté IDH1.

Pour la phase d’apprentissage, nous avons 6 points et nous avons prédit le point précédant la fin de la chimiothérapie. L’étape d’apprentissage a donné les valeurs 4,93097, -2,47087 et 0,1252605 pour l’estimation de $\hat{a}_0$, $\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$ respectivement. L’hypothèse de normalité a été évaluée avec le test de Shapiro-Willk : $W = 0,8965 > W_{crit} = 0,713$ pour un seuil de signification égal à 0,01. L’hypothèse d’homoscédasticité des résidus a été vérifiée avec le graphe des résidus en fonction des valeurs ajustées de la Figure 4.13. En dépit du nombre réduit de points d’apprentissage dont nous disposons, nous n’observons pas de tendance particulière d’évolution des résidus par rapport aux valeurs ajustées.

L’hypothèse d’indépendance des résidus a été évaluée avec le graphe de chaque résidu en fonction du résidu précédent de la Figure 4.14. Malgré le nombre réduit de points, nous voyons

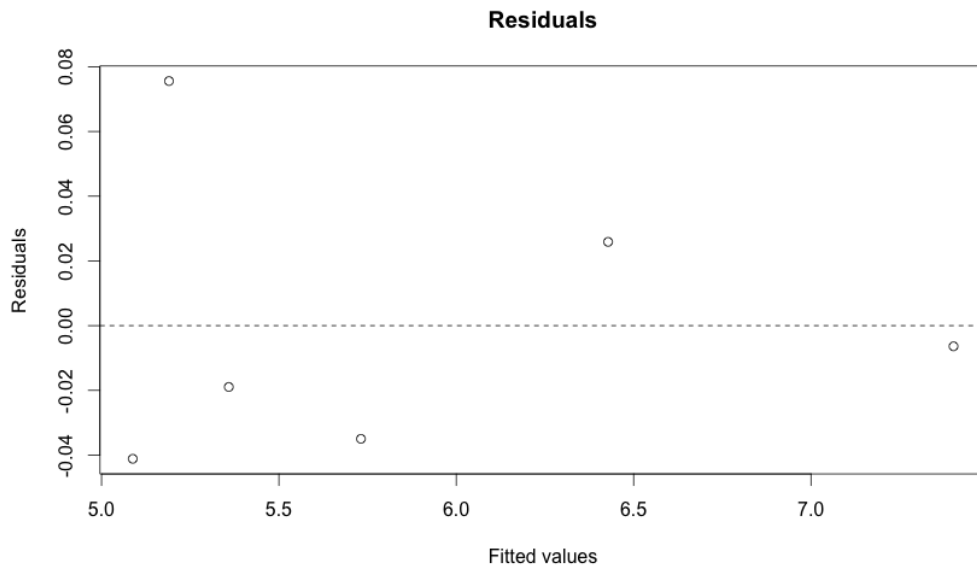


FIGURE 4.13 – Graphe des résidus en fonction des valeurs ajustées pour le patient 4.

que, globalement, nous n'avons pas de tendance de corrélation entre des résidus successifs.

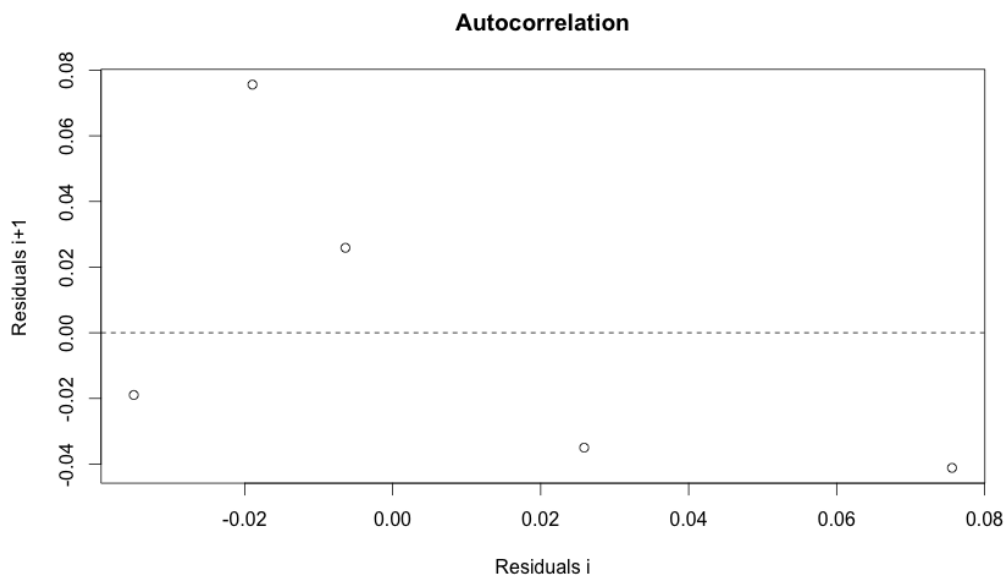


FIGURE 4.14 – Graphe de chaque résidu en fonction du résidu précédent pour le patient 4.

Nous avons également vérifié la significativité de la régression en comparant les p-values de $\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$ à un seuil α choisi que nous avons fixé à 0,05.

Nous trouvons p-value de $\hat{a}_1 = 9,157963e^{-7} \ll \alpha = 0,05$ et p-value de $\hat{a}_2 = 0,0002128674 \ll$

$\alpha = 0,05$. Nous pouvons en conclure que la régression est significative.

Nous avons également testé le modèle linéaire, mais comme l'hypothèse de non corrélation n'a pas été confirmée ($DW = 1,0995 < 1,5$), ce modèle a été rejeté.

A l'aide du **modèle exponentiel** sélectionné, nous avons finalement estimé le dernier point précédant la fin du traitement ainsi que l'intervalle de prédiction pour un risque de première espèce égal à 0,1. La Figure 4.15 montre la courbe des données d'apprentissage, des données prédites, de la nouvelle observation et de l'intervalle de prédiction. Les données réelles semblent coller parfaitement au modèle exponentiel et la nouvelle observation est à l'intérieur de l'intervalle de prédiction. Le message affiché est le suivant : «Le diamètre tumoral évolue normalement».

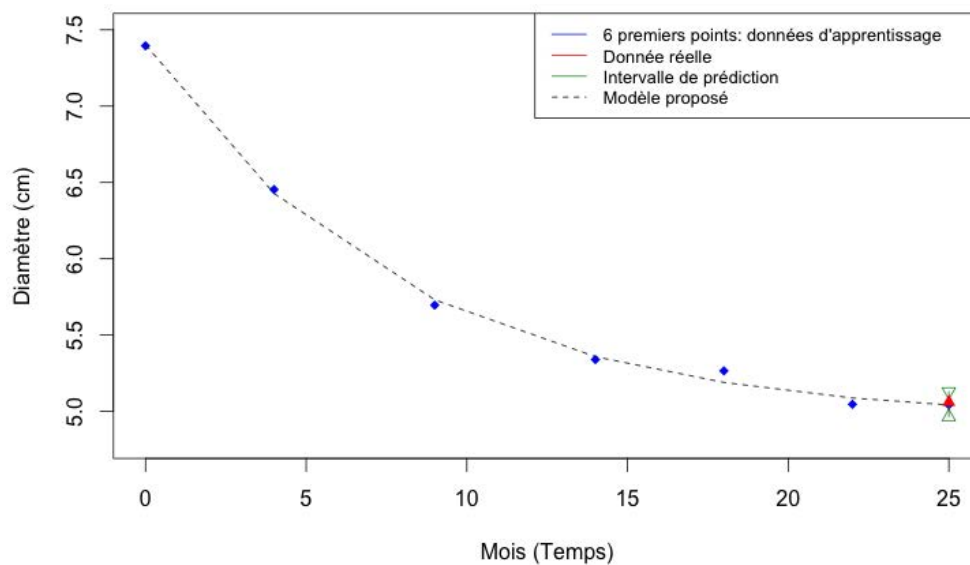


FIGURE 4.15 – Les données d'apprentissage, la nouvelle observation et l'intervalle de prédiction avec le modèle exponentiel pour le patient 4.

En deuxième exemple, nous présentons le cas du **patient 5** qui est **codéleté 1p19q muté IDH1** et qui a reçu une **chimiothérapie pendant 17 mois**.

A partir de 6 points d'apprentissage, nous avons pu estimer les paramètres du modèle exponentiels $\hat{a}_0$, $\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$ avec des valeurs respectives égales à 4,80995, -2,20384 et 0,46361. Nous avons ensuite vérifié l'hypothèse de normalité avec le test de Shapiro-Wilk : $W = 0,9599 > W_{crit} = 0,713$ pour un seuil de signification égal à 0,01. Nous avons également évalué l'hypothèse d'homoscédasticité des résidus avec le graphe des résidus en fonction des valeurs ajustées de la Figure 4.16 et nous n'y avons pas observé de tendance particulière d'évolution des résidus par rapport aux valeurs ajustées.

Quant à l'hypothèse d'indépendance des résidus, nous l'avons vérifiée avec le graphe de chaque résidu en fonction du résidu précédent de la Figure 4.17. Nous n'avons pas observé, dans ce graphe, de tendance de corrélation entre des résidus successifs.

Par la suite, nous avons confirmé la significativité de la régression grâce à un test de Student sur $\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$. Pour ce faire, nous avons comparé les p-valeurs de $\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$ à un seuil α choisi que nous avons fixé à 0,05. Nous avons trouvé p-value de $\hat{a}_1 = 7,287579e^{-6} \ll \alpha = 0,05$ et p-value

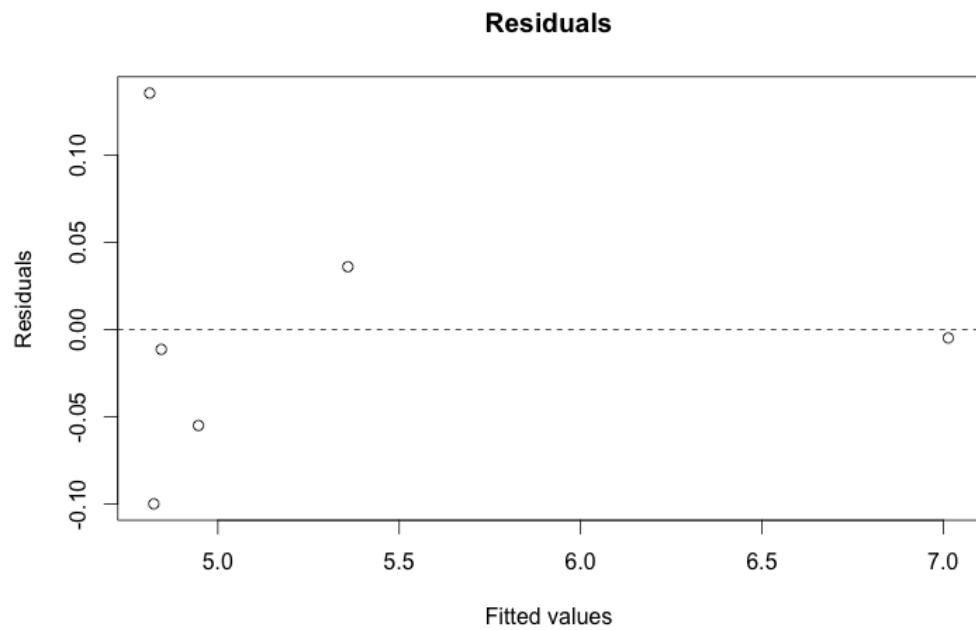


FIGURE 4.16 – Graphe des résidus en fonction des valeurs ajustées pour le patient 5.

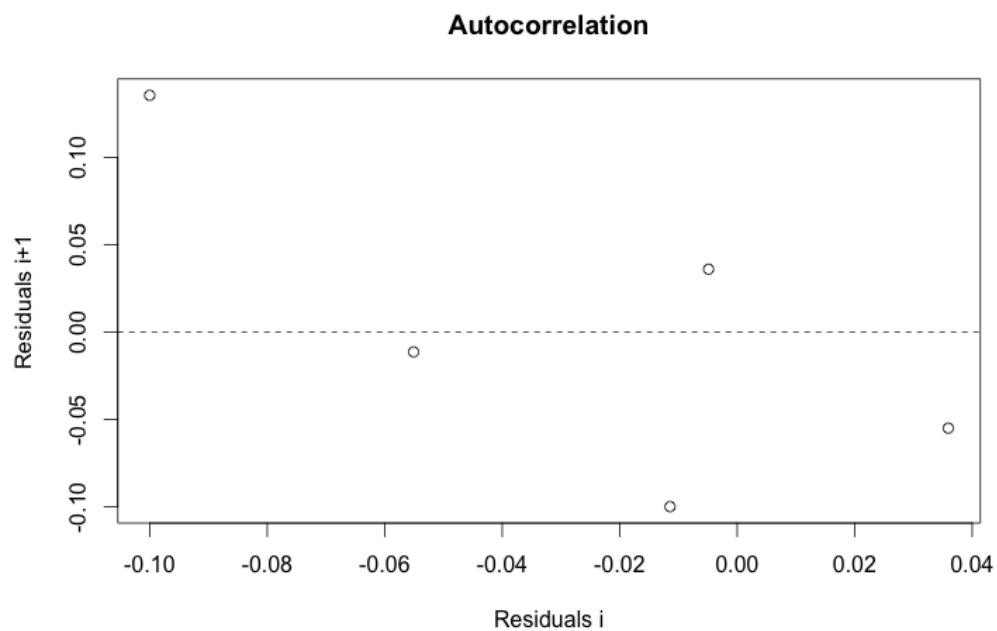


FIGURE 4.17 – Graphe de chaque résidu en fonction du résidu précédent pour le patient 5.

de $\hat{a}_2 = 0,0170658 \ll \alpha = 0,05$, permettant de conclure à une régression significative.

Nous avons également testé le modèle linéaire, mais comme la significativité de la régression n'a pas été confirmée (p -value de $\hat{b}_1 = 0,08068763 > \alpha = 0,05$), ce modèle a été rejeté.

A l'aide du **modèle exponentiel**, nous avons finalement estimé le dernier point précédant la fin du traitement ainsi que l'intervalle de prédiction pour un risque de première espèce égal à 0,1. La Figure 4.18 montre la courbe des données d'apprentissage, des données prédites, de la nouvelle observation et de l'intervalle de prédiction. Les données réelles semblent coller parfaitement au modèle exponentiel et la nouvelle observation est au-dessus de l'intervalle de prédiction. Le message affiché est le suivant : «Augmentation significative du diamètre».

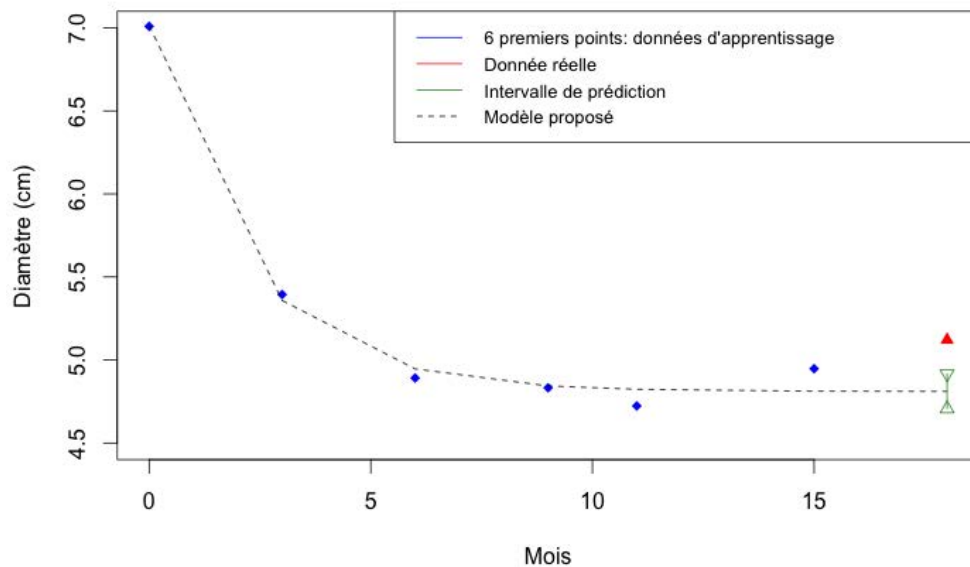


FIGURE 4.18 – Les données d'apprentissage, la nouvelle observation et l'intervalle de prédiction avec le modèle exponentiel pour le patient 5.

En dernier exemple, nous introduisons le cas du **patient 6**. Ce patient est **non codéleté 1p19q muté IDH1** et a eu une **chimiothérapie pendant 25 mois**.

Grâce aux 7 points d'apprentissage, nous avons pu estimer les valeurs de $\hat{a}_0$, $\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$ à 3,61298, -1,043 et 0,2139. Nous avons ensuite vérifié l'hypothèse de normalité avec le test de Shapiro-Willk : $W = 0,9577 > W_{crit} = 0,730$ pour un seuil de signification égal à 0,01. Nous avons également évalué l'hypothèse d'homoscédasticité des résidus avec le graphe des résidus en fonction des valeurs ajustées de la Figure 4.19 et nous n'y avons pas observé de tendance particulière d'évolution des résidus par rapport aux valeurs ajustées.

Nous avons validé l'hypothèse d'indépendance des résidus avec le graphe de chaque résidu en fonction du résidu précédent de la Figure 4.20. Nous n'avons pas observé, dans ce graphe, de tendance de corrélation entre des résidus successifs.

Enfin, nous avons confirmé la significativité de la régression grâce à un test de Student sur $\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$. Pour ce faire, nous avons comparé les p -values de $\hat{a}_1$ et $\hat{a}_2$ à un seuil α choisi que nous avons fixé à 0,05. Nous avons trouvé p -value de $\hat{a}_1 = 2,707514e^{-8} \ll \alpha = 0,05$ et p -value de $\hat{a}_2 = 0,0001626597 \ll \alpha = 0,05$. Nous en avons conclu que la régression était significative.

Nous avons également testé le modèle linéaire, mais comme l'hypothèse de non corrélation n'a

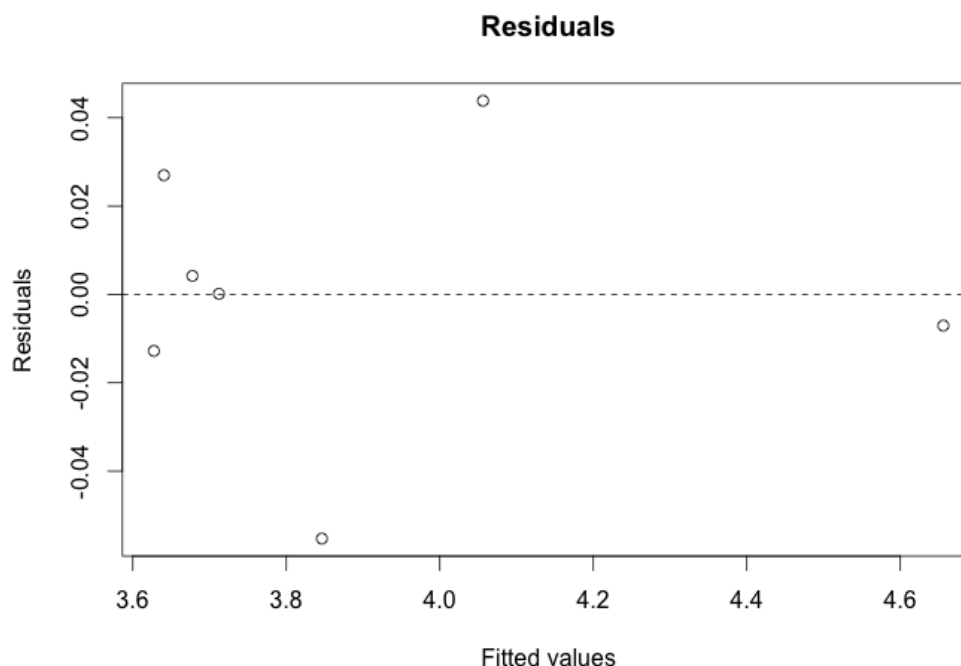


FIGURE 4.19 – Graphe des résidus en fonction des valeurs ajustées pour le patient 6.

pas été confirmée ($DW = 0,9969 < 1,5$), ce modèle a été rejeté.

A l'aide du **modèle exponentiel**, nous avons finalement estimé le dernier point précédant la fin du traitement ainsi que l'intervalle de prédiction pour un risque de première espèce égal à 0,1.

La Figure 4.21 montre la courbe des données d'apprentissage, des données prédites, de la nouvelle observation et de l'intervalle de prédiction. Les données réelles semblent coller parfaitement au modèle exponentiel et la nouvelle observation est au-dessous de l'intervalle de prédiction. Le message affiché est le suivant : «Diminution significative du diamètre».

Le tableau 4.4 récapitule les résultats pour les trois patients linéaires.

Patient	Durée TMZ (mois)	Codélétion 1p19q	Mutation IDH1	Nb pts apprentissage
4	26	Codélété	Muté	6
5	17	Codélété	Muté	6
6	25	Non codélété	Muté	7

Patient	W	p-value $\hat{a}_1$	p-value $\hat{a}_2$	Message affiché
4	0.8965	$9.157963e^{-7}$	0.0002128674	Le diamètre évolue normalement
5	0.9599	$7.287579e^{-6}$	0.0170658	Augmentation significative du diamètre tumoral
6	0.9577	$2.707514e^{-8}$	0.0001626597	Diminution significative du diamètre

Tableau 4.4 – Récapitulatif des résultats des trois patients exponentiels.

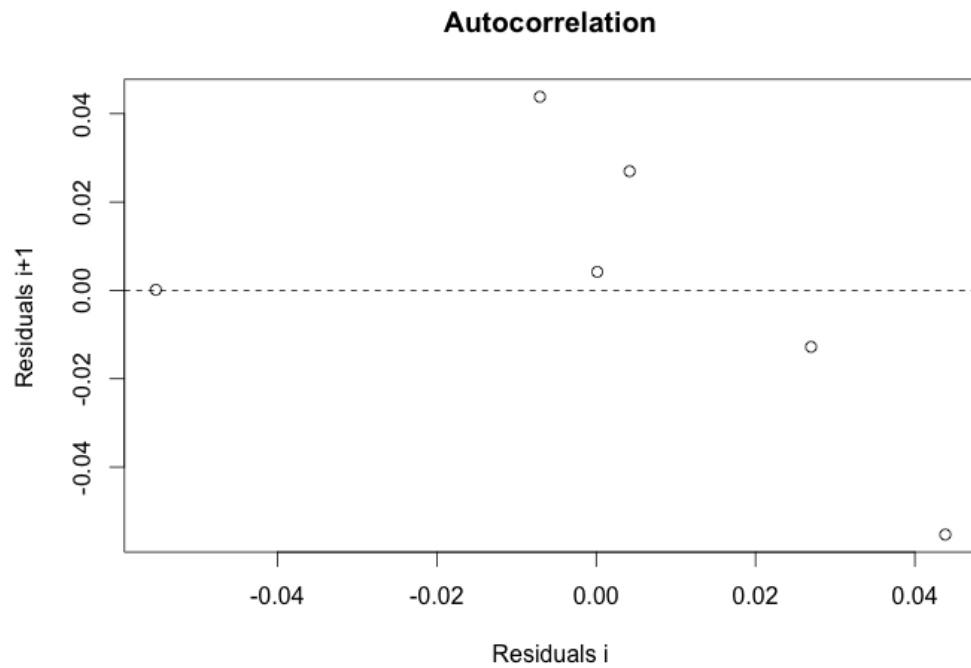


FIGURE 4.20 – Graphe de chaque résidu en fonction du résidu précédent pour le patient 6.

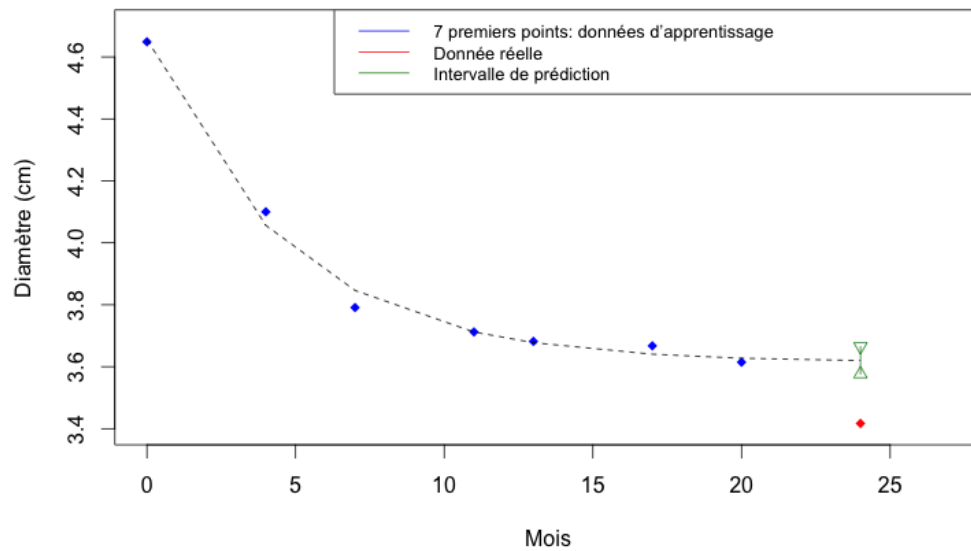


FIGURE 4.21 – Les données d'apprentissage, la nouvelle observation et l'intervalle de prédiction avec le modèle exponentiel pour le patient 6.

4.3 Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons proposé une nouvelle approche pour une aide à la décision des cliniciens traitant des patients atteints de gliomes diffus de bas grade et en première ligne de chimiothérapie TMZ.

Notre étude, menée en partenariat avec les CHRU de Nancy et de Montpellier, s'appuie sur les données de 55 patients atteints de gliome diffus de bas grade et ayant suivi une chimiothérapie TMZ en première ligne de traitement. En partant de cette base de données, nous avons réussi à extraire 38 patients suivant un modèle linéaire et 4 patients suivant un modèle exponentiel. Par ailleurs, nous avons classé 13 patients comme «autre». Pour cette catégorie de cas, nous proposons une approche classique de suivi à base de calcul de vitesse d'évolution tumorale sous chimiothérapie afin de détecter les gliomes diffus de bas grade ayant un comportement similaire à un haut grade.

Il est à noter que pour la catégorie de patients «autre», comme nous l'avons montré dans l'exemple de la Figure 4.6, il s'agit de patients avec des données de variation du diamètre tumoral en fonction du temps qui ont un aspect fortement bruité. Ce caractère est amplifié par le peu de points dont nous disposons, ce qui ne permet de voir la tendance globale de la variation des diamètres tumoraux.

En ce qui concerne les 42 patients linéaires ou exponentiels, il s'agit de patients ayant suivi un traitement d'une durée variant entre 9 et 32 mois, avec une durée moyenne de 21,42 mois. Sur la base d'un apprentissage incluant au moins 5 IRM, et après la validation des hypothèses des modèles utilisés, nous sommes capables de prédire le diamètre tumoral suivant avec une précision importante. Grâce à l'intervalle de prédiction correspondant, il est possible de vérifier si la nouvelle observation correspond au diamètre prédit. Si le diamètre réel se situe dans l'intervalle de prédiction, un message annonçant une évolution normale est affiché. Dans le cas contraire, le clinicien est alerté par un message d'une augmentation significative du diamètre tumoral.

Il est à noter que la validation des modèles devrait normalement s'appuyer sur un jeu de données différent du jeu de données d'apprentissage. Cependant, le nombre limité de cas ne permet pas de mener à bien cette procédure. Afin d'augmenter la taille des données d'apprentissage et de permettre à nos modèles de prédire plus tôt l'évolution des diamètres en période de chimiothérapie, un nouveau protocole a été mis en place au CHRU de Nancy. Les nouveaux patients qui acceptent de suivre ce protocole bénéficient d'examens IRM supplémentaires non injectés au début du traitement. L'aspect moins invasif de cette procédure encourage les patients à accepter de se soumettre à ce protocole, permettant d'enrichir la base de données d'apprentissage des modèles proposés.

Il faut savoir que nous sommes en train de construire une grosse base de données de 400 cas de gliomes diffus de bas grade. Nous avons prouvé que nous sommes capables prédire avec précision la réponse de 42 patients à la chimiothérapie TMZ. Nos modèles seront, par la suite, prêts à être implémentés sur la base de données de 400 cas.

Par ailleurs, nous avons présenté un état des lieux global des statuts de codélétion 1p19q et IDH1 disponibles. Mais le faible nombre de cas (19 parmi 42 patients) limite les conclusions que nous pouvons en tirer. Il est, toutefois, prévu d'enrichir la base de données de facteurs moléculaires avec des examens histologiques plus réguliers et en ajoutant d'autres facteurs moléculaires tels que la méthylation du promoteur MGMT, le promoteur TERT ou les mutations ATRX. Ces facteurs moléculaires influencent de manière significative la croissance de la tumeur. Par conséquent, il est prévu, en perspective de ce projet, d'inclure certains d'entre eux dans la conception des modèles proposés dans ce chapitre et d'enrichir ces modèles avec des données radiologiques extraites d'autres modalités d'imagerie (IRM de perfusion, spectroscopie RM, imagerie PET).

L'outil d'aide à la décision final intégrera différents facteurs (diamètre tumoral, paramètres radiologiques et moléculaires, etc). Il livrera, en sortie, un message au clinicien sur l'état d'évolution du gliome diffus de bas grade afin de permettre une prise en charge thérapeutique personnalisée des patients. Le but ultime de l'outil proposé est d'alerter le clinicien sur la dynamique d'évolution du diamètre tumoral au fur et à mesure que de nouvelles données sont recueillies grâce à une boucle de rétroaction et tel que montré dans la Figure 1.17 à la page 19. Cela sera d'abord réalisé uniquement sous chimiothérapie, puis également, au-delà de la fin de la chimiothérapie. Il s'agira par la suite de détecter une éventuelle reprise de croissance du diamètre tumoral après l'arrêt du traitement et d'avoir une vue globale sur l'évolution de la chimiothérapie du patient. Ceci justifie doublement la mise en place du nouveau protocole au CHRU de Nancy, que nous avons précédemment décrit dans cette conclusion et qui permettra de récupérer plus de données pour les modèles. Avec plus de points d'apprentissage à notre actif, nous serons en mesure d'intégrer progressivement les nouvelles données aux modèles et de le faire ainsi évoluer.

Conclusion générale

Contributions

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés aux gliomes diffus de bas grade et à la modélisation de leur évolution sous chimiothérapie TMZ.

Dans le chapitre 2, nous nous sommes penchés sur les différentes approches existant à ce jour pour calculer le volume des gliomes. Tout d’abord, nous avons étudié la reproductibilité du contourage manuel sous OsiriX réalisé par des experts de diverses spécialités et avec différentes années d’expérience. Ce test, produit dans un environnement normalisé dans le Living Lab PROMETEE, comprenait 12 examens IRM en tout, dont 11 séquences IRM en pondération FLAIR, une séquence en pondération T2 et 3 examens en CUBE. Une analyse statistique sur les volumes tumoraux calculés obtenus par reconstruction logicielle à partir des contourages des experts ne nous a pas permis de prouver que les facteurs praticien, spécialité médicale et années d’expérience avaient un impact significatif sur le volume tumoral. Ce résultat est très prometteur car il ouvre la porte à une accélération de la prise en charge thérapeutique des patients dont les IRM de suivi pourraient être segmentés par plusieurs praticiens. Il faudrait, toutefois, pour cela, que les IRM à contourer soient similaires à celles du test (pas de forte infiltration, pas de traitement).

Par ailleurs, nous avons présenté une étude préliminaire du contourage manuel par la méthode, couramment utilisée, des trois diamètres. Pour ce faire, nous nous sommes basés sur les examens du test de segmentation manuelle avec reconstruction logicielle. Nous avons trouvé des résultats significativement similaires à ceux de la méthode par reconstruction logicielle pour ces examens. C’est ainsi que, pour des examens IRM de gliomes diffus de bas grade non traités (pas de chirurgie, pas de chimiothérapie ou de radiothérapie), l’estimation du volume tumoral par la méthode des trois diamètres semble appropriée. Nous avons, toutefois, montré sur un exemple d’IRM post-opératoire, qu’il n’était pas possible de définir les 3 plus grands diamètres après une chirurgie. Sachant que la plupart des patients atteints de gliomes diffus de bas grade sont soumis à une intervention chirurgicale, à un moment ou un autre de leur suivi, il ne semble pas approprié de s’appuyer sur la méthode des 3 diamètres pour le suivi longitudinal du volume tumoral. Nous nous sommes penchés, toutefois, sur cette méthode en raison de son large usage pour l’estimation des volumes au sein des équipes spécialisées dans les gliomes diffus de bas grade.

Dans le même chapitre, nous nous sommes, enfin, intéressés à la segmentation automatisée des gliomes diffus de bas grade. Nous avons étudié deux algorithmes semi-automatiques : un premier algorithme à base de contours actifs, implémenté dans le logiciel ITK SNAP, et un deuxième algorithme à base de la méthode du «level set». Nous nous sommes basés sur les mêmes examens que ceux précédemment cités.

Dans le cas du premier algorithme, nous avons trouvé qu’il présentait une tendance à sur-segmenter les gliomes diffus de bas grade, notamment sur la séquence IRM en T2 et sur les

deux examens FLAIR classiques présentant des tumeurs à l'aspect inhomogène. De plus, les examens en CUBE, fastidieux à contourer manuellement, avaient des résultats proches de ceux des experts. Ce dernier résultat est encourageant car il permet d'envisager une accélération de la tâche de segmentation pour les séquences CUBE en pratique clinique, tout en obtenant un volume tumoral comparable à celui du contourage manuel par un expert.

Quant à la deuxième méthode de segmentation semi-automatique, elle s'avère être significativement précise. Toutefois, elle pouvait soit mal soit sous-segmenter certains examens dont la séquence en T2, l'un des examens en FLAIR classiques qui posait problème à ITK SNAP ainsi qu'une IRM en CUBE.

Ces premiers résultats préliminaires de segmentation semi-automatique ont mis en lumière tout l'intérêt d'une supervision par un expert de la tâche de segmentation des gliomes diffus de bas grade en raison de la difficulté à délimiter ces tumeurs. Cela nous a, également, permis de conforter notre choix d'une méthode de contourage manuel des gliomes diffus de bas grade comme base pour la modélisation de ces tumeurs.

Une telle étude, prenant en compte 4 approches d'estimation de volume (2 approches manuelles et 2 approches semi-automatiques), n'ont, à notre connaissance, jamais été menées jusque là.

Dans le chapitre 4, nous avons initié une méthode d'aide à la décision pour les cliniciens. Cette aide a pour but de prédire la fin de la chimiothérapie TMZ administrée en première ligne de traitement à des patients atteints de gliome diffus de bas grade. Notre approche est rapide d'exécution et s'appuie sur des modèles de régression linéaire et exponentiel. La variable réponse choisie est le diamètre tumoral, étant donné que la taille de la tumeur est l'un des facteurs pronostiques les plus importants.

Nous avons mis en application notre approche sur une base de données de 42 patients suivis aux CHRU de Nancy et de Montpellier. Dans cette base de données, 38 patients ont suivi le modèle linéaire et 4 patients ont suivi le modèle exponentiel. A partir d'un jeu de données d'apprentissage incluant au moins 5 IRM, le modèle est capable de prédire le diamètre tumoral suivant avec une précision importante. Grâce à l'intervalle de prédiction correspondant, il est possible de vérifier si la nouvelle observation correspond au diamètre prédit. Si le diamètre réel se situe dans l'intervalle de prédiction, un message annonçant une évolution normale est affiché. Dans le cas contraire, le clinicien est alerté par un message d'une augmentation significative du diamètre tumoral ou bien d'une diminution importante du diamètre tumoral.

La présente thèse pose les fondations du futur outil d'aide à la décision. En partant du diamètre tumoral obtenu à partir d'une estimation du volume, et en intégrant d'autres paramètres radiologiques et moléculaires, cet outil proposera une réponse individualisée pour chaque patient. Nous avons été en mesure de fournir une réponse personnalisée pour chacun des 42 patients de notre base de données. Sachant qu'une plus grosse base de données est en cours de construction, nous sommes actuellement en mesure d'offrir une réponse aux nouveaux patients de cette base.

Pistes de recherche futures

Tests de segmentation manuelle et semi-automatique

Dans ce travail, nous avons mené différentes études sur deux méthodes de segmentation manuelle et deux méthodes de segmentation semi-automatique. Si les résultats obtenus sont prometteurs, nous avons décelé certaines limitations aux algorithmes de segmentations semi-automatiques, notamment sur des séquences IRM en T2. Il serait pertinent, pour la suite, d'élaborer d'autres tests

comprenant plus de séquences ressemblant à celles posant problème. Pour le contourage avec la méthode des trois diamètres, il faudrait mettre en place une étude exhaustive comprenant des IRM de cas difficiles (IRM en post-traitement, tumeurs mal délimitées, très infiltrantes) afin d'en étudier les limites. D'une manière générale, les études de contourage manuel que nous avons menées gagneraient en précision en intégrant plus de participants, même si, à notre connaissance, notre étude de segmentation manuelle avec reconstruction logicielle du volume est l'étude la plus large qui ait été menée sur une population de gliomes diffus de bas grade.

Outil d'aide à la décision

Dans le chapitre 4, nous avons proposé des modèles de régression linéaire et exponentiel pour prédire l'évolution du diamètre tumoral sous chimiothérapie. Le but ultime est d'aider les médecins à choisir l'instant optimal d'arrêt du traitement. Nous nous sommes basés pour nos modèles sur le diamètre tumoral. Si nous avons présenté un état des lieux global des statuts de codéletion 1p19q et IDH1 disponibles dans notre base d'étude, le faible nombre de cas (19 patients parmi 42) limitait les conclusions que nous pouvions en tirer. L'enrichissement de la base de données de facteurs moléculaires permettrait d'intégrer ces facteurs dans un outil d'aide à la décision à destination des médecins. Cet outil devrait également s'enrichir de données provenant de différentes modalités, notamment la DTI qui nous renseigne sur l'infiltration des gliomes diffus de bas grade. L'outil d'aide à la décision final intégrera différents facteurs (diamètre tumoral, paramètres radiologiques et moléculaires, etc.) et livrera, en sortie, un message au clinicien sur l'état d'évolution du gliome diffus de bas grade afin de permettre une prise en charge thérapeutique personnalisée des patients.

Compression des données DICOM

Le suivi des gliomes diffus de bas grade génère une grande quantité de données d'imagerie (de l'ordre de dizaines de To), stockées au format DICOM, qui sont essentiellement des données IRM. Cette accumulation de données est une source de pression sur les PACS (Picture Archiving and Communication System) qui sont les systèmes d'archivage et de transmission d'images médicales en milieu hospitalier. Pour leurs consultations au quotidien, les praticiens cumulent les disques durs externes face à l'augmentation massive des données des patients. Dans ce contexte, il s'avère urgent de réduire la taille de ces données. Pour ce faire, il serait intéressant d'adapter certaines normes de compression telles que JPEG 2000 [137] et HEVC [138] à cet usage. L'idée serait de sélectionner le taux de compression idéal pour les données IRM de patients atteints de gliomes diffus de bas grade et de maîtriser la perte d'information. Par ailleurs, il serait pertinent d'étudier l'impact de la compression sur le contourage manuel des médecins.

Tatouage sur des données DICOM

Lors des consultations, l'accès aux compte-rendus et à l'historique du patient peut s'avérer fastidieux et entraîner une perte de temps inutile dans un créneau horaire limité. Il serait pratique de pouvoir récupérer ces données directement à partir des IRM des patients. Une solution à cela consisterait à tatouer les données de l'historique du patient dans les IRM de manière invisible. Par la suite, il suffira au praticien de cliquer sur une IRM pour voir apparaître des données telles que l'âge, les traitements suivis et les compte-rendus en texte ou audio. De plus, dans le cas de la modélisation de l'évolution tumorale sous chimiothérapie, les paramètres du modèle utilisé peuvent également être tatoués dans les IRM pour incrémenter le modèle par la suite.

A

Tableau récapitulatif de la base de données de modélisation

Patients	Sexe	Age	Durée TMZ (mois)	Codélétion 1p19q	Mutation IDH 1
Patient 1	F	48	22	Non codélété	Non muté
Patient 2	M	56	27	Indisponible	Indisponible
Patient 3	F	31	14	Non codélété	Non muté
Patient 4	M	59	26	Codélété	Muté
Patient 5	M	53	17	Codélété	Muté
Patient 6	M	48	25	Non codélété	Muté
Patient 7	M	35	24	Indisponible	Indisponible
Patient 8	M	83	32	Indisponible	Indisponible
Patient 9	F	65	22	Indisponible	Indisponible
Patient 10	M	84	14	Codélété	Muté
Patient 11	F	58	29	Non codélété	Non muté
Patient 12	F	55	22	Indisponible	Indisponible
Patient 13	M	41	21	Non codélété	Muté
Patient 14	M	52	23	Non codélété	Indisponible
Patient 15	M	46	18	Non codélété	Muté
Patient 16	F	46	22	Codélété	Muté
Patient 17	F	36	18	Non codélété	Non muté
Patient 18	F	36	20	Codélété	Muté
Patient 19	F	37	23	Indisponible	Indisponible
Patient 20	F	47	24	Codélété	Indisponible
Patient 21	M	37	18	Indisponible	Indisponible
Patient 22	F	49	18	Non codélété	Indisponible
Patient 23	F	43	16	Non codélété	Indisponible
Patient 24	F	52	22	Codélété	Indisponible
Patient 25	M	43	24	Indisponible	Muté
Patient 26	F	51	26	Indisponible	Indisponible
Patient 27	F	42	19	Non codélété	Non muté
Patient 28	M	43	23	Non codélété	Non muté
Patient 29	M	47	22	Non codélété	Muté

Patients	Sexe	Age	Durée TMZ (mois)	Codélétion 1p19q	Mutation IDH 1
Patient 30	M	63	25	Indisponible	Indisponible
Patient 31	M	47	27	Non codélété	Indisponible
Patient 32	M	46	17	Indisponible	Indisponible
Patient 33	F	37	9	Codélété	Indisponible
Patient 34	F	63	23	Indisponible	Indisponible
Patient 35	M	58	23	Non codélété	Indisponible
Patient 36	F	51	27	Codélété	Muté
Patient 37	M	58	16	Non codélété	Muté
Patient 38	M	34	23	Non codélété	Muté
Patient 39	M	36	20	Indisponible	Indisponible
Patient 40	M	36	17	Indisponible	Indisponible
Patient 41	M	40	23	Non codélété	Indisponible
Patient 42	M	46	19	Non codélété	Indisponible

Patients	Nb pts d'apprentissage	W_{Lin}	$White_{Lin}$	DW_{Lin}	R2	W_{Exp}
Patient 1	5	0.8895	1.4894	1.9704	0.93	0.9075
Patient 2	6	0.9888	3.7468	1.9082	0.87	0.9021
Patient 3	6	0.9532	5.0542	1.9766	0.85	0.8991
Patient 4	6	0.9631	1.5631	1.0995	0.88	0.8965
Patient 5	6	0.8811	4.6733	1.3703	0.57	0.9599
Patient 6	7	0.9621	3.6986	0.9969	0.74	0.9577
Patient 7	5	0.8847	2.1741	2.5826	0.83	Ne converge pas
Patient 8	6	0.9276	1.0772	1.0792	0.85	0.9856
Patient 9	5	0.8489	1.1511	1.8964	0.77	Ne converge pas
Patient 10	5	0.9126	1.0714	1.8354	0.85	0.9702
Patient 11	6	0.8584	1.2636	1.9692	0.86	0.9416
Patient 12	5	0.9524	1.993	3.2549	0.97	Ne converge pas
Patient 13	5	0.9026	2.3462	3.0641	0.96	Ne converge pas
Patient 14	5	0.9174	1.3123	2.8708	0.94	Ne converge pas
Patient 15	5	0.8967	3.8128	2.2836	0.96	0.9412
Patient 16	5	0.8501	1.6946	2.7029	0.95	0.8804
Patient 17	5	0.8889	1.8616	2.2093	0.97	0.9619
Patient 18	5	0.9519	4.8691	1.7724	0.77	Ne converge pas
Patient 19	5	0.9658	2.5181	2.1755	0.95	Ne converge pas
Patient 20	6	0.9655	1.5947	2.8757	0.94	0.8811
Patient 21	6	0.9857	3.5207	2.3107	0.90	Ne converge pas
Patient 22	5	0.8242	1.8877	2.6318	0.97	Ne converge pas
Patient 23	5	0.9473	1.312	2.5914	0.94	0.9477
Patient 24	7	0.9694	5.3819	2.3138	0.92	Ne converge pas
Patient 25	5	0.9293	2.2315	2.999	0.94	Ne converge pas
Patient 26	5	0.9523	4.8639	1.7725	0.90	0.8618
Patient 27	6	0.8003	1.3626	2.9985	0.82	Ne converge pas
Patient 28	6	0.8499	2.23	1.8109	0.87	Ne converge pas
Patient 29	6	0.9398	2.6041	2.927	0.85	0.939
Patient 30	5	0.9227	0.0185	2.7358	0.94	0.9406
Patient 31	8	0.924	0.7386	1.9854	0.96	0.949
Patient 32	5	0.937	3.0004	2.4952	0.81	0.8943
Patient 33	5	0.9813	1.4753	2.5518	0.90	0.9082
Patient 34	6	0.9643	2.4966	2.8001	0.93	Ne converge pas
Patient 35	7	0.8449	1.5106	2.1998	0.93	0.934
Patient 36	5	0.9561	0.3492	1.3891	0.96	0.979
Patient 37	5	0.958	1.9001	2.601	0.93	Ne converge pas
Patient 38	5	0.947	3.7296	1.8357	0.75	Ne converge pas
Patient 39	5	0.7675	2.2502	3.0098	0.77	0.8789
Patient 40	5	0.95	1.3226	2.5451	0.85	0.9501
Patient 41	5	0.7601	2.6404	2.7522	0.87	0.9361
Patient 42	6	0.9425	1.7118	1.1159	0.73	Ne converge pas

Patients	Modèle retenu	AICc critère décisif	Prédiction
Patient 1	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 2	Linéaire	Oui	Augmentation significative du diamètre
Patient 3	Linéaire	Non	Diminution significative du diamètre
Patient 4	Exponentiel	Oui	Diamètre évolue normalement
Patient 5	Exponentiel	Non	Augmentation significative du diamètre
Patient 6	Exponentiel	Oui	Diminution significative du diamètre
Patient 7	Linéaire	Non	Augmentation significative du diamètre
Patient 8	Exponentiel	Oui	Augmentation significative du diamètre
Patient 9	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 10	Linéaire	Non	Diminution significative du diamètre
Patient 11	Linéaire	Oui	Diamètre évolue normalement
Patient 12	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 13	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 14	Linéaire	Non	Augmentation significative du diamètre
Patient 15	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 16	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 17	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 18	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 19	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 20	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 21	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 22	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 23	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 24	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 25	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 26	Linéaire	Oui	Diamètre évolue normalement
Patient 27	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 28	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 29	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 30	Linéaire	Oui	Diamètre évolue normalement
Patient 31	Linéaire	Non	Augmentation significative du diamètre
Patient 32	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 33	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 34	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 35	Linéaire	Oui	Diamètre évolue normalement
Patient 36	Linéaire	Oui	Diamètre évolue normalement
Patient 37	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 38	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 39	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 40	Linéaire	Non	Augmentation significative du diamètre
Patient 41	Linéaire	Non	Diamètre évolue normalement
Patient 42	Linéaire	Non	Augmentation significative du diamètre

B

Publications

Mériem Ben Abdallah, Marie Blonski, Sophie Wantz-Mézières, Yann Gaudeau, Luc Taillandier, and Jean-Marie Moureaux. «Modèles prédictifs pour les gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie.», Workshop Modélisation biostatistique et biomathématique des données d'imagerie en cancérologie, Cancéropôle GSO, avril 2016, Bordeaux. <hal-01321281>.

Mériem Ben Abdallah, Marie Blonski, Sophie Wantz-Mézières, Yann Gaudeau, Luc Taillandier, and Jean-Marie Moureaux. «Evaluation statistique de la segmentation manuelle de données IRM de gliomes diffus de bas grade.», 18ème Colloque Compression et Représentation des Signaux Audiovisuels, CORESA 2016, mai 2016, Nancy. <hal-01316788>.

Mériem Ben Abdallah, Marie Blonski, Sophie Wantz-Mézières, Yann Gaudeau, Luc Taillandier, and Jean-Marie Moureaux. «Modèles prédictifs pour les gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie.», 18ème Colloque Compression et Représentation des Signaux Audiovisuels, CORESA 2016, mai 2016, Nancy. <hal-01316799>.

Mériem Ben Abdallah, Marie Blonski, Sophie Wantz-Mézières, Yann Gaudeau, Luc Taillandier, and Jean-Marie Moureaux. «Statistical evaluation of manual segmentation of a diffuse low-grade glioma MRI dataset.», 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Orlando, FL, August 2016, pp. 4403-4406. doi : 10.1109/EMBC.2016.7591703.

Mériem Ben Abdallah, Marie Blonski, Sophie Wantz-Mézières, Yann Gaudeau, Luc Taillandier, and Jean-Marie Moureaux. «Predictive models for diffuse low-grade glioma patients under chemotherapy.», 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Orlando, FL, August 2016, pp. 4357-4360. doi : 10.1109/EMBC.2016.7591692.

Bibliographie

- [1] The International Agency for Research on Cancer (IARC), “Cancer fact sheets : All cancers excluding non-melanoma skin,” <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=29&type=0&sex=0>, 2012.
- [2] Association des Neuro-Oncologues d’Expression Française (ANOCEF), “Référentiel de l’ANOCEF pour les gliomes de l’adulte,” ANOCEF, Tech. Rep., 2012.
- [3] D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. Figarella-Branger, W. K. Cavenee, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, P. Kleihues, and D. W. Ellison, “The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system : a summary,” *Acta Neuropathologica*, vol. 131, no. 6, pp. 803–820, 2016. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- [4] E. Konukoglu, “Modeling glioma growth and personalizing growth models in medical images,” Ph.D. dissertation, Université Nice Sophia Antipolis, 2009.
- [5] E. Stretton, “Simulation of patient-specific glioma models for therapy planning,” Ph.D. dissertation, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Paris, 2014.
- [6] M. Blonski, *Chimiothérapie néoadjuvante dans les gliomes diffus de bas grade. Impact sur le statut neurocognitif et la qualité de vie. Evaluation morphologique et moléculaire. A propos d’une série de 20 patients.*, 2011. [Online]. Available : <http://search.ebscohost.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,url,uid&db=ir00581a&AN=petale.univ.lorraine.ori.14621&lang=fr&site=eds-live&scope=site>
- [7] équipe la main à la pâte, “Le cerveau humain,” <http://www.fondation-lamap.org/fr/page/18710/le-cerveau-humain>, 2013.
- [8] PSYCHOMEDIA, “Matière grise et matière blanche du cerveau : définitions,” <http://www.psychomedia.qc.ca/neurologie/2009-06-18/matiere-grise-et-matiere-blanche-\du-cerveau-definitions>, 2009.
- [9] N. A. Oberheim, S. A. Goldman, and M. Nedergaard, “Heterogeneity of astrocytic form and function,” *Astrocytes : Methods and Protocols*, pp. 23–45, 2012.
- [10] M. Bradl and H. Lassmann, “Oligodendrocytes : biology and pathology,” *Acta neuropathologica*, vol. 119, no. 1, pp. 37–53, 2010.
- [11] J. Gehrmann, Y. Matsumoto, and G. W. Kreutzberg, “Microglia : intrinsic immune effector cell of the brain,” *Brain Research Reviews*, vol. 20, no. 3, pp. 269–287, 1995.
- [12] J. Bruni, “Ependymal development, proliferation, and functions : a review,” *Microscopy research and technique*, vol. 41, no. 1, pp. 2–13, 1998.
- [13] M. Desmurget, F. Bonnetblanc, and H. Duffau, “Contrasting acute and slow-growing lesions : a new door to brain plasticity,” *Brain*, vol. 130, no. 4, pp. 898–914, 2007.

- [14] M. Benzagmout, P. Gatignol, and H. Duffau, "Resection of world health organization grade II gliomas involving broca's area : methodological and functional considerations," *Neurosurgery*, vol. 61, no. 4, pp. 741–753, 2007.
- [15] H. Duffau, "Nouveautés thérapeutiques chirurgicales dans les gliomes diffus de bas grade : cartographie cérébrale, hodotopie et neuroplasticité," *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, vol. 195, no. 1, pp. 37–49, 2011.
- [16] S. Bracard, L. Taillandier, V. Antoine, S. Kremer, C. Taillandier, and E. Schmitt, "Imagerie cérébrale des gliomes : diagnostic et suivi conventionnels," *Journal de radiologie*, vol. 87, no. 6, pp. 779–791, 2006.
- [17] H. Duffau and L. Capelle, "Preferential brain locations of low-grade gliomas," *Cancer*, vol. 100, no. 12, pp. 2622–2626, 2004.
- [18] F. Pignatti, M. Van Den Bent, D. Curran, C. Debruyne, R. Sylvester, P. Therasse, D. Afra, P. Cornu, M. Bolla, C. Vecht *et al.*, "Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 20, no. 8, pp. 2076–2084, 2002.
- [19] G. F. M. Esnault, "Délétion 1p ou codélétion 1p-19q et mutation p53 dans les gliomes," <http://gfme.free.fr/maladie/deletion.html>, 2016.
- [20] J. S. Smith, A. Perry, T. J. Borell, H. K. Lee, J. O'Fallon, S. M. Hosek, D. Kimmel, A. Yates, P. C. Burger, B. W. Scheithauer *et al.*, "Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 18, no. 3, pp. 636–636, 2000.
- [21] J. S. Smith, B. Alderete, Y. Minn, T. J. Borell, A. Perry, G. Mohapatra, S. M. Hosek, D. Kimmel, J. O'Fallon, A. Yates *et al.*, "Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype," *Oncogene*, vol. 18, no. 28, pp. 4144–4152, 1999.
- [22] H. Ohgaki and P. Kleihues, "Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas," *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 64, no. 6, pp. 479–489, 2005.
- [23] D. Ricard, G. Kaloshi, A. Amiel-Benouaich, J. Lejeune, Y. Marie, E. Mandonnet, M. Kujas, K. Mokhtari, S. Taillibert, F. Laigle-Donadey, A. F. Carpentier, A. Omuro, L. Capelle, H. Duffau, P. Cornu, R. Guillevin, M. Sanson, K. Hoang-Xuan, and J.-Y. Delattre, "Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment," *Annals of Neurology*, vol. 61, no. 5, pp. 484–490, 2007. [Online]. Available : <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21125>
- [24] R. B. Jenkins, H. Blair, K. V. Ballman, C. Giannini, R. M. Arusell, M. Law, H. Flynn, S. Passe, S. Felten, P. D. Brown *et al.*, "A t (1; 19)(q10; p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma," *Cancer research*, vol. 66, no. 20, pp. 9852–9861, 2006.
- [25] A. Idhah, Y. Marie, G. Pierron, C. Brennetot, K. Hoang-Xuan, M. Kujas, K. Mokhtari, M. Sanson, J. Lejeune, A. Aurias *et al.*, "Two types of chromosome 1p losses with opposite significance in gliomas," *Annals of neurology*, vol. 58, no. 3, pp. 483–487, 2005.
- [26] T. Watanabe, M. Nakamura, J. M. Kros, C. Burkhard, Y. Yonekawa, P. Kleihues, and H. Ohgaki, "Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas," *Acta neuropathologica*, vol. 103, no. 3, pp. 267–275, 2002.

-
- [27] D. Ricard, G. Kaloshi, A. Amiel-Benouaich, J. Lejeune, Y. Marie, E. Mandonnet, M. Kujas, K. Mokhtari, S. Taillibert, F. Laigle-Donadey *et al.*, “Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment,” *Annals of neurology*, vol. 61, no. 5, pp. 484–490, 2007.
 - [28] C. Hartmann, J. Meyer, J. Balss, D. Capper, W. Mueller, A. Christians, J. Felsberg, M. Wolter, C. Mawrin, W. Wick *et al.*, “Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age : a study of 1,010 diffuse gliomas,” *Acta neuropathologica*, vol. 118, no. 4, pp. 469–474, 2009.
 - [29] M. Sanson, Y. Marie, S. Paris, A. Idbaih, J. Laffaire, F. Ducray, S. El Hallani, B. Boisselier, K. Mokhtari, K. Hoang-Xuan *et al.*, “Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 25, pp. 4150–4154, 2009.
 - [30] M. Labussiere, A. Idbaih, X.-W. Wang, Y. Marie, B. Boisselier, C. Falet, S. Paris, J. Laffaire, C. Carpentier, E. Criniere *et al.*, “All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2,” *Neurology*, vol. 74, no. 23, pp. 1886–1890, 2010.
 - [31] Futura Santé, “IRM,” <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-irm-8096/>, 2011.
 - [32] Radiologie Imagerie Médicale (RIM), “IRM,” <http://www.rim-radiologie.fr/irm.php/>, 2011.
 - [33] L. H. Hyman, *Hyman’s comparative vertebrate anatomy*. University of Chicago Press, 1992.
 - [34] R. Rodriguez, “Le cerveau et la vision,” <http://raymond.rodriguez1.free.fr/Textes/1s35.htm#objectif/>, 2014.
 - [35] B. De Coene, J. V. Hajnal, P. Gatehouse, D. B. Longmore, S. J. White, A. Oatridge, J. Pennock, I. Young, and G. Bydder, “MR of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences.” *American journal of neuroradiology*, vol. 13, no. 6, pp. 1555–1564, 1992.
 - [36] J. Pallud, M. Blonski, E. Mandonnet, E. Audureau, D. Fontaine, N. Sanai, L. Bauchet, P. Peruzzi, M. Frénay, P. Colin *et al.*, “Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas,” *Neuro-oncology*, p. nos331, 2013.
 - [37] E. Mandonnet, J. Pallud, O. Clatz, L. Taillandier, E. Konukoglu, H. Duffau, and L. Capelle, “Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics : principles and applications to management paradigm,” *Neurosurgical review*, vol. 31, no. 3, pp. 263–269, 2008.
 - [38] H. Duffau, L. Bauchet, S. Lehericy, and L. Capelle, “Functional compensation of the left dominant insula for language,” *Neuroreport*, vol. 12, no. 10, pp. 2159–2163, 2001.
 - [39] N. ElTannir and C. David, “La spectrométrie du proton par résonance magnétique nucléaire in vivo,” http://www.utc.fr/~farges/dess_tbh/01_02/Projets/spectrometrie/spectrometrie.htm, 2001.
 - [40] F. Dhermain, G. Saliou, F. Parker, P. Page, K. Hoang-Xuan, C. Lacroix, E. Tournay, J. Bourhis, and D. Ducreux, “Microvascular leakage and contrast enhancement as prognostic factors for recurrence in unfavorable low-grade gliomas,” *Journal of neuro-oncology*, vol. 97, no. 1, pp. 81–88, 2010.

- [41] J. Pallud, D. Fontaine, H. Duffau, E. Mandonnet, N. Sanai, L. Taillandier, P. Peruzzi, R. Guillevin, L. Bauchet, V. Bernier *et al.*, “Natural history of incidental world health organization grade II gliomas,” *Annals of neurology*, vol. 68, no. 5, pp. 727–733, 2010.
- [42] E. Mandonnet, L. Capelle, and H. Duffau, “Extension of paralimbic low grade gliomas : toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns,” *Journal of neuro-oncology*, vol. 78, no. 2, pp. 179–185, 2006.
- [43] M. Baron, L. Bauchet, V. Bernier, L. Capelle, D. Fontaine, P. Gatignol, J. Guyotat, M. Leroy, E. Mandonnet, J. Pallud *et al.*, “Gliomes de grade II,” *EMC-Neurol*, vol. 5, no. 3, pp. 1–17, 2008.
- [44] H. Duffau, “Surgery of low-grade gliomas : towards a ‘functional neurooncology’,” *Current opinion in oncology*, vol. 21, no. 6, pp. 543–549, 2009.
- [45] M. S. Berger, A. V. Deliganis, J. Dobbins, and G. E. Keles, “The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas,” *Cancer*, vol. 74, no. 6, pp. 1784–1791, 1994.
- [46] D. Santé, “Tumeurs du cerveau : la révolution de la chirurgie éveillée,” <http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer/articles/15212-tumeurs-cerveau-revolution-chirurgie-eeveillee.htm>, 2011.
- [47] H. Duffau, “Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma : insights into associations between tumour and brain plasticity,” *The Lancet Neurology*, vol. 4, no. 8, pp. 476–486, 2005.
- [48] W. Penfield and E. Boldrey, “Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation.” *Brain : A journal of neurology*, 1937.
- [49] FMSfax, “tumeur du cerveau-intervention chirurgicale,” <https://www.youtube.com/watch?v=3EHkjiNbQrY/>, 2012.
- [50] L. Taillandier, “Chemotherapy for diffuse low-grade gliomas,” in *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults*. Springer, 2013, pp. 401–422.
- [51] D. R. Macdonald, L. E. Gaspar, and J. G. Cairncross, “Successful chemotherapy for newly diagnosed aggressive oligodendroglioma,” *Annals of neurology*, vol. 27, no. 5, pp. 573–574, 1990.
- [52] W. P. Mason, G. S. Krol, and L. M. DeAngelis, “Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy,” *Neurology*, vol. 46, no. 1, pp. 203–207, 1996.
- [53] R. Soffietti, R. Rudà, G. B. Bradac, and D. Schiffer, “PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas,” *Neurosurgery*, vol. 43, no. 5, pp. 1066–1073, 1998.
- [54] M. Van den Bent, J. Kros, J. Heimans, L. Pronk, C. Van Groenigen, H. Krouwer, M. Taphoorn, B. Zonnenberg, C. Tijssen, A. Twijnstra *et al.*, “Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy,” *Neurology*, vol. 51, no. 4, pp. 1140–1145, 1998.
- [55] J. C. Buckner, D. Gesme, J. R. O’Fallon, J. E. Hammack, S. Stafford, P. D. Brown, R. Hawkins, B. W. Scheithauer, B. J. Erickson, R. Levitt *et al.*, “Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma : efficacy and associations with chromosomal abnormalities,” *Journal of clinical oncology*, vol. 21, no. 2, pp. 251–255, 2003.

-
- [56] M. Peyre, S. Cartalat-Carel, D. Meyronet, D. Ricard, A. Jouvét, J. Pallud, K. Mokhtari, J. Guyotat, E. Jouanneau, M.-P. Sunyach *et al.*, “Prolonged response without prolonged chemotherapy : a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas,” *Neuro-oncology*, p. noq055, 2010.
 - [57] R. Liu, K. Solheim, M.-Y. Polley, K. R. Lamborn, M. Page, A. Fedoroff, J. Rabbitt, N. Butowski, M. Prados, and S. M. Chang, “Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide,” *Neuro-oncology*, vol. 11, no. 1, pp. 59–68, 2009.
 - [58] M. Blonski, L. Taillandier, G. Herbet, I. L. Maldonado, P. Beauchesne, M. Fabbro, C. Campello, C. Gozé, V. Rigau, S. Moritz-Gasser *et al.*, “Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas : a study of cognitive status and quality of life,” *Journal of neuro-oncology*, vol. 106, no. 2, pp. 353–366, 2012.
 - [59] J. H. Sherman, K. Moldovan, H. K. Yeoh, R. M. Starke, N. Pouratian, M. E. Shaffrey, and D. Schiff, “Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas : Clinical article,” *Journal of neurosurgery*, vol. 114, no. 6, pp. 1617–1621, 2011.
 - [60] G. Kiebert, D. Curran, N. Aaronson, M. Bolla, J. Menten, E. Rutten, E. Nordman, M. Silvestre, M. Pierart, A. Karim *et al.*, “Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult : results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844),” *European Journal of Cancer*, vol. 34, no. 12, pp. 1902–1909, 1998.
 - [61] M. Van den Bent, D. Afra, O. De Witte, M. B. Hassel, S. Schraub, K. Hoang-Xuan, P. Malmström, L. Collette, M. Piérart, R. Mirimanoff *et al.*, “Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults : the EORTC 22845 randomised trial,” *The Lancet*, vol. 366, no. 9490, pp. 985–990, 2005.
 - [62] J. Pallud, P. Varlet, B. Devaux, S. Geha, M. Badoual, C. Deroulers, P. Page, E. Dezaïs, C. Daumas-Duport, and F.-X. Roux, “Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities,” *Neurology*, vol. 74, no. 21, pp. 1724–1731, 2010.
 - [63] E. Mandonnet, “Mathematical modeling of low-grade glioma,” *Bulletin de l’Académie nationale de médecine*, vol. 195, no. 1, pp. 23–34, 2011.
 - [64] M. C. Chamberlain, “Is the volume of low-grade glioma measurable and is it clinically relevant ?” *Neuro-Oncology*, vol. 16, pp. 1027–1028, June 2014.
 - [65] Y. Gaudeau, J. Lambert, N. Labonne, and J.-M. Moureaux, “Compressed image quality assessment : Application to an interactive upper limb radiology atlas,” in *2014 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*. IEEE, 2014, pp. 501–505.
 - [66] A. Chaabouni, Y. Gaudeau, J. Lambert, J.-M. Moureaux, and P. Gallet, “Subjective and objective quality assessment for h264 compressed medical video sequences,” in *2014 4th International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA)*. IEEE, 2014, pp. 1–5.
 - [67] G. Healthcare, “Cube,” http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/magnetic_resonance_imaging/mr_applications/neuro_imaging/cube, 2016.
 - [68] A. Elster, “What are the space/cube/vista techniques ?” <http://mriquestions.com/spacecubevista.html>, 2016.
 - [69] I.-R. Rec-BT.500, “Recommandation 500-13, methodology for the subjective assessment of the quality of television pictures,” <https://www.itu.int/rec/R-REC-BT.500-13-201201-I/en>, 2012.

- [70] A. Rosset, L. Spadola, and O. Ratib, “Osirix : An open-source software for navigating in multidimensional DICOM images,” *Journal of Digital Imaging*, vol. 17, pp. 205–216, Sep. 2004.
- [71] Pixmeo, “Osirix downloads,” <http://www.osirix-viewer.com/Downloads.html>, 2016.
- [72] G. Box, W. Hunter, and J. Hunter, *Statistics for Experimenters : an introduction to Design, Data Analysis, and Model Building*. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics, 1978.
- [73] S. S. Shapiro and M. B. Wilk, “An analysis of variance test for normality (complete samples),” *Biometrika*, vol. 52, no. 3/4, pp. 591–611, 1965.
- [74] T. S. Breusch and A. R. Pagan, “A simple test for heteroscedasticity and random coefficient variation,” *Econometrica : Journal of the Econometric Society*, pp. 1287–1294, 1979.
- [75] D. G. Altman, *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall, 1991.
- [76] C. Weltens, J. Menten, M. Feron, E. Bellon, P. Demaerel, F. Maes, W. V. den Bogaert, and E. van der Schueren, “Interobserver variations in gross tumor volume delineation of brain tumors on computed tomography and impact of magnetic resonance imaging,” *Radiotherapy & Oncology*, vol. 60, pp. 49–59, Jul. 2001.
- [77] M. R. Kaus, S. K. Warfield, A. Nabavi, P. M. Black, F. A. Jolesz, and R. Kikinis, “Automated segmentation of MR images of brain tumors,” *Radiology*, vol. 218, pp. 586–591, Feb 2001.
- [78] K. Xie, J. Yang, Z. G. Zhang, and Y. M. Zhu, “Semi-automated brain tumor and edema segmentation using MRI,” *European Journal of Radiology*, vol. 56, pp. 12–19, Oct 2005.
- [79] N. Smirnov, “Table for estimating the goodness of fit of empirical distributions,” *The annals of mathematical statistics*, vol. 19, no. 2, pp. 279–281, 1948.
- [80] F. Wilcoxon, “Individual comparisons by ranking methods,” *Biometrics bulletin*, vol. 1, no. 6, pp. 80–83, 1945.
- [81] The Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention Society, “Upcoming conferences,” <http://www.miccai.org/UpcomingConferences>, 2015.
- [82] J.-C. Olivo-Marin, M. Unser, L. Blanc-Féraud, A. Laine, and B. Lelieveldt, “Trends in bioimaging and signal processing,” *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 28, no. 6, p. 200 (191), November 2011.
- [83] MICCAI, “Miccai-brats 2016,” <http://braintumorsegmentation.org/>, 2016.
- [84] S. Bauer, L.-P. Nolte, and M. Reyes, “Fully automatic segmentation of brain tumor images using support vector machine classification in combination with hierarchical conditional random field regularization,” in *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2011, pp. 354–361.
- [85] I. Njeh, L. Sallemi, I. ben Ayed, K. Chtourou, S. Lehericy, D. Galanaudb, and A. B. Hamidaa, “3d multimodal MRI brain glioma tumor and edema segmentation : a graph cut distribution matching approach,” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 40, pp. 108–119, March 2015.
- [86] B. E. Boser, I. M. Guyon, and V. N. Vapnik, “A training algorithm for optimal margin classifiers,” in *Proceedings of the fifth annual workshop on Computational learning theory*. ACM, 1992, pp. 144–152.

-
- [87] N. Zhang, S. Ruan, S. Lebonvallet, Q. Liao, and Y. Zhu, "SVM based follow-up system for brain tumor evolution from magnetic resonance images," *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 42, no. 12, pp. 292–297, 2009.
 - [88] —, "Kernel feature selection to fuse multi-spectral MRI images for brain tumor segmentation," *Computer Vision and Image Understanding*, vol. 115, no. 2, pp. 256–269, 2011.
 - [89] S. Ruan, N. Zhang, Q. Liao, and Y. Zhu, "Image fusion for following-up brain tumor evolution," in *2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro*. IEEE, 2011, pp. 281–284.
 - [90] S. Osher and J. A. Sethian, "Fronts propagating with curvature-dependent speed : algorithms based on hamilton-jacobi formulations," *Journal of computational physics*, vol. 79, no. 1, pp. 12–49, 1988.
 - [91] O. Bernard, D. Friboulet, P. Thévenaz, and M. Unser, "Variational b-spline level-set : a linear filtering approach for fast deformable model evolution," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 18, no. 6, pp. 1179–1191, 2009.
 - [92] G. P. Mazzara, R. P. Velthuisen, J. L. Pearlman, H. M. Greenberg, and H. Wagner, "Brain tumor target volume determination for radiation treatment planning through automated MRI segmentation," *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 59, No. 1, pp. 300–312, May 2004.
 - [93] J. C. Dunn, "A fuzzy relative of the isodata process and its use in detecting compact well-separated clusters," 1973.
 - [94] K. E. Emblem, B. Nedregård, J. K. Hald, T. Nome, P. Due-Tønnessen, and A. Bjørnerud, "Automatic glioma characterization from dynamic susceptibility contrast imaging : brain tumor segmentation using knowledge-based fuzzy clustering," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 30, No. 1, pp. 1–10, Jul 2009.
 - [95] M. Kass, A. Witkin, and D. Terzopoulos, "Snakes : Active contour models," *International journal of computer vision*, vol. 1, no. 4, pp. 321–331, 1988.
 - [96] Z. Akkus, J. Sedlar, L. Coufalova, P. Korfiatis, T. L. Kline, J. D. Warner, J. Agrawal, and B. J. Erickson, "Semi-automated segmentation of pre-operative low grade gliomas in magnetic resonance imaging," *Cancer Imaging*, vol. 15, no. 1, pp. 1–10, 2015.
 - [97] P. A. Yushkevich, J. Piven, H. Cody Hazlett, R. Gimpel Smith, S. Ho, J. C. Gee, and G. Gerig, "User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures : Significantly improved efficiency and reliability," *Neuroimage*, vol. 31, no. 3, pp. 1116–1128, 2006.
 - [98] P. A. Yushkevich and G. Gerig, "Itk snap," <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>, 2014.
 - [99] V. Caselles, F. Catté, T. Coll, and F. Dibos, "A geometric model for active contours in image processing," *Numerische mathematik*, vol. 66, no. 1, pp. 1–31, 1993.
 - [100] S. C. Zhu and A. Yuille, "Region competition : Unifying snakes, region growing, and bayes/mdl for multiband image segmentation," *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, vol. 18, no. 9, pp. 884–900, 1996.
 - [101] R. C. Gonzalez and R. E. Woods, *Digital Image Processing (3rd Edition)*. Prentice-Hall, Inc., 2006.
 - [102] LIO, "Lio," <https://www.etsmtl.ca/Unites-de-recherche/lio/accueil>, 2016.
 - [103] L'École de Technologie Supérieure (ETS), "Ets : Le génie pour l'industrie," <https://www.etsmtl.ca/>, 2016.

- [104] Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), "Crchum," <http://crchum.chumontreal.qc.ca/>, 2016.
- [105] L. Zhou, R. Chav, T. Cresson, G. Chartrand, and J. de Guise, "3D knee segmentation based on three MRI sequences from different planes," in *38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE, 2016.
- [106] M. Havaei, A. Davy, D. Warde-Farley, A. Biard, A. Courville, Y. Bengio, C. Pal, P.-M. Jodoin, and H. Larochelle, "Brain tumor segmentation with deep neural networks," *Medical Image Analysis*, 2016.
- [107] M. Havaei, N. Guizard, H. Larochelle, and P.-M. Jodoin, "Deep learning trends for focal brain pathology segmentation in mri," *arXiv preprint arXiv :1607.05258*, 2016.
- [108] G. Allaire, *Analyse numérique et optimisation : Une introduction à la modélisation mathématique et à la simulation numérique*. Editions Ecole Polytechnique, 2005.
- [109] S. Maggelakis and J. Adam, "Mathematical model of prevascular growth of a spherical carcinoma," *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 13, no. 5, pp. 23–38, 1990.
- [110] H. Mi, C. Petitjean, B. Dubray, P. Vera, and S. Ruan, "Prediction of lung tumor evolution during radiotherapy in individual patients with pet," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 33, no. 4, pp. 995–1003, 2014.
- [111] H. Mi, C. Petitjean, S. Ruan, P. Vera, and B. Dubray, "Predicting lung tumor evolution during radiotherapy from pet images using a patient specific model," in *2013 IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging*. IEEE, 2013, pp. 1404–1407.
- [112] E. Mandonnet, "Mathematical modeling of glioma on MRI," *Revue neurologique*, vol. 167, no. 10, pp. 715–720, 2011.
- [113] P. Mazzocco, C. Barthélémy, G. Kaloshi, M. Lavielle, D. Ricard, A. Idhah, D. Psimaras, M.-A. Renard, A. Alentorn, J. Honnorat *et al.*, "Prediction of response to temozolomide in low-grade glioma patients based on tumor size dynamics and genetic characteristics," *CPT : pharmacometrics & systems pharmacology*, vol. 4, no. 12, pp. 728–737, 2015.
- [114] B. Ribba, G. Kaloshi, M. Peyre, D. Ricard, V. Calvez, M. Tod, B. Čajavec-Bernard, A. Idhah, D. Psimaras, L. Dainese, J. Pallud, S. Cartalat-Carel, J.-Y. Delattre, J. Honnorat, E. Grenier, and F. Ducray, "A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy," *American Association for Cancer Research*, vol. 18, no. 18, pp. 5071–5080, 2012. [Online]. Available : <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/18/18/5071>
- [115] M. U. Bogdanska, M. Bodnar, J. Belmonte-Beitia, M. Murek, P. Schucht, J. Beck, and V. Perez-Garcia, "A mathematical model of low grade gliomas treated with temozolomide and its therapeutical implications." *Mathematical Biosciences*, in press.
- [116] C. Rojas, J. Belmonte-Beitia, V. M. Perez-Garcia, and H. Maurer, "Dynamics and optimal control of chemotherapy for low grade gliomas : Insights from a mathematical model." *Discrete & Continuous Dynamical Systems-Series B*, vol. 21, no. 6, 2016.
- [117] L. Pontryagin, V. Boltyansky, R. Gamkrelidze, and E. Mishchenko, "The mathematical theory of optimal processes," *Interscience*, p. 360, 1962.
- [118] A. Kolmogorov, I. Petrovsky, and N. Piscounoff, *Moscow Univ. Bull. Math.*, vol. A 1, p. 1, 1937.
- [119] K. R. Swanson, E. Alvord, and J. Murray, "A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter," *Cell proliferation*, vol. 33, no. 5, pp. 317–329, 2000.

-
- [120] S. Jbabdi, E. Mandonnet, H. Duffau, L. Capelle, K. R. Swanson, M. Pélégriani-Issac, R. Guillemin, and H. Benali, "Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 54, no. 3, pp. 616–624, 2005.
 - [121] E. D. Angelini, O. Clatz, E. Mandonnet, E. Konukoglu, L. Capelle, and H. Duffau, "Glioma dynamics and computational models : a review of segmentation, registration, and in silico growth algorithms and their clinical applications," *Current Medical Imaging Reviews*, vol. 3, no. 4, pp. 262–276, 2007.
 - [122] E. Konukoglu, O. Clatz, B. H. Menze, B. Stieltjes, M.-A. Weber, E. Mandonnet, H. Delingette, and N. Ayache, "Image guided personalization of reaction-diffusion type tumor growth models using modified anisotropic eikonal equations," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 29, no. 1, pp. 77–95, 2010.
 - [123] D. Woodward, J. Cook, P. Tracqui, G. Cruywagen, J. Murray, and E. Alvord, "A mathematical model of glioma growth : the effect of extent of surgical resection," *Cell proliferation*, vol. 29, no. 6, pp. 269–288, 1996.
 - [124] H. L. Harpold, E. C. Alvord, and K. R. Swanson, "The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion," *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 66, no. 1, pp. 1–9, 2007.
 - [125] F. G. Blankenberg, R. L. Teplitz, W. Ellis, M. S. Salamat, B. H. Min, L. Hall, D. B. Boothroyd, I. M. Johnstone, and D. R. Enzmann, "The influence of volumetric tumor doubling time, DNA ploidy, and histologic grade on the survival of patients with intracranial astrocytomas," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 16, no. 5, pp. 1001–1012, 1995.
 - [126] E. Mandonnet, J.-Y. Delattre, M.-L. Tanguy, K. R. Swanson, A. F. Carpentier, H. Duffau, P. Cornu, R. Van Effenterre, E. C. Alvord, and L. Capelle, "Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas," *Annals of neurology*, vol. 53, no. 4, pp. 524–528, 2003.
 - [127] J. Pallud, E. Mandonnet, H. Duffau, M. Kujas, R. Guillemin, D. Galanaud, L. Taillandier, and L. Capelle, "Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for world health organization grade II gliomas," *Annals of neurology*, vol. 60, no. 3, pp. 380–383, 2006.
 - [128] E. Mandonnet, J. Pallud, D. Fontaine, L. Taillandier, L. Bauchet, P. Peruzzi, J. Guyotat, V. Bernier, M.-H. Baron, H. Duffau *et al.*, "Inter-and inpatients comparison of WHO grade II glioma kinetics before and after surgical resection," *Neurosurgical review*, vol. 33, no. 1, pp. 91–96, 2010.
 - [129] H. White, "A heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimator and a direct test for heteroskedasticity," *Econometrica : Journal of the Econometric Society*, pp. 817–838, 1980.
 - [130] J. Durbin and G. S. Watson, "Testing for serial correlation in least squares regression : I," *Biometrika*, vol. 37, no. 3/4, pp. 409–428, 1950.
 - [131] Student, "The probable error of a mean," *Biometrika*, pp. 1–25, 1908.
 - [132] A. Björck, *Numerical methods for least squares problems*. Siam, 1996.
 - [133] H. Motulsky and A. Christopoulos, *Fitting models to biological data using linear and non-linear regression : a practical guide to curve fitting*. OUP USA, 2004.
 - [134] D. Hocking, "Model validation : Interpreting residual plots," <https://www.r-bloggers.com/model-validation-interpreting-residual-plots/>, 2011.

- [135] OriginLab, “Graphic residual analysis,” <http://www.originlab.com/doc/Origin-Help/Residual-Plot-Analysis>, 2016.
- [136] MathWorks, “Check model assumptions for chow test,” <http://fr.mathworks.com/help/econ/assess-model-continuity-into-forecast-horizon.html>, 2016.
- [137] D. S. Taubman, M. W. Marcellin, and M. Rabbani, “JPEG2000 : Image compression fundamentals, standards and practice,” *Journal of Electronic Imaging*, vol. 11, no. 2, pp. 286–287, 2002.
- [138] G. J. Sullivan, J.-R. Ohm, W.-J. Han, and T. Wiegand, “Overview of the high efficiency video coding (HEVC) standard,” *IEEE Transactions on circuits and systems for video technology*, vol. 22, no. 12, pp. 1649–1668, 2012.

Résumé

Les gliomes diffus de bas grade sont des tumeurs cérébrales des jeunes adultes. Dans cette thèse, nous nous intéressons à la segmentation et à la modélisation de ces tumeurs.

Dans la première partie du manuscrit, nous étudions la segmentation des gliomes diffus de bas grade à base de différentes méthodes manuelles et semi-automatiques. La délimitation de ces tumeurs peut être problématique en raison de leur caractère très infiltrant et inhomogène. En pratique clinique, le suivi des gliomes diffus de bas grade repose sur l'estimation du volume tumoral, soit par une segmentation suivie d'une reconstruction logicielle, soit par la méthode des trois diamètres. Pour la segmentation, elle est manuelle et est exécutée par des praticiens sur des IRM en pondération FLAIR ou T2. La méthode des trois diamètres est rapide mais s'avère difficile à implémenter dans le cas de gliomes diffus de bas grade très infiltrants ou en post-traitement. La solution par segmentation manuelle et reconstruction logicielle du volume est chronophage mais demeure plus précise en comparaison de la méthode des trois diamètres. Nous étudions ici la reproductibilité de la segmentation manuelle avec le logiciel OsiriX en réalisant un test subjectif dans le Living Lab PROMETEE de TELECOM Nancy. Les résultats de cette étude montrent que ni la spécialité du praticien ni le nombre d'années d'expérience ne semblent impacter significativement la qualité de la segmentation. Nous comparons par ailleurs les résultats obtenus à ceux d'un deuxième test où nous appliquons la méthode des trois diamètres. Enfin, nous explorons deux algorithmes de segmentation semi-automatique basés, respectivement, sur les contours actifs et sur la méthode des level set. Même si la segmentation automatique semble être une voie prometteuse, nous recommandons aujourd'hui l'utilisation de la segmentation manuelle du fait notamment du caractère diffus des gliomes de bas grade qui rend le contour complexe à délimiter.

La seconde partie du manuscrit est consacrée à la modélisation des gliomes diffus de bas grade eux-mêmes ou, plus exactement, à la modélisation de l'évolution du diamètre tumoral en phase de chimiothérapie. La prise en charge thérapeutique des patients atteints de ces tumeurs inclut en effet souvent une chimiothérapie. Pour ce travail, nous nous intéressons à la chimiothérapie par Témzolomide en première ligne de traitement. Une fois le traitement entamé, les praticiens aimeraient déterminer l'instant optimal d'arrêt de traitement. Nous proposons une modélisation statistique du diamètre tumoral sous chimiothérapie. Cette modélisation s'appuie sur des modèles de régression linéaire et exponentielle. Elle permet de prédire le diamètre tumoral à partir d'un jeu de données d'apprentissage et d'alerter le clinicien sur l'état d'évolution du diamètre sous traitement. Nous espérons que ces modèles pourront un jour être utilisés comme un outil dans la planification de la chimiothérapie en milieu clinique.

Mots-clés: Gliome diffus de bas grade, Modélisation, IRM, Segmentation.

Abstract

Diffuse low-grade gliomas are brain tumors of young adults. In this thesis, we focus on the segmentation and on the modeling of these tumors.

In the first part of the manuscript, we study the segmentation of diffuse low-grade gliomas based

on different manual and semi-automatic methods. The delineation of these tumors can be problematic because of their very infiltrating and inhomogeneous nature. In clinical practice, the monitoring of diffuse low-grade gliomas is based on the estimation of tumor volume, obtained either through a segmentation followed by a software reconstruction or through the three diameters method. As for the segmentation, it is manual and it is performed by practitioners on FLAIR-weighted or T2-weighted MRI. The three diameters approach is fast but it is difficult to implement in the case of highly infiltrating diffuse low grade gliomas or after a treatment. The manual segmentation and software-based volume reconstruction solution is time-consuming but it remains more accurate in comparison with the three diameters method. We investigate in this work the reproducibility of the manual segmentation with the OsiriX software by performing a subjective test in the Living Lab PROMETEE in TELECOM Nancy. The results of this study show that neither the practitioners' specialty nor their number of years of experience seem to have a significant impact on the quality of the segmentation. We also compare the results to those of a second test where we apply the three diameters method. Finally, we explore two semi-automatic segmentation algorithms which are, respectively, based on active contours and on the level set method. Even if automatic segmentation seems to be a promising avenue, we recommend for now the use of manual segmentation because of the diffuse nature of low-grade gliomas, which makes the tumor's contours complex to delineate.

The second part of the manuscript is dedicated to the modeling of diffuse low-grade gliomas themselves or, to be more precise, to the modeling of the evolution of the tumor's diameter during chemotherapy. The therapeutic management of patients with these tumors often includes indeed chemotherapy. For this work, we focus on Temozolomide chemotherapy in first-line treatment. After the beginning of the treatment, the practitioners would like to determine the optimum time of discontinuation. We propose a statistical modeling of tumor diameter under chemotherapy. This modeling is based on linear and exponential regression models. It can predict the tumor diameter from a set of training dataset and can alert the clinician on the state of change in diameter under treatment. We hope that these models will, eventually, be used as a tool in the planning of chemotherapy in a clinical environment.

Keywords: Diffuse low grade glioma, Modeling, MRI, Segmentation.