HAL
open science

Modélisation et étude histologique de gliomes diffus de bas grade

Chloé Gerin

To cite this version:

Chloé Gerin. Modélisation et étude histologique de gliomes diffus de bas grade. Cancer. Université Paris-Diderot - Paris VII, 2012. Français. NNT : . tel-00820353v2

HAL Id: tel-00820353

https://theses.hal.science/tel-00820353v2

Submitted on 9 Jun 2013

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

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

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT (PARIS 7)

ÉCOLE DOCTORALE 518

MATIÈRE CONDENSÉE ET INTERFACES

THÈSE présentée par

Chloé GERIN

pour l'obtention du grade de docteur en physique

Modélisation et étude histologique de gliomes diffus de bas grade

dirigée par

Mathilde BADOUAL

soutenue le 24 septembre 2012

JURY

Mme	Mathilde BADOUAL	directrice de thèse
MM.	Robert COSTALAT	examinateur
	Alberto D'ONOFRIO	rapporteur
	Vincent FLEURY	président du jury
	Johan PALLUD	invité
	Randall THOMAS	rapporteur

Ce qui suit est une définition de la science soumise par l'*American Physical Society* :

> La science agrandit et enrichit nos vies, ouvre notre imagination et nous libère des servitudes de l'ignorance et de la superstition. Les sociétés savantes soussignées désirent énoncer les préceptes de la science moderne qui sont responsables de son succès. La science est l'entreprise systématique d'acquérir des connaissances sur le monde, d'organiser et de synthétiser ces connaissances en lois et théories vérifiables. Le succès et la crédibilité de la science prend sa source dans la volonté des scientifiques de :
> – soumettre leurs idées et résultats à la vérification et la reproduction indépendante par d'autres scientifiques, ce qui nécessite l'échange complet et ouvert des données, procédés et matériel,
> – abandonner ou modifier les conclusions acceptées lorsque confrontés à des évidences expérimentales plus complètes ou fiables.
> L'adhésion à ces principes procure un mécanisme d'auto-correction qui est le fondement de la crédibilité de la science.

Ce travail est le fruit d'une riche collaboration entre des médecins soucieux de mieux comprendre une pathologie méconnue et difficile à soigner et des physiciens recherchant une application intéressante à un problème de physique classique. Il entre dans le cadre des recherches menées au sein du jeune laboratoire IMNC dont l'objectif est de créer une véritable dynamique entre différentes spécialités afin de mettre en commun des idées, des concepts et des procédés propres à chaque domaine. La collaboration avec l'hôpital Sainte-Anne date des débuts du laboratoire et nos besoins de matériel et d'informations nous a entraîné à communiquer avec des scientifiques et/ou médecins des hôpitaux Saint-Louis et du Val de Grâce. Toutes ces contributions nous ont d'une part permis de travailler dans de bonnes conditions, entourés de personnes compétentes mais aussi de faire découvrir et valoriser notre travail au sein de la communauté médicale. Nos différentes présentations lors de séminaires médicaux ont été l'occasion de sensibiliser le milieu médical à la modélisation mathématique.

Remerciements

Merci Mathilde d'avoir beaucoup fait pour moi pendant ces trois années. Merci pour ta patience, ton expérience, ton soutien, nos longues heures passées devant les ordinateurs à s'interroger devant nos lames, notre errance (est-ce que ça va aboutir ? Faut-il abandonner ? ?). Merci d'avoir été là quand j'en avais besoin et de m'avoir laissé avancer seule quand je m'en sentais capable. Merci d'avoir écouté mes idées et de m'avoir considérée comme une égale et pas juste une étudiante. Merci pour ce sujet passionnant. Ca pourrait être encore long...

Merci Christophe pour ton aide précieuse. Merci de m'avoir formée autant du point de vue technique (programmation, physique) que d'un point de vue plus humain (rigueur, esprit critique, patience). Sans toi, je n'aurais pas fait la moitié de cette thèse, je serai toujours devant le microscope à Sainte-Anne à numériser laborieusement mes 4 premiers patients ! Sans toi et ton tunnel, je n'aurais pas pu lancer mes moutons depuis mon ordinateur vers Lyon (une sacrée trotte !). Sans nos longues discussions le soir tard et le midi, ma thèse aurait eu une saveur moins douce.

Je remercie Basile de m'avoir poussée à avancer les articles, à m'avoir embêter jusqu'au bout pour les jolies figures, d'avoir partagé les pauses café. Grâce à toi, le premier article à abouti et a été édité. Les autres suivront.

Merci à Johan, pour ta présence dans mon jury, ta relecture attentive de tout le manuscrit, ton gros travail dans l'article sur les lames, ta pédagogie toujours malgré nos erreurs de débutants et de non-médecins, ta motivation dans ce travail, ton dynamisme et ton ouverture d'esprit vers nos travaux pourtant éloignés et détachés de ton quotidien auprès des malades. Enfin, merci pour ton enthousiasme et toutes tes idées !

Merci également à ceux qui ont apporté une grosse pierre à ce travail : Pascale Varlet et Catherine Daumas-Duport pour leurs expertise en anathomo-pathologie et les longs moments qu'elles m'ont consacré, Christophe Nioche qui m'a chaleureusement accueilli au Val de Grâce et sans qui la numérisation des dossiers des patients aurait fait appel au système D, à Norah Defamie qui m'a fait découvrir la culture cellulaire à Poitiers et les joies du travail le week end et le soir ;) à toute son équipe à l'Institut de Physiologie et Biologie cellulaires qui m'ont chouchouté pendant ce mois de juin 2009.

Merci aux membres de mon jury et surtout à M. Thomas et M. D'Onofrio pour la relecture attentive de mon manuscrit, le temps qu'ils y ont passé et leurs remarques judicieuses. Un remerciement particulier à Alberto pour son soutien lors de mon baptême du feu à la Conférence de Cracovie.

Un merci aussi à Thomas Coudreau, le directeur de mon École Doctorale pour son écoute et sa disponibilité.

Merci à tous ceux qui m'ont fait parvenir jusqu'à la thèse de physique et sans qui mon parcours se serait terminé plus tôt sans doute : Mme Chevalaria à l'école primaire (venue à une épreuve du Bac et à ma soutenance de thèse !), Didier Amram professeur de physique pendant mon lycée et qui fut passionnant, Philippe Million qui m'a accompagné du début du lycée jusqu'à la fin de mes

études universitaire, et Luc Valentin pour son mauvais caractère ! (Quel étrange pied de nez que de soutenir ma thèse dans la pièce qui porte votre nom, mais quelle classe !) Merci d'être venu.

Merci à tous mes directeurs de stage qui m'ont fait confiance et ont consacré beaucoup de temps à me former : Kyan Schamanèche en astro en L1, Stéphane Plasinsky en astro L2, Benoit Roman et José Bico en physique des mousses en L3, Ursula Bassler en physique des particules en L3, Jonathan Wilson en physique des réacteurs en M1, Benoit Marc en radioprotection en M2. Et mes super enseignants-chercheurs qui font un boulot formidable : E. Huguet, A. Asnacios, G. Grégoire, G. Léo, V. Repain, L. Ménard et j'en passe. Merci à tous. Je quitte Paris-VII à regrets.

Merci à tous mes amis proches et plus lointains : Godefroy et notre complicité qui dure et Marc avec qui j'ai eu la chance de mener à bien le concours pour l'ESA et pour notre super voyage aux Pays-Bas, Raphaëlle et Camille surtout, Clara, Chloé-de-Turquie, Mon Âne, Ariane et Anna. Aux thésards qui m'ont consacré du temps quand je n'étais que petite stagiaire : Jérémy Lellouch au LPNHE et Stevan Pilarsky à l'IPN.

Merci à ma famille pour son soutien, mes parents et mes grands-parents qui font toujours l'effort de tenter de suivre mes études, mes frères qui ont aussi été un soutien fort, surtout pendant la rédaction du manuscrit. En particulier Lucas qui a décrit avec beaucoup de justesse l'état universel de thésard scientifique (Gerin L. 2009) [1].

J'en profite pour faire un clin d'oeil complètement gratuit et inutile aux salariés de D.RI.M pour les quelques mois passés à Bagnols Sur Cèze (wke, dou, ech, cla). Merci à la communauté scientifique que j'ai rencontrée dans des conférences : X. Noblin, O. Saut, Y. Pommeau, L. Vincent pour les physiciens et Diane et Guillaume chez les matheux...

Je remercie aussi Barbara Filler pour le Nouveau Chapitre de la Thèse et qui m'a fait rencontrer Christophe André sans qui la fin de ma thèse aurait été plus difficile.

Enfin, je tiens à remercier le CNRS pour le financement de ma Bourse de Thèse, et tous les bénévoles du Logiciel Libre qui servent de petites mains dans l'ombre : la communauté de TEX/LATEX, ImageJ, Unix, Unison, Zotéro etc.

Et comme la vie ne s'arrête pas là, un petit merci aussi à Laurent Tassan-Got et Cécile Gautheron qui m'accueilleront en post-doc ! Le jour se lève sur deux belles années de ~~plaisir~~ recherche !

Je ne peux terminer ce difficile et périlleux exercice que sont les remerciements sans évoquer mon Christophe qui m'aime et me supporte doublement pour une raison qui m'échappe.

Et après...

La soutenance s'est très bien déroulée. Ce fut un moment fabuleux pour moi qui restera dans ma mémoire. Que d'émotions ! ! *Dieu(x)*, si des thésards lisent ceci, les gars, n'abandonnez pas en route ! Elle est longue et sinueuse mais quel plaisir de partager son travail, son milieu, sa fierté avec toute la famille et les amis !

Merci à tous ceux qui sont venus et tous ceux qui ont voulu venir. Je n'oublierai jamais.

1. http ://gerin.perso.math.cnrs.fr/TheseHeros.pdf (ma première ref ! Fier le frérot ?)

Merci Mathilde
Merci Christophe

Avant-propos

La modélisation théorique est un outil qui peut servir dans de nombreux domaines très divers. Elle consiste à proposer un modèle simple pour aborder un phénomène complexe. Elle commence très tôt chez l'homme, par exemple lors de l'étude du système solaire avec des sphères de taille différentes. Mieux encore, lorsque l'enfant avant 2 ans fait le lien entre le canard stylisé sur le dessin et le canard réel. La modélisation, c'est la compréhension de ce qui réunit deux systèmes globalement semblables. C'est un processus naturel qui permet de comprendre et appréhender son environnement. Même si toutes les portes sont différentes (poignée, couleur, texture), nous ne nous posons pas sans cesse la question de ce qu'est, à quoi ça sert et comment l'ouvrir. Le concept de porte est intuitif. La modélisation en tant que science est ce même processus appliqué à des phénomènes plus complexes avec des outils mathématiques permettant d'aller plus loin que l'intuition, de mettre en équations pour obtenir des résultats à confronter avec la réalité pour améliorer le modèle. C'est une boucle vertueuse.

Pourquoi la modélisation ? Trois illustrations

La modélisation permet la compréhension et la prédiction. Son intérêt étant multiple, je ne vais présenter que trois exemples. Les colis de déchets nucléaires, la datation de roches et la prise de décision d'un agent économique. Le choix de ces sujets repose sur des goûts personnels : mes études dans l'industrie nucléaire, mon futur post-doctorat et une ouverture intéressante en économie.

Comme tout le monde le sait, l'activité nucléaire produit des déchets dont la teneur en radioactivité est très variable. Une très faible quantité de déchets concentre la majeur partie de la radioactivité, ce sont les déchets dits HA et MA-VL (Haute Activité et Moyenne Activité-Vie Longue). Ces déchets sont actuellement *entreposés* à défaut d'être *stockés* (notez bien la nuance). Le stockage à long terme demande beaucoup de précautions, parmis lesquelles l'assurance que les produits dangereux restent scellés. Les matières radioactives sont donc vitrifiées, c'est-à-dire fixées dans une matrice de verre et placées dans des colis. L'Agence Nationale pour la gestion des Déchêts RAdioactifs (ANDRA) a modélisé le vieillissement de ces colis pour évaluer les risques de relâchement des radionucléides. L'ANDRA a pris en compte l'environnement de ces colis lors du stockage géologique profond, donc des phénomènes chimiques tels que la dissolution par l'hydrogène ou la corrosion ou biologiques comme l'attaque microbienne. Ce travail a permis de proposer une solution qui sera mise en place en 2026.

La radiochronologie repose sur la concentration relative entre un radionucléide de demie-vie longue et son descendant. La datation est un outil bien connu des géologues et des archéologues qui font l'hypothèse que le système est fermé depuis la date à estimer et qu'il n'a pas subi de dommages. Or des études récentes montrent que dans le cas de la datation (U-Th)/He, l'absence actuelle de bon modèle de la diffusion de l'hélium dans le cristal entraine des âges très sous-estimés. D'après les premiers modèles, il semblerait que le recul des noyaux d'hélium provoque des défauts dans le cristal d'apatite, ce qui augmente la rétention de l'hélium et fausse les calculs de datation

existants. Cet exemple montre bien que la modélisation en physique des matériaux peut avoir un rôle important dans un domaine aussi éloigné que l'anthropologie.

Le troisième exemple pris en économie [2] a été proposé parce que les modèles de choix antérieurs ne permettaient pas d'expliquer des observations réelles. En ce qui concerne la vente et l'achat d'actif, la théorie classique prévoit qu'un individu compare des revenus aléatoires en utilisant une espérance de gain (des probabilités). D'après ce modèle, il existe un prix limite au-dessus duquel l'agent veut vendre au-dessous duquel il souhaite acheter. Or les expériences montrent qu'en fait il existe une plage de prix dans laquelle l'agent ne fait rien. En fait les agents économiques sont humains et détestent l'incertitude, donc ils cherchent à la minimiser. L'agent ne choisit pas forcément le meilleur produit probabilité $\times$ gain mais plutôt le meilleur gain pour un risque modéré. Il fallait donc changer la représentation de l'espérance de gain pour retrouver la bonne phénoménologie.

Quelles sont les limites de la modélisation ?

La modélisation fonctionne souvent comme la publicité : des gros titres accrocheurs (les prédictions) et les mentions en petits caractères gras (les conditions d'application du modèle). Un modèle n'a de valeur que si on en connait les limites. Un très bon modèle de la vision en couleur pour l'Homme a peu de chance d'être valable aussi chez la puce.

La modélisation des gliomes diffus de bas grade

L'interface physique-biologie est un domaine fascinant ; c'est la rencontre entre les lois de la physique classique et la complexité du vivant.

Dans le problème qui nous a intéressé, nous sommes partis de l'équation aux dérivées partielles introduite pour la conduction thermique et généralisée à d'autres phénomènes de diffusion. Ce manuscrit suit la genèse d'un modèle biomathématique, depuis l'état de l'art et des caractéristiques du système (partie I) jusqu'à la proposition d'un nouveau modèle (partie IV) fondé sur des résultats expérimentaux nouveaux (partie III) en passant par l'étude théorique du modèle actuel (partie II).

La problématique : la diffusion des cellules tumorales

Les gliomes diffus de bas grade sont des tumeurs cérébrales primitives dont l'issue est toujours fatale après une transformation anaplasique. Les cellules de gliomes se déplacent dans le tissu sain et il existe des régions d'invasion tumorale sont en trop faible densité pour être détectées au scanner ou à l'IRM ; ce qui implique que l'imagerie sous-estime l'extension spatiale des gliomes de bas grade [Kel04].

Si la chirurgie et la radiothérapie permettent un contrôle local de la tumeur, l'un des principaux défis est de traiter les éléments tumoraux infiltrants qui sont l'origine dans plus de 90% d'une rechute en périphérie du « lit tumoral » ou à son voisinage immédiat. La fragilité du cerveau et l'irréversibilité des lésions neuronales rendent compte de la gravité potentielle que représente le traitement chirurgical. Il est donc primordial d'identifier précisément la zone tumorale ainsi que ses limites, pour optimiser le rapport bénéfice/risque pour le patient en réalisant une exérèse la plus complète possible sans léser les régions cérébrales essentielles.

2. cet exemple est tiré des notes de cours de J-M Bonniseau lors de l'Université d'Eté de St-Flour 2009

L'intérêt de la modélisation biomathématique

L'optimisation du traitement des tumeurs cérébrales passe non seulement par l'amélioration de la chirurgie avec une délimitation plus précise de la masse tumorale mais également par la mise en œuvre de traitements plus adéquats et efficaces permettant le contrôle et la destruction des zones d'infiltration inaccessibles à la chirurgie.

La modélisation biomathématique pourrait aider le médecin en établissant une carte des isodensités de cellules tumorales. Charge alors au clinicien de mesurer le rapport bénéfice/risque du patient en fonction de l'importance fonctionnelle de la zone touchée.

Les modèles demandent encore à être perfectionnés car ils ne permettent pas d'anticiper la transformation anaplasique, élément déterminant dans la progression tumorale. Dans ce travail, nous présenterons un nouveau modèle et son application dans le cadre d'un traitement par radiothérapie.

Liste des symboles

κ Coefficient de prolifération des cellules tumorales dans les modèles

λ Coefficient de croissance de l'œdème dans le modèle du chapitre IV.

μ Coefficient de drainage de l'œdème dans le modèle de la partie IV.

D Coefficient de diffusion des cellules tumorales dans les modèles

r_0 Coefficient d'efficacité de la radiothérapie dans le modèle avec œdème. Cf partie IV.

t_{bio} Date de naissance biologique de la tumeur, le moment de la première mutation cellulaire. C'est à dire qu'il marque l'entrée dans la phase silencieuse.

t_{lin} Date à partir de laquelle la croissance du rayon visible à l'IRM devient linéaire (la vitesse devient constante). Cf partie II.

t_{radio} Date de naissance radiologique. C'est à dire qu'il marque le moment où la tumeur devient visible à l'imagerie, la fin de la phase silencieuse. Cette date dépend de la sensibilité du détecteur.

DP Équation aux dérivées partielles de type diffusion-prolifération. Cf partie II.

DPS Équation aux dérivées partielles de type diffusion-prolifération avec un terme de saturation dans la prolifération. Cf partie II.

GBG Gliome de bas grade ou gliome diffus de bas grade. Ce nom recouvre les oligodendrogliomes, les astrocytomes et les oligoastrocytomes. L'espérance de vie des patients va de 5 à 20 ans. Tous les gliomes de bas grade évoluent vers des gliomes de haut grade.

GHG Gliome de haut grade (anaplasique ou glioblastome). Tumeur primitive cérébrale pour laquelle l'espérance de vie du patient est inférieure à 2 ans. Ces tumeurs ont une vitesse de croissance supérieure à 20 mm/an.

H&E Coloration pour la microscopie optique à l'hématoxyline et éosine. Elle sert à mettre en évidence les noyaux. Cf partie III.

MIB Type de marquage cellulaire qui met en évidence une fraction des cellules en cycle. Cf partie III.

spongiose Type d'œdème qui forme des vacuoles. On le retrouve également dans les maladies à prion (Creutzfeldt-Jakob par exemple). Cf partie III.

Table des matières

I Introduction **16**

1 Le gliome côté clinique **17**
1.1 Du cancer vers le gliome . . . 17
1.1.1 Petit historique : l'évolution de la médecine . . . 17
1.1.2 La modélisation des gliomes . . . 20
1.1.3 Le cancer . . . 20
1.2 Le gliome . . . 23
1.2.1 Composition du système nerveux central . . . 23
1.2.2 Caractéristiques du gliome . . . 24
1.2.3 Caractéristiques du gliome de bas grade de type oligodendrogliome . . . 28

2 Imagerie et traitement du gliome **32**
2.1 Les techniques d'observation . . . 32
2.1.1 Les techniques utilisées en routine : scanner et IRM . . . 32
2.1.2 Les techniques en développement . . . 39
2.1.3 La biopsie : pour préciser le diagnostic . . . 39
2.2 Les stratégies thérapeutiques . . . 40
2.2.1 Les différentes stratégies . . . 40
2.2.2 Les limites actuelles des traitements . . . 42

3 La modélisation **45**
3.1 Les modèles biologiques . . . 45
3.1.1 La migration . . . 45
3.1.2 La radiorésistance . . . 46
3.1.3 Mais... . . . 46
3.2 Les modèles mathématiques et informatiques . . . 47
3.2.1 Les modèles centrés sur l'individu . . . 47
3.2.2 Les modèles continus . . . 50
3.2.3 Les modèles semi-discrets . . . 50
3.3 Conclusion de la partie I . . . 51

II L'équation diffusion-prolifération **53**

4 État de l'Art **54**
4.1 Historique . . . 54
4.1.1 Universalité de l'équation Fisher-KPP . . . 55

4.1.2 Caractéristiques de l'équation diffusion-prolifération 55
4.1.3 Caractéristiques de l'équation diffusion-prolifération-saturation (DPS) 57
4.2 Application aux glioblastomes 61
4.2.1 Prédiction de la durée de survie 61
4.2.2 L'application aux traitements 61
4.2.3 La prise en compte de l'hétérogénéité anatomique 63
4.3 Extrapolation aux gliomes de bas grade 65
4.3.1 Démarche de l'étude 65
4.3.2 Les paramètres de diffusion et prolifération 65
4.4 Les limites du modèle diffusion-prolifération 66
4.4.1 Les limites intrinsèques 66
4.4.2 Les limites actuelles 67

5 Remonter le temps d'un gliome de bas grade 69
5.1 Nos objectifs 69
5.2 Résolution numérique 69
5.2.1 La méthode 70
5.2.2 Les paramètres 70
5.3 Application du modèle DPS au cas général 71
5.3.1 Présentation d'une croissance typique 71
5.3.2 Etude des paramètres 72
5.3.3 Les contraintes de la littérature 73
5.3.4 Les principaux résultats 73
5.4 Application du modèle DPS à des cas cliniques 80
5.4.1 Sélection des patients 80
5.4.2 Données cliniques 80
5.5 Conclusion de la partie II 90

III L'étude de données microscopiques 93

6 État de l'Art 94
6.1 Aperçu du matériel utilisé en anatomo-pathologie 94
6.1.1 la préparation des lames 94
6.1.2 les types de coloration 94
6.2 Étude de biopsies étagées : l'infiltration des tissus sains environnants 95
6.2.1 Comparaison entre histologie et imagerie : Kelly 1987 95
6.2.2 L'importance de l'œdème : Tovi 1994 [THLE94] 96
6.2.3 Des cellules à l'extérieur de la zone hyperdense en T2 : Pallud 2010 97
6.3 L'œdème comme source de signal IRM 97
6.3.1 La production d'œdème 99
6.3.2 Le drainage de l'œdème 99
6.3.3 L'œdème à l'imagerie 100
6.4 L'aspect d'un tissu tumoral 100

7 Notre analyse histologique **102**
7.1 Les données . . . 102
7.1.1 La sélection des patients . . . 102
7.1.2 Les lames histologiques . . . 102
7.1.3 Le repérage de la position des biopsies . . . 103
7.1.4 Un exemple de compte-rendu anatamopathologique . . . 103
7.2 La méthode de travail . . . 104
7.2.1 Le travail préliminaire . . . 104
7.2.2 Le comptage de l'œdème . . . 105
7.2.3 Les caractéristiques des cellules . . . 112
7.3 Les résultats . . . 113
7.3.1 Un exemple de cas . . . 113
7.3.2 La concentration de cellules . . . 116
7.3.3 Distance entre cellules . . . 120
7.3.4 L'œdème . . . 121
7.4 Conclusion de la partie III . . . 124

IV La radiothérapie **127**

8 État de l'Art **128**
8.1 Conséquences biologiques de la radiothérapie . . . 128
8.2 Observations cliniques . . . 130
8.3 Modélisation des traitements . . . 130

9 Notre modèle de la radiothérapie **134**
9.1 Le modèle de croissance libre . . . 134
9.2 Notre modèle de la radiothérapie . . . 135
9.2.1 L'influence des paramètres . . . 135
9.2.2 Les relations entre paramètres . . . 137

10 Application aux cas cliniques **140**
10.1 Sélection des patients . . . 140
10.2 La méthode . . . 141
10.2.1 Un problème classique d'optimisation de paramètres . . . 141
10.2.2 La descente par gradient . . . 141
10.2.3 Point de vue pratique . . . 142
10.3 Les résultats . . . 142
10.3.1 Quelques exemples représentatifs . . . 142
10.3.2 Les plages de paramètres . . . 144
10.3.3 L'apport de la radiothérapie . . . 144
10.3.4 Optimisation du traitement . . . 146
10.4 Comparaison avec le modèle de la partie II . . . 148
10.5 Conclusion de la partie IV . . . 149

11 Conclusion générale **152**

V Nouveau Chapitre de la Thèse 156
V.1 Cadre général et enjeux . . . 156
V.1.1 Présentation succincte . . . 156
V.1.2 Ma thèse dans ce contexte . . . 157
V.2 Le logigramme du travail réalisé . . . 158
V.3 Déroulement de la thèse . . . 159
V.3.1 La problématique . . . 159
V.3.2 Le fractionnement de la thèse . . . 159
V.3.3 Le fonctionnement au quotidien . . . 160
V.3.4 Les présentations de mon travail . . . 160
V.4 Coût consolidé de la thèse . . . 162
V.5 Les compétences acquises . . . 163
V.5.1 Les compétences humaines . . . 163
V.5.2 Les compétences scientifiques . . . 164
V.6 L'Expérience de la Thèse . . . 165
V.6.1 La découverte de l'Île . . . 165
V.6.2 Le début de la thèse . . . 165
V.7 Conclusion . . . 168

Bibliographie 169

Première partie

Introduction

Cette partie a pour but de se familiariser avec le système dynamique que nous étudierons, le gliome diffus de bas grade, nommé aussi oligodendrogliome. Cette introduction donne le cadre clinique et biologique du gliome afin de mieux appréhender les enjeux médicaux, puis les outils permettant le diagnostic et le traitement de ces gliomes et pour finir, quelques exemples de modèles biologiques et mathématiques.

Chapitre 1

Le gliome côté clinique

1.1 Du cancer vers le gliome

1.1.1 Petit historique : l'évolution de la médecine [1]

Il est intéressant de suivre l'évolution de la pensée en médecine comme une représentation de l'avancée des mentalités. Nous nous limiterons ici aux idées principales ayant cours en Europe.

Dès la préhistoire, le cerveau a été un organe considéré comme important puisqu'on a retrouvé des traces de trépanation sur des crânes datant de plus de 12 000 ans. Néanmoins, il est impossible de dire si cette chirugie avait pour objectif d'aider physiquement le patient ou si elle avait un but religieux.

Les premiers pas de la médecine

Les premiers documents écrits faisant état de diagnostic et de traitements sont des papyrus égyptiens. Le premier médecin connu est Imothep (vers -2 800 av. J.-C) qui sera considéré plus tard comme un dieu. La médecine égyptienne est un mélange entre rites magiques et remèdes (potions, cataplasmes, drogues, ...).

Il faut attendre plus de deux millénaires pour voir apparaitre les précurseurs de la pensée scientifique, parmi lesquels Parménide (vers -500 av J.-C) qui distingue deux voies vers la connaissance : la voie de la vérité, fondée sur le raisonnement, et celle des apparences, qui s'appuie sur les sens. Cette rupture permet à la science de se détacher de la magie qui ne s'inscrit pas dans un système rationnel mais dans une Nature associée aux forces.

Dans la continuité de Parménide est fondée l'École de Cos, dans laquelle la médecine ressemble davantage à une science. Son influence reste importante jusqu'à la Renaissance. Hippocrate (vers -460/-370 av J.-C), son représentant le plus célèbre, pense que les meilleures défenses contre la maladie sont le système immunitaire du patient et la nature à travers les médicaments, et que le cerveau est le centre des sensations et de l'intelligence. Il s'oppose en cela en Aristote (384-322 av. J.-C) qui soutient que le cœur est le centre de l'intellect et que le cerveau est uniquement une « machine thermique » permettant de refroidir le sang chauffé par les émotions.

Des comportements actifs (le raisonnement et la théorie) commencent à apparaître, en opposition avec les prédécesseurs passifs (astrologie, interprétation des rêves, ...). Plus tard un vent de liberté souffle sur la ville universitaire d'Alexandrie et Hérophile (vers -330/-260 av J.-C) se

1. une partie de ce texte est inspirée de *Histoire des Sciences,* David Sénéchal, Notes de cours

trouve autorisé à disséquer des cadavres humains, ce qui lui permet la première étude du système nerveux. Il distingue notamment les nerfs et les vaisseaux sanguins.

La transformation de la médecine en science La dissection humaine étant interdite à Rome, Galien (130-200 apr. J.-C) étudie l'anatomie de singes qu'il est bien obligé d'extrapoler à l'homme. Lors de l'étude du cerveau, il distingue deux régions dans le cerveau : l'encéphale où siègent les sensations, et le cervelet qui semble agir sur les muscles. Durant tout le Moyen-Âge, l'influence de l'Église sur les sciences est très forte : la médecine stagne, restant sur les acquis de Hérophile et Galien. Comme tout ce qui concerne les systèmes biologiques, les connaissances ne sont encore que qualitatives et fondées en partie sur la métaphysique. On parle toujours des humeurs et des quatre éléments d'Hippocrate.

Grâce à la politique menée par la République de Venise, Vésale (1514-1564) est autorisé par l'université de Padoue à pratiquer des autopsies sur les cadavres de pendus. Il réalise de nombreux schémas anatomiques détaillés dont des planches sur le cerveau et corrige les erreurs de Galien. Il précise l'anatomie du cerveau en séparant la substance blanche et la substance grise. Dans le même temps, Descartes (1596-1650) élabore une théorie où il distingue les fonctions physiques des fonctions mentales. C'est la dualité corps-esprit. Les fonctions physiques sont régies par les humeurs tandis que les fonctions mentales sont gouvernées par Dieu.

Un tournant important survient au XVIIe siècle : après le Moyen-Âge et l'obscurantisme, la Renaissance marque le bouleversement des mentalités. La biologie suit la révolution de la mécanique et les scientifiques commencent à envisager les animaux comme des automates compliqués mais rien n'est encore convaincant. D'autres scientifiques proposent un système chimique qui expliquerait les phénomènes nerveux dont les tremblements, les convulsions. Le premier biologiste véritablement rigoureux est Harvey (1578-1657) qui réalise des calculs, premier pas vers la quantification de la biologie/médecine.

Les premières études poussées du système nerveux central arrivent plus tard avec Vieussens (1635-1715) et Morgagni (1682-1771). Ce dernier déclare que l'examen post-mortem n'est pas suffisant pour comprendre le développement de la maladie et cherche à recueillir le plus d'informations possible auprès de ses patients.

Du point de vue de l'âme humaine, La Mettrie (1709-1751), médecin et philosophe, prend la suite de Descartes dans l'exploration du rapport corps/âme. Il considére le corps humain comme une machine et pense que la matière est animée par un principe qui lui est propre, la faculté de sentir. L'âme est remplacée par l'organe qui produit la pensée : c'est-à-dire le cerveau.

La naissance de la neurobiologie et les progrès techniques L'apparition d'une nouvelle technique de coloration des cellules permet la mise en évidence des cellules du système nerveux (que l'on appellera neurones) par Golgi (1843-1926) et Cajal (1852-1934).

Penfield (1891-1976) travaille beaucoup sur l'épilepsie et cherche à mieux connaitre les différentes zones du cerveau afin de limiter les séquelles de la chirurgie. Pour cela, il réalise des stimuli électriques et note les effets. Sperry (1913-1994), neurophysiologiste et Prix Nobel de médecine en 1981 étudie les connections entre les hémisphères cérébraux et décrit précisément la fonction de chaque hémisphère. Il introduit la notion incontournable pour le neurochirurgien de plasticité cérébrale.

Les évolutions suivantes sont plus le fait de l'avancée des techniques que d'un changement d'opinion. Les progrès techniques de la physique tels que la microscopie ont permis l'émergence de nouvelles connaissances en biologie. Actuellement, la physique apporte à la médecine les outils

de diagnostic (scanner, IRM, ...) et de traitement (radiothérapie, ...). Depuis les années 1990 on assiste à un retour de l'autorité de l'image comme élément de preuve scientifique dans le cadre de la recherche sur le cerveau. Bien que les nouvelles méthodes d'imagerie cérébrale nécessitent une haute technicité et un traitement informatique complexe, et que de ce fait les images obtenues ne correspondent pas à une observation directe des phénomènes, elles exercent néanmoins par leur apparente simplicité, et par leur attractivité une force de conviction intrinsèque. Nous reviendrons plus tard sur ce problème de représentativité des images.

Le cas particulier des tumeurs cérébrales Les recherches sur les pathologies du cerveau se développent en Europe au début du XIXe siècle. Dans la lignée du « Cercle de Leipzig », Scherer (1906-1945) observe l'organisation spatiale des gliomes, différencie les tumeurs primaires des tumeurs secondaires et propose un début de modèle [Sch40]. Il réalise les premières études post-mortem de cas de tumeur cérébrales primaires et remarque qu'il existe plusieurs types de cellules tumorales migrantes. Il distingue deux types de glioblastomes sur la base de leur évolution. Ces observations seront confirmées plus tard par la biologie moléculaire. Les termes de glioblastomes primaires et secondaires sont postérieurs à Scherer.

Sous l'influence de pathologistes tels que Oberndorfer (1876-1934) et Rössle (1876-1956), il critique la classification des gliomes fondée sur la morphologie des cellules tumorales et met en garde contre les fausses interprétations de tissus histologiques. Pour étayer son point de vue, il affirme que « l'évolution structurelle des gliomes étant une expression de différences biologiques essentielles, elle doit être prise en compte dans une future classificiation des gliomes. Le développement architectural doit avoir autant d'importance que les différences de localisation, d'extension et de type cellulaire. »[Sch40, PK99].

Le gliome perd sa popularité jusque dans les années 1980 au cours desquelles Daumas-Duport fait le lien entre l'imagerie médicale au scanner et l'observation microscopique. Elle met en avant le fait que tissu tumoral et cellules tumorales isolées infiltrées dans le parenchyme sain sont indiscernables à l'imagerie, tant au scanner qu'à l'IRM. Bien que l'imagerie soit à la mode et semble fiable, elle recommande la précaution et rappelle qu'il est indispensable de faire appel à des échantillons microscopiques pour déterminer l'extention spatiale de la tumeur. Ce travail a depuis été repris et confirmé par plusieurs groupes de recherches indépendants. Nos reviendrons dans la partie III sur ce sujet.

Les débuts de la modélisation Les premiers modèles théoriques des mécanismes biologiques apparaissent dans les années 1920 avec Lotka [Lot11] et Volterra. Ceux-ci proposent un ensemble d'équations aux dérivées partielles simples pour décrire la population des poissons dans l'Adriatique grâce à un modèle de réaction autocatalytique [2].

Les modèles utilisés en biologie s'appuient le plus souvent sur des modèles physiques ou mathématiques qui ont été développés dans un cadre complètement différent (physique statistique, analyse mathématique, ...). La nouvelle discipline que l'on appelle « interface physique-biologie » fait le pont entre ces deux spécialités. Pendant ce temps, les médecins entreprennent des études statistiques sur des ensembles de patients, et les premières tentatives de compréhension du cancer (dans les années 1950) ne sont encore que très descriptives et cliniques.

La modélisation mathématique du cancer commence dans les années 1960-70 [Lai64]. Il est alors connu que le cancer est un déséquilibre dynamique entre prolifération et mort cellulaire [IS70, Gre76, WKR74a, WKR74b, LSK77] .

2. réaction chimique dans laquelle le catalyseur figure parmi les produits de la réaction

Les premiers modèles théoriques de croissance de tumeurs cérébrales (glioblastomes) apparaissent au début des années 1980 [DV83]. En parallèle, se développent des modèles in vivo de gliomes mais le but principal est plus la compréhension de la rupture de la barrière hémato-encéphalique que celle de la propagation du cancer [SHH+85, RFDM86, YUH+82] .

Un modèle mathématique de croissance de tumeur appliqué au gliome est proposé par Murray dans la fin des années 1980. Il reprend cet exemple et le vulgarise dans son livre « Mathematical Biology » [Mur07, Mur03] dans lequel il explore un horizon assez large des apports de la physique et des mathématiques dans la biologie.

La biologie est un gisement inépuisable de problèmes à modéliser. L'épidémiologie, l'imagerie médicale, les mouvements de populations, le cancer sont des exemples parmi d'autres...

1.1.2 La modélisation des gliomes

Étant donnée l'infiltration des cellules tumorales dans le tissu sain, la modélisation semble pouvoir jouer un rôle important dans la prédiction de l'organisation spatiale de la tumeur, ce qui permettrait au médecin de mieux définir du contour réel de la tumeur et de proposer une chirurgie plus adaptée qu'actuellement. Elle permettrait également de prédire l'évolution tumorale et le moment à partir duquel la tumeur va devenir maligne (changer de grade). Un bon modèle serait un atout pour la prise en charge des patients.

1.1.3 Le cancer

Définitions

Tumeur nom féminin, terme de médecine. Eminence, grosseur plus ou moins considérable, développée dans quelque partie du corps, soit par une maladie, soit par une autre cause.

Cancer nom masculin, terme de médecine. Terme générique désignant une tumeur maligne constituée de cellules proliférant anormalement, qui peuvent envahir les tissus voisins et donner lieu, à distance, à des métastases.

(source : *Dictionnaire de l'Académie française*, 9e édition [3])

Ces définitions, bien qu'imprécises, montrent que le mot tumeur est associé à l'idée de stade moins avancé que celui de cancer.

Les six propriétés fondamentales du cancer

Le cancer est le résultat de la multiplication désordonnée de cellules qui ne répondent plus correctement à la signalisation cellulaire. La tumorigenèse est un processus comprenant plusieurs étapes reflétant des altérations génétiques qui entraînent la transformation progressive des cellules normales en dérivés hautement malins. Les six propriétés fondamentales d'une cellule tumorale sont les suivantes (cours de Master d'Alexandre Escargueil [4]) (figure 1.1) :

indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance Les cellules normales nécessitent des signaux mitogéniques pour passer d'un état quiescent à un état prolifératif. Ces signaux, provenant de facteurs de croissance, de composants de la matrice extracellulaire ou de molécules d'adhésion/intéraction intercellulaire, sont transmis via des récepteurs transmembranaires. En théorie,

3. http://www.academie-francaise.fr/dictionnaire
4. http://www.edu.upmc.fr/sdv/docs_sdvbmc/Master/genetique/MV414/cancero.htm

aucun type de cellule normale ne peut proliférer en absence de tels signaux stimulants. Les cellules tumorales acquièrent la capacité de générer des facteurs de croissance, réduisant ainsi leur dépendance vis-à-vis de leur microenvironnement tissulaire normal.

Les cellules tumorales peuvent utiliser 3 stratégies :
- altération des signaux de croissance extracellulaires,
- altération des récepteurs de facteur de croissance,
- altération des voies de transduction intracellulaire qui transforment ces signaux en action.

Insensibilité aux signaux inhibiteurs de la prolifération Dans un tissu sain, de multiples signaux anti-prolifératifs opèrent pour maintenir la quiescence cellulaire et l'homéostasie tissulaire : inhibiteurs de croissance solubles et inhibiteurs « immobilisés » présents soit dans la matrice extracellulaire, soit sur les surfaces des cellules adjacentes. Ces signaux, tout comme les facteurs de croissance, se fixent sur des récepteurs transmembranaires couplés à des voies de signalisation intracellulaires.

Absence d'apoptose L'expansion de la population de cellules tumorales est déterminée par son taux de prolifération mais aussi par le taux d'apoptose [5]. Certaines protéines (les « senseurs ») surveillent l'environnement extracellulaire et intracellulaire pour conclure de sa normalité ou de son anormalité et donc déterminer si une cellule doit vivre ou mourir. Dans le cas de cellules où p53 est mutée, le cycle cellulaire progresse malgré la présence d'un dommages sur le génome. Ainsi une cellule tumorale peut échapper à l'apoptose en activant des voies de survie cellulaire ou par la surexpression de protéines anti-apoptotiques.

Potentiel réplicatif illimité Les cellules de mammifères portent en elles une « horloge biologique » intrinsèque limitant leur multiplication. Celle-ci repose sur l'érosion progressive des télomères au cours des cycles successifs de réplication, les télomères devenant alors incapables de protéger les extrémités des chromosomes qui deviennent instables. Cela conduit quasi-inévitablement à la mort des cellules. Or 85% à 90% des cellules tumorales sur-expriment la télomérase qui ajoute les répétitions hexanucléotidiques aux extrémités de l'ADN télomérique, ce qui induit le maintien des télomères.

Stimulation de l'angiogenèse L'oxygène et les nutriments apportés par le réseau vasculaire sont cruciaux pour les fonctions et la survie cellulaires, obligeant toutes les cellules d'un tissu à résider à moins de 100 µm d'un capillaire sanguin. Au cours de l'organogenèse normale, cette proximité est assurée par la croissance coordonnée des vaisseaux et du parenchyme (tissus constituant les parties fonctionnelles d'un organe). Une fois le tissu formé, la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenesis) est transitoire et précisément régulée. Les cellules localisées à l'intérieur d'une zones de prolifération manquent de nutriment et deviennent apoptotiques, ce qui participe à la régulation normale mais dans le cas d'un cancer, les cellules développent une capacité pro-angiogénique qui force la création de nouveaux vaisseaux sanguins dans le but d'approvisionner les cellules situées au centre de la tumeur.

Envahissement du tissu environnant et métastases Tôt au tard, au cours du développement de la plupart des types de cancers humains, les masses tumorales primaires donnent naissance

5. mort cellulaire programmée

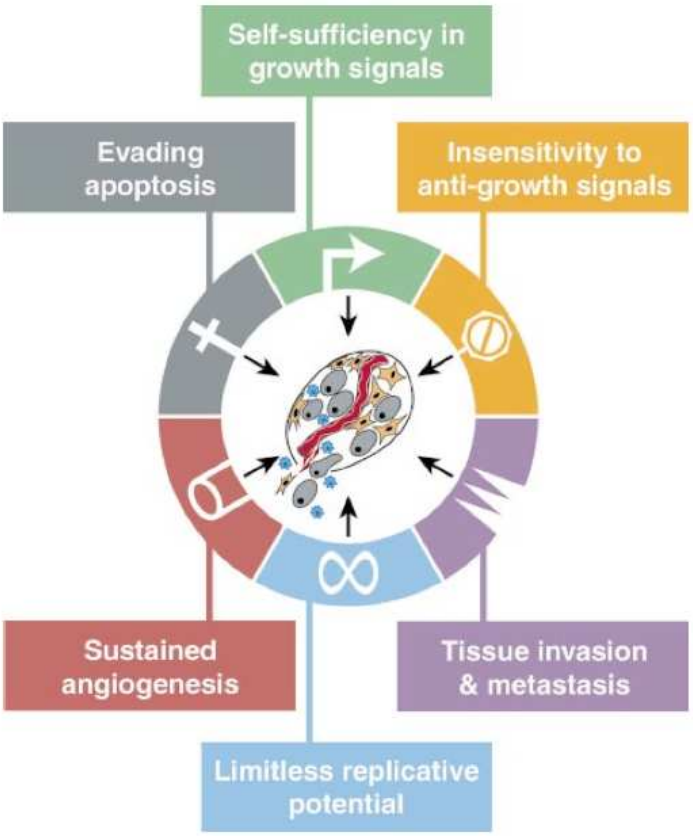


FIGURE 1.1 – Les six étapes fondamentales de l'oncogenèse selon Hanahan et Weinberg [HW00]

à des cellules pionnières qui sont capables de sortir de la tumeur, d'envahir les tissus adjacents voire de se déplacer à des sites distants dans lesquels, parfois, elles réussissent à fonder de nouvelles colonies. L'établissement des cellules tumorales à des sites distants (métastases) est la cause de 90% des décès par cancer.

L'invasion et la métastase sont des processus extrêmement complexes, et leurs déterminants génétiques et biochimiques restent encore très incomplètement compris. Du point de vue mécanistique, ce sont deux processus très similaires, impliquant des changements dans l'interaction des cellules avec leur microenvironnement et l'activation d'enzymes extracellulaires.

Plusieurs classes de protéines impliquées dans l'attachement des cellules à leur environnement proche dans un tissu sont altérées dans les cellules possédant des capacités invasives et métastatiques. Les protéines affectées incluent les molécules d'adhésion intercellulaire (CAMs), les intégrines, qui lient les cellules aux substrats de la matrice extracellulaire.

Les différentes échelles du cancer

L'évolution d'un cancer se produit à plusieurs échelles caractéristiques :

- au niveau génétique : changements génétiques, altération du cycle cellulaire, expression des signaux,
- au niveau cellulaire : cycle cellulaire, interaction avec les cellules voisines, compétition avec le système immunitaire, traitements médicaux,
- au niveau macroscopique : modification et destruction du tissu environnants,

– au niveau tissulaire : désorganisation tissulaire de l'organe touché et sa défaillance,
– au niveau de l'organisme entier : métastases, décès.

Cette complexité rend la compréhension de la maladie difficile. Il est illusoire d'espérer expliquer la totalité de son fonctionnement au travers du prisme d'une seule discipline (médecine, biologie, chimie, physique ou mathématiques) ou de décrire toutes les échelles.

Les cancers les plus fréquents

Les cancers les plus souvent diagnostiqués à l'échelle mondiale sont pour les femmes le cancer du sein (avec un risque de 7% d'en dépister un entre 0 et 74 ans) et, beaucoup moins fréquents, le cancer du colorectum (2,7%) et du poumon (2,3%). Pour les hommes, le cancer de la prostate (7,8%), du poumon (5,7%) et le cancer colorectal (4,4%) [JBC+11]. Etant donnée la fréquence importante de ces cancers, de gros efforts financiers ont été fait pour améliorer la prise en charge des patients (des campagnes nationales de dépistage permettent un diagnostic précoce de ces tumeurs) et le développement de traitements efficaces. Le taux de mortalité a fortement baissé ces dernières années. De plus le diagnostic des cancers du sein et le cancer colorectal demandent peu de matériel médical.

Les cancers pour lesquels le taux de survie à 5 ans[6] est le plus faible sont le cancer du poumon, du pancréas et les tumeurs cérébrales de haut grade (0,2%)[OK09]. Le gliome est la deuxième cause de mortalité par cancer pour les 20-40 ans.

1.2 Le gliome

1.2.1 Composition du système nerveux central

Le tissu cérébral est principalement composé de deux types cellulaires : les neurones qui sont les cellules nerveuses proprement dites qui permettent la réception, l'intégration et la transmission d'informations et la névroglie qui est le tissu de soutien constituant le « squelette » du système nerveux central. La nutrition est fournie par des vaiseaux sanguins. Les cellules endothéliales et les astrocytes forment l'interface entre le tissu cérébral et les vaisseaux sanguins.

La région qui comporte principalement les corps cellulaires des neurones est appelée cortex (sous ensemble de la substance grise) alors que leurs prolongements cytoplasmiques forment la substance blanche.

Un neurone est composé d'un corps cellulaire (ou soma), d'un unique axone et d'environ 7 000 dendrites (ramifications courtes). Un tiers des axones sont recouverts d'une gaine de myéline, fabriquée par les oligodendrocytes dans le système nerveux central, et par les cellules de Schwann dans le reste du corps. La population neuronale dans le cerveau est estimée à 10^{11}cellules [Fix06].

La glie (figure 1.2) est composée :
– d'astrocytes qui ont pour fonctions :
  – le maintien de l'homéostasie cellulaire, la régulation des concentrations extracellulaires en K^+ et la régulation du pH ;
  – l'aide à la neurotransmission ;
  – le maintien de l'intégrité de la barrière hématoencéphalique ;
  – la modulation des synapses excitatrices et inhibitrices ;
  – la protection des neurones (apport énergétique, régénération des axones) ;

6. proportion de patients décédés moins de 5 ans après le diagnostic des suites de la maladie

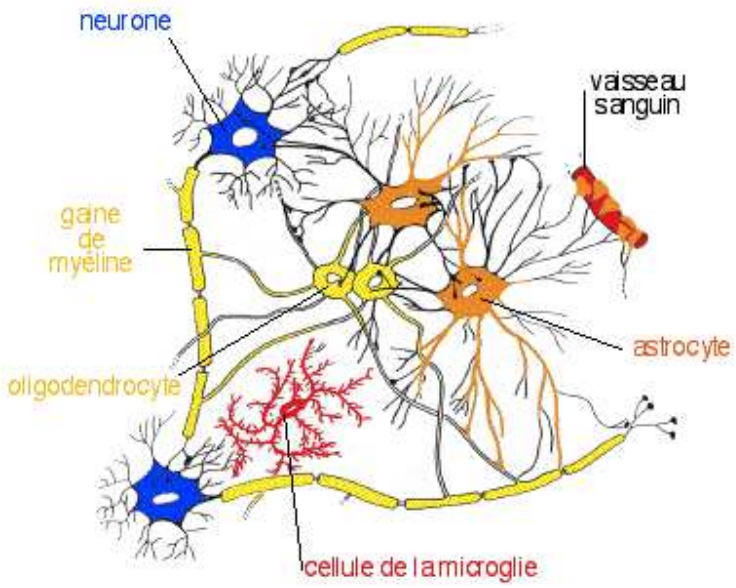


FIGURE 1.2 – Schéma de composition de la glie

- d'oligodendrocytes qui contrôlent la formation de la gaine de myéline.
- de la microglie qui est elle même constituée de cellules le plus souvent immobiles mais ayant la capacité de se mobiliser pour permettre ainsi une activité de phagocytose observée au cours de certaines maladies du SNC (réponse inflammatoire). Elles jouent le même rôle que les phagocytes dans le système nerveux central.
- les épendymocytes qui forment une barrière entre les cavités ventriculaires dans lesquelles se trouvent le liquide cérébrospinal et le tissu nerveux. Elle jouent un rôle majeur dans la sécrétion et réabsorption du liquide cérébrospinal.

La glie compose environ les 3/4 de la quantité totale de cellules présentes dans le système nerveux central. Contrairement aux cellules neuronales, les cellules gliales peuvent se multiplier. Ce sont ces cellules qui, par leur prolifération incontrôlée, sont à l'origine des tumeurs cérébrales.

1.2.2 Caractéristiques du gliome

Épidémiologie, incidence, pronostic

Les tumeurs primitives du système nerveux central ne représentent que 1% des cancers diagnostiqués chez l'adulte mais 2% des décès imputés au cancer du fait de leur très grande aggressivité.

Chez l'adulte, ces tumeurs sont par ordre de fréquence : les gliomes (30%), les méningiomes (20%), les adénomes hypophysaires (10%), les lymphomes cérébraux primitifs (5%).

Même si les gliomes sont rares, ils représentent un taux de mortalité élevé du fait de principalement deux facteurs qui rendent le traitement chirurgical compliqué :

- leur localisation dans une partie très sensible de l'anatomie, souvent à la jonction entre substance blanche et substance grise et en profondeur,
- l'invasion du tissu sain environnant par des cellules cancéreuses isolées non visibles à l'imagerie.

Les études les plus importants ont été réalisées aux États-Unis par la Clinique Mayo, la American Society of Cancer [KWM+11], et le *Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS).

D'après ces données, l'incidence [7] des tumeurs du système nerveux central a ainsi été estimée à 14,8 pour 100 000 habitants et par an avec une répartition égale entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes [8].

La prévalence [9] des tumeurs du système nerveux central est estimée à 130,8 pour 100 000 hab/an, les tumeurs bénignes ayant une prévalence de 97,5 pour 100 000 contre 29,5 pour 100 000 hab/an pour les tumeurs malignes et 3,8 pour 100 000 hab/an pour les tumeurs d'évolution incertaine.

En 2010, les études estiment à 22 000 nouveaux cas de tumeurs cérébrales aux États-Unis et à 13 000 décès [BBB+11].

Les symptômes

Les symptômes et signes cliniques initiaux ne sont pas spécifiques d'un sous-type tumoral et dépendent de la localisation de la tumeur et de sa vitesse de progression.

Les symptômes les plus fréquents sont liés à la gène occasionnée localement sur le tissu sain :
- des crises d'épilepsie,
- des maux de têtes provoqués par une hypertension intracrânienne,
- un déficit moteur focalisé,
- des troubles de la conscience,
- un manque de coordination musculaire (ataxie).

Classification des gliomes

Historiquement, la classification des gliomes repose sur des critères histologiques : les tumeurs sont classées selon le type cellulaire atteint et selon le grade de malignité. Mais la réalité n'est pas aussi simple et la tendance actuelle est d'aller vers une classification multimodale associant des informations cliniques, anatomo-pathologiques, moléculaires et morphologiques (imagerie). Nous verrons dans un premier temps les deux classifications utilisées en pratique avant de faire un bref aperçu des altérations moléculaires à l'origine des mutations cellulaires.

Pendant longtemps, l'origine cellulaire de la tumeur ne constituait pas une information intéressante pour le clinicien. Mais les choses ont changé depuis que les oligodendrogliomes se sont révélés plus chimiosensibles que les astrocytomes. Cette découverte a amené les cliniciens à réévaluer l'incidence des oligodendrogliomes. Des études récentes tendent à montrer que la fréquence de ces derniers a été sous-estimée et qu'ils pourraient représenter jusqu'à 25-33 % des gliomes [Bur02, GSW+01].

Classification de l'OMS La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est fondée sur la capacité d'infiltration des cellules cancéreuses. La classification de l'OMS compte plus de trente tumeurs cérébrales différentes. Elle vient historiquement de deux premières tentatives de classification de Cushing et Bailey en 1926 et Kernohan en 1949 [KM49]. La dernière classification date de 2007 [LOW+07] et porte sur quatre critères :
- l'atypie cellulaire, c'est-à-dire, en l'absence de marqueur fiable de lignage, selon les similarités cytologiques entre cellules gliales matures « normales » et cellules tumorales. Ce qui permet de distinguer les tumeurs astrocytaires (ou astrocytomes), tumeurs oligodendrogliales (ou oligodendrogliomes) et tumeurs mixtes (ou oligoastrocytomes) .

7. nombre de nouveaux cas diagnostiqués
8. *statistical report*, 2005- 2006
9. nombre de cas répertoriés de la maladie à un moment donné et sur une durée définie

– l'activité mitotique,
– l'hyperplasie endothéliale,
– la nécrose

L'absence de ces éléments signe un grade I, un critère définit le grade II, deux critères le grade III, trois critères le grade IV [KLS+02, Nio10]. La réalité est toutefois plus complexe puisqu'il existe 140 types ou sous-types histologiques de gliomes.

Les tumeurs de grade I de l'OMS uniquement sont considérées comme bénignes et peuvent être traitées chirurgicalement quand elles sont dans une zone accessible. Les tumeurs de grades II sont considérées comme des gliomes infiltrants de bas grade (GBG).

Enfin, les gliomes de grades III et IV de l'OMS sont qualifiés de malins et sont des tumeurs de haut grade (GHG). Plus de la moitié des gliomes de grade II de l'OMS, à faible degré de malignité, peuvent se transformer en tumeurs de grade III ou IV de l'OMS, après seulement quelques années, et se comporter cliniquement s'ils sont découverts à ce stade comme des gliomes à haut degré de malignité d'emblée.

La classification de l'OMS repose sur des critères subjectifs et très peu reproductibles. En effet, une étude [CJS+97] montre que la concordance diagnostique entre 4 neuropathologistes dans une série de gliomes relus en 4 sessions est de 69%. Il existe également une variabilité intra-observateur : Mittler et al [MWS96, DS05] rapportent un taux de concordance diagnostique de 51% pour un même pathologiste pour une série d'astrocytomes anaplasiques obtenus par biopsie stéréotaxique.

Aussi est-il apparu nécessaire de développer des approches plus objectives afin d'améliorer la classification des gliomes et optimiser la prise en charge thérapeutique. Par exemple la classification de Sainte-Anne ou, mieux encore, le génotypage.

Classification de Sainte-Anne En France, Daumas-Duport a développé un système de classification plus robuste, nommé depuis « classification de Sainte-Anne », en référence à l'hôpital dans lequel elle a mené ses recherches. Il repose sur la structure histologique et ne distingue que trois catégories : astrocytomes, oligodendrogliomes, et glioblastomes [DDSOK88, DDVT+97]. Cette classification intègre l'imagerie comme une donnée macroscopique dont l'analyse microscopique (histologie) n'est étudiée que partiellement.

Elle propose deux grades pour chaque catégorie. Par exemple, pour l'oligodendrogliome :

grade A *absence* d'hyperplasie endothéliale *et* de prise de contraste

grade B *présence* d'hyperplasie endothéliale *et/ou* de prise de contraste

Cette classification présente deux avantages par rapport à la classification de l'OMS [Pal08] : elle est reproductible, et elle permet de pallier au problème de la représentativité des prélèvements effectués dans une tumeur très hétérogène.

Les problèmes posés par la classification de l'hôpital Sainte-Anne relèvent principalement de son incompatibilité avec la classification de l'OMS pour certaines tumeurs et de sa non-reconnaissance par la communauté scientifique internationale. Ainsi, il existe une différence importante au niveau de l'incidence des oligodendrogliomes (4% d'après le CBTRUS états-unien contre 21,2% pour une étude française [RZMD+11] du fait de l'utilisation plus répandue de la classification de l'hôpital Sainte-Anne par les anatomopathologistes français).

Origine des tumeurs cérébrales

« Le cancer est une maladie génétique avant d'être une maladie d'un système biologique » [BCCD08].

Historiquement, il existe deux modèles de tumorigenèse : la théorie des cellules souches [HNL+03, GBO+04, SCHD, BWM+06, Pil05] et la théorie de la différentiation cellulaire [HW00]. A l'heure actuelle, il semble que ces deux théories soient compatibles. Certains types de tumeur émergeraient directement des cellules souches (les glioblastomes primaires de type astrocytaire) tandis que les autres types tumoraux proviendraient de cellules saines mutées.

Prévention Il n'existe pour l'instant aucun moyen d'anticiper ou d'empêcher l'apparition d'une tumeur cérébrale. Les sujets apparentés aux patients n'ont besoin d'aucune surveillance ni d'aucun dépistage. Comme la plupart des tumeurs, la formation des gliales est le résultat de mutations génétiques affectant des gènes bien particuliers. Des études commencent à mettre en avant des facteurs de risque tels que l'utilisation du téléphone portable [HMHKM03, SBS+06] ou le tabagisme [SMR06] mais ce n'est pas encore confirmé. Les seuls facteurs prédisposants reconnus sont les maladies génétiques, l'antécédent d'exposition à des rayonnements ionisants (traitement d'une leucémie par radiothérapie dans l'enfance).

Les différents types de gènes La division cellulaire est contrôlée par deux types de gènes, suivant le type de protéine qu'ils expriment. Les uns — appelés *oncogènes* — codent pour des effecteurs du cycle cellulaire : facteurs de croissance, récepteurs aux facteurs de croissance ou toute autre molécule qui va transmettre au noyau de la cellule un message de division (signal mitotique). Les autres — appelés *gènes suppresseurs de tumeur* — codent pour des molécules qui vont au contraire bloquer la transmission de ce signal mitotique. La croissance tumorale résulterait en grande partie du déséquilibre entre ces deux types d'effecteurs, par inactivation des deux copies chromosomiques d'un gène suppresseur de tumeur, ou par activation d'un oncogène.

Les différents génotypes L'enchaînement de ces altérations génétiques est à l'origine de la progression tumorale, certains gènes étant altérés de façon précoce, d'autres intervenant plus tardivement au cours de l'évolution. L'étude du géntoype permet d'établir la chronologie de l'apparition des mutations et ainsi classer les tumeurs selon leur degré de maturité.

Par exemple, l'amplification de EGFR est observée quasi exclusivement dans les glioblastomes primaires, ce qui suggère que c'est un événement tardif dans la progression tumorale. En revanche, la mutation P53 se retrouve dans tous les grades de malignité astrocytiques ce qui suggère qu'elle apparait précocement, mais elle est peu présente dans le sous-groupe des glioblastomes primaires ce qui signifie qu'elle apparait préférentiellement chez les glioblastomes secondaires, progressant par étapes. L'altération de la P53 étant plus caractéristique des gliomes progressifs, elle est associée à un pronostic plus favorable (figure 1.3).

En outre, les altérations génétiques diffèrent suivant le type de tumeur considérée, par exemple entre tumeurs astrocytaires et oligodendrogliales. Il est ainsi possible aujourd'hui, à partir de l'étude de l'ADN tumoral, de dresser une carte d'identité génétique de la tumeur : ainsi commence à s'ébaucher une classification histo-moléculaire des tumeurs. Par exemple, la présence de certains polymorphismes au niveau de certains gènes est associée à un risque plus important de gliomes de grades II et III tandis que d'autres polymorphismes confèrent un sur-risque de glioblastome [SHM+10].

La découverte la plus récente est l'identification d'une mutation ponctuelle intéressant les gènes IDH1 et IDH2. Cette modification métabolique serait une étape importante pour l'adaptation de la cellule tumorale à une croissance anaérobie et l'induction d'une néoangiogénèse (hoang-xuan11).

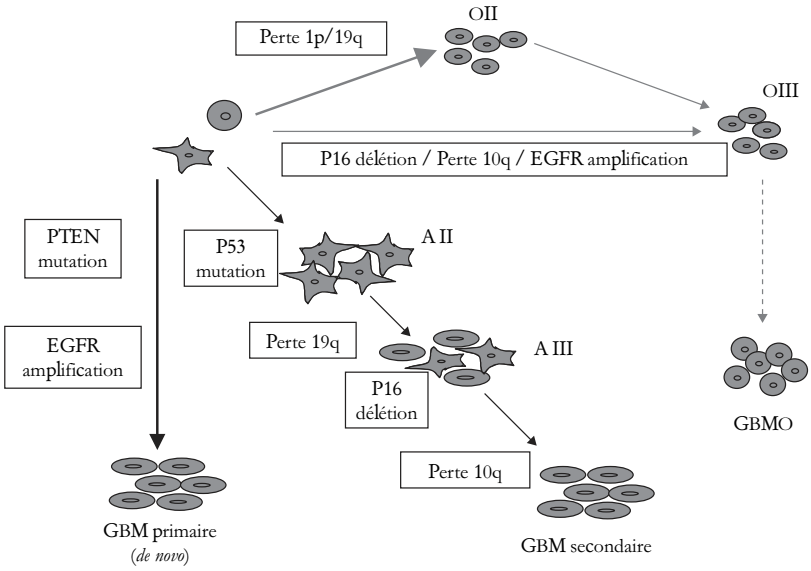


FIGURE 1.3 – Schéma présentant les voies de progression vers le glioblastome. AII : astrocytome de grade II ; AIII : astrocytome de grade III ; GBM : glioblastome ; OII : oligodendrogliome de grade II ; OIII : oligodendrogliome de grade III ; GBMO : gliobastome à composante oligodendrogliale [HXIMS05]

Localisation tumorale et profil génotypique des tumeurs oligodendrogliales Les tumeurs localisées dans le lobe temporal et les régions diencéphaliques présenteraient moins souvent la mutation 1p [HHH+01, MHH+02, ZTS+01]. Une autre étude ne retrouve pas cette corrélation mais semble mettre en évidence une incidence décroissance le long de l'axe vertical [LML+04]. La question n'est pas encore résolue étant donnée la rareté des oligodendrogliomes et le fait que les biopsies ne sont pas toujours préconisées. Néanmoins s'il existe un lien avéré entre localisation et profil moléculaire, se pose alors la possibilité que les oligodendrogliomes soient issus de cellules souches progénitrices distinctes, ce qui déterminerait la position finale des tumeurs [SHM+01].

1.2.3 Caractéristiques du gliome de bas grade de type oligodendrogliome

Nous allons maintenant nous focaliser sur les gliomes de bas grade au sens de Sainte-Anne, et plus particulièrement sur les oligodendrogliomes. La survie est d'une dizaine d'années et ils évoluent toujours lentement avant de connaitre une transformation maligne (figure 1.4).

Description microscopique

Au niveau microscopique, il est possible de distinguer trois régions :
- du tissu sain dans lequel un anatomo-pathologiste peut distinguer quelques cellules tumorales à leur aspect rugueux et le grand volume occupé par le noyau.
- une couronne dans laquelle sont mélangées cellules tumorales et saines. Les cellules tumorales peuvent induire une inflammation du tissu (visible par de l'oedème) et l'arrivée d'astrocytes sains dits réactifs.

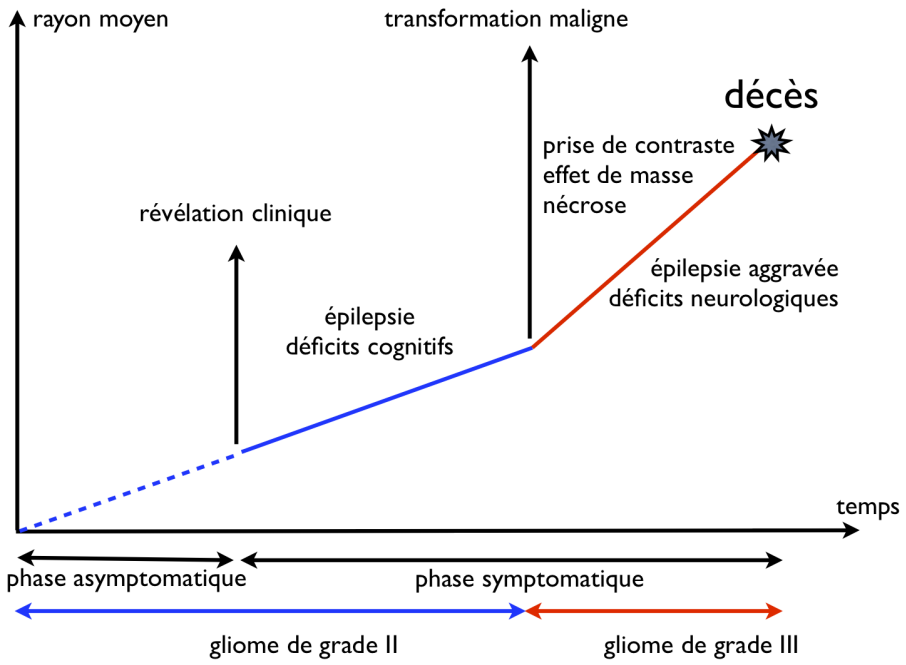


FIGURE 1.4 – Schéma de l'évolution spontanée d'un gliome de bas grade d'après [Pal08]

– le centre de la tumeur où les cellules sont en grande majorité tumorales avec souvent beaucoup d'oedème allant jusqu'au microkyste. Lorsque la tumeur est grosse, ces cellules n'ont plus accès à l'oxygène et entrent en hypoxie.

Les critères de Pignatti

En 2002, Francesco Pignatti et ses collègues de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group and Radiotherapy Cooperative Group* (EORTC) ont étudié 332 patients et leur résultat a été confirmé sur 288 patients, hors astrocytomes pilocytiques.

Ce travail a permis la définition des critères de Pignatti [PvdBC+02]. Le médecin établit un «score» allant de 0 à 5 d'après le nombre de critères défavorables parmi les suivants :

– âge supérieur à 40 ans,
– sous-type histologique : astocytome,
– plus grand diamètre supérieur à 6 cm,
– franchissement de la ligne médiane,
– présence d'un déficit neurologique avant la résection.

Partant de ces critères, il sépare les scores en deux groupes : les risques faibles (score de 0 à 2) et risque élevé (score supérieur à 2). La survie médiane du premier groupe est de 7 ans et celle du second de 3 ans.

Le score de Chang

Une variante plus récente des critères de Pignatti propose un score selon les critères suivants [CCJ+09] :

– localisation dans une zone éloquante du cortex,

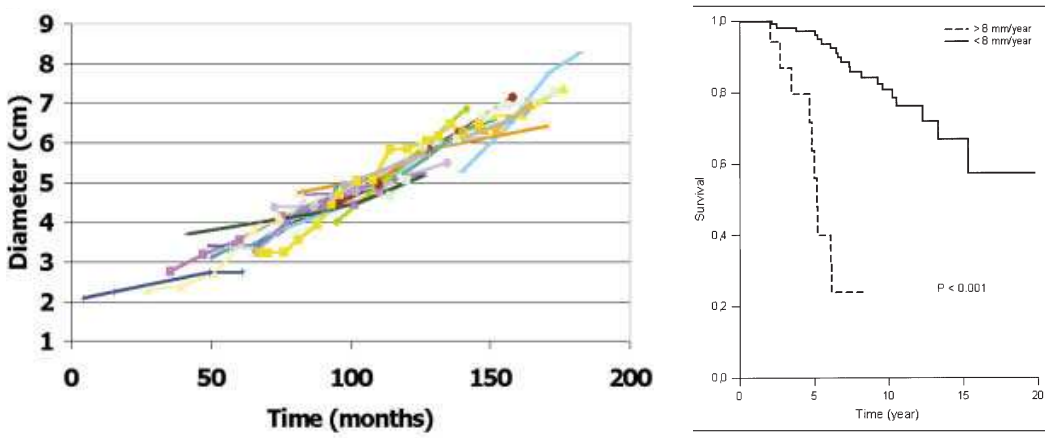


FIGURE 1.5 – A gauche, les courbes de croissance de gliomes de bas grade sans traitements pour plusieurs patients [MJYDC03]. On peut remarque que pour tous les patients, la vitesse est constante. À droite, la courbe de Kaplan-Meier d'estimation du temps de survie individuel en fonction de la vitesse de croissance de la tumeur visible à l'IRM [PMD+06].

- un indice de Karnovsky (KPS) inférieur à 80 ; cet indice mesure le degré de handicap du patient. Un indice de 80 correspond à un patient incapable d'éxecuter une activité normale,
- âge supérieur à 50 ans,
- plus grand diamètre supérieur à 4 cm.

La vitesse de croissance

La vitesse des patients est constante Mandonnet et al [MJYDC03] ont trouvé que le rayon de la tumeur à l'IRM au moment du diagnostic :

- varie du simple au triple d'un patient à l'autre (de 1,05 à 3,35 cm),
- croît inexorablement durant tout le suivi sans traitement et à peu près linéairement.

La linéarité de la croissance a été testé en utilisant une régression linéaire mixte du type

$$R_i(T) = \mu + \alpha_i + V \cdot t(T) + \epsilon_i \tag{1.1}$$

où $R_i(T)$ est le rayon de la tumeur du patient i au temps T,
$\mu + \alpha_i$ sont les paramètres d'intersection du i-ème patient
V est un paramètre fixe représentant la pente de l'évolution du rayon
et ϵ_i le résidu pour le patient i.
La vitesse moyenne V est de 2,1 ± 0,2 mm/an. Les données cliniques ont été reportées sur la figure 1.5-a.

La vitesse des patients a une valeur pronostic De plus, Pallud et al [PMD+06] ont montré que la vitesse de croissance d'un gliome de bas grade est un facteur de pronostic ; la figure 1.5-b montre que 40% des patients dont la croissance tumorale est rapide (vitesse de croissance du diamètre > 8mm/an) décèdent dans les 5 ans qui suivent le diagnostic tandis que 60% des patients dont la tumeur est plus lente survivent plus de 20 ans.

Médiane de survie

L'évolution systématique des GBG en GHG rend l'issue fatale certaine. Dans une série rétrospective de 318 cas de GBG pris en charge en France (donc sous la classification de Sainte-Anne), la médiane de survie est de 136 mois pour les grades A et de 52 mois pour les grades B [NKR+05].

La survie des A est associée à l'âge au moment du diagnostic, la taille de la tumeur, la possibilité ou non d'effectuer une exérèse large et la réponse à la radiothérapie. La survie des B est liée à l'âge au moment du diagnostic, le caractère circonscrit de la tumeur et à la possibilité de réaliser une exérèse large.

Table 1.1 – Taux de survie en années [NKR+05]

taux de survie en années	grade A	grade B
5	75,5	45,2
10	51,0	31,3
15	22,4	0

Chapitre 2

Imagerie et traitement du gliome

2.1 Les techniques d'observation

Le diagnostic d'une tumeur repose sur plusieurs éléments qui apportent des informations complémentaires (figure 2.1). Le patient consulte pour des symptomes cliniques qui donnent lieu à l'utilisation de l'imagerie (rayons X ou IRM). Cette dernière ne permettant pas de déterminer le grade de la tumeur, une biopsie est un outil indispensable pour préciser le diagnostic.

2.1.1 Les techniques utilisées en routine : scanner et IRM

La tomodensitométrie à rayons X

La tomodensitométrie à rayons X (TDM X), aussi appelée CT (pour *Computed tomography*) ou scanner, permet de reconstruire une image en trois dimensions du volume étudié. Cette image est obtenue en superposant une série de coupes millimétriques. Cet instrument a été inventé en 1972 par l'ingénieur britannique Hounsfield ; ce qui lui a valu le prix Nobel de médecine en 1979.

Le principe de la tomographie repose sur l'atténuation des rayons X en fonction de la densité des tissus traversés. Les tomodensitomètres les plus utilisés actuellement sont les scanners hélicoïdaux. L'émission et l'acquisition des rayons X a lieu en continu. Lors de l'examen, le tube à rayons X tourne dans l'anneau de détection constitué de détecteurs à scintillation pendant que la table du patient avance dans l'anneau à vitesse constante. La réalisation de l'examen dure quelques secondes.

En cas de gliome probable, l'examen est réalisé sans et avec injection de produit de contraste. La TDM réalisée sans produit de contraste révèle les anomalies de densité (par exemple, des calcifications volumineuses), les hémorragies et les nécroses. La prise de contraste met en évidence la rupture de la barrière hémato-encéphalique et l'hypervascularisation (angiogenèse). Ces deux dernières caractéristiques sont fréquentes chez les gliomes de haut grade.

Le scanner est aussi utilisé pour le suivi postopératoire immédiat.

L'un des inconvénients de cette pratique est qu'elle est invasive : le médecin établit donc le rapport bénéfice/risque avant de proposer un tel examen. En effet, lors d'un examen du cerveau, le patient subit une dose moyenne de 3 mSv et une dose de 2,1 mSv pour des examens respectivement avec et sans produit de contraste [dRedSN]. Pour comparaison, la dose annuelle tolérée pour l'exposition de la population est de 1 mSv.

Il est courant que le diagnostic d'un gliome ne puisse pas se faire d'après un scanner. Une autre technique d'imagerie est alors utilisée : l'imagerie par résonance magnétique qui, en plus d'avoir

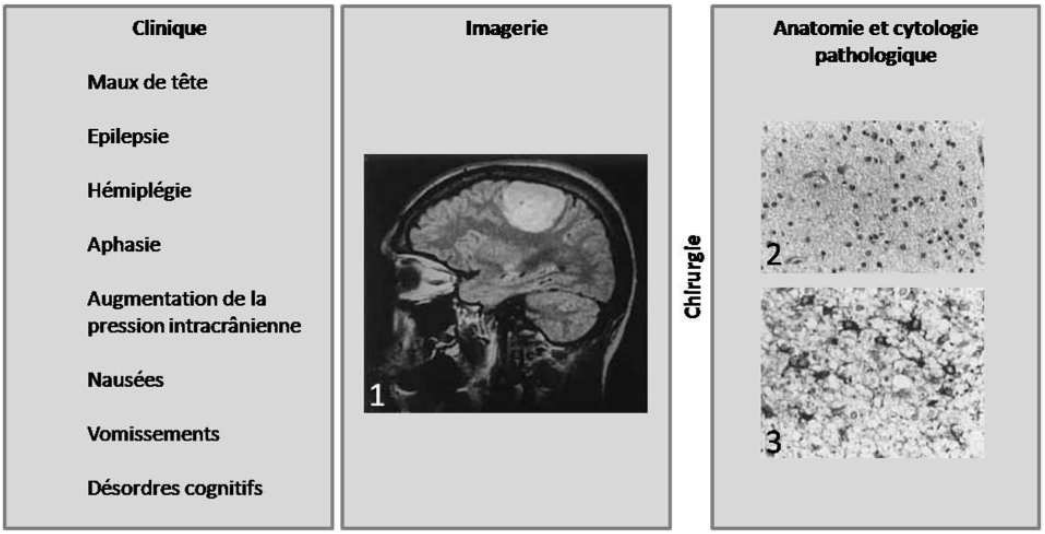


FIGURE 2.1 – Approche à plusieurs échelles du diagnostic d'une tumeur cérébrale. L'IRM circonscrit la zone envahie (1) et guide le chirurgien dans le choix de la biopsie (2). Des informations supplémentaires peuvent être obtenues par marquages des prélèvements (3)

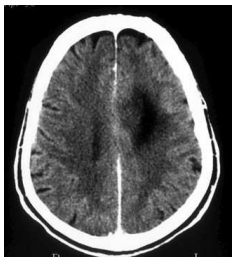


FIGURE 2.2 – TDM sans prise de contraste d'un oligodendrogliome. Cette image montre une hypodensité dans un lobe frontal.

l'avantage d'être une méthode non irradiante, offre une meilleure résolution pour les tissus mous et donc pour l'imagerie du cerveau.

L'IRM

L'utilisation L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est une technique d'exploration non invasive utilisée en pratique clinique et en recherche depuis les années 1980. Elle est notamment impliquée dans l'imagerie du corps entier et en particulier en imagerie des systèmes nerveux central, musculo-squelettique, cardio-vasculaire et abdominal. Elle permet d'en connaître leur structure anatomique et leur fonctionnement. Elle donne la constitution du tissu analysé (graisse, hémorragie, liquides). L'IRM est assez sensible pour distinguer une tumeur d'une malformation vasculaire.

Le principe de fonctionnement La résonnance magnétique nucléaire (RMN) fait appel à l'existence d'un paramagnétisme des noyaux des atomes. La rotation des spins des protons génère pour chaque noyau un moment magnétique μ_i, qui est lié à la valeur du nombre quantique de spin

I. Ce dernier peut être nul ou prendre des valeurs multiples de 1/2 (1/2, 1...). Seuls les noyaux possédant un nombre quantique de spin non nul peuvent être étudiés en RMN.

Comme la plupart des éléments présents dans le corps humain sont composés d'un nombre pair de protons et de neutrons, ils ont un spin total nul et sont insensibles à la présence d'un champ magnétique. Seuls certains éléments tels que l'hydrogène 1, le carbone 13 et le phosphore 31 peuvent présenter un magnétisme utilisable. Soumis à un champ magnétique $\vec{B_0}$, les moments magnétiques des noyaux s'orientent soit parallèlement au champs soit antiparallèlement. Comme l'état parallèle correspond à une énergie plus faible, le nombre de protons parallèles est légèrement plus élevé que le nombre de proton antiparallèles. Le vecteur aimantation résultant est de type $\vec{M_{z0}} = \chi_M \vec{B_0}$ où χ_M est la susceptibilité magnétique du noyau étudié (figure 2.3.a). La vitesse angulaire de précession ω_0 de chaque noyau est reliée au champ magnétique par le rapport gyromagnétique : $\omega_0 = \gamma \|\vec{B_0}\|$. Cette vitesse angulaire est elle-même reliée à la fréquence de précession, aussi appelée fréquence de Larmor :

$$f_L = \frac{\omega_0}{2\pi} = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

La valeur du champ d'un appareil fonctionnant sur le principe de la RMN est donnée par la fréquence de Larmor du proton. La différence d'énergie entre les états parallèles et antiparallèles est donnée par $\Delta E = h f_F$ où h est la constante de Planck. Plus la valeur du champ magnétique est élevée, plus les niveaux sont séparés en énergie et plus il y a de protons dans l'état parallèle.

Si maintenant on envoie une impulsion de fréquence f_F, impulsion nommée onde radiofréquence RF, on donne à certains protons de basse énergie la possibilité de passer à l'état d'énergie plus élevée. Si l'impulsion amène à l'égalité des deux populations, le vecteur aimantation résultant bascule de 90° (figure 2.3.b). Dès la fin de l'impulsion les noyaux reviennent à l'équilibre grâce à deux phénomènes de relaxation magnétique : une relaxation longitudinale où l'aimantation rebascule pour retrouver sa situation d'origine et une relaxation transversale (figure 2.3.c).

Après l'arrêt de l'aimantation longitudinale, le temps de relaxation transversal est

$$M_z = M_{z0}(1 - \exp^{-\tau/\mathrm{T1}})$$

De la même manière, le temps de relaxation transversale est donnée par

$$M_y = M_{z0} \exp^{-\tau/\mathrm{T2}}$$

Les temps de relaxation dépendent fortement de l'environnement des noyaux excités. Lors du retour à l'équilibre, le signal RF émis par les noyaux excités est détecté sous la forme d'un courant électrique oscillant et dépendant du temps, qui décroît régulièrement du fait de la relaxation. C'est le FID (*Free Induction Decay*). Après digitalisation, le FID est converti en fréquences par une opération mathématique, dont la plus courante est la transformée de Fourier, pour conduire au spectre RMN conventionnel.

La différence par rapport à la RMN conventionnelle est l'application de gradients de champ magnétique permettant un encodage spatial de l'organe étudié dans les trois directions de l'espace. Cet encodage spatial permet la construction d'une image IRM, qui est en fait une carte numérisée en 2D ou 3D d'intensité du signal de l'eau [Des10].

Utilisation de l'IRM pour les gliomes L'eau est la molécule la plus présente dans tous les tissus du corps humain, avec une proportion massique moyenne de l'ordre de 65% chez l'adulte, ce qui permet d'obtenir des images de haute définition. La fréquence de résonance de l'atome d'hydrogène est autour de 42 MHz/T, ce qui correspond à la gamme des ondes radio.

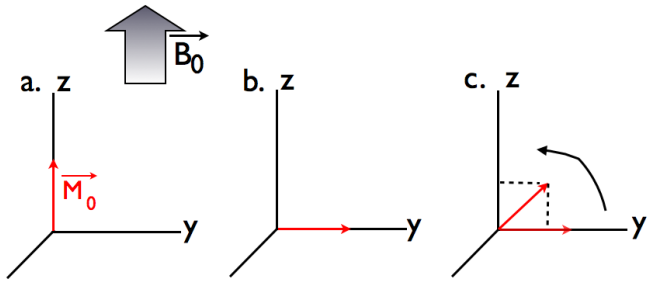


FIGURE 2.3 – En a. le vecteur aimantation est parallèle à celui du champ $\vec{B}_0$. En b., une impulsion RF fait basculer le vecteur de 90°. En c., la relaxation s'effectue progressivement. L'aimantation est alors une combinaison linéaire de ses deux composantes.

Les atomes d'hydrogène de l'eau des tissus présentent des temps de relaxation d'autant plus longs que les molécules sont mobiles. Ainsi, les molécules d'eau intracellulaire, à proximité de macromolécules, ont des temps de relaxation courts. En revanche, les molécules d'eau extracellulaire ont des temps de relaxation plus élevés. La quantité absolue de protons par point constitue un autre facteur important de contraste. Par exemple, la substance grise contient 84% d'eau (en pourcentage massique), alors que la substance blanche n'en contient que 72%. C'est ce qui explique que le cortex se détache bien de la substance blanche sur les images [Vio02] .

Un examen IRM est composé de plusieurs séquences dites pondérées en T1 (temps d'écho court) ou en T2 (temps d'écho long). Le T1 et le T2 représentent le temps de relaxation des noyaux. Les images pondérées en T1 permettent la caractérisation anatomique tandis que le T2 est plus spécifique des tissus.

Du fait de sa petite taille, l'eau pure possède des temps de relaxation très longs. Or un temps de relaxation T1 long signifie un retour lent vers l'état d'origine et donc un faible signal sur l'image, ce qui est appelé hyposignal T1 [1]. L'hypersignal T1 est crée par les graisses qui sont de grosses molécules (figure 2.4a). Le T2 est sensible aux inhomogénéités locales du champ magnétique. Dans un liquide, elles fluctuent beaucoup à cause des mouvements désordonnés des molécules ce qui entraîne un T2 long (figure 2.4b). Avoir un T2 long signifie une décroissance lente de la magnétisation et correspond à un hypersignal T2.

Dans la partie III de ce manuscrit, je comparerai aspects microscopiques et approche macroscopique. Les séquences de diffusion et de perfusion sont très utiles pour l'étude des gliomes mais étant donné qu'elles n'existaient pas à l'époque des données auxquelles nous avions accès, je ne les détaillerai pas ici.

Qualités et défauts de l'IRM

Il est important de constater que l'acquisition des images est le résultat d'un compromis entre meilleur contraste possible et une durée d'examen raisonnable. Les paramètres d'acquisition sont choisis par le radiologue et dépendent beaucoup des conditions cliniques. Il est donc difficile de comparer deux images réalisées dans des conditions différentes.

1. du grec $\upsilon\pi\sigma$ qui signifie « sous », ici sous le seuil de visibilité à l'imagerie. Un hyposignal apparait donc en noir tandis que l'hypersignal est blanc

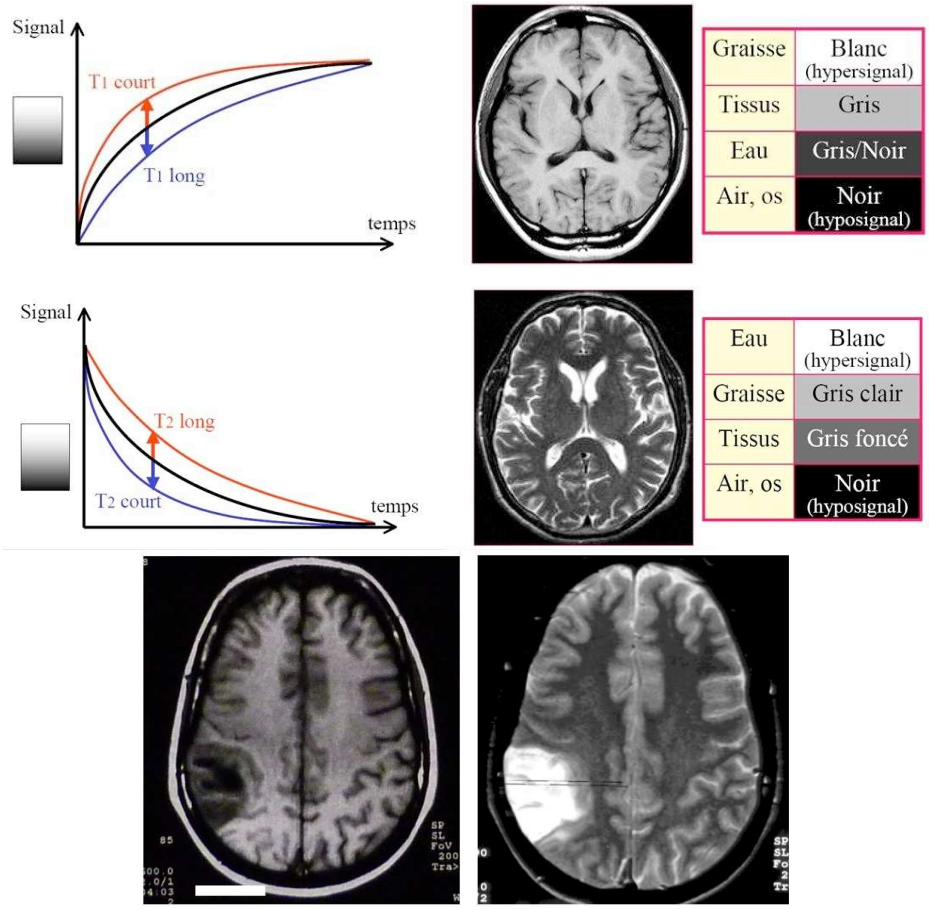


FIGURE 2.4 – En haut : l'IRM en séquence T1 en haut et en séquence T2 en bas.
En bas : Un oligodendrogliome vu aux séquences T1 et T2 de l'IRM. Il apparait en hyposignal sur la séquence T1 (gauche) et en hypersignal sur la séquence T2 (droite).

A la différence des autres techniques d'imagerie, plusieurs grandeurs physiques interviennent dans la formation de l'image. C'est un inconvénient dans la mesure où cela complique l'interprétation des images obtenues. Un second inconvénient est que l'IRM est sensible à la présence d'œdème et donc pas directement aux cellules tumorales. Le lien entre les deux est encore flou et nous reviendrons plus tard sur ce problème.

L'IRM s'impose en pratique pour les gliomes de bas grade car, malgré ses inconvénients, elle qui permet de définir les contours tridimensionnels [CGHO04, Ree02] (figure 2.4).

L'imagerie par résonance magnétique permet de nombreuses variantes. Par exemple, la spectrométrie in vivo est priviligiée pour étudier le métabolisme des organismes vivants.

Comparaison IRM vs scanner

TDM et IRM sont aujourd'hui les deux examens de base pour l'exploration des pathologies neurochirurgicales. La limitation de IRM ne vient plus de son coût mais du fait que son installation est soumise à une autorisation ministérielle difficile à avoir. La France a pris du retard mais le parc actuel est satisfaisant.

Les points fort de l'IRM sont d'ordre technique :

– meilleur contraste pour les tissus mous (ex : permet de distinguer substance grise et blanche)
– meilleure résolution (elle distingue des nuances, est plus sensible)
– meilleure caractérisation des tumeurs
– image mutliplanaire
– absence d'artefact causés par les os
– absence d'irradiation
– compatible avec les implants orthopédiques, les implants dentaires et les clips vasculaires,

tandis que les points forts du scanner sont humains :
– meilleurs visualisation des structures calciques,
– une image plus rapide, plus facile à interpréter,
– compatible avec les stimulateurs cardiaques,
– meilleure tolérance des claustrophobes.

Les axes de progrès de l'imagerie classique

Les enjeux Il y a trois enjeux à l'amélioration des techniques d'imagerie actuelles :
– rendre possible un dépistage précoce. Plus la tumeur est jeune, plus elle est facile à traiter,
– circonscrire au mieux la zone envahie afin de permettre au chirurgien de bien appréhender l'ensemble de la masse tumorale. Plus l'imagerie sera précise, plus la résection sera complète et plus la survie sera longue.
– établir un diagnostic sûr, évitant ainsi le recours à la biopsie.

L'imagerie ne met pas en évidence les cellules tumorales L'un des inconvénients de l'imagerie classique est la difficulté d'établir un lien direct entre l'imagerie et la masse tumorale : aucune technique ne permet de mettre en évidence directement les cellules cancéreuses. En effet, la TDM montre les tissus de forte densité et l'IRM, les zones oedémateuses. Cela signifie que lorsque la tumeur est diffuse, le tissu est partiellement infiltré et une partie plus ou moins importante de la tumeur n'est pas détectée. Des études suggèrent qu'il est possible de relier l'image à la concentration de cellules cancéreuses [GBBW03]. Le travail que nous présenterons dans la partie III tente de résoudre ce problème établissant un profil de densité de cellules tumorales à l'intérieur et à l'extérieur du contour segmenté de l'IRM.

Le signal à l'imagerie n'est donc pas formé directement par les cellules mais les modélisateurs estiment qu'il est possible de le relier à une concentration de cellules.

Le problème du seuil de détection Une étude de Burgess en 1997 [BKMA97] a montré, sans faire le lien entre hypodensité et cellules tumorales, que la concentration volumique en cellules tumorales minimale pour être détectée à la TDM est d'environ 8 000 cellules/mm^3. Ce qui correspond, pour une coupe histologique, à une concentration de 400 cellules/mm^2. De même, en ce qui concerne l'IRM, Swanson et al [HAJS07] applique dans leur modèle mathématique un seuil de détection de 20% de la concentration maximale des cellules tumorales en séquence T1 et à 98% en séquence T2 (figure 2.5) mais ne justifient pas ces données. Comment passer d'un niveau de gris sur une image à une quantité de cellules tumorales ? Nous tenterons d'apporter une explication dans notre modèle dans la partie IV.

Ce problème doit amener les chercheurs à soit trouver un système d'imagerie plus performant soit trouver un moyen de connaitre l'étendue réelle de la tumeur ; par exemple grâce à la modélisation mathématique.

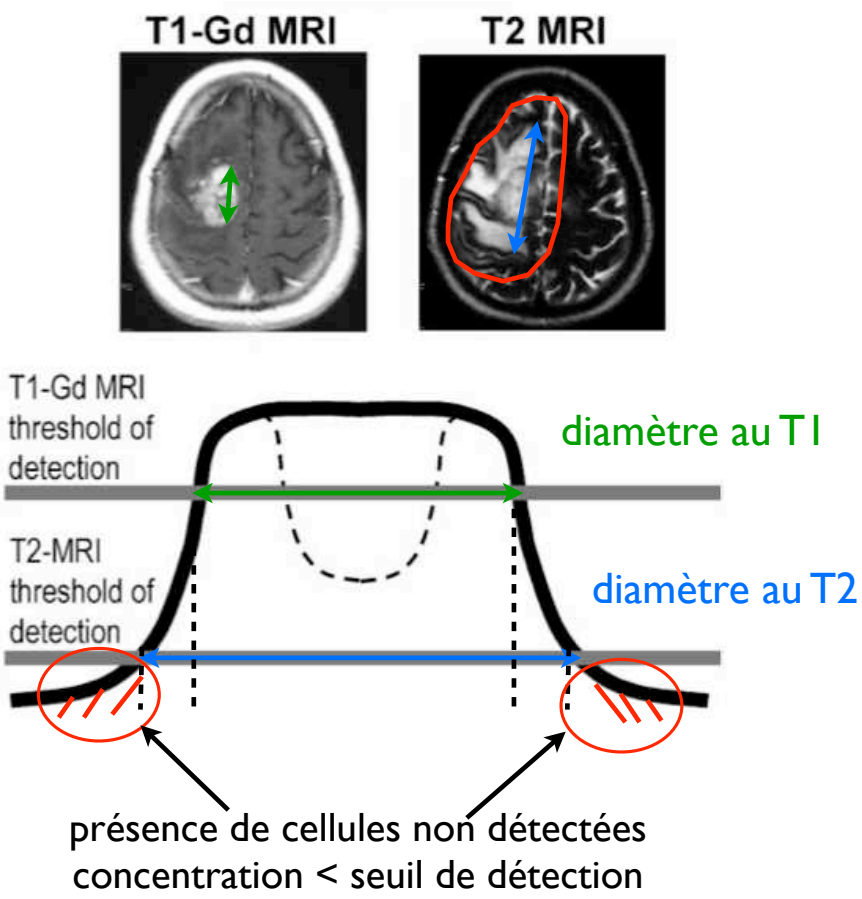


FIGURE 2.5 – Un glioblastome vu dans les séquences T1-Gadolinium et T2 de l'IRM. L'anomalie de signal est plus étendue au T2 parce que le Gadolinium ne marque que la présence d'angiogenèse ; ce qui correspond à une zone de très forte concentration tumorale d'après [HAJS07]. Le contour rouge délimite la zone dans laquelle il y a des cellules tumorales infiltrées en concentration trop faible pour être détectable à l'imagerie.

2.1.2 Les techniques en développement

La spectroscopie IRM

Comme en imagerie, il est nécessaire d'exciter seulement certains noyaux et mesurer les signaux émis en réponse. Cette fois, le résultat n'est pas représenté sous la forme de coupes anatomiques mais sous forme de spectres en énergie donnant des informations sur le contenu chimique : concentration en différentes molécules par exemple. La spectroscopie IRM est utilisée pour suivre le développement spatial des gliomes et leur hétérogénéité structurelle en mesurant les modifications métaboliques qu'ils induisent [CSH+01, SMG+04a, SMG+04b]. Elle est plus précise que l'IRM pour délimiter spatialement les GBG car elle met en évidence des anomalies au sein de zones apparaissant normales à l'IRM en séquence T2 [CGHO04, SMG+04a]. Cependant, la résolution spatiale et la sensibilité de cette technique restent limitées et la spectroscopie IRM ne semble pas suffisamment précise pour détecter une très faible proportion de cellules tumorales au sein d'un tissu cérébral non remanié.

La Tomographie par Emission de Positrons

L'IRM est actuellement l'outil le plus développé et le plus efficace pour localiser et délimiter les tumeurs cérébrales mais elle présente des limites. Elle ne permet pas de visualiser les changements métaboliques induits par la tumeur et/ou par les traitements. La Tomographie par Emission de Positrons (TEP) pourrait palier à ces carrences en proposant l'imagerie du métabolisme du glucose, de l'absorption des acides aminés et de l'hypoxie [HRL11].

La TEP utilise l'émission de positrons issue de la décroissance d'un radio-isotope, le 18-FDG [2] qui remplace le glucose utilisé dans le métabolisme des tissus. La plupart des tumeurs montre une fixation de ce radio-isotope ; malheureusement, la fixation du FDG par les gliomes de bas grade ne peut pas être différenciée de celle du tissu sain, étant même parfois inférieure (figure 2.6-a).

La TEP permet également de faire la différence entre oedème tumoral et oedème post-radique ce qui permet de reconnaitre une reprise tumorale d'un artefact dû au traitement.

2.1.3 La biopsie : pour préciser le diagnostic

Les données cliniques et radiologiques permettent de suspecter le diagnostic de tumeur cérébrale mais ces données sont insuffisantes pour classer les gliomes. Le diagnostic de gliome est établi par l'examen neuropathologique d'un prélèvement tumoral obtenu par neurochirurgie, la biopsie.

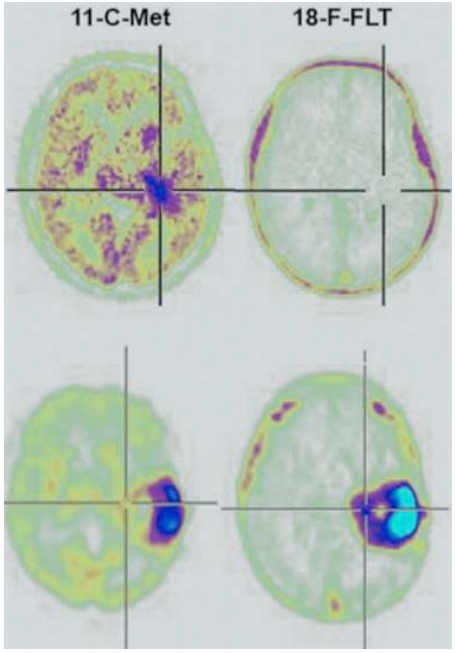
La biopsie est un prélèvement de tissu à l'aide d'un trocart (objet cylindrique creux) (figure 2.6-b). Le trajet de biopsie est déterminé d'après l'IRM et de manière à ne pas abîmer le siège d'une activité importante (motricité, mémoire, ...). Cet échantillon de tissu est analysé par un médecin spécialisé : l'anatomopathologiste. Son diagnostic est plus précis que les méthodes d'imagerie mais localisé et très invasif. Même la biopsie n'est pas à l'abri des critiques : les marqueurs de cellules tumorales ne sont pas performants à 100% (il y a des faux négatifs). L'observation des biopsies demande donc un savoir-faire humain.

La biopsie existe sous trois formes :

- prélèvement biopsique lors d'une chirurgie plus large à ciel ouvert de résection tumorale,
- biopsie chirurgicale à ciel ouvert, dite "biopsie chirurgicale",
- biopsie chirurgicale à crâne fermé sous contrôle stéréotaxique, dite "biopsie stéréotaxique".

Chacun de ces gestes chirurgicaux peut être fait sous anesthésie locale ou sous anesthésie générale.

2. fluorodésoxyglucose



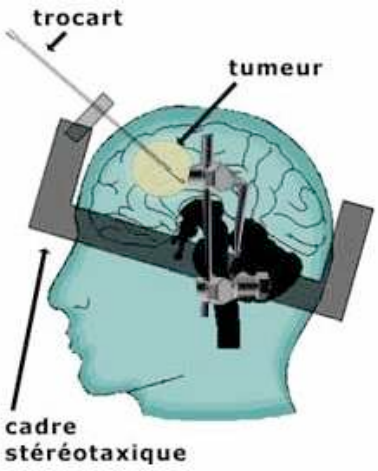


FIGURE 2.6 – A gauche : L'utilisation de 18-FDG est efficace pour les gliomes de haut grade (en bas) et montre l'infiltration du tissu environnant mais ne permet pas l'observation d'un astrocytome de grade II (en haut) [HRL11]. A droite : Schéma d'une biopsie stéréotaxique d'après *www.renaudbougeard.fr*

2.2 Les stratégies thérapeutiques

2.2.1 Les différentes stratégies

Jusque dans les années 1960, l'utilité des traitements n'étaient pas prouvée pour les GBG [TTP62]. En effet, étant donné la lenteur de leur développement et leur faible impact sur la santé des patients, le facteur bénéfice/risque semblait trop important. Mais depuis quelques années, des études ont montré que même si l'espérance de vie d'un patient atteint d'un gliome de grade II est élevée (supérieure à 5 ans), tous les GBG évoluent en haut grade [KLB01, SL06, SB08, MPF$^+$10, RKAB$^+$07, PKB$^+$10, PCCM$^+$10]. Il paraît donc utile de les traiter en amont de la transformation anaplasique, lorsque la tumeur est peu agressive (c'est à dire moins diffuse). La transformation en tumeur maligne se produit même en présence d'un traitement de type résection, chimiothérapie ou radiothérapie.

La stratégie d'intervention varie en fonction du type histologique, du grade et surtout de la localisation de la tumeur. Elle est choisie en concertation avec le patient. Les gliomes de bas grade présentent des réponses aux traitements très hétérogènes.

La chirurgie

La chirurgie est pratiquée en première intention. Elle est particulièrement recommandée lorsque la tumeur est peu profonde et/ou présente un effet de masse. Les recherches actuelles n'ont pas montré d'influence du moment de l'intervention (dans les mois qui suivent le diagnostic ou plusieurs années après) sur la survie. La tendance actuelle est de réalisé une exérèse la plus large possible

en respectant les zones fonctionnelles. Dans une méta-analyse, Keles et al [KLB01] ont identifié 18 études dont les tests statistiques montrent un rôle positif sur la survie de l'exérèse large tandis que 12 autres études ne montrent pas d'effet.

Les oligodendrogliomes de bas grade présentent quelques caractéristiques importantes pour la résection :

- les gliomes de bas grade étant infiltrants, le tissu retiré n'est pas uniquement tumoral mais un parenchyme qui conserve ses fonctions.
- l'imagerie ne permet pas la détection de l'ensemble des cellules infiltrées,
- les oligodendogliomes peuvent atteindre des volumes importants justifiant la chirurgie,
- la survie des patients étant longue, il est nécessaire de prendre en compte leur qualité de vie.

Les résultats contradictoires sur l'efficacité de la chirurgie peuvent avoir plusieurs causes : la classification n'est pas universelle, la multiplicité des paramètres étudiés, l'absence de groupes homogènes selon des critères bien définis (pathologiques, cliniques ou d'imagerie).

Bien que le cerveau soit une région très fragile, la mortalité rapportée après exérèse est faible : inférieure à 1 %. En revanche les effets secondaires transitoires (les complications telles que les hématomes ou les infections et les déficits neurologiques) concernent 20 à 25 % des patients et les effets secondaires définitifs environ 5% des malades.

La chimiothérapie

Il est généralement admis que les tumeurs symptomatiques, de grand volume et/ou inaccessibles à la chirurgie nécessitent une prise en charge rapide pour limiter la détérioration du niveau de vie des patients. Le suivi à long terme de 7 cas de gliome de bas grade montre que le traitement par PCV permet de freiner la croissance tumorale. Pendant le suivi de 71 mois, la médiane de survie était de 57 mois et la toxicité induite semble modérée.

Les oligodendrogliomes sont caractérisés par l'existence d'au moins 2 sous-groupes présentant des associations d'altérations moléculaires différentes et qui répndent différemment à la chimiothérapie [vdBCB+06] :

- Le premier sous-groupe correspond à des tumeurs avec délétions des chromosomes 1p et 19q [SAM+99]. La perte allélique du chromosome 1p influence favorablement la survie des oligodendrogliomes et représente un facteur prédictif de la réponse des tumeurs à une chimiothérapie [CUZ+98]. Ainsi sur une série de 39 patients traités par une chimiothérapie néoadjuvante, la médiane de survie est supérieure à 10 ans en cas de perte de 1p et inférieure à 2 ans en cas de non-perte de 1p. Le taux de réponse à la chimiothérapie est de 100% en cas de perte de 1p et de 23,5% en cas de non-perte de 1p.
- Le deuxième sous groupe correspond à des tumeurs sans perte des chrosomoses 1p et 19q mais pour lequels d'autres délétions provoquent un pronostic plus défavorable [DS05].

Les résultats de Dehais et al [DS05] indiquent qu'à l'intérieur du groupe des gliomes de grade III, les tumeurs ne présentant pas d'activité mitotique ont un comportement particulièrement invasif ce qui rendrait compte de leur pronostic plus défavorable.

La chimiothérapie a montré des effets bénéfiques sur les gliomes de bas grade mais n'est réellement efficace que sur le long terme, lorsque la toxicité accumulée devient trop importante [SBW+04]. Avec les traitements actuels, Peyre et al [PCCM+10] ont montré que le diamètre moyen de la tumeur décroît lors du traitement et encore pendant quelques mois après mais il y a ensuite une reprise forte de la croissance de la tumeur, avec une vitesse pls élevée qu'avant le traitement (figure 2.8-b).

La radiothérapie

Une radiothérapie précoce améliore la progression libre mais pas la survie globale. De faibles doses de radiation sont aussi efficaces que des hautes hautes doses mais sont mieux tolérées [SBB+10]. Les techniques modernes réduisent le risque de déficit cognitif postradique. La mesure de la cinétique tumorale pourrait améliorer le suivi postradique puisque la vitesse de décroissance du rayon moyen semble corrélée à la durée avant rechute et à la vitesse de progression libre [PLD+12].

L'amélioration constante de la chimiothérapie permettrait de réserver la radiothérapie aux cas de rechute ou, lorsque l'analyse moléculaire sera pratiquée en routine, aux tumeurs les plus radiosensibles.

Nous reviendrons sur les conséquences biologiques et les modèles mathématiques de la radiothérapie dans la partie IV.

2.2.2 Les limites actuelles des traitements

Des traitements pas assez étendus

Le pronostic des patients reste sombre [NW06]. En effet, si la chirurgie et la radiothérapie permettent un contrôle local de la tumeur, l'un des principaux défis est l'action sur les éléments tumoraux infiltrants qui entraînent le plus souvent une exérèse incomplète et une rechute survenant dans plus de 90 % des cas en périphérie du « lit tumoral » ou à son voisinage immédiat [DDP+08].

Mandonnet et al [MPF+10] (figure 2.8-a) ont montré que la dynamique du GBG n'est pas modifiée par la chirurgie. Cela est dû au fait que les cellules les plus aggressives se trouvent à l'avant du front. Faire une résection de la partie visible de la tumeur revient à traiter la partie déjà complètement brûlée d'une forêt en feu sans éteindre les flamèches qui sont en périphérie.

le problème du rapport bénéfice/risque

La fragilité du cerveau et l'irréversibilité des lésions neuronales rendent compte de la gravité potentielle que représente le traitement chirurgical. En effet, le cerveau est non seulement le centre de contrôle de toutes les fonctions physiologiques, mais il est aussi le gardien de notre personnalité. C'est pourquoi il est primordial d'identifier précisément la zone tumorale ainsi que ses limites, afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque pour le patient en réalisant une exérèse la plus complète possible sans léser les régions cérébrales essentielles.

Des effets secondaires inattendus

La croisance tumorale met en jeu de nombreux phénomènes complexes et il arrive que les effets secondaires d'un traitement ne soient pas ceux attendus. Par exemple, puisque les cellules tumorales ont besoin d'un apport plus important en nutriment et en oxygène, il semble logique qu'une piste de traitement possible soit d'empêcher la création de nouveaux vaisseaux sanguins qui aideraient ces cellules. Mais en réalité, les thérapies anti-angiogéniques n'augmentent pas toujours la survie des patients [BLV99, KSB+98] ; malgré une régression apparente, cette thérapie exacerbe l'hypoxie (ce qui est l'un des effets recherchés) [Ste03] ce qui occasionne aussi la fragmentation de la masse tumorale et donc favorise indirectement la migration et l'invasion tumorale [LKW03, PMG+03, RKO+00].

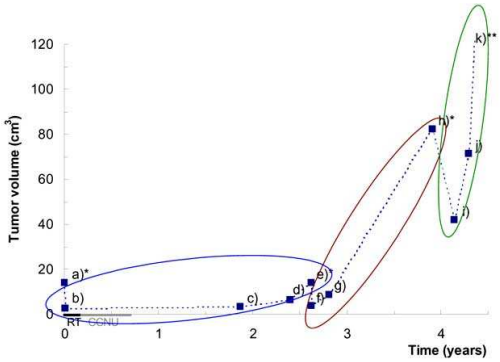


FIGURE 2.7 – Évolution du volume de l'anomalie de signal en fonction du temps. Des points b à c, l'évolution est lente, typique d'un GBG. Vers 2 ans, la tumeur opère un changement de grade (transformation anaplasique) qui entraine l'augmentation de sa vitesse de croissance. La réalisation d'une résection (en h) entraine une diminution nette du volume pendant quelques mois mais n'évite pas la reprise forte [JMNK08].

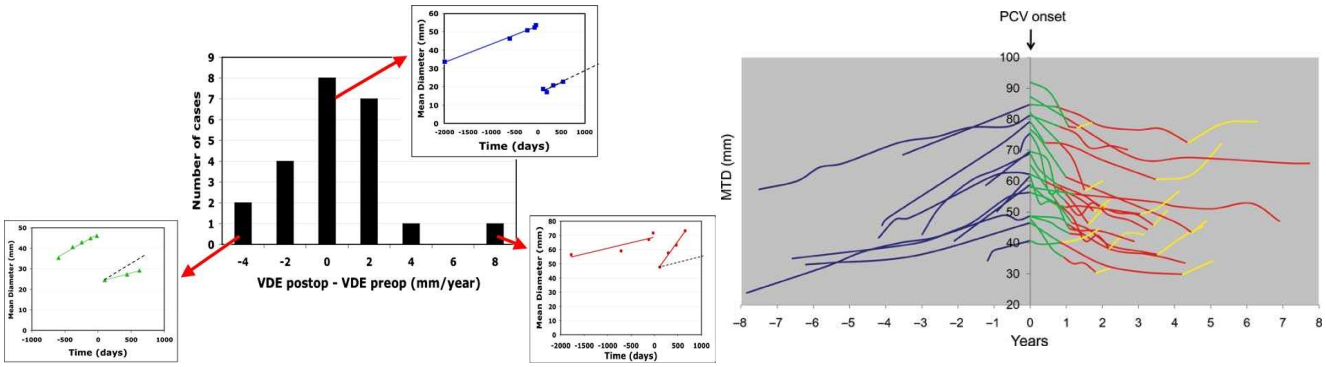


FIGURE 2.8 – Le graphe de gauche montre que la chirurgie influence très peu la vitesse de croissance des gliomes [MPF+10]. Sur le graphe de droite, l'évolution du diamètre moyen de GBG avant, pendant et après chimiothérapie. Après l'arrêt du traitement, 22 cas sur 23 montrent une décroissance persistant pendant encore quelques mois [PCCM+10].

Une nouvelle piste : faire jouer la plasticité cérébrale

La résection large est possible lorsque la zone atteinte n'est pas fonctionnelle ou qu'il est possible de « déplacer » les fonctions grâce à la plasticité cérébrale. Duffau [DCD+03] préconise ainsi de réaliser plusieurs exérèses de suite, chacune allant un peu plus loin ; le temps entre deux chirurgies permettant au cerveau de s'adapter.

Une deuxième piste : prédire la réponse aux traitements par la modélisation

Les gliomes de bas grade ont tous une réaction différente à chaque traitement. C'est pourquoi il est difficile de choisir la stratégie à adopter. La modélisation pourrait permettre, grâce à un certains nombre de données initiales (quantité de cellules en cycle, profil de concentration de cellules tumorales, les mutations observées, la vitesse de croissance avant traitement, etc.) de déterminer l'impact du traitement sur le gliome et d'optimiser la façon de les traiter : durée, doses, durée entre deux traitements. Nous parlerons de la modélisation de la radiothérapie des gliomes de bas grade à la partie IV.

Chapitre 3

La modélisation

Définition

Modélisation nom féminin. Opération qui formalise, à l'aide d'un modèle, la manière dont les éléments qui interviennent dans un processus, une réalité complexe, s'organisent les uns par rapport aux autres, agissent les uns sur les autres. (Dictionnaire de l'Académie française [1])

Ce terme regroupe à la fois les modèle phénoménologiques (la *reproduction contrôlée* du phénomène attendu) et les modèles partant de notions fondamentales fortes (l'interprétation d'un phénomène et la *prédiction* d'un résultat). On peut distinguer les modèles biologiques, mathématiques et numériques.

3.1 Les modèles biologiques

La modélisation biologique (in vitro et in vivo) est un atout majeur pour comprendre le comportement des cellules et le développement tumoral. Elle a permis l'étude de l'influence des différents substrats, les modes de communication inter-cellulaire et encore beaucoup d'autres choses. L'étude de l'impact de différentes molécules est à l'orgine de l'avancée de la médecine grâce aux traitements par chimiothérapie. Les études génétiques qui semblent être l'avenir de la recherche sur les gliomes reposent également sur la recherche in vitro.

3.1.1 La migration

La migration des cellules de gliome a été observée pour la première fois en 1995 par Chicoine et Silbergeld sur des cerveaux de rats : 2 semaines après l'implantation, des cellules marquées par fluorescence ont migré à des distances supérieures à 16 mm de la tumeur compacte soit une vitesse *linéaire* de 4,8 μm/h. Des cellules de gliome humain ont été suivie par vidéomicroscopie à 12,5 μm/heure ce qui représente 11 cm/an.

Chicoine et Silbergeld notent également un lien entre grade de malignité histologique et vitesse de migration in vitro [CS95]. Ils proposent l'utilisation d'un critère de malignité : le coefficient de mobilité. Giese a montré que la vitesse de migration des cellules tumorales est corrélée à leur capacité d'adhérence. Les cellules de gliome migrent préférentiellement le long des faisseaux de matière blanche myélinisés. Ceci est probablement la conséquence de l'utilisation de ligands extracellulaires exprimés le le long des voies de signalisation [GW96].

1. `http://www.academie-francaise.fr/dictionnaire`

Le rôle de la microglie

La microglie a été repéré dans les tumeurs cérébrales dès 1921 par Rio-Hortega et Asua [RA21, GSK02] mais ce n'est que dans les années 1980, grâce au développement de l'immunothérapie que des recherches ont été menées sur la microglie [RCH+88]. Un lien entre le grade de malignité de la tumeur et la réponse immunitaire a été observé par Roggedorf, ce qui montre que le type tumoral joue un rôle dans le recrutement de la microglie et des macrophages [RSP96, WSB05]. La présence de cellules du système immunitaire spécialisées à proximité de l'aggression n'est pas surprenante ; Des cellules de microglie en prolifération à cause de l'activation de la microglie représentent une fraction importante des cellules en prolifération dans les gliomes humains [KR01].

Néanmoins, le rôle de la microglie n'est peut être pas aussi clair qu'on pourrait le penser. En effet, si les cellules immunitaires ont un rôle dans la protection du système nerveux central, plusieurs études in vitro ont montré que leur rôle est ambigu, voire néfaste.

augmentation de la migration Des études in vitro ont montré que la présence de microglie entraine une augmentation de la vitesse de migration des cellules de gliome [BTP02, GSK02]. Cet effet a pu être reproduit par l'intermédiaire de substances sécrétées spécifiquement par la microglie. Cela pourrait signifier que l'accumuluation de microglie à proximité des gliomes n'est pas une réponse immunitaire à l'aggression mais reflète la participation de ces cellules au procession de croissance tumorale et à la progression du phénotype d'astrocytome invasif.

Plusieurs hypothèses sont possibles : la libération de cytokines, de facteurs de croissance et de composants de la matrice extracellulaire. L'interleukine-10, produite par la microglie, augmente la vitesse de migration des cellules de gliomes [HCK+97, WCG+99].

diminution de l'activité phagocytique Une autre étude plus récente indique que la présence de cellules de gliome supprime l'activité phagocytique de la microglie [ZHT11]. Plus étrange encore, la suppression locale in vivo de la microglie fait décroître le rayon tumoral et augmente la survie.

Ces résultats inattendus n'auraient pu être obtenus sans la recherche in vitro et sont un pas important dans la compréhension du rôle joué par chacun des acteurs.

3.1.2 La radiorésistance

La radiothérapie est employée sur les gliomes de haut grade puisque le décès du patient intervient avant les effets radiotoxiques. Elle est uniquement palliative parce qu'elle induit une radiorésistance. Les cellules souches cancéreuses contribuent à cette radiorésistance en activant préférentiellement le contrôle des dommages de l'ADN ce qui augmente sa capacité de réparation. La fraction des cellules tumorales exprimant CD133 – un marqueur des cellules souches – est plus élevée après irradiation. La radiorésistance des cellules exprimant CD-133 peu être supprimée par un inhibiteur spécifique.

3.1.3 Mais...

Il faut rester prudent sur les résultats obtenus in vitro puisqu'il semblerait que les cellules mutées IDH1 ne se développent pas en culture. Ce qui signifierait que la plupart des cellules mutées utilisées pour les expériences in vitro ne seraient pas représentatives de la vraie population que l'on trouve dans les gliomes humain in vivo [PBS+11].

3.2 Les modèles mathématiques et informatiques

Les bénéfices de la modélisation mathématique sont nombreux : ils permettent de relier les avancées expérimentales provenant de plusieurs domaines de recherche (expériences in vitro, études mécaniques de physique, génétique, etc.). Ces modèles proposent une interprétation de résultats expérimentaux et peuvent être validés (ou infirmés) par leurs prédictions. Dans la limite des approximations et de la complexité du vivant, les simulations permet d'observer les effets des différents traitements et de proposer une optimisation de ceux-ci (durée, intervalle entre deux traitements). Les expériences virtuelles permettront d'adapter le traitement à chaque cas.

Comme toutes les tumeurs, le gliome est un phénomène très complexe qui nécessite une étude partant du niveau microscopique (l'échelle moléculaire) au niveau macroscopique (tissu, corps humain). Les modèles les plus simples supposent que la croissance de la population tumorale croit selon la fonction exponentielle, (doublement de la population régulièrement), logistique ou gompertzienne (phénomène de saturation).

Les premiers modèles mathématiques de croissance libre (sans traitement) de gliome ont été proposé par Murray [Mur07], Tracqui [TCW+95] et Woodward [WCT+96]. Ils ne font appel qu'à deux caractéristiques des gliomes : la migration active des cellules et la prolifération. Ces modèles ont montré que le phénomène de diffusion est plus important que la prolifération pour l'évaluation de la survie. Ce sont des modèles continus construits sur des équations aux dérivées partielles.

Les modèles mathématiques peuvent être classés en deux catégories : les modèles microscopiques et les modèles macroscopiques. Cette dichotomie s'explique par les types de données auxquels le modélisateur a accès. Les modèles microscopiques se confrontent « naturellement » aux expériences qui ont lieu au niveau cellulaire (in vitro et in vivo). Au contraire, lorsque le modélisateur ne possède que des données cliniques de type images médicales, il est enclin à utiliser un modèle macroscopique. Ces deux types de modèle évoluent en parallèle car il est très difficile de connecter les deux. Les modèles dits multi-échelle sont encore fragiles.

La frontière entre modèles continus et discrets n'est pas claire puisqu'il est fréquent que les deux types de modèles soient utilisés ensemble. Par exemple, les nutriments sont beaucoup plus petits que les cellules donc il est fréquent de considérer leur densité comme continue au regard du pas d'espace utilisé pour les cellules. On peut créer une échelle de discrétisation, allant du tout discret (espace, temps, paramètres) au tout continu [HBS+10, ABM03, MDP06].

La modélisation des tumeurs/cancer représente un vaste domaine de modélisation mathématique et informatique. Je vais donc me restreindre à l'étude des modèles de gliomes. Le gliome est intéressant pour le modélisateur en raison de l'aspect médical mais surtout parce que c'est une tumeur diffuse et qu'il existe des données biologiques. Les modèles macroscopiques sont souvent de type diffusion-prolifération et je reviendrai longuement sur l'avancée dans ce domaine au chapitre prochain.

3.2.1 Les modèles centrés sur l'individu

Le principe

Ces modèles sont principalement du type des automates cellulaires (ou gaz sur réseau), avec le plus souvent un espace discret.

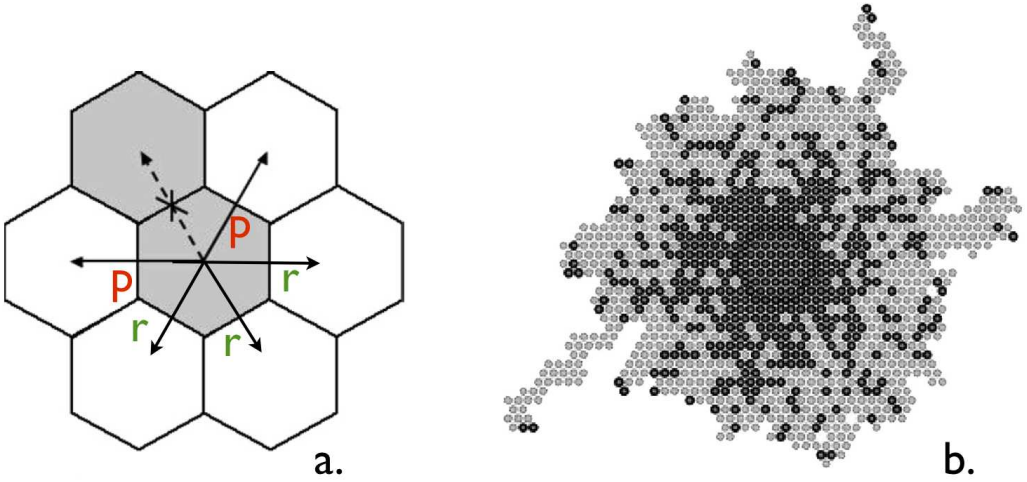


FIGURE 3.1 – exemple d'automate cellulaire [Aub08]. en a., la cellule peut se déplacer d'un site à l'autre en fonction des règles établies tandis que b. représente une vue d'ensemble du pavage. Chaque site noir correspond à un site occupé.

L'automate cellulaire consiste à associer à un agent, qui occupe un site (l'unité spatiale), une probabilité de déplacement qui dépend par exemple de la situation spatiale de la cellule (en contact avec d'autres cellules, isolée, ...) ou de sa condition (malade, saine, sous-alimentée, . . .). Un agent peut représenter une cellule (un neurone, un oligodendrocyte, etc.) ou un petit ensemble de cellules. Les cellules se déplacent sur le réseau selon des règles telles des pièces sur un jeu d'échec (figure 3.1). Ces modèles considèrent typiquement un petit jeu de cellules mutées et modélisent le mode de croissance de sphéroïdes pour être en accord avec les données expérimentales. Ils permettent une approche stochastique proche de la réalité. Une revue de Moriera et Deutsch [MD02] définit les automates cellulaire comme une classe de systèmes dont la dynamique spatiale et temporelle est discrète ce qui permet une grande variété d'interactions locales.

La croissance tumorale dépend de l'histoire de chaque cellule individuellement et de ses interactions avec son environnement et les cellules qui l'environnent.

Les modèles discrets décrivent plus précisément l'échelle microscopique que les modèles macroscopiques mais sont très coûteux en temps de calcul. Ils sont donc plutôt utilisés en recherche fondamentale, en lien avec des expériences in vitro.

Un exemple de modèlisation par automate cellulaire : la prise en compte de l'hétérogénéité du tissu cérébral

Il y a des caractéristiques des gliomes que l'on retrouve aussi bien dans les modèles continus que discrets. J'ai trouvé intéressant de mettre les deux en parallèle sur un exemple ; le développement des gliomes a lieu dans un environnement anisotrope et quelques modèles prennent en compte cette hétérogénéité.

Les cellules tumorales peuvent être guidées par les fibres de la matière blanche. Pour étudier l'influence de ce phénomène, Wurzel et al [WSSD05] ont utilisé un modèle d'automate cellulaire (dans la lignée des travaux précédents de Deutsch [MD02]). Ils considèrent les interactions cellules-cellules et cellules tumorales-fibres de matière blanche comme un réseau initial (*prepattern*). Ce dernier implique la persistence du mouvement individuel des cellules le long de la structure de la

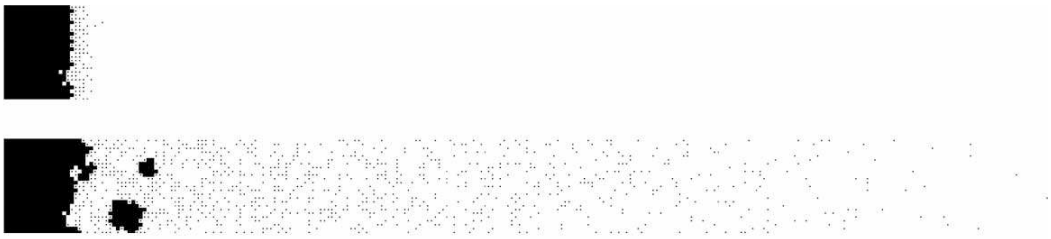


FIGURE 3.2 – Exemples de deux évolutions caractéristiques du modèle de Wurzel et al [WSSD05]. Chaque cellule tumorale est représentée par un pixel noir. Dans le cas du haut, sans la formation d'un réseau initial, on observe la masse tumorale et quelques cellules migrantes isolées. Dans le cas du bas, avec le réseau de faisseau de fibres, on distingue en plus des îlots de cellules tumorales en avant de la masse.

matière blanche. Ils ont utilisé un automate cellulaire 2D prenant en compte la discrétisation des cellules et les concentrations continues en signaux extracellulaires et en nutriments. Ils appliquent l'hypothèse « Go or Grow » : toute cellule tumorale peut soit migrer soit proliférer. Les cellules saines occupent des sites sans se déplacer. Le choix du mouvement est déterminé par la densité locale de cellules et le gradient de densité de nutriments.

Le tissu cérébral est détruit par les cellules de gliome et ne peut pas se régénérer. Le parenchyme (en particulier les faisseaux de matière blanche) sont considérés comme un réseau représenté par un champ de vecteurs qui oblige les cellules tumorales à migrer dans une direction privilégiée.

Les simulations montrent que la présence des réseaux de fibres entraine la croissance d'îlots tumoraux en avant de la masse tumorale (figure 3.2). La conclusion est que l'organisation spatiale du tissu cérébral est plus importante que les propriétés intrinsèques des cellules de glioblastome.

Ils ont trouvé trois types de croissance ressemblant aux profils obtenus par un modèle continu (les *travelling waves* sur lesquelles je reviendrai dans la partie II) et proposent trois scenarios en conséquence.

Dans le premier scenario, ils observent une masse tumorale compacte se propageant à vitesse constante sans cellules isolées en avant du front. Dans les deux autres scénarios, il y a des cellules isolées dont la vitesse est supérieure à la vitesse de la masse compacte. L'un de ces deux derniers présente en plus des instabilités de densité qui font apparaître des îlots tumoraux.

Un deuxième exemple : l'interaction entre cellules

Au sein de mon équipe, un automate cellulaire a été utilisé lors du travail de Marine Aubert pour modéliser les interactions entre cellules grâce aux jonctions communicantes [ABF$^+$06, ABCG08, DABG09, BDAG10]. L'automate utilise un réseau hexagonal parce qu'isotrope. Chaque site ne peut être occupé que par une seule cellule à un moment donné (le temps est discret). Il n'y a pas de direction privilégiée de migration.

La simulation ne prend en compte que le phénomène de migration : l'environnement n'a pas d'incidence (milieu neutre : substrat de collagène) et la mort des cellules est compensée paar la prolifération.

Les règles de l'automate sont comparées à des résultats expérimentaux de migration in vitro obtenus par C. Christov sur des cellules issues de souches de glioblastome.

La comparaison avec les données indique une attraction forte entre cellules à cause de la com-

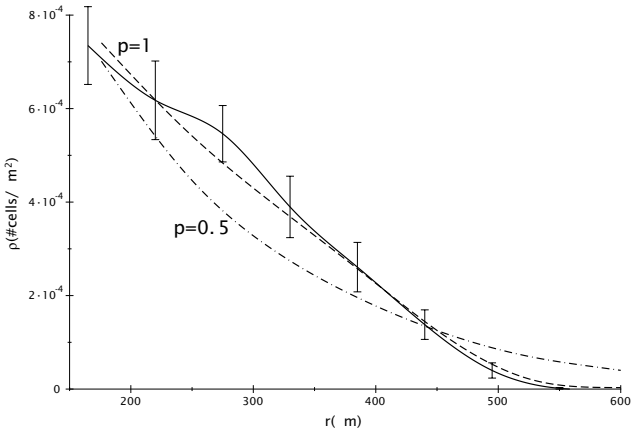


FIGURE 3.3 – exemple d'automate cellulaire [ABF+06]. Comparaison entre des expériences in vitro (après 24 h, la courbe continue) et les résultats de l'automate cellulaire pour les paramètres d'interaction p=0,5 et p=1.

munication entre cellules passant par les jonctions gap et un effet négligeable de l'inertie sur la migration (figure 3.3).

De plus le suivi des cellules en migration par l'automate a montré que les trajectoires sont intriquées. Cette remarque était impossible à faire depuis les données in vitro pour des raisons techniques.

3.2.2 Les modèles continus

On parle de modèle spatialement continu lorsque l'espace n'est plus morcelé en sites. Une équation décrit l'état d'une variable dépendant de l'espace, du temps ou des deux. Ces modèles permettent de décrire un système comprenant beaucoup d'éléments ayant un comportement indépendant, ou un phénomène compris théoriquement grâce à des principes fondamentaux (lois de la mécanique, ...).

Nous reviendrons largement sur les modèles continus dans le chapitre suivant.

3.2.3 Les modèles semi-discrets

Il peut être utile de mêler équations aux dérivées partielles et automate cellulaire par exemple pour simuler d'une part la masse tumorale (continu) et d'autre part les cellules migrantes isolées (discret) [TDP09] (figure 3.4). La partie discrète met en évidence le comportement indivuel des cellules (interactions, migration, les différents phénotypes). Le côté continu permet de modéliser une tumeur compacte macroscopique.

Dans le modèle de Tanaka et al [TDP09], la croissance commence à partir d'une cellule unique mutée proliférante. Ce modèle fait apparaitre une longueur caractéristique : la profondeur de pénétration des nutriments dans la tumeur compacte. Ce paramètre a une grande influence sur la vitesse de croissance de la tumeur (figure 3.4-a). Il est noté $\tilde{\chi}$ et vaut $\sqrt{DC_0/S}$ où D_n est le coefficient de diffusion des nutriments (D_n=13 mm^2/jour), C_0 la concentration en nutriment dans le tissu sain et S le taux de consommation des nutriments par les cellules.

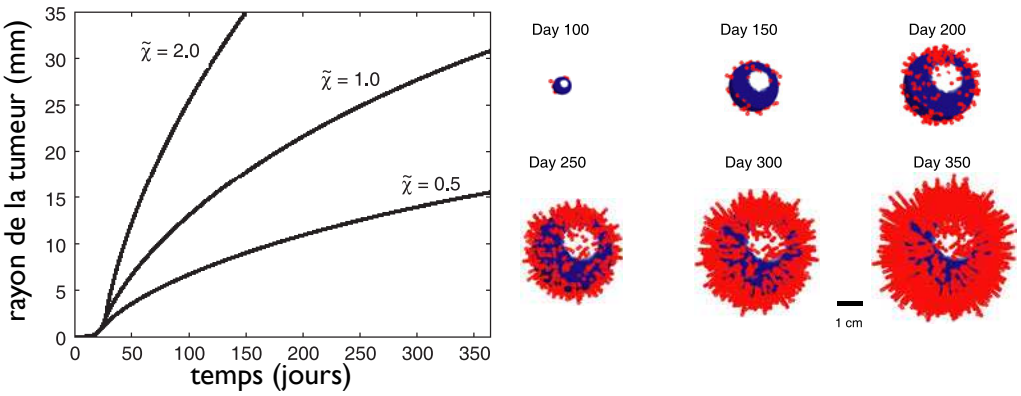


FIGURE 3.4 – A gauche, la croissance du rayon de la tumeur en fonction l'influence de la profondeur de pénétration des nutriments selon le modèle hybride de Tanaka et al [TDP09] et à droite, un exemple de simulation numérique : le coeur de la tumeur (en bleu) est simulé par une approche continue tandis que la migration (en rouge) est produit par une approche discrète.

Accord entre modèles discrets et continus

Murray et al. [METM09] ont démontré que les résultats des modèles continus et discrets sont concordants dans le cas où le coefficient de diffusion des cellules dépend de la concentration cellulaire (diffusion non-linéaire), de type $D(c) = k/\eta c^2$ où k est le coefficient de raideur, η la viscosité des cellules. Plus la concentration cellulaire est élevée en un point de l'espace donné, plus il y sera difficile à une cellule de s'y mouvoir (plus une foule est compacte dans un centre commercial, moins il est facile pour un voleur de s'échapper, surtout si les badaux tentent de l'attraper au passage (terme η)).

3.3 Conclusion de la partie I

Cette première partie nous a permis de nous familiarisé avec le gliome de bas grade et de connaitre ses principales caractéristiques. Ce sont des tumeurs asymptomatiques pendant une longue durée qui sont diagnostiquée en général à la suite d'une crise d'épilespie inaugurale. Elles croissent lentement pendant 5 à 10 ans puis évoluent en gliomes de haut grade dont l'issue est fatale. Les traitements actuels sont la résection en première intention et, dans le cas d'une localisation profonde, la chimiothérapie et la radiothérapie. Nous retiendrons trois éléments marquants dans le cadre de la modélisation biomathématique.

l'infiltration du parenchyme sain

Les GBG sont des tumeurs très infiltrantes, il est donc impossible de détecter l'ensemble de la tumeur à l'imagerie médicale. La littérature estime que les régions d'hypersignal IRM sont celles dont la densité de cellules tumorales est supérieure à 8 000 cell/mm^3. Cela signifie qu'une partie plus ou moins importante de la tumeur est invisible. La taille de cette région dépend de l'importance de la migration cellulaire. Nous reviendrons sur cette question qui constitue l'une des problématiques majeures de ce manuscrit.

La vitesse de croissance est une caractéristique importante

Nous avons vu que la vitesse de croissance du rayon visible à l'IRM est constante et que c'est un facteur de pronostic. C'est donc un élément important à prendre en considération dans les modèles mathématiques à proposer. Nous verrons que notre modèle répond à cet impératif puisque la vitesse est liée aux paramètres de prolifération et de diffusion des cellules par construction de notre modèle.

Deuxième partie

L'équation diffusion-prolifération

Cette partie va s'intéresser au modèle théorique que nous avons utilisé. Il reprend un modèle déjà très répandu dans le cadre du gliome de haut grade dit glioblastome, ce qui explique que nous commencerons par un état de l'art de ce modèle.

Nous déterminerons ensuite les plages de paramètres possibles pour un patient en fonction de critères cliniques que nous allons fixer et grâce à l'utilisation d'une cohorte de patients, nous pourrons déterminer l'âge moyen des patients au moment de la naissance tumorale et proposer de réaliser un dépistage à l'âge de 30 ans. Ce travail a fait l'objet d'une publication en 2012 [GPG+12].

Chapitre 4

État de l'Art

4.1 Historique

Il existe dans la nature de nombreux phénomènes qui peuvent être décrits par la propagation d'un front séparant deux domaines différents. Historiquement, ces recherches ont été menés en génétique à propos de la diffusion de gènes mutants au sein d'une population d'individus uniformément répartis dans leur habitat. Si la mutation est favorable, on s'attend à ce que la quantité d'individus portant cette mutation augmente localement et finisse par devenir majoritaire. De plus, ce gène favorable se diffuse au fil des générations et commence à se répandre dans les populations environnantes. Après une période transitoire, une « enveloppe » se forme entre la zone où la mutation est devenue dominante et le reste du monde où le nouveau gène n'est pas encore arrivé (figure 4.1). Les deux gènes cohabitent dans le front lui-même qui a une certaine épaisseur. Le front se déplace en conservant sa forme et son profil, et sa vitesse n'est a priori pas corrélée avec la vitesse de déplacement des particules.

Un modèle a été proposé simultanément en 1937 par Fisher d'une part et Kolmogorov, Petrovsky et Piscounov d'autre part. Il s'écrit sous la forme d'une équation aux dérivées partielles (EDP) à une dimension [1] et sera nommé par la suite équation de Fisher-KPP :

1. les noms des variables utilisées ont été adapté à notre problème pour simplifier la lecture

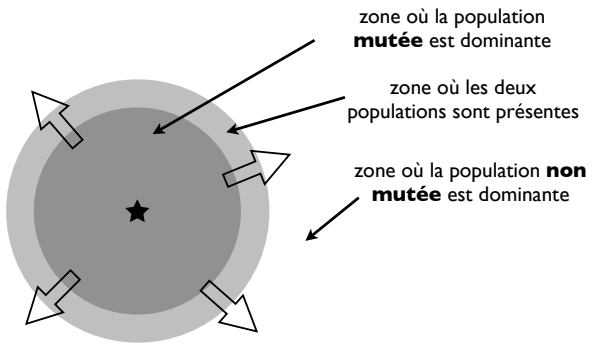


FIGURE 4.1 – Une mutation favorable a lieu quelque part (étoile) puis envahit l'environnement (gris foncé). Il existe une zone frontière qui comprend les deux types génétiques (gris clair).

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + f(c) \tag{4.1}$$

où c représente la proportion d'individus portant le nouveau gène au point x et au temps t, D est le coefficient de diffusion parmi les individus de la mutation. On peut donner un sens physique à la grandeur D par définition de la distance moyenne parcourue au carré par une mutation au cours d'un temps t : $< l^2 >= 4Dt$.

Le Laplacien réduit à $\partial^2 c/\partial x^2$ dans l'équation (4.1) décrit la diffusion du gène dans la communauté tandis que le terme $f(c)$ permet l'apparition d'individus portant le nouveau gène et borne leur proportion.

4.1.1 Universalité de l'équation Fisher-KPP

Le modèle de Fisher-KPP est très utilisé dans de nombreux domaines scientifiques, de la concentration chimique dans le cas de la réaction Belousov-Zhabotinskii [KT86] à la dispersion des insectes. Par exemple, Kareiva a montré que la dispersion de nombreuses espèces peut s'expliquer par un modèle de diffusion-prolifération avec un coefficient de diffusion constant [Kar83]. Ce type d'équation permet également d'expliquer la structure des motifs sur la peau des animaux (tigre, poisson-chat [Cra02, PMO99]) en utilisant les lois du chimiotactisme. En physique, il est employé dans les modèles de combustion des feux de forêt, de solidification [BS95] et même de supraconducteurs [DBD96, Bru00].

Cette universalité des phénomènes s'explique par l'universalité des règles de physique ; la notion de conservation (de quantité de matière, d'énergie, etc) est le fondement de nombreux processus physiques. C'est la base de l'équation de diffusion-prolifération.

L'équation de conservation de la concentration cellulaire s'écrit : $\frac{\partial c}{\partial t} + \vec{\nabla}\cdot\vec{J} = f(c, x, t)$ où $c(x, t)$ représente la concentration de cellules tumorales et $\vec{J}$ est le courant de cellules traversant un élément de surface infinitésimal. Dans le cas d'un processus de diffusion classique, $\vec{J} = -D\vec{\nabla}c$ où D est le coefficient de diffusion. Dans la plupart des utilisations du modèle Fisher-KPP, la population d'individus croit de façon exponentielle, ce qui correspond à une fonction $f(c)$ de la forme $f(c, x, t) = \kappa c$ où κ est le taux de prolifération.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \kappa c + \nabla(D\nabla c) \tag{4.2}$$

C'est une équation aux dérivées partielles du second ordre à deux variables indépendantes : le temps t et la position x. Elle est de type parabolique puisque qu'il n'y a pas de dérivée partielle croisée ni de dérivée seconde par rapport au temps. Nous nommerons par la suite cette EDP équation de diffusion-prolifération.

Nous étudierons dans un premier temps l'équation de diffusion-prolifération (4.2) qui va nous permettre de faire plusieurs observations généralisables à l'ensemble des EDP du type Fisher-KPP.

4.1.2 Caractéristiques de l'équation diffusion-prolifération

Nous nous intéresserons dans un premier temps à résoudre analytiquement l'équation de diffusion-prolifération afin d'en retirer quelques conclusions. Dans un second temps, nous passerons à un cas plus réaliste dans lequel la concentration cellulaire sature grâce à un terme de croissance logistique.

L'une des grandeurs que nous suivrons particulièrement est le rayon de la tumeur visible à l'imagerie qui est défini par une densité de cellules au-dessus d'un certain seuil. L'évolution de ce

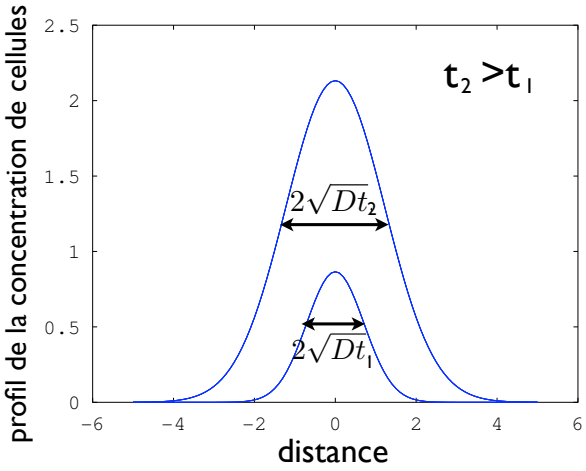


FIGURE 4.2 – Un exemple de croissance d'une tumeur selon le modèle diffusion-prolifération avec l'équation *sans terme de saturation*. Les cellules ont toujours un profil de type gaussien dont la demi-largeur augmente comme $2\sqrt{Dt}$.

front peut être étudiée grâce au modèle de diffusion-prolifération simple puisque le problème des grandes densités ne joue pas à l'avant du front. L'évolution des fronts avec et sans le terme de saturation sont identiques.

Le profil de la concentration de cellules

Dans le cas de *conditions initiales du type gaussienne ou pic de Dirac*, la résolution de l'équation diffusion-prolifération peut se faire par l'intermédiaire de la fonction de Green. La densité de cellules en un point r à un instant t est donnée par :

$$c(r,t) = \frac{N_0}{(4\pi Dt)^{3/2}} \exp(-\frac{r^2}{4Dt} + \kappa t)$$

où N_0 est la quantité initiale de cellules tumorales au point $r = 0$ (pic de Dirac).

Cela signifie que, quelque soit l'instant $t > 0$, le profil de la concentration est gaussien, d'écart-type $2\sqrt{Dt}$ (figure 4.2).

Le profil de la densité de cellules

La concentration maximale est atteinte en $x = 0$ quelque soit le moment t et vaut :

$$c_{\max} = \frac{N_0}{(4\pi Dt_0)^{3/2}} \exp(\kappa t_0)$$

En posant $t_0 = r_0^2/4D$ avec $r_0 \ll 1$ le rayon initial de la tumeur.

On peut exprimer la densité de cellules $\rho = c/c_{\max}$:

$$\rho(r,t) = (\frac{t_0}{t+t_0})^{3/2} \exp(-\frac{r^2}{4Dt} + \kappa t) \tag{4.3}$$

Le front de visibilité à l'imagerie

La comparaison du modèle avec des données cliniques nécessite une grandeur commune. Les techniques actuelles d'imagerie permettent de visualiser, d'après la littérature [SBM+03], une courbe d'isodensité de cellules tumorales. On appelle ρ^* la densité cellulaire à la limite du contour (la densité « seuil »). Par la suite, nous appelerons « rayon de la tumeur » $R(\rho, t)$ la distance r telle que $\rho(r = R, t) = \rho^*$.

$$R(\rho^*, t) = \sqrt{4D(t + t_0) \cdot \left[\kappa t - \frac{3}{2} \ln\left(\rho^* \frac{t + t_0}{t_0}\right)\right]} \tag{4.4}$$

Aux temps longs, lorsque $t \to \infty$, $R(\rho^*, t) \approx 2\sqrt{\kappa D} t$ donc la vitesse devient constante

$$v = \frac{\partial R}{\partial t} = 2\sqrt{\kappa D} \tag{4.5}$$

La fonction $R(\rho^*, t)$ connait une première phase invisible quand la partie sous la racine est négative, c'est à dire quand

$$f(t) = \kappa t - 3/2 \ln\left(\rho^* \frac{t + t_0}{t_0}\right) < 0$$

Deux conditions sont nécessaires pour obtenir ce comportement. La première condition est que le minimum de $f(t)$ doit avoir lieu pour $t > 0$; ce qui signifie $t_{\min} = 3/(2\kappa) - t_0 > 0$ soit encore $\kappa t_0 < 3/2$.

La deuxième condition est que $f(t_{\min})$ doit être négatif, ce qui signifie :

$$\kappa t_0 < (3\rho^{*2/3}/2) \exp(2\kappa t_0/3 - 1)$$

Pour la gamme de paramètres κ et D que nous avons étudié et pour r_0= 1 cellule = 0,02 mm, la condition $\kappa r_0/v < \sqrt{3/4}$ est toujours satisfaite.

Comme $c_{\max} = c(0)$, le temps pour atteindre le seuil de visibilité est le temps au bout duquel $\rho(0) > \rho^*$:

$$\rho^* \frac{t + t_0}{t_0} = \exp(2/3\kappa t). \tag{4.6}$$

Avec notre modèle, $t_0 \ll 1$, donc $t \gg t_0$. Dans ce cas, l'équation (4.6) devient $\rho^* t/t_0 = \exp(2/3\kappa t)$.

Comme t_0 dépend uniquement de r_0 et de D, la durée de la phase silencieuse décroît quand κ croît et croît avec D.

4.1.3 Caractéristiques de l'équation diffusion-prolifération-saturation (DPS)

Le modèle diffusion-prolifération dans lequel le terme de prolifération est de type exponentiel peut être analysé analytiquement mais n'est pas physiquement satisfaisant parce qu'il n'est pas réaliste dans le cas d'un gliome de bas grade. Un petit ajustement permet de limiter la densité cellulaire à $\rho = 1$ grâce à une croissance logistique.

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \kappa \rho(1 - \rho) + D\nabla^2 \rho \tag{4.7}$$

Pour avoir une équation sans dimension, il faut faire les deux changements de variable suivants : $t^* = \kappa t$ et $x^* = \frac{\kappa}{D}x$. L'équation précédente (4.7) devient :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \rho(1-\rho) + \nabla^2 \rho \,. \tag{4.8}$$

Ce modèle n'étant pas soluble analytiquement, nous l'avons résolu numériquement. Je reviendrai sur cette question à la section 5.2. Nous allons seulement montrer ici qu'il existe des solutions pour lesquelles la vitesse de propagation du front est stable. Pour cela nous allons étudier l'espace des phases dans le cas du modèle diffusion-prolifération-saturation, puis nous nous attacherons à choisir celle qui correspond à nos conditions initiales.

Stabilité des solutions de l'équation DPS

Supposons que ρ est invariant par rotation. Alors ρ doit pouvoir s'écrire sous la forme $\rho(x,t) = \varphi(z)$ où $z = x - vt$ et v est la vitesse de déplacement du front d'onde, qui est la même dans toutes les directions. L'équation (4.8) devient alors l'équation aux dérivées partielles suivante :

$$\frac{d^2\varphi}{dz^2} + v\frac{d\varphi}{dz} + \varphi(1-\varphi) = 0 \quad \text{et} \quad \begin{cases} \varphi(z=-\infty) = 1 \\ \varphi(z=+\infty) = 0 \end{cases} \tag{4.9}$$

En se plaçant dans l'espace des phases et en posant $\Phi(z) = \frac{d\varphi}{dz}$, on obtient :

$$\Phi' = -v\Phi - \varphi(1-\varphi) \;\Rightarrow\; \Phi' = \frac{d\Phi}{dz} = \frac{d\Phi}{d\varphi}\cdot\frac{d\varphi}{dz} = -v\Phi - \varphi(1-\varphi)$$

d'où

$$\frac{d\Phi}{d\varphi} = -\frac{v\Phi + \varphi(1-\varphi)}{\Phi} \tag{4.10}$$

Les points singuliers sont les points du plan $(\varphi,\, \Phi)$ tels que :

$$\frac{d\Phi(\varphi_*, \Phi_*)}{dz} = \frac{d\varphi(\varphi_*, \Phi_*)}{dz} = 0 \Longleftrightarrow -v\Phi + \varphi(1-\varphi) = \Phi = 0$$

L'équation (4.9) admet 2 points singuliers : $\begin{pmatrix} \varphi = 0 \\ \Phi = 0 \end{pmatrix}$ et $\begin{pmatrix} \varphi = 1 \\ \Phi = 0 \end{pmatrix}$

Pour le point singulier $(0,0)$, les valeurs propres de la matrice des coefficients sont $\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}\left(-v \pm \sqrt{v^2-4}\right)$

Trois cas sont possibles en fonction de la valeur de v.

- Si $v^2 > 4$, $\lambda_{1,2}$ sont des réels de même signe. Le point $(0,0)$ est donc un point fixe. Puisque les valeurs propres sont négatives, le nœud est stable.
- si $v^2 > 4$, les valeurs propres sont complexes et la partie réelle est négative.
- Si $v^2 = 4$, alors les valeurs propres ont une même valeur. C'est un mode dégénéré.

Pour le point singulier$(1,0)$, $\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}\left(-v \pm \sqrt{v^2+4}\right) > 0$: les valeurs propres sont réelles mais de signe opposé. C'est un point-selle.

Dans le voisinage de l'origine, φ est oscillant. Par continuité entre les deux points singuliers, toutes les trajectoires possibles sont de type $\varphi \geq 0$ (sinon la densité cellulaire est négative, ce qui est physiquement impossible) et $\varphi' \leq 0$ et $0 \leq \varphi \leq 1$ pour toute vitesse de propagation $v \geq v_{min} = 2$.

Avec les dimensions initiales de notre problème,

$$v \geq v_{\min} = 2\sqrt{\kappa D} \tag{4.11}$$

Il existe des solutions d'onde se propageant à vitesse constante pour des $v < v_{\min}$ mais dans ce cas φ spirale autour de l'origine ; ces solutions présentent donc des oscillations avec des densités de cellules négatives et ne sont pas physiques. Ces solutions sont à exclure.

Conclusion : les solutions pour lesquelles $v < v_{\min}$ sont instables, tandis que les solutions pour lesquelles $v \geq v_{\min}$ sont stables et monotones.

Sélection des solutions

Parmi les innombrables solutions stables et monotones, comment choisir celle qui correspond au problème ?

La vitesse d'avancée du front dépend uniquement de ce qui se passe à l'avant du front, où la densité de cellules est faible et où le terme en ρ^2 négligeable. Ce qui revient à étudier le modèle sans saturation :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \rho + \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} \tag{4.12}$$

L'équation d'onde correspondante est

$$\rho(x,t) = A \cdot e^{-\alpha(x-vt)} \text{ où } A, \alpha > 0 \tag{4.13}$$

En replaçant l'équation (4.13) dans l'équation (4.12), on obtient la relation de dispersion qui permet de trouver v :

$$v = \alpha + 1/\alpha \tag{4.14}$$

Aronson et Weiberger [Bru00, AW78] ont montré que si la condition initiale se comporte comme l'un des fronts stables $\varphi(x-vt)$, ce front est sélectionné et que si elle décroît plus vite que n'importe quel front stable, alors c'est le front $\varphi(x - v_{\min}t)$ qui est sélectionné.

Dans le cas particulier de notre étude, nous avons pris comme condition initiale un pic de Dirac représentant une cellule ; la première cellule mutée. Le front décroît donc infiniment plus vite que n'importe quel front stable. C'est la vitesse minimale qui est sélectionnée.

La même chose dite d'une manière plus rigoureuse, est que la vitesse du front satisfait la relation $2\sqrt{f'(0)} \leq 2 \leq 2 \sup \sqrt{f(u)/u}$, ce qui, dans le cas particulier où $f(u) = u(1-u)$, donne la vitesse $c = 2$.

Conclusion : la vitesse sélectionnée pour l'équation DPS est $c = 2\sqrt{\kappa D}$.

Profil de densité et déplacement du front

Le profil de densité présente un maximum en r=0 et décroit progressivement jusqu'à être nul pour les grandes valeurs de r.

La figure 4.3 est un exemple typique de la croissance d'un système gouverné par l'équation de diffusion-prolifération-saturation. On remarque la présence d'une première phase pendant laquelle la tumeur croît sous le seuil de détection puis une courte phase pendant laquelle la croissance est très rapide et enfin une relaxation vers une vitesse constante.

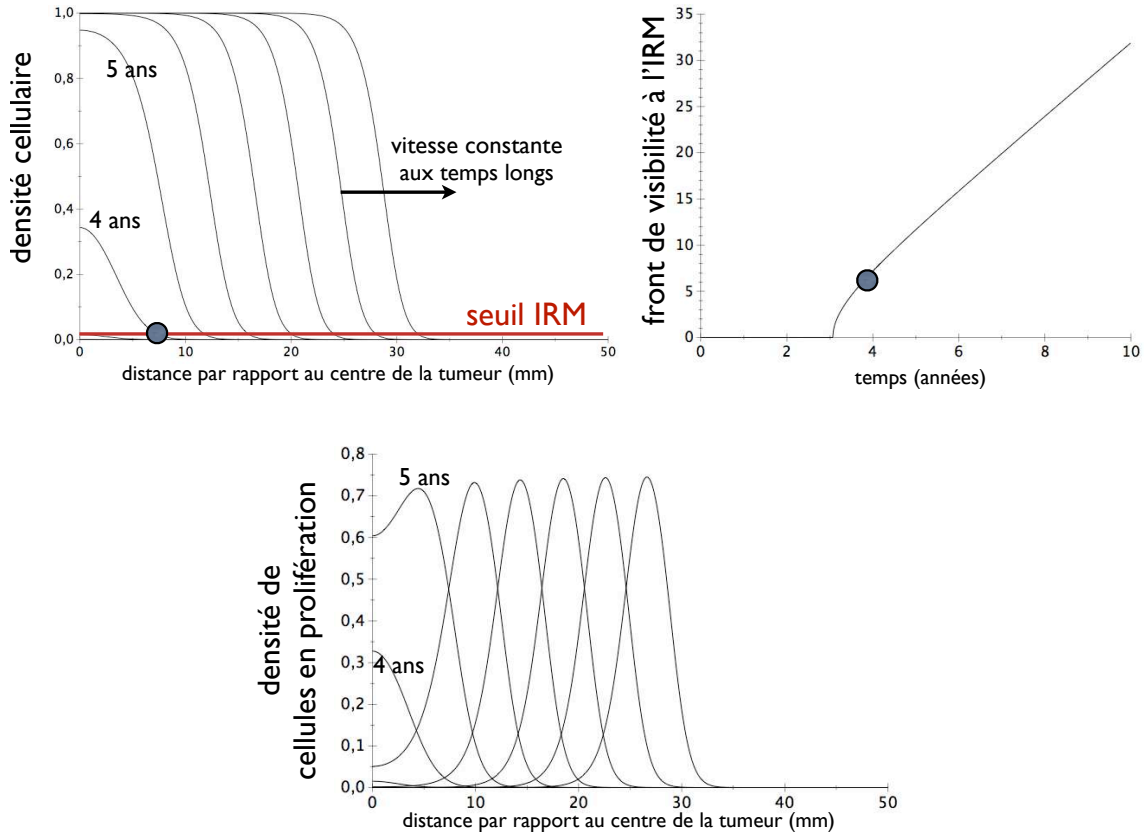


FIGURE 4.3 – Exemple d'une résolution numérique d'un système gouverné par le modèle de diffusion-prolifération-saturation (résolution numérique). A gauche, le profil de l'évolution de la densité de cellules en fonction du temps. A droite, l'évolution du front de l'anomalie de signal visible à l'IRM. À t=4 ans, le rayon visible à l'IRM (rond bleu) est de 7 mm d'après le profil de gauche et l'on retrouve la même chose sur la figure de droite. On peut remarquer que l'évolution du rayon est linéaire quasiment dès que la tumeur devient détectable (R>0). La figure en bas montre le profil de la prolifération cellulaire. En comparant avec la figure en haut à gauche, on observe que les cellules en prolifération se situent très près de la limite du signal IRM. Dans les deux profils, le temps qui sépare deux courbes est de 0,5 an.

4.2 Application aux glioblastomes

Dès les années 1990, le modèle diffusion-prolifération s'est imposé pour la tumeur cérébrale primaire la plus aggressive : le glioblastome. Ce modèle est simple (peu de paramètres libres) et s'applique particulièrement aux phénomènes diffusifs/infiltrants.

4.2.1 Prédiction de la durée de survie

Puisque la vitesse aux temps longs est donnée par l'approximation de Fisher $v = \sqrt{\kappa D}$, la durée de la survie peut être estimée en supposant que le rayon moyen au décès est d'environ 30 mm [BKMA97]. Ce rayon est approximatif car il dépend fortement de la position de la tumeur et de son impact sur les fonctions vitales du patient.

$$\text{temps de survie}(t) = \frac{R_{\text{décès}} - R(t)}{\sqrt{\kappa D}}$$

TABLE 4.1 – Espérance de vie sans traitement d'un patient atteint d'un gliome à partir du moment où le gliome atteint un rayon de 1,5 cm d'après [BKMA97].

	$\kappa(\text{an}^{-1})$	$D(\text{mm}^2/\text{an})$	survie estimée (jours)		
haut grade	4,3	4,7	109	137	172
bas grade	0,43	0,47	1097	1375	1727

Les trois durées de survie différentes sont dues à des positions différentes dans le système nerveux central. Le tableau 4.1 n'est valable que dans le cas d'une survie sans traitement. Les patients atteints de gliomes de bas grade ont une espérance de vie dix fois plus longue que ceux atteints de gliomes de haut grade.

4.2.2 L'application aux traitements

Dès le départ, ce modèle a eu pour objectif de prédire l'efficacité des traitements comme la résection [WCT+96, SAM04], la chimiothérapie [TCW+95, SAM04, PKS+07] ou la radiothérapie sur les gliomes de haut grade incurables. Des études ont évalué l'impact des traitements sur l'espérance de vie des patients grâce à l'estimation des valeurs des paramètres κ et D. Ces estimations reposent sur la méthode des moindres carrés d'après l'image du scanner [TCW+95] ou sur la différence entre deux séquences de l'IRM [SAM02, RRM+10].

Le cas de la chimiothérapie

Dans le cas de la chimiothérapie, Tracqui [TCW+95] a considéré deux populations tumorales pour un astrocytome anaplasique (gliome de haut grade) : l'une sensible au traitement et l'autre chimio-résistante à la première partie du traitement. Le second lot de cellules peut être issu d'une mutation génétique naturelle ou induite par une radiothérapie précédente ou par la chimiothérapie elle-même. La quantité de cellules tuées par la chimiothérapie est proportionnelle à la quantité de cellules présentes à un endroit donné et sensibles au traitement. Les deux populations ont la même capacité de diffusion mais des coefficients de prolifération différents.

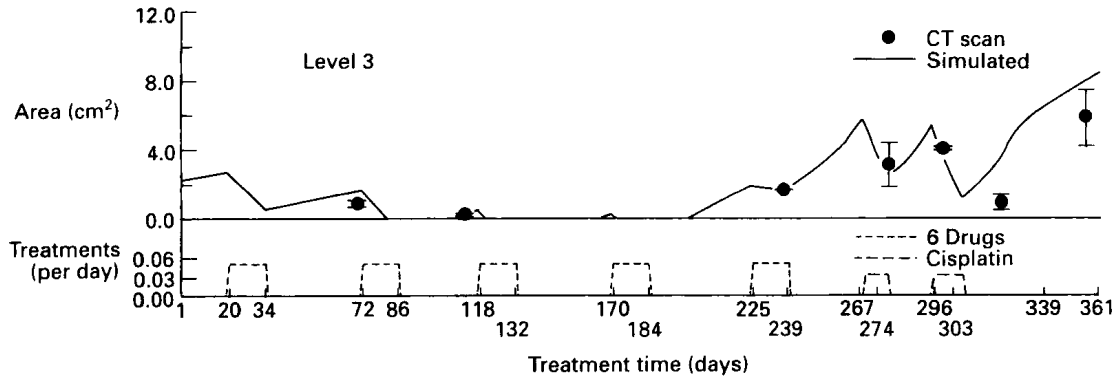


FIGURE 4.4 – Simulation de l'évolution d'un gliome anaplasique traité par chimiothérapie et comparaison avec l'imagerie d'après [TCW+95].

Ce modèle fait donc apparaître le coefficient de diffusion D, les coefficients de prolifération κ_1 et κ_2, et les coefficients de mort par chimiothérapie μ_1 et μ_2. Par ailleurs, la proportion des deux populations au début du traitement est inconnue.

Comme attendu, la décroissance du rayon croît avec μ_1, puisque ce paramètre caractérise la chimiosensibilité de la première population. A l'inverse, l'augmentation de D ou de κ_1 a un effet néfaste sur la chimiothérapie. La deuxième phase de chimiothérapie correspond à un μ différent.

Ce modèle est compatible avec les données cliniques mais il est fragile puisqu'il comporte 12 paramètres libres pour chaque niveau de scanner.

Estimation des paramètres/Contrôle du modèle

Les valeurs typiques de κ et de D du modèle de Tracqui sont respectivement 4,4 an^{-1} et 4 cm^2/an [TCW+95].

Pour vérifier la validité du coefficient de diffusion, Tracqui la compare avec le résultat de données in vitro. La vitesse de migration in vitro est de 15 microns/h (soit 13 cm/an). Il remonte à la valeur de D en utilisant le κ obtenu par le modèle : $D = v^2/4\rho = 9{,}6$ cm^2/an. Cette méthode est un bon point de départ mais il s'est avéré depuis que la migration in vitro est très différente des conditions réelles.

Une biopsie réalisée au moment du diagnostic indique que la concentration initiale moyenne est d'environ 1 000 cellules/mm^2 tandis que la concentration réalisée par une biopsie post-mortem est de 750 cellules/mm^2. Les résultats du modèle sont cohérents puisqu'ils donnent une valeur moyenne de 710 cellules/mm^2 au bout de 356 jours. La figure 4.4 montre un exemple de simulation comparée aux données cliniques.

Ce cas est intéressant puisqu'il mêle données cliniques, microscopiques et modèle mathématique. Ce sont les premiers travaux à proposer une étude théorique et clinique reposant sur des données microscopiques. Ils présentent néanmoins quelques faiblesses : le grand nombre de paramètres du modèle et la faible quantité de données cliniques.

4.2.3 La prise en compte de l'hétérogénéité anatomique

Estimation des paramètres

Le coefficient de prolifération est lié au temps de doublement du nombre total de cellules. Plus il est élevé (plus il y a de cellules susceptibles de proliférer), plus le temps de doublement est court (pour une même quantité totale de cellules). Le temps de division d'une cellule de glioblastome est de 38±4 h d'après Hegedus et al. Il estime également que 32 ± 5 % des cellules ne se divisent pas. Pour un astrocytome au sens de l'OMS, ce temps est estimé à 2 mois d'après [SAM00], ce qui correspond à $\kappa = 4,4$ an^{-1}. On retrouve, par une méthode différente, la valeur de Tracqui [TCW+95].

Le modèle diffusion-prolifération a été amélioré en prenant en compte les différences anatomiques entre substances blanche et grise [SAM00]. En effet, des expériences in vivo [GLR+95] montrent que le coefficient de diffusion des cellules tumorales est plus élevé dans la substance blanche. Ils postulent également l'existence d'une première phase de croissance pure ; ce n'est donc que dans le seconde phase, lorsque la migration se met en place, que la différence des coefficients de diffusion entre en jeu.

D'autres résultats in vitro [SC97] montrent que les cellules de gliome migrent plus vite que les cellules normales. Les cellules tumorales ont une vitesse moyenne de 12,5 μm/h in vitro et de 4,8 μm/h in vivo. Hegedus et al sont dans le même ordre de grandeur puisqu'ils observent un vitesse de migration in vitro de 7 μm/h. On peut en déduire que les cellules ont un comportement très différent selon leur environnement. Les conclusions obtenues in vitro sont donc à prendre avec beaucoup de précautions.

On peut noter que 4,8 μm/h équivaut à 4,2 cm/an ce qui ne peut impliquer que deux possibilités : soit les cellules ont une marche aléatoire en condition réelle, soit que seulement très peu de cellules migrent et que celles-ci se propagent dans tout le cerveau en très peu de temps. Le deuxième cas signifie que, concrètement, il est impossible de faire une résection totale de la tumeur sans porter atteinte à l'intégrité du cerveau.

La détermination du paramètre de diffusion repose sur l'approximation de Fisher aux temps longs. La tumeur devient détectable lorsque le rayon mesure 15 mm [BKMA97], ce qui correspond à une croissance de 180 jours avec une vitesse moyenne de 3 mm/an [SAM00, TCW+95, WCT+96]. Avec $\kappa = 4,4$ /an, on en déduit que $D = v^2/4\rho = 0,47$ mm^2/an. Ces données sont associées à la substance grise puisque les expériences ont été réalisées principalement dans de la substance grise. D'après les scanners, la vitesse d'avancée du front de l'anomalie de signal dans la substance blanche est entre deux et trois fois plus grande, donc $v_{SB} = 2,2\, v_{SG}$ et $D_{SB} = v_{SB}^2/4\rho = 2,4$ mm^2/an.

Swanson et al [SAM00] ont appliqué le modèle renforcé sur un altas cérébral, le *BrainWeb database* [CZK+98]. Ces simulations tiennent compte de la structure cérébrale et du type de substance en chaque point.

La figure 4.5 montre d'une part l'étendue visible à l'imagerie (a et c) et d'autre part la surface du gliome si la résolution était meilleure (b et d). La comparaison des images 4.5 -a et 4.5 -b montre que, bien que l'imagerie est muette, les cellules tumorales sont déjà bien infiltrées dans l'hémisphère gauche.

La prise en compte de l'anisotropie de migration

Non seulement les cellules ne migrent pas à la même vitesse dans de la substance blanche que dans de la substance grise mais en plus elles ne migrent pas de même manière dans toutes les

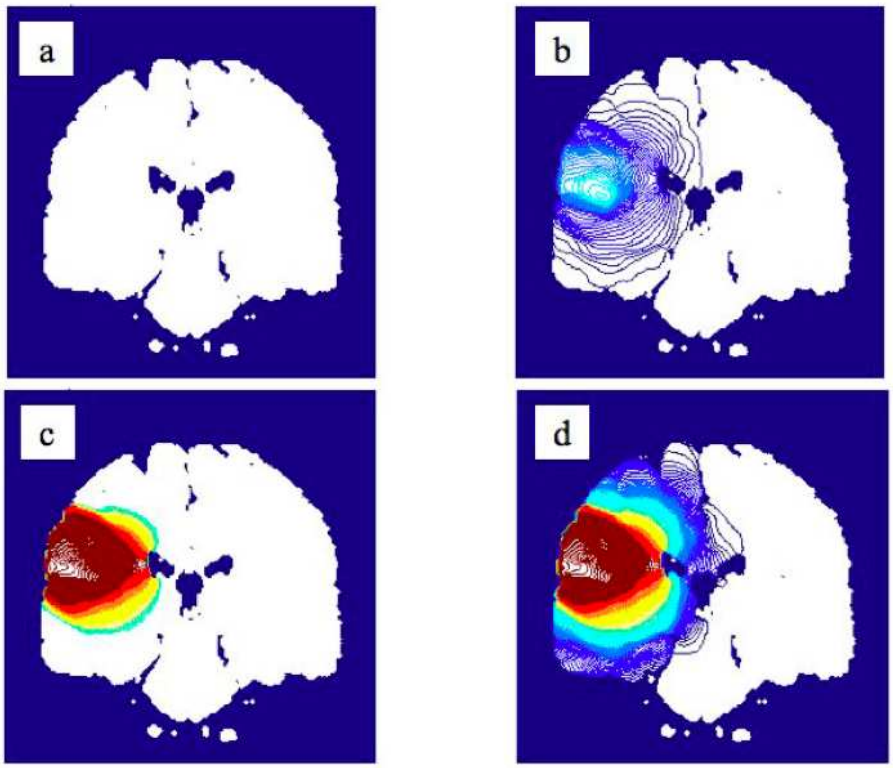


FIGURE 4.5 – Comparaison entre simulations d'un gliome de haut grade pour des seuils de détection différents d'après [SAM00]. La colonne de gauche montre un seuil de visibilité de 400 cellules/mm^2 tandis que la colonne de droite présente la même tumeur avec un seuil de détection théorique de 5 cellules/mm^2 (à l'heure actuelle, aucun instrument n'atteint une telle résolution). La ligne du haut est une simulation environ 400 jours après l'apparition des premières cellules tumorales, tandis que la ligne du bas montre l'étendue de la tumeur à la mort du patient (150-250 jours après le diagnostic).

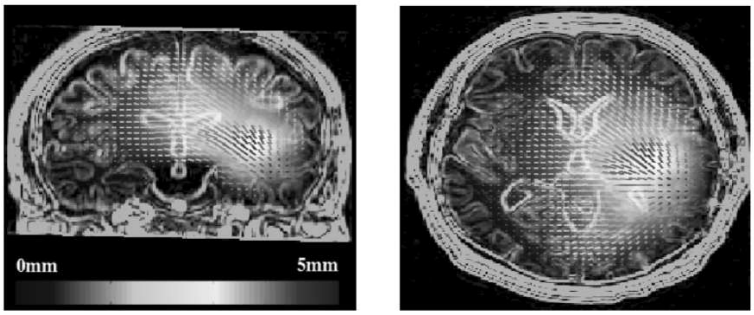


FIGURE 4.6 – Simulation du déplacement des tissus causés par l'effet de masse d'après [CSB+05].

directions dans la substance blanche. Il y a anisotropie de migration. En 2005, dans la lignée des travaux précédents et grâce à l'amélioration technique de l'imagerie (mise en place de l'IRM de diffusion), Jbabdi et al [JMD+05] ont défini le coefficient de diffusion comme un tenseur, $\mathbf{D}(\mathbf{x})$.

Clatz et al [CSB+05] ont repris les résultats de Jbabdi pour introduire la prise en compte de la déformation des tissus sous l'effet de masse (figure 4.6).

4.3 Extrapolation aux gliomes de bas grade

Les résultats suivants sont extraits de l'article de Jbabdi et al de 2005 [JMD+05].

4.3.1 Démarche de l'étude

Jbabdi et al ont utilisé le modèle diffusion-prolifération avec le tenseur $\mathbf{D}(\mathbf{x})$ sur une série de patients suivis par IRM. La séquence de diffusion de l'IRM leur a donné le tenseur de diffusion de l'eau ce qui leur a permis d'en déduire le tenseur de diffusion des cellules. Chaque cas de tumeur a été simulé à l'aide d'un atlas 3D.

Concrètement, ils ont artificiellement augmenté l'anisotropie des voxels du tenseur de diffusion. En effet, les cellules de gliome tendent à s'attacher et migrer le long des structures anatomiques telles que la myéline [GBBW03], ce qui cause une plus grande anisotropie. Jbabdi a utilisé comme condition initiale un pic de Dirac de cellules tumorales ; la phase de croissance initiale n'est pas étudiée.

4.3.2 Les paramètres de diffusion et prolifération

Les gliomes modélisés par l'équation diffusion-prolifération peuvent être représentés sur un diagramme en fonction des valeurs de κ et de D (figure 4.7). Les hauts grades sont situés dans un grand rectangle défini par D/κ allant de 2 à 20 cm^2 et une vitesse moyenne comprise entre 10 et 200 mm/an. Dans le coin en haut gauche se situent les tumeurs curables car complètement visibles : le coefficient de diffusion est très grand devant le coefficient de prolifération ce qui signifie que le seuil de visibilité n'est atteint nulle part dans la tumeur.

Sur le même graphique, la bande jaune représente la position théorique des gliomes de bas grade en partant du principe qu'ils sont caractérisé par une vitesse proche de 2 mm/an.

Jbabdi et al [JMD+05] proposent une valeur typique de κ de 0,44 an^{-1} pour les GBG (soit dix fois plus faible que pour les GHG). Dans le cadre du modèle où le coefficient de diffusion dépend de

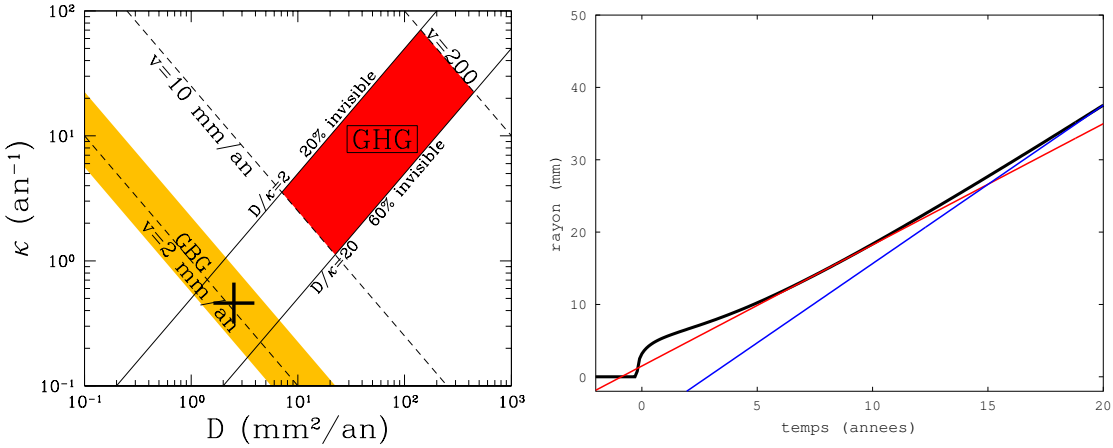


FIGURE 4.7 – A gauche : Représentation dans l'espace (D, κ) de la position des différents types de gliomes. Les gliomes de bas grade sont situés dans la bande jaune et plus particulièrement au niveau de la croix noire d'après [JMD+05]. A droite : Schéma de l'évolution d'un gliome de bas grade d'après les paramètres de Jbabdi [JMD+05] : $D = 2{,}7$ mm^2/an et $\kappa = 0{,}44$ an^{-1}. La droite bleue matérialise la vitesse à l'infini et la droite rouge, la pente de la courbe lorsque le rayon atteint 15 mm.

la substance et en supposant que $D_{SB} = 5D_{SG}$, et que $D_{SB} = 3,7$ mm^2/an alors D_{SG}=0,7 mm^2/an pour les GBG ce qui donne un D moyen de 2,7 mm^2/an. Ce jeu de paramètre est représenté par une croix sur la figure 4.7-a. C'est la première définition expérimentale de la valeur du coefficient de diffusion des cellules dans la substance blanche.

La concentration initiale est de 200 cellules/mm^3 sur un voxel qui fait 2,03×2,03×3,5 = 14 mm^3, soit un rayon de 1,5 mm. Jbabdi et al [JMD+05] supposent donc qu'il existe une phase de croissance initiale qui donne un sphéroïde de 2 800 cellules. La diffusion ne commence qu'après.

Ils postulent également que la concentration maximale possible est de 10^5 cellules/mm^3.

Comme le seuil de visibilité est fixé à 500 cellules/mm^3, il correspond à une densité de 0,5 % de la concentration maximale. Ce seuil a été estimé par comparaison entre analyse histologique et scanner.

Ces paramètres permettent d'obtenir la courbe de croissance de la figure 4.7-b : on remarque une première phase de croissance très rapide jusqu'à environ 15 mm puis une phase de croissance linéaire. En $R = 15$ mm, la vitesse est d'environ 1,6 mm/an alors que la vitesse théorique est de 2,2 mm/an soit 24% plus petite qu'attendue.

4.4 Les limites du modèle diffusion-prolifération

4.4.1 Les limites intrinsèques

Le modèle diffusion-prolifération permet de retrouver les données cliniques observées par l'imagerie (vitesse de croissance constante). C'est une simplification d'un phénomène réel complexe. Pour arriver à des équations aussi simples, de nombreuses approximations ont été faites :

- les cellules cancéreuses n'ont pas d'interaction avec les cellules saines et leur environnement. Dans la réalité, la transition anaplasique apparait lorsque les cellules cancéreuses ont forcé

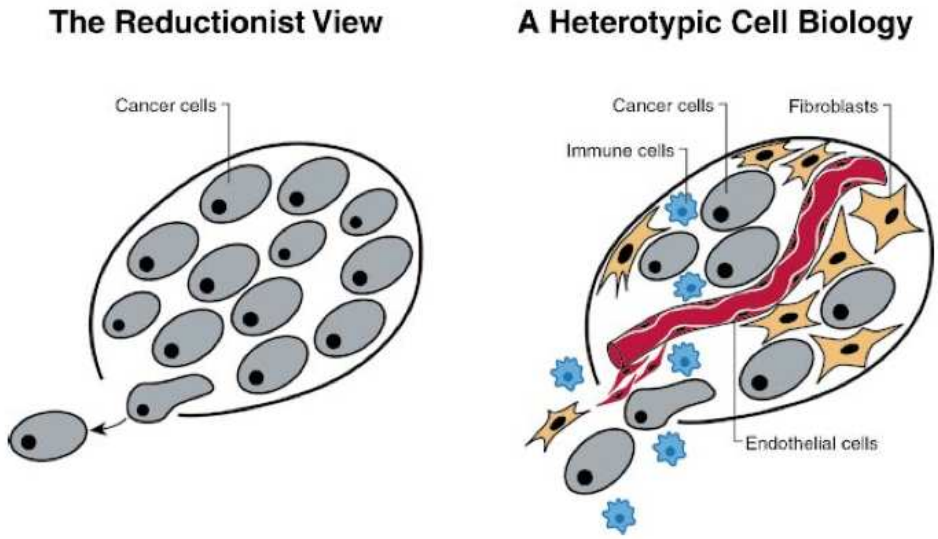


FIGURE 4.8 – Le champs de la recherche en oncologie est fortement guidé une vision réductionniste des cellules cancéreuses. Ce procédé a permis de grandes avancées mais il est maintenant nécessaire de comprendre la tumeur comme un tissu complexe, avec différentes mutations donc différents comportements en prenant également en compte les interactions avec le milieu sain [HW00]. Le modèle de diffusion-prolifération simple ne permet pas de prendre en compte cette complexité.

la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) pour apporter les nutriments et l'oxygène nécessaires à leur survie ; ce qui démontre que l'environnement a un impact fort sur le comportement cellulaire (figure 4.8).
- les cellules cancéreuses ont toutes le même comportement ; il n'y a qu'une seule population de cellules. Les généticiens s'accordent pourtant à dire que certaines mutations (IDH1, les pertes 1p et 19q notamment) jouent un rôle important [HW00].
- l'anomalie de signal à l'imagerie est causée par les cellules tumorales. Ce postulat n'a pas été confirmé par l'expérience et il semble bizarre que les cellules tumorales provoquent l'apparition d'un signal alors que ce n'est pas le cas des cellules saines.
- le modèle n'explique pas le comportement des cellules. Il n'a qu'un rôle descriptif.
- il faut faire un choix entre simplification et symétrie sphérique d'une part et réalité complexe et grand nombre de paramètres libres d'autre part.

4.4.2 Les limites actuelles

Les modèles de diffusion-prolifération que nous venons de voir souffrent du problème du passage de l'imagerie à la concentration de cellules. Le passage d'une quantité de cellules à un hypersignal en séquence T2 de l'IRM n'est jamais clairement expliqué. Néanmoins, ce sont les premiers travaux à mettre en évidence les cellules tumorales invisibles à l'origine de la récidive de ce type de tumeur.

Dans les simulations du paragraphe précédent, Jbabdi et al [JMD+05] utilisent un seuil de détection arbitraire de 500 cellules/mm^3 pour l'IRM tout en indiquant que, si ce seuil joue un rôle sur la durée de la phase silencieuse, il ne modifie pas la cinétique de la tumeur. Swanson et al [SBM+03]utilisent un seuil de 40 000 cellules/cm^2 pour le scanner.

Les modèles sont toujours un compromis entre prise en compte de la complexité du phénomène

observé et évaluation des paramètres. Par exemple, l'utilisation du tenseur de diffusion des cellules semble justifié par la stucture du système nerveux mais il reste très difficile à quantifier malgré l'amélioration des techniques telles que l'imagerie de diffusion.

Chapitre 5

Remonter le temps d'un gliome de bas grade

5.1 Nos objectifs

L'objectif à long terme de l'étude théorique des gliomes de bas grade est de mieux comprendre leur développement pour mieux anticiper la transformation maligne et tenter de dégager quelques caractéristiques actuellement inconnues tel que l'âge du patient au moment de l'apparition du gliome. Si la tumeur naît toujours au même âge, peut être sera-t-il plus facile de trouver les causes. Si la tumeur devient visible à un âge donné, peut être que les médecins pourront envisager un dépistage chez une population à risque.

La vitesse des gliomes de bas grade semblant linéaire à l'imagerie à l'échelle de plusieurs années (jusqu'à la transformation en gliome de haut grade), peut-on considérer que la croissance du gliome est linéaire depuis son apparition ? Est-ce que la date de naissance radiologique coïncide avec la date de naissance biologique ? Autrement dit, combien de temps s'écoule entre la première mutation et l'apparition d'une anomalie de signal ? A quoi ressemble le profil de densité de cellules ? Jusqu'où les cellules sont-elles infiltrées ? Quel est le bénéfice-risque associé à une exérèse large ?

Le modèle de diffusion-prolifération est un premier pas vers des réponses à ces questions. Ce modèle, bien que limité, présente l'avantage d'expliquer simplement, avec seulement deux paramètres libres, la croissance du rayon de la tumeur. C'est le premier pas qui relie les données cliniques au niveau macroscopique à des expliquations physiques microscopique (à l'échelle de la cellule).

5.2 Résolution numérique

La résolution analytique de l'équation de diffusion-prolifération est possible dans le cas de l'absence du terme de saturation. Les solutions analytiques sont une première approximation de la solution réelle. En effet, dans ce cas, la prolifération ne peut avoir lieu que dans la petite couche la plus à l'extérieur de la sphère du gliome. Puisque nous étudions le comportement de la concentration tumorale à proximité de la zone du passage de seuil de visibilité à l'IRM, le comportement de l'équation sans saturation reproduit assez bien ce que l'on cherche. Néanmoins, pour cerner le comportement des cellules à tout endroit de la tumeur, le passage à la résolution numérique est nécessaire. Par la suite, nous utiliserons sans distinction « équation diffusion-prolifération-saturation » (DPS) ou « notre modèle ».

5.2.1 La méthode

La méthode des éléments finis est une technique courante pour la recherche de solutions approchées aux EDP. Elle consiste à résoudre un ensemble de relations discrètes liant les valeurs inconnues en certains points aux valeurs très proches connues. Parmi les méthodes les plus connues, on peut citer la discrétisation d'Euler qui est intuitive mais souvent instable.

Dans le cadre de notre problème, nous avons opté pour la méthode de Crank-Nicolson en raison de sa stabilité et de sa rapidité [PTVF07]. Cette méthode a été créée en 1947 par la mathématicienne Nicolson et le physicien Crank pour résoudre l'équation de la chaleur, problème très proche du notre.

Pour la résolution de notre problème, nous avons posé $x_j = j \cdot \Delta x$ et $t = t \cdot \Delta t$ donc la densité de cellule au point j et au temps t devient $\rho_j^t = u_j^t / x_j$.

Pour que la solution de l'équation différentielle ordinaire (EDO) soit unique, il est nécessaire que le nombre de conditions initiales aux limites soit égal à l'ordre de l'EDO. Dans le cas d'une équation aux dérivées partielles comme l'équation DPS, les conditions initiales ne suffisent plus à assurer l'unicité de la solution. Il faut aussi fournir des conditions aux limites. Nous avons posé que $u_0^t = 0$ (sinon il y aurait une divergence) et $u_\infty^t = 0$ (loin du centre de la tumeur, le tissu est sain). La densité étant une fonction paire, u est une fonction impaire donc $u_{-1}^t = u_1^t$. Lors de la discrétisation, le terme u^2 est remplacé par $u_{n+1}u_n$ au lieu de u_n^2 pour éviter des oscillations chaotiques [RGSW08, HA89].

Discrétisation de l'équation DP à trois dimensions en coordonnées sphériques

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D\left(\frac{\partial^2 \rho}{\partial r^2} + \frac{2}{r}\frac{\partial \rho}{\partial r}\right) + \kappa\rho(1-\rho) \tag{5.1}$$

En posant $\rho = u/r$:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \kappa u(1 - \frac{u}{r}) \tag{5.2}$$

où $u(r=0,t) = 0$ et $\frac{\partial u}{\partial r}(r=0,t) = \rho(r=0,t)$.

Cette équation n'est pas la même que l'équation de Fisher-KPP avec saturation à une dimension puisque l'on voit apparaître un terme de courbure en u^2/r au lieu du terme en u^2.

$$\frac{u^{t+1} - u^t}{\Delta t} = \kappa\left(u_n^{t+1} - \frac{u_n^{t+1}u_n^t}{r}\right) + D\Delta t\left(\frac{u_{n+1}^{t+1} - 2u_n^{t+1} + u_{n-1}^{t+1}}{(\Delta x)^2}\right)$$

$$u_n^{t+1}\left(1 - \kappa\Delta t + \frac{\kappa\Delta t}{r}u_n^t + \frac{2D\Delta t}{(\Delta x)^2}\right) - \frac{D\Delta t}{(\Delta x)^2}\left(u_{n-1}^{t+1} + u_{n+1}^{t+1}\right) = u_n^t \tag{5.3}$$

Le développement de la simulation est symétrique dans l'espace (le coefficient devant u_{n-1}^{t+1} est le même que devant u_{n+1}^{t+1}).

5.2.2 Les paramètres

Le choix du pas de temps et du pas d'espace est un compromis entre temps de calcul et précision souhaitée.

$\Delta t = 0,01$ an soit $3,65$ jours pour une durée simulée de 50 ans soit 5 000 pas de temps calculés pour chaque simulation.

$\Delta r = 0,02$ mm sur une distance totale de 100 mm soit 5 000 pas en espace calculés pour chaque pas de temps.

La taille d'une cellule est de 20 μm soit Δr.

Le seuil de détection de l'imagerie a été fixé d'après la littérature à 2 % de la densité maximale.

Concrètement, le code a été écrit en Java pour plusieurs raisons : c'est un langage libre, robuste, transportable et très performant.

Chaque simulation prend environ 1 min sur un ordinateur cadencé à 2,26 GHz.

Le traitement des résultats s'est fait sous Octave, un logiciel libre et gratuit [1].

Les conditions initiales

Dans les simulations de gliome de haut grade, la condition initiale typique est une première phase de croissance donnant naissance à une boule compacte de 10^3 à 10^4 cellules. Ces modèles partent de l'hypothèse que la croissance de la tumeur ne débute qu'au moment où la diffusion commence. Mais dans le cas où l'on s'intéresse à la durée totale de la croissance tumorale, cette phase ne peut être ignorée. De plus, les caractéristiques de la tumeur compacte initiale (taille, quantité de cellules, etc.) n'est pas connue à l'heure actuelle et les biopsies ne montrent pas de région ayant pu abriter cette phase alors qu'il devrait rester des séquelles de la destruction des tissus par la boule compacte. Pour ces raisons, il est préférable de considérer que le gliome naît d'une seule cellule.

Au moment $t = 0$, une cellule normale mute et prend les caractéristiques d'une cellule cancéreuse : elle commence alors à proliférer et migrer. La tumeur est née mais, pendant un long moment, elle reste invisible car la densité de cellules est faible et reste sous le seuil de détection. C'est la phase « silencieuse ». Pendant cette phase, il y a compétition entre le mécanisme de prolifération qui tend à rendre la tumeur visible et le processus de diffusion qui « étale » les cellules tumorales. Si le coefficient de diffusion est trop élevé par rapport au coefficient de prolifération, la tumeur peut rester invisible jusqu'à la mort du patient. On parle de naissance radiologique lorsque la tumeur devient visible à l'imagerie, c'est à dire lorsqu'il existe au moins un endroit (le centre géométrique de la tumeur d'après les simulations) où la densité de cellules devient supérieure au seuil de visibilité.

5.3 Application du modèle DPS au cas général

5.3.1 Présentation d'une croissance typique

Première phase de croissance : la tumeur est « silencieuse »

Au temps que nous appelerons naissance biologique t_b, la première cellule mute : elle commence à proliférer et migrer anormalement mais pendant une durée assez longue, la densité de cellules tumorales est trop faible pour être détectable. On parle de « phase silencieuse ». C'est une phase invisible où l'expansion de la tumeur est le résultat de la compétition entre migration et prolifération. La naissance radiologique t_r est le moment où une partie de la tumeur devient visible à l'imagerie. Elle est forcément postérieure à la date de naissance biologique (figure 5.2-a).

1. octave.sourceforge.net/

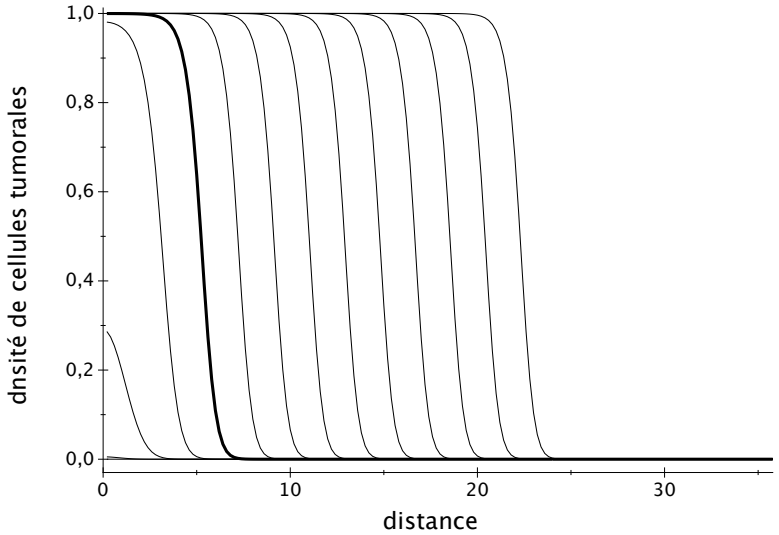


Figure 5.1: Le profil de densité de cellules à intervalles de temps réguliers. Au bout d'un temps plus ou moins long, le profil ne change plus; le front garde sa forme et avance régulièrement. La raideur du front dépend du rapport κ/D. Plus le front est raide, moins les cellules sont infiltrées dans le tissu sain.

Deuxième phase : l'évolution devient linéaire

Le profil de densité de cellules s'étale d'un pic de Dirac composé d'une seule cellule pour former une gaussienne. Cette gaussienne grandit en même temps qu'elle s'étale, grâce à la prolifération cellulaire. Le front IRM ne dépend du comportement des cellules que dans une petite zone : ce qui se passe au centre de la tumeur n'influence pas du tout l'avancée du front.

Troisième phase : la densité cellulaire atteint la saturation

Après un certain temps, la prolifération au centre s'arrête du fait de la saturation. On observe alors un profil tel que le profil en gras sur la figure 5.1. Le profil de densité cellulaire ne change plus de forme. Le front se contente d'avancer régulièrement.

5.3.2 Etude des paramètres

La figure montre que la date de naissance estimée par extrapolation sous-estime l'âge réel de la tumeur. Par la suite, nous nous intéresserons plus particulièrement à la différence entre la date de naissance biologique et la date de naissance extrapolée par l'approximation linéaire. Dans nos simulations, la différence $t_{lin} - t_b$ peut être directement lue sur la figure 5.2 comme le moment où la droite de l'extrapolation coupe l'axe horizontal. Nous appelerons cette nouvelle grandeur la *correction*.

La croissance de la tumeur dépend de plusieurs paramètres dont nous avons étudié l'impact. Par exemple, la valeur de la densité seuil a été fixée à 2% pour obtenir les courbes de gauche de la figure 5.2. Sur la même figure en bas à droite, nous avons montré que la correction n'est augmentée que d'environ 30% pour un facteur 10 entre deux valeurs du seuil, toutes choses égales par ailleurs. De la même manière, nous avons vérifié l'impact de la masse initiale de cellules tumorales. Nous avons fait l'hypothèse que le coefficient de prolifération est constant durant toute la croissance

TABLE 5.1 – Les critères d'acceptabilité d'un couple (κ, D)

critère	condition à remplir
condition initiale	1 cellule
seuil de visibilité	0,02
évolution linéaire	$R \leq 15$ mm
vitesse $2\sqrt{\kappa D}$	2±0,4 mm/an

de la tumeur. La quantité de cellules tumorales croît de 1 cellule à N_0 cellules (correspondant respectivement à une sphère d'une cellule à une sphère de rayon $\sqrt[3]{N_0}$). La correction est la somme du temps de prolifération pure (qui est égal à $\ln N_0/\kappa$) et de la valeur de $t_{lin} - t_b$ obtenue par simulation numérique avec pour condition initiale une sphère de rayon r_0 et de densité 1. Les résultats de la variation de la correction en fonction de r_0 sont montrés en gris sur le graphe en bas à droite de la figure 5.2. Ils ont été obtenus pour une vitesse de 2 mm/an et κ=2 an^{-1}. La correction prend un facteur 2 lorsque le rayon initial est multiplié par 100.

Cette étude préliminaire des paramètres N_0 et ρ_* montrent que les conditions initiales jouent un faible rôle sur la correction, et plus largement, sur la croissance tumorale.

Il apparait clairement que les paramètres qui ont le plus d'influence sont les coefficients de prolifération et de diffusion. Dans l'étude du cas général et de la comparaison aux données cliniques, nous fixerons $N_0 = 1$ et $\rho_* = 0,02$.

5.3.3 Les contraintes de la littérature

Chaque couple de paramètres (κ, D) donne lieu à une simulation de croissance. Pour choisir les couples qui semblent réalistes, il est nécessaire de poser des contraintes. Tout d'abord, le produit κD est fixé par sa relation à la vitesse, $v = 2\sqrt{\kappa D}$, or la vitesse du rayon des gliomes de bas grade est d'environ 2 mm/an pour des tumeur dont le rayon dépassait 10 mm au moment de la mesure [MJYDC03]. Il n'est pas prouvé que les tumeurs plus petites croissent aussi à cette vitesse. Or le modèle prévoit une vitesse supérieure pendant une courte période.

Nous avons sélectionné les simulations pour lesquelles la vitesse de croissance aux temps longs est égale à la vitesse théorique à 20 % près pour les tumeurs dont le rayon est supérieur ou égal à 15 mm. Nous considérerons toujours par la suite que l'on admet une incertitude de 20% sur la vitesse que nous expliquerons plus tard.

5.3.4 Les principaux résultats

Calcul du rayon à partir duquel la vitesse devient constante

La vitesse du front de visibilité à l'IRM (abusivement appelé « rayon » de la tumeur) est grande juste après avoir dépassé la date de naissance biologique puis décroît pour se rapprocher asymptotiquement de la vitesse théorique.

Cette partie s'intéresse au moment précis où la condition sur la linéarité commence à être vérifiée ; c'est-à-dire quand $v(t) = v_{\text{théorique}} \pm 20\%$.

Pour trouver une solution analytique, nous utilisons le modèle sans saturation puisque l'on peut considérer que le front de visibilité à l'imagerie est crée en avant de la tumeur, où le phénomène de saturation n'a pas d'impact et peut être négligé.

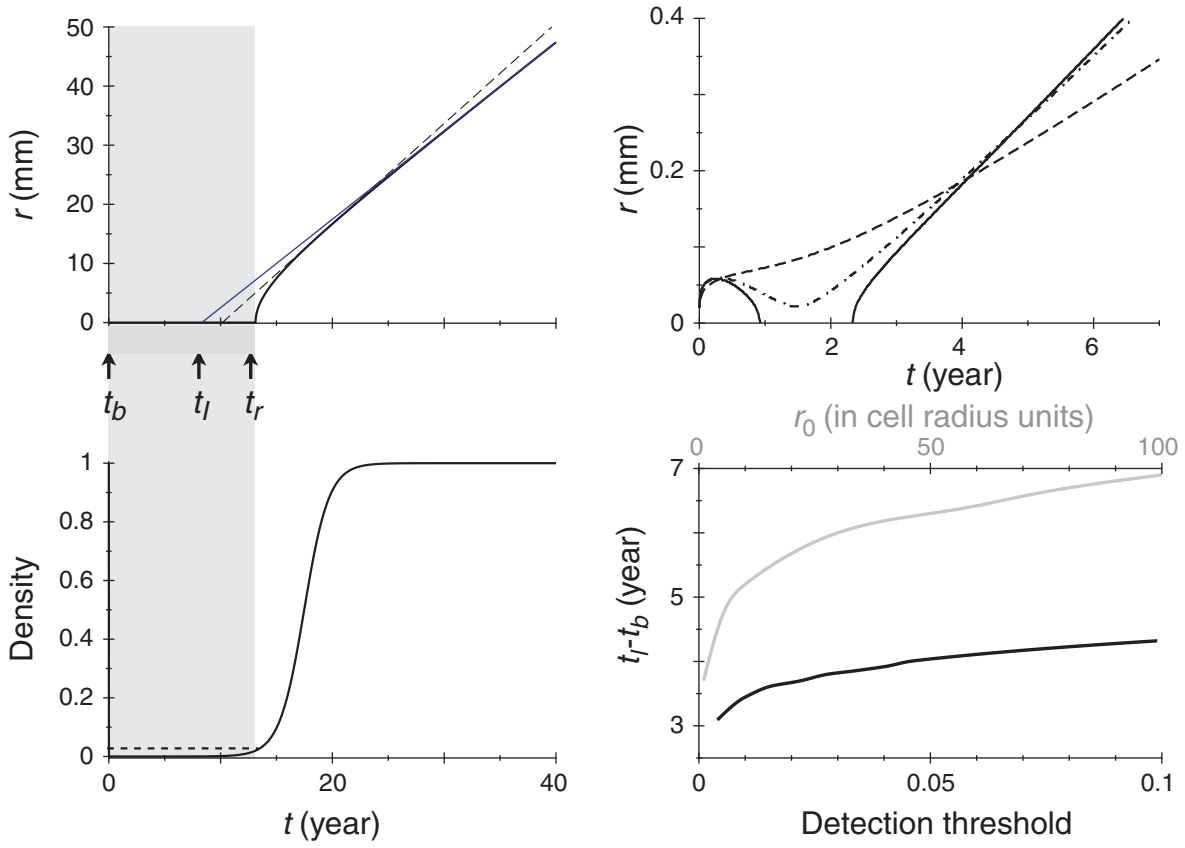


Figure 5.2: HG : Simulation de l'évolution rayon de la tumeur en fonction du temps pour les paramètres $\kappa = 1$ an^{-1} et $v = 1,5$ mm^2/an. Le trait continu représente la croissance linéaire asymptotique tandis que la droite en traits pointillé matérialise la tangente de la courbe au point r=15 mm. BG : la densité de cellules tumorales au centre (r=0) correspondant au cas en haut à gauche. Dans toute la phase silencieuse (zone grisée du schéma), la densité est inférieure au seuil de détection. HD : les différents régimes possibles en fonction de D à κ constant (κ=1 an^{-1}). La courbe en trait plein (D=0,0024 mm^2/an) présente une première courte et petite phase visible (mais sous le seuil de résolution des appareils donc invisible en pratique); tandis que les deux courbes en pointillés (D=0,021 mm^2/an et D=0,0021 mm^2/an) n'ont pas de phase silencieuse. BD : la différence entre temps biologique et temps radiologique en fonction de la densité au seuil d'une part (en noir) et en fonction de la taille de la sphère initiale d'autre part (en gris) où nous avons ajouté le temps nécessaire pour parvenir à la boule de rayon r_0 en partant d'une seule cellule et en supposant que le coefficient de prolifération est constant (ici, $\kappa = 2$ an^{-1} et v=2 mm/an). Ces figures sont extraites de [GPG+12].

Nous cherchons les paramètres κ et D qui permettent d'avoir une évolution linéaire dès R_{lin}.

Dans le chapitre d'introduction, nous avons vu que le rayon R de la tumeur peut être décrit par l'équation suivante :

$$R(\rho^*, t) = \sqrt{4D\,(t+t_0)\left[\kappa t - 3/2\ln\left(\rho^{*2/3}\frac{t+t_0}{t}\right)\right]} \tag{5.4}$$

ce qui permet de connaitre la vitesse instantanée :

$$v(\rho, t) = \frac{\partial R(\rho^*, t)}{\partial t} = \sqrt{D}\frac{\left[\kappa t - 3/2\ln\left(\rho^{*2/3}\frac{t+t_0}{t}\right)\right] + \left(\kappa - \frac{3}{2}\frac{t}{t+t_0}\right)}{\sqrt{(t+t_0)\left[\kappa t - 3/2\ln\left(\rho^{*2/3}\frac{t+t_0}{t}\right)\right]}} \tag{5.5}$$

Aux temps assez longs tels que $t \gg t_0$, $t + t_0 \approx t$

$$v(\rho, t) = 2\sqrt{\kappa D}\frac{1 - \frac{3}{4\kappa t}\left[\ln(\rho^{*2/3}\frac{t}{t_0}) + 1\right]}{\sqrt{1 - \frac{3}{2\kappa t}\ln(\rho^{*2/3}\frac{t}{t_0})}} = v_{\text{th}}\frac{1 - X/2}{\sqrt{1-X}} \tag{5.6}$$

on peut poser $X = \frac{3}{2\kappa t}\ln\left(\rho^{*2/3}\frac{t}{t_0}\right)$.

En négligeant le 1 devant le logarithme,

$$v(\rho, t) = v_{\text{th}}\frac{1 - X/2}{\sqrt{1-X}} \tag{5.7}$$

Pour obtenir $v(t_{\text{lin}})$ telle que $v(t_{\text{lin}}) = 1,2v_{\text{th}}$, on cherche les valeurs de X telles que$\frac{1-X/2}{\sqrt{1-X}} = 1,2$. On résout pour obtenir $X = 0,71$.

Cette variable X n'a aucune signification physique, ce n'est qu'un intermédiaire de calcul.

La valeur du rayon pour lequel la vitesse doit être constante est fixée :

$$R_{lin}(\rho^*, t_{lin}) = \sqrt{4Dt_{lin}\left[\kappa t_{lin} - 3/2\ln(\rho^{*2/3}t_{lin})\right]} = 2t_{\text{lin}}\sqrt{D\kappa(1-X)} \tag{5.8}$$

donc

$$t_{lin} = \frac{R_{lin}}{2\sqrt{D\kappa(1-X)}}$$

On peut donc remplacer t_{lin} dans l'expression de X.

$$\frac{3}{R_{\text{lin}}}\sqrt{\frac{D(1-X)}{\kappa}}\ln\left(\frac{2\rho^* R_{\text{lin}}}{r_0^2}\sqrt{\frac{D}{\kappa(1-X)}}\right) = 0,71 \tag{5.9}$$

Si on pose $x = R_{\text{lin}}$et $y = \sqrt{D/\kappa}$, alors l'équation (5.9) peut s'exprimer sous la forme :

$$\alpha\frac{y}{x}\ln(\beta xy) = \delta$$

où α, β et γ sont connus.

Cette relation n'est pas soluble analytiquement.

La résolution graphique de l'équation (5.9) dans le cas $R_{\text{lin}} = 15$ mm donne :

$$\frac{D}{\kappa} = 1,30\,\text{mm}^2$$

Ce résultat se retrouve dans les simulations numériques (figure 5.3-b) : il correspond à la limite entre les simulations valides et non valides pour les D>0,2 mm^2. Les simulations dont la vitesse n'est pas quasiment constante pour R_{lin}sont rejetées.

Les grandeurs observées

Chaque couple (κ, D) a donné lieu à une simulation numérique dont nous en avons tiré plusieurs grandeurs caractéristiques :

- la différence entre l'âge prédit par le modèle et l'âge obtenu par l'approximation linéaire,
- la durée de la phase silencieuse,
- le rayon à partir duquel l'évolution devient linéaire,
- la densité de cellules tumorales au centre.

Chaque résultat peut être représenté par un graphique en deux dimensions. Les couples (κ, D) qui ne respectent pas les critères vus au paragraphe précédent ne sont pas représentés ; la coupure correspond aux prévisions réalisées par calcul dans la section précédente. La droite de coupure des petites vitesses représentent les couples pour lesquels le rayon minimum n'a pas été atteint au bout de 50 ans. Ce choix est le résultat d'un compromis entre intérêt des données et temps de calcul. Nous avons supposé qu'une tumeur ne croit pas silencieusement pendant aussi longtemps puisque la plupart des patients ont une trentaine d'années.

Le critère sur la vitesse à R=15 mm permet d'arriver au diagramme de la figure 5.3-a ; les cas où la vitesse est tout juste linéaire à R=15 mm sont les cas où κ et D sont comparables. Si $D > \kappa$, le cas ne satisfait pas la condition et le couple (κ, D) est exclu. La coupure à $\kappa \sim 1$ an^{-1} est due à l'arrêt des simulations à 50 ans.

Influence des temps caractéristiques sur les variables spatiales

Notre choix des variables a été judicieux ; nous observons effectivement un effet des deux coefficients par l'intermédiaire du rapport κ/D. La première phase d'étude des paramètres a porté ses fruits.

Les deux temps caractéristiques qui apparaissent sont le temps caractéristique de prolifération et le temps caractéristique de diffusion. Il y a compétition entre ces deux phénomènes :

- Le temps caractéristique de prolifération est $\tau_\kappa = 1/\kappa$; il varie entre 0,1 et 10 ans. C'est le temps de doublement potentiel de la population.
- Le temps caractéristique de diffusion est $\tau_D = r_0^2/D$. Comme r_0=0,02 mm et D varie de 0,1 à 10 mm^2/an, τ_D est compris entre $4 \cdot 10^{-5}$ et $4 \cdot 10^{-3}$/an.

Le rapport de ces deux temps peut être tracé dans le plan (κ, D) (figure 5.3-a).

La courbe des valeurs de r_{lin} s'explique par le rapport des temps caractéristiques (figure 5.3-a) : lorsque $\tau_\kappa \sim \tau_D$(en bleu sur la figure), la diffusion est faible, le front est abrupte et la tumeur est compacte (donc l'évolution est rapidement linéaire).

Donc les grandeurs d'espace sont très sensibles à κ/D ; plus κ/D est grand, plus le front est raide et plus la croissance est linéaire pour un rayon petit (ce qui ne signifie pas forcément un temps court).

Toutes les grandeurs d'espace présentent le même type de graphe.

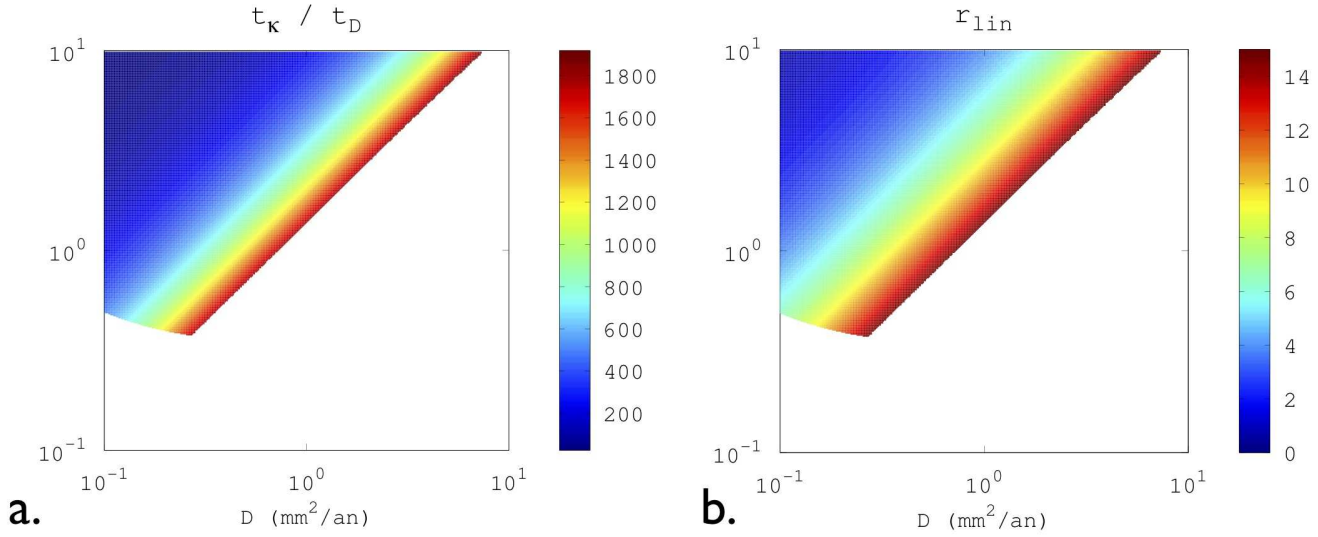


Figure 5.3: Représentation log-log dans le plan (κ, D) de deux gandeurs caractéristiques. A gauche, le rapport entre les temps caractéristiques de prolifération et de diffusion, et à droite la valeur du rayon à partir duquel la vitesse est presque constante. La coupure a été fixée à R=15 mm. On remarque que, lorsque la prolifération domine (zone bleue), la vitesse est constante très tôt dans l'évolution du gliome.

Dépendance des grandeurs vis à vis des variables : les variables temporelles

Toutes les grandeurs temporelles observées présentent le même type de graphe : une large plage de paramètres dans laquelle les grandeurs varient peu (un facteur 5) et une petite zone critique (figure 5.4-a). La dépendance principale est fonction de κ puisque les diagrammes (κ, D) montrent des bandes quasiment horizontales.

Nous appelerons zone A la grande partie du plan (κ, D) où la phase silencieuse dure moins de 10 ans (typiquement quand $\kappa > 1$ an^{-1}) et zone B le petit triangle inférieur, où les cas sont acceptés mais n'appartiennent pas à l'ensemble A.

La densité de cellules au centre L'une des caractéristiques qui distingue le gliome de bas grade du gliome de haut grade est qu'il ne présente pas encore d'angiogenèse. Or l'angiogenèse est a priori créée par les cellules tumorales qui cherchent à éviter l'hypoxie. Un temps caractéristique est donc le temps au bout duquel la densité au centre sera suffisamment élevée pour déclencher l'angiogenèse et faire changer le gliome en grade plus élevé. C'est une information importante pour le traitement thérapeutique des gliomes.

Nous supposons que le changement de grade est lié au moment où la densité au centre devient maximale.

La densité cellulaire au centre sature dans les 5 ans qui suivent la naissance radiologique pour $\kappa > 1,1$ an^{-1} et dans les 15 ans pour $\kappa > 0,6$ /an. Les valeurs en rouge sur la figure représentent les cas où la saturation n'est pas atteinte dans les 50 ans.

Le coefficient de prolifération joue donc un rôle majeur dans la durée de la phase de bas grade. Ce coefficient peut être estimé grâce au marquage MIB de lames de biopsie (voir section 6.1.2). La connaissance de ce paramètre et de la vitesse de croissance permet de remonter à l'âge réel de la tumeur et au temps qu'il lui reste avant d'entrer dans la phase de haut grade.

Malheureusement, nous ne savons pas combien de temps s'écoule entre le début de la saturation et l'apparition de l'angiogenèse. L'étude de cas cliniques semble un point clef pour répondre à cette question. Si ces connaissances sont imprécises, le diagramme représentant le temps au bout duquel la saturation commence montre que dans la zone A, cette durée est entre 2 et 10 ans. Même si cela ne valide pas le modèle, les résultats théoriques sont assez proches de la survie réelle des patients.

La durée de la phase silencieuse La durée de la phase silencieuse (t_r) est inférieure à 10 ans dans la zone A mais peut aller jusqu'à 25 ans dans la zone B.

Quelle que soit la zone du plan (κ, D), l'approximation linéaire sous-estime l'âge réel de la tumeur (la correction est toujours positive). Elle est toujours beaucoup plus proche de la date de naissance radiologique que de la date de naissance biologique. Cela signifie que l'âge estimé par le médecin est très proche de l'âge de la tumeur visible.

La correction Pour une même vitesse, les coefficients κ et D ont beaucoup d'influence sur la correction. Par exemple, pour v=2 mm/an :

- dans le cas d'une tumeur compacte (κ=10 an^{-1} et D=0,1 mm^2/an), la correction est de 0,7 an,
- dans le cas d'une tumeur diffuse (κ=1,0 an^{-1} et D=0,7 mm^2/an), la correction est de 9 ans.

Cette différence peut être importante dans le cas réel de patients. Si le médecin possède des biopsies étagées, il peut êre en mesure d'estimer le degré de compacité de la tumeur et en déduire la correction à apporter à l'approximation linéaire pour évaluer l'âge de la tumeur.

Néanmoins, les simulations numériques ont permis de montrer que l'approximation linéaire est proche des résultats théoriques dans la zone A : la correction est inférieure à 10 ans pour $\kappa > 1$ /an et inférieure à 5 ans pour $\kappa > 1,1$ /an (figure 5.5-a) . L'approximation est donc un bon moyen d'évaluer facilement et rapidement l'âge de la tumeur au moment du diagnostic pour les gliomes de $v > 1,5$ mm/an dans un premier temps, et est suffisante dans le cas d'une tumeur de croissance rapide.

Ces résultats présentent un intérêt pour les médecins qui utilisaient l'approximation linéaire sans avoir de confirmation théorique de sa validité. Ils montrent que l'approximation linéaire est justifiée dans la majorité des cas mais est à utiliser avec précaution dans le cas des tumeurs à croissance lente.

Conclusions

Nous avons vu que le coefficient de diffusion a très peu d'influence sur les grandeurs temporelles (figure 5.4). Nous pouvons donc comparer les grandeurs entre elles sur une figure pour un D fixé grâce aux graphes bidimensionnels vus plus haut. Quelle que soit la valeur de κ, les trois grandeurs se retrouvent toujours dans le même ordre : naissance radiologique suivie de la date à partir de laquelle la vitesse devient constante et enfin, le début de la saturation (figure 5.5-b).

L'étude du coefficient de diffusion a été utile pour fixer l'une des contraintes et déterminer la position des gliomes de bas grade par rapport aux glioblastomes sur le diagramme (κ, D).

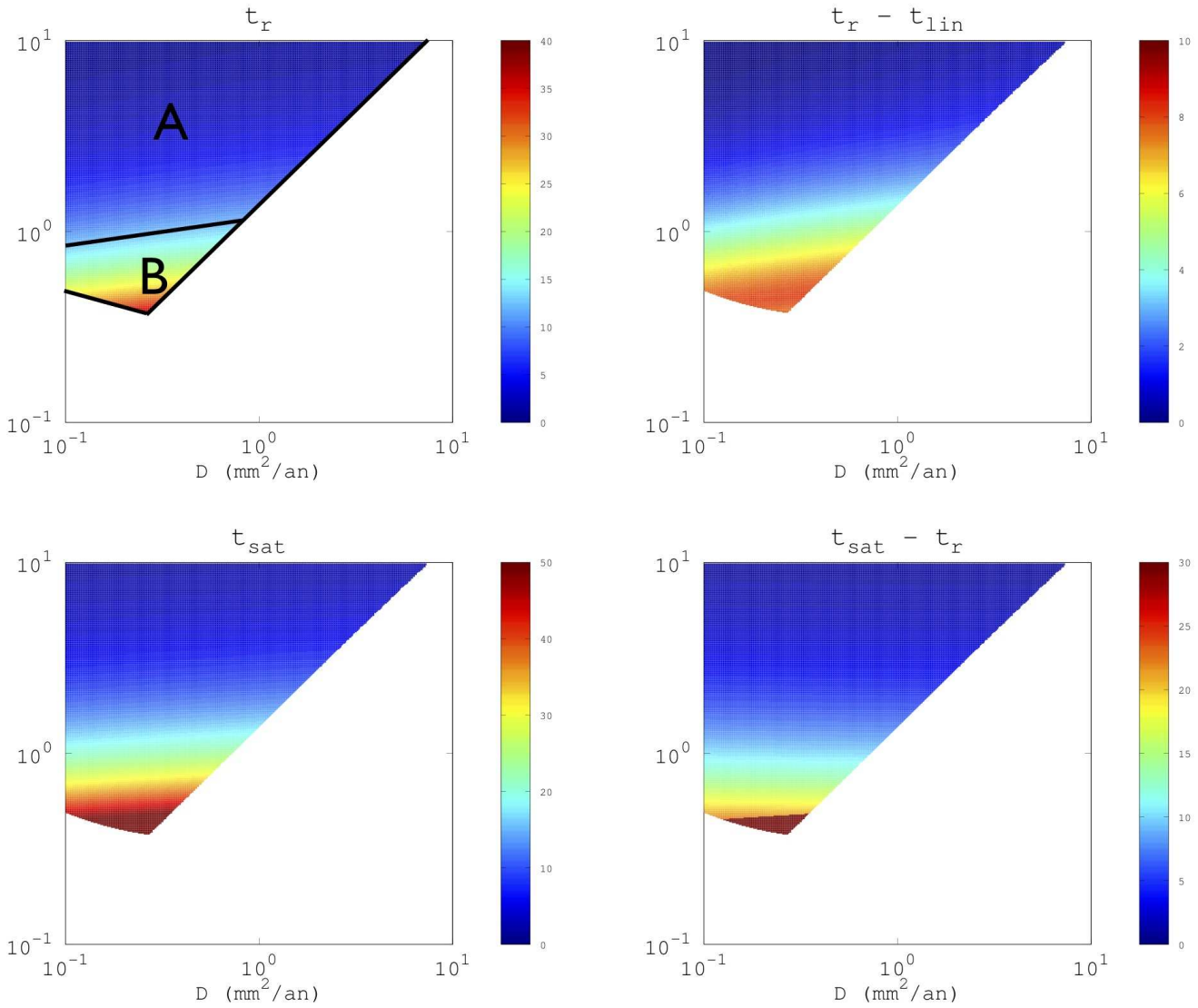


Figure 5.4: Représentation log-log dans le plan (κ, D) des plusieurs grandeurs temporelles. Tous les graphes représentent une grandeur en niveaux de couleurs dans le plan (κ,D). La zone blanche correspond aux cas qui ne respectent pas les contraintes, c'est à dire pour lesquels l'évolution n'est pas linéaire pour R=15 mm ou qui n'atteignent pas 15 mm en 50 ans.

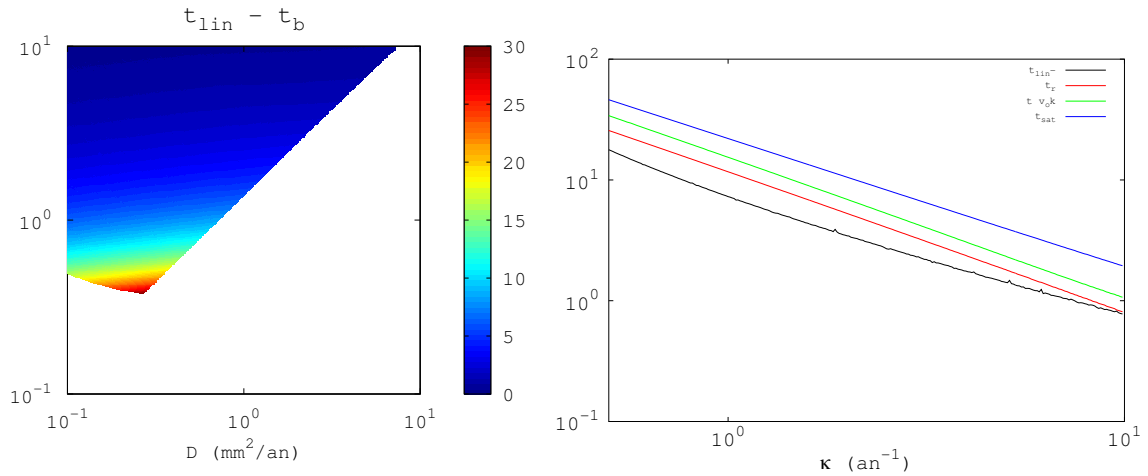


Figure 5.5: À gauche: La différence $t_{lin} - t_b$ entre la date de naissance biologique prédite par le modèle et l'approximation linéaire. La droite en pointillée représente les cas où D=0,2 mm^2/an. À droite: Représentation log-log, pour D=0,2 mm^2/an, des 4 grandeurs temporelles en fonction de κ. L'ordre des grandeurs est toujours le même pour κ<10 an^{-1} : la naissance radiologique précède le moment où la croissance devient linéaire. La saturation du centre intervient encore plus tard. La naissance prédite par l'approximation linéaire se situe toujours entre la naissance biologique et la naissance radiologique.

5.4 Application du modèle DPS à des cas cliniques

5.4.1 Sélection des patients

Nous avons appliqué notre modèle à une série de 264 patients atteints d'un gliome de bas grade suivis entre 1992 et 2009 par le Réseau d'Étude des Gliomes et qui satisfont à plusieurs critères :

- les patients sont adultes au moment du diagnostic afin d'éliminer les cas de gliomes infantiles,
- absence de prise de contraste en séquence T1 pour écarter les cas de transformation maligne,
- diagnostic histologique de gliome de grade II hémisphérique supratentoriel selon la classification de l'OMS,
- suivi IRM sans traitement permettant l'estimation de la vitesse de croissance de la tumeur (au moins 2 IRM suffisamment espacées dans le temps),
- absence de traitement autre qu'une biopsie.

5.4.2 Données cliniques

Mesure de la vitesse de croissance des gliomes

Pour chaque patient, les trois diamètres ont été mesuré par le même chirurgien grâce aux séquences T1 et T2 de l'IRM. Ces diamètres permettent de calculer le volume par l'approximation d'une ellispoïde :

$V = D_1 \times D_2 \times D_3/2$ d'où l'on déduit le rayon de la sphère équivalente $R = \sqrt[3]{V/4}$.

Cettte méthode a été comparé avec l'estimation du volume par segmentation [MPC+08]. Le rayon moyen a été calculé pour 96 IRM (soit 70 patients) par les deux méthodes. Le rayon moyen était de 22,5 mm dans le cas de la segmentation et de 24 mm pour la méthode des trois diamètres.

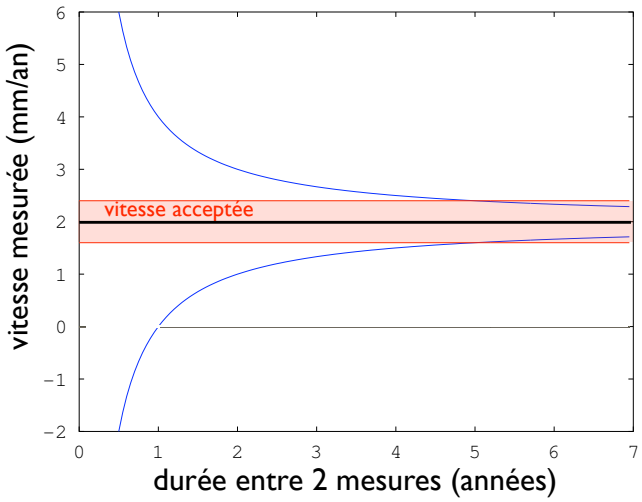


Figure 5.6: Courbe théorique présentant la vitesse de croissance du rayon calculée en fonction de la durée entre deux mesures du rayon pour une incertitude de mesure du rayon de 1 mm. La bande rouge représente les vitesses calculées dont l'erreur est tolérée, c'est-à-dire inférieure à 20% de la valeur vraie (trait noir à v=2 mm/an). Si les mesures sont trop rapprochées dans le temps, il est impossible d'avoir confiance dans la mesure car l'incertitude sur la vitesse est très élevée. Meme en tolérant une erreur de 20% sur la vitesse, il faudrait attendre 5 ans entre deux mesures du rayon; ce qui est en pratique impossible puisque cela mettrait de côté beaucoup trop de cas.

Cette différence est constante quelque soit le rayon mesuré. L'incertitude relative est donc plus élevée pour les petits rayons mais l'incertitude absolue sur la vitesse est constante. L'incertitude estimée sur la vitesse de croissance du rayon était de 0,8 mm/an (c'est-à-dire 20% de la vitesse moyenne) dans [MPC+08].

D'un point de vue plus théorique, si l'on trace la courbe de la vitesse calculée grâce à l'imagerie en fonction du temps qui sépare deux mesures du rayon, on remarque qu'il faut environ 5 ans, en supposant que l'incertitude sur une mesure est de 1 mm (ce qui est déjà très optimiste), pour que l'erreur sur la vitesse soit inférieure à 20% 5.6. Nous avons conscience de cette faiblesse et c'est pouquoi nous restons prudents sur nos résultats.

Le moyennage de la vitesse du diamètre dans les trois dimensions permet de s'affranchir des problèmes de géométrie du cerveau (présence de parois, ...).

Le fait d'avoir une vitesse constante n'a été constaté que pour des tumeurs dont la croissance du rayon était située entre 2 et 4 mm/an [MJYDC03], il est donc nécessaire d'être prudent avec les autres vitesses. Par exemple une vitesse très élevée peut signifier le changement de grade de la tumeur. Par précaution, nous nous sommes par la suite restreint aux tumeurs dont les vitesses sont proches de celles de l'étude.

Les données initiales

Sur les 269 patients sélectionnés au préalable par Pallud parmis le Réseau d'Étude des Gliomes, 162 ont plus de deux IRMs et 28 ne possèdent que deux IRM avec une durée supérieure à 1 an entre les deux examens. Parmi ces 162 cas, 151 ont une vitesse comprise entre 0,5 et 8 mm/an. La coupure à 8 mm/an permet d'éliminer les cas de transformation maligne probable - et donc de

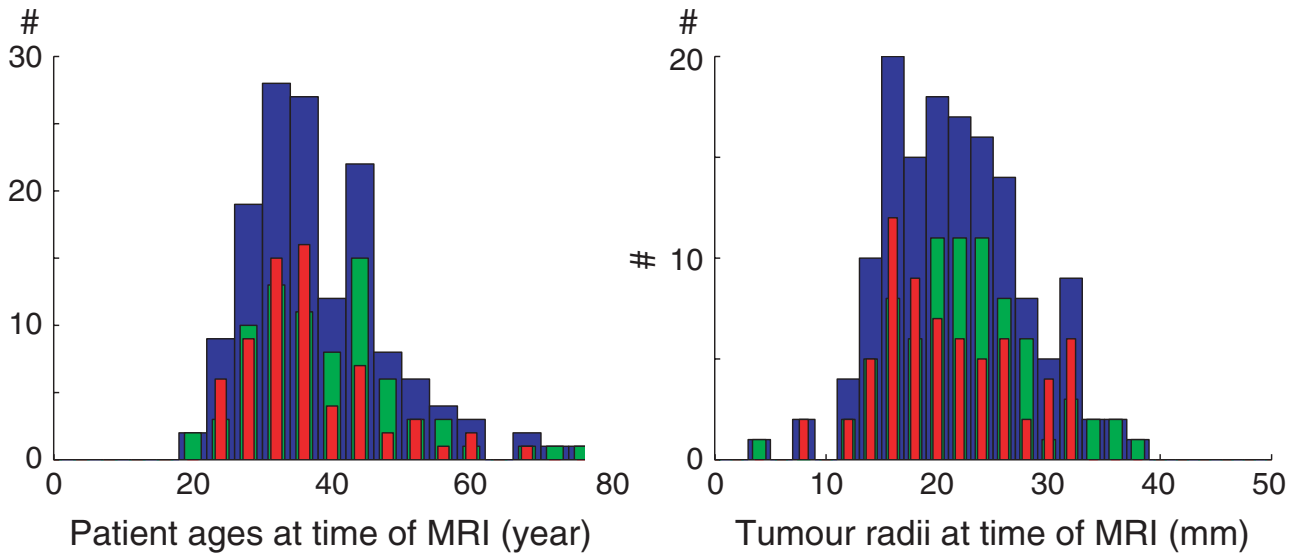


Figure 5.7: Distribution de l'âge des patients et du rayon des tumeurs au moment du diagnostic pour des vitesses comprises entre 0,5 et 4 mm/an en bleu, pour les vitesses faibles en vert (0,5-2 mm/an) et les vitesses élevées (2-4 mm/an).

changement de vitesse. Sur ces 151 patients, 144 présentent des symptômes.

La distribution des âges et des rayons des 144 patients sélectionnés au moment de la première IRM sont représentés sur la figure 5.7.

Les patients sont répartis en deux groupes selon la vitesse de croissance de la tumeur : les vitesses de rayon inférieures (en vert) et supérieures (en rouge) à 2 mm/an. Le premier groupe contient 63 patients (âge moyen : 36,1 ans ; σ=11 ans) et le second, 81 patients (âge moyen : 39,8 ans, σ=10 ans). La somme est représentée en bleu.

Puisque d'après le modèle, la vitesse de croissance est plus élevée lorsque le rayon est petit que lorsqu'il est grand, on aurait pu s'attendre à ce que les grandes vitesses correspondent aux petits rayons. Il est curieux de constater que la vitesse n'est pas corrélée à l'âge du patient au moment de la première IRM (figure 5.8), ce qui peut se traduire par plusieurs conclusions :

- tous les gliomes de bas grade ont la même cinétique mais apparaissent à des moments différents de la vie des patients,
- tous les gliomes ont des cinétiques différentes.
- l'âge au diagnostic et les symptômes dépendent de la localisation de la tumeur et pas seulement de sa cinétique.

Il est actuellement impossible de trancher entre ces hypothèses.

Pour chaque patient, l'équation diffusion-prolifération-saturation est résolue numériquement pour des coefficients de prolifération compris entre 0,1 et 10 an^{-1} comme le suggérait la première analyse générale du modèle. Puisque le coefficient de diffusion est relié à la vitesse et κ, une valeur de κ correspond une valeur unique de D, et donc une unique solution pour l'évolution du rayon de la tumeur en fonction du temps.

Les critères d'acceptabilité

Nous avons imposé plusieurs conditions nécessaires à l'acceptation d'un couple (κ,D) :

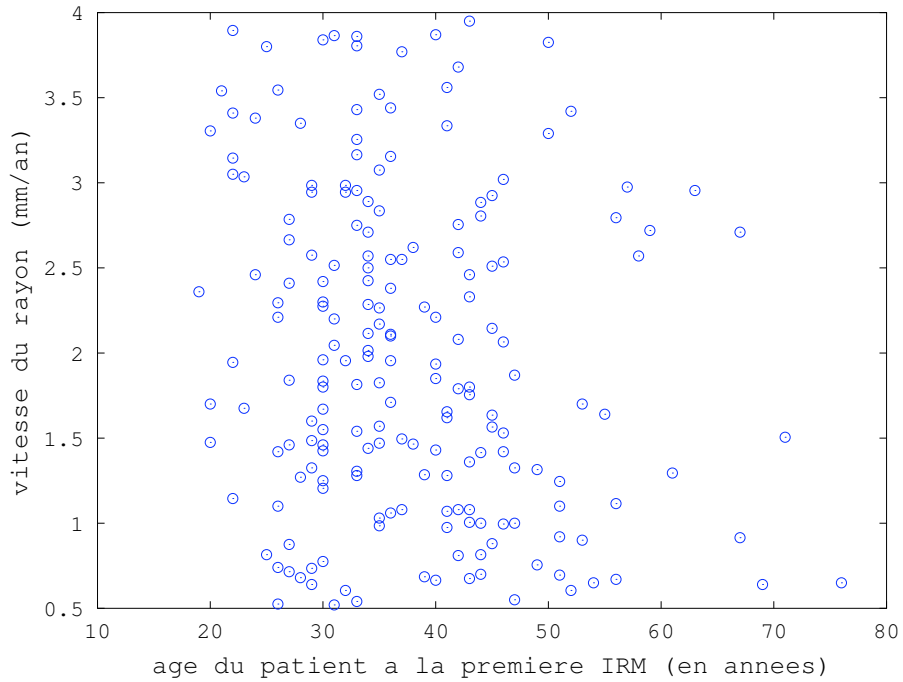


Figure 5.8: L'âge du patient au moment du diagnostic en fonction de la vitesse pour des vitesses comprises entre 0,5 et 4 mm/an.

- la date de naissance biologique de la tumeur prédite par le modèle ne peut pas précéder la date de naissance du patient,
- la vitesse de croissance du rayon doit être constante et égale à la vitesse théorique à 20 % près avant que le rayon atteigne 15 mm,
- la densité cellulaire au centre de la tumeur ne doit pas être saturée depuis plus de 5 ans au moment de la première IRM. Cela est justifié par l'idée que les gliomes de bas grade se définissent par l'absence de prise de contraste en séquence T1 de l'IRM ce qui signifie l'absence d'une angiogenèse provoquée par la tumeur [DDVT+97].

Ce choix est arbitraire et donc discutable. Ce n'est pas une condition très restrictive mais elle a l'avantage d'éliminer les cas où la prolifération est très importante, qui ressemblent plus à des tumeurs compactes que diffuses. De plus, les valeurs acceptables de κ admises atteignent presque 10 an^{-1} ce qui est déjà bien supérieur aux valeurs proposées dans la littérature [HAJS07], qui sont plus proches de 2 an^{-1}.

Les résultats

Les résultats sont donnés dans l'article de 2012 de Gerin et al. [GPG+12]. *Nous ne reprendrons ici que les résultats principaux et les conclusions intéressantes.*

Les contraintes imposées ont permis de circonscrire les valeurs de κ de chaque patient. Puisque nous avons considéré que toutes les possibilités sont équiprobables, chaque patient présente une distribution uniforme de valeurs de κ et de D.

Puisque chaque patient est caractérisé par sa vitesse, l'ensemble des valeurs de κ acceptables peut être représenté par une droite dans un diagramme (D, κ) en échelle log-log (figure 5.9-gauche).

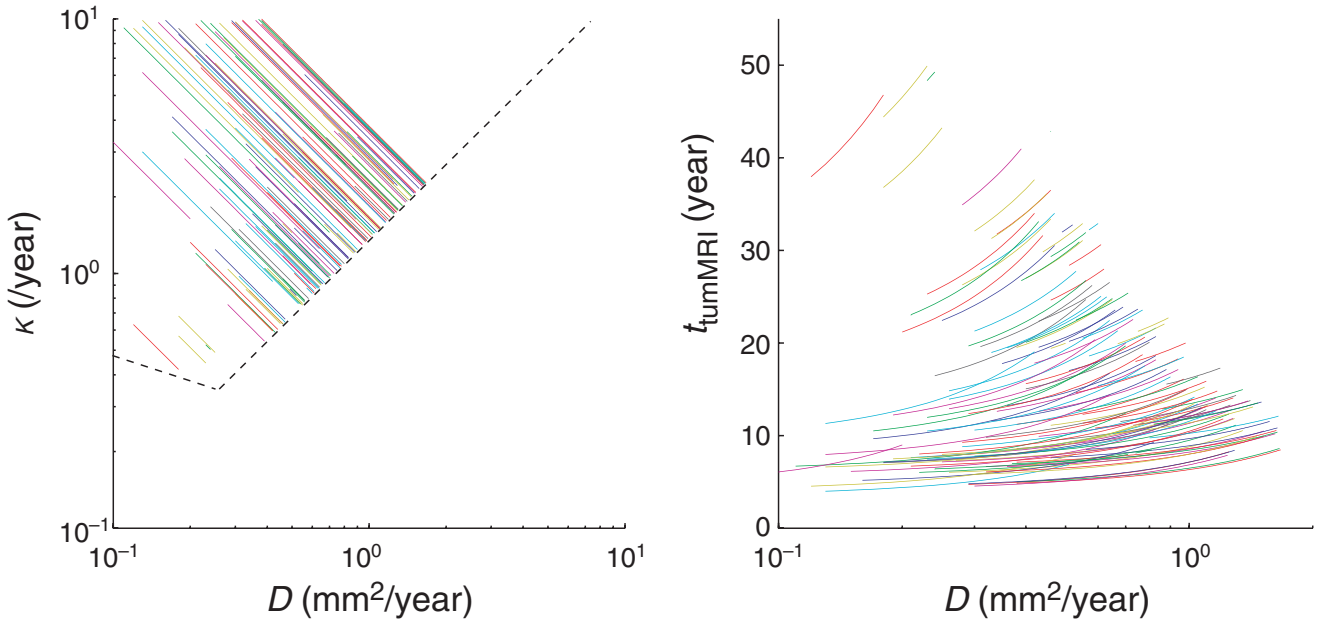


Figure 5.9: A gauche: la superposition de la frontière obtenue dans le cas général (figure 5.4) et des lignes correspondant aux valeurs de paramètres acceptables pour les patients. A droite : l'âge de la tumeur au moment de l'IRM d'après le modèle en fonction du paramètre D. Dans les deux cas, chaque couleur représente un patient.

Chaque grandeur caractéristique peut être tracée en fonction d'un paramètre D ou κ. Pour garder le même type de graphe que dans le cas général, nous les avons représenté en fonction du coefficient de diffusion. Par exemple, sur la figure 5.9, l'âge de la tumeur au moment du diagnostic est tracé en fonction de D. Les simulations ont été réalisées avec un pas suffisamment petit pour que les points puissent être reliés de façon continue.

Sur les 140 patients utilisés dans cette étude, 20 patients n'ont obtenu aucune valeur de κ acceptable à cause de leur trop faible vitesse. Ce problème pourrait s'expliquer par un changement du paramètre κ durant la croissance de la tumeur (on considère généralement qu'il existe une première phase de croissance rapide avant le début de la diffusion) ou bien par une mesure erronnée de leur vitesse de croissance.

Pour réaliser les distributions de tous les patients, nous avons normalisé chaque valeur par le nombre de valeurs acceptables par patient. Chaque patient a donc au final le même poids.

Sur la figure 5.10 qui représente la distribution de l'âge des patients au moment de la naissance biologique de la tumeur, on distingue deux pics correspondant aux deux groupes de vitesse. Le premier, pour les vitesses faibles, est situé autour de 15 ans tandis que les tumeurs plus rapides semblent apparaître vers 25 ans. D'un point de vue biologique, cela correspondrait au processus de maturation dans le cerveau chez le jeune adulte. Cependant il faut rester prudent car les écarts-types sont élevés.

De la même manière, l'âge de la tumeur au moment de l'IRM peut se calculer facilement en connaissant l'âge du patient au moment de la première IRM et l'âge de la tumeur d'après le modèle. La présence des pics n'est pas une caractéristique du modèle mais seulement le reflet de la différence des vitesses. En effet, puisque l'âge du patient et la taille de la tumeur au diagnostic sont sensiblement les mêmes dans les deux groupes, la vitesse seule peut expliquer pourquoi les

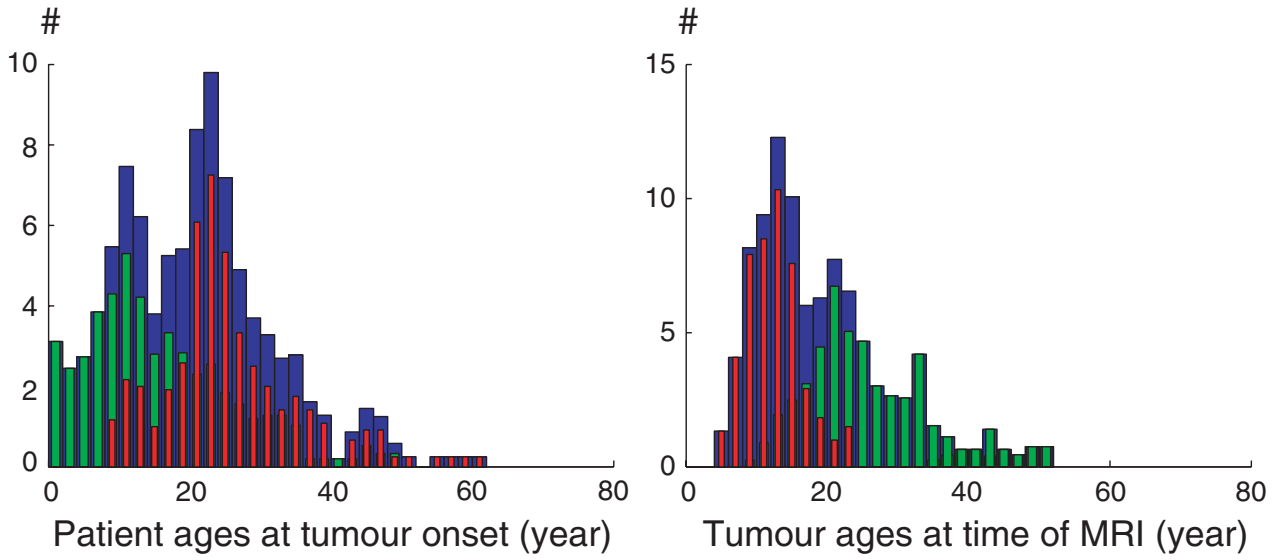


Figure 5.10: A gauche, la distribution de l'âge du patient en moment de la naissance biologique pour tous les patients en bleu, pour les vitesses faibles (0,5-2 mm/an) en vert et les vitesses élevées en rouge (2-4 mm/an). On remarque que plus la tumeur naît tôt et plus elle croît lentement. A droite, la distribution de l'âge de la tumeur au moment du diagnostic prédit par le modèle avec les mêmes jeux de couleur [GPG+12].

tumeurs les plus rapides sont les plus jeunes. Le modèle permet une meilleure compréhension de la croissance tumorale mais n'apporte pas d'information plus forte.

Les valeurs de D les plus probables sont situées autour de 0,5 mm^2/an ce qui est plus faible que les valeurs présumées par Swanson qui étaient comprises entre 1 et 7 mm^2/an (respectivement substance grise et blanche).

Pour quantifier l'impact de la vitesse sur les différentes grandeurs, les patients ont été répartis en 5 groupes selon leur vitesse. Les groupes ont été crées de manière à tous posséder au moins 30 patients.Les groupes sont]0,5-1,5],]1,5-2,25],]2,25-3],]3-4] mm/an et on a ajouté un groupe de vitesses comprises entre 4 et 10 mm/an.

La figure 5.12 montre la moyenne de l'âge des patients à la naissance de la tumeur (ronds) de l'âge de la tumeur au moment du diagnostic (étoiles), et la correction (losanges). Les tumeurs rapides apparaissent plus tardivement que les lentes mais sont détectées plus tôt. On peut imaginer que le cerveau ayant moins de temps pour s'adapter, les premiers symptômes arrivent plus vite que dans le cas des tumeurs lentes.

Les découvertes fortuites

La grande majorité des IRM ont été réalisé suite à des symptômes chez le patient. Néanmoins, il arrive que la découverte ait lieue par hasard, alors que le patient consulte pour une autre raison (traumatisme crânien, visite de contrôle, ...). C'est assez rare : sur les 151 patients utilisés dans cette étude, seuls 7 sont fortuits. Dans ces cas, le patient ne présente pas encore de symptomes (il est dit asymptomatique) et le rayon de sa tumeur est légèrement plus petit que dans les cas symptomatiques.

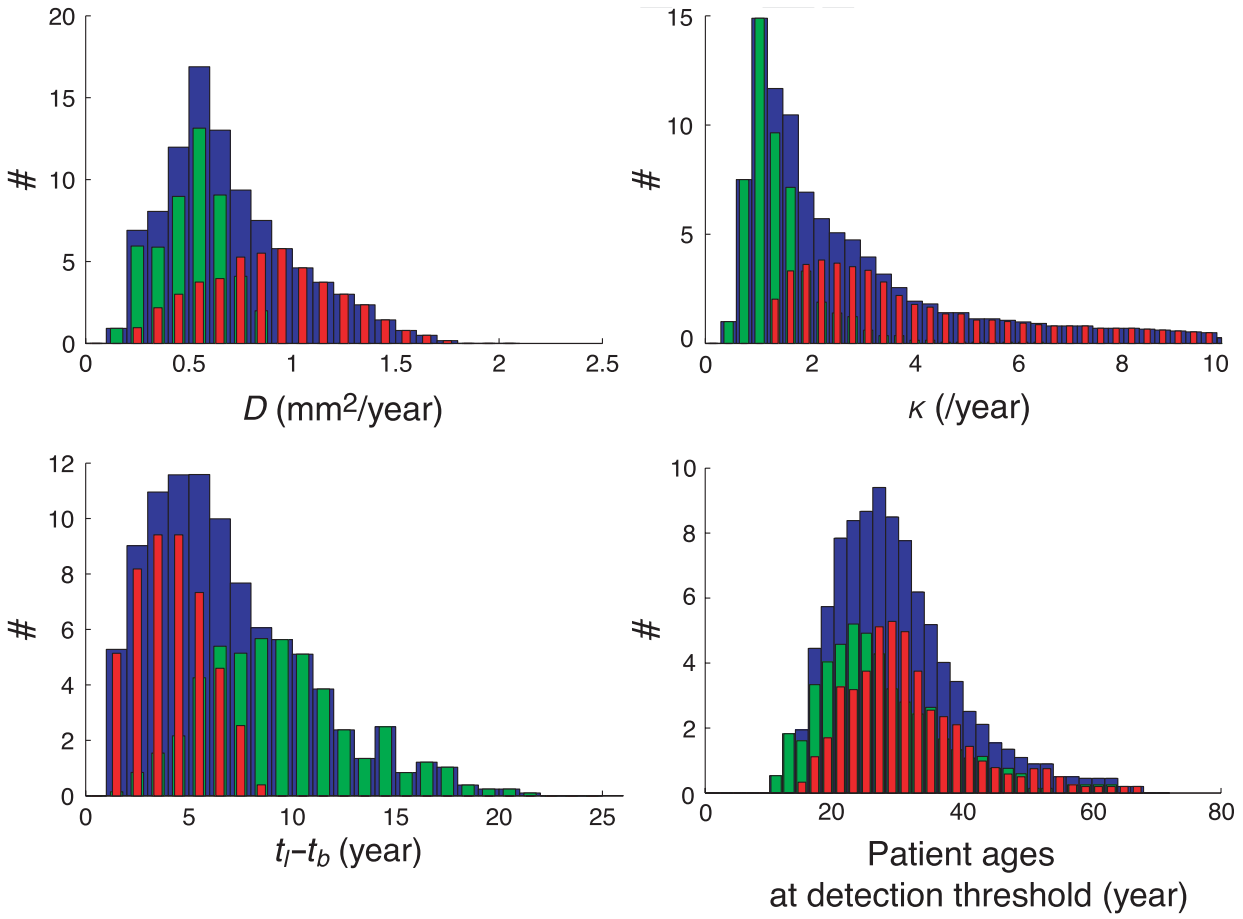


Figure 5.11: En haut, les distributions des paramètres D et κ pour les patients. En bas, la correction de l'approximation linéaire est aux alentours de 5-7 ans; elle est plus faible pour les tumeurs rapides (rouge). En bas à droite, l'âge des patients au moment de l'apparition des gliomes. En moyenne, les tumeurs précoces sont lentes (vert). Cela est en accord avec l'idée que les glioblastomes, encore plus rapides, apparaissent encore plus tard.

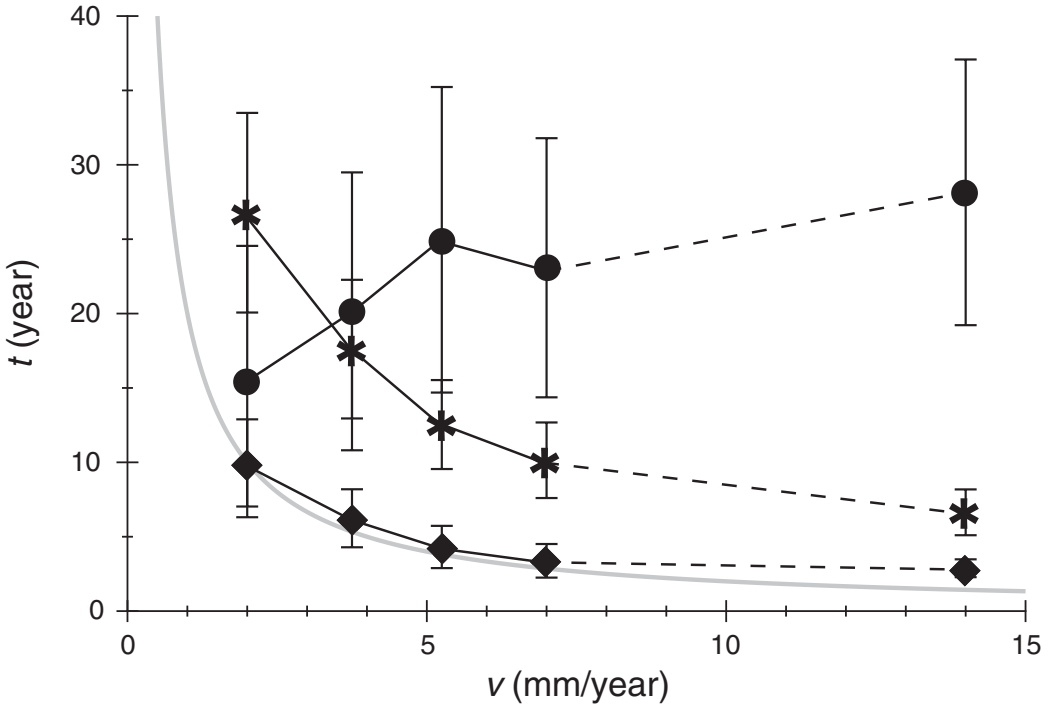


Figure 5.12: Sur cette figure, les patients ont été répartis en 5 groupes selon la vitesse de croissance de leur tumeur. Chaque courbe représente une grandeur différente: les étoiles pour l'âge de la tumeur au moment de l'IRM; les ronds pour l'âge du patient à la naissance de la tumeur ; les losanges pour la correction. La courbe de la correction peut être approximée par la fonction $10/v$ [GPG+12].

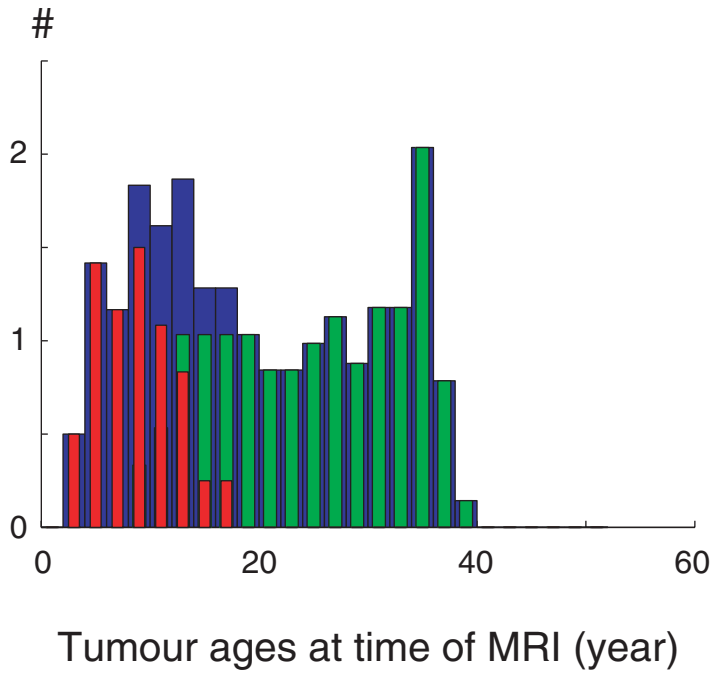


Figure 5.13: Les distributions de l'âge de la tumeur au moment du diagnostic. Les vitesses supérieures à 4 mm/an sont en rouge et les vitesses inférieures en vert. L'histogramme bleu au dernier plan représente le total. Ces résultats semblent indiquer que les tumeurs les plus rapides sont détectées plus tôt que les autres, peut être parce qu'elles ne laissent pas le temps au cerveau de s'adapter.

Afin d'avoir une statistique suffisante, nous avons repris les 47 patients décrits dans [PFD+10]. Parmi eux, 22 sont éligibles aux critères que nous avons définis. Pour comparer avec le groupe des symptomatiques, nous avons répartis les fortuits en deux groupes de vitesse.

L'âge moyen de la tumeur au moment du diagnostic est inférieur de 3 ans dans le cas des fortuits pour le groupe des vitesses élevées (figure 5.13).

Mais le nombre restreint de patients (13) ne permet pas de valider ce résultat. Nous sommes plus réservés encore dans le cas des petites vitesses pour lequel nous ne disposons que de 9 patients qui donnent une distribution très étalée.

Un exemple test intéressant est le cas d'un patient qui a subi une intervention à l'âge de 17 ans à cause d'une malformation du cervelet. Il bénéficie d'un suivi régulier dont un examen complet du crâne en 1997. En 2009, un autre examen complet du crâne montre une tumeur supratentoriale de bas grade dont la vitesse est estimée à 2 mm/an. Nous avons simulé la croissance de la tumeur pour deux coefficients de prolifération (donc aussi, deux coefficients de diffusion) et nous l'avons représenté sur un axe qui correspond à l'âge du patient (figure 5.14). Ces deux valeurs sont acceptables vis à vis de nos critères (âge, linéarité, saturation). Dans le cas κ=1,5/an, la tumeur apparait quand le patient à 18 ans et devient visible à 26 ans. L'approximation linéaire sous-estime l'âge de la tumeur de 6 ans. Pour ce patient fortuit, la première IRM a lieu lorsque la tumeur est silencieuse. En conclusion, ce modèle est en accord avec l'observation clinique mais il est très difficile d'obtenir des données permettant une discrimination entre approximation linéaire et modèle diffusion-prolifération-saturation.

Les gliomes de bas grade sont des maladies très rares et le nombre restreint de dispositif à IRM

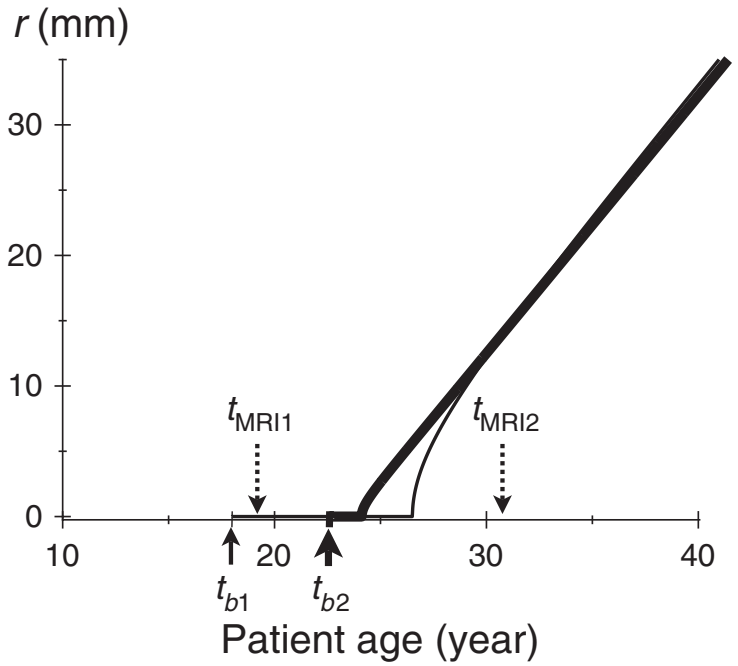


Figure 5.14: Le cas fortuit de [PFD$^+$10] pour deux valeurs de κ (κ=1,5/an pour le trait fin et κ=5,7/an pour le trait épais). Sur cette figure, $t_{\mathrm{MRI\ 1}}$ représente le moment où le patient a réalisé une IRM susceptible de révéler la tumeur si celle-ci était déjà visible mais sans rien détecter et $t_{\mathrm{MRI\ 2}}$ représente le moment où la tumeur a été détecté avec un rayon de 14 mm.

ne permet pas un suivi régulier d'une cohorte asymptomatique.

5.5 Conclusion de la partie II

L'utilisation du modèle diffusion-prolifération dans la littérature a commencé avec les gliomes de haut grade mais semble plus appropriée aux gliomes de bas grade puisque ces derniers ont une vitesse constante à long terme [MJYDC03]. Les GHG ont une une vitesse trop grande pour que les cliniciens les laissent évoluer sans traitement pendant plusieurs mois.

La linéarité de la croissance suggère une approche simple pour estimer la genèse de la tumeur : l'extrapolation vers le passé. Mais cette idée ne repose sur aucun modèle physique et ne donne aucune information supplémentaire.

Le modèle diffusion-prolifération-saturation, s'il est validé expérimentalement, est un atout pour les cliniciens : la connaissance des paramètres d'un patient permet de connaitre l'allure de la densité de cellules tumorales et l'étendue réelle de la tumeur. Les traitements pourront être adaptés de manière à prendre des marges de résection les plus justes au niveau de la balance bénéfice/risque.

Cas générique

Dans un premier temps, nous avons étudié la validité et la sensibilité du modèle diffusion-prolifération-saturation aux différents paramètres. La question sous-jacente était de comparer la date de naissance prédite par le modèle et la date de naissance calculée par extrapolation linéaire. Les résultats montrent que pour une gamme de paramètres assez large, les deux dates sont très proches. Le modèle diffusion-prolifération-saturation posséde 4 paramètres : les conditions initiales (la quantité de cellules tumorales initiale), le seuil de détection et les coefficients de diffusion et prolifération. Nous avons pu en fixer 2 paramètres dont l'impact est faible, sans référence aux patients. Par exemple, un facteur 10 dans le seuil de détection n'entraine qu'une faible variation de la correction. Nous avons supposé que la tumeur démarre d'une cellule unique. C'est une hypothèse forte mais en l'absence de données expérimentales, ce choix nous a semblé naturel.

Une fois les paramètres pertinents définis, nous avons posé des contraintes imposées par la littérature. Les données cliniques semblent montrer que le rayon croît linéairement lorsque la tumeur a au moins 15 mm de rayon, mais aucune donnée clinique ne permet de fixer la vitesse avant ce rayon minimum. Nous avons fixé une condition qui, a posteriori, se trouve être déterminante : pour qu'un jeu (κ,D) soit jugé acceptable, il est nécessaire que la vitesse du rayon lorsque ce dernier atteint 15 mm soit très proche de la vitesse asymptotique. Pour permettre cette comparaison, il est aussi nécessaire que ce rayon soit atteint au bout d'un temps tolérable (inférieur à 50 ans).

La dernière contrainte nécessaire est imposée par des raisons biologiques ; puisque les gliomes de bas grade ne présentent pas d'angiogenèse, nous avons éliminé les cas pour lesquels la densité de cellules tumorales au centre est saturée depuis 5 ans et plus. En effet, nous supposons que la saturation devrait causer soit de l'angiogenèse soit la mort des cellules au centre par hypoxie.

Comme attendu, la date de naissance biologique prédite par notre modèle dépend fortement des paramètres κ et D et puisque ce n'est pas le cas de l'extrapolation linéaire qui dépend du produit κD, la différence des deux est également étroitement liée aux paramètres.

Le choix du volume initial de la tumeur a néanmoins un impact important sur la croissance du gliome : le fait de partir d'une seule cellule implique l'existence systématique de la phase silencieuse. Or la plupart des modèles de la littérature mentionnent une phase initiale de croissance mais ne commencent l'étude du modèle qu'à partir de $N_0 = 10^4$ cellules.

Applications aux cas cliniques

Une fois le modèle diffusion-prolifération-saturation validé dans le cas général, nous l'avons appliqué à des données réelles d'environ 150 patients. La principale différence avec le cas générique est que, pour chaque patient, nous avons fixé la valeur de la vitesse de croissance du rayon et l'âge du patient lors du premier examen IRM. Nous avons rejeté les valeurs des paramètres pour lesquels l'âge de la tumeur obtenu par le modèle est plus élevé que l'âge du patient.

Le modèle ne fournit pas une unique solution pour chaque patient mais une gamme de κ acceptables. Il n'est pas possible de réduire cette gamme sans ajouter de contraintes. Nous devons supposer qu'ils sont tous équiprobables. Pour les patients dont la distribution est trop large, cette approche peut être utile. Par exemple, il pourrait être intéressant de comparer les valeurs de paramètres retenues par ce modèle avec d'autres méthodes [HAJS07] ou des expériences de croissance tumorales sur coupe de cerveau de rat. Nous avons appliqué cette analyse pour le cas particulier des patients asymptomatiques et nous avons montré que, pour les vitesses élevées, l'âge moyen de la tumeur est plus faible que pour les patients symptomatiques. Nous avons aussi testé notre modèle diffusion-prolifération-saturation sur le cas d'un patient ayant eu deux IRM complètes du cerveau et dont la plus récente montre un gliome. Le modèle prédit que avec succès que la tumeur est, au moment de l'IRM la plus ancienne, soit encore inexistante, soit en phase silencieuse (selon le paramètre κ choisi).

Contrairement au modèle, l'approximation linéaire ne prévoit qu'une seule valeur pour l'âge de la tumeur au diagnostic. Celle-ci est toujours sous-estimée d'après le modèle. La courbe de la correction en fonction de la vitesse du rayon v peut être assez bien décrite par la fonction $10/v$. L'âge de la tumeur est alors la somme de la correction et de l'âge prédit par l'approximation linéaire : $(10 + r)/v$ (où r est le rayon à la première IRM et v la vitesse).

Ces résultats confirment l'importance et l'utilité de la vitesse comme paramètre majeur de l'évolution du gliome. Afin de mieux connaitre la croissance de ce type de tumeur, il serait souhaitable de réaliser des IRM plus précises et régulières pour diminuer l'incertitude.

Constitution de deux groupes de population

Toutes les grandeurs observées présentent des distributions bimodales correspondant aux deux groupes de vitesse. Ces résultats demandent à être confirmés par d'autres études, avec davantage de patients et de meilleures mesures de la vitesse. Les deux pics semblent suggérer qu'il existe deux types de GBG. Les gliomes de vitesse élevée peuvent être facilement analysés par le modèle : tous les patients ont au moins une solution dans la gamme de κ 0,1-10/an ; et la plupart ont plusieurs solutions. La distribution de l'âge des patients à la naissance biologique de la tumeur est piquée sur 25 ans pour les grandes vitesses. On peut suppose que cela est dû à la maturité du système nerveux central. La phase silencieuse dure environ 6 ans et le gliome a en moyenne 11 ans lorsqu'il est découvert.

Dans ce groupe des vitesses faibles, les patients qui ont des solutions, ont une tumeur née vers 15 ans. A ce moment, beaucoup d'hormones entrent en jeu, ce qui peut expliquer que certains cas ne sont pas descriptibles par le modèle : ces patients ne présentent aucune solution dans la gamme de κ étudiée. Puisque ces tumeurs naissent à l'adolescence, il pourrait y avoir une modification de la croissance de la tumeur : la croissance serait plus rapide pendant la phase silencieuse (qui correspondrait à l'adolescence) et ralentirait par la suite. Comme la vitesse n'est estimée qu'à partir d'IRM réalisés chez l'adulte, le changement de comportement n'est pas visible.

Il est également possible qu'une tumeur lente laisse au système nerveux central le temps de

s'adapter, ce qui explique qu'elle est détectée plus tard.

Il serait intéressant de pouvoir vérifier si les groupes de vitesse correspondent vraiment à deux types de tumeurs. Pallud et al ont déjà montré que la vitesse est directement liée à la survie pour les vitesses supérieures et inférieures à 4 mm/an.

Le modèle a également permis de prédire un phénomène inattendu : toutes les tulmeurs deviennent détectables lorsque le patient a une trentaine d'années. Si cela est confirmé cliniquement, cette donnée sera utile dans le cadre de stratégies de détection précoce de tumeurs.

Découverte fortuite : validation du modèle

Les quelques cas de découverte fortuite d'un gliome de bas grade (chez des patients asymptomatiques) ont montré qu'en moyenne, les tumeurs étaient moins vieilles que chez les patients symptomatiques ; la différence est de 3 ans. Les symptomes cliniques apparaissent environ 4 ans après la découverte accidentelle [PFD+10].

Les perspectives

J'espère que cette étude sera reprise dans quelques années, lorsque le nombre de patients asymptomatiques sera suffisamment élevé pour être représentatif.

Un autre point à améliorer reste les techniques d'imagerie. En effet, celles-ci s'améliorent sans cesse mais restent trop qualitatives. Un même gliome observé avec deux instruments différents ou simplement avec des séquences différentes, ne présentent pas exactement les mêmes dimensions. Dès lors, le calcul des rayons et de la vitesse est compromis. J'aimerais que ce problème soit entendu des physiciens des hôpitaux pour qu'un protocole commun et universel soit mis en place.

Troisième partie

L'étude de données microscopiques

Un modèle théorique de système biologique peut avoir deux objectifs : reproduire un phénomène déjà connu pour comprendre l'influence des différents mécanismes susceptibles d'entrer en jeu (trier ceux qui sont indispensables de ceux qui sont négligeables), et prédire l'évolution du système. Le modèle de diffusion-prolifération-saturation prédit l'évolution de plusieurs grandeurs mais ne permet pas de comprendre le comportement individuel des cellules.

Dans le cadre du modèle diffusion-prolifération-saturation que nous avons développé, nous avons prédit l'évolution du profil de densité de cellules tumorales en fonction du temps et nous devons le confronter à des données cliniques.

La comparaison avec des données expérimentales est un enjeu important pour les modélisateurs.

Des travaux qualitatifs précédants montraient l'infiltration du parenchyme sain par ces cellules tumorales isolée mais ne permettent pas de vérifier les modèles mathématiques proposés.

Par le travail coordonné avec les cliniciens de l'Hôpital Sainte-Anne, nous sommes allés plus loin dans la comparaison modèle/données. Nous avons réalisé les objectifs suivants :

- établir un lien entre l"image RMN et les aspects histologiques,
- comprendre l'organisation spatiale microscopique des tissus infiltré et tumoral,
- produire des données pour vérifier le modèle.

Ce manscrit est complémentaire de l'article que nous allons publier [GPD$^+$].

Chapitre 6

État de l'Art

6.1 Aperçu du matériel utilisé en anatomo-pathologie

Pour confirmer un diagnostic ou prévoir l'étendue de la résection, le chirurgien peut faire appel à l'expertise de l'anatomo-pathologiste qui va étudier les tissus au niveau microscopique. Dans le cas d'une tumeur cérébrale, il va utiliser la biopsie [1] et va traiter les prélèvements réalisés.

6.1.1 la préparation des lames

Comme les blocs prélèvés sont mous et fragiles, il est nécessaire de les fixer et de les imprégner dans un milieu solide. La fixation a pour but la conservation des structures en protégeant les tissus de l'hydrolyse due à la libération des enzymes contenus dans certaines organelles cellulaires. Dans notre cas, le bloc est fixés dans du formol-zinc (formol 5%, zing 3g/l, acide chloridrique 8g/l). Les échantillons sont ensuite inclus individuellement dans de la paraffine. La paraffine se substitue à l'eau pour durcir le bloc de biopsie.

Une fois la paraffine durcie, les blocs de 30 μm d'épaisseur sont découpés en échantillons de quelques microns d'épaisseur pour pouvoir être observés directement à l'aide d'un microscope photonique.

Chaque coupe subit un ensemble de traitements permettant de distinguer les différents tissus avant d'être recouverte d'une résine naturelle ou synthétique permettant de maintenir en place une lamelle couvre-objet assurant leur protection. Ces coupes sont ensuite placées entre lames et lamelles.

Les coupes finales étant plus fines que le diamètre d'une cellule, nous considérerons par la suite qu'elles sont bidimensionnelles.

6.1.2 les types de coloration

Les lames obtenues sont quasiment transparentes et doivent être colorées pour faire ressortir les informations intéressantes. Ainsi l'anatomo-pathologiste possède un jeu de lames quasiment identiques (situées au même endroit de la tumeur) mais dont les informations diffèrent. Il a également la possibilité de décolorer une lame pour la recolorer. Cependant cette opération est risquée et fragilise irrémédiablement le tissu. Cela peut devenir nécessaire lorsque – comme cela a été le cas pour nous – le bloc initial est épuisé. Voici un rapide descriptif des marquages utilisés.

1. le principe de la biopsie est expliqué à la section 2.1.3

Le H&E

La grande majorité des lames que nous avons observées ont été colorées à l'hématoxyline-éosine qui colore en bleu les noyaux de toutes les cellules sans distinction et en rose les cytoplasmes. Ce marquage repose sur la différence de pH entre les deux milieux.

Le MIB-1

Pour reconnaitre les cellules en cycle, nous avons utilisé des lames colorées grâce à l'anticorps MIB-1. Ce marquage est très utilisé mais sous-estime la quantité de cellules en cycle. Ce marquage met en évidence les noyaux cellulaires en marron. Il peut être superposé à un marquage H&E.

Le IDH1

Des mutations dans les gènes des enzymes IDH1 et IDH2, isocitrates déshydrogénase sont des modifications génétiques fréquentes dans les gliomes et qui apparaissent très tôt dans les astrocytomes et les oligodendrogliomes. Il existe des marqueurs spécifiques de ces antigènes. Ce marquage a l'inconvénient de ne s'appliquer au noya mais à l'ensemble de la cellule, ce qui montre les ramifications des oligodendrocytes mais il ne permet pas un comptage des cellules dès lors qu'elles sont trop nombreuses et entremêlées. Parmi les mutations IDH, 95% sont de type IDH1 ce qui explique que l'immunomarquage IDH1 soit privilégié devant le IDH2. Le marquage IDH1 sous-estime la concentration réelle de cellules tumorales puisque toutes les cellules ne sont pas mutées et même parmi celles qui sont mutées, il est possible que le marquage soit inefficace (faux négatifs).

6.2 Étude de biopsies étagées : l'infiltration des tissus sains environnants

L'infiltration du tissu sain est un problème connu depuis le début du XXe siècle mais est véritablement l'objet d'études cliniques depuis seulement 1987 [DDMB+87]. La compréhension du signal obtenu par imagerie a tout de suite été un enjeu fort pour les maladies cérébrales puisque c'est un organe essentiel pour notre survie et notre humanité pour lequel les méthodes invasives sont à proscrire. Le scanner et l'IRM sont des méthodes de détection non invasives mais nécessitant un apprentissage. C'est donc peu suprenant que seulement dix ans après l'idée d'utiliser la RMN dans un but médical, apparaissent les premiers articles faisant le pont entre l'imagerie et l'histologie dans le but de se passer ensuite de l'histologie pour le diagnostic [AIS+84, LBM+84, PRA+86].

6.2.1 Comparaison entre histologie et imagerie : Kelly 1987

Comparaison entre histologie et imagerie I : Kelly 1987

Kelly, Daumas-Duport et al [KDDK+87] comparent des biopsies stéréotaxiques de gliomes avec des images provenant de scanners de d'IRM et observent que généralement, une tumeur gliale se présente comme très étendue à la séquence T2 de l'IRM, un peu moins étendue en séquence T1 de l'IRM et en hypodensité du scanner. Pour un gliome de haut grade, on remarque une prise de contraste au scanner et en T1 avec injection de gadolinium.

Sur les 40 cas, tous sauf un astrocytome présentent un signal en T2 plus étendu que l'hyposignal au scanner.

Sur les 36 prélèvements d'oligodendrogliomes provenant exclusivement de région hypodenses au scanner et mais dans le signal T2, 28 montrent des cellules tumorales isolées dans du parenchyme intact.

L'étude histologique de 195 échantillons de biopsie de gliomes a montré trois éléments :

- la prise contraste au scanner des gliomes de haut grade correspond le plus souvent à du tissu tumoral pur (sans parenchyme sain résiduel ; il ne reste que quelques axones),
- l'hypodensité au scanner peut avoir trois origines :
  - la présence de cellules isolées dans du tissu sain,
  - du tissu tumoral de gliome,
  - de l'œdème.
- il y a des cellules tumorales isolées au moins aussi loin que la prolongation du signal T2.

Kelly et al ont également précisent également qu'il y des cellules tumorales isolées dans du parenchyme sain au-delà de l'anomalie de signal dans trois prélèvements d'astrocytomes et qu'ils n'en ont pas vu dans les prélèvements d'oligodendrogliomes. En 1992, Watanabe [WTT92] confirme la présence de cellules tumorales infiltrées pour 5 gliomes sur les 8 étudiés mais il ne distingue pas les sous-catégories de gliomes.

Comparaison entre histologie et imagerie II : Kelly 1993 [Kel93]

Un peu plus tard, Kelly confirme et précise ces résultats en étudiant 1335 coupes de biopsies comparées au scanner. Il apparait que les prélèvements qui ne contiennent que du tissu tumoral sont associés à une prise de contraste au scanner. Un marquage de la myéline révèle l'absence de fibre myélinisées.

Les cellules infiltrées sont présentes dans du parenchyme sain et souvent fonctionnel. Kelly observe que ce parenchyme contient de l'œdème. Il remarque la présence d'îlots tumoraux séparés par de grandes zones de parenchyme infiltré. Les cellules tumorales infiltrées possèdent un cytoplasme petit voire indiscernable ; leur noyaux sont grands avec des nucléoles qui prennent presque toute la place. Le parenchyme infiltré tend à devenir hypodense au scanner. Sur les 124 échantillons de biopsie de gliome de bas grade dans des zones isodenses du scanner (donc présumé « sain »), 99 prélèvements contiennent des cellules tumorales infiltrées. Réciproquement, 25 prélèvements effectués dans une zone hypodense ne présentent pas de signes tumoraux.

Le tissu tumoral des gliomes de bas grade est la plupart du temps indistinguable du parenchyme infiltré à l'imagerie, que ce soit scanner ou IRM. Les biopsies stéréotaxiques sont le seul moyen sûr de les différencier.

6.2.2 L'importance de l'œdème : Tovi 1994 [THLE94]

Tovi et al comparent également histologie et imagerie mais se concentrent davantage sur l'œdème et cherchent à estimer la proportion d'œdème de la matière blanche normale par rapport à de la matière blanche située dans l'hypersignal T2 de l'IRM. Ils font l'hypothèse que l'œdème microscopique est dû à la perte de tissus et à la vacuolisation, ce qui correspond macroscopiquement à une lame colorée en H&E plus pâle.

Ils ont également évalué les variations dans le temps de la fixation de la formaline sur les tissus tumoraux. Ils utilisent une méthode d'immuno-histochimie pour mesurer la quantité d'œdème ;

ce qui leur permet d'observer qu'il existe une corrélation entre l'augmentation de la proportion d'œdème, la pâleur des lames colorées en H&E et le signal T2.

6.2.3 Des cellules à l'extérieur de la zone hyperdense en T2 : Pallud 2010

Partant du constat que l'hypersignal T2 n'est peut être pas représentatif de l'étendue réelle du gliome et qu'il est nécessaire de l'évaluer au plus juste pour garantir au patient le meilleur rapport bénéfice-risque, Pallud et al [PVD+10]ont étudié des prélèvements de biopsies étagées provenant de l'extérieur de l'anomalie de signal T2.

Pallud et al ont analysé 37 prélèvements de biopsie situés à l'extérieur de l'"hypersignal T2 provenant de 16 patients atteints de gliomes diffus de grade A selon la classification de Sainte-Anne (soit des grade II selon l'OMS). Ils ont montré que la plupart des tissus présentent des cellules en cycle (MIB-1) qui se distribuent indifféremment dans le cortex et dans la substance blanche. Ils ont également montré que les cellules exprimant MIB-1, expriment toutes aussi OLIG2, un marqueur des oligodendrocytes et ne co-expriment jamais la GFAP, un marqueur des astrocytes. Puisque les MIB-1 expriment toutes OLIG2 et aucune la GFAP, cela exclut l'hypothèse que ce sont des astrocytes réactifs ou de la microglie activée mais ce pourrait être des oligodendrocytes en cycle naturellement présents dans le cerveau humain, surtout chez les sujets atteints d'épilepsie [GPJ+10] comme c'est le cas pour les patients présentant un gliome de bas grade.

Les auteurs de l'article ont tranché la question en pratiquant une analyse morphologique en plus des marquages MIB-1 et OLIG2 et ont observé que certaines cellules marquées sont tumorales.

Il est possible que Kelly ne les ai pas remarqué car le marquage MIB-1 n'existait pas à l'époque et qu'il a permit à Pallud et al [PVD+10] de se focaliser uniquement sur les cellules en cycle.

Conclusion de l'État de l'Art

Ces différentes études ont montré qu'il existe des cellules tumorales isolées dans du parenchyme sain. Grâce au marquage MIB, il a été montré que cette infiltration s'étend au-delà de l'anomalie de signal. Nous savons également que le tissu compris dans le signal IRM est un mélange de tissu tumoral, d'œdème et de tissu infiltré et l'étude de Tovi invite à penser que la présence d'œdème est corrélée à l'apparition d'un hypersignal T2. Comme notre but est de faire le lien etre signal IRM et profil de cellules tumorales, nous avons entrepris de suivre ce lien, et de quantifier l'œdème. Cela nous permettra par la suite d'inclure cet élément important dans notre modèle.

6.3 L'œdème comme source de signal IRM

L'œdème est un terme mal défini qui recouvre différents phénomènes dont la conséquence visible est la présence anormale d'eau dans des tissus. Il a aussi parfois été décrit sous le nom de « spongiose » mais cette dénomination est restée uniquement pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

La compréhension de l'œdème est un enjeu important puisqu'il a été prouvé qu'un œdème étendu est un facteur de mauvais pronostic dans le cas du glioblastome [WTT92] : il accroît la pression interstielle par effet de masse, ce qui peut entrainer des dommages neurologiques irrémédiables [KDDK+87, IYS+91]. Mais les études sur les gliomes diffus de bas grade ne sont pas aussi pessimistes : il est possible que dans ce cas l'œdème soit beaucoup moins grave car son évolution

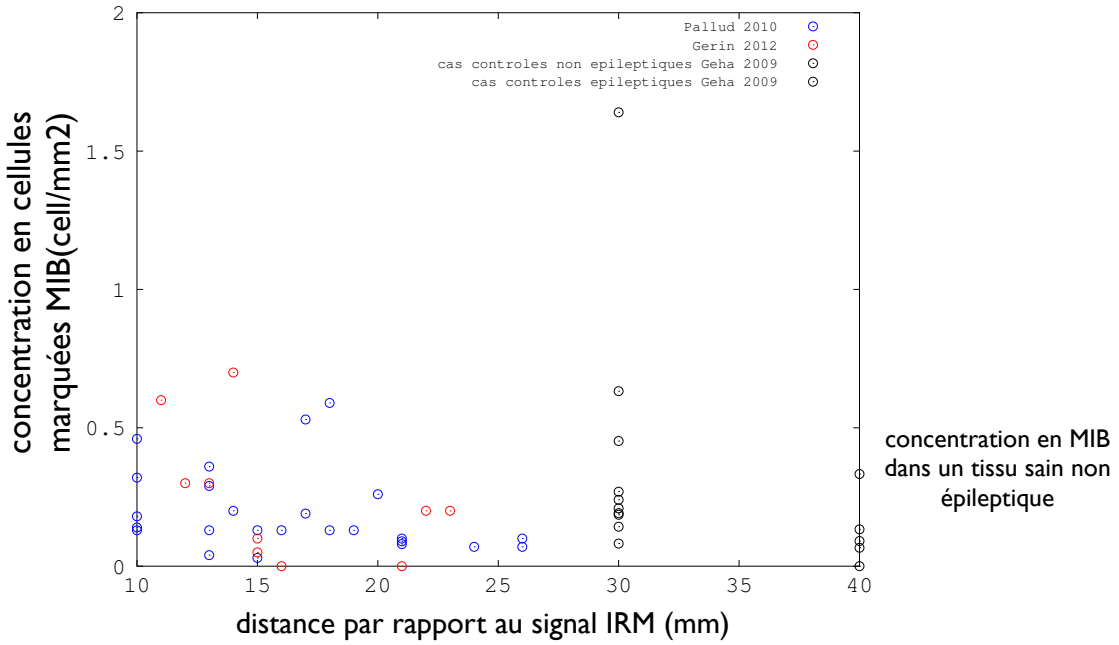


Figure 6.1: Concentration en cellules en cycle exprimant MIB-1 dans la matière blanche. Les distances sont exprimées par rapport à l'anomalie de signal. Les données en bleu sont issues de gliomes de bas grade de [PVD+10], les données en noir sont des données contrôle issues de patients épileptiques (arbitrairement placés à 30 mm du signal pour montrer qu'ils proviennent de tissus non tumoraux) et de patients sains (arbitrairement situés à 40 mm du signal pour la même raison). Les données en rouge sont issues de notre travail. Le bandeau gris dégradé montre les cellules en cycle dans un tissu sain d'après [GPJ+10]. Les points situés à l'intérieur de cette bande ne sont donc pas plus en prolifération que dans un parenchyme sain.

est suffisamment lente pour que la plasticité du cerveau lui permette de déplacer les fonctions en danger vers une autre zone moins touchée.

Dans tous les cas, nous avons cherché à caractériser cette accumulation de liquide parce qu'il nous semble que cette grande quantité d'eau n'est pas négligeable dans l'obtention d'une image par RMN.

6.3.1 La production d'œdème

L'œdème peut être de trois formes très différentes :

- *l'œdème vasogénique* est crée par la rupture de la barrière hémato-encéphalique. C'est donc un ultrafiltrat de sang (composé essentiellement de plasma) qui se propage sans contrôle dans l'ensemble de la masse cérébrale. Cet œdème diffus est dû principalement à un traumatisme crânien (15-30% des cas) ou à une hémorragie méningée (causée par une rupture d'anévrisme). Dans le cas des glioblastomes, les capillaires crées par l'angiogenèse sont plus perméables que les vaisseaux sanguins normaux [PVD+10]. Les gliomes de bas grade ne créant pas de nouveaux capillaires, le phénomène est différent.
- *l'œdème cellulaire* (ou cytotoxique) est l'accumulation d'eau dans le cytoplasme des cellules. Lors d'un traumatisme crânien, l'œdème vasogénique se transforme en œdème cytotoxique sous l'effet d'un déséquilibre osmotique. L'œdème présente un contour mal défini.
- *la spongiose interstitielle* (voire microkystique). Il est possible que la spongiose soit créée par altération du gradient osmotique entre le plasma et le fluide interstitiel. Cette altération pourrait être causée par la surexpression par les cellules tumorales d'un collagène extracellulaire ou de polysaccarides, ou par la dégradation de la matrice extracellulaire par les cellules tumorales ou la destruction des cellules saines entrainant une modification du milieu [HHS90]. Cette modification du gradient osmotique pourrait entrainer l'arrivée de liquide en provenance de l'espace intravasculaire et si le volume est assez grand, une IRM peut détecter une petite région dans la séquence T2 [Kel10].

Sur les lames de biopsie que nous avons étudiées, l'œdème se présente sous la forme de vacuoles de différentes tailles et de spongiose. Il est à l'origine de l'expansion des tissus, et donc de l'augmentation de la distance entre les fibres [ASR66].

6.3.2 Le drainage de l'œdème

Comment quantifier le drainage ? Que devient le liquide interstitiel cérébral ? L'œdème provoqué par un traumatisme crânien disparait en moins d'un an. Il existe donc bien une forme de réabsorption de ce liquide par les tissus environnants.

Le drainge de l'œdème est difficile à évaluer parce qu'il existe très peu de données exploitables. Les seules données expérimentales possibles sont :

- des études in vivo chez le rat mais l'évolution d'un gliome chez le rongeur occasionne un gros œdème vasogénique qui ne ressemble pas du tout à ce qui est observé chez l'homme.
- des études cliniques centrées sur l'imagerie ;

La production d'œdème péritumoral dans le cerveau du rat a été évaluée par scanner par Gröger et al [GHR94]. L'évacuation du liquide s'effectue par deux mécanismes complémentaires : la réabsorption par les tissus (passagade dans le sang) et le drainage par le fluide cérébrospinal. Ce deuxième moyen est plus efficace mais demande que la tumeur soit localisée très près de la surface du crâne.

Gröger propose que, dans le cas des petites tumeurs, l'œdème produit peut être absorbé par les tissus environnants. Si la tumeur continue à croître, l'équilibre est rompu et le liquide excédentaire se propage alentour. L'œdème progresse jusqu'aux venticules ou au cortex et est drainé dès qu'il atteint le liquide cérébrospinal.

Les ordres de grandeur sont autour de 5ml/jour pour les tissus et plus de 20 ml/jour pour le liquide cérébrospinal.

Explications Certaines protéines présentes sur la membrane des cellules forment des « pores » perméables aux molécules d'eau (d'où leur nom d'aquaporines). Ce sont elles qui jouent un rôle principalement dans l'œdème cellulaire et osmotique mais pas seulement. Il existe 13 types d'aquaporines répertoriées chez l'homme dont AQP1 et AQP4 qui sont principalement exprimées par les pieds des astrocytes en contact avec la barrière hémato-encéphalique. Le profil génétique de AQP4 pourrait influencer la gravité de l'œdème vasogénique [SZH+08]. Des études montrent que la régulation des aquaporines a une influence sur la formation d'œdème post-traumatique [MFM+00] et que l'inhibitation d'AQP4 a un effet bénéfique sur le contrôle de l'œdème vasogénique [TGO+08]. Mais ces résultats n'ont pas été validés pour les autres types d'œdème. Warth et al [WSC+07] ont montré que l'expression de AQP4 n'est pas corrélée avec la survie des patients.

6.3.3 L'œdème à l'imagerie

A l'aide de biopsies stéréotaxiques, Le Bas et al [WTT92, LBLDB84] ont observé une relation linéaire entre la séquence T1 et la quantité d'eau ; la pente étant reliée au grade de la tumeur. Ce qui est cohérent puisque le temps de relaxation des différents tissus est directement proportionnel à la quantité d'eau qu'ils contiennent et plus précisément la quantité d'eau « libre » [Cop69, KS75, SWM+85]. Les T1 et T2 dépendent de transformations non spécifiques des tissus. Il est généralement admis que les restriction de mouvement des molécules d'eau dues à la liaison des membranes et des molécules joue un rôle majeur dans le raccourcissement du temps de relaxation [Cop69].

La présence d'œdème ou de matière blanche modifiée provoque l'allongement des temps de relaxation, en particulier dans le cas du T2 [SWM+85, WCM+87, BZBM+84, WTT92] mais l'étendue spatiale de l'œdème n'est pas liée à la zone infiltrée ; c'est-à-dire que le changement histologique le plus important déterminant pour le temps de relaxation n'est pas la présence de cellules tumorales mais la gravité de l'œdème, la perte de myéline ou encore d'autres changements [WTT92]. Par conséquent, il est difficile de de décrire la présence de cellules tumorales sans les changements qu'elle induit au niveau du parenchyme environnant.

Tout ceci est connu depuis vingt ans mais nous sommes à ma connaissance les premiers à proposer un moyen de le quantifier, à établir un profil de densité et à comparer précisément avec l'imagerie.

6.4 L'aspect d'un tissu tumoral

Il n'existe à l'heure actuelle aucun marquage immunohistochimique permettant de colorer spécifiquement toutes les cellules tumorales. Les mutations de la protéine p53 et des enzymes IDH1 et IDH2 sont fréquentes chez une partie seulement des cellules de gliome. La reconnaissance d'une cellule tumorale requiert donc l'expertise visuelle d'un anatomopathologiste.

Un tissu tumoral se distingue par plusieurs caractéristiques morphologiques du noyau pendant l'interphase :

- inégalité de taille d'un noyau à l'autre.
- augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique : le plus souvent due à une augmentation de la taille du noyau est supérieure à celle du cytoplasme.
- hyperchromatisme : aspect dense et sombre du noyau lié à une condensation ou à une augmentation du nombre des chromosomes (aneuploïdie).
- irrégularités de forme et de contours.

Chapitre 7

Notre analyse histologique

7.1 Les données

7.1.1 La sélection des patients

Nous avons sélectionné 9 patients adultes atteints d'un gliome diffus de bas grade, bien délimités et dont les biopsies ont été réalisé entre 1992 et 2001. Cette précision est importante car des dossiers vieux de 15 ans sont souvent incomplets, les lames ont vieillies, se sont décolorées et l'imagerie n'était pas aussi précise qu'à l'heure actuelle. Mais nous devons nous contenter de ces données parce qu'il est impossible de recruter de nouveaux patients.

Ces cas sont donc uniques pour la possibilité qu'ils offrent d'observer toutes les situations possibles à un instant donné de la progression du gliome.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 39 ans (29-54 ans). Les symptomes étaient présents depuis environ 2,5 mois au moment du diagnostic et de la biopsie.

7.1.2 Les lames histologiques

Les biopsies étagées sont un très bon compromis entre un échantillon de biopsie et la tumeur entière : la biopsie est bien localisée sur l'IRM ce qui permet d'établir des profils de densité tout en limitant la quantité de données. En effet, l'exploitation d'une tumeur entière nécessiterait des

Table 7.1 – Les données relatives aux gliomes que nous avons analysés

	couleur de la courbe	âge	rayon moyen (mm)	contours	épilepsie	vitesse
BER	bleu foncé	42	30	net	oui	-
BLA	noir	54	23	flou	non	-
DUM	orange	35	20	net	oui	3.6
FRA	rouge	41	25	net	oui	-
GUI	vert foncé	47	14	flou	oui	1,1
LAC	cyan	34	26	net	oui	-
MAN	violet	39	23	net	oui	-
SAL	vert pâle	30	26	flou	oui	4.3
VAU	kaki	38	18	flou	oui	-

années de numérisation et le repérage de l'emplacement ne serait pas facile car, lors de l'extraction de la tumeur s'affaisse.

Lors d'une opération pendant laquelle le patient est partiellement conscient, le chirurgien implante un trocart dans le cerveau et aspire à intervalles réguliers, des morceaux de tissu. Il contrôle en temps réel la sanité mentale de son patient afin de s'assurer qu'il ne réduit pas ses capacités intellectuelles.

7.1.3 Le repérage de la position des biopsies

Les biopsies ont été réalisées en suivant le référentiel de Talairach qui permet de positionner précisément en 3 dimensions n'importe quel point du cerveau. Le trajet de la biopsie a ensuite été reporté par les cliniciens sur les IRM précédant l'opération. Une image IRM post-biopsie permet de contrôler la projection du trajet.

Nous avons estimé que l'erreur sur le placement des biopsies est de l'ordre de 2 mm dans les 3 directions. De plus, dans la pluplart des cas, nous ne disposons pas des IRM dans les 3 dimensions. Nous avons alors utilisé la coupe la plus proche pour reconstruire le trajet. Chaque prélèvement mesure 7 mm et l'espace entre 2 prélèvements est de 3 mm. Il y a donc 10 mm entre deux milieux de segments successifs.

7.1.4 Un exemple de compte-rendu anatamopathologique

Dans le but de comprendre toutes les facettes d'un cas de gliome, nous avons étudié l'ensemble des informations auxquelles nous avions accès dans le cadre de notre collaboration avec J. Pallud (chirurgien) et P. Varlet (anatomo-pathologiste) à l'Hôpital Sainte-Anne.

Voici un exemple de cas typique d'un patient atteint d'un oligodendrogliome fronto-temporal droit classé grade A dans la classification de Sainte-Anne et grade II de l'OMS. La figure 7.1 montre les différents prélèvements analysés. Ce patient resservira dans la section 7.3.1.

Extrait du compte-rendu de la biopsie

prélèvement 1 : cortex et substance blanche sous-corticale

présence de rares cellules tumorales isolées de type oligodendroglial.

prélèvement 2 : substance blanche

Gliose astrocytaire, discrète spongiose.

Présence de cellules tumorales isolées de type oligodendroglial.

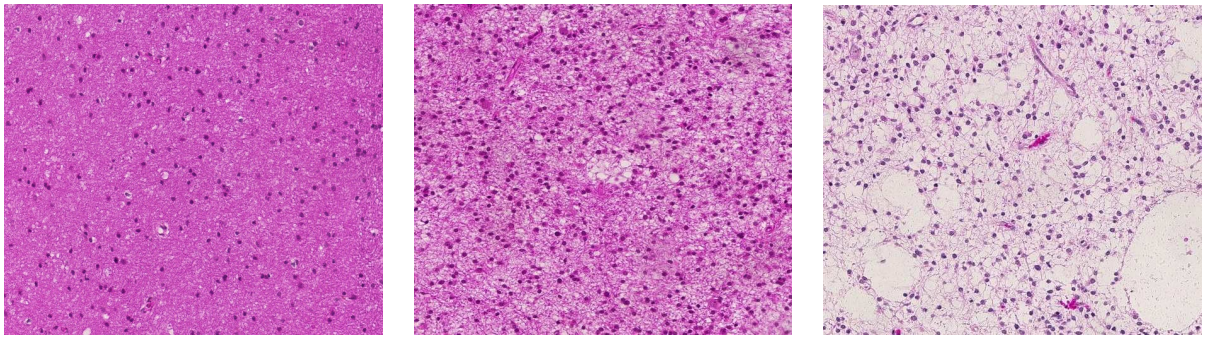
prélèvement 3 : substance blanche

Spongiose, gliose astrocytaire. Présence d'une infiltration plus nette de cellules tumorales isolées prenant parfois un type oligoastrocytaire. On note également la présence de mitose.

prélèvement 4 et 5 : noyaux gris centraux

présence de neurones et d'une infiltration assez dense de cellules oligodendrogliales se disposant parfois le long des vaisseaux ou autour des neurones.

Cet exemple montre qu'il faut une certaine habitude de la compréhension des lames et ne pas traiter tous les types de parenchyme de la même manière.



(a) P2 : parenchyme loin de l'hypersignal (sain)

(b) P4 : substance blanche au niveau de la limite de l'hypersignal T2

(c) P5 :à l'intérieur de l'hypersignal

FIGURE 7.1 – Différents prélèvements d'un même patient le long d'un trajet de biopsie. On remarque que plus on avance dans la tumeur (de gauche à droite), plus le parenchyme s'éclaircit jusqu'à former de grosses vacuoles.

7.2 La méthode de travail

7.2.1 Le travail préliminaire

La numérisation des lames

Les lames ont été numérisé à l'aide d'un scanner Hammamatsu NanoZoomer C9600-12 à l'Hôpital Saint-Louis grâce à l'équipe de pathologie de Philippe Bertheau. Les lames ont été numérisées au 400X, soit 4,4 pixels/μm. Ce travail automatisé permet une luminosité uniforme sur les lames (pas de gradient sur une lame ni de différences entre les lames). C'est aussi un gros gain de temps de travail humain.

A raison d'environ 15 lames par patient et de 13 patients, cela représente environ 200 lames soit 16h de numérisation. Les fichiers crées étant de type exploitable mais propriétaire (ndpi), Christophe Deroulers a mis en place un script permettant de les ouvrir automatiquement afin de récupérer l'image au 400X [1]. Il a ensuite fallu du temps pour apprendre à "lire" les lames.

La segmentation des IRM

Les problèmes rencontrés Chaque anomalie de signal a été segmentée à la main par le neurochirugien J. Pallud. Mais cette méthode est assez peu reproductible (2,5 mm en moyenne de différence pour une même IRM contourée par un même neurochirugien et jusqu'à 9 mm pour un patient que nous avons retiré de l'étude). Il existe de nombreux moyens de segmentation automatique mais les IRM que nous avons utilisé sont souvent de mauvaise qualité. De plus, nous ne disposions pas de toutes les informations concernant le fenêtrage des IRM, ni même de l'ensemble des IRM réalisées. Dans certains cas, nous n'avions accès qu'à un seul plan de coupe.

Notre méthode de segmentation Nous avons donc proposé une méthode de segmentation perfectible mais suffisante pour notre étude et qui pallie ces problèmes de fenêtrage. Les informations concernant les autres plans de coupe sont malheureusement perdues.

1. http ://www.imnc.in2p3.fr/pagesperso/deroulers/index.html.fr

Pour déterminer les contours de la tumeur, nous avons supposé que :

- l'anomalie de signal est provoquée par à la présence d'eau libre entre les tissus,
- tout pixel dont l'intensité est supérieure à celle du cortex contient de l'eau libre, donc soit du liquide cérébro-spinal soit de l'œdème d'origine tumorale.

Pour chaque IRM, nous avons déterminé le niveau moyen de gris du cortex en sélectionnant une région typique. Nous avons tracé le niveau de gris le long du prélèvement de la biopsie et coupé l'anomalie de signal dès qu'il passe sous le seuil du cortex. Sur la figure 7.2, on voit que cela permet de s'affranchir du problème du fenêtrage et du bruit. Cette segmentation est très proche de celle réalisée par le neurochirurgien mais elle présente l'avantage d'être reproductible.

Nos conventions La distance de chaque prélèvement est évaluée entre le milieu de ce dernier et le bord de l'anomalie le long du trajet de la biopsie.

Nous avons choisi comme convention que les distances négatives correspondent aux points situés à l'intérieur de l'hypersignal.

Nous avons également supposé que le placement de la trajectoire sur l'IRM est fiable à $\pm$ 2 mm ce qui nous a amené à tracer les niveaux de gris le long du trajet du prélèvement 2 mm au dessus et 2 mm au-dessous et à déterminer deux contours possibles. Nous montrons un exemple de courbe de niveaux de gris dans la section 7.3.1.

7.2.2 Le comptage de l'œdème

En observant les lames de biopsie, on remarque plusieurs types d'œdème : des poches d'œdème sphériques dont le diamètre est du même ordre de grandeur que les cellules et dont le contour est net et des espaces vides mal définis entre les fibres de la matière blanche. Nous avons donc analysé ces deux types différents qui sont peut être le résultat de mécanismes de dégradation de la matrice extracellulaire différents.

L'œdème en vacuoles (type spongiose)

Une première méthode de comptage de l'œdème, la plus intutive, est de comptabiliser la surface des lames occupée par des bulles d'œdème visibles au microscope. Pour cela, j'ai utilisé la composante verte de l'image numérique et j'ai sélectionné manuellement le seuil de sélection de la zone (figure 7.3).

Cette méthode, simple, rapide et indépendante de la coloration, présente des inconvénients difficiles à pallier :

- le choix du seuil en-deça duquel la coloration est suffisamment faible pour que le pixel soit considéré comme de l'œdème (qui dépend beaucoup de l'utilisateur),
- la prise en compte uniquement des bulles visibles par l'utilisateur (ce qui pose la question des bulles de petite taille).

De plus cette méthode ne prend pas en compte les bulles très petites, si petites qu'elles rendent la lame pâle sans être visibles au microsope.

Nous avons donc conçu une deuxième méthode, qui retrouve les mêmes résultats pour les lames qui ne présentent que des grosses bulles bien délimitées.

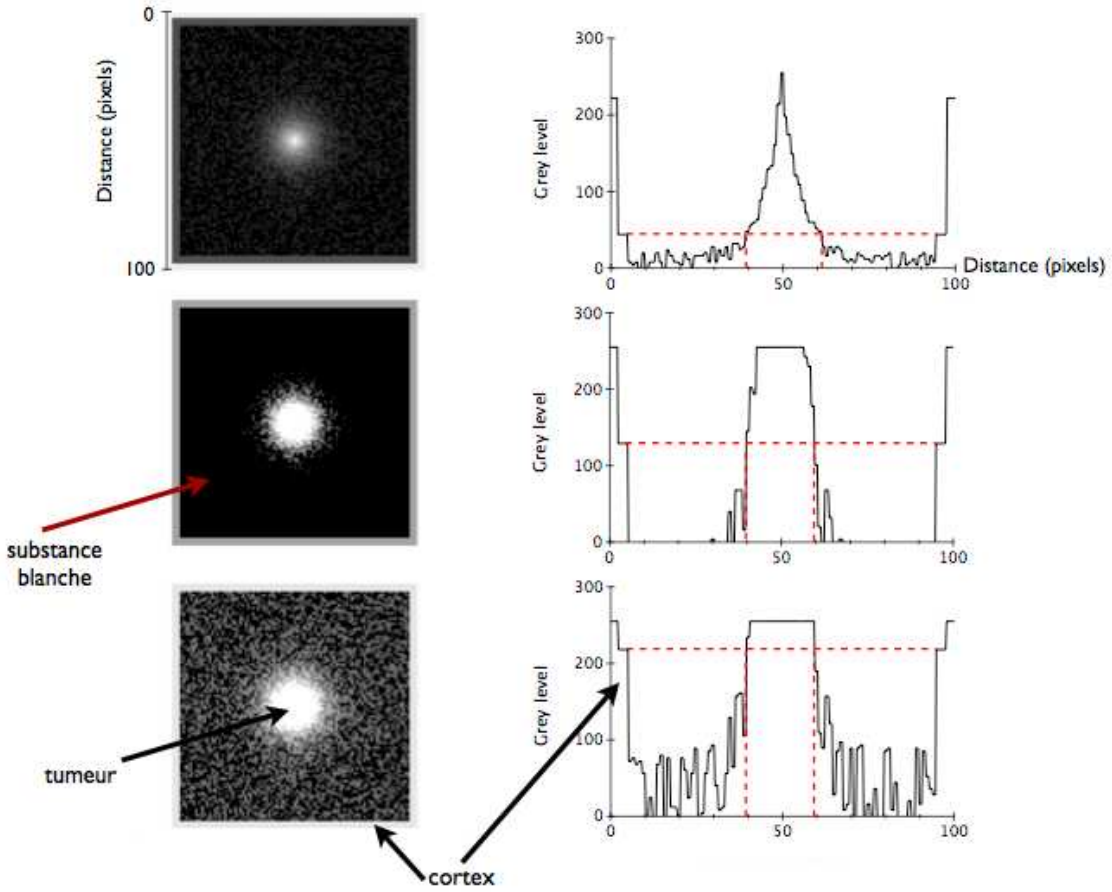
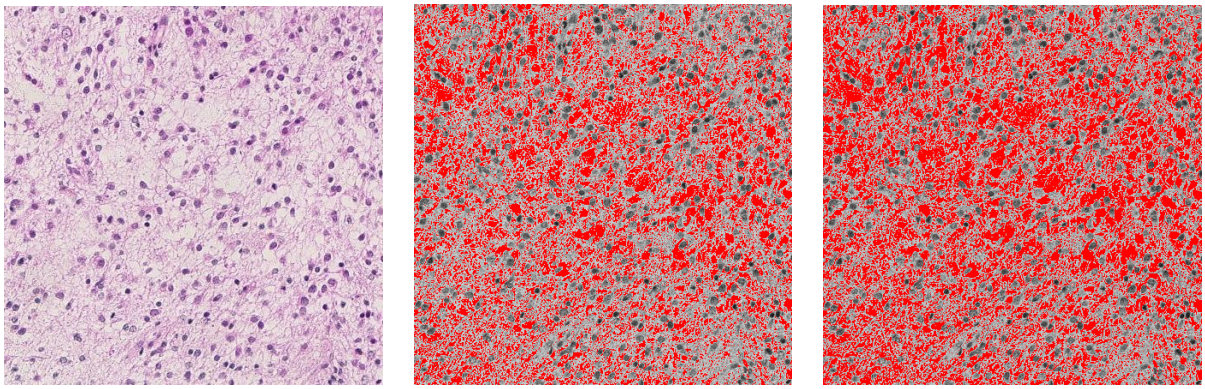


FIGURE 7.2 – Le contour de la tumeur est caractérisé par le contraste entre matière grise et blanche. Nous avons simulé une IRM : le signal de la tumeur est représenté par une gaussienne, centrée au milieu de la figure avec une amplitude A. Le signal dans la matière blanche est la somme du signal dû à la tumeur et à un bruit blanc d'amplitude $A/10$. Le diamètre de la tumeur est la largeur du signal central pour lequel le niveau de gris est supérieur à celui du cortex. En haut : la valeur de A=104 est représentée par un niveau de gris de 255 (blanc) et $A = 0$ correspond à un niveau de gris nul (noir). Au milieu : cette simulation représente la même tumeur que la figure précédente mais avec une image plus saturée : A=50 correspond à un niveau de gris de 255. En bas : la même tumeur plus contrastée. A=30 correspond à un pixel blanc tandis que A=10 correspond à un pixel noir. Dans tous les cas, le diamètre de la tumeur mesuré est le même : 20 ± 2 pixels.



(a) prélèvement de matière blanche tumorale hyperhydratée (b) 32% détecté (c) 40% détecté

FIGURE 7.3 – Méthode de détection de l'œdème sous forme de bulle : la quantification de l'œdème dépend du choix du seuil fixé par l'utilisateur.

L'hyperhydratation des tissus

Rappel sur les couleurs Un moyen de prendre en compte toutes les formes d'œdème est de caractériser la couleur du prélèvement.

Une image numérique peut être codée selon plusieurs conventions. On utilise habituellement soit la combinaison linéaire (Rouge, Vert, Bleu) soit la combinaison (Teinte, Intensité, Saturation).

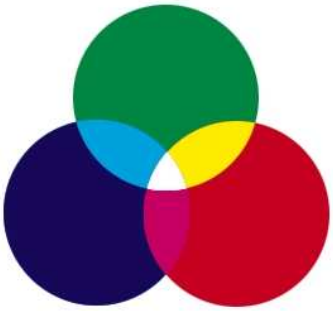
Une image numérique peut être codée sous la forme d'un triplet de nombres : (rouge, vert, bleu). Elle respecte la loi d'additivité des couleurs. Ce qui signifie que R+V+B=blanc (figure 7.4a).

L'image d'origine est la somme des trois composantes. Le codage de la couleur est fixée par trois octets, ce qui permet à une composante d'être notée de 0 à 255. Un pixel rouge est du type (r,0,0) où r est un entier positif. La valeur de r détermine l'intensité du rouge. Plus r est grand, plus le rouge est lumineux. Un pixel de type (g, g, g), où g est un entier positif est gris. La valeur de g détermine l'intensité lumineuse du gris (noir si g=0 et blanc si g=255).

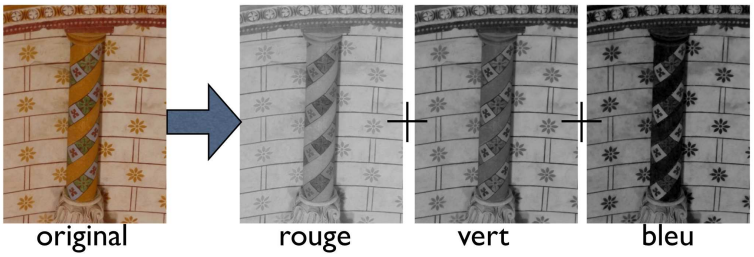
Si on prend l'exemple de la figure 7.4b, on observe que les bandes vertes de la colonne paraissent blanches sur la composante du vert alors qu'elles sont noires dans les deux autres. Les pixels qui composent les bandes sont donc principalement vert et comportent très peu de bleu et de rouge. Inversement, les étoiles sont jaunes donc plutôt composées de rouge, un peu de vert et pas de bleu. Elles sont donc peu visibles sur la composante rouge alors qu'elles se détachent très bien du fond sur la composante bleu parce que le mur derrière est pâle.

Pour caractériser la couleur d'un prélèvement entier ($>>$ 10 000 pixels^2), on étudie la distribution de la valeur des pixels d'une composante donnée. Pour une distribution gaussienne, la valeur moyenne donne l'apparence générale de l'image. Les trois histogrammes d'une image décalés vers les grandes valeurs correspondent a la même image mais plus pâle. Cela explique que les lames de biopsie dont la coloration est récente ont des valeurs moyennes d'histogramme beaucoup plus faibles que les colorations récentes. Ce problème peut être partiellement résolu en étudiant la différence entre valeurs moyenne des histogrammes de deux composantes d'une même image. Plus la différence est petite [2] (elle peut varier de 255 à 0), plus l'image est grise. Une image contenant beaucoup d'œdème (qui ne prend pas de coloration) est donc caractérisée par une différence entre les histogrammes de rouge et de vert très petite, et ce quelque soit l'intensité du marquage.

2. en considérant que la composante bleue varie comme la composante rouge



(a) La synthèse additive des couleurs



(b) Un exemple de décomposition spectrale

FIGURE 7.4 – À gauche, la restitution des couleurs par synthèse additive. Le blanc correspond à des grandes valeurs dans les trois composantes. Au contraire, le noir est l'absence des trois couleurs. À droite, un exemple de décomposition selon les composantes RVB dans le cas d'une synthèse additive. Les motifs verts sur la colonne sont les seules parties foncées de la composante rouge parce que le vert contient très peu de rouge. A l'inverse, les fleurs sur le mur se détachent très bien dans la composante bleue parce qu'elles n'en contiennent pas ; et paraissent effacées sur le rouge parce qu'elles contiennent beaucoup de rouge et que le mur aussi. Le mur étant pâle, toutes les composantes sont concernées.

Les couleurs sur les lames

Description Un tissu sain est coloré uniformément en rose par les cytoplasmes des cellules et les axones venant du cortex. La matrice extracellulaire est composée de cytoplasmes et d'axones longilignes, prenant toutes les intensités de roses selon leur épaisseur, et d'interstices microscopiques non colorés. Les noyaux des cellules ayant toutes la même couleur violet, elles représentent une zone très précise de l'histogramme des couleurs mais comme ils occupent une très faible partie de la surface, leur pic est pratiquement invisible sur l'histogramme de rouge (figure 7.5-haut). Un tissu très hyperhydraté (figure 7.5-bas) est composé de trois histogrammes qui se ressemblent beaucoup ; il existe de nombreux pixels dont les trois composantes ont les mêmes valeurs [3].

Calibration Soit un tissu contenant la densité x d'œdème, il peut être représenté par le vecteur

$$\begin{pmatrix} R_0(1-x)+R_1x \\ V_0(1-x)+V_1x \\ B_0(1-x)+B_1x \end{pmatrix}$$

où $\begin{pmatrix} R_0 \\ V_0 \\ B_0 \end{pmatrix}$ représente un tissu sain et $\begin{pmatrix} R_1 \\ V_1 \\ B_1 \end{pmatrix}$ de l'œdème pur.

Chaque morceau de tissu est normalisé par rapport à un tissu sain du même patient. On pose la différence $Q = R - V$. Si on considère deux morceaux de lame de différence Q_0 et Q_1,

$$Q_x = R_0(1-x) + R_1 \cdot x - V_0(1-x) - V_1 \cdot x = (1-x)\cdot(R_0 - V_0) + (R_1 - V_1)$$

Donc

3. envion 220 - ce qui correspond à du gris clair sur l'image en couleurs

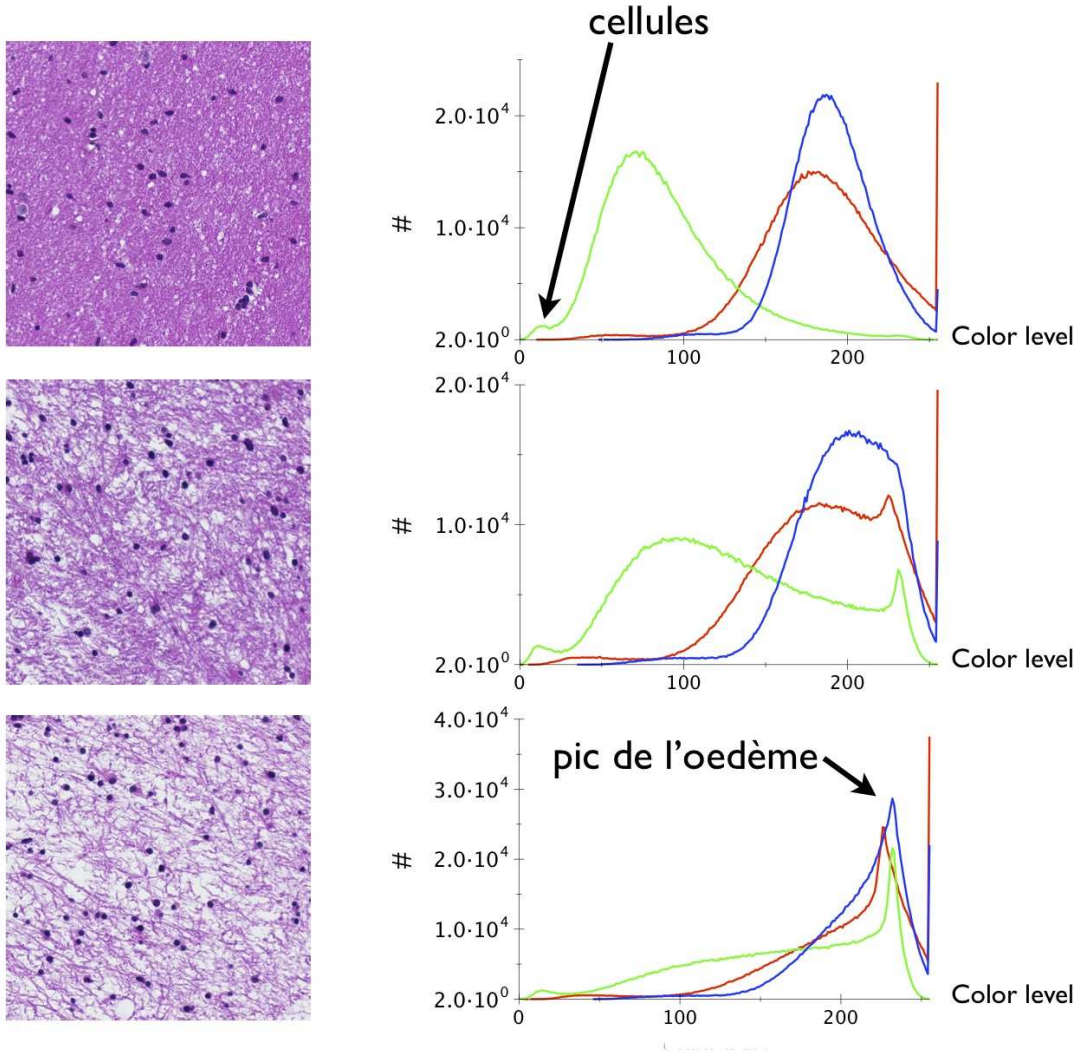


Figure 7.5: À gauche, trois exemples de prélèvements de biopsie colorés en H&E et vus au microscope. De haut en bas : du prélèvement le plus sain vers le plus tumoral. À droite, les histogrammes des composantes spectrales correspondantes. On remarque que dans le cas d'un tissu sain, le parenchyme est très rose (il prend le marquage) et la composante verte est très peu présente - ce qui est en accord avec la figure de restitution des couleurs par synthèse additive (figure 7.4a). A l'inverse, lorsque le tissu contient beaucoup de pixels pâles correspondant à la présence d'œdème, les trois composantes se retrouvent au même endroit ($\sim$ 225). La petite bosse que l'on observe dans le vert pour les trois prélèvements vers la valeur 20 est due à la coloration très foncées des cellules: elle est plus étalée donc moins visible dans le rouge ($\sim$50) et le bleu ($\sim$100). On peut remarquer que la densité de cellules est conservée sur les trois prélèvements et donc les intégrales sous les courbes vertes sont égales dans cette région.

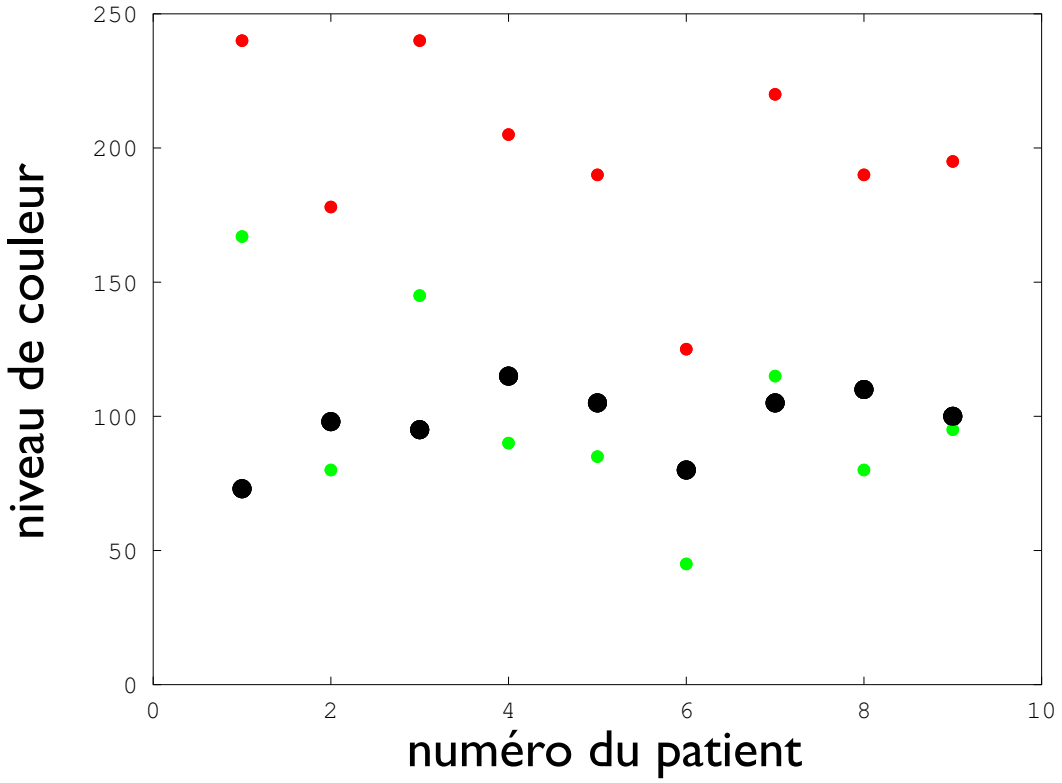


Figure 7.6: Pour chaque patient, nous avons calculé la valeur moyenne de l'histogramme dans les composantes verte (ronds verts) et rouge (ronds rouges) dans des extraits de tissus situés loin de l'anomalie de signal donc considérés comme sain. Nous en avons déduit la différence moyenne, Q (ronds noirs). Si on suppose que le tissu sain ne comporte pas d'œdème tumoral, cette méthode semble robuste puisque les variations de Q sont moins importantes que celles de R et V. On peut remarquer que le patient 6 semble avoir des lames moins colorées que les autres (moyenne du rouge et du vert plus basses); cela montre qu'il est important de prendre en compte la composante rouge comme moyen de normalisation.

$$x = 1 - \frac{Q_x - Q_1}{Q_0}.$$

On peut donc faire l'approximation que Q_x varie linéairement avec la densité d'œdème x :

$$x = 1 - 0,01 \cdot Q_x$$

Validation avec de la recoloration Nous avons rencontré un problème important du fait que les lames ont vieilli et la couleur a passé. Nous avons tenté la recoloration de toutes les lames dans les mêmes conditions afin de pouvoir les comparer mais ce traitement en a endommagé plusieurs et nous avons préféré l'arrêter. Nous avons donc plusieurs lames numérisées avant et après recoloration, et nous avons pu constaté que notre méthode permet de palier à ce problème grâce au fait que toutes les lames d'un même patient ont subi le même vieillissement.

L'exemple de la figure 7.7 montre que notre méthode est robuste et reproductible malgré le passage du temps.

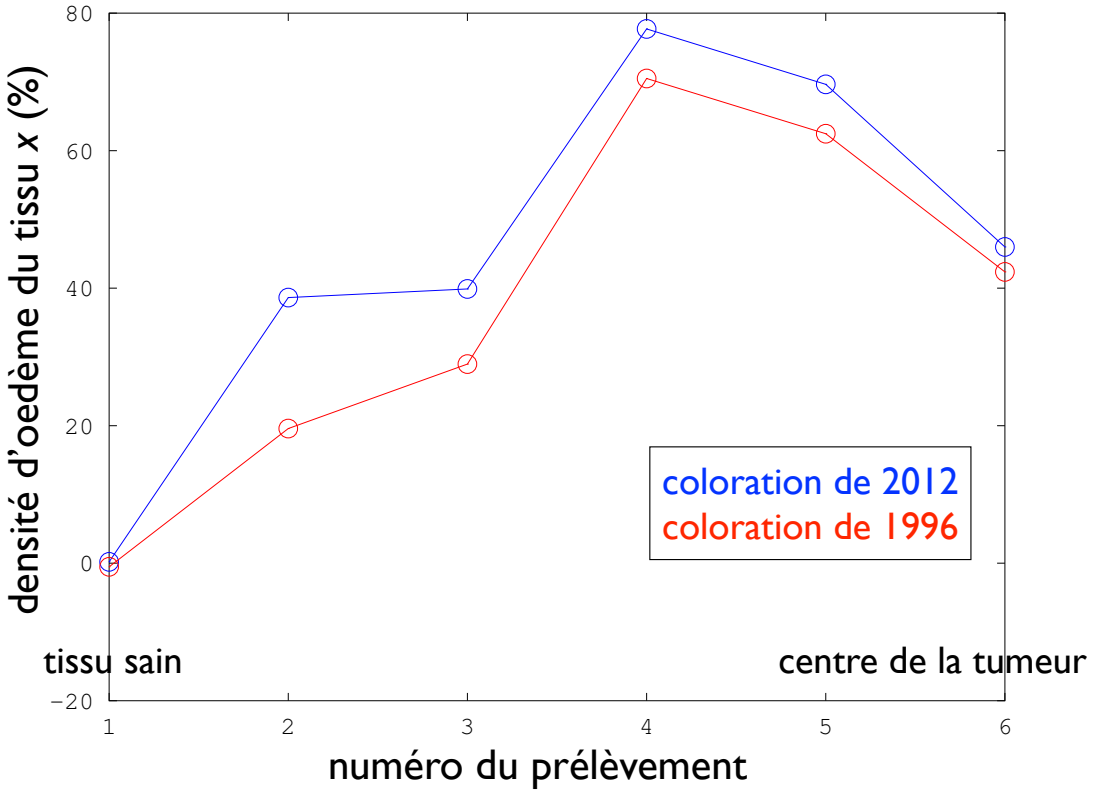
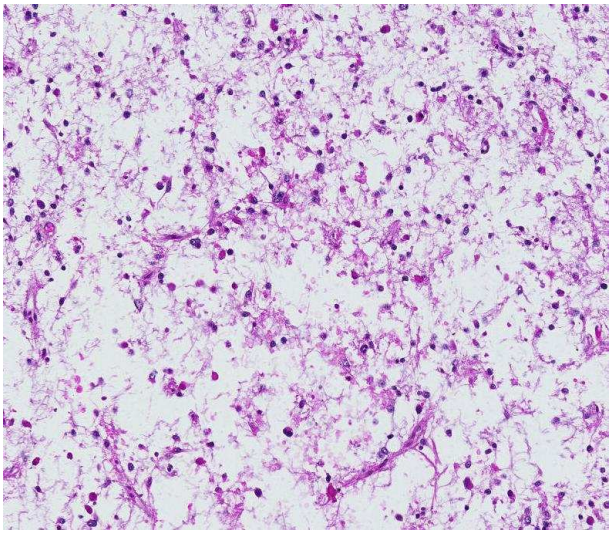
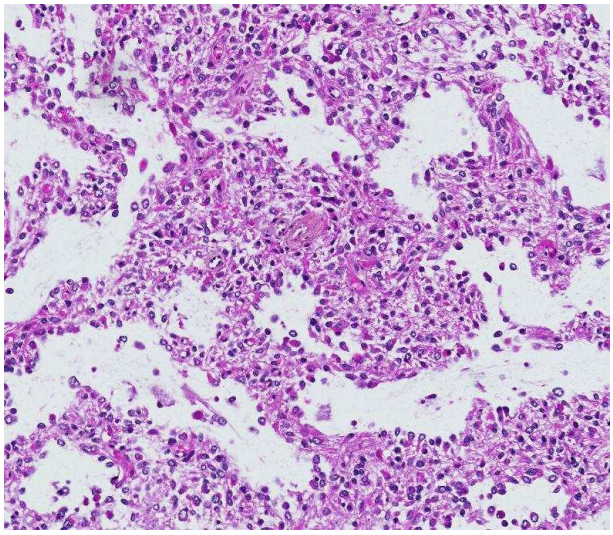


Figure 7.7: Le profil de densité de l'œdème avant et après recoloration pour les mêmes extraits de lames d'un patient. On observe une petite différence mais la méthode est robuste.



(a) par le seuillage : 42% (42-48%) et par la méthode des couleurs : 83%



(b) par le seuillage : 50% (45-53%) et par la méthode des couleurs : 67%

FIGURE 7.8 – Sur la même lame d'un patient, il est possible de retrouver les deux formes très différentes d'œdème. L'extrait de gauche montre de l'œdème crée par la destruction de la matrice extracellulaire tandis que l'extrait de droite montre un œdème qui se développe en exerçant une pression sur le parenchyme cérébral (les cellules sont confinées dans de petits espaces). La transition entre les deux motifs est brutale et s'étend sur moins d'un millimètre.

Remarques sur la quantification de l'œdème

Notre méthode est robuste puisque nous retrouvons les mêmes densités d'œdème pour des lames avant et après recoloration. Elle présente néamoins l'inconvénient de nécessiter l'accès à un prélèvement de tissu sain auquel cas l'approximation est moins précise.

Les deux méthodes de quantification de l'œdème devraient trouver les mêmes résultats si l'on considère que l'hyperhydratation est constituée soit de bulles tellement petites qu'elles sont invisibles même au 400X, soit de bulles qui ont fusionné. Ne connaissant pas la dynamique du phénomène, nous ne pouvons pas trancher entre ces explications et la possibilité que l'œdème en bulle et la spongiose ont des origines différentes.

7.2.3 Les caractéristiques des cellules

Le comptage des cellules est beaucoup plus simple et plus précis que la quantification de l'œdème : cela a déjà été fait dans de nombreuses études de la littérature et les logiciels de traitement d'images sont efficaces. Nous n'avons fait que compter les cellules et non évaluer la surface qu'elles occupent ; ceci explique que le comptage des cellules est moins sensible au problème de seuillage.

La concentration en cellules

La méthode en MIB-1 et H&E Le comptage des cellules est assez facile sur des lames marquées en MIB ou en H&E. Nous avons utilisé le logiciel ImageJ [4] pour le traitement des images : rapide, intuitif, gratuit et libre de droit. Nous avons fixé manuellement un seuil minimum sur la

4. `rsbweb.nih.gov/ij/`

composante verte des images parce que c'est la composante qui détache le mieux les cellules du tissu (figure 7.9a). Cette méthode est très efficace et l'erreur sur le comptage est faible. Le taux de reproductibilité inter et intra-observateur est de l'ordre de 95 %.

Comme certaines lames sont très hétérogènes, nous avons compté d'une part la concentration moyenne des lames et d'autre part, la concentration locale afin de rendre compte de ces disparités. Nous avons sélectionné plusieurs zones dans chaque prélèvement pour définir les barres d'incertitude.

Chaque lame a été traité individuellement à cause des morceaux inexploitables (capillaires, hématies, tissu abimé) et nous nous sommes limités à l'étude de la matière blanche car le cortex présente une structure différente.

La méthode spécifique à IDH1 Le marquage IDH1 est sensiblement différent car il est plus difficile à quantifier (figure 7.9c). J'ai utilisé deux méthodes complètements différentes qui sont arrivées au même résultat. Dans un premier temps j'ai compté les cellules sur une petite région de taille connue pour établir une concentration mais c'est difficile. Pour confirmation, j'ai estimé l'espace occupé par les cellules marrons dans deux tissus tumoraux, l'un par rapport à l'autre. Pour cela, j'ai utilisé la composante bleue de l'image dans laquelle le marron occupe les pixels allant du 0 à 160. La somme de ces pixels peut être comparée à celle d'un autre prélèvement.

La distance entre cellules plus proches voisines

Pour déterminer automatiquement si un tissu est tumoral, nous avons envisagé la possibilité d'étudier la distance entre cellules. En effet, les anatomopathologistes s'accordent à dire que les cellules tumorales tolèrent une plus grande proximité. Pour se faire, toujours à l'aide du logiciel ImageJ, nous avons fait une détection automatique des cellules et nous avons enregistré la position des barycentres des cellules.

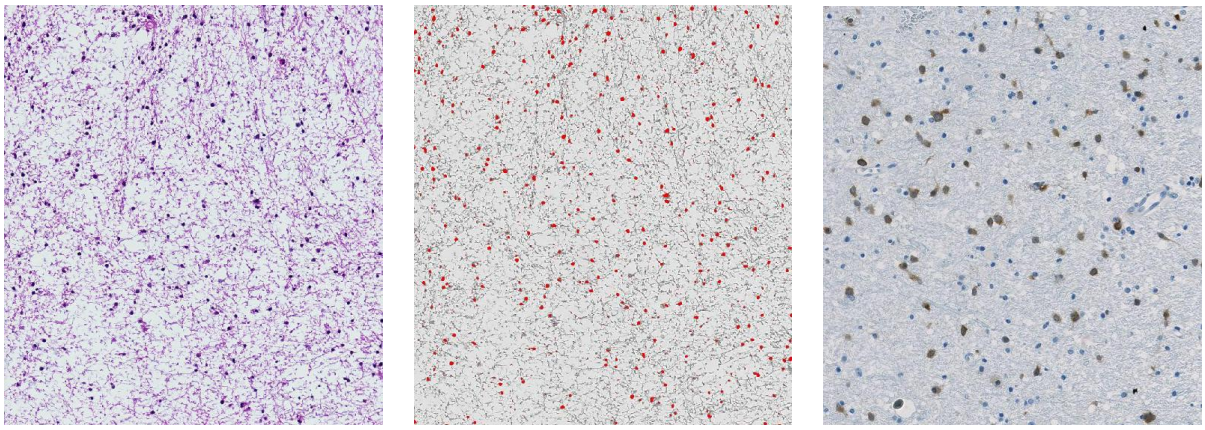
Ce comptage est entâché d'une plus grande incertitude que le comptage de la concentration totale de cellules. Une erreur de comptage de 10 % des cellules ne remet pas en question l'allure du profil de concentration de cellules mais s'avère problématique pour le comptage de la distance entre plus proches voisins. En effet si deux cellules se touchent, la macro n'en comptera qu'une et la distance à la voisine la plus proche sera surestimée.

7.3 Les résultats

7.3.1 Un exemple de cas

Sur la figure 7.10 sont reportées les différentes grandeurs en fonction de la position du prélèvement le long du trajet de biopsie. La masse blanche sur l'IRM est la tumeur selon les critères actuels et les contours rouges et verts ont été proposés par le neurochirurgien. Chaque prélèvement correspond à un point le long de l'axe horizontal sur la figure du dessous. La courbe de niveau de gris de couleur gris clair correspond à un trajet 2 mm plus haut que le trajet projeté sur l'IRM ; c'est pourquoi la tumeur semble commencer plus tôt que d'après la courbe noire. Le seuil fixé pour le contourage automatique a été fixé d'après le niveau de gris normal du cortex, à 20% du maximum.

On remarque que la quantité de cellules en cycle décroît à l'intérieur de la tumeur tandis que l'œdème et la quantité totale de cellules croissent.



(a) substance blanche tumorale : un bon seuillage dans la composante verte met en évidence les noyaux des cellules marquées.

(b) P3 : substance blanche tumorale détectées

(c) P3 : substance blanche tumorale marquée en IDH1

FIGURE 7.9 – Méthode de détection de l'ensemble des cellules (saines et tumorales) en utilisant la composante verte des images pour mettre en évidence les cellules marquées en HE pour l'image 7.9b. En 7.9c, un exemple de de marquage IDH1.

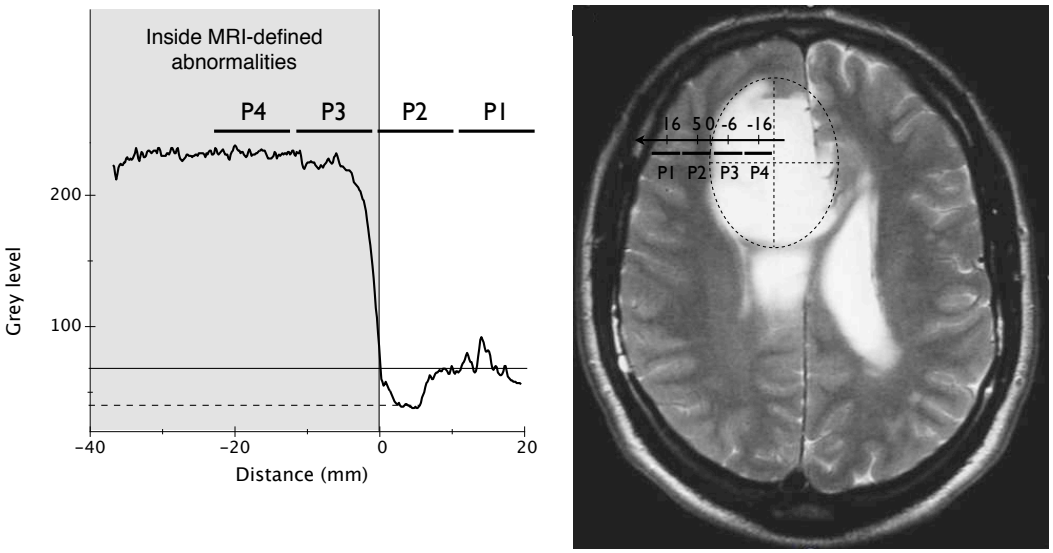


Figure 7.10: À gauche, un exemple de trajet de biopsie étagée avec l'emplacement des 5 prélèvements.
À droite, la courbe des niveaux de gris le long du trajet de la biopsie. La droite en gris représente le seuil au-dessus duquel le point est dans l'anomalie et la droite verticale représente la coupure associée. Attention, la courbe de niveau de gris est retournée horizontalement par rapport à l'IRM (le prélèvement numéro 5 se trouve à gauche et non à droite comme sur l'IRM). Cette figure est extraite de [GPD+].

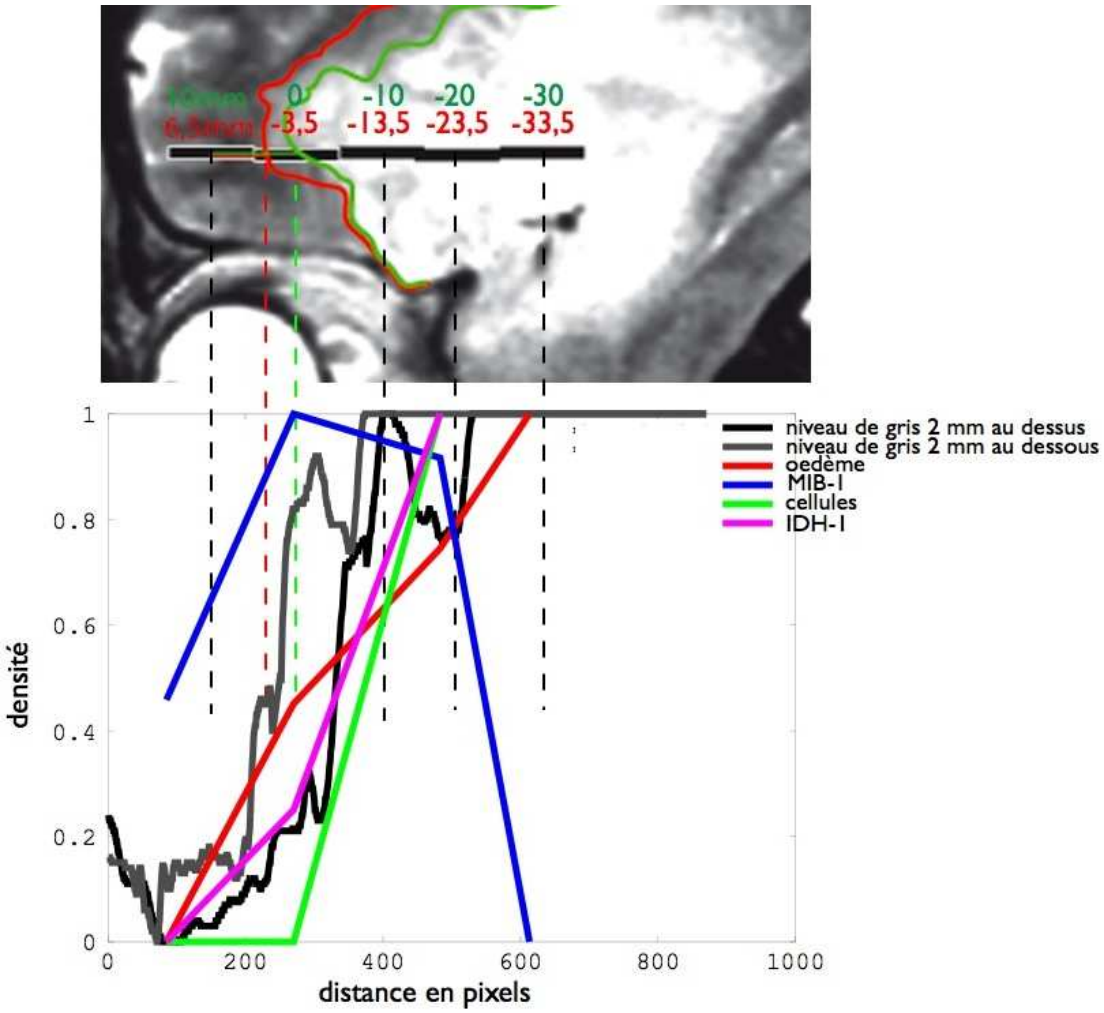


Figure 7.11: En gris et noir, les courbes de niveaux de gris le long du trajet de biopsie projetées sur l'IRM correspondante à ± 2 mm du trajet dessiné. Sont superposées à ces courbes, les données des densités d'œdème, de cellules, et de cellules marquées en cycle. Les deux droites verticales représentent la coupure du signal IRM selon le trajet choisi.

7.3.2 La concentration de cellules

Puisqu'il n'existe aucun marquage spécifique des cellules tumorales, nous avons considéré l'ensemble des cellules marquées en H&E en faisant l'hypothèse que puisque les gliomes sont des tumeurs infiltrantes, elles ne perturbent pas beaucoup le parenchyme environnant. Cette hypothèse est justifiée par le fait que les fonctions cérébrales situées dans les aires touchées provoquent peu de symptomes. C'est généralement une crise d'épilepsie provoqué par la mise en cycle de cellules saines qui est l'événement marquant. En première approximation, nous pouvons donc simplement soustraire la concentration de cellules dans un tissu sain pour connaitre la concentration en cellules tumorales. Nous verrons au moment de l'"analyse des résultats du marquage IDH1 comment affiner cette hypothèse.

Un exemple de cas

Nos méthodes de numérisation ont évolué au cours des 3 années de ma thèse. Nous avons commencé avec un microscope (Olympus DotSlide) sur lequel est montée une plateforme motorisée. Ce microscope nous a été prêté par le service Anatomie Pathologique de l'Hôpital Saint-Louis, dirigé par le Pr. Janin. La plateforme et l'appareil photo numérique sont contrôlés par un logiciel. Chaque lame est décomposée en environ 10 000 petites vignettes. Chaque vignette est juxtaposable à ses voisines. Grâce à une macro ImageJ, les opérations d'ouverture du fichier, détection des cellules et enregistrement des résultats ont été automatisées. Toutes les vignettes ont été prise dans les mêmes conditions d'éclairage pour faciliter le traitement des images. Nous avons ensuite recollé les vignettes dans l'ordre pour chaque segment. Le sens d'un prélèvement n'étant pas indiqué, nous avons fait l'hypothèse de la continuité pour les assembler.

Le cas du patient 7.12 analysé vignette par vignette montre une grande hétérogénéité au centre de la tumeur. On peut remarquer un pic local de concentration cellulaire au niveau de la limite de l'anomalie puis une décroissance.

Le prélèvement T1P1 (en rouge) montre clairement un gradient fort de concentration de cellules. La concentration loin de l'anomalie de signal est située autour de 400-700 cellules/mm2. Les données sont trop bruitée pour obtenir un résultat plus précis.

Ce travail à partir des vignettes ne nous satisfaisait pas complètement pour plusieurs raisons : travail long et fastidieux (1 lame = 1h), des milliers de vignettes, beaucoup de zones floues inexploitables. Cet exemple est intéressant parce qu'il montre la continuité entre les différents prélèvements mais . On peut aussi remarquer qu'un même prélèvement est très hétérogène mais nous avons opté pour une autre méthode pour les patients suivants.

Une cellule mesure environ 16 μm de diamètre soit une surface de 200 μm^2 soit $20 \cdot 10^{-5}$ mm^2. Si les cellules composaient la totalité du tissu, la concentration serait de 20 000 cellules/mm^2.

Description des cas cliniques

A l'extérieur du signal : zone présumée non tumorale La figure 7.13 montre les résultats du comptage de la concentration en cellules (sans distinction entre cellules tumorales, cellules normales et cellules réactionnaires) en fonction de la distance par rapport à la limite de l'hypersignal T2. Par convention, les valeurs positives représentent l'extérieur de la tumeur et les valeurs négatives l'intérieur. La concentration dans un tissu sain est donnée par la valeur le plus loin possible à l'extérieur de l'anomalie de signal ; tous les patients présentent la même concentration dans de la matière blanche : environ 500 $\pm$ 100 cellules/mm^2.

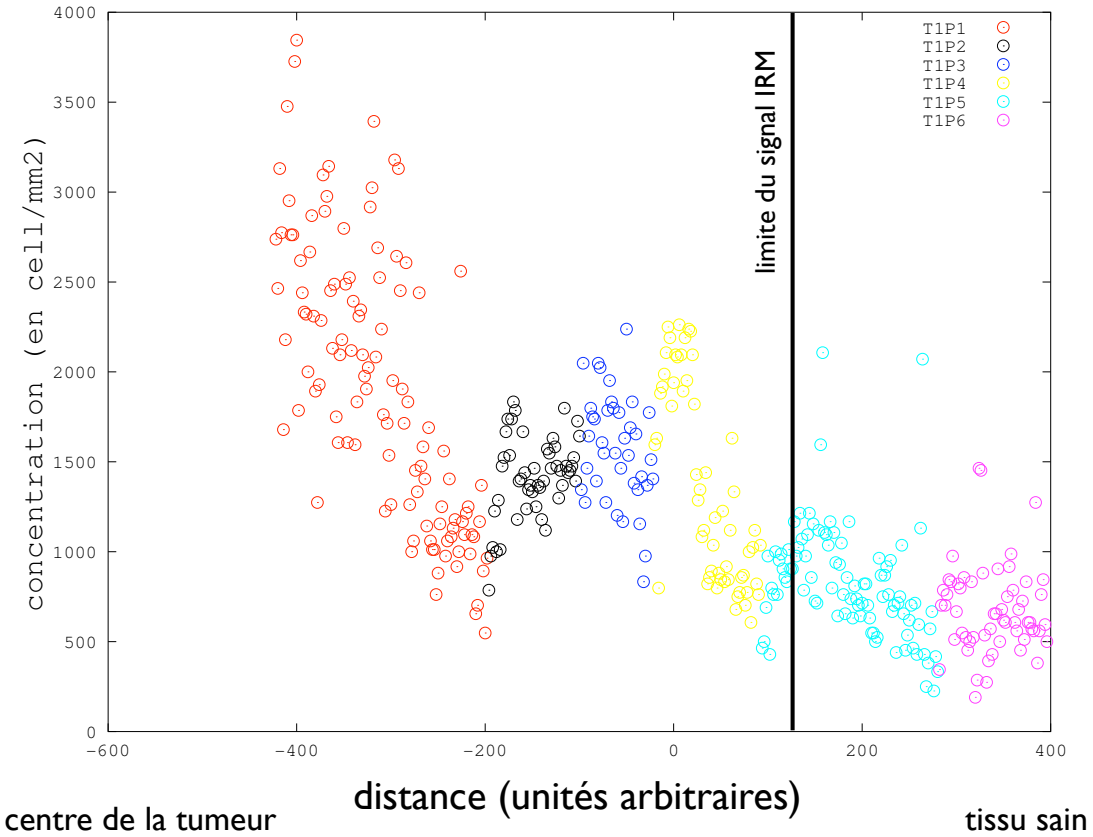


FIGURE 7.12 – Profil de concentration des cellules tumorales pour un patient. Les abscisses négatives correspondent à l'intérieur de l'anomalie de signal. La courbe est bruitée à cause d'erreurs de comptage des cellules dues par plusieurs facteurs : la surface de chaque vifnette est très petite ce qui induit une incertitude importante sur le calcul de la concentration cellulaire ce qui provoque des effets de bord. De plus, la plateforme automatisée reliée au microscope faisait mal la mise au point, ce qui entraine que de nombreuses cellules sont floues et mal reconnues par le logiciel de traitement des images. Néanmoins cette première méthode permet une grande précision spatiale et les variations naturelles sur une lame sont bien visibles. On observe la continuité de la concentration cellulaire entre deux lames mais aussi que la concentration cellulaire ne décroît pas forcément de manière monotone de l'intérieur vers l'extérieur de la tumeur.

Pour plusieurs patients, la concentration cellulaire dans l'environnement proche de la tumeur est supérieure à la concentration dans un tissu sain. Il est possible que l'augmentation de la concentration cellulaire ne soit pas seulement due à la prolifération des cellules tumorales mais aussi à à la présence d'astrocytes réactifs ou la gliose réactionnelle : en réaction à une aggression, les cellules de la glie gonflent et prolifèrent pour protéger le système nerveux. Geha et al [GPJ+10] ont montré que l'épilepsie augmente significativement la concentration de cellules en cycle. Or, étant donné que le gliome se caractérise généralement par des crises d'épilepsie, il est difficile de séparer les deux phénomènes.

La figure 7.13 montre que la concentration en cellules augmente de l'extérieur vers l'intérieur du signal dans la plupart des cas.

La concentration au seuil de l'anomalie de signal se situe autour de 1 000±200 cellules/mm^2 (ce qui représente un seuil de 300 cellules/mm^2 si on postule que les cellules saines sont encore présentes) mais recouvre de grandes disparités entre patients.

A l'intérieur du signal : mélange de cellules tumorales et de tissu sain La concentration maximale à l'intérieur de la tumeur dépend beaucoup des patients. Les deux tumeurs les plus grosses présentent un phénomène de saturation.

La plupart des patients présentent une concentration à l'intérieur du signal plus grande qu'à l'extérieur. Deux cas sortent de cette généralité : le premier parce qu'il a une hyperhydration de la matrice extracellulaire très importante ; ce qui occasionne peut être soit la mort de toute les cellules soit l'expansion de tout le matériau. Cette deuxième hypothèse semble exclue parce que les fibres de matière blanche restantes ne paraissent pas avoir subi de pression hydraulique.

Contrairement à ce que nous attendions, les cas de patient pour lesquels nous observons une saturation des cellules tumorales à l'intérieur de l'hypersignal ne prennent pas la même valeur ; comme si la saturation dépendait de l'endroit dans le cerveau. Peut être que si la tumeur est située contre une paroi (vert, orange) les cellules qui auraient naturellement migré du côté de l'obstacle restent bloquées et augmentent « artificiellement » la concentration locale de cellules.

Cette hétérogénéité entre les différents patients est sans doute en partie due au fait que les tumeurs n'ont pas le même âge, le même degré de maturité.

Les cellules en cycle

Concentration absolue Une partie des cellules en cycle ont été marquées en MIB-1. Les résultats sont présentés sur la figure 7.14 et un zoom a été fait sur la partie « hors signal » dans la section 6.2. Il y a deux groupes de patients : 5 patients ont toujours un nombre de cellules en cycle à peu près normal et 3 patients ont un grand nombre de cellules en cycle. Sachant que la concentration moyenne de cellules en cycle dans le cas d'une épilepsie est d'environ 1 cell/mm^2, 4 patients ont sûrement des cellules tumorales en cycle. Celui qui a une tumeur très grosse (un rayon de 30 mm) a un MIB très faible.

Concentration relative En comparant la concentration de cellules en cycle avec la concentration en cellules tumorales [5], on observe un pic de cellules en prolifération à l'intérieur du signal T2, à moins de 10 mm de la frontière de l'anomalie. On voit aussi que les deux tumeurs les plus petites (GUI avec 14 mm et VAU avec 18 mm) ont plus de 4% de cellules tumorales en MIB.

5. en supposant que la concentration en cellules saines est la même que dans un tissu sain

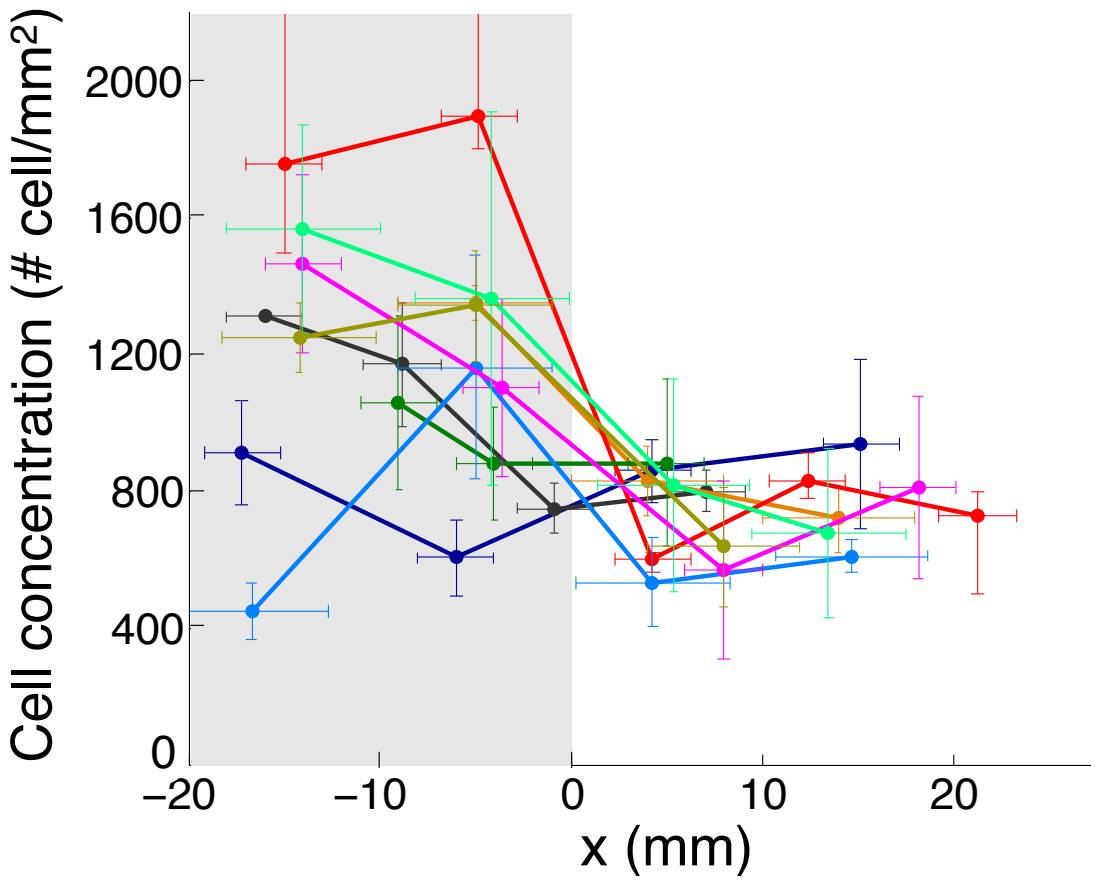


FIGURE 7.13 – Profil de concentration des cellules (saines + tumorales). Tous les patients présentent la même concentration de cellules dans la substance blanche saine : 750 ± 250 cellules/mm^2. La présence d'œdème dilatant le tissu pour certains patients, la concentration à l'intérieur du tissu est très variable et descend même parfois sous le niveau normal. Cette figure est extraite de [GPD$^+$].

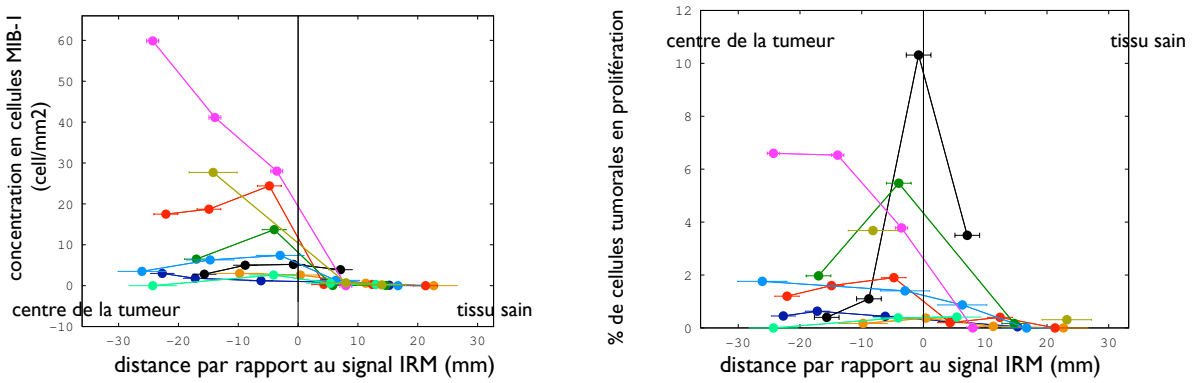


FIGURE 7.14 – A gauche, profil de concentration des cellules marquées en MIB-1. A droite, le même profil mais rapporté à la concentration de cellules tumorales. On observe un pic de cellules en cycle à proximité de la frontière de l'anomalie de signal.

TABLE 7.2 – La concentration en cellules saines et tumorales (en cell/mm^2) pour les prélèvements marqués en IDH1.

numéro du prélèvement	distance	N_{total}	N_{saines}	N_{tum}
1	8	700	700	0
2	-1	700	700-$N_{\text{tum}}(2)$	$N_{\text{tum}}(2)$
3	-8	1200	1200-$N_{\text{tum}}(3)$=1200-4$N_{\text{tum}}(2)$	$N_{\text{tum}}(3)$

La concentration en cellules saines et tumorales

Le marquage IDH-1 met en évidence une proportion inconnue d'oligodendrocytes tumoraux. En revanche, nous sommes en droit d'espérer que cette proportion est conservée d'un prélèvement à l'autre pour un même patient. Nous avons donc considéré que s'il y a $N_{\text{tum}}(2)$ cellules tumorales dans le prélèvement 2 du patient ci-dessous, il y a $4 \cdot N_{\text{tum}}(2)$ cellules tumorales dans le prélèvement 3. Etant donné qu'aucune cellule marquée n'a été détecté dans l'échantillon 1 situé à l'extérieur du signal, il n'y que des cellules saines dedans.

On peut encadrer la variation de la concentration des cellules saines et cancéreuses en bornant par les deux cas suivants :

– Hyp : 1 : la concentration en cellules saines est nulle dans le prélèvement 3.

Ce cas est symbolisé par la courbe avec des ronds sur la figure 7.15. Les courbes rouges représentent les cellules saines et les bleus, les cellules de gliome.

– Hyp 2 : la concentration en cellules saines varie le moins possible.

Puisque $N_{\text{tum}}(2) > 0$, $N_{\text{saines}}(2) < N_{\text{saines}}(1)$ donc la concentration en cellules saines diminue forcément ; néanmoins on peut poser qu'elle ne varie pas davantage : $N_{\text{saines}}(3) = N_{\text{saines}}(2)$. Cette hypothèse amène à la courbe symbolisée par des ronds sur la figure 7.15.

Mon estimation de la concentration en cellules marquées IDH1 pour le prélèvement 2 est de 150 cell/mm^2. Il faudrait donc que toutes les cellules tumorales soient mutées IDH1 pour que l'hypothèse 2 est vraie ; ce qui ne semble pas réaliste. Nous n'avons pas trouvé la proportion de cellules tumorales mutées dans la littérature. Nous ne pouvons pas conclure davantage. Il faudrait l'avis d'un anatomopathologiste pour compter la proportion de cellules tumorales possédant la mutation IDH1.

Nous n'avons pu utiliser le marquage IDH1 que sur un seul patient donc les résultats sont à prendre avec précaution.

7.3.3 Distance entre cellules

En dépit des problèmes soulevés par la mauvaise segmentation des cellules, les résultats correspondent à nos attentes (figure 7.16). On observe que 5 patients sur 6 présentent une décroissance de la distance entre deux cellules voisines quand on se rapproche du centre de la tumeur. On peut remarquer que 4 patients ont la même distance moyenne à grande distance de la tumeur (12 μm) tandis que les 2 autres ont une distance moyenne encore faible (6 μm). La courbe orange peut s'expliquer par le fait que la tumeur est très grande et le contour flou. Une seconde segmentation donne le 5e point actuellement à 10 mm à la limite du signal. Ce qui signifierait que le dernier point serait en x=5 mm, dans une région encore sous influence du gliome. En revanche la courbe bleue est plus difficile à interpréter.

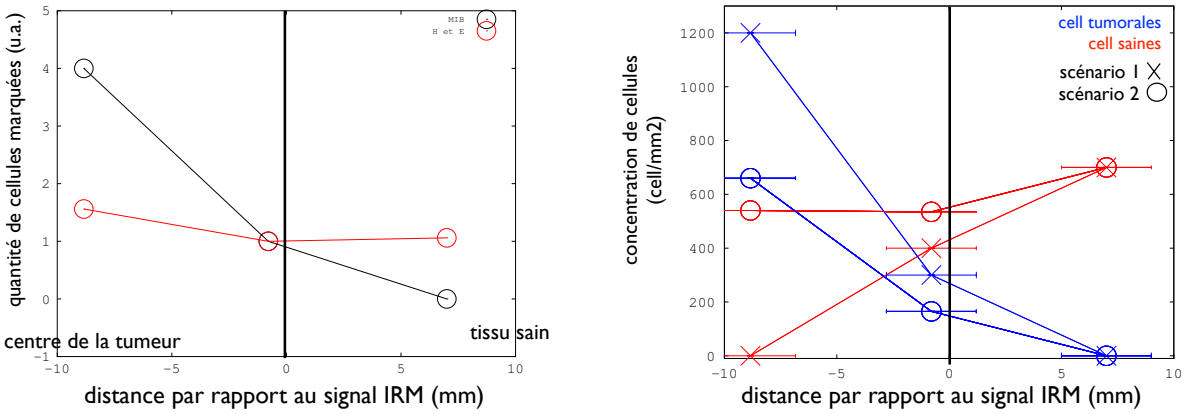


FIGURE 7.15 – Grâce au marquage IDH1, il est possible de connaitre l'évolution relative de la quantité de cellules tumorales si on suppose que la proportion de cellules mutées est constante.

Deux phénomènes entrent en compétition : d'une part la prolifération des cellules tumorales et leur recherche d'intéraction qui tend à réduire la distance qui sépare deux cellules et d'autre part l'influence de l'œdème qui les écarte. Ce n'est donc pas un grandeur suffisante pour caractériser un tissu.

7.3.4 L'œdème

La spongiose

Les résultats montrent une densité d'œdème allant de 0% pour tous les tissus sains à 90% pour un prélèvement microkystique (figure 7.18).

Le suil de visibilité à l'imagerie RMN se situe autour de 20% d'œdème. Le patient orange qui semble très décalé a vraissemblablement un trajet qui a été mal reporté sur l'imagerie.

Pour représenter l'œdème en fonction des niveaux de gris, j'ai simplement reporté la position des points de la biopsie sur le trajet de l'IRM (figure 7.17). Au lieu d'utiliser les images en séquence T2, j'ai opté pour la séquence T1 qui est beaucoup moins saturée et qui montre donc plus d'informations.

L'hyperhydratation des tissus

en fonction de la distance au bord de l'hypersignal T2 Les résultats de la spongiose en fonction de la position du prélèvement son encourageant et incitent à penser que c'est cette quantité anormale d'eau qui provoque l'apparition d'un signal T2. Malgré les différences visuelles importantes entre les gliomes, ils présentent tous la même tendance avec une même pente, aux erreurs expérimentales près (figure 7.18). Les barres verticales ne symbolisent pas l'incertitude sur la quantification de l'œdème mais la grande hétérogénéité de certains prélèvements. Les points le long de la courbe sont les valeurs moyennes pour chaque prélèvement tandis que les barres montre les valeurs mimimales et maximale trouvées sur des espaces jugés suffisamment grands de la lame. L'hétérogénéité de l'hyperhydratation est particulièrement grande dans les échantillons qui ont en moyenne une grande densité d'œdème.

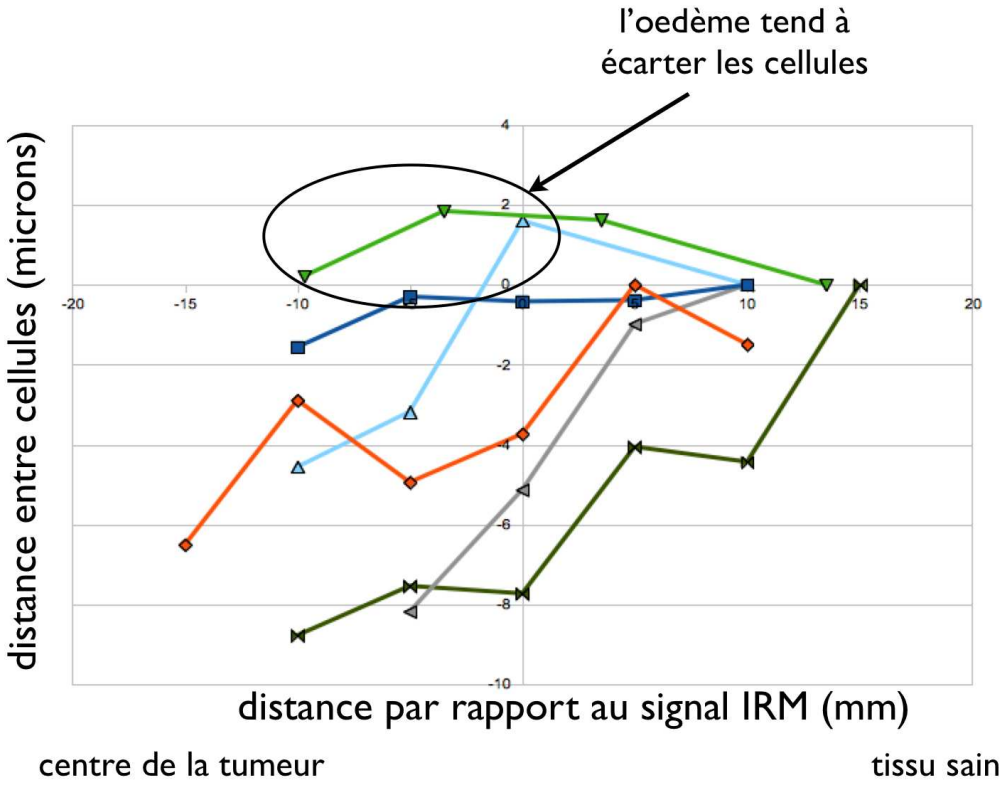


Figure 7.16: Profil des distances entre les cellules rapportés au maximum. Chaque courbe correspond un patient différent. Les abscisses négatives correspondent à l'intérieur de l'anomalie de signal. Plus le prélèvement est proche du centre e la tumeur, plus la distance entre les cellules les plus proches diminue. La distance normale dans un tissu sain est ici rapportée à 0.

FIGURE 7.17 – La densité d'œdème est représentée en rouge et les niveaux de gris des IRM numérisées en bleu. On remarque une bonne correspondance dans la majorité des cas (ils sont tous représentés ici). Le deuxième sur la deuxième ligne a deux courbes de niveau de gris car celle au-dessus et celle juste au-dessous du trajet reporté de la biopsie sont très différents.

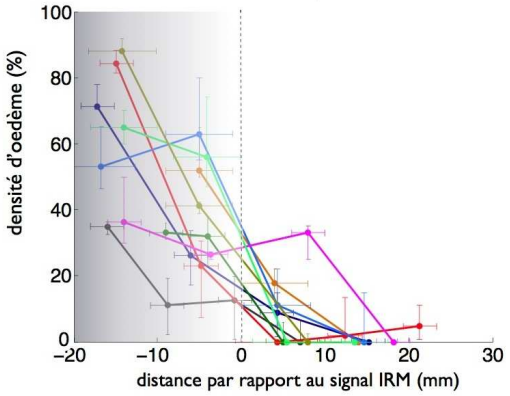


FIGURE 7.18 – Le profil de l'œdème par la méthode des composantes de couleur en fonction du niveau de gris de l'IRM.

7.4 Conclusion de la partie III

La spongiose à l'origine du signal T2 de l'IRM

Les modélisations précédentes dans la lignée des travaux de Murray en ce qui concernent les gliomes de haut grade reposent sur l'idée que la concentration de cellules tumorales est à l'origine du signal IRM. Cette hypothèse n'a jamais été vraiment montré pour les gliomes de haut grade et encore moins pour les gliomes de bas grade. C'est ce que nous avons chercher à vérifier au cours de ce travail. Tout d'abord, cette idée semble aller à l'encontre de l'intuition : pourquoi les cellules tumorales seraient à l'origine d'une anomalie de signal et pas les cellules saines ? Est-ce parce qu'elles ont un profil immunologique différent ou simplement par leur nombre ? Si la deuxième raison semble la plus probable, elle ne paraît pas correct en ce qui concerne les GBG qui ne présentent pas une concentration cellulaire élevée à l'intérieur du signal, à proximité de la frontière. Les études anathomopatholistes menées depuis la fin des années 1980 ont toute montré que cette partie de l'anomalie de signal contient essentiellement du tissu sain infiltré. Il semble plus probable que le signal soit crée par l'œdème, lui même produit par l'inflammation des tissus au contact de la tumeur. Les cellules n'étant alors qu'une cause indirecte. Cette hypothèse semble plus en accord avec le principe de l'imagerie RMN et avec les résultats que nous avons obtenus (figure 7.19).

Le Bas et al [WTT92, LBLDB84] avaient déjà observé qu'il existe une relation linéaire entre les niveaux de gris de la séquence T1 de l'IRM et la quantité d'eau présente dans les tissus. Les T1 et T2 sont dépendant de changements non spécifiques de la composition des tissus, et plus particulièrement de la quantité d'eau libre et de certaines sortes de lipides. Nos résultats confirment ces observations et vont plus loin en quantifiant l'œdème de type spongiose grâce à la méthode du threshold et les changements de la matière blanche grâce à notre méthode basée sur les couleurs. Des résultats complémentaires vont être publiés prochainement dans [GPD+].

La présence de cellules tumorales infiltrées hors du signal n'ont pas permis de confirmer la présence de cellules tumorales infiltrées

En revanche, nos essais sur le marquage IDH1 invitent à penser qu'il n'y a pas de cellules tumorales à l'extérieur de l'anomalie ; contrairement à ce qui était attendu au regard des résultats de Pallud et al [PVD+10]. Cela pourrait signifier que les cellules en cycle à l'extérieur du signal

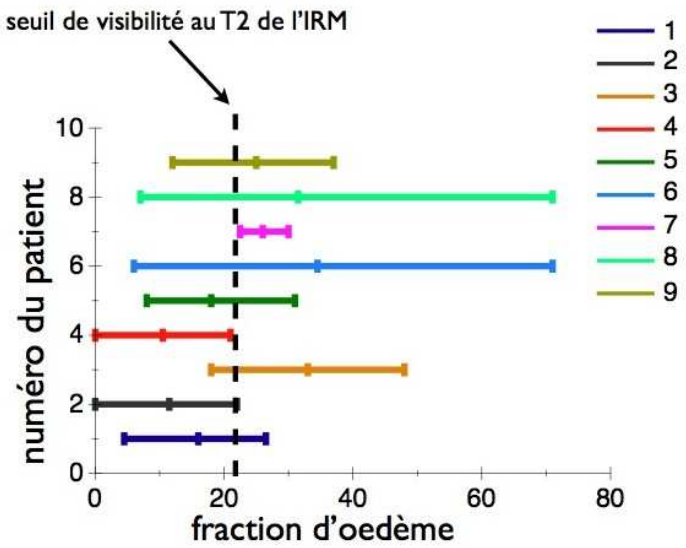


FIGURE 7.19 – Ce graphique, extrait de [GPD+], représente pour chaque patient la densité d'œdème au niveau de la limite du signal IRM. On peut remarquer que tous les patients s'accordent sur le fait que l'anomalie de signal est caractérisée par 20 % d'œdème.

sont des précurseurs d'oligodendrocytes qui seraient à l'origine de l'épilepsie chez certains patients. Néanmoins ce scénario n'explique pas pourquoi la chirugie large ne supprime pas définitivement le gliome de bas grade. Il reste encore des questions que le marquage IDH1 aidera à résoudre.

La spongiose : un problème qui concerne d'autres maladies ?

Un processus encore mal connu provoque l'apparition d'œdème à proximité et à l'intérieur de la masse tumorale. Cet œdème provoque un effet de masse dont les conséquences ne sont pas clairement identifiées chez le patient atteint d'un gliome de bas grade. Deux hypothèses non contradictoires sont proposées par la littérature : la destruction du parenchyme sain par les cellules tumorales ou l'arrivée de liquide provenant d'une rupture de l'équilibre osmotique. Il semble que des protéines APQ4 ont un rôle important dans l'apparition de l'œdème et que leur importance se retrouve aussi dans d'autres maladies tels que la maladie de Creutzfeldt-Jakob. La piste d'une généralisation de la compréhension du phénomène est l'un des projets importants que j'aurais aimé mené à bien si la durée de ma thèse avait été plus longue. Nous avons déjà établi un contact avec une équipe qui travaille dessus et j'espère qu'une collaboration sera constructive.

L'origine de l'œdème

L'origine de l'œdème n'est pas claire et il semble que plusieurs processus différents expliquent la diversité des comportements observés. D'une part les pertes neuronales pourraient expliquer les manques dans le parenchyme, c'est-à-dire la pâleur des lames colorées en H&E sans que la position des cellules ne soit affectée et d'autre part l'arrivée de liquide provenant peut être du liquide céphalo-rachidien et qui a tendance à provoquer l'expansion du tissu et et la compression du tissu entre deux bulles d'œdème.

Perspectives

A court terme

L'un des objectifs que nous pouvons atteindre rapidement est le recalage des prélèvements de biopsie par rapport au centre de la tumeur. Pour cela, il faut le plus de coupes d'IRM possible, ou le dessin de la tumeur au moment de la biopsie. Ce travail préliminaire servira de base à la comparaison des profils de densité de cellules et d'œdème entre modèle et données cliniques.

A moyen terme

Il existe depuis peu de temps le marqueur IDH-1 des oligodendrocytes tumoraux que nous avons utilisé dans la section 7.3.2 pour connaitre la proportion de cellules tumorales dans la population pour un seul patient. L'utilisation systématique de ce marquage devrait permettre d'établir un profil de densité des cellules tumorales au lieu du profil de densité toutes cellules confondues. Il nécessite le recrutement de nouveaux patients car il n'y a plus de matériel sur ceux que nous avons utilisé et le recalage du trajet de biopsie sur les IRM sera plus précis avec les technologies actuelles.

Nous pouvons également espérer que les nouvelles formes d'imagerie telle que l'IRM de perfusion ou le TEP seront des outils plus efficaces de détection des densités cellulaires.

Quatrième partie

La radiothérapie

Dans ce chapitre, nous allons reprendre les résultats obtenus à partir des données cliniques microscopiques de la partie III pour modifier le modèle diffusion-prolifération-saturation. Nous proposons de donner un rôle important à l'œdème qui est crée par la présence de cellules tumorales et qui est à l'origine du signal IRM. Nous allons confronter ce nouveau modèle à des données cliniques de traitement par radiothérapie dans le but de mieux comprendre la réponse de la tumeur au traitement. Nous souhaitons prédire cette réponse pour évaluer l'intérêt de la radiothérapie pour un patient donné (gain en espérance de vie, la durée avant la reprise). A long terme, le but est d'optimiser les traitements : le type, la durée et l'étendue du traitement.

Dans un premier temps, nous étudierons l'impact de chaque paramètre pris individuellement dans le cas général et les plages de variation acceptable pour chaque paramètre. Ensuite nous appliquerons ce nouveau modèle à 30 patients soignés par radiothérapie en première intention. Pour finir, nous comparerons notre nouveau modèle avec celui de la partie III.

Chapitre 8

État de l'Art

La radiothérapie est la focalisation de rayonnements ionisants dans un volume. Elle repose sur le fait que les cellules tumorales sont plus sensibles que les cellules saines et que le bénéfice est supérieur au risque de cancer radio-induit.

8.1 Conséquences biologiques de la radiothérapie

Cette partie est tirée des notes de cours de radioprotection de M. Biau du Master « Ingénierie, Traçabilité et Développement Durable » et de livres de radiobiologie [GP00, BAG54, JMC07, TAB+08].

Le principe de la radiothérapie est d'éliminer préférentiellement les cellules tumorales qui se caractérisent par une prolifération élevée et une faible différentiation. Les effets déterministes de l'irradiation sont précoces (à l'échelle de quelques heures) et tandis que les effets stochastiques sont tardifs (en années, décennies).

radiosensibilité cellulaire Le cycle de division d'une cellule comporte 4 phases :
- G1 : entrée en prolifération,
- S : synthèse et réplication de l'ADN,
- G2 : inactivité,
- M : division cellulaire par mitose.

La loi de Bergonié et Tribondeau [BT06] indique que les cellules sont d'autant plus radiosensibles que leur potentiel de divisions est plus grand, qu'elles sont plus immatures, que leur vitesse de prolifération est plus élevée.

La radiosensibilité d'une cellule varie selon les phases du cycle. Les phases les plus sensibles sont les phases G2 et M. La phase la plus résistante est la phase S. Pour la majorité des tissus tumoraux le mécanisme de mort cellulaire prédominant semble être la mort mitotique : suite à des lésions sur l'ADN et la membrane cellulaire, la cellule meurt pendant la mitose en tentant de se diviser. L'apoptose est responsable à moindre degré de la destruction cellulaire ; c'est un processus actif dans lequel la cellule enclenche ses propres mécanismes de destruction en suivant plusieurs étapes successives : activation de la protéine p53, augmentation de la perméabilité de la membrane mitochondriale, fragmentation de l'ADN, destruction de la cellule.

Les conséquences de la radiothérapie La cible majeure des rayonnements ionisants est l'ADN mais il y a également la membrane, les mitochondries et les organites cytoplasmiques.

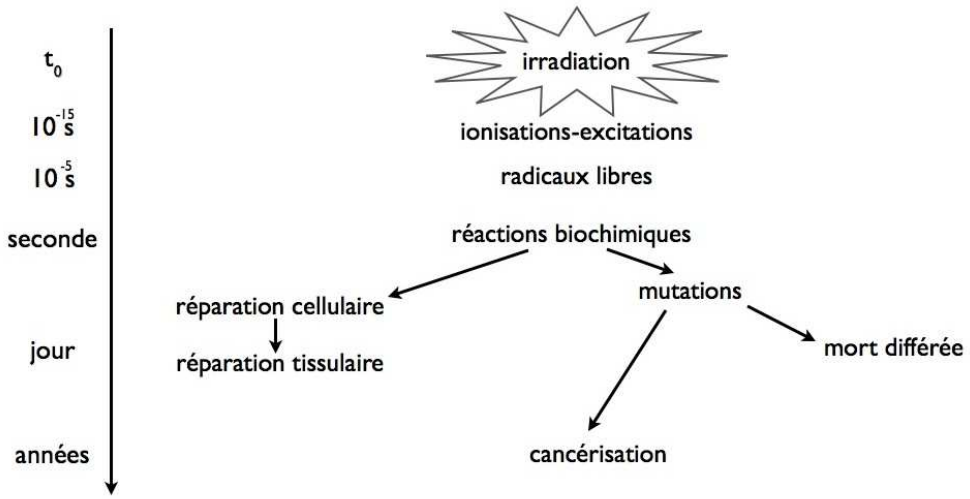


FIGURE 8.1 – les effets de la radiothérapie en fonction du temps. On peut remarquer que la durée typique de remise en état du tissu est de l'ordre de la dizaine de mois ; comme le délai de recroissance tumorale observé cliniquement pour le gliome.

Les effets moléculaires peuvent être :

- indirects : radiolyse de l'eau qui aboutit à la formation de radicaux libres OH. très réactifs.
- directs : perte ou gain d'électron par intéraction directe ou par transfert des charges formées dans la couche d'hydratation proche. Cet effet est d'autant plus important que l'énergie déposée est élevée.

Ces effets moléculaires sont à l'origine de dommages biologiques irréversibles sur l'ADN :

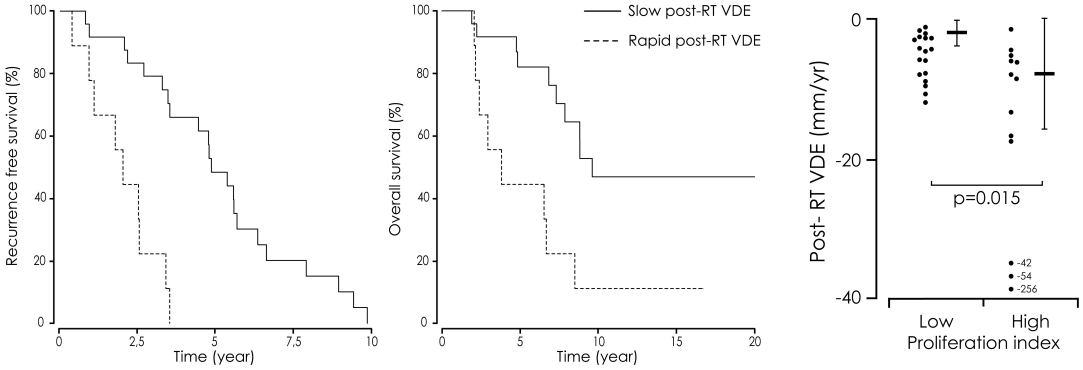
- des troubles fonctionnels lors de la transcription,
- des pontages incompatibles avec la transcription et la réplication,
- des anomalies de la réplication bloquant le cycle cellulaire et empêchant la division cellulaire.

On estime qu'une dose de 1 Gy entraine entre 500 et 1000 ruptures simples brin par cellule et environ 40 doubles ruptures.

Au niveau de la membrane, on observe des lésions des phospholipides (attaque par OH. et réactions en chaîne avec les doubles liaisons des acides gras insaturés). Les conséquences sont l'altération de la fluidité membranaire, ce qui entraine des perturbations fonctionnelles (transferts ioniques, affinités des récepteurs pour les ligands...) et des répercussions au niveau de l'organisme entier (perturbation des communications intercellulaires).

La durée des réparations varie de quelques minutes à plusieurs heures ; ce qui entraine une ralentissement de la croissance tumorale pendant ce temps. Le retard dans la division cellulaire dépend de la phae du cyle cellulaire ; l'arrêt est d'autant plus long que la cellule est proche de la division.

Des doses supérieures à 1 Gy réduisent considérablement la prolifération cellulaire dans un tissu. Après un délai de quelques heures, les divisions cellulaires reprennent mais certaines d'entre elles sont anormales et donnent naissance à des cellules qui dégénèrent. Les tissus à renouvellement rapides présentent des effet précoces puisque les cellules mutées restent viables pendant quelques divisions.



(a) Ces deux graphes de Kaplan-Meier à gauche montrent que la vitesse de décroissance du rayon tumoral post-RT est corrélée d'une part à la durée avant reprise tumorale et d'autre part, à la survie globale du patient.

(b) les tumeurs qui répondent vite ont généralement un coefficient de prolifération plus élevé que les autres puisque les tissus se renouvellent plus vite. Ces trois figures sont extraites de [PLD+12].

8.2 Observations cliniques

L'étude de Pallud et al [PLD+12] sur 33 patients montre que l'expression de la p53, un taux de prolifération élevé, et l'absence d'expression de marquage IDH1 [1] sont associés à une survie faible. La survie médiane est plus élevée chez les patients qui répondent moins rapidement au traitement que chez les patients qui répondent vite (figure 8.2a).

Un taux de prolifération élevée est souvent synonyme de vitesse de décroissance élevée donc de survie faible.

La durée moyenne de la décroissance est de 49 mois avec une vitesse moyenne de -16 mm/an.

8.3 Modélisation des traitements

Le modèle le plus souvent utilisé pour décrire la réponse aux rayonnements ionisants est le modèle linéaire quadratique [PKS+07, Tha85, Fow89, SNR96, SHB97, SHH01]. Ce modèle considère les dommages réparables et irréparables de l'ADN. Il repose sur l'équation diffusion-prolifération avec un terme de mort cellulaire dû à la radiothérapie :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \nabla(D(x)\nabla\rho) + f(\rho) - R(\rho, t) \tag{8.1}$$

où ρ représente la densité de cellule $\rho = \frac{c}{c_{\max}}$ où $c_{\max} = 10^8$ cell/mm^3 .

La plupart du temps, les modèles utilisent une croissance logistique comme dans le cas de progression libre, $f(\rho, t) = \kappa\rho(1\text{-}\rho)$.

Pour des raisons de symétrie sphérique et d'isotropie et en faisant l'hypothèse que la radiothérapie ne modifie pas la dynamique de la tumeur, $D(\vec{x}) = D$. La distribution spatiale de la dose quotidienne est donnée dans la figure 8.2a.

1. qui marque certaines cellules tumorales (cf. chapitre 3)

L'équation aux dérivées partielles comprend un terme de perte de cellules tumorales non nul lors de l'application du traitement.

Le taux de décroissance $R(\rho, t)$ peut s'exprimer selon le modèle de Sachs (sachs2001) :

$$R(\rho, t) = \left[\alpha d_t + 2\beta d_t \int d_{t'} \exp\left(-\mu(t - t')\right) dt'\right] c$$

où α et β sont les paramètres de radiosenbilité, d_t est la part de la dose au temps t, et μ la moitié du temps de réparation des dégâts occasionnés à l'ADN : $\mu = \ln 2/T_h$ où T_h est le temps de demi-réparation (suivant le modèle de la désintégration nucléaire). Ce terme de décroissance signifie qu'une certaine quantité de cellules touchées par la radiothérapie ne subissent pas les effets tout de suite mais plus tard, lorsqu'elles entrent en division. Il y a donc un effet de retard, plus ou moins long selon la valeur de T_h. D'après Powathil [PKS+07], $T_h = 2,2$ heures [WSS79, NNN+99].

Plusieurs modèles ont étendu le modèle pour inclure la prolifération cellulaire, le cycle cellulaire et la réoxygénation pendant la radiothérapie fractionnée [PKS+07, BHH+95, O'D97, WCW00].

Si de nombreux modèles étudient les effets des différentes stratégies thérapeutiques, rares sont ceux qui discutent de l'optimisation de la répartition de la dose ou de la combinaison de différents traitements [KSO06]. Dans cet article, Kohandel et al [KSO06] commentent les conséquences d'une radithérapie fractionnée et hyperfractionnée à partir d'un modèle linéaire quadratique et ils reviennent sur la possibilité de l'utiliser pendant ou avant une chimiothérapie. D'après Powathil et al [PKS+07] l'hyperfractionnement de la dose ne modifie pas la survie si la dose totale est conservée. Néanmoins l'hyperfractionnement réduit la radiotoxicité et permet d'administrer des doses totales plus importantes.

Nous reviendrons sur l'optimisation du traitement dans la section 10.3.4.

Le modèle de Swanson et al

Nous allons étudier un modèle linéaire quadratique en particulier, le modèle de Swanson et al [RRM+10] dans lequel R prend une expression simple.

$$R(\vec{x}, t, \mathrm{Dose}(\vec{x}, t)) = \begin{cases} 0 & t \notin \text{radiothérapie} \\ 1 - S(\alpha, \beta, \mathrm{Dose}(\vec{x}, t)) & t \in \text{radiothérapie} \end{cases}$$

où la probabilité de survie S d'une cellule est donnée par l'expression

$$S = \exp\left(-[\alpha \mathrm{Dose}(\vec{x}, t) + \beta \mathrm{Dose}(\vec{x}, t)^2]\right) \tag{8.2}$$

α et β sont les paramètres du modèle linéaire quadratique et sont exprimés respectivement en Gy^{-1} et Gy^{-2}, sachant qu'un gray est définit par l'énergie reçue par unité de masse ($\mathrm{J.kg}^{-1}$).

Le rapport α/β est conservé constant à 10 Gy [RARS09, SHH01, JD95, EAC+06, HG05].

Comme la dose totale est fractionnée, on peut poser $\mathrm{Dose} = nd$ où d est la dose quotidienne et n le nombre de jours de traitement. L'expression 8.2 peut alors se réécrire :

$$S = \exp\left[-\alpha n d(\vec{x}) \cdot \left(1 + \frac{d(\vec{x})}{\alpha/\beta}\right)\right] \tag{8.3}$$

Tous les paramètres sont connus sauf α.

Ce modèle suppose que les rayonnements ionisants et leurs effets sont instantanés, déterministes et sont liés à la probabilité cellulaire de survie. Pour les faibles densités, les effets de la radiothérapie se manifestent par une fraction des cellules tuées. En revanche, pour les fortes densités cellulaires,

l'effet sature de la même manière que la prolifération. Cette hypothèse repose sur les connaissances en radiobiologie que nous avons vu à la section 8.1. La formulation du terme R date de 1972 et a été repris plus tard par Sachs a été proposé par [SHB97, SHH01, NC76]. Quand le coefficient de réponse α est grand, la radiothérapie est efficace, les cellules ont plus de chance de mourir à cause des rayonnements ionisants. Ce paramètre joue sur la pente de la décroissance durant le traitement (figure 8.2c).

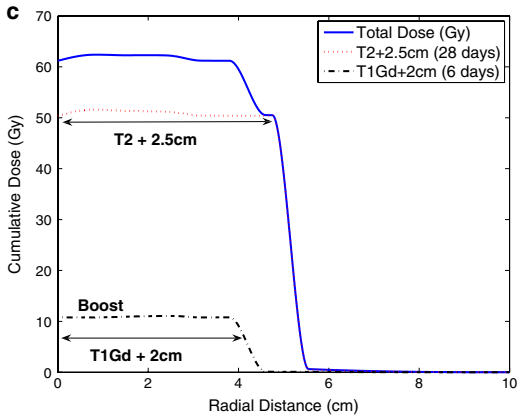
D'après leur étude la plage de coefficient de radiosenbilité est assez faible : $0,025$ Gy$^{-1} < \alpha < 0,033$ Gy^{-1} [GLWR06, QSL06].

Swanson et al estiment qu'il est possible de connaitre séparément les paramètres κ et D grâce aux informations différentes des séquences T1Gd et T2 de l'IRM [SRA07, SHP$^+$08, SBM$^+$03]. Le T1 révèle la masse tumorale donc plutôt le κ tandis que le T2 met en évidence les zones d'infiltration. Ils posent que la différence des rayons permet d'obtenir κ/D.

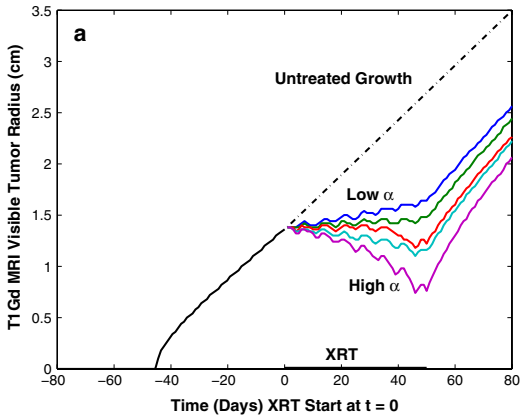
Pour 9 patients, Swanson et al ont fait tourner le code sous Matlab pour différentes valeurs du paramètres α (appelé le degré de réponse à la radiothérapie) et comparé le résultat de la simulation aux données cliniques. Les paramètres obtenus ont été comparé à des données de l'imagerie. Ils distinguent deux populations en fonction de la survie du patient. Leur analyse montre que le paramètre κ seul est suffisant pour catégoriser une tumeur : le seuil est κ=14/an.

D'paèrs la figure 8.2c, le coefficient de prolifération est corrélé avec le paramètre de réponse à la radiothérapie, ce qui suggère qu'il est possible de prédire la réponse au traitement.

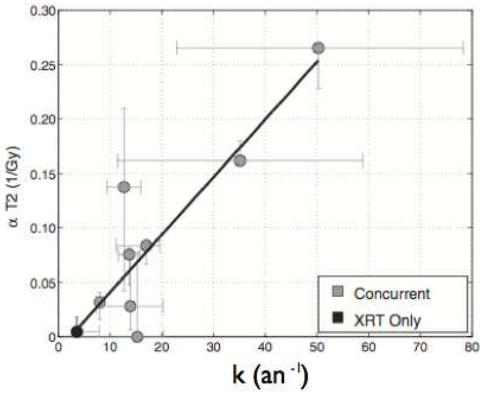
Ce modèle est difficilement adaptable aux gliomes diffus de bas grade car il ne permet pas d'expliquer la décroissance du rayon qui continue longtemps après l'arrêt de la radiothérapie.



(a) Le profil de distribution de la dose $d(\vec{x})$



(b) Exemple de l'influence de la radiosensibilité des cellules tumorales. Dans ce modèle, la tumeur recommence à croitre dès l'arrêt du traitement (la barre horizontale noire).



(c) Le coefficient de réponse à la radiothérapie α est corrélé au coefficient de prolifération κ

FIGURE 8.2 – Les figures 8.2a et 8.2b proviennent de [RARS09] et la figure 8.2c est issue de [RRM+10].

Chapitre 9

Notre modèle de la radiothérapie

9.1 Le modèle de croissance libre

Présentation du modèle

Nous sommes partis du modèle continu précédant (partie II) mais nous l'avons adapté aux observations faites sur les lames de biopsie. En particulier, nous avons supposé que l'hypersignal visible à l'IRM est créé par l'œdème. Nous avons donc ajouté une équation différentielle (9.2) qui régit le comportement de l'œdème dont la densité est notée E.

$$\frac{\partial \rho(\vec{r},t)}{\partial t} = D\Delta\rho(\vec{r},t) + \kappa\rho(\vec{r},t)\cdot[1-\rho(\vec{r},t)] \tag{9.1}$$

$$\frac{\partial E(\vec{r},t)}{\partial t} = \lambda\rho(\vec{r},t)\cdot[1-E(\vec{r},t)] - \mu E(\vec{r},t)^{\delta} \tag{9.2}$$

L'équation (9.1) reprend les termes de l'équation diffusion-prolifération vue à la partie II ; c'est à dire que la variation temporelle de la densité de cellules est proportionnelle à un terme de diffusion des cellules avec le paramètre D et un terme de prolifération cellulaire avec le paramètre κ. Nous avons estimé que les cellules et l'œdème connaissent un phénomène de saturation.

La variation dans le temps de la densité d'œdème E est proportionnelle à :

- sa production due à la présence de cellules tumorales avec un paramètre de production λ et le phénomène de saturation
- son drainage naturel avec un paramètre μ. Comme le drainage est un processus complexe encore mal compris, nous avons opté pour une modélisation phénoménologique dans laquelle l'exposant δ qui est compris dans l'intervalle $]0\,;1]$ et qui représente un "curseur" qui permet de se placer entre un drainage constant et un drainage proportionnel à la quantité d'œdème. Le fait de prendre $\delta \neq 0$ permet d'éviter les valeurs négatives de la densité E.

Nous avons testé un modèle prenant en compte la densité de cellules saines avec, par exemple, un œdème qui croit avec $\rho\rho_{\text{saines}}$ mais ce n'était pas concluant et ajoutait trop de paramètres inconnus.

Les paramètres λ, μ et le rapport κ/D sont inconnus et ne sont pas facilement accessibles à l'expérience. Nous allons donc étudier leur influence et leur intervalle de confiance.

Caractéristique de notre modèle

Les différences majeures avec le modèle de Rockne et al [RARS09] sont les suivantes :

- le signal T2 est provoqué uniquement par l'œdème,

– la décroissance du rayon n'est causée que très indirectement par la mort cellulaire (ce qui explique l'effet de retard et la durée de la décroissance).

9.2 Notre modèle de la radiothérapie

Nous avons simulé l'action de la radiothérapie par un modèle très simple car le phénomène réel est encore mal compris et les données biologiques sont difficiles à obtenir (il faudrait des biopsies post-RT échelonnées dans le temps).

L'effet sur les cellules

La radiothérapie est particulièrement létale pour les cellules en division donc elle touche très peu le centre de la tumeur qui est déjà saturé. Nous avons supposé qu'il n'a aucune action directe sur l'œdème.

Au moment *ponctuel* de la radiothérapie, on applique la transformation suivante à la densité de cellules :

$$\rho(\vec{r},t) = \begin{cases} \rho(\vec{r},t) \cdot \left(1 - \frac{\vec{r}}{R_0}\right)^2 & \text{si } r < R_0 \\ 0 & \text{si } r > R_0 \end{cases} \tag{9.3}$$

où nous avons posé que R_0 est la longueur d'efficacité de la radiothérapie. Toutes les cellules situées au-delà de R_0 sont éliminées et une certaine quantité de cellules situées en deça sont tuées, majoritairement les cellules situées juste avant R_0, c'est à dire dans la zone de forte prolifération. Ce modèle permet de sélectionner prioritairement les cellules les plus radiosensibles ; celles qui sont en division.

Pour comparer facilement les tumeurs de tailles différentes, nous avons introduit le paramètre d'efficacité r_0 tel que $R_0 = r_0 \cdot R(T_{tt})$ où $R(T_{tt})$ est le rayon visible à l'IRM au moment du début de la radiothérapie. Plus r_0 est petit, plus la cible de la radiothérapie est large et plus elle est efficace. Un exemple d'effet de la radiothérapie est présenté dans la figure 9.1.

Ce paramètre r_0 peut être rapproché du coefficient α du modèle de Swanson et al [RARS09] vu à la section 8.3 car ils représentent la même caractéristique physique : la sensibilité des tissus aux rayonnements ionisants.

L'effet sur le signal T2

La décroissance du rayon à l'imagerie est provoquée par la décroissance de l'œdème puisque le drainage n'est plus contrebalancé par la création d'œdème jusqu'à ce que les cellules tumorales se remettent suffisamment à croître.

9.2.1 L'influence des paramètres

Nous avons commencé par étudier l'action de chaque paramètre indépendemment ; ce qui nous a permis de remarquer que chacun joue un rôle bien déterminé à un moment donné. Seuls deux couples de paramètres sont impossibles à dissocier : κ et D d'une part et λ et μ d'autre part.

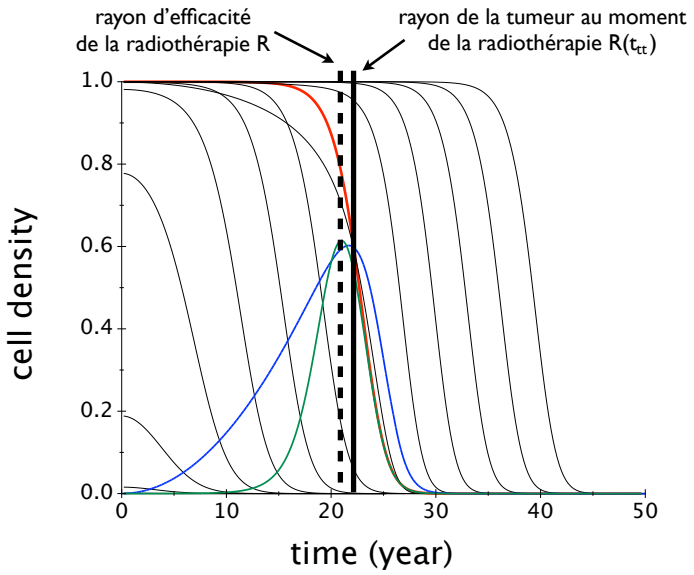


FIGURE 9.1 – Les courbes en noir représentent le profil de la densité de cellules tumorales en fonction du temps. La courbe rouge montre la densité de cellules juste avant la radiothérapie. La courbe verte symbolise les modifications du profil des cellules juste avant la radiothérapie (ces midificatinos sont dues à la migration et à la prolifération). On remarque que les cellules les plus actives se situent à la périphérie de la tumeur. La courbe bleue représente les cellules tuées par la radiothérapie. Ce type de profil permet de tuer principalement les cellules en division comme le fait la radiothérapie.

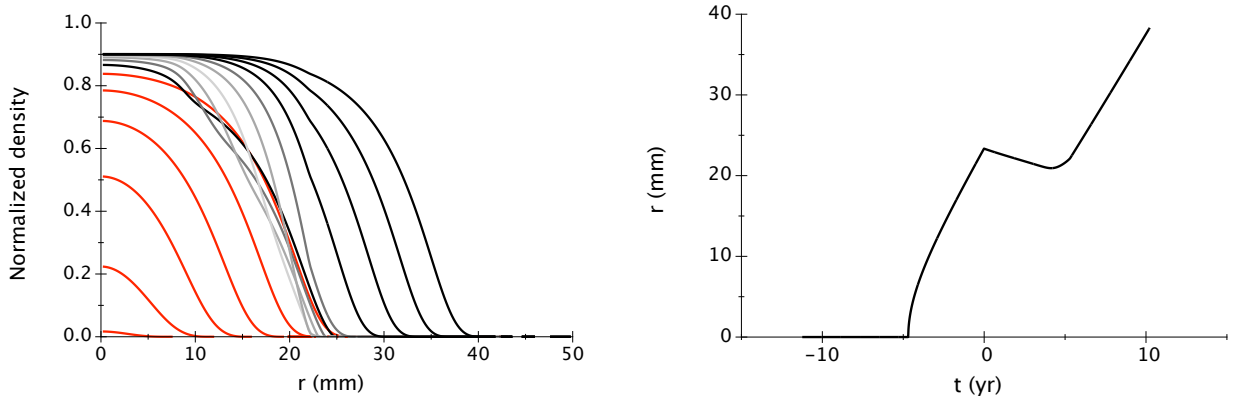


FIGURE 9.2 – À gauche : Les conséquences indirectes des rayonnements ionisants sur la densité d'œdème. Chaque courbe représente le profil de densité d'œdème à un temps donné. Les courbes rouges représentent le profil à un moment précédent la radiothérapie, les courbes gris clair juste après et les noires très longtemps après.
À droite : un exemple de croissance tumorale pour lequel la radiothérapie a lieu à $t = 0$.

la croissance libre : κ et D

Le couple (κ, D) joue un rôle essentiel sur la croissance libre de la croissance de l'anomalie de signal IRM et sur le profil de densité de cellules tumorales, comme cela était déjà le cas dans la partie 2. Le rapport des deux donne la raideur du front tandis que le produit donne indirectement sa vitesse de progression. Le produit peut donc facilement être fixé par les données cliniques si l'on possède suffisamment de points. Des valeurs de κ minimale et maximale peuvent être fixées de la même manière que dans la partie 2, à savoir en posant respectivement que la vitesse doit être linéaire avant que le rayon de l'anomalie de signal atteigne 15 mm et que la densité de cellules ne soit saturée depuis plus de 5 ans.

La décroissance postradique : λ et μ

Le drainage doit être suffisamment faible pour ne pas dépasser la production d'œdème auquel cas la tumeur reste toujours invisible. Ce cas est intéressant car il laisse envisager qu'il existe des tumeurs indétectables à l'IRM. Dans le cas où le terme λ est suffisamment grand devant μ, le drainage joue un rôle majeur lors de la phase de décroissance de l'anomalie de signal. C'est lui en effet qui détermine la vitesse de décroissance.

Juste après la radiothérapie, toutes les cellules en prolifération ont été éliminées et ainsi qu'une partie plus ou moins importante des cellules qui étaient dans une région où la densité était maximale. Il faut du temps pour qu'un nouveau front de migration/prolifération voit le jour. Pendant ce temps, la production d'œdème est nulle et seul le drainage intervient dans la modification du signal.

Nous avons aussi cherché la vitesse maximale de décroissance possible, c'est-à-dire le drainage maximum pour une vitesse donnée. On remarque sur la figure 9.3 que des grandes vitesses de décroissance ne peuvent être atteintes qu'avec un grand rapport κ/D.

la durée de la décroissance : r_0 et κ

La durée de la décroissance dépend de plusieurs facteurs : la quantité de cellules atteintes par la radiothérapie, leurs positions et le coefficient de prolifération des cellules. Plus les cellules prolifèrent, plus vite elles atteignent la densité préradique et plus la durée de la décroissance est courte. Nous sommes partis du principe que ce sont les cellules "actives" (en prolifération ou en migration) qui sont éliminées par la radiothérapie. Si on considère à l'inverse que les rayons touchent plus les cellules situées au centre géométrique de la tumeur, alors le traitement n'a qu'un intérêt limité puisque ces cellules n'ont pas d'impact sur la croissance tumorale.

Pou chaque patient nous avons donc déterminé grossièrement chaque paramètre puis nous avons utilisé une méthode de descente par gradient pour trouver un jeu de paramètre le plus proche des points réels.

9.2.2 Les relations entre paramètres

Pour connaître la dépendance des paramètres λ et μ, nous avons utilisé le test suivant. Nous avons utilisé un cas typique dont le jeu de paramètres est connu puis nous avons fixé la valeurs de λ et nous avons ajusté la valeur de μ de manière à reproduire le plus fidèlement possible le cas de référence. Nous avons obtenu la figure 9.4a pour différentes valeurs de l'exposant. On peut en conclure que les deux paramètres ne sont pas indépendants et que les effets de l'un peuvent être compensé par une variation appropriée de l'autre.

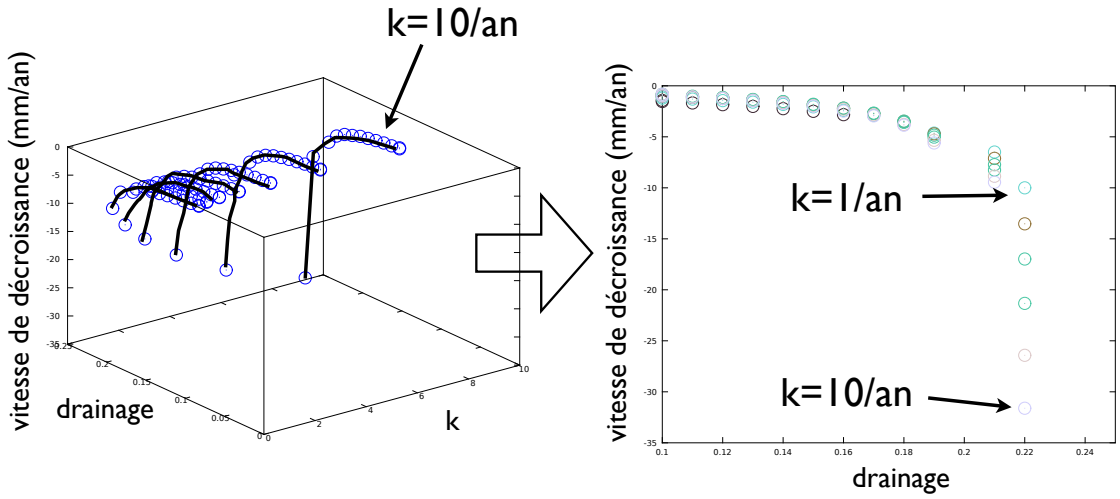
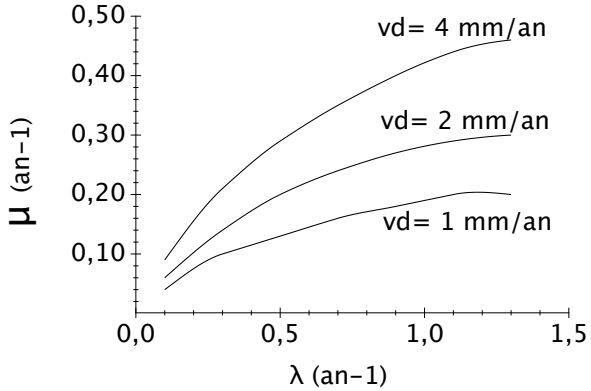
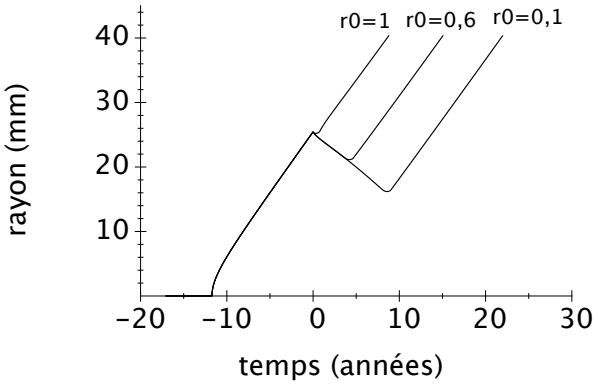


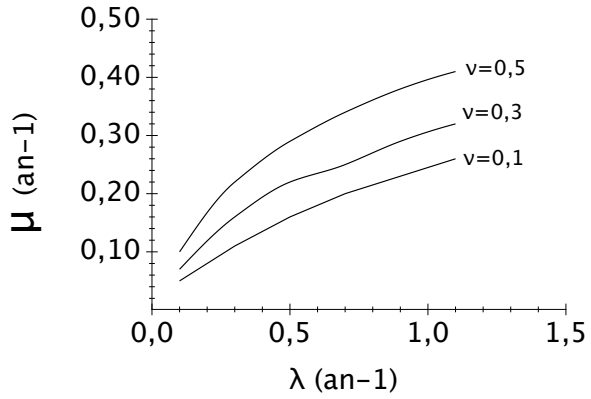
FIGURE 9.3 – La figure de gauche montre en 3 dimensions l'influence sur la vitesse de décroissance du rayon à l'IRM des paramètres λ et κ à μ fixé. Puisque la vitesse de croissance $2\sqrt{\kappa D}$ est fixée à 1,83 mm/an, modifier κ revient à changer le profil de densité de cellules. Le graphe de droite montre la même chose avec une représentation en 2 dimensions où κ est représenté par une couleur. La vitesse de décroissance peut atteindre 30 mm/an pour les très grands κ. En d'autres termes, une grande v_d signifie forcément un grand κ (pour v_d>20 mm/an, il faut κ>5/an).



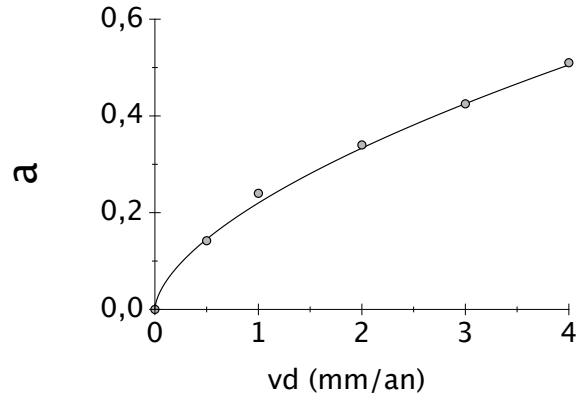
(a) Pour trois vitesses de décroissance, nous avons fixé le paramètre de production d'œdème et nous en avons déduit le paramètre de drainage. Il existe une bijection pour chaque v_d.



(b) Trois exemples d'évolution de l'anomalie de signal IRM en fonction de la valeur du paramètre r_0. On remarque que la pente de la décroissance n'est pas affectée.



(a) Pour un même jeu de paramètres, nous avons fait varier λ et nous avons ajusté μ pour retrouver la courbe d'évolution du rayon de référence. Chaque courbe représente un exposant de drainage différent.



(b) Cette figure montre le lien entre v_d et le coefficient a de l'équation 9.4.

De plus, la figure 9.4a permet une conclusion supplémentaire. Puisque pour chaque exposant nous avons trouvé une courbe reliant λ et μ, nous pouvons en principe considérer les trois coefficients comme un seul : un choix judicieux de λ et de μ compense une variation de l'exposant. En fait ce n'est pas tout à fait vrai : la plage de variation de λ se rétracte quand μ augmente et il n'est pas évident que si on commence avec une grande valeur de λ pour un petit exposant il soit possible d'obternir une compensation de λ par μ.

Néanmoins ces résultats laissent une certaine liberté dans le choix de l'exposant du drainage de l'œdème ν et nous permettent de fixer sa valeur. Dans les résolutions numériques pour les données cliniques, nous avons pris $\nu = 0,1$. Cette valeur a l'avantage d'être très proche d'un taux de drainage constant tout en assurant que la densité d'œdème reste toujours positive ; ce qui serait impossible dans le cas d'un drainage constant pour lequel nous devrions appliquer une coupure quand la densité atteindrait 0.

Une fois l'exponent ν fixé, on peut relier les paramètres λ, et μ de l'équation de l'œdème à la vitesse de décroissance du rayon de la tumeur (figure 9.4b).

En comparant les points obtenus sur à la figure 9.4a avec une expression analytique simple, on peut décrire quantitativement la relation entre les coefficients de croissance et de drainage de l'œdème. Nous avons opté pour une relation de la forme $\mu = a(1 - \exp(-\lambda b))$.

Les valeurs de la vitesse de décroissance considérées varient de 0,5 à 4 mm/an pour être en accord avec les valeurs d'un gliome de bas grade. Avec un autre fit (figure 9.4b), nous obtenons la relation $a = \alpha v_d^\sigma$ où α=0,22 et σ=0,6. Donc

$$\mu = \alpha v_d^\sigma (1 - \exp(-\lambda b)) \tag{9.4}$$

Cette relation permet, connaissant la vitesse de décroissance d'un gliome, de fixer l'un des deux paramètres.

Chapitre 10

Application aux cas cliniques

10.1 Sélection des patients

Nous avons utilisés 30 patients figurant dans l'article de Pallud et al [PLD+12] auxquels nous avons ajouté 4 patients dont nous possédions les lames de biopsie. La vitesse moyenne libre des patients est élevée par rapport à la vitesse moyenne typique des gliomes diffus de bas grade.

Les critères de sélection sont :

- des patients majeurs au moment du diagnostic
- des gliomes localisés dans l'hémisphère supratentoriel
- l'absence d'un déficit neurologique et d'une élévation de la pression intracranienne
- un indice de Karnofsky au moins égal à 70 % (donc des patients peu atteints intellectuellement
- un diagnostic histologique par biopsie de gliome de grade II au sens de l'Organisation Mondiale de la Santé et de grade A au sens de l'Hôpital Sainte-Anne (absence de prise de contraste à l'imagerie).
- un suivi postradique validé par le critère de RANO [1]
- une radiothérapie réalisée en première intention (c'est-à-dire avant tout autre traitement excepté la biopsie stéréotaxique)
- la radiothérapie est débutée avant la mise en évidence d'une transformation maligne et s'étend de 1 à 2 cm au-delà du contour IRM.

La mesure des plus grands diamètres a été réalisé par deux neurochirurgiens à partir d'IRM ($n = 354$) ou de scanner ($n = 25$). Chaque patient a en moyenne 11 points à l'imagerie. 4 patients n'ont pas de vitesse pré-traitement et nous avons fait l'hypothèse que cette vitesse est la même que la vitesse après reprise. Dans le cas où il n'y a pas eu de mesure du rayon au moment, nous avons supposé que la vitesse entre le dernier point et ce point fictif est égale à la vitesse pré-traitement.

Sur les 34 patients qui ont été sélectionnés sur des critères cliniques, 4 ont été rejeté parce que la courbe d'évolution du rayon ne montrait pas de recroissance et qu'il est donc impossible d'évaluer r_0, 2 autres ont été abandonnés parce que la vitesse de recroissance était impossible à reproduire et un dernier parce qu'il avait trop peu de points.

Le traitement a une durée de 6 semaines pour une dose totale de 60 Gy. Nous avons fait l'approximation qu'il est ponctuel ce qui est justifié par le fait que le traitement est court par rapport aux autres temps caractéristiques, en particulier la durée de la décroissance ($6 \ll 245$).

Nous avons exploités tous ces patients malgré des vitesses très supérieures à la limite que nous avions fixé initialement afin de garder le plus de patients possible. Ce choix explique que les valeurs

1. Response Assessment in Neuro-Oncology

de κ soient en moyenne plus élevées que dans la partie 2.

10.2 La méthode

Nous n'avons pas cherché à comparer les contours à l'imagerie avec une croissance in silico d'après le modèle. Nous avons seulement comparé l'évolution du rayon moyen d'après les données cliniques avec celle prédite par notre système d'équations.

Etant donné que la vitesse de croissance est une donnée pronostique importante, nous l'avons utilisé pour fixer le produit κD grâce à l'approximation aux temps longs de Fisher-KPP. Nous avons ensuite cherché les meilleurs paramètres κ et D à partir des points antérieurs à la radiothérapie. Une fois ces coefficients fixés, nous avons optimisé les deux autres : le drainage qui détermine la profondeur de la décroissance et le rayon d'efficacité de la radiothérapie en minimisant la fonction d'erreur le χ^2. Nous avons utilisé les mêmes contraintes que dans la partie 2 :

- la vitesse doit être constante avant que le rayon n'atteigne 15 mm pour les vitesses inférieures à 4 mm/an,
- l'âge de la tumeur ne doit pas excéder l'âge du patient,
- la densité de cellules ne doit pas être saturée au centre depuis plus de 5 ans pour les vitesses inférieures à 4 mm/an.

10.2.1 Un problème classique d'optimisation de paramètres

La détermination du minimum se ramène à un problème classique de minimisation. C'est un problème de l'informatique numérique déjà beaucoup traité, et il existe de nombreuses méthodes permettant de réaliser cette minimisation. Puisque la fonction à optimiser n'est pas simple, il est impossible de la minimiser analytiquement. J'ai eu recours à deux méthodes : dans un premier temps j'ai fait un échantillonage, puis une descente de gradient. L'échantillonage est le calcul du χ^2 pour un grand nombre de jeux de paramètres. C'est une méthode systématique trop longue pour 4 paramètres si l'on veut un pas suffisamment petit pour trouver l'optimum. Cela m'a permis de trouver les plages de coefficients de drainage et de rayon de la radiothérapie acceptables.

10.2.2 La descente par gradient

Dans un second temps, j'ai utilisé la descente de gradient. C'est une optimisation plus rapide puisqu'elle nécessite beaucoup moins de jeux de paramètres. En partant d'une solution correcte, il est possible de tendre vers la solution optimale située à proximité. Néanmoins, cette seconde approche se heurte aux problèmes des minima locaux. En effet, rien ne garantit qu'il n'existe pas d'autre minimum local, ni que sa valeur soit supérieure à celle du minimum trouvé. C'est pourquoi il est nécessaire de réaliser plusieurs fois cette démarche en partant de conditions initiales différentes. Ce problème de minimum local a été résolu en aggrandissant le pas des paramètres lorsque l'optimisation s'arrête dans un minimum.

La seconde limite de cette méthode tient à la notion de paramètre borné. En effet, il arrive souvent que certains paramètres ne soient valides que dans un certain intervalle. Par exemple, dans notre cas, il est physiquement impossible que le drainage soit négatif : cela signifierait que de l'œdème se crée spontanément. Or la descente de gradient peut amener à dépasser ces limites si l'on n'y prend pas garde. Il faut donc ajouter aux algorithmes classiques des gardes permettant de garantir la validité des paramètres.

La dérivée est donnée par la simulation d'une croissance tumorale avec un jeu de paramètres légèrement différent.

On part d'une condition initiale $V_0 = (x, y, z, t)$ où x, y, z, et t sont les paramètres du système ; ici, κ, D, μ et r_0.

On calcule la suite $\vec{V}_{k+1} = \vec{V}_k + \Delta_k \vec{g}_k$ où $g_k = \vec{-}\frac{dV}{dx}$au point V_k.

$$\vec{\nabla} V \approx \begin{cases} \frac{V(x+\epsilon_x,y,z,t)-V(x-\epsilon_x,y,z,t)}{2\epsilon_x} \\ \frac{V(x,y+\epsilon_y,z,t)-V(x,y-\epsilon_y,z,t)}{2\epsilon_y} \\ \frac{V(x,y,z+\epsilon_z,t)-V(x,y,z-\epsilon_z,t)}{2\epsilon_z} \\ \frac{V(x,y,z,t+\epsilon_t)-V(x,y,z,t-\epsilon_t)}{2\epsilon_t} \end{cases}$$

$\vec{g} = \frac{1}{\gamma} \cdot -\frac{\vec{\nabla} V}{\|\vec{\nabla} V\|}$où γ est un coefficient constant représentant les frottements.

On peut assimilier $\vec{g}$ à une force et V est le potentiel associé.

10.2.3 Point de vue pratique

L'optimisation des paramètres a été écrite en script Perl afin de faire facilement appel au programme qui calcule une simulation déjà écrite en Java. Le Java est beaucoup plus rapide mais le Perl est plus intuitif et plus pratique pour la manipulation des fichiers.

Pour chaque simulation, nous avons calculé la différence entre les vrais données et le point équivalent de la simulation. Nous avons sommé le carré de ces différences pour déterminer le χ^2, la qualité de la simulation par rapport aux données. Lorsque la simulation se situe dans un minimum local, ϵ est augmenté de 10% à chaque itération pour chercher s'il n'y aurait pas un autre minimum derrière un maximum local. Si c'est bien le minimum global, alors on l'affine en réduisant ϵ de moitié à chaque pas.

Pour chaque patient, nous avons sélectionné manuellement un jeu de paramètres pour lequel le χ^2_{min} est faible et nous avons cherché la plage de paramètres pour lesquels le χ^2 était proche du χ^2_{min} (χ^2<1,2χ^2_{min}). Les coefficients de diffusion et de prolifération ont peu d'influence sur le χ^2_{min} une fois la vitesse fixée. Comme dans le cas sans œdème, les plages de paramètres sont fixées par l'âge de la tumeur et le fait que la vitesse doit être linéaire avant r_0=15 mm.

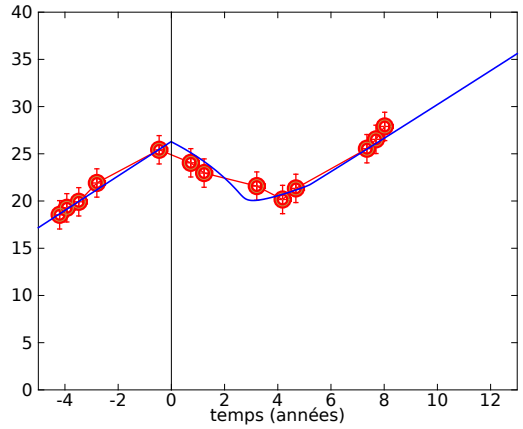
10.3 Les résultats

10.3.1 Quelques exemples représentatifs

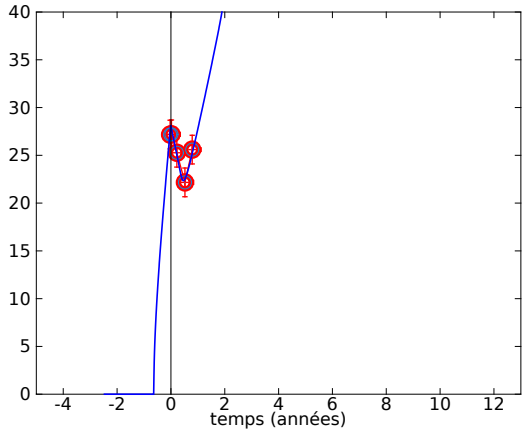
Sont représentés sur les figures 10.1 quelques cas de croissance tumorales intéressants parce qu'ils montrent tous les comportements que nous avons rencontré :

- des décroissances très longues (5 ans) ou très courtes (3 mois),
- des vitesses de décroissance très grandes ou très faibles : de 1 à 30 mm/an,
- des chutes très importantes (-15 mm) ou nulles (1 mm).

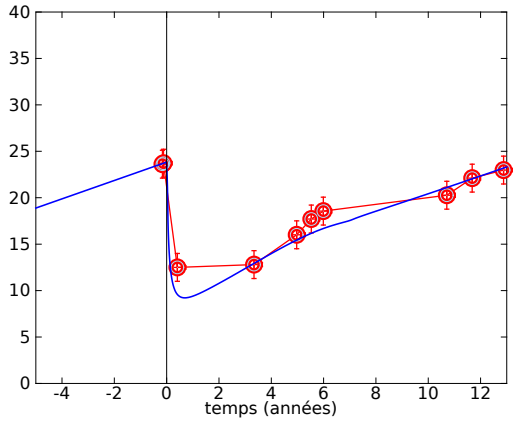
On peut remarquer que les courbes théoriques passent très bien sur les points expérimentaux.



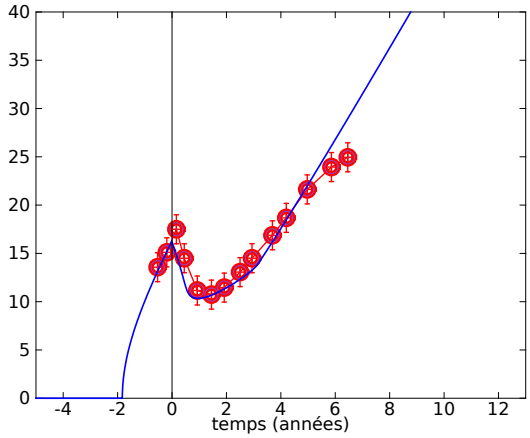
(a) κ=4,0/an, D=0,21mm^2/an, $r_0 = 0,64$, $\mu = 0,10$/an



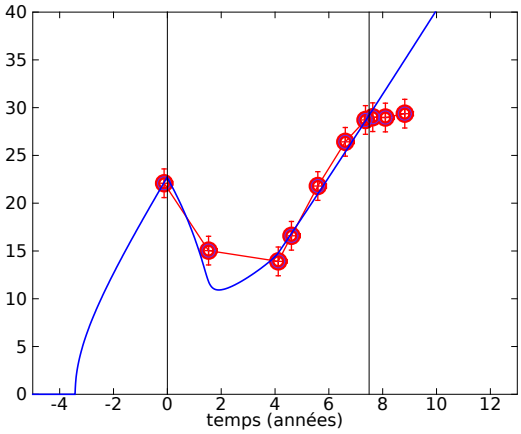
(b) κ=20/an, D=11mm^2/an, $r_0 = 0,50$, $\mu = 0,066$/an



(c) κ=4,0/an, D=0,06mm^2/an, $r_0 = 0,75$, $\mu = 0,22$/an



(d) κ=4,0/an, D=1,56mm^2/an, $r_0 = 0,65$, $\mu = 0,13$/an



(e) κ=4,0/an, D=1,30mm^2/an, $r_0 = 0,30$, $\mu = 0,11$

FIGURE 10.1 – Quelques exemples de croissance de tumeur avec le temps en abscisse et le rayon de la tumeur en ordonnée. Les gros points rouges sont les données expérimentales extraites de l'imagerie. La courbe continue bleue est l'une des possiblités du modèle. On remarque des dynamiques très différentes qui vont de la décroissance très rapide à très lente, d'une réponse forte à faible. Pour tous les patients, $\lambda = 0,2$/an.

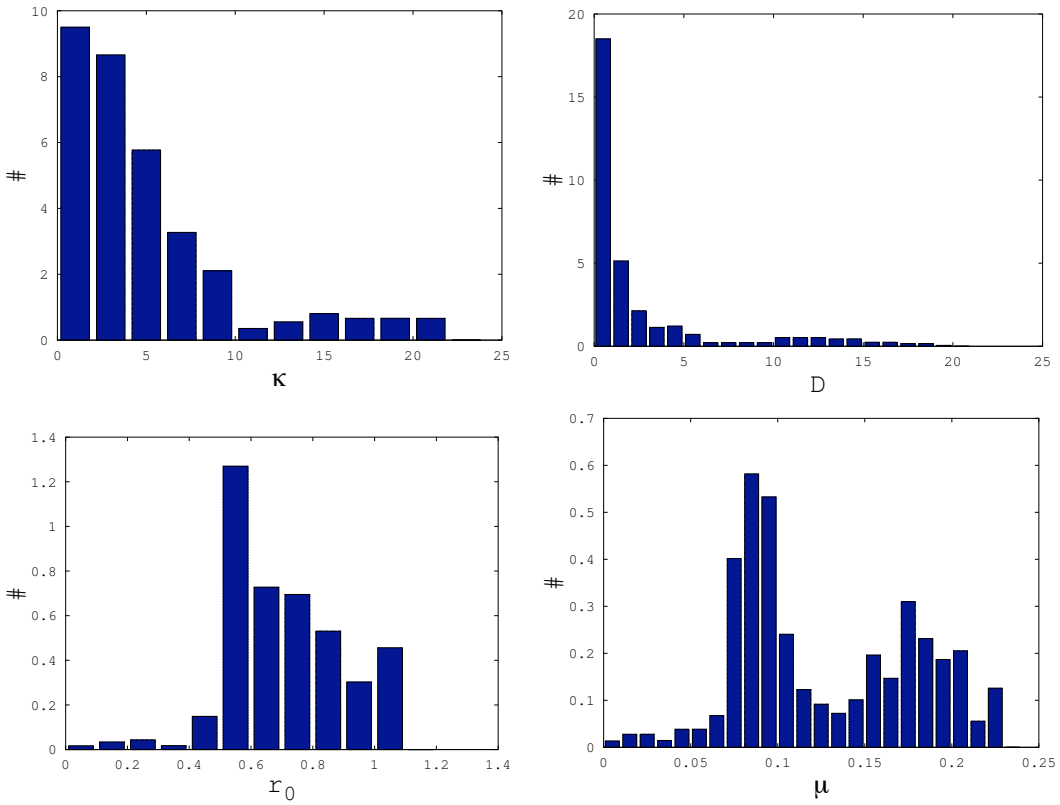


FIGURE 10.2 – Les histogrammes des 4 paramètres avec un coefficient de croissance de l'œdème constant ($\lambda = 0,2/\text{an}$).

10.3.2 Les plages de paramètres

Pour cette étude, nous avons fixé la production d'œdème, λ constante et identique pour tous les patients ($\lambda = 0,2/\text{an}$).

Pour chaque patient, la plage de paramètres acceptables varie et les histogrammes ont été construit de manière à ce que chaque patient ait le même poids. Comme les valeurs acceptables d'un paramère sont continues, pour qu'un patient soit compris dans un bin il faut que : $\min_{\text{patient}} < \max_{\text{bin}}$ et $\max_{\text{patient}} > \min_{\text{bin}}$ quelque soit la valeur des autres paramètres.

Les coefficients de diffusion et de prolifération sont globalement plus élevés que dans la partie II parce que les vitesses de croissance sont plus grandes. Néanmoins les valeurs de κ sont toujours comprises entre 0 et 10/an (figure 10.2-a) et tous les patients sauf un ont un coefficient de diffusion compris entre 0,1 et 10 mm^2/an (figure 10.2-b).

10.3.3 L'apport de la radiothérapie

Etude des patients

Nous avons également mesuré l'espérance de vie gagnée par les patients en considérant que sans traitement, la tumeur aurait continué d'évoluer linéairement avec la même vitesse. Tout d'abord, notons qu'il existe un gain pour tous les patients (figure 10.3), ce qui est encourageant pour l'avenir de ce type de traitement. L'histogramme, réalisé de la même manière qu'à la section 10.3.2, montre

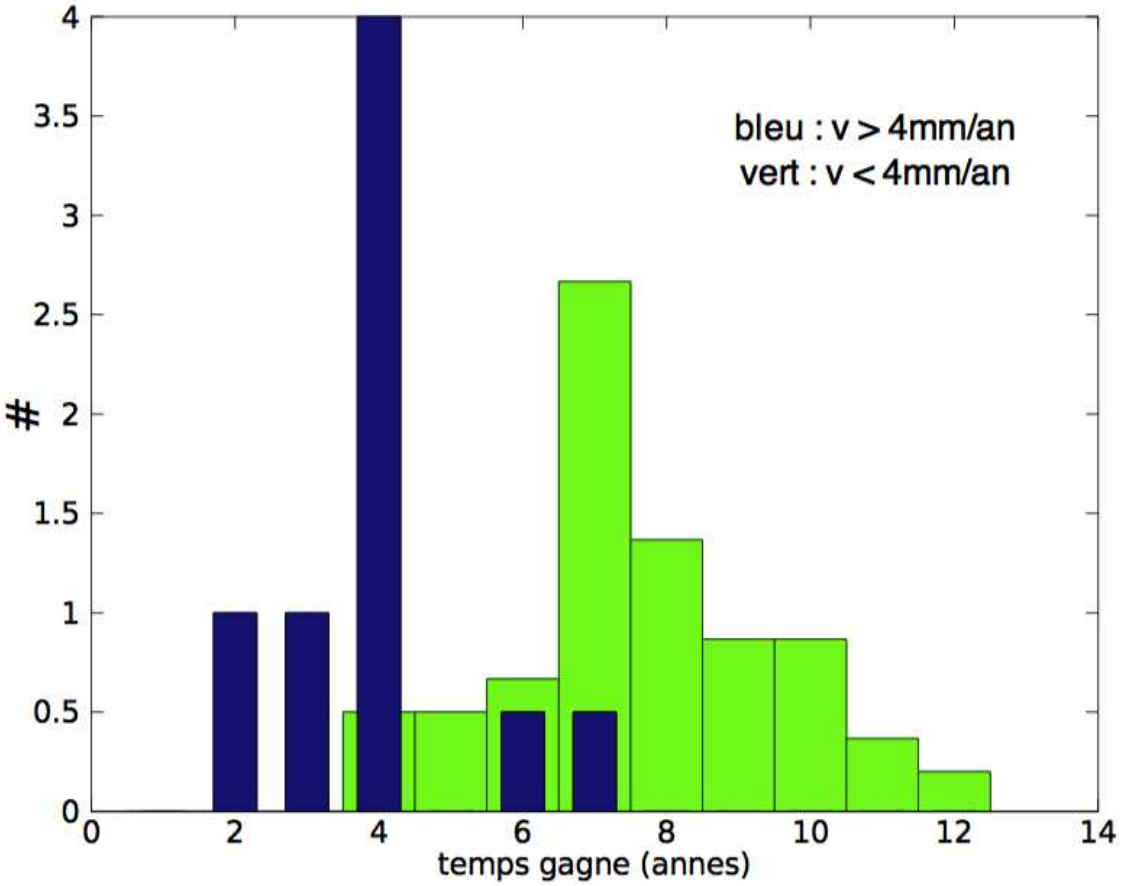


FIGURE 10.3 – Histogramme normalisé du temps gagné pour arriver à un rayon déterminé grâce à la radiothérapie pour tous les patients qui ont au moins une solution.

deux types de populations de gliomes : ceux qui répondent peu (en moyenne 4 ans) et ceux qui répondent bien (en moyenne 7 ans). Il serait intéressant de savoir si ces populations peuvent être reliées à celles que nous avions déjà remarqué dans la partie II, dans le cas d'une croissance libre (même profil génétique ?).

p

Etude dans le cas général

Nous avons étudié l'influence de chaque paramètre indépendamment pour évaluer leur incidence sur l'efficacité de la radiothérapie, mesuré en espérance de vie gagnée par le traitement par rapport à la croissance libre.

On peut remarquer que, comme pour le modèle de Swanson et al [RARS09], c'est le coefficient de radiosensibilité qui a l'impact le plus grand sur ΔT (figures 10.4 et 10.5-c). Ce paramètre est pour le moment impossible à évaluer in vivo. D'après les résultats cliniques de Pallud et al [PLD+12], ce paramètre pourrait être lié à κ. Notre modèle doit encore être affiné pour prendre en compte cette dépendance.

Le modèle reproduit une autre observation de Pallud et al : une grande vitesse signifie un gain d'espérance de vie faible (figure 10.5-a). Cette remarque, si le modèle est confirmé, peut être généralisable aux glioblastomes. Puisque ces derniers ont vitesse très élevée, on comprend tout de suite que la radiothérapie a peu de chance d'apporter un espoir réel aux patients.

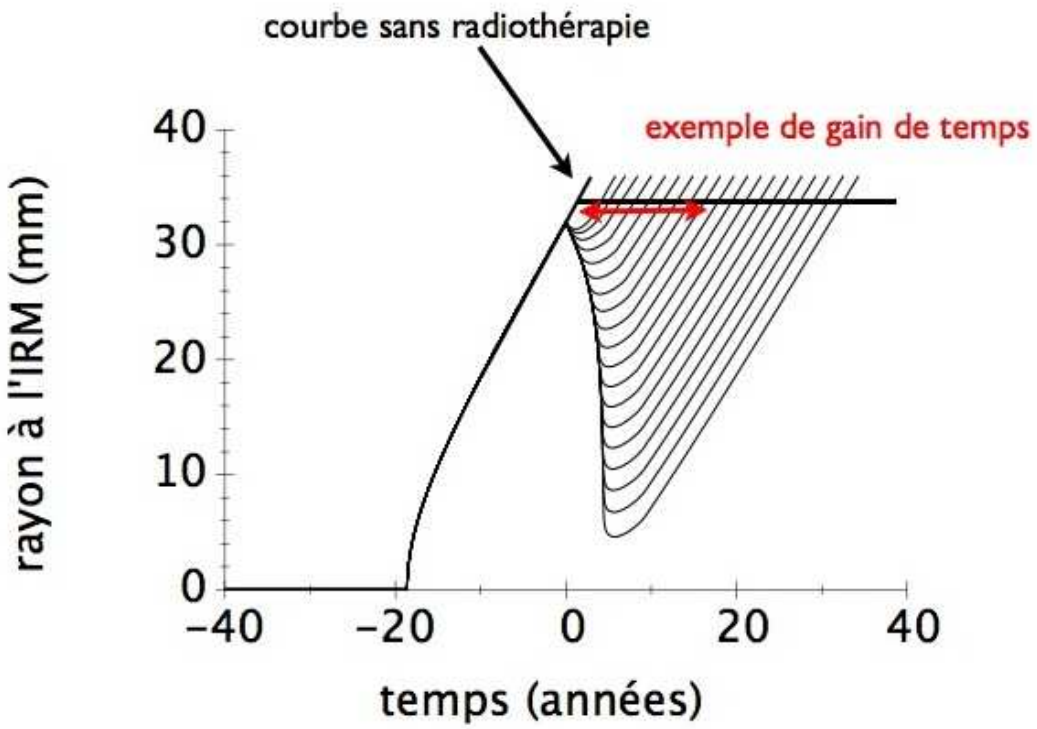


FIGURE 10.4 – L'évolution du rayon visible en fonction du temps dans le cas d'une croissance libre d'une part et dans le cas de différentes valeurs de r_0 d'autre part. La double flèche montre un exemple de gain ΔT.

Si au contraire, on se focalise sur un patient et que l'on observe l'influence de l'indice d'invisibilité κ/D (figure 10.5-b), on voit que son influence est très grande pour un indice petit et faible pour un indice grand. Or les simulations pour lesquelles $\kappa/D < 40$ sont à rejeter car la condition sur la linéarité n'est pas remplie. Pour les jeux de paramètres acceptables, ce paramètre est négligeable devant les autres (figure 10.5). Il peut être intéressant seulement dans le cas des tumeurs rapides pour lesquelles la condition de linéarité n'a pas été validée.

10.3.4 Optimisation du traitement

L'un des objectifs de la modélisation mathématique est d'optimiser le moment, la durée et la zone du traitement. Puisque nous avons considéré que la radiothérapie est ponctuelle, nous ne pouvons pas proposer d'amélioration ni de la durée ni de la fréquence du traitement. Cependant nous pouvons, en considérant que les paramètres estimés d'un patient sont intrinsèques à sa maladie, étudier les modifications de l'évolution tumorale en fonction de la date de radiothérapie (précoce ou tardive) en tenant le paramètre r_0 constant (figure 10.6). On peut remarquer que plus l'irradiation est tardive, plus ΔT est important.

En conclusion, si on fait l'hypothèse que la transformation maligne dépend du volume tumoral [SCL+08], le modèle invite à retarder le plus possible la prise en charge thérapeutique comme cela se faisait auparavant. Mais les recommendations européennes actuelles privilégient un traitement précoce composé de chirurgies séquentielles [SBB+10]. Ce choix se fonde sur des raisons complexes que notre modèle ne peut pas prendre en compte (plasticité cérébrale, radiotoxicité). Ceci rappelle

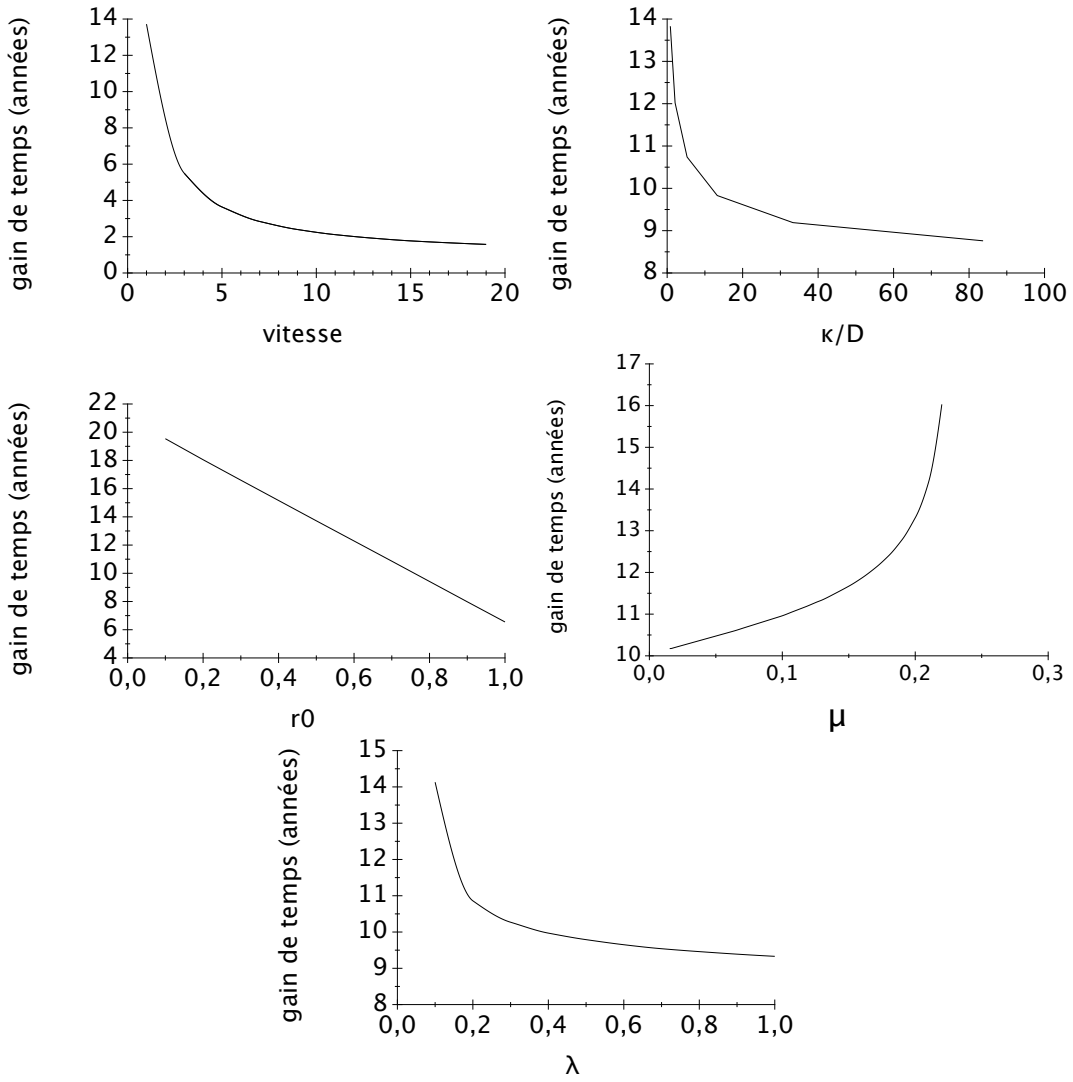


FIGURE 10.5 – L'influence des paramètres sur le gain de temps ΔT pour un jeu de paramètre initial de κ=2/an, D=0,42 mm^2/an, μ=0,2/an, λ=0,09/an et r_0=0,7.

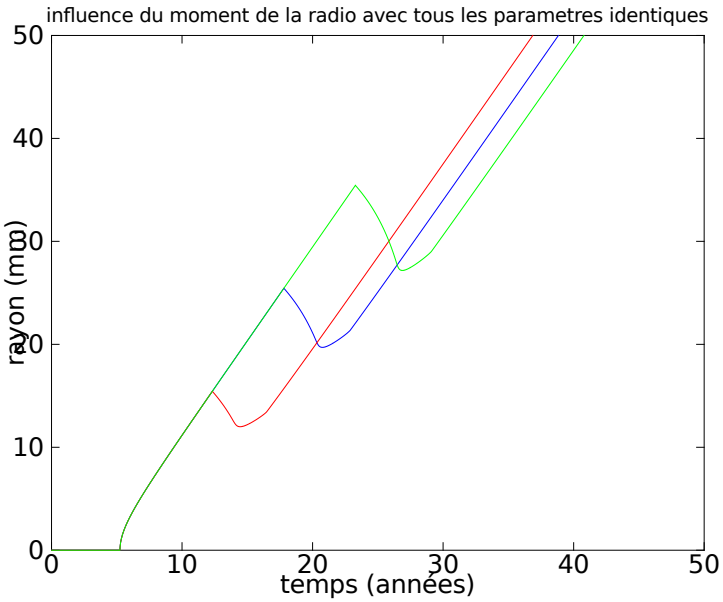


FIGURE 10.6 – Les courbes montrent l'évolution du rayon visible à l'IRM à partir de t=0 la première cellule tumorale. Les différentes couleurs montrent des prises en charge différentes (précoce en rouge, normale en bleue et tardive en vert. On remarque que, pour un jeu de paramètres donné, la stratégie la plus intéressante est l'intervention tardive mais elle correspond à une zone irradiée plus large. En effet, r_0 est identique dans les trois simulations donc R_0 est plus grand dans le cas tardif que les autres.

que les prédictions des modèles biomathématiques sont à prendre avec précaution.

10.4 Comparaison avec le modèle de la partie II

Suite aux modifications que nous avons proposé sur le modèle (prise en compte de l'œdème qui fraine la progression et forme le signal à l'imagerie), nous avons évalué l'impact de ces changements sur l'évolution tumorale libre. Le premier constat est que la phase de croissance linéaire est conservée, ce qui est en accord avec les résultats cliniques et toutes les figures ont la même forme (figure 10.7).

Pour mesurer la différence entre l'âge de la tumeur entre le modèle initial et le modèle actuel, nous somme parti d'un cas réel de patient (vitesse de croissance, âge, rayon de la tumeur) et pour chaque couple (κ, D) du modèle de la partie 2, nous avons essayé tous les couples de paramètres possibles (λ, μ).

Nous en avons tiré deux grandeurs intéressantes : la durée de la phase silencieuse et la correction au modèle de la partie 2 (figure 10.7). On remarque que le modèle classique sous-estime toujours l'âge de la tumeur.

Les résultats du modèle précédent sont très proches des résultats du modèle avec œdème, et le nouveau modèle retrouve par exemple les mêmes plages de paramètres en κ et D. La dépendance en D montre que plus D est grand, plus la phase silencieuse du nouveau modèle est longue et donc plus la correction est importante (figure 10.8a).

Plus la production nette d'œdème (λ/μ) est importante, plus la correction est faible mais son importance décroît vite ; dès que $\lambda/\mu \sim 4$, son rôle devient faible (la correction est presque la

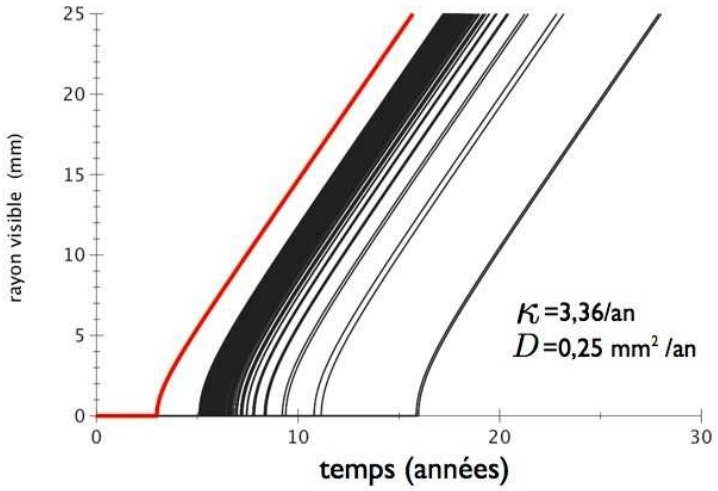
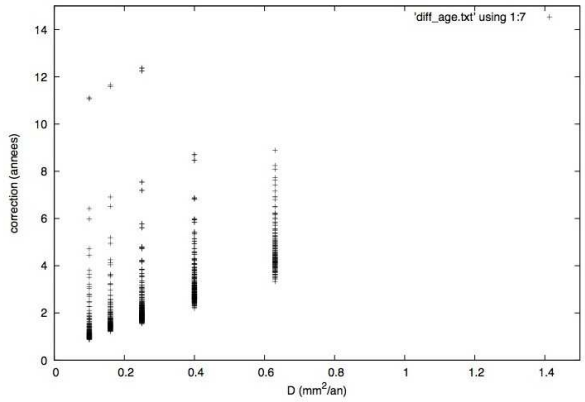
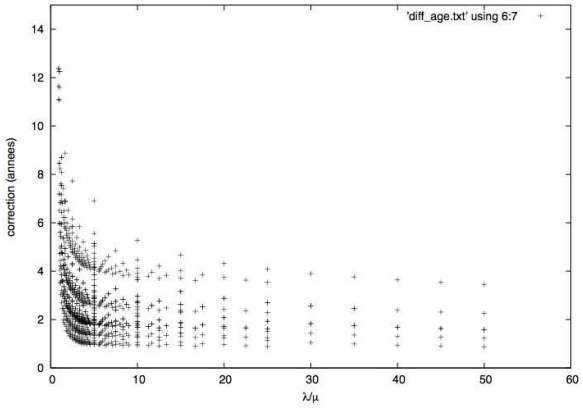


FIGURE 10.7 – Pour un couple (κ, D) donné, différentes possibilités de croissance du rayon pour différentes valeurs de (λ, μ). La courbe rouge montre la résolution numérique du cas sans œdème.



(a) L'importance du paramètre D dans la différence avec le modèle de la partie II.



(b) A vitesse fixée, on fait varier les paramètres λ et μ. La production d'œdème varie de 0,05 à 0,5/an et le drainage de 0,1 à 0,14/an.

même que pour $\mu = 0$) (figure 10.8b).

Il reste à calculer la différence entre l'approximation linéaire et les résultats de ce nouveau modèle.

10.5 Conclusion de la partie IV

Validation du modèle de croissance libre

Ce modèle fondé sur des équations aux dérivées partielles couplées semble être un modèle biomathématique simple et robuste des gliomes diffus de bas grade. Il repose sur l'idée que les cellules tumorales provoquent l'apparition d'œdème qui est lui-même à l'origine de l'hypersignal en séquence T2 de l'IRM, très utilisé en routine. Il présente l'avantage de faire le pont entre la réalité microscopique et les données cliniques macroscopiques et il conserve du modèle précédent la croissance linéaire aux temps longs, ce qui est en accord avec les observations.

Ce modèle nécessite trois paramètres ajustables pour un patient : le rapport κ/D, les coefficients de croissance et de drainage de l'œdème. Ces paramètres sont pour le moment inconnus mais peut être que l'étude de l'IRM de diffusion permettra de caractériser l'œdème.

Validation clinique du modèle

Le modèle de diffusion-prolifération avec la présence d'œdème semble être un modèle compatible avec les données cliniques. Nous avons également remarqué que les coefficients de diffusion et de prolifération influencent très peu la dynamique du système et qu'en revanche, les paramètres liés à l'œdème et à la radiothérapie ont un rôle important. Le couple de paramètre création/drainage de l'œdème est visible sur la vitesse de décroissance du rayon puisque c'est un moment où les cellules n'interviennent pas. En effet, pendant la phase de décroissance, les cellules sont en retard sur l'œdème et comme le signal est crée par la partie la plus en avant de l'œdème, le comportement des cellules ne joue pas tant que ces dernières sont derrière l'œdème. Le moment de la recroissance est donc une compétition entre la prolifération des cellules et le drainage de l'œdème. Nous manquons encore d'informations sur ce phénomène et il est actuellement impossible de prédire la réaction tumorale au traitement. Nous avons néanmoins montré que les paramètres de l'œdème ont peu de latitude ; ce qui est plutôt remarquable au vue de la grande diversité des comportements expérimentaux.

Les résultats

Les données cliniques ont montré que la décroissance importante du rayon de la tumeur n'est pas un facteur de bon pronostic et notre modèle va dans ce sens puisque la décroissance du rayon est seulement due au drainage et n'a aucun lien avec une perte de l'agressivité tumorale. Or il est possible qu'un drainage fort ait caché la tumeur pendant longtemps, ce qui la rendrait beaucoup plus dure à supprimer. Il reste à comprendre le lien entre un drainage fort et un coefficient de prolifération élevé.

Le paramètre de réponse à la radiothérapie étant indépendant des autres, il semble difficile de prédire la durée de la décroissance. Il existe peut être un lien entre le volume total irradié et le coefficient de radiosensibilité des cellules. En effet la dose totale est toujours de 60 Gy donc l'énergie totale reçue est plus grande pour les grosses tumeurs que pour les petites.

Par contre, l'étude des patients a montré une corrélation forte entre l'espérance de vie gagnée et le coefficient de radiosensibilité. Cela pourrait être une piste pour prévoir l'efficacité des traitements de façon statistique.

Evolution du modèle

Ce modèle simple pourrait être amélioré en prenant en compte l'effet de masse causé par l'œdème si ce dernier pousse les tissus vers l'extérieur. Il faudrait davantage de données expérimentales pour connaitre le rôle que joue l'œdème.

Nous souhaiterions également modifier la fonction qui représente l'effet de la radiothérapie car elle n'est pas assez réaliste : nous avons supposé que toutes les cellules situées au-delà de r_0 sont supprimées par le traitement alors que la radiothérapie ne touche pas le cerveau entier. La radiothérapie n'a pas d'effet loin de la tumeur alors que nous avons supposé qu'elle tue toutes les cellules. Il est possible que les cellules infiltrées loin dans le tissu sain soit plus des cellules migrantes que proliférantes et que l'effet du traitement soit faible sur elles.

Notre modèle ne permet pas d'expliquer pourquoi les grandes vitesses post-radiques sont synonymes d'espérance de vie faible et nous espérons pouvoir l'expliquer prochainement grâce au modèle.

Nous aimerions également déterminer s'il existe un lien entre la vitesse de décroissance et le coefficient de prolifération puisque cela a été montré dans la littérature pour un modèle différent. D'après notre modèle, les deux sont décorrélés mais il est possible que sur la cohorte de patients une tendance se dégage.

Dans les mois prochains, nous envisageons d'utiliser ce modèle dans le cas de la chimiothérapie.

Chapitre 11

Conclusion générale

Le gliome de bas grade est une maladie rare et bien peu étudiée, surtout en comparaison de son « cousin » le glioblastome, beaucoup plus aggressif. Le glioblastome a l'avantage d'être partiellement reproductible in vitro, ce qui permet d'étudier des données biologiques miroscopiques. Les modèles mathématiques de glioblastomes sont étudiés depuis trente ans avec un certain succès théorique mais peu de confirmations à l'aide de données cliniques. Au contraire, les oligodendrogliomes sont plus difficiles à étudier in vitro parce qu'ils nécessitent la culture d'astrocytes et les implantations de oligodendrogliomes humains dans des cerveaux de rats ne sont pas satisfaisantes ; le gliome ne présente pas la même morphologie.

Le gliome de bas grade est une tumeur cérébrale qui se développe très lentement et reste pendant longtemps asymptomatique. Etant donné que c'est une tumeur diffuse, il est difficile de le traiter efficacement sans endommager les fonctions vitales du patient. Parmi les différents moyens de lutter contre cette maladie, la collaboration dont je fais partie a étudié deux possiblités : d'une part mieux comprendre la croissance du gliome pour remonter le temps et proposer une date de dépistage et d'autre part optimiser la prise en charge thérapeutique. Ce travail est le fruit d'un aller-retour permanent entre modèle théorique et données biologiques, entre physiciens modélisateurs et médecins afin de conforter notre approche par la réalité clinique. C'est un travail préliminaire qui a montré la faisabilité de l'étude quantitative sur des quantités importantes de lames de biopsie, qui a permit de déterminer les grandeurs importantes et de proposer une méthode reproductible de comptage de l'œdème et de faire le pont entre théorie et expériences.

Remonter le temps d'un gliome de bas grade

Ce travail a reposé sur un modèle mathématique volontairement minimaliste de gliome de bas grade. Pour cela nous avons pris en compte les caractéristiques de ce type de gliome (vitesse constante, évolution lente, tumeur infiltrante) et nous avons choisi comme point de départ, un modèle de type diffusion-prolifération étudié depuis les années 1990 pour le glioblastome.

Le premier travail sur le modèle nous a permis de déterminer les plages de paramètres de prolifération et de diffusion possibles pour la croissance libre dans le cas général. Nous avons montré que l'estimation de l'âge de la tumeur obtenu par extrapolation linéaire en utilisant l'approximation de Fisher-KPP sous-estime toujours l'âge biologique et que la correction peut être évaluée à $10/v$ où v est la vitesse de croissance du rayon à l'IRM si on suppose que le seuil de visibilité est de 2% du maximum de densité de cellules tumorales. L'âge de la tumeur au moment du diagnostic est donc la somme de l'approximation linéaire et de la correction, c'est-à-dire $(10 + r_{IRM})/v$. Plus la vitesse croit vite plus l'approximation linéaire se justifie.

Nus avons vérifié notre modèle pour deux cas : la comparaison entre patients symptomatiques et asymptomatiques (étude qui a montré que, pour les vitesses élevées, l'âge moyen de la tumeur du premier groupe est plus faible que pour le second) et le cas unique d'un patient qui a eu deux IRM complètes du cerveau dont la plus récente montre un gliome. Le modèle a prédit avec succès que la tumeur est, au moment de l'IRM la plus ancienne, soit encore inexistante, soit en phase silencieuse (selon le paramètre choisi). Cette validation n'est pas suffisante mais elle rend le modèle plausible.

Nous avons identifié deux types de tumeurs : le premier type correspond aux tumeurs très lentes qui apparaissent durant l'adolescence tandis que les tumeurs un peu plus rapides apparaissent plus tard. Cela signifie que les tumeurs rapides rattrapent les tumeurs plus lentes et toutes les tumeurs deviennent détectables aux environs de 30 ans, ce qui est une piste possible pour un dépistage précoce.

L'analyse de données cliniques

Nous avons également analysé des données biologiques issues de biopsies étagées chez une dizaine de patients pour lesquels les biopsies étaient échelonnées de l'intérieur jusqu'à l'extérieur du signal IRM. Nous avons comparé l'histologie au tracé du trajet de la biopsie reporté sur les coupes d'IRM. Ces données nous ont permis d'établir le profil de concentration de cellules et le profil de concentration des cellules en cycle. Nous avons observé que les cellules en cycle se trouvent principalement à l'intérieur de l'anomalie de signal IRM et qu'une faible quantité d'entre elles se situe à l'extérieur, ce qui confirme des résultats précédents [PVD$^+$10]. Cela va dans le sens du modèle qui prévoit une saturation de la concentration de cellules tumorales au centre de la tumeur et une forte proportion de cellules tumorales en cycle au niveau du front d'avancée du gliome.

Nous avons également proposé et validé une méthode de quantification de l'œdème simple qui repose sur la prise de la coloration par les tissus sachant que le cytoplasme est coloré en rose par l'éosine tandis que l'œdème reste transparent. Nous avons estimé que la limite de l'hypersignal correspond à un seuil de 20 % de densité d'œdème.

Nos résultats vont dans le sens de plusieurs études antérieures qui supposaient déjà que l'anormalie de signal IRM en séquence T2 est provoquée par la présence d'eau libre de type œdème. Le comportement de l'œdème est encore mal compris entre autres parce qu'il n'est reproductible ni vitro ni in vivo. Il existe plusieurs hypothèses sur l'origine de l'œdème : une réaction inflammatoire ou la création par les cellules tumorales pour migrer ; de la même façon qu'au moment de l'embryogenèse. Dans le premier cas, il serait formé par le tissu sain en réaction à l'agression au niveau des zones d'infiltration des cellules tumorales tandis que dans le second cas il serait formé par l'envoi de signaux chimiques par les cellules tumorales, donc plutôt dans les régions dans lesquelles les cellules tumorales sont fortement présentes.

Dans tous les cas, le contour de la tumeur ne représente pas directement l'étendue réelle de la tumeur mais seulement la présence ou non d'œdème. Si l'œdème se forme à l'arrière des cellules les plus migrantes, il existe une zone infiltrée en périphérie du signal.

Ce travail a permis de vérifier et quantifier un certain nombre de propositions qui existent depuis vingt ans sur la comparaison entre histologie et imagerie grâce à des outils assez nouveaux (numériseur de lames, logiciel de traitement d'images, ordinateur possédant une mémoire importante) obtenus à l'aide de collaborations.

Le modèle appliqué à la radiothérapie

Les gliomes de bas grade sont traités en première intention par chirurgie ; la chimiothérapie et la radiothérapie sont privilégiées lorsque la situation ne permet pas une résection. Les effets de la radiothérapie sont perceptibles pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement ce qui est difficile à justifier avec un modèle sans œdème. Il faut partir du principe que les mutations occasionnées par les rayonnements ionisants ont des effets supérieurs à la prolifération pendant plusieurs générations. et nous trouvons ce modèle non satisfaisant.

Nous avons proposé une amélioration du modèle initial qui permette d'expliquer cet effet important par la mort cellulaire instantanée de la plupart des cellules en cycle, ce qui arrête la production d'œdème et entraine la réduction du rayon tumoral par l'action du drainage seul. Il faudrait vérifier notre hypothèse par une biopsie étagée postradique chez l'animal.

Le modèle est très positif sur l'ensemble des patients qui montrent pourtant des réponses très diverses aux traitements, allant d'une absence de réponse à une décroissance durable, sur plusieurs années. Nous avons vu que la réponse pendant essentiellement de deux critères : la production nette d'œdème et la quantité de cellules tumorales touchée par les rayonnements ionisants. Le gain d'espérance de vie obtenu par la radiothérapie est d'une petite dizaine d'années d'après nos estimations. Ce modèle n'a toutefois pas de solutions pour tous les patients et quelques tumeurs qui croissent trop lentement ont un âge incompatible avec celui du patient. Il faut donc envisager qu'il existe une phase initiale de prolifération simple avant le déclenchement de la diffusion. De plus nous avons considéré que les coefficients de diffusion et de prolifération sont constants et homogènes alors que Clatz et al ont notamment proposé d'utiliser un tenseur de diffusion, plus réaliste [CSB+05].

Néanmoins ce modèle d'équations couplées est satisfaisant et pourrait être utilisé en routine pour juger de l'intérêt d'une radiothérapie et permettre l'optimisation des traitements.

Perspectives

Ce travail de thèse recouvre toute la genèse d'un problème à l'interface physique-biologie, de la question qui l'initie à la validation expérimentale. Nous sommes partis de la question de l'âge des gliomes au moment du diagnostic à la façon dont ils se développent et comment agit la radiothérapie. Nous sommes toujours resté à un niveau macroscopique descriptif. Ce serait intéressant d'aller plus loin dans la compréhension de l'œdème, d'un point de vue plus biologique (expliquer les pertes neuronales, que deviennent les neurones morts ?) et physique (quelles modifications spatiales sont induites par l'œdème ?, prise en compte de l'advection dans les équations, faut-il ajouter un terme de diffuion à l'œdème ?).

Une autre possibilité est de suivre l'intuition de Catherine Daumas-Duport, anatomopathologiste experte internationale des gliomes de bas grade, et d'une part postuler que les cellules sont immobiles et que c'est le facteur de croissance (PDGF) qui diffuse et permet la propagation de la tumeur [CM10] et d'autre part de mettre en avant le rôle des précurseurs [SPM+11]. Une autre piste intéressante est d'étudier la mise en place de l'épilepsie qui est une caractéristique importante du gliome de bas grade [YSJ12].

J'aimerais aussi faire un parallèle avec d'autres maladies cérébrales telles que les maladies à prion qui présentent de la spongiose (de l'œdème sous forme de vacuoles) [RVM+05, VEPD+00, MPT+09]. Ces maladies sont également visibles à l'IRM tandis que la maladie de Parkinson par exemple, ne présente pas d'œdème et reste invisible à l'IRM. Cela pourrait finir de confirmer que l'hypersignal en T2 est provoqué par la présencee de liquide intercellulaire. Notre méthode de

quantification pourrait être adaptée à ces maladies pour lesquelles, actuellement, l'œdème n'est gradué que de 0 à 3 par un anatomopathologiste - avec tous les risques de non-reproductibilité que l'on connait. L'idée serait de comparer quantitativement l'histologie à l'imagerie pour mieux expliquer le signal IRM.

Ces maladies du système nerveux détectables à l'IRM sont caractérisées par la présence de liquide extracellulaire dus aux pertes neuronales et à la raréfaction du tissu. Différentes études ont montré le rôle majeur joué par l'AQP4 pour ces maladies (méningiome, gliome, Creutzfeldt-Jakob). Il semblerait que la présence d'AQP4, une molécule membranaire, favorise la migration cellulaire [KFX+08, Ver05, NR11]. Elle pourrait faire le lien qui nous manque entre gliome, migration cellulaire et œdème [NR11].

Cinquième partie

Nouveau Chapitre de la Thèse

V.1 Cadre général et enjeux

V.1.1 Présentation succincte

Sujet : Validation du modèle de diffusion-prolifération pour les tumeurs cérébrales appelées gliomes de bas grade. Ma thèse porte sur les gliomes, les plus fréquentes des tumeurs cérébrales et plus précisément sur les gliomes dits « diffus de bas grade ». L'étude des gliomes a commencé dans les années 1940 mais il a fallu attendre les années 1980 pour se rendre compte que ces tumeurs sont très infiltrantes et s'étendent au-delà du signal obtenu par scanner. Les premiers modèles mathématiques sont apparus dans l'objectif de pallier à ce problème : la concentration en cellules tumorales à l'extérieur du signal est simulée grâce à un modèle théorique simple.

Ce travail de 3 ans a pour objectif de mieux comprendre le développement des tumeurs cérébrales de type gliome dont l'espérance de vie est d'environ 10 ans. Les patients sont généralement jeunes et en bonne santé, présentant seulement quelques crises d'épilepsie. Notre but est d'*aider les cliniciens lors du choix du traitement* (croissance libre, chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) *et du moment de son application* afin d'augmenter au maximum le rapport bénéfice/risque pour le patient. A cette fin, nous avons repris un modèle déjà existant et nous l'avons comparé à des données cliniques obtenues en collaboration avec les cliniciens de l'Hôpital Sainte-Anne. Nous avons également modifié ce modèle de manière à expliquer des données de radiothérapie.

L'objectif est de *prédire l'évolution de la tumeur par un modèle mathématique* donnant lieu à des simulations numériques, confronter le modèle avec des données cliniques et élargir ce modèle de manière à prendre en compte les conséquences d'un traitement de type radiothérapie.

- *Enjeux médicaux* : aide au choix du traitement, connaître l'âge d'apparition de la tumeur pour proposer un diagnostic précoce,
- *Enjeux scientifiques* : proposer un modèle simple, solide, confirmé par des données réelles pour obtenir un travail conjoint entre théoriciens et cliniciens être les premiers à valider cliniquement un modèle de gliome.
- *Enjeux humains* : améliorer la durée de vie et la qualité de vie des patients, mieux anticiper le changement de degré de malignité, optimiser le traitement (proposer un traitement individualisé)
- *Enjeux économiques* : réduire le coût des traitements par la précocité de la prise en charge et l'adaptation des traitements.

V.1.2 Ma thèse dans ce contexte

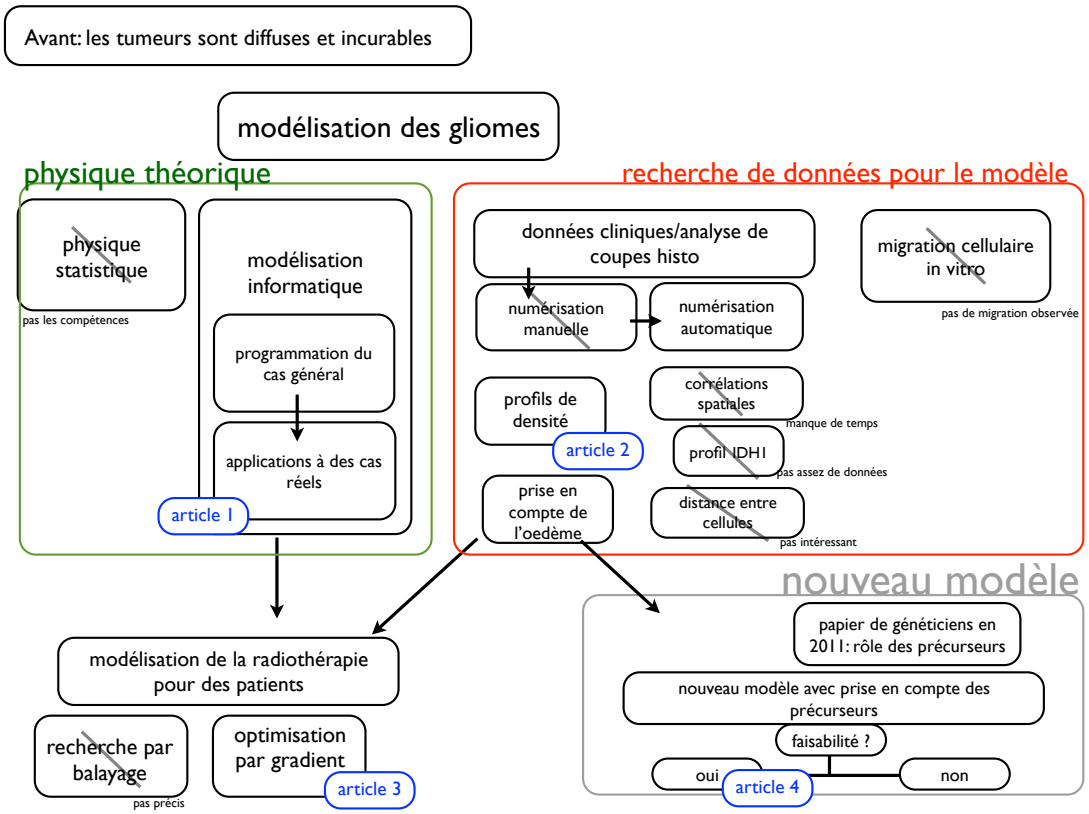
Ma thèse se déroule au sein du laboratoire « Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie », qui a été crée en 2004 (donc très récent) et qui est encore petit (une trentaine de membres). Ces caractéristiques font que j'ai eu l'occasion de participer aux prises de décisions impliquant l'ensemble du laboratoire (budget, avenir du laboratoire, ...). Le laboratoire est divisé en 3 groupes de même taille dont le groupe modélisation des systèmes biologiques, un groupe centré sur l'imagerie du cancer et un groupe de neurobiologie impliquant physiciens et biologistes. Le laboratoire est situé sur le campus de l'Université d'Orsay. Cette thèse s'inscrit dans la continuité des travaux de l'équipe sur la modélisation des gliomes. En effet la thèse précédente s'était intéressée à la modélisation de la migration de cellules de gliome in vitro. La petite équipe dans laquelle je fais ma doctorat est constituée de physiciens théoriciens attachés à développer des modèles pour des systèmes biologiques (cellules, bactéries, ...). Ce travail s'inscrit dans un travail de fond qui est l'étude des tumeurs cérébrales. Ce thème a été ouvert avec un doctorat précédent et des collaborations ont été monté depuis qui consolident cette thématique.

La modélisation des systèmes biologiques est en pleine expansion et intéresse beaucoup de laboratoires dans le monde ; la spécialisation sur les tumeurs est également très répandue (plus de 12 000 articles/an !) mais les tumeurs cérébrales que nous étudions restent un sujet marginal. Le nombre de cas est faible, il y a donc peu de données. *Il y a environ 10 équipes qui travaillent sur le gliome de bas grade.* C'est assez difficile de compter le nombre d'articles parce qu'il n'y a pas de définition claire du gliome de bas grade. *La concurrence directe s'effectue avec une équipe très connue aux Etats-Unis et un groupe français* qui a eu accès aux mêmes données que nous concernant la radiothérapie. Nos méthodes sont complètement différentes et je suis confiante dans le choix de notre modèle.

Mon thème de recherche a principalement concerné 3 personnes : ma directrice de thèse qui est à l'origine du sujet et me suit très régulièrement. Etant maîtresse de conférence, il y a des moments où elle est moins disponible mais elle est très impliquée (elle a rédigé les articles, réalisé de nombreux résultats). Je suis également aidée par un autre maître de conférence qui m'apporte beaucoup de connaissances techniques (nouveaux langages de programmation, création d'un outil me permettant d'exploiter des images) mais aussi des connaissances « humaines » (sens physique, esprit critique, idées pour optimiser mon travail). Nous avons aussi travaillé avec mon directeur de thèse officiel qui suit ma thèse, s'est impliqué dans l'une des trois parties de mon sujet et a partiellement rédigé le dernier article. Ces trois personnes sont des physiciens théoriciens. Notre collaboration comprend également un neurochirurgien et une anatomo-pathologiste que j'ai vu environ une fois tous les deux mois (surtout au début) pour qu'ils commentent nos résultats, nous conseillent, nous aident par leur expertise. Ils ont toujours répondu rapidement par courriel à mes questions et ont été patients. Le chirurgien nous a également impliqué dans les colloques qu'il a monté ce qui a beaucoup augmenté notre visibilité nationale.

L'équipe appartient au Réseau d'Etude des Gliomes (REG) ainsi qu'à plusieurs Groupements de Recherche (GdR - Stic Santé, CellTiss). Il fait également partie d'un Laboratoire d'Excellence (LabEx) qui est lui-même dans une Initiative d'Excellence (Idex).

V.2 Le logigramme du travail réalisé



Ce logigramme présente le point de départ : la problématique des gliomes de bas grade. Cette idée a pris la forme de deux objectifs réalisés donnant lieu à trois articles. Il reste deux projets que j'aurais aimé réaliser mais je n'en ai pas eu le temps.

V.3 Déroulement de la thèse

V.3.1 La problématique

La problématique est la compréhension des gliomes de bas grade qui est une maladie dont le développement est lent et pendant un long moment asymptomatique. Le modèle mathématique qui a déjà été utilisé dans le cadre du gliome de haut grade est de type spatial et peut être vérifié par l'étude du profil de concentration de cellules tumorales au cours du temps. L'idée de cette question vient du médecin J. Pallud qui se demandait à quel âge apparaît cette maladie. Il pensait que, puisqu'il a montré que la grossesse accroît la vitesse de croissance sans doute du fait de l'augmentation des hormones, il y a des chances que l'adolescence soit un moment de la vie clef pour le développement des gliomes. *Notre objectif était donc de remonter le temps des gliomes connus de patients au moment du diagnostic pour en déduire l'âge du patient au moment de la naissance du gliome.*

V.3.2 Le fractionnement de la thèse

Ma thèse s'est naturellement déroulée en trois étapes dont deux ont été concomitantes.

Première partie

J'ai d'une part *repris le modèle mathématique de diffusion-prolifération*, qui est un classique de ce type de système complexe, *pour déterminer les plages de paramètres possibles*. Cette première partie m'a permis de *me familiariser avec le langage informatique* que j'avais choisi. A posteriori je me rends compte que c'était une bonne chose de commencer par un objectif assez simple, qui permette d'obtenir un article rapidement et qui me plonge dans la bibliographie progressivement. Au moment de passer l'entretien de recrutement, j'avais clairement exposé mon problème vis à vis de l'informatique et ma directrice de thèse m'a donc laissé le temps d'apprendre. La problématique claire et les enjeux simples nous ont permis d'écrire l'article rapidement. Il a été accepté deux ans seulement après mon arrivée. Pour ne pas que j'avança seule, Mathilde faisait les mêmes résolutions numériques que moi mais j'ai pu aller plus loin et mes connaissances en programmation se sont suffisamment amélioré pour que je la dépasse et que mes programmes soient beaucoup plus rapides et plus efficaces que les siens. Nous avons donc pu montrer des figures plus soignées, plus précises avec un temps de calcul plus court. L'apprentissage a été long mais j'avais opté dès le départ pour le Java qui est un langage plus puissant que Matlab, bien que moins intuitif. Ce choix a été bénéfique tout au long de ma thèse.

Deuxième partie

En parallèle, nous avons récupéré *des lames de biopsies étagées* auprès du laboratoire d'anatomopathologie de l'Hôpital Sainte-Anne. Nous avons commencé par les numériser sur place grâce à des photos prises depuis le microscope de l'anatomopathologiste puis, voyant la quantité de lames et le travail requis pour une lame, nous avons cherché une autre solution. Je pensais échantillonner les lames au lieu de les numériser entièrement mais Christophe a trouvé un moyen beaucoup mieux : grâce à un partenariat Paris7-Hôpital Saint-Louis nous avons pu les numériser automatiquement rapidement grâce à une platine motorisée. Nous avons appris à *« lire » les lames* (reconnaître les structures, les types cellulaires, l'oedème, etc.) grâce à l'expertise de deux médecins. Quand j'avais un doute, j'envoyais un mail ou je passais les voir. L'un des problèmes rencontrés est la rivalité

entre ces deux médecins et il m'est arrivé de devoir venir en cachette ou entrer dans le bureau de celle qui était absente pour emprunter discrètement des lames. J'ai aussi été confrontée à des rétentions d'informations, motivées soit par le désir de rester seul dépositaire de la connaissance soit par son caractère laconique. *J'ai crée une macro me permettant de faire le comptage automatique des cellules et ainsi gagner du temps.* J'ai aussi *proposé l'idée que le signal IRM est crée par la présence d'oedème et j'ai donc souligné l'importance de ce dernier et j'ai trouvé une technique simple mais efficace pour le quantifier.* Ce travail a permis d'améliorer le modèle classique et de résoudre l'un de ces défauts. *Nous avons ensuite utilisé ce nouveau modèle pour comprendre le fonctionnement de la radiothérapie sur les gliomes. J'ai supposé que la radiothérapie supprime les cellules en cycle et que la décroissance du rayon de la tumeur pendant plusieurs mois est due au drainage de l'oedème qui n'est plus contrebalancé par la création d'oedème lié aux cellules tumorales. Ce modèle a été accepté* par ma directrice de thèse et nous avons commencé ce travail en début de troisième année.

Troisième partie

En partant des résultats des deux premières parties de ma thèse, *j'ai supposé que l'hypersignal visible à l'IRM est causé par l'oedème et j'ai proposé de le mettre dans le nouveau modèle.* A la suite de discussions avec mes directeurs de thèse, nous avons ajouté une équation. J'ai ensuite *proposé une méthode pour optimiser la recherche des paramètres et cela a permis de réduire considérablement les temps de calcul. J'ai également automatisé de nombreuses tâches grâce à l'apprentissage de plusieurs langages de programmation.* J'ai toujours cherché à faire le lien entre le modèle théorique et les données cliniques : en quoi le modèle est utile au clinicien, comment le rendre utilisable en routine, quelles sont les données intéressantes et comment avoir accès aux paramètres manquants.

J'ai étudié l'influence des paramètres retenus et remarqué que chacun a une action indépendante. J'ai donc réalisé un programme qui cherche le meilleur jeu de paramètre pour chaque patient. Ce travail va également donner lieu à une publication.

V.3.3 Le fonctionnement au quotidien

Au quotidien, je travaillais sans emploi du temps fixe et sans planning établi. J'avais une direction floue « établir le profil de densité de cellules » et à moi de choisir mes outils et de gérer mon temps. Quand j'avais un problème ou idée, j'en discutais de manière informelle avec Mathilde ou Christophe. Quand je butais quelques jours ou que je perdais de l'énergie, Mathilde venait et souvent rien que le fait d'exposer ma difficulté me faisait avancer. Il est aussi plus facile d'avoir des idées à plusieurs que seul. On a partagé les parties pénibles du travail (numérisation de lames) en fonction des disponibilités de chacun. Nos objectifs étaient les publications mais j'ai toujours été libre d'essayer des idées, d'apprendre de nouveaux langages ou techniques. J'ai également passé du temps un mois avec des biologistes à Poitiers pour avoir des données in vitro ce qui m'a permit de découvrir un autre laboratoire, une autre spécialité. Je travaillais à moitié chez moi et à moitié au laboratoire, en fonction de mes enseignements. Nous avons rencontré les médecins environ une fois par trimestre pour parler de nos résultats et poser quelques questions, évoquer des pistes.

V.3.4 Les présentations de mon travail

Dès six mois après le début de ma thèse, ma directrice de thèse a organisé un *mini-colloque en partenariat avec des médecins et des biologistes sur la modélisation en médecine* et j'ai présenté mes travaux devant une quarantaine de personnes. J'ai ensuite pris part à *une conférence internationale*

de biologie mathématique et théorique à Cracovie où j'ai parlé pendant une vingtaine de minutes devant une centaine de personnes de la première partie. J'ai également *exposé nos travaux à des radiologues dans l'espoir de monter une collaboration avec eux.* Ma directrice de thèse a été invité à parler de notre article à une conférence internationale en juin 2012 et je vais à une autre *conférence en Espagne en juillet prochain pour parler de la radiothérapie.* J'ai aussi réalisé *deux posters en anglais.* J'ai eu la chance de présenter mon travail devant des médecins, des mathématiciens, des physiciens et mon premier article a été cité dans une conférence de médecins. J'ai aussi fait un séminaire interne en fin de deuxième année face à des physiciens et des biologistes.

Etant donné que *ma thèse se situe à cheval sur plusieurs domaines de compétence*, mon jury de thèse sera composé de trois physiciens, un mathématicien, un chirurgien et un biologiste. C'est très enrichissant et formateur pour moi que d'*être capable de m'exprimer devant des experts de disciplines différentes.*

V.4 Coût consolidé de la thèse

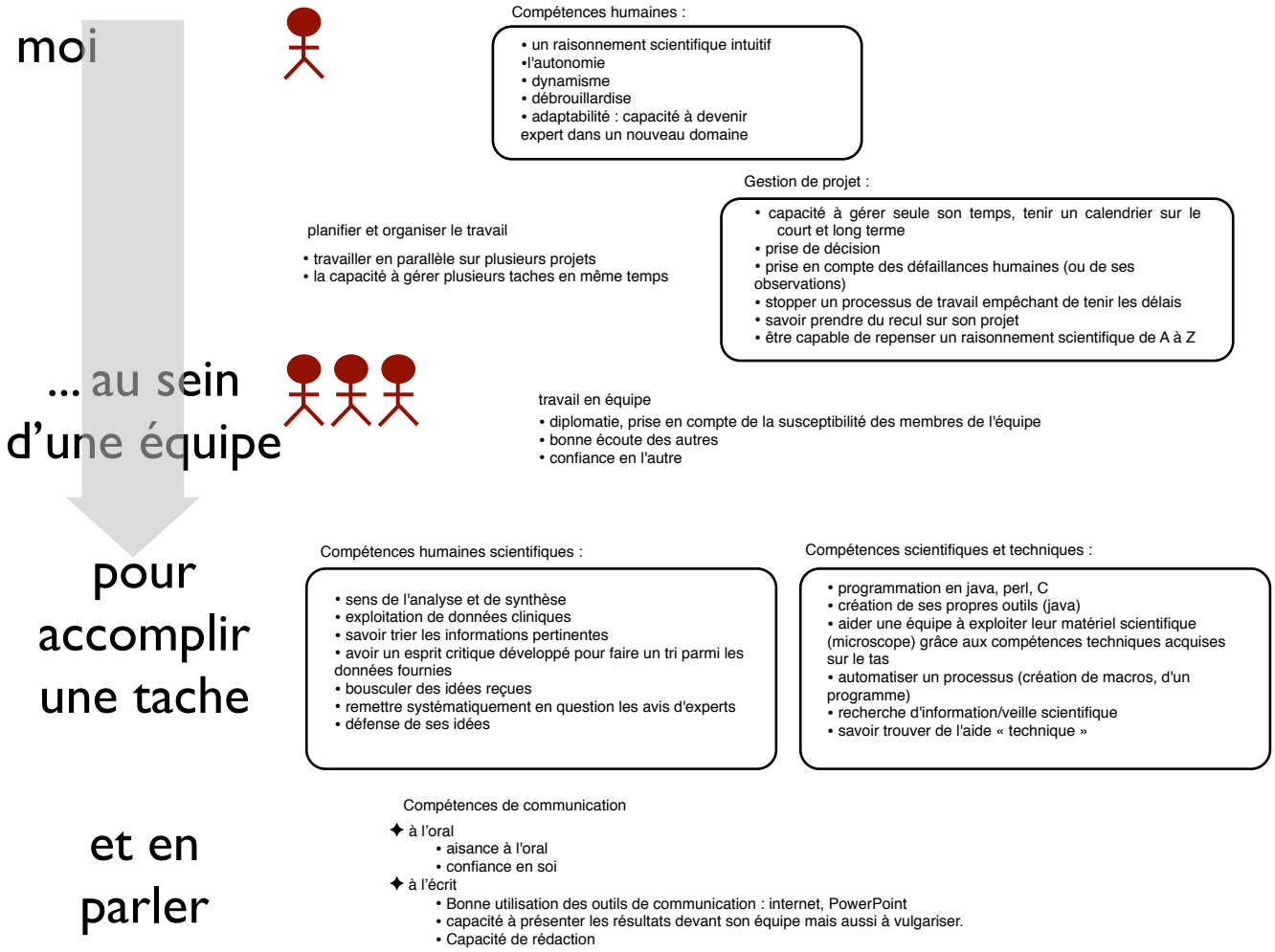
ESTIMATION DU COUT CONSOLIDE DE LA THESE

Montants en euros TTC

	Nature de la dépense	Détails *			Coûts totaux (euros TTC)				
					Amortissement	Coût unitaire moyen		Quote-part utilisation	Total
1	**Ressources Humaines**	Salaire brut	Charges			HT	TTC		
1.1	Doctorant	82080	28728					1	110808
1.2	Encadrant 1: Mathilde	119850	41947.5					0.5	80898.75
1.3	Encadrant 2 : Christophe	103848	36346.8					0.1	14019.48
1.4	Encadrant 2 : Basile	17400	6090					0.05	1174.5
1.5	Autre personnel: Norah (1 mois)	103848	36346.8					0.03	3894.3
1.6	Admnistration (5 personnes)	519240	181734					0.12	86745.53
	Sous-total Ressources Humaines								297540.56
2	**Consommables**								
2.1	Fournitures expérimentales	numérisation de lames de biopsie					4236	1	4236
2.2	Fournitures de bureau						100	1	100
	Sous-total Consommables								4336
3	**Infrastructures**								
3.1	Entretien, gardiennage, secrétariat								
3.2	Loyers des locaux	Loyer brut	Charges locatives				120000	0.12	14850
3.3	Electricité, eau, chauffage, … (si non inclus dans les charges locatives)								
3.4	Autres								
	Sous-total Infrastructures								14850
4	**Matériel (amortissements)**								
4.1	Matériel d'expérimentation (dont les ordinateurs et logiciels spécialisés)	Taux d'amortissement							
4.2	Ordinateurs	Taux d'amortissement				5152	6182		2922
	disques durs externes				**1**	150	180	1	180
	matériel de biologie pour expériences à Poitiers				**1**		962	1	962
4.3	Logiciel de bureau : Matlab	Taux d'amortissement			**1**		100	1	100
	Sous-total Matériel								4164
5	**Déplacements**	Transport	Hébergement	autres frais (inscription, ...)					
5.1	Missions en France : Chloé et Mathilde								
	Poitiers expériences 1mois	116	1505						1621
5.2	Congrès en France								
	Bordeaux Mathilde 2011	168	272	310					750
	Orsay Math&Chloé 2011	0	0	185					185
	CIRM Chloé 2012	147	127	150					424
	Lille	51							51
5.3	Congrès à l'étranger								
	Cracovie Chloé	420	1081	200					1701
5.4	Visite d'un chercheur étranger	246	116.49						362
	Sous-total Déplacements								5094
6	**Formation**								
6.1	Formations								
	Ecole d'Ete : Dundee	255	450	291					996
	Ecole d'Ete : Peyresq	179	80						
	15 jours de formation CIES					15	6000		6000
	Nouveau Chapitre de la Thèse						1000		1000
	Formation anglais + passage TOEIC					12	4800		4800
	Sous-total Formation								12796
7	**Documentation et communication**								
7.1	Affranchissements, Internet, téléphone						5000	0.12	618.75
7.2	Publicité, communication, impressions	Direct	Sous-traitance agence				2000	0.1	200
7.3	Documentation (périodiques, livres, bases de données, bibliothèque, etc.)	livres					307	1	307
7.4	impression de la thèse						600	1	600
	Sous-total Documentation et communication								1725.75
10	**TOTAL**								340506.31
	TOTAL PAR AN								**113502.1**

Les principales dépenses ne sont pas dues à mes travaux mais à la masse salariale. Il est difficile de dire si ce coût est élevé ou non puisque je n'ai aucune base de comparaison. Je pense néanmoins que n'importe quel ouvrier est également entouré de ses superviseurs et d'un secrétariat, ce qui signifie que son coût annuel doit être proche du coût de la masse salariale de ma thèse. Je pense que l'on peut simplement conclure que le projet en lui-même coûte réellement environ 20 000 €/3ans soit environ 7 000 €/an, ce qui ne me semble pas très élevé.

V.5 Les compétences acquises



V.5.1 Les compétences humaines

La recherche *J'ai fait preuve d'autonomie dans mes travaux dans le sens où j'ai planifié et organiser mon travail* et que ma directrice de thèse ne m'a pas fixé d'objectif ni de délai autre que le respect de la durée de la thèse. J'ai été dynamique en *proposant des solutions aux problèmes que j'ai rencontré*, en n'hésitant pas à aborder ceux-ci devant mon groupe, j'ai été force de proposition et mené mon projet. J'ai également été *débrouillarde en trouvant des experts* (un radiologue pour m'expliquer les IRM et un chercheur spécialisé sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob), quand une anatomo-pathologiste m'a refusé des lames, j'ai guetté son départ du labo pour aller demander à une autre experte à plusieurs reprises. J'ai également *appris à travailler à distance* à cause de mon enseignement à Paris-7 et à gérer la séparation floue entre temps de travail et temps de repos. L'adaptabilité n'est pas à montrer puisque je faisais auparavant de l'astrophysique et du nucléaire et que je suis passée sans trop de difficultés à l'interface physique-médecine. Je me suis *adaptée au travail en groupe libre, chacun prenant une partie du travail en fonction de son temps*

disponible et de ses capacités. J'ai également des facilités à l'oral du fait que je n'ai pas peur du public. J'ai fait plusieurs conférences internationales et présenté mes résultats aussi bien devant des mathématiciens que des médecins donc je sais adapter mon langage. De plus je n'ai pas besoin de répétition, je sais inventer et improviser. La rédaction réussie de ma thèse est une bonne preuve que je sais rédiger et m'exprimer clairement en français.

L'enseignement L'enseignement que je n'ai pas encore abordé, a été très enrichissant pour moi. Je sais qu'il est impossible d'obliger un étudiant à travailler et que je n'ai pas un physique me permettant d'asseoir mon autorité. Au lieu de les menacer, je me suis contentée de leur montrer que j'avais réussi à faire ce que j'attendais d'eux, que je partais de quasiment rien. Cela les a rendu plus attentifs et ils se sont sentis concernés et aptes à y arriver. J'ai participé à la rédaction de sujet de TP et ai corrigé des examens ce qui m'a appris à évaluer les étudiants. J'ai également eu à gérer le cas d'un étudiant difficile et un cas de triche pendant un examen. J'ai alors su m'imposer .

V.5.2 Les compétences scientifiques

J'ai su analyser et synthétiser les résultats des données expérimentales que nous avons récoltées et exploitées. Je sais *analyser le temps pris par une tache et jauger de l'utilité ou non de l'automatiser ou de passer du temps à l'optimiser* (le rapport gain/coût n'est pas toujours trivial). J'ai développé une macro avec le logiciel ImageJ afin de compter automatiquement les cellules et l'oedème pour chaque lame sachant qu'il y en avait environ 200. J'ai su détecter l'intérêt d'apprendre un nouveau langage en mesurant son impact sur mon travail. Le langage Perl est plus efficace pour traiter des fichiers et plus intuitif tandis que le Java permet des calculs plus lourds et se trouve plus rapide. J'apprends vite : je sais maintenant programmer en Java, C et Perl. J'ai créé mes propres outils en Java quand j'en avais besoin et lorsque j'avais des problèmes, j'ai sollicité l'aide technique sur des points précis de mon programme. Je sais faire de la recherche d'information en utilisant différents moteurs de recherche et par là, faire la veille scientifique nécessaire au travail de chercheur.

Mon travail sur les lames de biopsie a été l'occasion de *remettre en question l'idée communément admise que les cellules tumorales sont à l'origine du signal IRM. A l'aide de mon esprit d'observation, de ma logique et de mon recul sur le sujet, j'ai proposé une autre version.* On en avons parlé avec des radiologues en espérant leur avis mais j'ai été déçue par leur mollesse. J'ai donc défendu âprement mon opinion, j'ai passé beaucoup de temps avec les anatomopathologistes et il a fallu trier les informations pertinentes et utiles des habitudes et et de leur intuition. J'ai banni le qualitatif au profit du quantitatif pour faire de la science dure et non de la médecine. Cette rigueur m'a entrainé à trouver un moyen de quantifier cet oedème, toujours dans l'idée de confronter le modèle théorique aux données expérimentales. J'ai *fait preuve de recul sur mon projet et de maturité en trouvant un lien direct entre le gliome et d'autres maladies cérébrales* ce qui va conduire naturellement à prouver l'intuition qui m'habite, l'idée que je pense être juste. Cette obstination repose également sur ma confiance en moi.

Sur les données expérimentales, comme nous n'avions qu'un objectif flou, j'ai tenté plusieurs pistes et j'ai du *évaluer leurs intérêts pour stopper les idées sans suite.* Par exemple j'ai compris que la distance entre cellules qui, au départ semblait un bon moyen de caractériser un tissu tumoral, s'est révélé ne pas l'être puisque l'oedème écarte les cellules. J'ai donc rapidement arrêté ce travail pour chercher d'autres solutions.

V.6 L'Expérience de la Thèse

Toute ressemblance avec un voyage en Islande ne serait que pure coïncidence.

Note : cette partie devait être le déroulement de la thèse puisque notre seule consigne était de le rédiger de la manière qui nous correspondait le mieux. Mais quand Barbara Fille l'a lu, elle m'a dit avec une petite mou « c'est bien, j'ai pris plaisir à le lire mais ce n'est pas du tout ce que j'attendais ». Hors micro elle m'a demandé de recommencer et de garder ça pour moi. Tant pis pour le Nouveau Chapitre de la Thèse mais la Thèse, la vraie, c'est la mienne alors je le mets quand même ! Ne serait-ce que pour montrer à d'autres ce que c'est vraiment, la Thèse (pas juste une - courte - liste d'articles et de conférences).

V.6.1 La découverte de l'Île

Tout a commencé dans ma plus tendre enfance quand j'ai appris que l'île Science si lointaine et à l'apparence inhospitalière pouvait être un lieu de villégiature. J'ai appris que oui, il est possible de trouver intéressant et amusant de regarder les étoiles, les étudier. Je suppose que c'est un peu comme de devenir Franc-Maçon : des dessins, schémas, symboles qui sont abscons pour un non-initié ont une valeur, un sens pour lui. De la même manière, un néophyte regarde le ciel et voit des loupiotes qui brillent alors que l'astronome voit des amies, toutes différentes en âge, taille, couleur, distance, etc. Elles ont toute une histoire et souvent un nom qui fait rêver (Altaïr, Déneb et ma préférée entre toutes Arcturus). Quelle chance de se sentir chez soi n'importe où tant le ciel noir est un compagnon.

Pardon, je m'égare. Donc disais-je, j'ai eu tôt fait de choisir ma voie et de chercher à en savoir plus sur elles, sur les galaxies et le monde en général. Bon, on peut dire aussi que le choix de la science et de la compréhension du monde qui nous environne est arrivé avec les chevaux et le désir de comprendre leur comportement. Devenir éthologue. Mais vu le peu de moyens et de débouchés (j'étais déjà lucide au collège), autant faire une croix dessus mais j'ai gardé dans la tête l'idée d'étudier quantitativement le comportement d'un ensemble d'individus (la mode est actuellement aux étourneaux mais peut être un jour les chevaux).

Après de longues études scientifiques et un voyage chaque année sur cette contrée lointaine et tellement différente du monde normal qu'il est difficile d'en faire le descriptif à ma famille (« mais tu fais quoi concrètement pendant la journée ? - Euh, je suis dans l'obscurité et je joue avec une diode. - ... - C'est génial ! Un jour, ma petite caméra CCD partira dans l'espace ! - Hum... »). Quelques problèmes de communication mais un soutien sans faille. Chaque voyage annuel s'effectuait dans une ville différente avec des ambiances différentes, plus ou moins d'habitants, des centres d'intérêt différents.

V.6.2 Le début de la thèse

La préparation

Et c'est donc le 1er octobre 2009 que je suis entrée en thèse comme on entre en religion : avec beaucoup de foi et malgré les mises en garde attentionnées de mes proches « tu sais, la thèse est assez mal vue en France, ce n'est peut être pas une bonne idée... ». Désolée Papa, désolée Maman, j'ai entendu une voix, La Voix m'appeler et m'inviter à prêcher Le Vrai. La thèse était pour moins comme la découverte d'une terre nouvelle. Si j'avais vécu au temps des conquistadors, je me serai sûrement portée volontaire pour la grande aventure, malgré les nombreux risques et périls. Peu

pour la gloire, bien plus pour le défi et la nouveauté. Bref, je voyais donc la Recherche comme la traversée du centre de l'Islande : une terre inhospitalière, inconnue et cruelle.

Le choix du sujet est plus un hasard chanceux qu'autre chose. Mon M2 porté sur le nucléaire m'avait fait découvrir le lien physique nucléaire-médecine grâce au super M. Biau de l'IRSN (on étudiait les cas d'irradiation accidentelles, l'intéraction entre les tissus humains et les rayonnements ionisants, la modélisation du corps humain pour déduire la dose reçue par la personne irradiée). J'ai donc passé plusieurs villes dont les sujets ne me semblaient pas intéressants pour m'arrêter dans le village IMNC (40 âmes, à comparer avec la grande ville LAL de plus de 400 personnes dans laquelle je m'étais arrêtée deux ans auparavant), jeune et dynamique. Mathilde me mit en garde avant mon arrivée (« ce trajet est difficile, nous ne sommes pas sûrs d'arriver au bout, tu risques de devoir abandonner en chemin. »). Elle avait une idée vague de direction mais il n'y avait pas de carte et dans ce monde, point de Google Maps rassurant. J'avais quelques appréhensions avant le départ mais j'avais déjà eu Mathilde en cours en M1 et je lui faisais confiance.

Le premier article

Je parti donc pleine d'ardeur dans le 4x4 piloté par Basile et copiloté, depuis la place du mort, par Mathilde ; Christophe me tenant compagnie à l'arrière, le regard perdu dans ses pensées, le regard tourné vers le Dehors. Basile conduisait vite et sûrement. Je compris après plusieurs heures qu'il conduisait ainsi pour m'empêcher de sortir du véhicule et de sa relative sécurité. Je le compris d'ailleurs bien malgré moi. Une simple pause pour se dégourdir, une inattention de Mathilde, enfin, je ne sais plus. Toujours est-il que je finis par descendre, regarder alentour et que j'eus le malheur (?) de remarquer des traces de pneus sur notre parcours. D'autres personnes avant nous étaient déjà passées par là et nous ne faisions que recouvrir leurs traces. Quelle déception ! Comme si ce décors que je trouvais si somptueux auparavant devenait maintenant un lieu violé, malsain. Et là, assise par terre à me lamenter, je vis arriver un pauvre cheval rachitique, plein de poussière. Je troquai alors mon brillant étalon Prétention contre ce pauvre animal, Humilité. Et nous fîmes – et faisons toujours à l'heure actuelle – le chemin ensemble.

Je suis remontée tristement dans le 4x4 sur l'insistance de Basile et nous avons continué notre chemin quelques temps. J'avais maintenant l'assurance que ce chemin menait quelque part ; ce qui rassurait mes pilotes et me laissait un goût amer de déjà-vu.

Le deuxième article

Après un certain temps (un an), alors qu'un premier refuge [1] se profilait à l'horizon et avec lui, la certitude de revenir vivants du périple, Mathilde me proposa de réaliser une petite étape plus difficile avec elle et Christophe. Ils avaient déjà un peu reconnu le terrain et établi le contact avec trois médecins restés en France. Nous n'avions pas prévu d'aller très loin mais le « pas très loin » s'est révélé long à atteindre. Deux des médecins nous avaient fourni des relevés du terrain mais le premier était très largement incomplet et le deuxième contenait énormément de détails superflus et finalement assez peu de choses sur la région traversée. Nous étions donc livrés à nous même avec un matériel trop léger pour ce type de rando. Mais nous avions l'ardeur, le courage et une certaine naïveté ! Nous marchions dans le brouillard sans vraiment de direction et à plusieurs reprise nous avons dû rebrousser chemin (une option qui ne marchait pas, un détour vraiment trop long, une

1. dans cette contrée, tous les refuges se nomment « article »

faille) [2].

Après une longue marche en tennis, Christophe nous a trouvé un sponsor qui nous a offert des vraies chaussures de rando. Tout de suite, l'humeur générale s'est améliorée et nous avons grandement amélioré notre moyenne horaire. Malheureusement notre bonheur fut de courte durée parce qu'une falaise nous barrait la route. Et là, pas moyen de la contourner. Elle faisait partie de notre périple. Les matheux ne s'approchent jamais de ce genre de problème ; ils contournent, tournent la tête et continuent. Si nous voulions faire un travail nouveau et intéressant, il fallait voir là-haut. Nous avons donc sorti le matériel d'escalade [3] et nous avons entamé la montée. Comme c'était ma thèse, j'étais premier de cordée. Rapidement, j'ai été face à un gros problème. Les pitons que nous avions emporté n'étaient pas adapatés à cette roche [4]. Nous sommes donc redescendu pour réfléchir et trouver une solution. Là encore, Christophe nous a sauvé en fabricant "maison" des pitons. Il a d'ailleurs pu commercialiser ses pitons avec succès à son retour en France [5]. Pendant qu'il réalisait son petit miracle, je me débrouillai comme je pouvais pour trouver la voie que nous emprunterions par la suite. Christophe aura surtout été notre soutien logistique et informatique tandis que Mathilde et moi faisions la plus grosse partie du travail [6]. Nous avons ainsi gagné du temps et finalement nous avons pu atteindre le sommet [7]. Une grande surprise nous y attendait. Alors que nous nous étions préparé à voir un certain paysage d'après des lectures antérieures, nous n"étions pas préparé à ce type de spectacle. Nous avions donc quelque chose de complètement nouveau à faire découvrir au monde ! Bon, après l'euphorie du moment, nous en vons discuté avec les médecins qui nos coachaient et qui n'ont pas été surpris outre mesure. Mais nous apportions des preuves que les matheux ne pourraient pas réfuter. Je suis d'autant plus fière de cette étape que la partie la plus intéressante vient d'une intuition que j'ai eu et que j'ai réussi à convaincre Mathilde de me suivre. Malgré mon inexpérience, j'ai eu la chance tout au long de ce parcours d'avoir sa confiance et son soutien. Merci Mathilde !

La marche jusqu'au refuge fut un peu longue mais assez facile. Et la vue en valait la peine : des paysages pas encore observés s'offraient à nous dont nous avons pu accrocher fièrement les photos aux murs du refuge. Ouf, nous pouvons nous reposer et fêter cette ascension de deux ans. Lorsque nous avons enfin rencontré d'autres marcheurs, ceux-ci ont rapidement été convaincu de l'intérêt de notre démarche et nous ont félicité. Ca fait plaisir de sentir un accueil chaleureux après un long moment de solitude et beaucoup de difficultés.

Le troisième article

Après cette étape, nous avons contacté Basile que nous avons rejoint un peu plus loin sur la piste. Ouf ! Nous n'étions pas perdus ! A l'aide de la position de nos deux premiers refuges, nous avons assez facilement pu en trouver un troisième, le long de la piste à un endroit "très" fréquentée. Ce trajet, réalisé en 4x4, a été l'occasion pour moi de repenser à notre difficile ascension et à monter de nouveaux projets de voyages tout aussi ambitieux et prometteurs.

J'espère que notre méthode lors de l'ascension pourra être réutilisée sur d'autres sommets. Ce serait intéressant de montrer que cette technique est universelle. Il nous reste encore une vaste région inexploirée et de nouveaux partenaires sont entrés dans la danse récemment. Même si je ne

2. la recherche d'une corrélation spatiale n'a rien donné, contrairement à ce que nous pensions, la distance entre cellules n'est pas une grandeur intéressante
3. un ordinateur, le logiciel libre ImageJ, quelques notions de Java pour faire les macros
4. impossible d'ouvrir les lames numérisées sur le microscope NanoZoomer
5. http ://www.imnc.in2p3.fr/pagesperso/deroulers/software/
6. traitement d'images
7. l'analyse de lames de biopsies étagées

pourrai pas participer à la prochaine aventure du groupe, je suis très contente du travail accompli, j'en sors grandie et plus mature.

V.7 Conclusion

Le Nouveau Chapitre de la Thèse a été l'occasion de prendre du recul sur ma thèse et de la situer dans un contexte plus général. Ce travail m'a également permis de dégager les compétences que j'ai acquises sans toujours m'en rendre compte et le savoir-être qui est à l'origine du bon déroulement du projet et de son succès. Cela m'a demandé du temps quand j'en avais le moins mais c'est un aussi un bon moyen de tester sa résistance et sa capacité d'organisation.

Bibliographie

[ABCG08] Aubert, M., Badoual, M., Christov, C. et Grammaticos, B. : A model for glioma cell migration on collagen and astrocytes. *Journal of The Royal Society Interface*, 5(18):75, 2008.

[ABF+06] Aubert, M., Badoual, M., Fereol, S., Christov, C. et Grammaticos, B. : A cellular automaton model for the migration of glioma cells. *Physical biology*, 3:93, 2006.

[ABM03] Alarcón, T., Byrne, H. M. et Maini, P. K. : A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment. *Journal of Theoretical Biology*, 225(2):257–274, novembre 2003. PMID : 14575659.

[AIS+84] Araki, T., Inouye, T., Suzuki, H., Machida, T. et Iio, M. : Magnetic resonance imaging of brain tumors : Measurement of t1. work in progress. *Radiology*, 150(1):95–98, janvier 1984.

[ASR66] Aleu, F., Samuels, S. et Ransohoff, J. : The pathology of cerebral edema associated with gliomas in man. report based on ten biopsies. *The American Journal of Pathology*, 48(6):1043–1061, juin 1966. PMID : 5944935 PMCID : 1907308.

[Aub08] Aubert, M. : *Modélisation de la migration de cellules tumorales : évolution in vitro de sphéroïdes de cellules issues de glioblastomes.* Thèse de doctorat, Paris VII - Diderot, 2008.

[AW78] Aronson, D. et Weinberger, H. : Multidimensional nonlinear diffusion arising in population genetics. *Advances in Mathematics*, 30(1):33–76, octobre 1978.

[BAG54] Bacq, Z.-M., Alexander, P. et Gray, L. H. : *Principes de radiobiologie : . Z.-M. Bacq,... et Peter Alexander,... Préface... du Dr L. H. Gray.* 1954.

[BBB+11] Brem, S. S., Bierman, P. J., Brem, H., Butowski, N., Chamberlain, M. C., Chiocca, E. A., DeAngelis, L. M., Fenstermaker, R. A., Friedman, A., Gilbert, M. R., Hesser, D., Junck, L., Linette, G. P., Loeffler, J. S., Maor, M. H., Michael, M., Moots, P. L., Morrison, T., Mrugala, M., Nabors, L. B., Newton, H. B., Portnow, J., Raizer, J. J., Recht, L., Shrieve, D. C., Sills, A. K., Vrionis, F. D. et Wen, P. Y. : Central nervous system cancers. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 9(4):352–400, janvier 2011.

[BCCD08] Bizzarri, M., Cucina, A., Conti, F. et D'Anselmi, F. : Beyond the oncogene paradigm : understanding complexity in cancerogenesis. *Acta Biotheoretica*, 56(3): 173–196, septembre 2008. PMID : 18288572.

[BDAG10] Badoual, M., Deroulers, C., Aubert, M. et Grammaticos, B. : Modelling intercellular communication and its effects on tumour invasion. *Physical Biology*, 7(4):046013, décembre 2010.

[BHH+95] Brenner, D. J., Hlatky, L. R., Hahnfeldt, P. J., Hall, E. J. et Sachs, R. K. : A convenient extension of the linear-quadratic model to include redistribution and reoxygenation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 32(2): 379–390, mai 1995. PMID : 7751180.

[BKMA97] Burgess, P. K., Kulesa, P. M., Murray, J. D. et Alvord, E C, J. : The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 56(6):704–713, juin 1997. PMID : 9184661.

[BLV99] Bloemendal, H. J., Logtenberg, T. et Voest, E. E. : New strategies in antivascular cancer therapy. *European Journal of Clinical Investigation*, 29(9):802–809, septembre 1999. PMID : 10469169.

[Bru00] Brunet, E. : *Influence des effets de taille finie sur la propagation d'un front & Distribution de l'énergie libre d'un polymère dirigé en milieu aléatoire.* Thèse de doctorat, Université Paris-Diderot - Paris VII, juin 2000.

[BS95] Barber, M. N. et Singleton, D. : Travelling waves in phase field models of solidification. *The ANZIAM Journal*, 36(03):325–371, 1995.

[BT06] Bergonié, J. et Tribondeau, L. : Interpretation of some results of radiotherapy and an attempt at determining a logical technique of treatment / de quelques resultats de la radiotherapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. *Radiation Research : Official Journal of the Radiation Research Society*, 143:983–985, 1906.

[BTP02] Bettinger, I., Thanos, S. et Paulus, W. : Microglia promote glioma migration. *Acta Neuropathologica*, 103(4):351–355, avril 2002. PMID : 11904754.

[Bur02] Burger, P. C. : What is an oligodendroglioma ? *Brain Pathology*, 12(2):257–259, avril 2002.

[BWM+06] Bao, S., Wu, Q., McLendon, R. E., Hao, Y., Shi, Q., Hjelmeland, A. B., Dewhirst, M. W., Bigner, D. D. et Rich, J. N. : Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*, 444(7120):756–760, décembre 2006. PMID : 17051156.

[BZBM+84] Brant-Zawadzki, M., Badami, J. P., Mills, C. M., Norman, D. et Newton, T. H. : Primary intracranial tumor imaging : a comparison of magnetic resonance and CT. *Radiology*, 150(2):435–440, février 1984. PMID : 6691098.

[CCJ+09] Chang, E. F., Clark, A., Jensen, R. L., Bernstein, M., Guha, A., Carrabba, G., Mukhopadhyay, D., Kim, W., Liau, L. M., Chang, S. M., Smith, J. S., Berger, M. S. et McDermott, M. W. : Multiinstitutional validation of the university of california at san francisco low-grade glioma prognostic scoring system. clinical article. *Journal of neurosurgery*, 111(2):203–210, août 2009. PMID : 19267536.

[CGHO04] Connor, S. E. J., Gunny, R., Hampton, T. et O'gorman, R. : Magnetic resonance image registration and subtraction in the assessment of minor changes in low grade glioma volume. *European Radiology*, 14(11):2061–2066, novembre 2004. PMID : 15252748.

[CJS+97] Coons, S. W., Johnson, P. C., Scheithauer, B. W., Yates, A. J. et Pearl, D. K. : Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer*, 79(7):1381–1393, avril 1997. PMID : 9083161.

[CM10] Calzolari, F. et Malatesta, P. : Recent insights into PDGF-induced gliomagenesis. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 20(3):527–538, mai 2010. PMID : 19832839.

[Cop69] Cope, F. W. : Nuclear magnetic resonance evidence using D2O for structured water in muscle and brain. *Biophysical Journal*, 9(3):303–319, mars 1969.

[Cra02] Crampin, E. : Pattern formation in Reaction–Diffusion models with nonuniform domain growth. *Bulletin of Mathematical Biology*, 64:747–769, juillet 2002.

[CS95] Chicoine, M. R. et Silbergeld, D. L. : The in vitro motility of human gliomas increases with increasing grade of malignancy. *Cancer*, 75(12):2904–2909, juin 1995.

[CSB+05] Clatz, O., Sermesant, M., Bondiau, P. Y., Delingette, H., Warfield, S. K., Malandain, G. et Ayache, N. : Realistic simulation of the 3-d growth of brain tumors in MR images coupling diffusion with biomechanical deformation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24(10):1334–1346, octobre 2005.

[CSH+01] Croteau, D., Scarpace, L., Hearshen, D., Gutierrez, J., Fisher, J. L., Rock, J. P. et Mikkelsen, T. : Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies : semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma. *Neurosurgery*, 49(4):823–829, octobre 2001. PMID : 11564242.

[CUZ+98] Cairncross, J. G., Ueki, K., Zlatescu, M. C., Lisle, D. K., Finkelstein, D. M., Hammond, R. R., Silver, J. S., Stark, P. C., Macdonald, D. R., Ino, Y., Ramsay, D. A. et Louis, D. N. : Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(19):1473–1479, octobre 1998. PMID : 9776413.

[CZK+98] Collins, D., Zijdenbos, A., Kollokian, V., Sled, J., Kabani, N., Holmes, C. et Evans, A. : Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17:463–468, juin 1998.

[DABG09] Deroulers, C., Aubert, M., Badoual, M. et Grammaticos, B. : Modeling tumor cell migration : From microscopic to macroscopic models. *Physical Review E*, 79(3), mars 2009.

[DBD96] Di Bartolo, S. J. et Dorsey, A. T. : Velocity selection for propagating fronts in superconductors. *Physical Review Letters*, 77(21):4442–4445, novembre 1996.

[DCD+03] Duffau, H., Capelle, L., Denvil, D., Sichez, N., Gatignol, P., Lopes, M., Mitchell, M.-C., Sichez, J.-P. et Van Effenterre, R. : Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain : Hypothesis of brain compensation. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 74(7):901–907, 2003.

[DDMB+87] Daumas-Duport, C., Monsaigneon, V., Blond, S., Munari, C., Musolino, A., Chodkiewicz, J. P. et Missir, O. : Serial stereotactic biopsies and CT scan in gliomas : correlative study in 100 astrocytomas, oligo-astrocytomas and oligodendrocytomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 4(4):317–328, 1987. PMID : 3553439.

[DDP+08] Dhermain, F., Ducreux, D., Parker, F., Page, P., Hoang-Xuan, K., Lacroix, C., Daumas-Duport, C., Lasjaunias, P., Tournay, E. et Bourhis, J. : Gliomes de bas grade : importance de la perfusion et de la perméabilité dans la prédiction des rechutes. *Cancer/Radiothérapie*, 12:702–702, novembre 2008.

[DDSOK88] Daumas-Duport, C., Scheithauer, B., O'Fallon, J. et Kelly, P. : Grading of astrocytomas. a simple and reproducible method. *Cancer*, 62(10):2152–2165, novembre 1988. PMID : 3179928.

[DDVT+97] Daumas-Duport, C., Varlet, P., Tucker, M. L., Beuvon, F., Cervera, P. et Chodkiewicz, J. P. : Oligodendrogliomas. part i : Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations : a study of 153 cases. *Journal of Neuro-Oncology*, 34(1):37–59, août 1997. PMID : 9210052.

[Des10] Desoubzdanne-Dumont, D. : Radiorésistance de lignées cellulaires humaines de gliobastomes : recherche de bloqueurs par métabolomique, lipidomique et transcriptomique. juin 2010.

[dRedSN] de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, I. : doses délivrées aux patients en scanographie et en radiologie conventionnelle. Résultats d'une enquête multicentrique en secteur public Rapport DRPH/SER N°2010-12.

[DS05] Dehais, C. et Sanson, M. : *Caractérisation moléculaire des gliomes anaplasiques : corrélation génotype-phénotype*. Thèse d'exercice, Université Paris-Est Créteil Val de Marne, 2005.

[DV83] Düchting, W. et Vogelsaenger, T. : Aspects of modelling and simulating tumor growth and treatment. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 105(1):1–12, 1983. PMID : 6187746.

[EAC+06] Enderling, H., Anderson, A. R., Chaplain, M. A., Munro, A. J. et Vaidya, J. S. : Mathematical modelling of radiotherapy strategies for early breast cancer. *Journal of Theoretical Biology*, 241(1):158–171, juillet 2006.

[Fix06] Fix, J. : *Neuro-anatomie*. De Boeck, 3e édition édition, janvier 2006.

[Fow89] Fowler, J. F. : The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *The British journal of radiology*, 62(740):679–694, août 1989. PMID : 2670032.

[GBBW03] Giese, A., Bjerkvig, R., Berens, M. et Westphal, M. : Cost of migration : Invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 21(8):1624 –1636, avril 2003.

[GBO+04] Galli, R., Binda, E., Orfanelli, U., Cipelletti, B., Gritti, A., De Vitis, S., Fiocco, R., Foroni, C., Dimeco, F. et Vescovi, A. : Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Research*, 64(19):7011 –7021, octobre 2004.

[GHR94] Gröger, U., Huber, P. et Reulen, H. J. : Formation and resolution of human peritumoral brain edema. *Acta Neurochirurgica. Supplementum*, 60:373–374, 1994. PMID : 7976593.

[GLR+95] Giese, A., Loo, M. A., Rief, M. D., Tran, N. et Berens, M. E. : Substrates for astrocytoma invasion. *Neurosurgery*, 37(2):294–301 ; discussion 301–302, août 1995. PMID : 7477782.

[GLWR06] Garcia, L. M., Leblanc, J., Wilkins, D. et Raaphorst, G. P. : Fitting the linear-quadratic model to detailed data sets for different dose ranges. *Physics in medicine and biology*, 51(11):2813–2823, juin 2006. PMID : 16723768.

[GP00] Galle, P. et Paulin, R. : *Biophysique : radiobiologie, radiopathologie*. Elsevier Masson, 2000.

[GPD+] Gerin, C., Pallud, J., Deroulers, C., Varlet, P., Oppenheim, C., Roux, F., Grammaticos, B. et Badoual, M. : Quantitative characterization of the imaging limits of diffuse low-grade gliomas. *en cours de rédaction*.

[GPG+12] Gerin, C., Pallud, J., Grammaticos, B., Mandonnet, E., Deroulers, C., Varlet, P., Capelle, L., Taillandier, L., Bauchet, L., Duffau, H. et Badoual, M. : Improving the timemachine : estimating date of birth of grade II gliomas. *Cell Proliferation*, 45(1):76–90, février 2012.

[GPJ+10] Geha, S., Pallud, J., Junier, M., Devaux, B., Leonard, N., Chassoux, F., Chneiweiss, H., Daumas-Duport, C. et Varlet, P. : NG2+/Olig2+ cells are the major cycle-related cell population of the adult human normal brain. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 20(2):399–411, mars 2010. PMID : 19486010.

[Gre76] Greenspan, H. P. : On the growth and stability of cell cultures and solid tumors. *Journal of Theoretical Biology*, 56(1):229–242, janvier 1976. PMID : 1263527.

[GSK02] Graeber, M. B., Scheithauer, B. W. et Kreutzberg, G. W. : Microglia in brain tumors. *Glia*, 40(2):252–259, novembre 2002.

[GSW+01] Giannini, C., Scheithauer, B. W., Weaver, A. L., Burger, P. C., Kros, J. M., Mork, S., Graeber, M. B., Bauserman, S., Buckner, J. C., Burton, J., Riepe, R., Tazelaar, H. D., Nascimento, A. G., Crotty, T., Keeney, G. L., Pernicone, P. et Altermatt, H. : Oligodendrogliomas : reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 60(3):248–262, mars 2001. PMID : 11245209.

[GW96] Giese, A. et Westphal, M. : Glioma invasion in the central nervous system. *Neurosurgery*, 39(2):235–250 ; discussion 250–252, août 1996. PMID : 8832660.

[HA89] Herbst, B. M. et Ablowitz, M. J. : Numerically induced chaos in the nonlinear schrödinger equation. *Physical Review Letters*, 62(18):2065–2068, mai 1989.

[HAJS07] Harpold, H. L., Alvord Jr, E. C. et Swanson, K. R. : The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 66(1):1, 2007.

[HBS+10] Hatzikirou, H., Basanta, D., Simon, M., Schaller, K. et Deutsch, A. : 'Go or grow' : the key to the emergence of invasion in tumour progression ? *Mathematical Medicine and Biology : A Journal of the IMA*, juillet 2010. PMID : 20610469.

[HCK+97] Huettner, C., Czub, S., Kerkau, S., Roggendorf, W. et Tonn, J. C. : Interleukin 10 is expressed in human gliomas in vivo and increases glioma cell proliferation and motility in vitro. *Anticancer Research*, 17(5A):3217–3224, octobre 1997. PMID : 9413151.

[HG05] Hall, E. J. et Giaccia, A. J. : *Radiobiology For The Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, décembre 2005.

[HHH+01] Hoang–Xuan, K., He, J., Huguet, S., Mokhtari, K., Marie, Y., Kujas, M., Leuraud, P., Capelle, L., Delattre, J. Y., Poirier, J., Broët, P. et Sanson, M. : Molecular heterogeneity of oligodendrogliomas suggests alternative pathways in tumor progression. *Neurology*, 57(7):1278–1281, septembre 2001.

[HHS90] Hatashita, S., Hoff, J. T. et Salamat, S. M. : An osmotic gradient in ischemic brain edema. *Advances in neurology*, 52:85–92, 1990. PMID : 2396567.

[HMHKM03] Hansson Mild, K., Hardell, L., Kundi, M. et Mattsson, M.-O. : Mobile telephones and cancer : is there really no evidence of an association ? (review). *International Journal of Molecular Medicine*, 12(1):67–72, juillet 2003. PMID : 12792811.

[HNL+03] Hemmati, H. D., Nakano, I., Lazareff, J. A., Masterman-Smith, M., Geschwind, D. H., Bronner-Fraser, M. et Kornblum, H. I. : Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(25):15178 –15183, décembre 2003.

[HRL11] Heiss, W.-D., Raab, P. et Lanfermann, H. : Multimodality assessment of brain tumors and tumor recurrence. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 52(10):1585–1600, octobre 2011. PMID : 21840931.

[HW00] Hanahan, D. et Weinberg, R. A. : The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1):57–70, janvier 2000. PMID : 10647931.

[HXIMS05] Hoang-Xuan, K., Ibdaim, A., Mokhtari, K. et Sanson, M. : Vers une classification moléculaire des gliomes. *Bulletin du Cancer*, 92(4):310–6, 2005.

[IS70] Iyer, K. S. et Saksena, V. N. : A stochastic model for the growth of cells in cancer. *Biometrics*, 26(3):401–410, septembre 1970. PMID : 5480658.

[IYS+91] Iwama, T., Yamada, H., Sakai, N., Andoh, T., Nakashima, T., Hirata, T. et Funakoshi, T. : Correlation between magnetic resonance imaging and histopathology of intracranial glioma. *Neurological research*, 13(1):48–54, mars 1991. PMID : 1675447.

[JBC+11] Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E. et Forman, D. : Global cancer statistics. *CA : A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2):69–90, 2011.

[JD95] Jones, B. et Dale, R. G. : Cell loss factors and the linear-quadratic model. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 37(2):136–139, novembre 1995. PMID : 8747938.

[JMC07] Jimonet, C., Métivier, H. et Collectif : *Principes de radioprotection : Réglementation*. EDP SCIENCES, août 2007.

[JMD+05] Jbabdi, S., Mandonnet, E., Duffau, H., Capelle, L., Swanson, K. R., Pélégrini-Issac, M., Guillevin, R. et Benali, H. : Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(3):616–624, septembre 2005.

[JMNK08] Juffer, A. H., Marin, U., Niemitalo, O. et Koivukangas, J. : Computer modeling of brain tumor growth. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 8(14):1494–1506, 2008.

[Kar83] Kareiva, P. M. : Local movement in herbivorous insects : Applying a passive diffusion model to mark-recapture field experiments. *Oecologia*, 57(3):322–327, janvier 1983. ArticleType : research-article / Full publication date : 1983 / Copyright © 1983 Springer.

[KDDK+87] Kelly, P. J., Daumas-Duport, C., Kispert, D. B., Kall, B. A., Scheithauer, B. W. et Illig, J. J. : Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *Journal of Neurosurgery*, 66(6):865–874, juin 1987. PMID : 3033172.

[Kel93] Kelly, P. J. : Computed tomography and histologic limits in glial neoplasms : tumor types and selection for volumetric resection. *Surgical Neurology*, 39(6):458–465, juin 1993. PMID : 8390726.

[Kel04] Kelly, P. J. : Technology in the resection of gliomas and the definition of madness. *Journal of Neurosurgery*, 101(2):284–286 ; discussion 286, août 2004. PMID : 15309920.

[Kel10] Kelly, P. : Gliomas : Survival, origin and early detection. *Surgical Neurology International*, 1(1):96, 2010.

[KFX+08] Kong, H., Fan, Y., Xie, J., Ding, J., Sha, L., Shi, X., Sun, X. et Hu, G. : AQP4 knockout impairs proliferation, migration and neuronal differentiation of adult neural stem cells. *Journal of cell science*, 121(Pt 24):4029–4036, décembre 2008. PMID : 19033383.

[KLB01] Keles, G. E., Lamborn, K. R. et Berger, M. S. : Low-grade hemispheric gliomas in adults : a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *Journal of Neurosurgery*, 95(5):735–745, novembre 2001. PMID : 11702861.

[KLS+02] Kleihues, P., Louis, D. N., Scheithauer, B. W., Rorke, L. B., Reifenberger, G., Burger, P. C. et Cavenee, W. K. : The WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 61(3):215–225 ; discussion 226–229, mars 2002. PMID : 11895036.

[KM49] Kernohan, J. W. et Mabon, R. F. : A simplified classification of the gliomas. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 24(3):71–75, février 1949. PMID : 18111063.

[KR01] Klein, R. et Roggendorf, W. : Increased microglia proliferation separates pilocytic astrocytomas from diffuse astrocytomas : a double labeling study. *Acta Neuropathologica*, 101(3):245–248, mars 2001. PMID : 11307624.

[KS75] Kiricuta, I C, J. et Simplăceanu, V. : Tissue water content and nuclear magnetic resonance in normal and tumor tissues. *Cancer research*, 35(5):1164–1167, mai 1975. PMID : 1120306.

[KSB+98] Kuiper, R. A., Schellens, J. H., Blijham, G. H., Beijnen, J. H. et Voest, E. E. : Clinical research on antiangiogenic therapy. *Pharmacological Research : The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 37(1):1–16, janvier 1998. PMID : 9503474.

[KSO06] Kohandel, M., Sivaloganathan, S. et Oza, A. : Mathematical modeling of ovarian cancer treatments : sequencing of surgery and chemotherapy. *Journal of theoretical biology*, 242(1):62–68, septembre 2006. PMID : 16580022.

[KT86] Keener, J. P. et Tyson, J. J. : Spiral waves in the belousov-zhabotinskii reaction. *Physica D : Nonlinear Phenomena*, 21(2-3):307–324, septembre 1986.

[KWM+11] Kohler, B. A., Ward, E., McCarthy, B. J., Schymura, M. J., Ries, L. A. G., Eheman, C., Jemal, A., Anderson, R. N., Ajani, U. A. et Edwards, B. K. : Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(9):714 –736, mai 2011.

[Lai64] Laird, A. K. : Dynamics of tumour growth. *British Journal of Cancer*, 18(3):490, septembre 1964.

[LBLDB84] Le Bas, J. F., Leviel, J. L., Decorps, M. et Benabid, A. L. : NMR relaxation times from serial stereotactic biopsies in human brain tumors. *Journal of computer assisted tomography*, 8(6):1048–1057, décembre 1984. PMID : 6389619.

[LBM+84] Laster, D. W., Ball, M. R., Moody, D. M., Witcofski, R. L. et Kelly, D L, J. : Results of nuclear magnetic resonance with cerebral glioma. comparison with computed tomography. *Surgical neurology*, 22(2):113–122, août 1984. PMID : 6740474.

[LKW03] Lamszus, K., Kunkel, P. et Westphal, M. : Invasion as limitation to anti-angiogenic glioma therapy. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 88:169–177, 2003. PMID : 14531575.

[LML+04] Laigle-Donadey, F., Martin-Duverneuil, N., Lejeune, J., Crinière, E., Capelle, L., Duffau, H., Cornu, P., Broët, P., Kujas, M., Mokhtari, K., Carpentier, A., Sanson, M., Hoang-Xuan, K., Thillet, J. et Delattre, J. Y. : Correlations between molecular profile and radiologic pattern in oligodendroglial tumors. *Neurology*, 63(12):2360–2362, décembre 2004.

[Lot11] Lotka, A. J. : Undamped oscillations derived from the law of mass action. *J. Am. Chem. Soc.*, 42(8):1595–1599, octobre 2011.

[LOW+07] Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., Scheithauer, B. W. et Kleihues, P. : The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*, 114(2):97–109, août 2007. PMID : 17618441 PMCID : 1929165.

[LSK77] Liotta, L. A., Saidel, G. M. et Kleinerman, J. : Diffusion model of tumor vascularization and growth. *Bulletin of Mathematical Biology*, 39:117–128, janvier 1977.

[MD02] Moreira, J. et Deutsch, A. : Cellular automaton models of tumor development : A critical review. *Advances in Complex Systems (ACS)*, 05(02):247–267, 2002.

[MDP06] Mallet, D. et De Pillis, L. : A cellular automata model of tumorâ€“immune system interactions. *Journal of Theoretical Biology*, 239(3):334–350, avril 2006.

[METM09] Murray, P. J., Edwards, C. M., Tindall, M. J. et Maini, P. K. : From a discrete to a continuum model of cell dynamics in one dimension. *Physical Review E*, 80(3):031912, 2009.

[MFM+00] Manley, G. T., Fujimura, M., Ma, T., Noshita, N., Filiz, F., Bollen, A. W., Chan, P. et Verkman, A. : Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nature Medicine*, 6(2):159–163, février 2000.

[MHH+02] Mueller, W., Hartmann, C., Hoffmann, A., Lanksch, W., Kiwit, J., Tonn, J., Veelken, J., Schramm, J., Weller, M., Wiestler, O. D., Louis, D. N. et von Deimling, A. : Genetic signature of oligoastrocytomas correlates with tumor location and denotes distinct molecular subsets. *The American Journal of Pathology*, 161(1):313–319, juillet 2002. PMID : 12107116 PMCID : 1850690.

[MJYDC03] Mandonnet, E., Jean-Yves Delattre, Marie-Laure Tanguy, K. R. S. A. F. C. H. D. P. C. R. V. E. E. C. A. J. et Capelle, L. : Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Annals of neurology*, 53(4):524–528, 2003.

[MPC+08] Mandonnet, E., Pallud, J., Clatz, O., Taillandier, L., Konukoglu, E., Duffau, H. et Capelle, L. : Computational modeling of the WHO grade II glioma

dynamics : principles and applications to management paradigm. *Neurosurgical Review*, 31(3):263–269, février 2008.

[MPF+10] Mandonnet, E., Pallud, J., Fontaine, D., Taillandier, L., Bauchet, L., Peruzzi, P., Guyotat, J., Bernier, V., Baron, M.-H., Duffau, H. et Capelle, L. : Inter- and intrapatients comparison of WHO grade II glioma kinetics before and after surgical resection. *Neurosurgical Review*, 33(1):91–96, janvier 2010. PMID : 19847462.

[MPT+09] Manners, D. N., Parchi, P., Tonon, C., Capellari, S., Strammiello, R., Testa, C., Tani, G., Malucelli, E., Spagnolo, C., Cortelli, P., Montagna, P., Lodi, R. et Barbiroli, B. : Pathologic correlates of diffusion MRI changes in creutzfeldt-jakob disease. *Neurology*, 72(16):1425–1431, avril 2009. PMID : 19380702.

[Mur03] Murray, J. : *Mathematical Biology II.* Springer, 3rd édition, janvier 2003.

[Mur07] Murray, J. D. : *Mathematical Biology : I. An Introduction (Interdisciplinary Applied Mathematics).* Springer, 3rd édition, décembre 2007.

[MWS96] Mittler, M. A., Walters, B. C. et Stopa, E. G. : Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *Journal of Neurosurgery*, 85(6):1091–1094, décembre 1996. PMID : 8929500.

[NC76] Niederer, J. et Cunningham, J. R. : The response of cells in culture to fractionated radiation : a theoretical approach. *Physics in Medicine and Biology*, 21(5):823–839, septembre 1976.

[Nio10] Nioche, C. : *Caractérisation des tumeurs gliales en TEP/TDM à la 18F-Dopa et en IRM de perfusion.* Thèse de doctorat, Paris XI, 2010.

[NKR+05] Nataf, F., Koziak, M., Ricci, A.-C., Varlet, P., Devaux, B., Beuvon, F., Roujeau, T., Page, P., Cioloca, C., Turak, B., Schlienger, M., Touboul, E., Haie-meder, C., Vannetzel, J.-M., Dhermain, F., Honnorat, J., Jouvet, A., De saint pierre, G., Daumas-duport, C., Bret†, P. et Roux, F.-X. : Résultats de la série sainte-anne — lyon de 318 oligodendrogliomes intracrâniens de l'adulte. *Neurochirurgie*, 51(3-4, Part 2):329–351, septembre 2005.

[NNN+99] Neider, C., Nestle, U., Niewald, M., Walter, K. et Schnabel, K. : Hyperfractionated reirradiation for malignant glioma. *Frontiers of radiation therapy and oncology*, 33:150–157, 1999. PMID : 10549485.

[NR11] Nico, B. et Ribatti, D. : Role of aquaporins in cell migration and edema formation in human brain tumors. *Experimental Cell Research*, 317(17):2391–2396, octobre 2011.

[NW06] Norden, A. D. et Wen, P. Y. : Glioma therapy in adults. *The Neurologist*, 12(6):279–292, novembre 2006.

[O'D97] O'Donoghue, J. A. : The response of tumours with gompertzian growth characteristics to fractionated radiotherapy. *International journal of radiation biology*, 72(3):325–339, septembre 1997. PMID : 9298113.

[OK09] Ohgaki, H. et Kleihues, P. : Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Science*, 100(12):2235–2241, décembre 2009. PMID : 19737147.

[Pal08] Pallud, J. : Les gliomes infiltrants de bas grade. *Neurologies*, 2008.

[PBS+11] Piaskowski, S., Bienkowski, M., Stoczynska-Fidelus, E., Stawski, R., Sieruta, M., Szybka, M., Papierz, W., Wolanczyk, M., Jaskolski, D. J., Liberski, P. P. et Rieske, P. : Glioma cells showing IDH1 mutation cannot be propagated in standard cell culture conditions. *British Journal of Cancer*, 104(6):968–970, février 2011.

[PCCM+10] Peyre, M., Cartalat-Carel, S., Meyronet, D., Ricard, D., Jouvet, A., Pallud, J., Mokhtari, K., Guyotat, J., Jouanneau, E., Sunyach, M.-P., Frappaz, D., Honnorat, J. et Ducray, F. : Prolonged response without prolonged chemotherapy : a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro-Oncology*, 12(10):1078 –1082, octobre 2010.

[PFD+10] Pallud, J., Fontaine, D., Duffau, H., Mandonnet, E., Sanai, N., Taillandier, L., Peruzzi, P., Guillevin, R., Bauchet, L., Bernier, V., Baron, M.-H., Guyotat, J. et Capelle, L. : Natural history of incidental world health organization grade II gliomas. *Annals of Neurology*, 68(5):727–733, novembre 2010.

[Pil05] Pilkington, G. J. : Cancer stem cells in the mammalian central nervous system. *Cell Proliferation*, 38(6):423–433, décembre 2005.

[PK99] Peiffer, J. et Kleihues, P. : Hans joachim scherer (1906-1945), pioneer in glioma research. *Brain Pathology*, 9(2):241–245, avril 1999.

[PKB+10] Prabhu, V. C., Khaldi, A., Barton, K. P., Melian, E., Schneck, M. J., Primeau, M. J. et Lee, J. M. : Management of diffuse low-grade cerebral gliomas. *Neurologic Clinics*, 28(4):1037–1059, novembre 2010. PMID : 20816276.

[PKS+07] Powathil, G., Kohandel, M., Sivaloganathan, S., Oza, A. et Milosevic, M. : Mathematical modeling of brain tumors : effects of radiotherapy and chemotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 52(11):3291–3306, juin 2007.

[PLD+12] Pallud, J., Llitjos, J., Dhermain, F., Varlet, P., Dezamis, E., Devaux, B., Souillard-Scémama, R., Sanai, N., Koziak, M., Page, P., Schlienger, M., Daumas-Duport, C., Meder, J., Oppenheim, C. et Roux, F. : Dynamic imaging response following radiation therapy predicts Long-Term outcomes for diffuse Low-Grade gliomas. *Neuro-Oncology*, 14(4):496–505, janvier 2012.

[PMD+06] Pallud, J., Mandonnet, E., Duffau, H., Kujas, M., Guillevin, R., Galanaud, D., Taillandier, L. et Capelle, L. : Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for world health organization grade II gliomas. *Annals of Neurology*, 60(3):380–383, septembre 2006.

[PMG+03] Pennacchietti, S., Michieli, P., Galluzzo, M., Mazzone, M., Giordano, S. et Comoglio, P. M. : Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. *Cancer Cell*, 3(4):347–361, avril 2003. PMID : 12726861.

[PMO99] Painter, K. J., Maini, P. K. et Othmer, H. G. : Stripe formation in juvenile pomacanthus explained by a generalized turing mechanism with chemotaxis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(10):5549 –5554, mai 1999.

[PRA+86] Price, A. C., Runge, V. M., Allen, J. H., Partain, C. et James Jr., A. : Primary glioma : diagnosis with magnetic resonance imaging. *Journal of Computed Tomography*, 10(4):325–334, octobre 1986.

[PTVF07] Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T. et Flannery, B. P. : *Numerical Recipes 3rd Edition : The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, 3 édition, septembre 2007.

[PVD+10] Pallud, J., Varlet, P., Devaux, B., Geha, S., Badoual, M., Deroulers, C., Page, P., Dezamis, E., Daumas-Duport, C. et Roux, F. X. : Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities. *Neurology*, 74(21):1724, 2010.

[PvdBC+02] Pignatti, F., van den Bent, M., Curran, D., Debruyne, C., Sylvester, R., Therasse, P., Afra, D., Cornu, P., Bolla, M., Vecht, C. et Karim, A. B. M. F. : Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20(8):2076–2084, avril 2002. PMID : 11956268.

[QSL06] Qi, X. S., Schultz, C. J. et Li, X. A. : An estimation of radiobiologic parameters from clinical outcomes for radiation treatment planning of brain tumor. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 64(5):1570–1580, avril 2006. PMID : 16580506.

[RA21] Río-Hortega, P. d. et Asúa, F. J. d. : *Sobre la fagocitosis en los tumores y en otros procesos patológicos*. Jiménez y Molina, 1921.

[RARS09] Rockne, R., Alvord, E C, J., Rockhill, J. K. et Swanson, K. R. : A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of Mathematical Biology*, 58(4-5):561–578, avril 2009. PMID : 18815786.

[RCH+88] Rossi, M. L., Cruz-Sanchez, F., Hughes, J. T., Esiri, M. M., Coakham, H. B. et Moss, T. H. : Mononuclear cell infiltrate and HLA-DR expression in low grade astrocytomas. an immunohistological study of 23 cases. *Acta Neuropathologica*, 76(3):281–286, 1988. PMID : 3213431.

[Ree02] Rees, J. H. : Low-grade gliomas in adults. *Current Opinion in Neurology*, 15(6):657–661, décembre 2002. PMID : 12447102.

[RFDM86] Reichman, H. R., Farrell, C. L. et Del Maestro, R. F. : Effects of steroids and nonsteroid anti-inflammatory agents on vascular permeability in a rat glioma model. *Journal of Neurosurgery*, 65(2):233–237, août 1986. PMID : 3723182.

[RGSW08] Ramani, A., Grammaticos, B., Satsuma, J. et Willox, R. : Discretization-induced delays and their role in the dynamics. *Journal of Physics A : Mathematical and Theoretical*, 41(20):205204, mai 2008.

[RKAB+07] Ricard, D., Kaloshi, G., Amiel-Benouaich, A., Lejeune, J., Marie, Y., Mandonnet, E., Kujas, M., Mokhtari, K., Taillibert, S., Laigle-Donadey, F., Carpentier, A. F., Omuro, A., Capelle, L., Duffau, H., Cornu, P., Guillevin, R., Sanson, M., Hoang-Xuan, K. et Delattre, J.-Y. : Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Annals of Neurology*, 61(5):484–490, mai 2007. PMID : 17469128.

[RKO+00] Rubenstein, J. L., Kim, J., Ozawa, T., Zhang, M., Westphal, M., Deen, D. F. et Shuman, M. A. : Anti-VEGF antibody treatment of glioblastoma prolongs survival but results in increased vascular cooption. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 2(4):306–314, août 2000. PMID : 11005565.

[RRM+10] Rockne, R., Rockhill, J. K., Mrugala, M., Spence, A. M., Kalet, I., Hendrickson, K., Lai, A., Cloughesy, T., Alvord, E. C. et Swanson, K. R. : Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo : a mathematical modeling approach. *Physics in Medicine and Biology*, 55(12):3271–3285, juin 2010. PMID : 20484781.

[RSP96] Roggendorf, W., Strupp, S. et Paulus, W. : Distribution and characterization of microglia/macrophages in human brain tumors. *Acta Neuropathologica*, 92(3):288–293, septembre 1996. PMID : 8870831.

[RVM+05] Russmann, H., Vingerhoets, F., Miklossy, J., Maeder, P., Glatzel, M., Aguzzi, A. et Bogousslavsky, J. : Sporadic creutzfeldt-jakob disease : a comparison of pathological findings and diffusion weighted imaging. *Journal of neurology*, 252(3):338–342, mars 2005. PMID : 15739045.

[RZMD+11] Rigau, V., Zouaoui, S., Mathieu-Daudé, H., Darlix, A., Maran, A., Trétarre, B., Bessaoud, F., Bauchet, F., Attaoua, R., Fabbro-Peray, P., Fabbro, M., Kerr, C., Taillandier, L., Duffau, H., Figarella-Branger, D., Costes, V. et Bauchet, L. : French brain tumor DataBase (FBTDB) : five years histological results on 25 756 cases. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, mars 2011. PMID : 21554472.

[SAM+99] Smith, J. S., Alderete, B., Minn, Y., Borell, T. J., Perry, A., Mohapatra, G., Hosek, S. M., Kimmel, D., O'Fallon, J., Yates, A., Feuerstein, B. G., Burger, P. C., Scheithauer, B. W. et Jenkins, R. B. : Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene*, 18(28):4144–4152, juillet 1999. PMID : 10435596.

[SAM00] Swanson, K. R., Alvord, E. C. et Murray, J. D. : A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell Proliferation*, 33(5): 317–330, 2000.

[SAM02] Swanson, K. R., Alvord, E. C. et Murray, J. D. : Quantifying efficacy of chemotherapy of brain tumors with homogeneous and heterogeneous drug delivery. *Acta Biotheoretica*, 50(4):223–237, 2002. PMID : 12675529.

[SAM04] Swanson, K. R., Alvord, E. C. et Murray, J. D. : Dynamics of a model for brain tumors reveals a small window for therapeutic intervention. *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B*, 4(1):289–296, 2004.

[SB08] Sanai, N. et Berger, M. S. : Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, 62(4):753–764 ; discussion 264–266, avril 2008. PMID : 18496181.

[SBB+10] Soffietti, R., Baumert, B. G., Bello, L., Von Deimling, A., Duffau, H., Frénay, M., Grisold, W., Grant, R., Graus, F., Hoang-Xuan, K., Klein, M., Melin, B., Rees, J., Siegal, T., Smits, A., Stupp, R. et Wick, W. : Guidelines on management of low-grade gliomas : report of an EFNS–EANO* task force. *European Journal of Neurology*, 17(9):1124–1133, août 2010.

[SBM+03] Swanson, K. R., Bridge, C., Murray, J. D., Alvord, E. C. *et al.* : Virtual and real brain tumors : using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the neurological sciences*, 216(1):1–10, 2003.

[SBS+06] Schüz, J., Böhler, E., Schlehofer, B., Berg, G., Schlaefer, K., Hettinger, I., Kunna-Grass, K., Wahrendorf, J. et Blettner, M. : Radiofrequency electromagnetic fields emitted from base stations of DECT cordless phones and the risk of glioma and meningioma (Interphone study group, germany). *Radiation Research*, 166(1 Pt 1):116–119, juillet 2006. PMID : 16808597.

[SBW+04] Swennen, M., Bromberg, J., Witkamp, T., Terhaard, C., Postma, T. et Taphoorn, M. : Delayed radiation toxicity after focal or whole brain radiotherapy for low-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 66:333–339, février 2004.

[SC97] Silbergeld, D. L. et Chicoine, M. R. : Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *Journal of Neurosurgery*, 86(3):525–531, mars 1997. PMID : 9046311.

[Sch40] Scherer, H. J. : The forms of growth in gliomas and their practical significance. *Brain*, 63(1):1, 1940.

[SCHD] Singh, S. K., Clarke, I. D., Hide, T. et Dirks, P. B. : Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene*, 23(43):7267–7273.

[SCL+08] Smith, J. S., Chang, E. F., Lamborn, K. R., Chang, S. M., Prados, M. D., Cha, S., Tihan, T., Vandenberg, S., McDermott, M. W. et Berger, M. S. : Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(8):1338–1345, mars 2008. PMID : 18323558.

[SHB97] Sachs, R. K., Hahnfeld, P. et Brenner, D. J. : The link between low-LET dose-response relations and the underlying kinetics of damage production/repair/misrepair. *International journal of radiation biology*, 72(4):351–374, octobre 1997. PMID : 9343102.

[SHH+85] Stewart, P. A., Hayakawa, K., Hayakawa, E., Farrell, C. L. et Maestro, R. F. : A quantitative study of blood-brain barrier permeability ultrastructure in a new rat glioma model. *Acta Neuropathologica*, 67:96–102, 1985.

[SHH01] Sachs, R., Hlatky, L. et Hahnfeldt, P. : Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. *Mathematical and Computer Modelling*, 33(12–13):1297–1305, juin 2001.

[SHM+01] Spassky, N., Heydon, K., Mangatal, A., Jankovski, A., Olivier, C., Queraud-Lesaux, F., Goujet-Zalc, C., Thomas, J. L. et Zalc, B. : Sonic hedgehog-dependent emergence of oligodendrocytes in the telencephalon : evidence for a source of oligodendrocytes in the olfactory bulb that is independent of PDGFR signaling. *Development*, 128(24):4993 –5004, décembre 2001.

[SHM+10] Simon, M., Hosking, F. J., Marie, Y., Gousias, K., Boisselier, B., Carpentier, C., Schramm, J., Mokhtari, K., Hoang-Xuan, K., Idbaih, A., Delattre, J.-Y., Lathrop, M., Robertson, L. B., Houlston, R. S. et Sanson, M. : Genetic risk profiles identify different molecular etiologies for glioma. *Clinical Cancer Research*, 16(21):5252 –5259, novembre 2010.

[SHP+08] Swanson, K. R., Harpold, H. L. P., Peacock, D. L., Rockne, R., Pennington, C., Kilbride, L., Grant, R., Wardlaw, J. M. et Alvord Jr, E. C. : Velocity of radial expansion of contrast-enhancing gliomas and the effectiveness of radiotherapy in individual patients : a proof of principle. *Clinical Oncology*, 20(4):301–308, 2008.

[SL06] Salgaller, M. L. et Liau, L. M. : Current status of clinical trials for glioblastoma. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 1(3):265–281, septembre 2006. PMID : 18473979.

[SMG+04a] Stadlbauer, A., Moser, E., Gruber, S., Buslei, R., Nimsky, C., Fahlbusch, R. et Ganslandt, O. : Improved delineation of brain tumors : an automated method for segmentation based on pathologic changes of 1H-MRSI metabolites in gliomas. *NeuroImage*, 23(2):454–461, octobre 2004. PMID : 15488395.

[SMG+04b] Stadlbauer, A., Moser, E., Gruber, S., Nimsky, C., Fahlbusch, R. et Ganslandt, O. : Integration of biochemical images of a tumor into frameless stereotaxy achieved using a magnetic resonance imaging/magnetic resonance spectroscopy hybrid data set. *Journal of Neurosurgery*, 101(2):287–294, août 2004. PMID : 15309921.

[SMR06] Silvera, S. A. N., Miller, A. B. et Rohan, T. E. : Cigarette smoking and risk of glioma : a prospective cohort study. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 118(7):1848–1851, avril 2006. PMID : 16217772.

[SNR96] Shahine, B. H., Ng, C. E. et Raaphorst, G. P. : Modelling of continuous low dose rate and accelerated fractionated high dose rate irradiation treatments in a human glioma cell line. *International journal of radiation biology*, 70(5):555–561, novembre 1996. PMID : 8947536.

[SPM+11] Sugiarto, S., Persson, A. I., Munoz, E. G., Waldhuber, M., Lamagna, C., Andor, N., Hanecker, P., Ayers-Ringler, J., Phillips, J., Siu, J., Lim, D. A., Vandenberg, S., Stallcup, W., Berger, M. S., Bergers, G., Weiss, W. A. et Petritsch, C. : Asymmetry-defective oligodendrocyte progenitors are glioma precursors. *Cancer Cell*, 20(3):328–340, septembre 2011.

[SRA07] Swanson, K. R., Rostomily, R. C. et Alvord, E. C. : A mathematical modelling tool for predicting survival of individual patients following resection of glioblastoma : a proof of principle. *British Journal of Cancer*, 98(1):113–119, décembre 2007.

[Ste03] Steeg, P. S. : Angiogenesis inhibitors : motivators of metastasis ? *Nature Medicine*, 9(7):822–823, juillet 2003. PMID : 12835693.

[SWM+85] Smith, A. S., Weinstein, M. A., Modic, M. T., Pavlicek, W., Rogers, L. R., Budd, T. G., Bukowski, R. M., Purvis, J. D., Weick, J. K. et Duchesneau, P. M. : Magnetic resonance with marked t2-weighted images : improved demonstration of brain lesions, tumor, and edema. *American Journal of Roentgenology*, 145(5):949–955, janvier 1985.

[SZH+08] Sorani, M. D., Zador, Z., Hurowitz, E., Yan, D., Giacomini, K. M. et Manley, G. T. : Novel variants in human aquaporin-4 reduce cellular water permeability. *Human Molecular Genetics*, 17(15):2379–2389, août 2008. PMID : 18511455 PMCID : 2733814.

[TAB+08] Tubiana, M., Averbeck, D., Bourguignon, M., Bourhis, J. et Collectif : *Radiobiologie*. Hermann, juin 2008.

[TCW+95] Tracqui, P., Cruywagen, G. C., Woodward, D. E., Bartoo, G. T., Murray, J. D. et Alvord, E C, J. : A mathematical model of glioma growth : the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell Proliferation*, 28(1):17–31, janvier 1995. PMID : 7833383.

[TDP09] Tanaka, M. L., Debinski, W. et Puri, I. K. : Hybrid mathematical model of glioma progression. *Cell Proliferation*, 42(5):637–646, octobre 2009. PMID : 19624684.

[TGO+08] Taya, K., Gulsen, S., Okuno, K., Prieto, R., Marmarou, C. R. et Marmarou, A. : Modulation of AQP4 expression by the selective v1a receptor antagonist, SR49059, decreases trauma-induced brain edema. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 102:425–429, 2008. PMID : 19388360.

[Tha85] Thames, H. D. : An 'Incomplete-repair' model for survival after fractionated and continuous irradiations. *International Journal of Radiation Biology*, 47(3):319–339, janvier 1985.

[THLE94] Tovi, M., Hartman, M., Lilja, A. et Ericsson, A. : Mr imaging in cerebral gliomas. *Acta Radiologica*, 35(5):495–505, janvier 1994.

[TTP62] Taveras, J. M., Thompson, H G, J. et Pool, J. L. : Should we treat glioblastoma multiforme ? a study of survival in 425 cases. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine*, 87:473–479, mars 1962. PMID : 13919885.

[vdBCB+06] van den Bent, M. J., Carpentier, A. F., Brandes, A. A., Sanson, M., Taphoorn, M. J. B., Bernsen, H. J. J. A., Frenay, M., Tijssen, C. C., Grisold, W., Sipos, L., Haaxma-Reiche, H., Kros, J. M., van Kouwenhoven, M. C. M., Vecht, C. J., Allgeier, A., Lacombe, D. et Gorlia, T. : Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas : a randomized european organisation for research and treatment of cancer phase III trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(18):2715–2722, juin 2006. PMID : 16782911.

[VEPD+00] Van Everbroeck, B., Pals, P., Dziedzic, T., Dom, R., Godfraind, C., Sciot, R., Brucher, J. M., Martin, J. J. et Cras, P. : Retrospective study of creutzfeldt-jakob disease in belgium : neuropathological findings. *Acta neuropathologica*, 99(4): 358–364, avril 2000. PMID : 10787033.

[Ver05] Verkman, A. S. : More than just water channels : Unexpected cellular roles of aquaporins. *Journal of Cell Science*, 118(15):3225–3232, janvier 2005.

[Vio02] Vion-Dury, J. : *Cours de résonance magnétique : spectroscopie et imagerie. : De la structure magnétique de la matière à la physiologie.* Ellipses Marketing, novembre 2002.

[WCG+99] Wagner, S., Czub, S., Greif, M., Vince, G. H., Süss, N., Kerkau, S., Rieckmann, P., Roggendorf, W., Roosen, K. et Tonn, J. : Microglial/macrophage expression of interleukin 10 in human glioblastomas. *International Journal of Cancer*, 82(1):12–16, juillet 1999.

[WCM+87] Whelan, H. T., Clanton, J. A., Moore, P. M., Tolner, D. J., Kessler, R. M. et Whetsell, W O, J. : Magnetic resonance brain tumor imaging in canine glioma. *Neurology*, 37(7):1235–1239, juillet 1987. PMID : 3601090.

[WCT+96] Woodward, D. E., Cook, J., Tracqui, P., Cruywagen, G. C., Murray, J. D. et Alvord Jr, E. C. : A mathematical model of glioma growth : the effect of extent of surgical resection. *Cell Proliferation*, 29(6):269–288, juin 1996.

[WCW00] Wein, L. M., Cohen, J. E. et Wu, J. T. : Dynamic optimization of a linear-quadratic model with incomplete repair and volume-dependent sensitivity and repopulation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 47(4):1073–1083, juillet 2000. PMID : 10863081.

[WKR74a] Wette, R., Katz, I. et Rodin, E. : Stochastic processes for solid tumor kinetics i. surface-regulated growth. *Mathematical Biosciences*, 19(3-4):231–255, avril 1974.

[WKR74b] Wette, R., Katz, I. et Rodin, E. : Stochastic processes for solid tumor kinetics II. diffusion-regulated growth. *Mathematical Biosciences*, 21(3-4):311–338, décembre 1974.

[WSB05] Watters, J. J., Schartner, J. M. et Badie, B. : Microglia function in brain tumors. *Journal of Neuroscience Research*, 81(3):447–455, août 2005. PMID : 15959903.

[WSC+07] Warth, A., Simon, P., Capper, D., Goeppert, B., Tabatabai, G., Herzog, H., Dietz, K., Stubenvoll, F., Ajaaj, R., Becker, R., Weller, M., Meyermann, R., Wolburg, H. et Mittelbronn, M. : Expression pattern of the water channel aquaporin-4 in human gliomas is associated with blood-brain barrier disturbance but not with patient survival. *Journal of Neuroscience Research*, 85(6):1336–1346, mai 2007. PMID : 17335082.

[WSS79] Walker, M. D., Strike, T. A. et Sheline, G. E. : An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 5(10):1725–1731, octobre 1979. PMID : 231022.

[WSSD05] Wurzel, M., Schaller, C., Simon, M. et Deutsch, A. : Cancer cell invasion of brain tissue : Guided by a prepattern ? *Journal of Theoretical Medicine*, 6(1):21–31, 2005.

[WTT92] Watanabe, M., Tanaka, R. et Takeda, N. : Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology*, 34(6):463–469, 1992. PMID : 1436452.

[YSJ12] You, G., Sha, Z. et Jiang, T. : The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*, 21(3):153–159, avril 2012. PMID : 22300623.

[YUH+82] Yamada, K., Ushio, Y., Hayakawa, T., Kato, A., Yamada, N. et Mogami, H. : Quantitative autoradiographic measurements of blood-brain barrier permeability in the rat glioma model. *Journal of Neurosurgery*, 57(3):394–398, septembre 1982. PMID : 7097336.

[ZHT11] Zhai, H., Heppner, F. L. et Tsirka, S. E. : Microglia/macrophages promote glioma progression. *Glia*, 59(3):472–485, mars 2011.

[ZTS+01] Zlatescu, M. C., TehraniYazdi, A., Sasaki, H., Megyesi, J. F., Betensky, R. A., Louis, D. N. et Cairncross, J. G. : Tumor location and growth pattern correlate with genetic signature in oligodendroglial neoplasms. *Cancer Research*, 61(18):6713–6715, septembre 2001.