HAL
open science

Modèles prédictifs pour les gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie

Meriem Ben Abdallah, Marie Blonski, Sophie Wantz-Mézières, Yann Gaudeau, Luc Taillandier, Jean-Marie Moureaux

To cite this version:

Meriem Ben Abdallah, Marie Blonski, Sophie Wantz-Mézières, Yann Gaudeau, Luc Taillandier, et al.. Modèles prédictifs pour les gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie. 18e Colloque Compression et Representation des Signaux Audiovisuels, CORESA 2016, May 2016, Nancy, France. hal-01316799

HAL Id: hal-01316799

https://hal.science/hal-01316799v1

Submitted on 17 May 2016

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.

Modèles prédictifs pour les gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie

M. Ben Abdallah[1] M. Blonski[1,2] S. Mézières[3] Y. Gaudeau[1,4] L. Taillandier[1,2] J.M. Moureaux [1]

[1] Université de Lorraine, Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), CNRS UMR 7039, Faculté de Médecine - Bât D - BP 184, Vandoeuvre-lès-Nancy, 54505, France

[2] Service de Neuro-Oncologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Avenue du Maréchal Lattre de Tassigny,54035 Nancy, France

[3] Université de Lorraine, Institut de Mathématiques Elie Cartan, INRIA BIGS CNRS UMR 7502, BP 239, F-54506 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex, France

[4] Université de Strasbourg, 30 Rue du Maire André Traband, Haguenau, 67500, France

Résumé

Les gliomes diffus de bas grade sont des tumeurs cérébrales primitives rares des adultes. Ces tumeurs progressent de manière continue au cours du temps et se transforment, par la suite, en tumeurs de grade supérieur dont la malignité est associée à un handicap neurologique et à une issue fatale. La taille de la tumeur est l'un des facteurs pronostiques les plus importants. De ce fait, il est d'une grande importance d'évaluer le volume tumoral pendant le suivi des patients. On recommande, pour ce faire, l'utilisation de l'IRM comme modalité. En outre, si la chirurgie reste la première option thérapeutique pour les gliomes diffus de bas grade, la chimiothérapie est de plus en plus utilisée (avant ou après une chirurgie potentielle). Cependant, des questions cruciales et difficiles restent à résoudre : l'identification de sous-groupes de patients qui pourraient bénéficier de la chimiothérapie, la détermination du meilleur moment pour entamer une chimiothérapie, la définition de la durée de la chimiothérapie et l'évaluation du meilleur moment pour effectuer une chirurgie ou, le cas échéant, une radiothérapie. Dans ce travail, nous nous proposons d'aider les cliniciens dans la phase de prise de décision, en concevant de nouveaux modèles prédictifs dédiés à l'évolution du diamètre tumoral. Nous proposons deux modèles statistiques (linéaires et exponentiels) que nous avons testés sur une base de données de 16 patients dont la chimiothérapie a duré entre 14 et 32 mois, avec une durée moyenne de 22,8125 mois. Le choix du modèle le plus approprié a été réalisé avec le critère d'information d'Akaike corrigé. Les résultats sont très prometteurs, avec des coefficients de détermination, pour le modèle linéaire, variant entre 0,79 et 0,97 et une valeur moyenne de 0,90. Cela montre qu'il est possible d'alerter le clinicien sur un changement de la dynamique du diamètre tumoral.

Mots clefs

Modèle, Gliomes Diffus de Bas Grade, Chimiothérapie.

1 Introduction

Les Gliomes Diffus de Bas Grade (GDBG) sont des tumeurs cérébrales rares et infiltrantes. Trois phases caractérisent leur évolution :

- La première phase est asymptomatique avec une évolution linéaire et une vitesse de croissance tumorale constante (environ 3,5 mm par an) [1].
- La deuxième phase est associée à peu de symptômes neurologiques (des crises épileptiques le plus souvent), se caractérise par une évolution linéaire et une vitesse de croissance tumorale constante d'environ 4 mm par an [2].
- La troisième phase correspond à la transformation anaplasique (gliome de haut grade) avec une augmentation de la vitesse de croissance tumorale.

Le but des traitements est de retarder autant que possible la transformation anaplasique tout en préservant la qualité de vie [3]. La chirurgie fonctionnelle est la première option thérapeutique en raison de son impact évident sur la survie tout en maintenant ou en améliorant la qualité de vie [4]. La radiothérapie, qui a été le premier traitement complémentaire proposé, a le même impact, quel que soit le moment, de sa réalisation (tôt au moment du diagnostic ou plus tard après progression) [5]. En outre, de plus en plus souvent, la chimiothérapie est prescrite de manière plus précoce dans la gestion des patients, soit en traitement néoadjuvant (comme un potentiel premier traitement avant la chirurgie) soit en cas de progression après la chirurgie pour les patients non ré-opérables [6] [7]. Il est maintenant admis que la modalité d'IRM est recommandée dans le suivi des patients atteints de GDBG [6] et permet d'évaluer le volume tumoral. En effet, le contrôle du volume est

essentiel dans la décision thérapeutique. Dans ce contexte, deux techniques ont été proposées dans la littérature pour estimer le volume tumoral : la technique des trois diamètres [2] et la segmentation [1] qui est considérée comme le gold standard. Quelle que soit la technique adoptée, il faudrait que la stratégie de traitement soit personnalisée pour chaque patient [8]. Dans le cadre de la chimiothérapie, il est très important d'être en mesure d'évaluer l'impact et le bénéfice attendu du traitement afin de le contrôler. De ce fait, la modélisation de la réponse à la chimiothérapie aidera les cliniciens dans la prise de décision en identifiant les sous-groupes de patients qui pourraient bénéficier de la chimiothérapie, en déterminant le meilleur moment pour entamer ce traitement, en fixant la durée de la chimiothérapie et en évaluant le meilleur moment pour effectuer une intervention chirurgicale. En d'autres termes, les cliniciens pourront plus facilement proposer une solution adaptée à chaque patient. A notre connaissance, deux études récentes ont été menées pour répondre à cette problématique et ont offert des résultats intéressants [9] [10]. Les solutions proposées dans ces études sont basées sur une approche microscopique, à l'échelle cellulaire. En outre, la mesure du volume est obtenue par la méthode des trois diamètres. Ici, nous proposons une approche différente, à l'échelle macroscopique, qui est basée sur la conception de deux modèles prédictifs pour les patients de GDBG sous chimiothérapie Témolozomide. Une autre différence clé se trouve dans l'évaluation du volume tumoral qui est basée ici sur la segmentation des IRM. Nos modèles s'appuient sur les données et s'adaptent en temps réel à chaque nouvelle IRM. Cela rend notre approche pratique en routine clinique pour aider, simplement et rapidement, les médecins dans l'établissement de leur stratégie de traitement. Les deux modèles proposés nous permettent de prédire le diamètre tumoral comme une variable évoluant en fonction du temps et sont basés sur un jeu de données d'apprentissage issues de 5 IRM depuis le début de la chimiothérapie. Nous montrons que si un nouveau diamètre observé (correspondant à l'examen d'IRM en cours) est à l'intérieur de l'intervalle de prédiction donné par le modèle, une évolution normale est prévue. Au contraire, si la nouvelle observation est à l'extérieur de l'intervalle de prédiction, un changement dans la dynamique d'évolution du diamètre tumoral est prédit et un message d'alerte est affiché au clinicien afin de l'aider dans la prise de décision.

Le reste du papier est organisé comme suit. Dans le paragraphe 2, la méthodologie et les données utilisées sont présentées. Les modèles sont introduits dans le paragraphe 3. Les résultats sont donnés dans le paragraphe 4. Enfin, le paragraphe 5 prévoit une discussion et une conclusion.

2 Matériels et méthodes

Certains patients atteints de GDBG doivent subir une ou plusieurs cures de chimiothérapie. Après la confrontation avec la question de l'instant optimal d'initiation du traitement, les médecins doivent choisir l'instant d'arrêt de ce dernier (si, bien sûr, il n'y a pas de problème de tolérance). Il n'y a, actuellement, pas de consensus au sein de la communauté de neuro-oncologie sur la modalité de détermination de cet instant. Pour répondre à cette problématique, nous proposons des modèles statistiques de prédiction qui sont basés sur l'évolution du diamètre tumoral au cours du temps. Ce diamètre est obtenu à partir du volume tumoral, qui est numériquement reconstruit à partir de segmentations manuelles avec le logiciel OsiriX. Dans cette étude, nous ne considérerons que les patients en première ligne de chimiothérapie, qui n'auraient subi aucun traitement préalable, hormis la chirurgie. Nous allons également étudier un seul type de chimiothérapie, la Témozolomide (TMZ), qui est la molécule la plus largement utilisée pour les GDBG en raison de sa bonne tolérance par la plupart des patients et de son utilisation pratique (traitement oral). Spontanément, sans aucun traitement, le diamètre tumoral du GDBG, évolue linéairement au cours du temps [2]. Nous avons remarqué que, sous chimiothérapie, pour certains patients, le diamètre évolue linéairement, tandis que, pour d'autres patients, l'évolution est exponentielle. Mais pour une très petite minorité de cas, la courbe d'évolution du diamètre tumoral au cours du temps ne correspond à aucune fonction connue ou spécifique. Dans ce papier, nous proposons, selon la catégorie de la progression du patient, une prédiction de l'instant d'arrêt de la chimiothérapie sur la base d'un modèle soit linéaire soit exponentiel. Notre base de données initiale comprenait 21 patients qui ont suivi une chimiothérapie TMZ. Cinq patients ont été exclus parce qu'ils ne suivaient ni le modèle exponentiel ni le modèle linéaire. Pour ces cinq patients, et pour d'autres cas similaires, nous allons adopter l'approche classique du suivi de la dynamique de croissance tumorale. Dans le présent article, nous allons uniquement aborder les cas de patients suivant un modèle linéaire ou exponentiel, ce qui représente la majorité des cas de notre base de données (16/21 patients), et nous allons laisser la discussion des autres cas pour la suite de nos travaux. Nos modèles prédictifs ont donc été appliqués sur 16 patients dont le traitement a duré entre 14 et 32 mois, avec une durée moyenne de 22,8125 mois. Dans cette première étude, nous avons inclus des tumeurs indépendamment de leurs statuts pathologiques (astrocytomes, oligodendrogliomes, tumeurs mixtes) et moléculaires (y compris IDH 1/2 ou 1p19q).

3 Analyse statistique

Nos modèles de prédiction utilisent un ensemble de données d'apprentissage de diamètres tumoraux $(d_i)_{i=0...n}$, obtenus après segmentation d'examens IRM en période de chimiothérapie, et les temps d'acquisition correspondants $(t_i)_{i=0...n}$. Le nombre de données d'apprentissage disponibles n est faible, souvent autour de 6. Dans tous les cas, afin de se conformer à notre analyse statistique, n doit être au moins égal à 5. Les deux modèles sont testés sur l'ensemble des données de chaque patient et le coefficient de détermination R^2 est calculé pour le modèle linéaire

afin d'évaluer la qualité de sa prédiction. Dans cette étude, le critère d'information d'Akaike corrigé (AIC_c) [11] est appliqué pour distinguer les patients suivant une évolution linéaire de ceux suivant une évolution exponentielle. AIC_c est défini comme suit :

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

SS : C'est la somme du carré de la distance verticale du point par rapport à la courbe.

K : C'est le nombre de paramètres du modèle de régression plus un. Il est égal à 3 pour le modèle linéaire et à 4 pour le modèle exponentiel.

Le meilleur modèle est celui qui a la valeur minimale de AIC_c.
En outre, les deux modèles affichent un message pour alerter le clinicien de toute augmentation ou de toute diminution significative du diamètre tumoral ou pour indiquer une évolution régulière qui pourrait être prise en considération pour mettre fin au traitement.

3.1 Modèle linéaire

Soit D la variable aléatoire représentant le diamètre tumoral suivant un modèle de régression linéaire simple :

$$D = b_0 + b_1 T + \epsilon \quad \text{où}$$

T : la variable aléatoire représentant le moment d'observation.
ϵ : l'écart inexpliqué entre le diamètre observé et le diamètre expliqué par le modèle de régression linéaire.
b_0 : la valeur initiale du diamètre tumoral.
b_1 : la vitesse de de croissance du diamètre tumoral.

On suppose que les ϵ_i (avec $i = 1...n$ le numéro de l'observation) suivent une loi normale $\mathcal{N}(0, \sigma)$, remplissent la condition d'homoscédasticité et sont mutuellement indépendants. La première étape du modèle linéaire est d'estimer les paramètres b_0 et b_1 à partir des données d'apprentissage $(T_i, D_i)_{i=0,\ldots,n}$ en utilisant la méthode des moindres carrés. Nous vérifions que les hypothèses initiales sont remplies : la normalité des termes d'erreur statistique ϵ_i est vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk et leur indépendance avec le test de Durbin Watson. En ce qui concerne la condition d'homoscédasticité, elle est vérifiée avec un test de White. Une fois ces conditions établies, nous appliquons un test de Student sur b_1 afin d'évaluer l'importance de la régression. La qualité de prédiction du modèle linéaire est analysée avec le coefficient de détermination R^2.
Une fois le modèle validé, nous convenons de l'évolution linéaire de la tumeur avec les paramètres estimés $\hat{b}_0$, $\hat{b}_1$. Une nouvelle observation est, ensuite, prédite à l'instant T_{n+1} comme suit :

$$\hat{D}_{n+1} = \hat{b}_0 + \hat{b}_1 T_{n+1}$$

Un intervalle de prédiction est également défini pour un risque de première espèce α donné, fournissant ainsi la gamme de valeurs dans laquelle varie $\hat{D}_{n+1}$ pour un T_{n+1} donné. Si la nouvelle observation D_{n+1} est à l'intérieur de l'intervalle de prédiction, une évolution normale du diamètre tumoral est annoncée. Si elle quitte l'intervalle de prédiction, un changement dans la dynamique d'évolution du diamètre tumoral est observé. Cela peut être médicalement interprété soit positivement (dans le cas où le diamètre diminue en dessous de la borne inférieure de l'intervalle de prédiction, annonçant vraisemblablement une bonne réponse au traitement) soit négativement (croissance de la tumeur sous chimiothérapie au-dessus de la borne supérieure de l'intervalle de prédiction, le patient ne répond pas au traitement).

3.2 Modèle exponentiel

Soit $D = ae^{-bT} + c + \epsilon$ la variable aléatoire représentant le diamètre tumoral suivant un modèle exponentiel.
La première étape consiste à estimer les paramètres du modèle a, b, c à partir des données d'apprentissage $(T_i, D_i)_{i=0,\ldots,n}$. Le terme c assure l'adéquation des données avec la réalité où le diamètre tumoral n'égale jamais zéro, indépendamment de l'efficacité de la chimiothérapie. Comme pour le modèle linéaire, on suppose que les termes d'erreur statistique ϵ_i suivent une loi normale $\mathcal{N}(0, \sigma)$, remplissent la condition d'homoscédasticité et sont mutuellement indépendants. La normalité des ϵ_i est vérifiée avec le test de Shapiro-Wilk, l'homoscédasticité est évaluée avec le graphe des résidus en fonction des valeurs fittées, et l'hypothèse d'indépendance est contrôlée à l'aide du graphe de chaque résidu en fonction du résidu précédent. Après avoir confirmé ces hypothèses, un test de Student est appliqué sur a et b afin d'évaluer l'importance de la régression.
Une fois le modèle validé, le diamètre d'une nouvelle observation est estimé ainsi que l'intervalle de prédiction pour un risque de première espèce α donné. Si la nouvelle observation est à l'intérieur de l'intervalle de prédiction, un message est affiché pour annoncer une évolution normale du diamètre. Dans le cas contraire, un message, similaire à ceux décrits pour le modèle linéaire, est affiché annonçant un changement dans la dynamique d'évolution du diamètre tumoral.

4 Résultats

Les résultats de cette étude ont été implémentés en R. Parmi les 16 patients de notre base de données, 13 sont classés comme linéaires et 3 sont classés comme exponentiels. Les coefficients de détermination R^2 pour les patients linéaires varient entre 0,77 et 0,97 avec une moyenne de 0,90. Le risque de première espèce α est fixé à 0,1. Dans cet article, nous présenterons, pour illustration, un exemple de chacun des deux modèles prédictifs.

4.1 Exemple pour le modèle linéaire

La chimiothérapie du patient 1 a duré 27 mois. Pour la phase d'apprentissage, nous disposions de 6 points et nous avons prédit le point précédant la fin de la chimiothérapie. L'estimation des paramètres b_0 et b_1 a donné les valeurs 5,268757 et -0,025601 respectivement. Nous avons ensuite testé l'hypothèse de normalité avec le test de Shapiro-Willk : $W = 0,9888 > Wcrit = 0,713$ pour un risque de première espèce égal à 0,01. Nous avons validé la condition d'homoscédasticité avec le test de White :$f(2,3) = 30,82 > White = 3,7468$ pour un risque de première espèce égal à 0,01. Nous avons également confirmé l'hypothèse de non corrélation avec le test de Durbin Watson : $DW = 1,9082$, valeur comprise entre 1,5 et 2,5 ce qui permet de valider l'hypothèse de non corrélation des résidus. Nous avons également vérifié l'importance de la régression avec un test de Student sur b_1. Nous avons ensuite calculé le coefficient de détermination R^2 qui est égal à 0,87. Nous avons également testé le modèle exponentiel. Les coefficients a, b et c sont estimés à -0,61778, 0,08615304 et 4,71256 respectivement. Nous avons évalué l'hypothèse de normalité avec le test de Shapiro-Wilk : $W = 0,9021 > Wcrit = 0,713$ pour un risque de première espèce égal à 0,01. Les conditions d'homoscédasticité et de non corrélation ont été vérifiées avec les graphes correspondants. Quant à la significativité de la régression, nous l'avons confirmée avec un test de Student sur a et b.
Afin de sélectionner le modèle approprié, nous avons calculé AIC_c pour les deux modèles. $AIC_{c_{Linéaire}} = -6,495425 < AIC_{c_{Exponentiel}} = -1,268149$. Par conséquent, nous avons choisi le modèle linéaire pour nos données. Nous avons ensuite prédit la dernière valeur du diamètre avant la fin de la chimiothérapie, ainsi que l'intervalle de prédiction pour un risque de première espèce égal à 0,1. La courbe des données d'apprentissage, de la nouvelle observation à l'instant suivant et de l'intervalle de prédiction dans la Figure 1 montre clairement que les données suivent la droite de régression et que la nouvelle observation est au-dessus de la borne supérieure de l'intervalle de prédiction. Le message d'alerte affiché est le suivant : "Augmentation significative du diamètre tumoral".

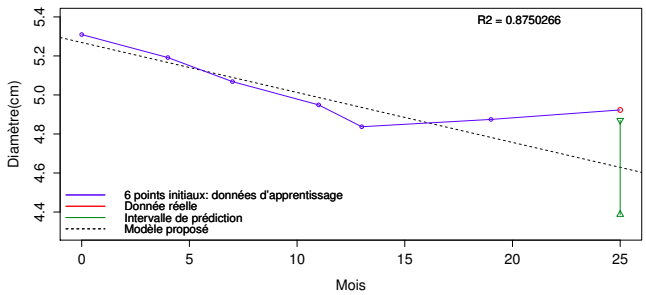

Figure 1 – *Les données d'apprentissage, la nouvelle observation et l'intervalle de prédiction avec le modèle linéaire pour le patient 1.*

4.2 Exemple pour le modèle exponentiel

La chimiothérapie du patient 2 a duré 26 mois. Pour la phase d'apprentissage, nous avions eu 6 points et nous avons prédit le point précédant la fin de la chimiothérapie. L'étape d'apprentissage a donné les valeurs -2,47087, 0,1252605 et 4,93097 pour l'estimation de a, b et c respectivement. L'hypothèse de normalité a été évaluée avec le test de Shapiro-Willk : $W = 0,8965 > Wcrit = 0,713$ pour un risque de première espèce égal à 0,01. Les conditions d'homoscédasticité et de non corrélation ont été vérifiées avec les graphes correspondants. Quant à la significativité de la régression, nous l'avons confirmée avec un test de Student sur a et b. Nous avons également testé le modèle linéaire, mais comme l'hypothèse de non corrélation n'a pas été confirmée ($DW = 1,0995 < 1,5$), ce modèle a été rejeté. A l'aide du modèle exponentiel sélectionné, nous avons finalement estimé le dernier point précédant la fin du traitement ainsi que l'intervalle de prédiction pour un risque de première espèce égal à 0,1. La Figure 2 montre la courbe des données d'apprentissage, des données prédites, de la nouvelle observation et de l'intervalle de prédiction. Les données réelles semblent coller parfaitement au modèle exponentiel et la nouvelle observation est à l'intérieur de l'intervalle de prédiction. Le message affiché est le suivant : "Le diamètre tumoral évolue normalement".

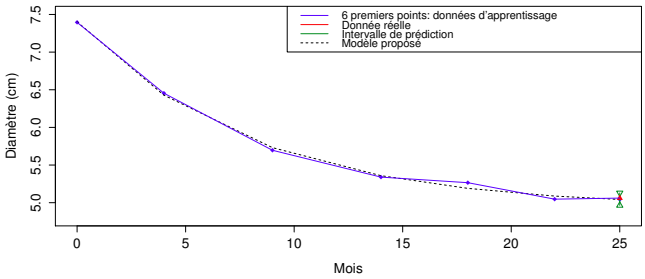

Figure 2 – *Les données d'apprentissage, la nouvelle observation et l'intervalle de prédiction avec le modèle exponentiel pour le patient 2.*

5 Discussions et conclusions

Dans cet article, nous avons présenté une nouvelle approche pour une aide à la décision des cliniciens traitant des patients atteints de GDBG et en cours de chimiothérapie. Cette approche est basée sur deux modèles statistiques de prédiction (linéaire et exponentiel) qui sont fonctions du diamètre tumoral, étant donné que la taille de la tumeur est l'un des facteurs pronostiques les plus importants. Notre étude, menée en partenariat avec le CHRU de Nancy, s'appuie sur les données de 16 patients ayant suivi un traitement de chimiothérapie TMZ. Ce traitement a duré entre 14 et 32 mois, avec une durée moyenne de 22,8125 mois. Dans cette base de données, 13 patients ont suivi le modèle linéaire tandis que 3 patients ont suivi le modèle exponentiel. Sur la base d'un apprentissage incluant au moins 5

IRM, le modèle est capable de prédire le diamètre tumoral suivant avec une précision importante. Grâce à l'intervalle de prédiction correspondant, il est possible de vérifier si la nouvelle observation correspond au diamètre prédit. Si le diamètre réel se situe dans l'intervalle de prédiction, un message annonçant une évolution normale est affiché. Dans le cas contraire, le clinicien est alerté par un message d'une augmentation significative du diamètre tumoral. Il est à noter que la validation des modèles devrait normalement s'appuyer sur un jeu de données différent du jeu de données d'apprentissage. Cependant, le nombre limité de cas ne permet pas de mener à bien cette procédure. Afin d'augmenter la taille des données d'apprentissage et de permettre à nos modèles de prédire plus tôt l'évolution des diamètres en période de chimiothérapie, un nouveau protocole a été mis en place au CHRU de Nancy. Les nouveaux patients qui acceptent de suivre ce protocole bénéficient d'examens IRM supplémentaires non injectés au début du traitement. De plus, nous sommes en cours d'élargissement de notre base de données de GDBG grâce à une collaboration avec le CHRU de Montpellier. Enfin, comme d'autres facteurs moléculaires (mutations IDH 1 ou 2, codélétion 1p19q, la méthylation du promoteur MGMT, le promoteur TERT ou les mutations ATRX, etc.) ou radiologiques (IRM de perfusion, spectroscopie RM, imagerie PET, etc.) pourraient influencer de manière significative la croissance de la tumeur, nous prévoyons d'inclure certains d'entre eux dans la conception de nos modèles. Notre objectif à long terme est de concevoir un outil d'aide à la décision qui, sur la base de différents facteurs (diamètre tumoral, paramètres radiologiques et moléculaires, etc.), livrera un message au clinicien sur l'état d'évolution du GDBG afin de permettre un prise en charge thérapeutique personnalisée des patients.

Références

[1] J. Pallud, D. Fontaine, H. Duffau, E. Mandonnet, N. Sanai, L. Taillandier, P. Peruzzi, R. Guillevin, L. Bauchet, V. Bernier, M. H. Baron, J. Guyotat, et L. Capelle. Natural history of incidental world health organization grade ii gliomas. *Annals of Neurology*, 68 (5) :727–733, Novembre 2010.

[2] E. Mandonnet, J.-Y. Delattre, M. L. Tanguy, K. R. Swanson, A. F. Carpentier, H. Duffau, P. Cornu, R. Van Effenterre, E. C. Jr Alvord, et L. Capelle. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade ii gliomas. *Annals of Neurology*, 53 :524–528, Avril 2003.

[3] H. Duffau. Preserving quality of life is not incompatible with increasing overall survival in diffuse low-grade glioma patients. *Acta Neurochirurgica*, 157 (2) :165–167, Février 2015.

[4] A. S. Jakola, K. S. Myrmel, R. Kloster, S. H. Torp, S. Lindal, G. Unsgård, et O. Solheim. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA*, 308 (18) :1881–1888, Novembre 2012.

[5] M. J. van den Bent, D. Afra, O. de Witte, M. ben Hassel, S. Schraub, K. Hoang-Xuan, P. O. Malmström, L. Collette, M. Piérart, R. Mirimanoff, A. B. Karim, et EORTC. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults : the eortc 22845 randomised trial. *The Lancet*, 366 (9490) :985–990, Septembre 2005.

[6] R. Soffietti, B. G. Baumert, A. von Deimling, H. Duffau, M. Frénay, W. Grisold, R. Grant, F. Graus, K. Hoang-Xuan, M. Klein, B. Melin, J. Rees, T. Siegal, A. Smits, R. Stupp, et W. Wick. Guidelines on management of low-grade gliomas : report of an efns-eano task force. *European Journal of Neurology*, 17 (9) :1124–1133, Septembre 2010.

[7] M. Blonski, J. Pallud, C. Gozé, E. Mandonnet, V. Rigau, L. Bauchet, M. Fabbro, P. Beauchesne, M. H. Baron, D. Fontaine, P. Peruzzi, A. Darlix, H. Duffau, et L. Taillandier. Neoadjuvant chemotherapy may optimize the extent of resection of world health organization grade ii gliomas : a case series of 17 patients. *Journal of Neuro-oncology*, 113 (2) :267–275, Juin 2013.

[8] H. Duffau et L. Taillandier. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma : Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro-Oncology*, Août 2014.

[9] B. Ribba, G. Kaloshi, M. Peyre, D. Ricard, V. Calvez, M. Tod, B. Cajavec-Bernard, A. Idbaih, D. Psimaras, L. Dainese, J. Pallud, S. Cartalat-Carel, J.-Y. Delattre, J. Honnorat, E. Grenier, et F. Ducray. A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy. *Clinical Cancer Research*, 18 (18) :5071–5080, Septembre 2012.

[10] P. Mazzocco, C. Barthélémy, G. Kaloshi, M. Lavielle, D. Ricard, A. Idbaih, D. Psimaras, M.-A. Renard, A. Alentorn, J. Honnorat, J.-Y. Delattre, F. Ducray, et B. Ribba. Prediction of response to temozolomide in low-grade glioma patients based on tumor size dynamics and genetic characteristics. *CPT : Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, Octobre 2015.

[11] H. Motulsky et A. Christopoulos. *Fitting Models to Biological Data using Linear and Nonlinear Regression : A practical guide to curve fitting*. Oxford University Press, 2004.