

Pathologie digitale pour le dermatologue

Dr OLESYA PAVLOVA^a, Prs MICHEL GILLIET^a et DANIEL HOHL^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 618-21

L'ingénierie moléculaire, l'imagerie digitale et l'intelligence artificielle (IA) améliorent la médecine moderne à des niveaux jamais vus auparavant. La pathologie digitale (PD) est progressivement utilisée pour l'échange digital de lames histologiques produites en routine, les consultations personnalisées, les tumor boards, l'analyse quantitative d'images à des buts de recherche et dans l'éducation, et enfin l'archivage. La PD permet l'automatisation et la quantification avec plus de cohérence et de précision que la microscopie optique. La dermatologie personnalisée se concentre sur l'adaptation de la thérapie aux caractéristiques individuelles de chaque patient et permet d'utiliser les données génétiques afin de développer un plan de traitement individuellement adapté, en améliorant la qualité des soins et la prise en charge.

Digital pathology for the dermatologist

Recent progress in molecular engineering, digital imaging and artificial intelligence improve human modern medicine to levels never seen before. Digital pathology becomes the new standard of patient care in dermatology and personalized medicine. It is increasingly used for digital exchange of histological slides, personalized consultations, tumor boards, quantitative image analysis for research purposes and in education. Digital pathology allows automatization and quantification with greater consistency and accuracy than light microscopy. Personalized dermatology is focusing on tailoring therapy to the individual characteristics of each patient and allow to use genetic information in order to develop a treatment plan, uniquely suited to each patient, which in turn leads to improved quality of care and management of each individual.

INTRODUCTION

La pathologie digitale (PD) représente une nouvelle étape de développement de la microscopie optique classique. Elle gagne en importance dans la pratique clinique quotidienne et représente un outil indispensable dans la dermatologie du futur, basée sur le concept de médecine personnalisée. Le terme «pathologie digitale» était initialement utilisé pour décrire le procédé de la numérisation des images histologiques sur les porte-objets en verre en utilisant les scanners de diapositives avancés. Aujourd'hui, la PD ne comprend pas seulement le scan des lames histologiques mais aussi les différents algorithmes de l'intelligence artificielle (IA) utilisés pour la détection des cellules d'intérêt, l'établissement du diagnostic et une meilleure définition des dermatoses, permettant une approche personnalisée de notre activité clinique.

Les racines de la PD remontent aux années 1960, lorsque les premières expériences par Prewitt et Mendelsohn ont eu lieu. Ces deux scientifiques ont conçu une nouvelle méthode pour digitaliser des images à partir d'un champ microscopique d'un frottis sanguin et convertir les données visuelles en une matrice de valeurs de densité optique en préservant les relations spatiales et l'échelle de gris, afin de distinguer les différents types de cellules en se basant sur l'image numérisée.¹ Plus tard, dans les années 1990, le principe de la microscopie digitale est apparu dans plusieurs domaines de recherche en sciences de la vie. Cependant, au tournant du siècle, en 2000, les exigences techniques (y compris le scanner, le stockage et le réseau) étaient encore un facteur de limitation pour une large diffusion des concepts de PD. Cela a changé au cours des dix dernières années, avec l'apparition de nouvelles technologies et de scanners puissants et abordables, ainsi que des technologies de stockage de masse.¹

AVANTAGES DE LA PATHOLOGIE DIGITALE

Les caractéristiques importantes des images digitales incluent la résolution et la qualité des couleurs élevées (une résolution de 100 k × 100 k est courante), la lecture de multiples colorations histologiques (H&E et immunohistochimie), la possibilité de visualiser la même image à plusieurs grossissements (par exemple, 4 ×, 20 ×, 40 ×), la disponibilité de nombreux niveaux z-stack (chaque coupe contient une épaisseur déterminée et, selon le plan de focalisation, créera plusieurs images), ainsi que la sauvegarde, l'archivage et la récupération des images numériques sans dégradation.² La PD contribue à améliorer les imperfections de la microscopie optique standard en détectant les zones floues et en effectuant un ajustement des couleurs.² Les scanners numériques modernes possèdent un système optique d'autofocus très performant qui peut sélectionner des plans focaux pour capturer avec précision la morphologie tridimensionnelle des tissus.² En raison de l'épaisseur variable des coupes de tissus, l'autofocus définit lui-même l'ensemble de points de focalisation dans différentes zones, à partir desquelles le scanner capturera des images afin de générer une représentation tissulaire très claire, importante pour améliorer la performance de la lecture et la fiabilité du diagnostic établi.¹

La PD améliore la façon dont les diagnostics dermatologiques s'effectuent, facilite le partage des images et des données, perfectionne les flux de travail en pathologie ainsi que les soins et la sécurité des patients, renforce la recherche et la collaboration des spécialistes multidisciplinaires, ajuste la responsabilité et permet de réaliser des économies en optimisant les performances du personnel.²⁻³ L'apparition des images numérisées à haute résolution a amélioré l'assurance de qualité lors de la téléconsultation, de l'enseignement en temps réel pendant les conférences, les présentations et les

^aService de dermatologie et vénéréologie, CHUV, 1011 Lausanne
olesya.pavlova@chuv.ch | michel.gilliet@chuv.ch | daniel.hohl@chuv.ch

ateliers, et l'archivage des diapositives.² L'imagerie numérique contribue également à la formation de la prochaine génération de pathologistes et de dermatologues. La PD permet également d'identifier des marqueurs spécifiques de maladie par imagerie et d'améliorer la détection précoce et l'efficacité du diagnostic, de déterminer le pronostic et de sélectionner des traitements efficaces.¹ Elle présente donc un immense potentiel pour la dermatologie personnalisée.

Les outils d'analyse des images de pathologie digitale permettent l'automatisation et la quantification avec plus de cohérence et de précision que la microscopie optique. L'ensemble de la diapositive est analysé, sans restriction aux petites zones d'intérêt.² Plusieurs laboratoires de pathologie ont cessé d'utiliser des lames de verre avec microscopie optique, comme le laboratoire de pathologie générale de l'hôpital du comté de Kalmar en Suède,⁴ l'Institut cantonal de pathologie de Liestal ou encore les laboratoires Unilabs en Suisse.

IA AU SERVICE DE LA PATHOLOGIE DIGITALE

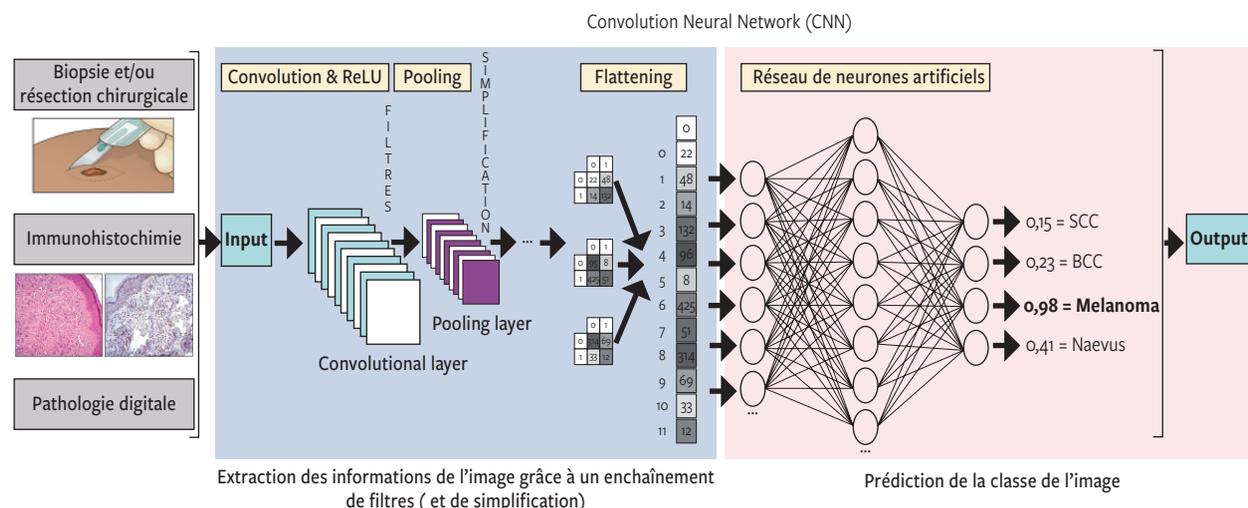
Au cours de l'analyse dermatopathologique, les spécialistes sont souvent intéressés à identifier un groupe spécifique de cellules afin de formuler une hypothèse diagnostique, ce qui nécessite le développement d'algorithmes spécifiques d'IA.⁵ Indépendamment de l'application finale, toutes les approches d'IA sont construites pour extraire initialement des représentations d'images appropriées, qui peuvent ensuite être utilisées pour permettre à la machine d'apprendre et construire un algorithme pour une tâche particulière de classification, de diagnostic ou de pronostic thérapeutique.² L'apprentissage profond réunit l'ensemble de méthodes d'apprentissage automatique ayant pour but de modéliser, avec un haut niveau d'abstraction, des données numériques grâce à des architectures issues de différentes transformations non linéaires.¹

Les approches d'apprentissage profond (en anglais *deep learning*) basées sur le réseau de neurones artificiels ont été adaptées à la pratique de la pathologie digitale en raison de leur indépendance et de leur autonomie d'apprentissage, de leur capacité à apprendre des représentations directement à partir d'images histologiques, de leur application plus facile par rapport à l'ingénierie des fonctionnalités fabriquées à la main et de leur grande précision.¹ La conception du réseau neuronal artificiel est à l'origine schématiquement inspirée du fonctionnement des neurones biologiques du cerveau humain, associé aux moyens statistiques et optimisé par les méthodes d'apprentissage de type probabiliste.²

Parmi plusieurs types de modèles d'apprentissage profond, y compris les réseaux de neurones récurrents (en anglais *recurrent neural network* ou RNN), interconnectés et interagissant de manière non linéaire, qui peuvent stocker des entrées à différents moments afin de les traiter séquentiellement et d'apprendre à partir d'étapes antérieures discrètes, les réseaux adverses génératifs (en anglais *generative adversarial networks* ou GAN), présentant une classe d'algorithmes d'apprentissage non supervisé, qui comprennent la segmentation des caractéristiques et le transfert de tâches en mettant en œuvre deux réseaux neuronaux simultanés qui se complètent afin de diminuer le degré d'erreur de classification, ce sont les réseaux de neurones à convolution (en anglais *convolutional neural networks* ou CNN) les algorithmes les plus utilisés en dermatologie.¹ Tschandl et coll. ont étudié la précision diagnostique de différents modèles basés sur les CNN pour la classification des lésions cutanées pigmentées dans l'une des sept catégories de maladies prédéfinies à l'aide d'images dermatoscopiques numériques.⁶ Une autre étude utilisant l'apprentissage basé sur les CNN a montré sa crédibilité pour distinguer les carcinomes épidermoïdes de la kératose séborrhéique bénigne et le mélanome malin des naevi mélanocytaires bénins.⁷

FIG 1 Structure de travail et schéma de fonctionnement du réseau de neurones à convolution (CNN)

Étapes principales d'application de la pathologie digitale en combinaison avec l'apprentissage profond (*deep learning*) basées sur le réseau de neurones artificiels pour une prédiction diagnostique (explication détaillée dans le texte).
SCC: squamous cell carcinoma; BCC: basal cell carcinoma.



Le réseau de neurones à convolution est un type de réseau d'apprentissage en profondeur, dans lequel le modèle de connexion entre les neurones est inspiré par les processus biologiques dans le cortex visuel des animaux. Ce réseau contient plusieurs couches qui génèrent une sortie (généralement une catégorie fixe) à partir d'une entrée (par exemple, une image histologique). De nombreuses feuilles convolutionnelles sont organisées en blocs et aident l'algorithme à apprendre et à extraire des éléments caractéristiques de l'image en utilisant des filtres entre les niveaux d'entrée et de sortie (figure 1). La mise en commun des couches intermédiaires permet de réduire la dimensionnalité des éléments. Les niveaux du réseau de neurones à convolution ne sont pas entièrement connectés: les neurones d'un niveau interagissent seulement avec des neurones d'une région fixe du niveau précédent.¹ Ainsi, l'algorithme dissèque d'abord hiérarchiquement l'image histologique en signaux de bas niveau, tels que des courbes ou des formes simples, puis les unit et, finalement, construit entre eux des relations structurelles d'ordre élevé afin d'identifier les éléments d'intérêt, y compris la détection et la quantification de différentes cellules (neutrophiles, lymphocytes), de multiples structures cellulaires (figures mitotiques, noyaux), et de différents patterns tissulaires (les zones tumorales et péri-tumorales).¹

Les réseaux entièrement convolutifs (en anglais *fully convolutional networks* ou FCN) ne comprennent que des couches convolutionnelles.¹ Contrairement aux CNN, les FCN sont utilisés pour apprendre les représentations de chaque pixel et, par conséquent, permettent potentiellement la détection d'un élément ou d'une caractéristique qui pourrait apparaître d'une façon sporadique dans une image histologique entière. En utilisant des images coenregistrées en coloration H&E (hématoxyline-éosine) avec des techniques de microscopie multimodale, l'algorithme FCN semble être une technique prometteuse pour répartir les images histologiques en quatre classes: tissu cancéreux, épithélium non malin, arrière-plan et autres tissus.⁸

IA ET PATHOLOGIE DIGITALE SUPPORTENT LES DÉCISIONS IMPORTANTES DU DERMATOLOGUE

À l'ère de la médecine personnalisée, un dilemme majeur pour le dermatologue est la décision de prescrire ou pas un traitement spécifique à un patient particulier. Le fait qu'un grand nombre de patients recevant certaines modalités thérapeutiques grevées de multiples effets secondaires, telles que les agents cytotoxiques ou l'immunothérapie, ne répondent pas au traitement a stimulé le développement des algorithmes d'IA et de PD, qui aident à trouver un biomarqueur prédictif et pronostique, afin d'identifier les individus les plus susceptibles de tirer un bénéfice thérapeutique et également de les stratifier sur la base de leur risque de progression ou de récurrence pour diriger l'intensification ou la réduction de la thérapie ciblée.^{2,9-10}

Selon certaines études, la pathologie digitale avec approches d'apprentissage profond basées sur des réseaux de neurones artificiels peut servir d'outil rapide et bon marché afin de prédire le type de cancer et les mutations génétiques associées directement à l'image histologique,¹⁰ et à construire un

système de support à la prise de décision.⁹ Campanella et coll. ont démontré, sur les carcinomes basocellulaires, les métastases du cancer du sein et le cancer de la prostate, que leur modèle d'apprentissage profond permettait d'ignorer et de retirer plus de 75% des dispositifs histologiques pendant le dépistage, sans perte de sensibilité au niveau de la prise en charge des patients.⁹

Ainsi, la pathologie digitale en combinaison avec l'IA présente un outil supplémentaire pour classifier la pathologie, définir les biomarqueurs importants et les mutations associées, ainsi que pour présélectionner les patients qui répondront favorablement au traitement ciblé avec de nouveaux agents. Cela permet d'éviter aux autres les dépenses inutiles et les effets indésirables des toxicités systémiques en l'absence d'amélioration physiologique.

CONCLUSION

Les progrès des dernières technologies et des scanners numériques, ainsi que l'amélioration simultanée de l'apprentissage profond (*deep learning*) basé sur des réseaux neuronaux et le développement de la médecine de précision, ont entraîné un intérêt accru pour les technologies de pathologie digitale basées sur l'intelligence artificielle, tant de la part des pathologistes que des dermatologues, malgré l'ambiguïté et les multiples défis entourant l'installation, les stratégies réglementaires et le déploiement. L'hétérogénéité de la manifestation des maladies dermatologiques nécessite un traitement sur mesure des patients en fonction de leur profil génétique, leur phénotype et leurs conditions environnementales. Par conséquent, seuls des modèles et/ou des algorithmes computationnels avec collecte continue d'informations génétiques et protéomiques personnalisées, en association avec le phénotype du patient, peuvent être utilisés pour prédire la réponse au traitement.

STRATÉGIE DE RECHERCHE ET CRITÈRES DE SÉLECTION

Les données utilisées pour cet article ont été identifiées par une recherche Medline des études publiées en anglais ou en français depuis 2010 dans le domaine de la PD et de l'IA. Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient une approche originale ou couvraient les sujets suivants: les avantages de la pathologie digitale, les algorithmes de l'IA, l'apprentissage profond basé sur le réseau de neurones artificiels et leur application dans la pratique clinique. Les deux mots-clés principaux utilisés pour la recherche étaient *digital pathology* et *artificial intelligence*. Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé avec ces deux termes; il comprenait les mots-clés suivants: *dermatology, cancers, mutation prediction, biomarkers, precision medicine, personalized dermatology, deep learning, computational pathology*.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. Le laboratoire de DH profite d'un contrat scientifique de la part d'Unilabs.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La pathologie digitale (PD) sera utile à la fois pour les tâches de routine et les cas difficiles pour permettre au dermatologue de se concentrer sur les décisions de haut niveau, comme l'intégration des informations histologiques, moléculaires et cliniques afin de fournir des stratégies de traitement rationnelles pour chaque patient
- L'intelligence artificielle et la PD ne pourront pas remplacer les médecins pathologistes ou dermatologues
- Toutefois, les médecins qui les utiliseront remplaceront ceux qui ne le feront pas

1 **Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology – new tools for diagnosis and precision

oncology. Nat Rev Clin Oncol 2019;16:703-15.

2 Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial

intelligence. Lancet Oncol 2019;20:e253-61.

3 Koelzer VH, Zlobec I, Willi N, et al. Pathologie : Pathologie digitale – du porte-objet au support de données. Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum 2019;19:49-51.

4 Thorstenson S, Molin J, Lundstrom C. Implementation of large-scale routine diagnostics using whole slide imaging in Sweden: Digital pathology experiences 2006-2013. J Pathol Inform 2014;5:14.

5 Tavolara TE, Niazi MKK, Arole V, et al. A modular cGAN classification framework: Application to colorectal tumor detection. Sci Rep 2019;9:18969.

6 Tschandl P, Codella N, Akay BN, et al. Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesion classification: an open, web-based, international, diagnostic study. Lancet Oncol 2019;20:938-47.

7 **Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. Nature 2017;542:115-8.

8 Rodner E, Bocklitz T, von Eggeling F, et al. Fully convolutional networks in multimodal nonlinear microscopy images for automated detection of head and neck carcinoma: Pilot study. Head Neck 2019;41:116-21.

9 *Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. Nat Med 2019;25:1301-9.

10 **Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. Nat Med 2018;24:1559-67.

* à lire

** à lire absoluement