



HAL
open science

Intelligence artificielle : quel avenir en anatomie pathologique ?

Ryad Zemouri, Christine Devalland, Séverine Valmary-Degano, Nouredine Zerhouni

► To cite this version:

Ryad Zemouri, Christine Devalland, Séverine Valmary-Degano, Nouredine Zerhouni. Intelligence artificielle : quel avenir en anatomie pathologique ?. *Annales de Pathologie*, 2019, 39 (2), pp.119-129. 10.1016/j.annpat.2019.01.004 . hal-02462265

HAL Id: hal-02462265

<https://hal.science/hal-02462265v1>

Submitted on 22 Oct 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Intelligence artificielle : quel avenir en anatomie pathologique ?

Neural network: a future in pathology?

Ryad ZEMOURI (1), Christine DEVALLAND (2), Séverine VALMARY-DEGANO (3),
Noureddine ZERHOUNI (4)

(1) RYAD ZEMOURI

CEDRIC Laboratory of the Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM), HESAM
Université, 292 rue Saint Martin 750141 Paris cedex 03 (France)

ryad.zemouri@cnam.fr

(2) CHRISTINE DEVALLAND

Service d'anatomie et cytologie pathologiques Hôpital Nord Franche Comte 100, route de
Moval 90400 TREVENANS

Christine.devalland@hnfc.fr

(3) SEVERINE VALMARY-DEGANO

Service d'anatomie et cytologie pathologiques CHU Grenoble Alpes TSA10217 38043
GRENOBLE cedex

svalmarydegano@chu-grenoble.fr

(4) NOUREDDINE ZERHOUNI

FEMTO-ST institute, Univ. Bourgogne Franche-Comté, CNRS, ENSMM, Besançon, 25000,
France

zerhouni@ens2m.fr

Résumé

Les techniques d'intelligence artificielle et en particulier les réseaux de neurones profonds (*Deep Learning*) sont en pleine émergence dans le domaine biomédical. Les réseaux de neurones s'inspirent du modèle biologique, ils sont interconnectés entre eux et suivent des modèles mathématiques. Lors de l'utilisation des réseaux de neurones artificiels, deux phases sont nécessaires : une phase d'apprentissage et une phase d'exploitation. Les deux principales applications sont la classification et la régression. Des outils informatiques comme les processeurs graphiques accélérateurs de calcul ou des bibliothèques de développement spécifiques ont donné un nouveau souffle à ces techniques. Leur champ d'application est vaste et permet la gestion de données de masse (*big data*) en génomique et biologie moléculaire ainsi que l'analyse automatisée de lames histologiques grâce aux techniques de numérisation réalisées à l'aide de scanners de lames de type Whole Slide Image. Le Whole Slide Image scanner peut acquérir et stocker des lames de microscopie sous forme d'image numériques. Cette numérisation associée aux algorithmes de *deep learning* permet une reconnaissance automatique des lésions grâce à l'identification de régions d'intérêt, validées au préalable par le pathologiste. Ces techniques d'aide assistée par ordinateur sont testées en particulier en pathologie mammaire et dermatologique. Elles permettront, associées aux données cliniques, radiologiques et de biologie moléculaire, une vision plus globale et performante, et réaliseront une aide au diagnostic en pathologie.

Abstract

Artificial Intelligence, in particular deep neural networks are the most used machine learning technics in the biomedical field. Artificial neural networks are inspired by the biological neurons; they are interconnected and follow mathematical models. Two phases are required: a learning and a using phase. The two main applications are classification and regression

Computer tools such as GPU computational accelerators or some development tools such as MATLAB libraries are used. Their application field is vast and allows the management of big data in genomics and molecular biology as well as the automated analysis of histological slides. The Whole Slide Image scanner can acquire and store slides in the form of digital images. This scanning associated with deep learning algorithms allows automatic recognition of lesions through the automatic recognition of regions of interest previously validated by the pathologist. These computer-aided diagnosis techniques are tested in particular in mammary pathology and dermatopathology. They will allow an efficient and a more comprehensive vision, and will provide diagnosis assistance in pathology by correlating several biomedical data such as clinical, radiological and molecular biology data.

Mots clés : intelligence artificielle, réseaux de neurones artificiels, pathologie numérique, diagnostic assistée par ordinateur,

Keywords: Artificial network, artificial neural networks, digital pathology, computer-assisted diagnosis

Introduction

Les réseaux de neurones artificiels (RNA) et l'apprentissage en profondeur (DL pour *deep learning*) sont des outils d'apprentissage automatique des plus émergents et des plus performants dans des domaines tels que l'analyse d'images ou la gestion de données. Les applications du DL en anatomie pathologique apparaissent et vont modifier les pratiques. Elles vont permettre la gestion de données de masse en génomique et en biologie moléculaire et introduisent l'analyse automatique des images microscopiques. En effet, la numérisation des lames avec le whole slide image (WSI), réalisée grâce aux scanners de lames, permet l'utilisation des outils d'aide basés sur l'intelligence artificielle (IA) afin d'aider l'interprétation du pathologiste. De nombreuses et récentes publications ont porté sur le domaine biomédical en général et en anatomie pathologique en particulier [1] [2] [3] [4] [5] [6]. L'objectif de cet article est d'introduire les réseaux de neurones, de décrire leurs processus de mise en œuvre et de présenter certains exemples de développements actuels en anatomie pathologique.

1- Les réseaux de neurone : un modèle mathématique inspiré de la biologie

Une inspiration biologique

Les premiers réseaux de neurones sont décrits en 1943 par J. Mc Culloch et W. Pitts qui laissent leur nom à une modélisation du neurone biologique, un neurone à comportement binaire s'inspirant du flux neuronal connu : dendrites, corps neuronal, axone (Fig.1). Ils montrent que des réseaux de neurones formels simples peuvent réaliser des fonctions logiques et arithmétiques. En 1949, le physiologiste américain D. Hebb explique le conditionnement pavlovien chez l'animal par les propriétés neuronales. Cette théorie lance le premier fondement de l'apprentissage des réseaux de neurones artificiels avec la fameuse formule des neurones qui s'excitent ensemble et se lient entre eux. En 1957, F. Rosenblatt développe le

premier modèle du Perceptron basé sur le mécanisme de perception du cortex visuel biologique. C'est alors la naissance de la reconnaissance de formes.

Le modèle mathématique

La cellule principale d'un RNA est le neurone artificiel qui simule le comportement d'un neurone biologique (Fig.1). Le neurone effectue dans un premier temps le calcul de l'activation, qui est la somme de toutes les entrées reçues, pondérées par les poids des connections affectés à chaque entrée. Cette activation est par la suite traitée par une fonction non linéaire appelée fonction d'activation.

Le modèle à couches

Comme dans un réseau de neurones biologiques, les neurones artificiels sont interconnectés entre eux pour former un RNA (Fig.2). Chaque neurone est connecté aux neurones amont ou aval par des connections pondérées. Le signal est propagé de l'entrée vers la sortie du réseau (*Forward Propagation*). Chaque neurone du réseau reçoit les réponses des neurones d'amont et renvoie sa sortie aux neurones suivants après traitement.

L'apprentissage profond : les Deep Neural Networks

La complexité du fonctionnement du cerveau est due, entre autres, aux centaines de milliards de neurones biologiques interconnectés. Les *Deep Neural Networks* sont des modèles de réseaux de neurones avec un nombre important de couches cachées et de neurones par couche. Les techniques d'apprentissage de ces modèles, appelées *Deep Learning algorithms*, donnent les fondements théoriques pour la construction de ces modèles très complexes. Leur fonctionnement nécessite l'utilisation d'ordinateurs très puissants comme les accélérateurs de calcul GPU (*Graphics Processing Unit*) avec des environnements de programmation très spécifiques (comme MATLAB). Le modèle le plus utilisé en analyse d'images en anatomie pathologique est le réseau à convolution (*Convolutional Neural Networks CNNs*) avec plusieurs variantes : AlexNet [7], Clarifai [8], VGG [9], et Google net [10].

2- Les réseaux de neurones : un outil informatique

Dans l'utilisation des RNA, il est important de distinguer deux phases qui sont successives : une première phase pour l'apprentissage du RNA et une deuxième phase pour son exploitation (Fig.3). L'apprentissage est mené en étroite collaboration entre le pathologiste et l'expert en IA. Cette étape permet de construire le modèle à partir d'une base de données ainsi que d'outils informatiques comme les accélérateurs de calcul GPU et bibliothèques MATLAB. La deuxième phase concerne l'exploitation du modèle RNA obtenu sur de nouvelles données.

Les deux principales applications des RNA sont la classification et la régression. Pour chacune d'elle, une phase d'apprentissage spécifique est nécessaire.

Application en classification pour le diagnostic médical

Le but de la classification est de catégoriser des données d'entrée en fonction de critères de classification, il peut s'agir de données patients ou de données images. On parle alors souvent de reconnaissance de formes (*Pattern recognition*) avec généralement un apprentissage supervisé. En anatomie pathologique, le but de la classification concerne le plus souvent la reconnaissance automatique des différents types de noyaux. Par exemple, sur la figure 3, est-ce que le noyau est **positif** ou **négatif** par rapport à un critère de classification.

Pour l'évaluation des performances du RNA en classification, on utilise le plus souvent la matrice de confusion. Celle-ci permet de dégager quatre critères qui sont des taux de Vrai Positif (VP), Faux Positif (FP), Vrai Négatif (VN) et Faux Négatif (FN) définis comme suit :

- Vrai Positif (VP) : échantillon positif correctement classé comme positif,
- Faux Positif (FP) : échantillon négatif faussement classé comme positif,
- Vrai Négatif (VN) : échantillon négatif correctement classé comme négatif,
- Faux Négatif (FN) : échantillon positif faussement classé comme négatif.

Application en régression pour le pronostic médical

La régression a pour but de prédire la valeur d'un paramètre qui n'est pas de nature catégorielle (qualitative) mais plutôt de nature quantitative. La régression est le plus souvent associée au pronostic comme la prédiction du score de récurrence (RS) de Oncotype DX (ODX) (figure 3). À partir d'un ensemble de données d'entrée (comme l'âge de la patiente, la taille de la tumeur, le taux de prolifération Ki67), le réseau de neurones apprend à prédire la valeur du *recurrence score* (RS) de ODX qui est une valeur comprise entre 0 et 100.

Qu'est-ce que l'apprentissage ?

Contrairement aux modèles déterministes qui sont obtenus à l'avance à partir des connaissances d'un expert, le RNA apprend à construire son modèle de connaissance au fur et à mesure. Comme pour un réseau de neurones biologiques qui obéit à une certaine plasticité tout au long de son cycle d'apprentissage, conscient ou inconscient, un RNA adopte le même mécanisme de plasticité lors de la phase d'apprentissage, dite supervisée ou non-supervisée. Lors de cette phase d'apprentissage, la valeur des poids des connections évolue progressivement jusqu'à l'obtention du comportement désiré, c'est le principe de base de l'apprentissage supervisé appliqué en anatomie pathologique (Fig.4). L'objectif est de reconnaître automatiquement différents types de noyaux (lymphocytes, cellules épithéliales normales ou atypiques, cellules en mitose, etc). La première étape (étape A de la figure 4) consiste à définir une base de données d'images histopathologiques permettant de créer des "cas d'école" pour l'apprentissage du RNA. Cette étape permet de capitaliser l'expertise du pathologiste lors de sa phase d'analyse et de diagnostic. A partir de ces cas de référence, le réseau de neurones va apprendre à reconnaître les différents types de noyaux à partir d'un mécanisme de base qui est le principe de "l'essai et erreur" (étape B de la figure 4). Cette deuxième étape d'apprentissage se déroule en deux temps. Dans un premier temps, l'entrée est propagée vers la sortie (*forward propagation*). Le RNA donne alors une réponse en fonction des entrées et des valeurs existantes de ses différents poids. La réponse obtenue est confrontée

à la réponse désirée et donne lieu à un calcul de l'erreur. Dans un deuxième temps, cette erreur est alors rétro-propagée (*backward propagation*) de la sortie vers l'entrée du réseau afin de réajuster les différents poids. Cette étape B d'apprentissage est répétée plusieurs fois jusqu'à l'obtention du comportement souhaité (étape C de la figure 4). Une dernière étape de validation permet au pathologiste d'évaluer le degré de « maturité » du RNA sur des cas bien connus et maîtrisés (étape D de la figure 4). Des métriques sont alors utilisées pour estimer les performances du modèle ainsi obtenu, afin de juger de son aptitude à traiter des cas inconnus et non maîtrisés par le pathologiste. Il est à noter que la qualité de l'apprentissage dépend très fortement du volume de la base de données de référence. Plus le nombre de cas d'école augmente, meilleur sera l'apprentissage. Tout le problème réside dans la définition du nombre de cas minimum à utiliser pour l'apprentissage permettant d'avoir de bonnes performances dans la phase d'exploitation des RNA. Ceci représente un des enjeux majeurs dans l'usage des RNA en anatomie pathologique en particulier, et en biomédical en général.

Une fois le modèle RNA validé par le pathologiste, suit alors la phase d'exploitation où le RNA est prêt à l'emploi pour l'aide au diagnostic du pathologiste.

3- Nouvelles formes de données en anatomie pathologique (numérique)

Digitalisation

L'acquisition d'images en anatomie pathologique s'est considérablement améliorée ces dernières années avec le développement des scanners de lames : *Whole Slide Image* (WSI). Le scanner WSI peut acquérir et stocker des lames de verre de préparations cellulaires ou tissulaires sous forme d'images numériques et permet la mise en œuvre d'analyse d'images en pathologie [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17]. La numérisation ouvre également la porte à des outils d'aide basés sur des techniques plus sophistiquées comme l'IA, afin d'améliorer l'interprétation du pathologiste.

L'analyse d'images de pathologie numérique utilise souvent la technologie de reconnaissance d'images (reconnaissance de formes) comme technique de base. Cependant, les images en pathologie numérique ayant des caractéristiques uniques, des techniques de prétraitement spéciales sont ainsi nécessaires, comme la normalisation des couleurs ou l'application de divers filtres pour améliorer certains contrastes. Vient alors une phase d'extraction de caractéristiques pertinentes qui définissent et caractérisent des informations morphologiques de l'objet à localiser, comme par exemple caractériser des noyaux carcinomateux. Diverses techniques sont utilisées telles que la matrice de cooccurrence de niveaux de gris ou le modèle binaire local, utilisées pour l'analyse histopathologique d'images. Après les deux premières phases de prétraitement et d'extraction de caractéristiques, un réseau de neurones peut être utilisé pour la phase de classification, comme expliqué au paragraphe 3.1.

Diagnostic assisté par ordinateur

L'analyse faite par les pathologistes lors d'un diagnostic est très complexe. À partir d'une image WSI, il faut acquérir différents types d'informations, du niveau cellulaire au niveau tissulaire tout en modifiant les agrandissements des images (figure 5). Par exemple, au niveau cytologique, les informations relatives à la cellule sont capturées dans des images microscopiques de champ à haute puissance alors que les informations structurelles telles qu'une structure glandulaire constituée de nombreuses cellules sont mieux capturées dans un champ à plus faible puissance.

La détection et la segmentation automatisées de cellules à partir d'images sont des étapes cruciales pour l'analyse de la morphologie cellulaire indispensable au diagnostic et à l'évaluation du pronostic du cancer. Ces étapes reposent généralement sur les caractéristiques du noyau qui sont identifiables selon le type de cellules. Diverses approches de détection et de segmentation des noyaux ont été proposées pour les images histopathologiques colorées à l'hémalun éosine afin de distinguer les noyaux lymphocytaires des autres cellules. Les

cellules lymphocytaires et épithéliales sont les types de noyaux les plus fréquemment rencontrés. La segmentation est le processus de séparation de la région d'intérêt de l'arrière-plan et constitue une tâche fastidieuse pour les images microscopiques.

Simuler et capitaliser cette analyse, faite par le pathologiste lors de sa phase de diagnostic, n'est pas simple. Automatiser le traitement d'une image WSI afin d'apporter aide et assistance au pathologiste est un des buts des techniques de **diagnostic assisté par ordinateur** (*Computer Aided Diagnosis - CAD*) qui représente aujourd'hui le thème de recherche le plus actif en pathologie digitale. L'une des principales difficultés dans l'analyse d'une WSI est la localisation des régions d'intérêt (*region of interest ROI*), telle qu'une région tumorale (figure 5).

Gestion des données : big data.

Grâce aux progrès de l'analyse génomique et protéomique ainsi que l'avancée des technologies numériques, la quantité de données médicales ne cesse de croître ces dernières années. Il devient alors difficile pour un pathologiste d'analyser manuellement toutes ces données : données cliniques, histologiques, immunohistochimiques, biologie moléculaire, génétique, traitement, suivi thérapeutique et données de survie.

Ce phénomène de *big data* nous amène aujourd'hui à trouver des solutions automatiques de prétraitement et d'analyse de cette masse de données afin de décharger le pathologiste d'une part et de proposer des outils d'aide au diagnostic et à l'évaluation du pronostic d'autre part. La technologie de l'apprentissage automatique, à travers l'utilisation des RNA et des architectures profondes (*Deep Neural Network*), est capable d'absorber une quantité importante d'informations amenant ainsi au diagnostic avec un temps de traitement relativement court (voir figure 6).

4- Applications en anatomie pathologique

Analyse de données patients

Les RNA pourraient être utilisés en anatomie pathologique pour leur qualité en classification et en pronostic (régression). Ces deux tâches sont réalisées à partir de l'analyse de bases de données biomédicales. Ainsi, en classification, les tumeurs de Spitz sont des tumeurs mélanocytaires rares pour lesquelles l'analyse histologique est difficile et les critères de diagnostic entre nævus de Spitz et tumeur de Spitz atypique encore discutés. L'utilisation d'immunomarqueurs peut aider à cette classification. Les RNA pourraient permettre d'étudier la pertinence de certains critères à partir de données cliniques, immunohistochimiques et analytiques histopathologiques [18]. Dans un autre champ d'application, en pronostic, les carcinomes mammaires sont actuellement classés suivant des critères classiques histopathologiques que sont le grade, le stade TNM et des biomarqueurs évalués par immunohistochimie : RE, RP, ki67 et HER2. Des signatures multigéniques peuvent être utilisées telle que ODX qui est un test développé par Genomic Health Inc basé sur l'expression de 21 gènes (16 gènes pronostiques et cinq gènes de référence). Il détermine un score de récurrence de cancer du sein à 10 ans et prédit un bénéfice de la chimiothérapie. Les RNA pourraient, à partir des critères histopronostiques classiques, prédire le score ODX des carcinomes mammaires [19] [20].

Analyse d'image sur WSI

La numérisation par scanners de lames a permis de développer des algorithmes d'apprentissage automatique de lecture de lames de microscopies. Dans ce cadre, les travaux intégrant les RNA sont orientés vers la classification des lésions.

A faible grossissement, une technique de reconnaissance globale de carcinome infiltrant, de toute localisation, permettant ainsi d'identifier automatiquement l'étendue d'une tumeur invasive sur des lames numérisées avec une valeur prédictive positive de 71,62% et une valeur prédictive négative de 96,77%, a été décrite par Cruz-Roa A et al [12]. De la même

manière, un système de détection automatique sur lames scannées de ganglion sentinelle a permis de détecter de façon plus précise les micro métastases - 91% versus 83% - avec un gain de temps pour le pathologiste [21]. En dermatopathologie, l'application d'algorithmes d'apprentissage sur des lésions cutanées de dermatopathologie courantes telles que le carcinome baso-cellulaire nodulaire, le nævus dermique ou la kératose séborrhéique vont constituer un cadre permettant le développement supplémentaire d'autres modèles prédictifs dermatopathologiques pertinents [22].

A fort grossissement, à l'échelon cellulaire, la détection et le comptage cellulaire, la classification des noyaux cellulaires et la classification des modifications cytonucléaires sont un sujet de difficulté technique majeure en cours de développement [14] [15]. Des modèles de reconnaissance cellulaires sont développés par l'équipe de Jun Xu et al [23]. En pathologie tumorale mammaire, différents modèles de RNA sont proposés afin (1) de reconnaître et classer ces noyaux [24], (2) de permettre un dénombrement assisté par ordinateur des mitoses pour la quantification de l'index mitotique [25], (3) d'utiliser la détection automatisée, le comptage et l'analyse générée par ordinateur pour l'étude du gène HER2 à visée théranostique [26]. Enfin, une reconnaissance des infiltrats de cellules immunitaires afin de quantifier ceux-ci de façon automatique, corrélés à des immunomarquages, est proposée par plusieurs équipes [27] [28] [29]. Le tableau 1 donne une synthèse globale des applications actuelles des RNA en pathologie.

Des discussions naissent sur l'avenir de ces techniques et sur le futur métier du pathologiste. Est-ce que l'IA annonce un âge où des algorithmes résoudre des problèmes médicaux complexes, remplaçant ainsi le microscopiste [30] ? Vraisemblablement non. Mais sans aucun doute, la pathologie numérique et les WSI, le NGS et l'IA seront des technologies synergiques

et le pathologiste devra être un acteur central privilégié de cette transformation numérique dans le monde de la santé.

Conclusion

Le développement de l'utilisation des RNA en anatomie pathologique est particulièrement visible ces deux dernières années et est lié à la mise en place des scanners de lames WSI et au développement des logiciels d'analyse d'images associés. Des solutions de lecture assistée par ordinateur apparaîtront rapidement pour le pathologiste et demanderont d'intégrer l'ensemble des données du patient, cliniques, radiologiques, de biologie moléculaire et de génétique, associé à l'image issue de la lame de microscopie numérisée (figure 6). L'avenir de l'anatomie pathologique se jouera dans l'acceptation et l'intégration de ces modèles dans notre pratique et dans leur étude critique. Tout l'enjeu serait alors d'envisager des outils de capitalisation de la connaissance des pathologistes par retour d'expérience. Cette capitalisation sert à réévaluer l'outil RNA pour le faire évoluer et optimiser constamment ses performances. Par ailleurs, plusieurs RNA collaboratifs, intégrant le diagnostic anatomopathologique, pourront être développés pour l'aide à la décision thérapeutique en collaboration avec les oncologues.

References

- [1] Mahmud M, Kaiser M, Hussain A, Vassanelli S. Applications of deep learning and reinforcement learning to biological data. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst* 2018; doi:10.1109/TNNLS.2018.2790388.
- [2] Cao C, Liu F, Tan H, Song D, Shu W, Li W, et al. Deep learning and its applications in biomedicine. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 2018;16(1):17 - 32. doi:https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.07.003 .
- [3] Rav D, Wong C, Deligianni F, Berthelot M, Andreu-Perez J, Lo B, et al. Deep learning for health informatics. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 2017;21(1):4-21. doi:10.1109/JBHI.2016.2636665 .
- [4] Jones W, Alasoo K, Fishman D, Parts L. Computational biology: deep learning. *Emerging Topics in Life Sciences* 2017;1(3):257-74. doi:10.1042/ETLS20160025 .
- [5] Angermueller C, Parnamaa T, Parts L, Stegle O. Deep learning for computational biology. *Molecular Systems Biology* 2016;12(7). doi:10.15252/msb.20156651 .
- [6] Min S, Lee B, Yoon S. Deep learning in bioinformatics. *CoRR* 2016; abs/1603.06430.
- [7] Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. In: *Proceedings of the 25th International Conference on Neural Information Processing Systems - Volume 1. NIPS'12; USA: Curran Associates Inc.; 2012, p. 1097-105.*
- [8] Zeiler MD, Fergus R. Visualizing and understanding convolutional networks. *CoRR* 2013; abs/1311.2901.
- [9] Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *CoRR* 2014; abs/1409.1556.
- [10] Szegedy C, Liu W, Jia Y, Sermanet P, Reed SE, Anguelov D, et al. Going deeper with convolutions. *CoRR* 2014;abs/1409.4842.
- [11] Komura D, Ishikawa S. Machine learning methods for histopathological image analysis. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2018;16: 34 - 42. doi:https://doi.org/10.1016/j.csbj.2018.01.001 .
- [12] Cruz-Roa A, Gilmore H, Basavanthally A, Feldman M, Ganesan S, Shih NNC, et al. Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: A deep learning approach for quantifying tumor extent. *Scientific Reports* 2017;7. doi:10.1038/srep46450 .
- [13] Hamilton PW, Bankhead P, Wang Y, Hutchinson R, Kieran D, McArt DG, et al. Digital pathology and image analysis in tissue biomarker research. *Methods* 2014;70(1):59 - 73. doi:https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.06.015 ;

- [14] Janowczyk A, Madabhushi A. Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases. *Journal of Pathology Informatics* 2016;7(1):29.
doi:10.4103/2153-3539.186902 .
- [15] Madabhushi A, Lee G. Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities. *Medical Image Analysis* 2016;33:170 - 5.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.media.2016.06.037>;
- [16] Saha M, Mukherjee R, Chakraborty C. Computer-aided diagnosis of breast cancer using cytological images: A systematic review. *Tissue and Cell* 2016;48(5):461 - 74.
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tice.2016.07.006>.
- [17] Saha M, Chakraborty C, Racoceanu D. Efficient deep learning model for mitosis detection using breast histopathology images. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 2018;64:29 - 40.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2017.12.001>.
- [18] Henriot J, Monnin-Devalland C, Chebel-Morello B, Clerc J, Zerhouni N. Apport diagnostique des reseaux de neurones artificiels dans les tumeurs de Spitz de l'enfant et de l'adulte. *Annales de Dermatologie et de Venereologie* 2016;143(12, Supplement):S240.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2016.09.325>;
- [19] Devalland C, Zemouri R, Arnould L, Arbaud C, Chebel-Morello B, Zerhouni N. Contribution to predict oncotype dx recurrence score from pathologic features in luminal b breast carcinoma using artificial neural networks, ps-21-031. In: *Virchows Arch, European Journal of Pathology*, (2017) 471(Suppl 1): 1; vol. 471. Springer Berlin Heidelberg; 2017, p. 1- 352.
doi: 10.1007/s00428-017-2205-0.
- [20] Zemouri R, Omri N, Devalland C, Arnould L, Morello B, Zerhouni N, et al. Constructive deep neural network for breast cancer diagnosis. 10th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems, Brazil 2018;.
Doi : <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2018.11.660>
- [21] Steiner DF, MacDonald R, Liu Y, al. . Impact of deep learning assistance on the histopathologic review of lymph nodes for metastatic breast cancer. *The American Journal of Surgical Pathology* 2018;42(12):1636-1646.
- [22] Olsen T, Jackson B, Feeser T, Kent M, Moad J, Krishnamurthy S, et al. Diagnostic performance of deep learning algorithms applied to three common diagnoses in dermatopathology. *Journal of Pathology Informatics* 2018;9(1):32.
doi:10.4103/jpi.jpi_31_18 .
- [23] Xu J, Luo X, Wang G, Gilmore H, Madabhushi A. A deep convolutional neural network for segmenting and classifying epithelial and stromal regions in histopathological images. *Neurocomputing* 2016;191:214 - 23.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neucom.2016.01.034> .

- [24] Feng Y, Zhang L, Yi Z. Breast cancer cell nuclei classification in histopathology images using deep neural networks. *Int J CARS* 2018;
doi: <https://doi.org/10.1007/s11548-017-1663-9> .
- [25] Veta M, van Diest PJ, Jiwa M, Al-Janabi S, Pluim JPW. Mitosis counting in breast cancer: Object-level interobserver agreement and comparison to an automatic method. *PLOS ONE* 2016;11(8):1- 13.
doi:10.1371/journal.pone.0161286 .
- [26] Vandenberghe ME, Scott MLJ, Scorer PW, Soderberg M, Balcerzak D, Barker C. Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of her2 status in breast cancer. *Scientific Reports* 2017;7:45938 EP -.
URL: <https://doi.org/10.1038/srep45938> .
- [27] Grabe N, Roth W, Foersch S. Digitale pathologie in der immunonkologie-aktuelle chancen und herausforderungen. *Der Pathologe* 2018;39(6):539-45.
URL: <https://doi.org/10.1007/s00292-018-0540-9> . doi:10.1007/s00292-018-0540-9 .
- [28] Sheikhzadeh F, Ward RK, van Niekerk D, Guillaud M. Automatic labeling of molecular biomarkers of immunohistochemistry images using fully convolutional networks. *PloS one* 2018;13(1):e0190783; e0190783-.
doi:10.1371/journal.pone.0190783 .
- [29] Turkki R, Linder N, Kovanen P, Pellinen T, Lundin J. Antibody-supervised deep learning for quantification of tumor-infiltrating immune cells in hematoxylin and eosin stained breast cancer samples. *Journal of Pathology Informatics* 2016;7(1):38.
doi:10.4103/2153-3539.189703 .
- [30] Granter SR, Beck AH, Papke DJ. Straw men, deep learning, and the future of the human microscopist: Response to "artificial intelligence and the pathologist: Future frenemies?". *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2017;141(5):624.
doi:10.5858/arpa.2017-0023-ED .

Légendes des figures

Figure 1

Analogie entre le modèle mathématique et le neurone biologique.
Analogy between the mathematical model and the biological neuron.

Figure 2

A- Un réseau de neurones a une couche cachée. B- Les traitements effectués par un neurone.
A- Artificial Neural Network with one hidden layer. B- The processing done by the artificial neuron.

Figure 3

Les deux phases dans l'utilisation d'un réseau de neurone artificiel : apprentissage et exploitation. L'apprentissage permet de construire le modèle sur la base du paradigme de plasticité du cerveau, à savoir adaptation par essai et erreur. Une fois le modèle construit, l'exploitation est la phase d'utilisation du RNA (en classification ou en régression).
The two steps in the use of an Artificial Neural Network (ANN): Learning and exploitation. In the learning step, based on the brain plasticity paradigm, the ANN is built by trial and error. Once the model is built, the exploitation is the phase where ANN is used in classification or in regression.

Figure 4

Les différentes phases de la construction d'un RNA appliqué en anatomie pathologique : A- Mise en place de cas d'école pour l'apprentissage supervisé, B- Modification des poids des connections à partir du calcul de l'erreur, C- Exécution de plusieurs cycles d'apprentissage jusqu'à l'obtention d'un modèle optimal, D- Validation du modèle par le pathologiste.
The main steps for building the ANN, when applied in pathological anatomy: A- Implementation of the benchmark for the supervised learning, B- Modification of the connection weights by the error backpropagation, C- Several training steps before obtaining an optimal model, D- Validation of the model by the pathologist.

Figure 5

Diagnostic assisté par ordinateur. Toute la difficulté du pathologiste consiste à analyser rapidement une lame scannée WSI. Comment identifier les régions d'intérêt (region of interest ROI) et avec quel niveau d'agrandissement ? Cette analyse peut être chronophage avec des risques d'erreurs dues à la fatigue. Un RNA peut assister le pathologiste en analysant automatiquement la lame WSI facilitant la détection des ROI.
Computer assisted diagnosis. The pathologist's difficulty is to analyze a scanned WSI slide. How to identify regions of interest (ROI) and at what level of enlargement? This analysis can be time-consuming with the risk of errors due to fatigue. An ANN can assist the pathologist by automatically scanning the WSI for ROI detection.

Figure 6

Schéma global d'aide à l'élaboration du diagnostic et du pronostic assisté par ordinateur intégrant l'ensemble des données biomédicales.

The global strategy of computer aided diagnosis and prognosis integrating all biomedical data.

Tableau 1

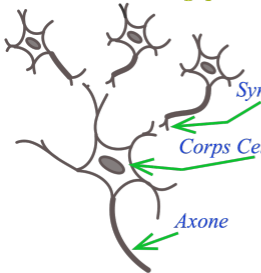
Les applications actuelles des RNA en pathologie,
Current applications of ANN in pathology

Tableau 2

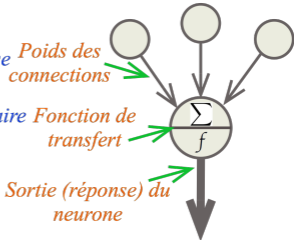
Table des définitions des principaux termes utilisés dans le domaine de l'Intelligence Artificielle appliquée en anatomie pathologique.

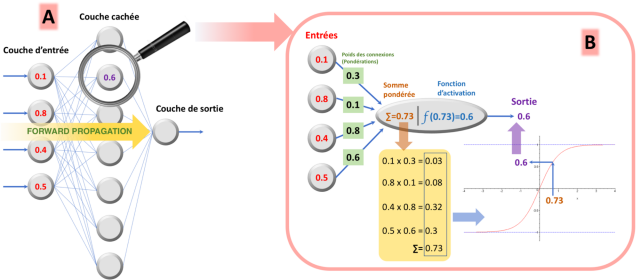
Table of definitions of the main terms used in the field of Artificial Intelligence Applied in Pathological Anatomy.

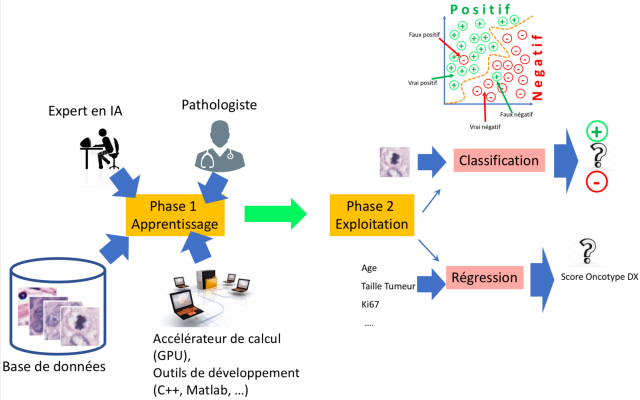
Le neurone Biologique



Le neurone Formel - Le model Artificiel -







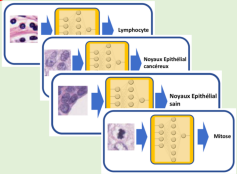
Objectif

Apprendre à Reconnaître automatiquement différents types de noyaux

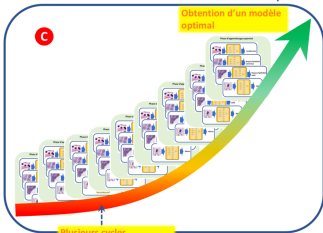


Base de données d'images histopathologiques pour l'apprentissage

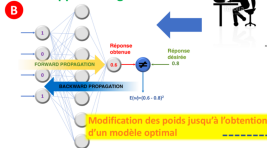
A Mise en place de « cas d'école » pour l'apprentissage

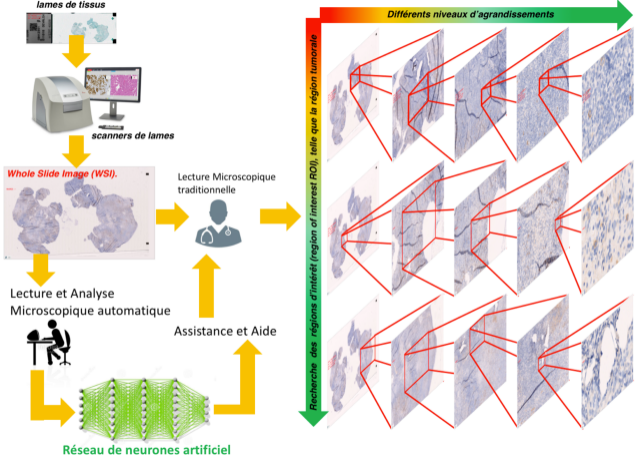


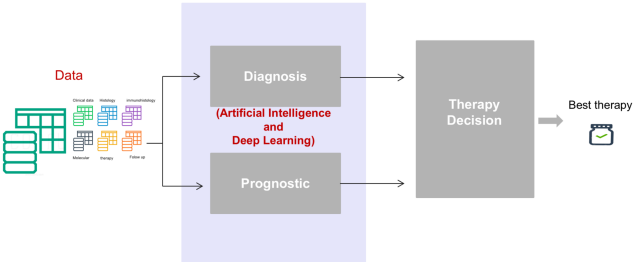
D Validation du modèle



Phase d'apprentissage







OBJECTIFS	TYPE DE DONNEES	METHODES, RESULTATS	AUTEURS
Pronostic			
Prédiction du score multigénique ODX	Critères histopronostiques classiques (âge, taille, statut ganglionnaire, SBR, RE, RP, ki67, HER2)	Apprentissage d'un RNA pour la prédiction du Recurrence Score de Oncotype DX et comparaison au test réel. Concordance de 62,5% dans cette étude.	Devalland et al. (19), Zemouri et al. (20)
Classification histologique			
pathologie mammaire			
Quantification des surfaces tumorales	Images HES de 349 carcinomes mammaires infiltrants.	Apprentissage d'un RNA pour la reconnaissance globale de carcinome infiltrant et identification automatique de l'étendue d'une tumeur invasive. 87% de cas correctement classés positif 92% des cas correctement classés négatif.	Cruz-Roa et al. (12)
Analyse automatique du statut HER2	Cohorte de 71 images carcinome invasif avec IHC (HER2)	Détection et classification de noyaux par un RNA pour l'analyse du statut HER2. Les performances du RNA ont été comparées à un expert pathologiste. Concordance de 59 cas sur 71.	Vandenbergh et al. (26)
Reconnaissance et quantification des infiltrats de cellules immunitaires	20 carcinomes mammaires : Images HES et IHC (CD45)	Apprentissage d'un RNA pour la reconnaissance et la quantification des infiltrats de cellules immunitaires. 90% des réponses concordantes.	Turkki et al. (29)
Ganglion sentinelle de carcinome mammaire			
Reconnaissance des métastases	Images HES et IHC (AE1/AE3).	Apprentissage d'un RNA à la détection et reconnaissance de métastases. Six pathologistes experts Performances de 83% à 93% RNA et pathologiste. Le gain est particulièrement important pour les micro métastases (de 63% à 83%).	Steiner et al. (21)
Carcinome mammaire et colorectal			
Segmentation et classification des régions épithéliales et stromales	Images HES de 157 carcinomes mammaires et de 1376 carcinomes colorectaux.	Apprentissage d'un RNA pour la segmentation et la classification automatique des régions épithéliales et stromales. 89% reconnaissance de carcinome mammaire 100% reconnaissance de carcinome colorectal.	Xu et al. (23)
Dermatopathologie			
Reconnaissance	Images HES	Apprentissage d'un RNA pour la	Olsen et

de lésions de bases		reconnaissance de trois lésions en dermatopathologie : carcinome basocellulaire nodulaire, nævus dermique et kératose séborrhéique. La précision de la classification obtenue par le RNA est de 99,45%, 99,4% et 100% pour respectivement chacune des trois lésions.	<i>al.</i> (22)
Aide au diagnostic des tumeurs de Spitz	54 cas de tumeurs de Spitz (TS) et TS atypiques (TSA) HES et IHC (Melan-A, HMB-45, BRAF V600E, ALK).	RNA entraînés sur la cohorte Diagnostic correct de 78% des TS et 50% des TSA.	Henriet et <i>al.</i> (18)
Classification cytologique			
Classification de formes histologiques et nucléaires :	Images HES et IHC	Apprentissage d'un réseau de neurones profonds de type AlexNet. Segmentation de noyaux : reconnaissance de forme, quantification pléomorphisme, segmentation des épithéliums et des tubules.	Janowczyk et <i>al.</i> (14)
Détection et classification de noyaux	58 images HES	Apprentissage d'un RNA pour la détection et classification des noyaux. Lésion bénigne : 98% d'exactitude Carcinome : 90 % d'exactitude	Feng et <i>al.</i> (24)
Reconnaissance et quantification des mitoses.	Images HES	Etude comparative sur les performances d'un RNA et de trois pathologistes experts : performances quasi-identiques	Veta et <i>al.</i> (25)

Terme	Définition
Intelligence Artificielle (IA) <i>Artificial Intelligence (AI)</i>	Terme générique qui englobe l'ensemble des théories et des techniques mises en œuvre en vue de réaliser des machines capables de simuler l'intelligence humaine.
Réseaux de neurones artificiels (RNA) <i>Artificial Neural Networks (ANN)</i>	Ensemble des théories et des techniques mises en œuvre en vue de simuler le fonctionnement des réseaux de neurones biologiques. L'intérêt majeur de ces techniques réside dans leur capacité d'apprendre et de généraliser leur connaissance.
Réseaux de neurones profonds <i>Deep Neural Networks (DNN)</i>	Architectures de réseaux de neurones ayant une grande taille et une grande capacité d'apprentissage.
Poids des connexions <i>Weight connections</i>	Représentent les poids des connexions synaptiques obtenus par apprentissage.
Apprentissage automatique <i>Machine Learning (ML)</i>	Concerne les techniques permettant d'adapter les RNA pour un objectif bien précis. L'apprentissage peut être supervisé ou non supervisé.
Apprentissage en profondeur <i>Deep Learning (DL)</i>	Techniques pour l'apprentissage des architectures neuronales profondes.
Réseaux de neurone à convolution <i>Convolution Neural Networks (CNN)</i>	Architecture de réseaux de neurones adaptée aux traitements d'images et reconnaissance de formes.
Classification et régression	Les deux types d'applications des RNA. La classification concerne la catégorisation d'objets en classes ou catégories définies par l'utilisateur. La régression concerne la prédiction d'un paramètre inconnu.
Exploitation des RNA	Est la phase d'utilisation des RNA une fois l'apprentissage réalisé.
GPU	De l'anglais <i>Graphics Processing Unit</i> , est un processeur graphique qui permet de faire des calculs en parallèle pour un gain en temps d'apprentissage et en temps d'exploitation des RNA.
Matlab	Est un des environnements de calcul numérique permettant la mise en œuvre des RNA (apprentissage et exploitation).
Base de données	Ou base d'apprentissage, est un ensemble de données structurées et labélisées qui vont permettre aux RNA d'apprendre.
Lames scannées <i>Whole Slide Image (WSI)</i>	Numérisation de lames de verres histologiques par un scanner de lames.
La détection des Régions d'intérêt <i>Region of interest (ROI) detection</i>	Reconnaissance de zones sur une lame scannée qui sont spécifiques des lésions recherchées et permettent le diagnostic.
Segmentation	Technique de traitement d'image permettant d'isoler un objet de son environnement comme isoler un noyau carcinomateux.
Pathologie numérique <i>Digital pathology</i>	Diagnostic anatomopathologique posé à l'aide de l'interprétation de lames de microscopie numérisées.

Diagnostic assisté par ordinateur <i>Computer-Assisted Diagnosis</i>	Techniques mettant en œuvre une assistance intelligente d'aide au diagnostic.
--	---