

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 2 avril 2021

Par Emeline LEROUX

Née le 23 juillet 1991 à Dax

**Etude de l'apprentissage profond dans la classification de
l'adénocarcinome pancréatique**

Thèse dirigée par Dr Mathilde DUCHESNE

Examineurs :

M. le Professeur François LABROUSSE

M^{me} le Professeur Sylvaine DURAND-FONTANIER

M^{me} le Docteur Mathilde DUCHESNE

M. le Docteur Jérémie JACQUES

M. le Docteur Sébastien CAUDRON

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 2 avril 2020

Par Emeline LEROUX

Né(e) le 23 juillet 1991 à Dax

Etude de l'apprentissage profond dans le pronostic de l'adénocarcinome pancréatique

Thèse dirigée par Dr Mathilde DUCHESNE

Examineurs :

M. le Professeur François LABROUSSE

M^{me} le Professeur Sylvaine DURAND-FONTANIER

M^{me} le Docteur Mathilde DUCHESNE

M. le Docteur Jérémie JACQUES

M. le Docteur Sébastien CAUDRON

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE

OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE PATHOLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	---

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020

BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020
BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène	RADIOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DEVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE

MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

Il est fort dangereux, Frodon, de sortir de chez soi, on prend la route et si on ne regarde pas où l'on met les pieds, on ne sait pas jusqu'où cela peut nous mener.

Le seigneur des anneaux : la communauté de l'anneau, film adapté du roman éponyme de J.R.R. Tolkien.

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur François Labrousse pour m'avoir encouragée à réaliser un Master, m'avoir accordé le temps nécessaire à mon projet, et pour m'avoir accompagnée avec bienveillance durant mon internat.

Je remercie le Professeur Sylvaine Durand-Fontanier d'avoir accepté de juger ce travail, les chirurgiens digestifs restant la meilleure arme contre l'adénocarcinome pancréatique.

Je souhaite remercier le Docteur Jérémie Jacques d'avoir accepté de juger ce travail, la collaboration entre nos deux spécialités étant bien souvent indispensable au diagnostic et à la prise en charge des adénocarcinomes pancréatiques.

Je remercie particulièrement le Docteur Mathilde Duchesne, qui m'a accordé le soutien indispensable à cette étude, pour sa relecture fastidieuse et pour toute l'aide apportée à la réalisation de mon projet, des prémices jusqu'à la fin.

Je remercie également chaleureusement le Docteur Sébastien Caudron et le Dr Audrey Ramone, bien évidemment pour m'avoir soutenue dans ce travail de thèse, mais également et bien plus encore pour tous ces bons moments durant l'internat, toutes ces soirées à jouer ensemble.

Je tiens particulièrement à remercier l'équipe de l'hôpital de Toronto, qui m'a si bien accueillie et encadrée malgré cette époque particulière. Merci au Professeur Diamandis et au Docteur Kalimuthu pour avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions. Merci à Kevin Faust pour le codage informatique. Merci à Sophia, Brian, Soraya, Ugi, Weili, Donna, Okty, Rifat, Mike pour tous leurs bons conseils et les bons moments. Merci à Rob et Pat pour votre accueil et les discussions dans votre salon.

Merci à l'ensemble des médecins du service d'anatomie pathologique. Aurélie et Anne pour m'avoir donné les connaissances indispensables afin d'affronter plus ou moins sereinement mon assistantat en pathologie digestive. Merci à Manue pour ta compréhension et ton énergie, Valère pour avoir toujours pris le temps de t'intéresser à mes histoires, Véronique pour tes enseignements en sénologie, Isabelle pour ta gentillesse et ton encadrement dans des domaines très complexes de pathologie, Bertrand pour cet internat que nous avons traversé ensemble. Merci au Pr François Paraf pour les cas du mardi matin. Merci au Docteur Karine Durand pour cette ambiance très amicale et sécurisante que tu dégages. Merci à Sophie, Monsieur Rougier, Jocelyne, Catherine, Angélique, Fabrice (et ma première endométriose appendiculaire). Merci à Stéphanie Durand pour son avis de statisticienne.

Merci à l'ensemble des techniciens, pour tous ces binômes que nous avons formés, et pour m'avoir aidée à grandir, notamment en macroscopie. Carine, Elodie, Laura, Angèle, Benjamin, Marie, Carole, Geoffroy, Damien, Baptiste, Laure, Mathieu, Kim (et tous les blocs désarchivés !), Jade, Annie, Pascale, Sandrine, Sylvie, Nicole. Merci à Gregory, toujours à courir partout et pourtant toujours disponible.

Merci à l'équipe de biologie moléculaire, Maëva, pour ta disponibilité quelle que soit l'heure, Murat (allias John Rambo ou Skywalker), Emilie, Sylvain, Guillaume, Alain (et les humeurs du scanner de lames).

Merci à mes co internes, Armand le Vicomte, Camille pour nos pauses thé et les sushis, Antonio pour tes montages photo, Laurence pour tes questions étranges, Leslie (merci pour le punch !), Odile, Léa, Raphaël, la force tranquille, Maxence et ton sourire fédérateur, Amélie

(le coussin !) et Mathieu (Gougouze !), piou piou déjà tellement grands, et Sébastien, le futur de l'anapath.

Merci aux secrétaires, Pascale, Manon, Nadine, Joëlle, Isabelle, Khadra, Juliette. Merci à Daniel pour ses gâteaux fabuleux et sa bonne humeur légendaire, Katia et Marie France.

Un grand merci à toute l'équipe de Brive, où j'ai tant appris. Merci à Caroline (et Krakor !), Laura, Marie et Alexandra pour m'avoir tant transmis et m'avoir donné l'assurance nécessaire pour mon premier remplacement. Merci à Stéphanie, Martine, Jérémie, Violette, Laëtitia, Emilie, Pascale, Christine. Merci à un autre genre d'équipe de Brive, Marjorie et Sophie, toujours partantes malgré la distance !

Merci à ceux que j'ai rencontré à Limoges, Natella, pour nos premiers pas dans le monde de l'internat, Anaïs et Médéric pour nos soirées jeux. Merci à Arthur et Vincent pour être nos fournisseurs attirés dans notre nouvelle passion ! Merci à Carla d'avoir eu l'idée folle de venir à Limoges. Merci à Hilda d'être toujours souriante, et pour tes délicieuses crêpes ! On t'attend à Paris !

Merci aux copains de la Réunion, malgré la distance on aura gardé contact ! Merci à Enzo et Alexandra, et leur magnifique petite fille (on veut d'autres vidéos !), Merci à Aurore et Michaël, Nicolas et Marine (on doit encore passer à Poitiers !), Christiane (pour nos retrouvailles quel que soit l'endroit), Maëva, Clément, Ophélie et Louis (partis encore plus loin !).

Merci aux amis du Lycée, Meryl et Tristan et leur havre de paix aux Avirons, Ghali (j'ai 3 fils horizontaux), Sandrine (malgré la distance je ne t'oublie pas !).

Merci aux amis de toujours, qui j'espère seront encore là longtemps, Caroline et William, Carine et Nathan (on se retrouve bientôt), Priscille et Vincent, et Lauriane (et nos sous-conf !).

Merci à Lionel, Pascale, Gaëtan, Isabelle pour m'avoir intégrée et pour me rappeler qu'au final, ce qui importe vraiment, c'est le temps que nous passons ensemble.

Merci à toute ma famille, de m'avoir toujours soutenue, Merci aux Jackus, et notamment Charlotte et Henriette pour les repas du jeudi soir, et pour m'avoir hébergée afin que je puisse assister au rendez-vous à ne pas manquer ! Merci à Tonton Peter et Raphaëlle pour avoir toujours été d'incroyables parrains et marraines !

Enfin, merci à mes frères, Arthur et David pour m'avoir endurcie et préparée à la vie, merci à Camille, d'avoir accepté de m'héberger quelques mois, merci à mon âme complémentaire, Nicolas, pour être là depuis toutes ces années et pour me soutenir dans tous mes projets. Merci à mes parents pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour m'avoir toujours accompagnée. Je vous aime.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Abréviations	21
Définitions	23
Introduction	24
I. Généralités et revue de la littérature	25
I.1. Anatomie.....	25
I.2. Histologie.....	26
I.3. Embryologie.....	28
I.4. Epidémiologie	29
I.5. Etiologie et histogénèse	29
I.6. Diagnostic.....	30
I.6.1. Aspects cliniques.....	30
I.6.2. Aspects biologiques.....	30
I.6.3. Aspects radiologiques	30
I.6.3.1. Echo-endoscopie digestive	30
I.6.3.2. Tomodensitométrie	31
I.6.3.3. Imagerie par résonnance magnétique	32
I.7. Histopathologie	33
I.7.1. Aspects macroscopiques.....	33
I.7.2. Aspects microscopiques - Classification OMS	34
I.8. Profils moléculaires.....	38
I.9. Nouvelle classification et synthèse histo-moléculaire	39
I.10. Traitements.....	41
I.10.1. Chirurgie.....	41
I.10.2. Thérapies systémiques.....	41
I.10.3. Radiothérapie	42
I.10.4. Thérapies ciblées	42
I.11. Intelligence artificielle	42
I.11.1. Réseaux neuronaux convolutifs, ou CNN	42
I.11.2. Apprentissage profond.....	46
I.11.3. Apprentissage supervisé	46
I.11.4. Apprentissage non supervisé	47
I.11.5. Etudes antérieures	47
I.11.5.1. Généralités.....	47
I.11.5.2. Usage médical	47
I.11.5.2.1. Clinique et radiologie	47
I.11.5.2.2. Anatomie pathologique	48
I.11.5.2.2.1. Apport diagnostique	48
I.11.5.2.2.2. Apport pronostique et thérapeutique	48
I.11.5.3. Apprentissage non supervisé	48
II. Objectifs	50
III. Matériels et méthodes	51
III.1. Données cliniques.....	51
III.2. Données histopathologiques	51
III.3. Réseaux de neurones convolutifs	52

III.3.1. Réseau de neurones convolutifs spécialisés en neuropathologie, CNN _{NP}	52
III.3.2. Réseau de neurones convolutifs spécialisés en pathologie pancréatique, CNN _{PAN}	52
III.4. Vecteurs de caractéristiques de l'apprentissage profond, génération et groupement	52
III.5. Apprentissage non supervisé sur lame entière.....	53
III.6. Apprentissage non supervisé sur carte de fréquentation.....	53
III.7. Apprentissage supervisé.....	54
III.8. Statistiques	54
IV. Résultats.....	55
IV.1. Apprentissage non supervisé sur lame entière	55
IV.2. Apprentissage non supervisé sur carte de fréquentation	59
IV.3. Apprentissage supervisé	61
V. Discussion	70
V.1. Disparité diagnostique	70
V.2. Apprentissage non supervisé.....	70
V.2.1. Apprentissage non supervisé sur lame entière.....	70
V.2.2. Apprentissage non supervisé par carte de fréquentation.....	71
V.3. Apprentissage supervisé	71
V.4. Perspectives.....	74
Conclusion	75
Références bibliographiques	76
Annexes	82
Serment d'Hippocrate.....	94

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma illustrant les rapports anatomiques du pancréas.	25
Figure 2 : Pièce macroscopique d'une pancréatectomie totale.	26
Figure 3 : Aspect histologique du pancréas, faible grandissement.....	27
Figure 4 : Aspect histologique du pancréas, fort grandissement.....	28
Figure 5 : Echo-endoscopie d'un adénocarcinome canalaire pancréatique.	31
Figure 6 : Coupe axiale tomодensitométrique d'un adénocarcinome pancréatique.	32
Figure 7 : Coupe axiale par imagerie par résonance magnétique nucléaire d'un adénocarcinome pancréatique.	33
Figure 8 : Aspect macroscopique d'un adénocarcinome pancréatique.	34
Figure 9 : Aspect histopathologique de l'adénocarcinome bien différencié.	35
Figure 10 : Aspect histopathologique de l'adénocarcinome moyennement différencié.....	36
Figure 11 : Aspect histopathologique de l'adénocarcinome peu différencié.	37
Figure 12 : Aspect histopathologique du carcinome adénosquameux	38
Figure 13 : Schéma illustrant les différents patterns et l'hétérogénéité intra-tumorale.....	40
Figure 14 : Schéma illustrant le fonctionnement d'un perceptron.....	43
Figure 15 : Carte d'activation des caractéristiques d'image.	44
Figure 16 : Schéma d'un réseau profond de neurones convolutifs.....	45
Figure 17 : Schéma d'un réseau de neurones convolutifs.....	46
Figure 18 : Aspect histopathologique de la lame 341.....	55
Figure 19 : Division de la lame 341 en deux ou trois patterns par le CNN _{NP} en apprentissage non supervisé.....	56
Figure 20 : Division de la lame 341 en quatre à neuf patterns par le CNN _{NP} en apprentissage non supervisé.....	57
Figure 21 : Aspect histopathologique de la lame 255	58
Figure 22 : Division de la lame 255 en neuf patterns par le CNN _{NP} en apprentissage non supervisé.....	59
Figure 23 : Carte de fréquentation du CNN _{NP} en apprentissage non supervisé sur une classification en deux catégories.	60
Figure 24 : Carte de fréquentation du CNN _{NP} en apprentissage non supervisé sur une classification en quatre catégories.....	61
Figure 25 : Comparaison entre l'aspect histopathologique et l'analyse du CNN _{PAN} , première série.	63
Figure 26 : Comparaison entre l'aspect histopathologique et l'analyse du CNN _{PAN} , troisième série.	64
Figure 27 : Aspect histopathologiques du patient 22.	72

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques diagnostiques des patients	52
Tableau 2 : Prédiction diagnostique du CNN _{NP} et du CNN _{PAN} en apprentissage supervisé dans le groupe A.	61
Tableau 3 : Prédiction diagnostique du CNN _{NP} et du CNN _{PAN} en apprentissage supervisé dans le groupe B.	62
Tableau 4 : Ratio de constitution des lames par le CNN _{PAN} avec 100 % de formation glandulaire tumorale.	65
Tableau 5 : Ratio formation tumorale glandulaire et non glandulaire avec corrélation diagnostique du CNN _{PAN} (lames constituées de 100 % de formation glandulaire tumorale). .	67
Tableau 6 : Ratio de constitution des lames par le CNN _{PAN} avec 0% de formation glandulaire tumorale.	68
Tableau 7 : Ratio formation tumorale glandulaire et non glandulaire avec corrélation diagnostique du CNN _{PAN} (lames constituées de 0 % de formation glandulaire tumorale).	69

Abréviations

ADM : Métaplasie tubulaire des acinis (acinar to ductal metaplasia)

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFL : Lésion plane atypique (atypical flat lesion)

AKT, ou PKB : Protéine kinase B

ARN : Acide Ribo Nucléique

BRCA : Breast Cancer

CA19.9 : Carbohydrate antigène 19.9

CAP : College of American Pathology

CDKN2A : Cyclin-Dependent Kinase inhibitor 2A

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNN : Réseau de neurones convolutifs (convolutional neural network)

CPRE : Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

CPRM : Cholangiopancréatographie par résonance magnétique

DLF : Caractéristique d'image (Deep Learning Feature)

DLFV : Vecteur caractéristique de l'apprentissage profond (Deep Learning Feature Vector)

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ERK : Extracellular signal-regulated kinase

EUS : Echo-endoscopie digestive (endoscopic ultrasound)

FOLFIRINOX : 5-Fluorouracile, acide folinique, irinotécan et oxaliplatine

GPU : Processeur graphique (Graphical processing unit)

H&E : Hématoxyline-éosine

HES : Hématoxyline-éosine-safran

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISUP : International Society of Urological Pathology

MEK : Mitogen-activated extracellular signal-regulated protein kinase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P53 ou TP53 : Tumor protein 53

PanIN : Néoplasie pancréatique intraépithéliale (Pancreatic intraépithelial neoplasia)

PAS : Periodic Acid Schiff

PARP : Poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase

PDAC : Adénocarcinome canalaire pancréatique (pancreatic ductal adenocarcinoma)

PI3K : Phosphoinositide 3 kinase

RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

ReLu : Rectified Linear Units

SMAD4, ou DPC4 : Mothers against decapentaplegic homolog 4

TDM : Tomodensitométrie ou Scanner multi-détecteurs hélicoïdal

TGH : Toronto General Hospital

TIPMP/IPMN : Tumeur intra-canaulaire papillaire et mucineuse (intraductal papillary mucinous neoplasia)

UHN : University Health Network

VGG : Visual Geometry Group

Définitions

Apprentissage profond ou deep learning : Capacité d'un CNN à modifier de lui-même les poids des différentes connexions sur l'ensemble du CNN lors d'une réponse erronée.

Apprentissage supervisé : Phase d'apprentissage d'un CNN durant laquelle il reçoit des informations annotées (ex : ceci est un chat).

Apprentissage non supervisé : CNN décidant de lui-même sa propre classification. Utilisé pour la clusterisation.

Apprentissage par transfert : Un des champs de recherche de l'apprentissage automatique visant à transférer des connaissances d'une ou plusieurs tâches sources vers une ou plusieurs tâches cibles. Il peut être vu comme la capacité d'un système à reconnaître et appliquer des connaissances et des compétences, apprises à partir de tâches antérieures, sur des nouvelles tâches ou domaines partageant des similitudes.

Perceptron : Plus simple réseau de neurones, monocouche, intégrant plusieurs entrées, chacune associée à un poids ou pondération. Capable de donner des prédictions simples, binaires.

Raman : Technique d'analyse d'image basée sur les propriétés de vibration intrinsèque des lipides, protéines et acides nucléiques. Ne nécessite pas de traitement du tissu. Permet d'obtenir une image proche de celle obtenue par coloration hématoxyline-éosine.

Réseau de neurones convolutifs, ou CNN : Réseau constitué de plusieurs couches neuronales, à différentes fonctions, dont chaque neurone, ou perceptron, est connecté à l'ensemble des neurones de la couche précédente et suivante.

Introduction

Le cancer du pancréas est la 7^{ème} cause de décès par cancer dans le monde, et la 3^{ème} en France (1). Les adénocarcinomes canaux pancréatiques sont les tumeurs pancréatiques primitives les plus fréquentes, représentant 85 % d'entre elles (1). Ils se développent le plus souvent entre 55 et 85 ans, avec un âge médian de 70 ans, et un ratio homme/femme de 1,1 : 1 (2).

Les adénocarcinomes canaux sont des tumeurs malignes émergent du pancréas exocrine présentant une différenciation glandulaire (2). Le pronostic est sombre, avec une survie à 5 ans inférieure à 10 %, tous stades confondus (3). Ce pronostic est corrélé, entre autres, à des critères intrinsèques à la tumeur tels que le niveau de différenciation tumorale, sa taille, l'envahissement du tronc cœliaque, de l'artère mésentérique supérieure ou hépatique commune, la présence de métastases ganglionnaires régionales ou à distance (4,5). Parmi ceux-ci, le degré de différenciation apparaît comme un facteur pronostic indépendant : plus la tumeur est différenciée, meilleur est le pronostic (4).

La classification actuelle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) présente une classification de ces adénocarcinomes canaux en bien, moyennement ou peu différencié (2). Cependant, l'apport de cette information pour la prise en charge du patient reste limité, la très grande majorité des adénocarcinomes étant moyennement différencié (6).

Des études récentes ont proposé de nouvelles classifications basées sur les corrélations entre données pathologiques et génomiques (7,8), et plus récemment encore avec des critères immunologiques (9). Plusieurs études transcriptomiques ont démontré deux principaux sous-types transcriptionnels et pronostiques de l'adénocarcinome canalaire pancréatique, le classique et le basal, ce dernier étant de plus mauvais pronostic (10–14). Une nouvelle classification morphologique a ainsi été proposée en 2020, permettant de prédire le sous-type moléculaire et le pronostic (6). Il s'agit d'une classification en deux groupes, différenciés selon le niveau de formation glandulaire, avec un groupe A constitué de moins de 40 % de formations non glandulaires, et un groupe B constitué de plus de 40 % de formations non glandulaires. Cette classification présente une très bonne corrélation avec le pronostic, les patients au sein du groupe A ayant une survie moyenne sans récurrence de 2,1 ans, contre 0,9 ans pour les patients du groupe B (6).

L'intelligence artificielle a réalisé ces dernières années de nombreuses avancées dans l'analyse d'images, notamment grâce à l'apprentissage profond des réseaux de neurones convolutifs. Cet outil pourrait aider à uniformiser la classification des adénocarcinomes pancréatiques, la reproductibilité inter observateur entre les centres étant variable. Il est basé sur l'apprentissage par des réseaux informatiques de neurones convolutifs, proches du réseau neuronal humain. De tels algorithmes ont déjà prouvé leur efficacité en anatomie pathologique pour la détection de cancers du sein invasifs (15), de cancers coliques (16) et pour l'évaluation du grade des gliomes (17).

Dans ce travail, nous avons étudié l'apport de l'apprentissage profond concernant la classification et le pronostic de l'adénocarcinome canalaire pancréatique, tant pour la classification actuelle de l'OMS que pour la nouvelle classification publiée en 2020. Cette étude a intéressé une population de 58 patients ayant bénéficié d'une chirurgie première, en l'absence de traitement néoadjuvant.

I. Généralités et revue de la littérature

I.1. Anatomie

Le pancréas est un organe profond situé dans la cavité abdominale. Il comporte plusieurs parties qui sont de droite à gauche : la tête (dont la partie inférieure gauche est le crochet ou uncus), l'isthme, le corps et la queue (Figure 1).

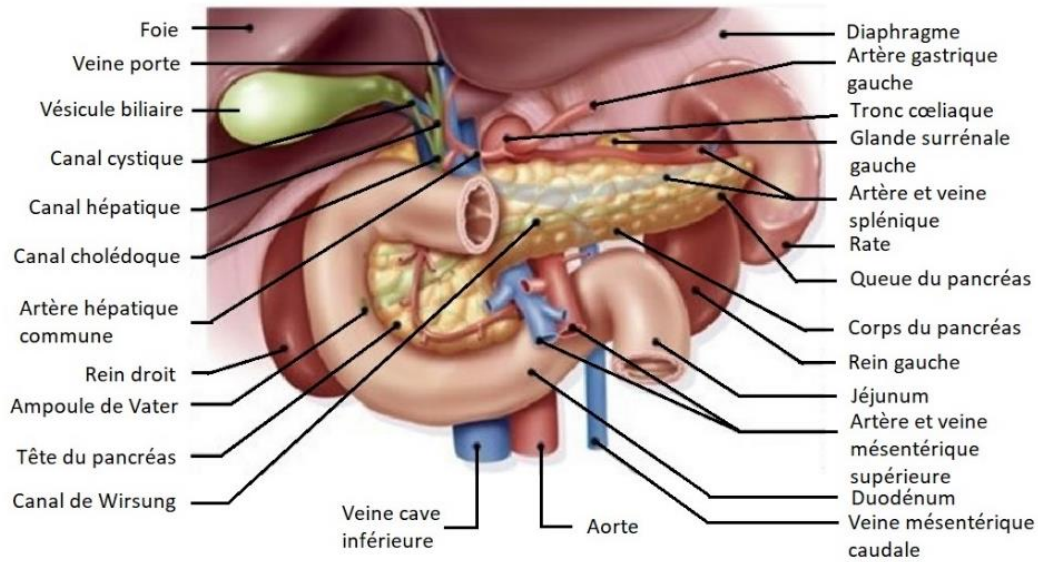


Figure 1 : Schéma illustrant les rapports anatomiques du pancréas.
Inspiré de <http://chirurgie-digestive.info/page10.php>.

La tête du pancréas, située sous le foie, est bordée par le duodénum auquel elle adhère intimement (Figure 2). Elle est traversée par la voie biliaire principale ou canal cholédoque qui amène la bile produite par le foie jusqu'au duodénum où elle participe à la digestion des graisses.

L'isthme est la partie médiane du pancréas et la plus étroite située juste en avant de l'artère mésentérique supérieure et de la veine mésentérique supérieure qui se réunit à la veine splénique pour former la veine porte.

Le corps du pancréas s'étend obliquement vers la gauche et le haut de l'abdomen en avant du rein gauche et de la glande surrénale.

La queue du pancréas constitue son extrémité gauche. Elle est située à proximité immédiate de la rate et de ses vaisseaux (artère et veine splénique). Toute la longueur du pancréas est traversée par le canal pancréatique principal dit canal de Wirsung qui collecte les sucs digestifs fabriqués par le pancréas pour les déverser dans le duodénum au travers d'un orifice commun avec l'abouchement de la voie biliaire avec laquelle il se réunit au niveau de l'ampoule de Vater avant d'atteindre le duodénum par un orifice appelé papille (18,19).

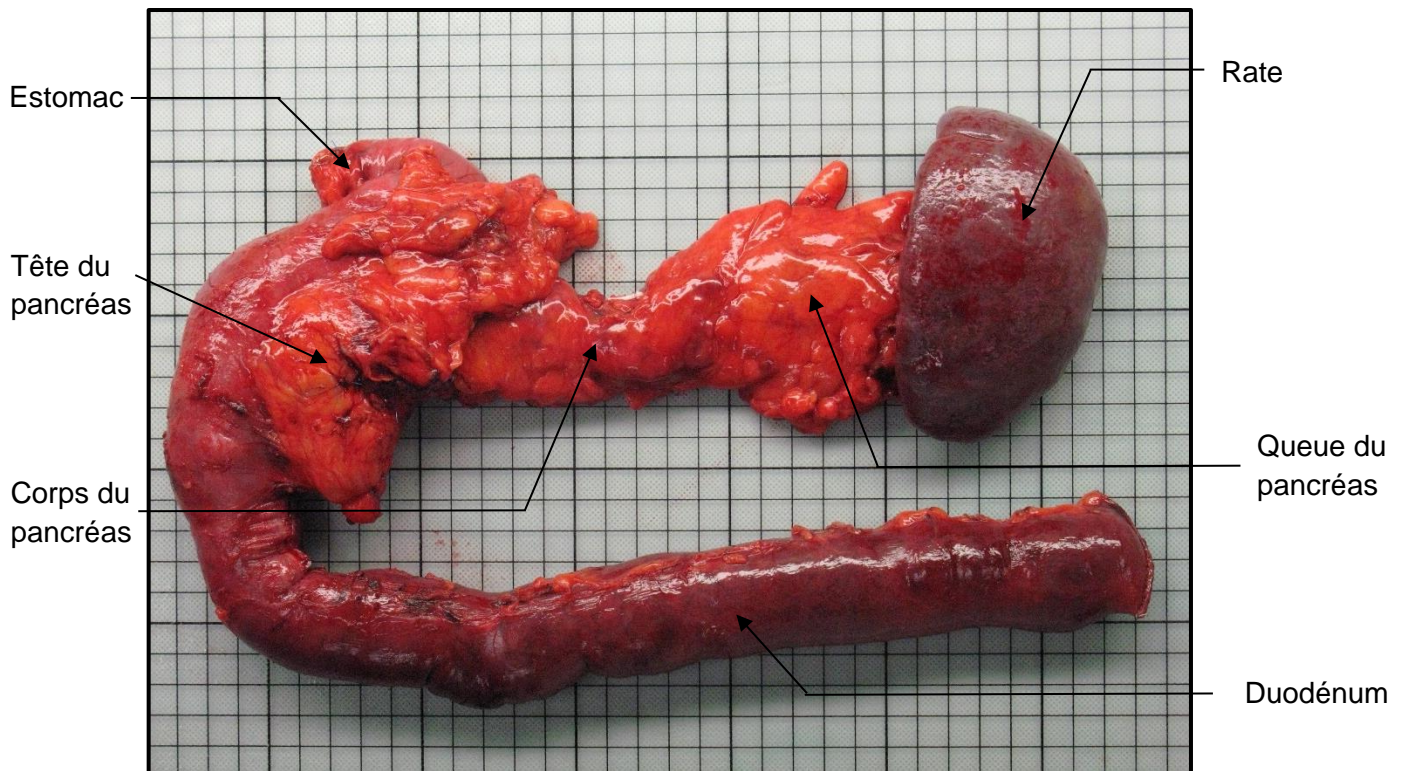


Figure 2 : Pièce macroscopique d'une pancréatectomie totale.

Pièce opératoire comprenant une pancréatectomie totale, une gastrectomie partielle, une duodénectomie et une splénectomie. Source : Service d'anatomie pathologique, CHU de Limoges

I.2. Histologie

Le pancréas est un organe présentant une fonction à la fois exocrine et endocrine.

Le pancréas exocrine constitue la plus grande partie de la glande. Il sécrète un liquide alcalin riche en enzymes dans le duodénum, via le canal pancréatique. Le pH élevé permet de neutraliser l'acidité du chyme gastrique au moment où il pénètre dans le duodénum. Les enzymes pancréatiques protéolytiques, la trypsine et la chymotrypsine permettent de dégrader les lipides, les protéines, les hydrates de carbone et les acides nucléiques dans le duodénum. Elles sont sécrétées sous forme inactives puis activées par l'entérokinase, sécrétée par la muqueuse duodénale, ce mécanisme empêchant l'autodigestion du pancréas (20).

Le pancréas est une glande lobulée entourée d'une fine capsule collagène d'où partent de fins septa, s'enfonçant entre les lobules, visibles sur les lames colorées à l'Hématoxyline-éosine (H&E) (Figure 3). Le pancréas exocrine est constitué d'acini sécrétoires étroitement serrés les uns contre les autres, qui se drainent dans un système canalaire très ramifié. La majorité de la sécrétion pancréatique rejoint le canal pancréatique principal, ou canal de Wirsung, qui s'associe au canal cholédoque au niveau de l'ampoule de Vater pour s'ouvrir dans le duodénum au niveau de la papille. Il existe très fréquemment un petit canal pancréatique accessoire, le canal de Santorini, qui rejoint le duodénum un peu en amont de la papille principale. De rares adipocytes sont observés au sein du parenchyme pancréatique, augmentant avec l'âge et reflétant l'atrophie naturelle de la glande (20).



Figure 3 : Aspect histologique du pancréas, faible grandissement.

Microscopie optique, grandissement X40 coloration Hématéine-éosine (H&E). Le pancréas est une glande lobulée, dont les lobules sont séparés par de fins septa fibreux (flèche noire). Il est majoritairement exocrine, composé d'acini sécrétoires (cercle noir, majeure partie de l'image) se drainant dans un système canalaire ramifié, avec notamment des canaux intra-lobulaires présents (cercle bleu). Quelques îlots de Langerhans (cercle rouge), à fonction endocrine, sont épars. De rares adipocytes sont observés (flèche verte). Source : Department of Laboratory medicine and pathobiology, University Health Network (UHN), Toronto General Hospital (TGH)

Chaque acinus est constitué d'un amas irrégulier de cellules sécrétoires pyramidales dont les faces apicales entourent une minuscule lumière centrale, correspondant à l'extrémité terminale du système canalaire (Figure 4). La face apicale est remplie de granules sécrétoires éosinophiles contenant les proenzymes. Le noyau, basal, est entouré d'un cytoplasme basophile contenant un réticulum endoplasmique rugueux très développé. Le système canalaire est constitué des canaux inter-canalaire, se déversant dans les canaux intra-lobulaires puis interlobulaires. Les canaux inter-canalaire sont bordés par un épithélium cubique simple peu épais, qui devient cubique stratifié dans les canaux plus larges. Au fur et à mesure que leur diamètre augmente, les canaux sont revêtus d'une couche de tissu conjonctif collagène dont l'épaisseur s'accroît progressivement. La paroi du canal de Wirsung contient du muscle lisse (20).

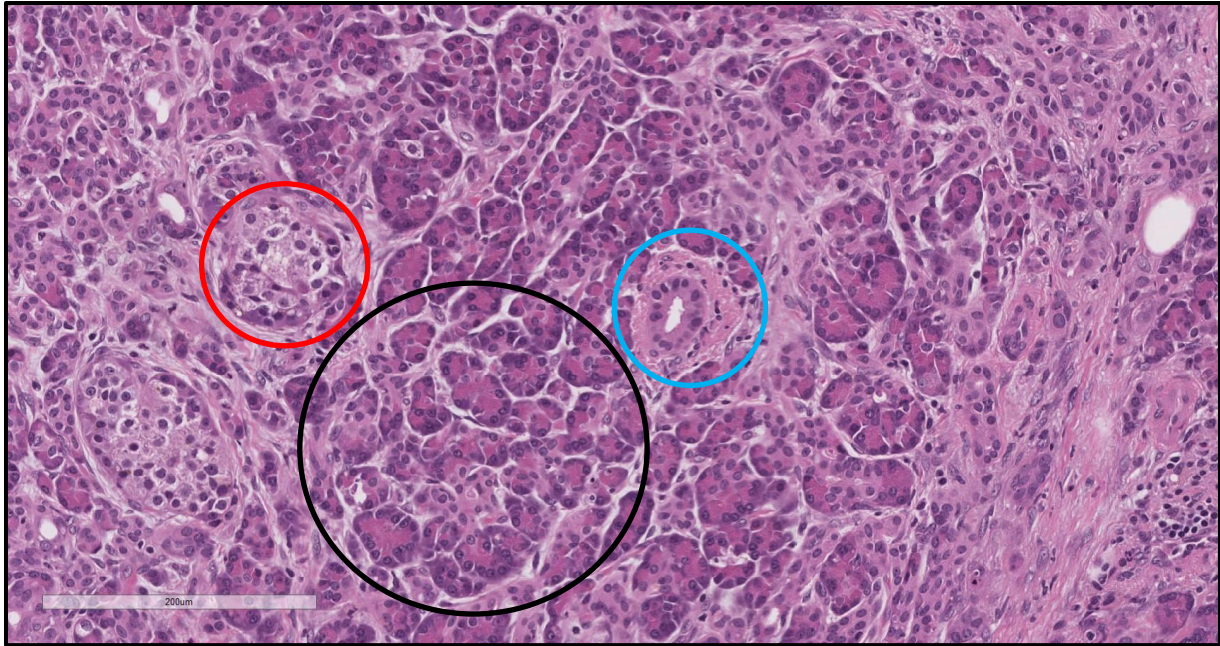


Figure 4 : Aspect histologique du pancréas, fort grandissement.

Microscopie optique, grandissement X200 coloration H&E. Les acini exocrines (cercle noir) sont constitués de cellules sécrétoires pyramidales à minuscule lumière centrale, déversant leurs sécrétions dans des canaux, ici intra-lobulaires (cercle bleu). Les îlots de Langerhans (cercle rouge), à fonction endocrine, ont un cytoplasme granulaire faiblement coloré. Source : Department of Laboratory medicine and pathobiology, UHN, TGH.

Le pancréas endocrine est constitué d'amas isolés, les îlots de Langerhans, dispersés dans le tissu glandulaire exocrine (Figure 4). Ces îlots sont de taille variable et contiennent différents types de cellule dont chacun est responsable de la sécrétion d'un type d'hormone polypeptidique. Les principaux produits de sécrétion sont l'insuline et le glucagon, ayant un rôle essentiel et antagoniste dans la régulation de la glycémie, l'insuline ayant une fonction hypoglycémiante. Les autres produits de sécrétion sont la somatostatine, le peptide intestinal vasoactif et le polypeptide pancréatique. D'autres cellules, les cellules entérochromaffines, paraissent sécréter plusieurs peptides différents, dont la motiline, la 5-hydroxytryptamine et la substance P (21).

Sur les préparations à l'H&E, les cellules endocrines sont petites, avec un cytoplasme granulaire faiblement coloré. Les différents types de cellules sécrétoires ne sont pas reconnaissables sur ces colorations. Les techniques d'immunohistochimie permettent cependant de les identifier. Ces îlots contiennent de nombreux capillaires fenêtrés, et sont entourés d'une délicate capsule (21).

I.3. Embryologie

En embryologie, le développement du pancréas est classiquement décrit selon quatre phases : apparition, développement, migration et fusion (22,23).

Lors de l'apparition, le pancréas se développe à partir de deux ébauches endodermiques, au 30^{ème} jour de la vie embryonnaire, au niveau de l'entoblaste de l'intestin antérieur, à partir de

l'anse duodénale primitive. L'ébauche la plus précoce est le pancréas dorsal, la plus tardive est la ventrale.

Durant le développement, au 35^{ème} jour, l'ébauche dorsale se développe transversalement et prend un aspect tubulaire. Le canal dorsal apparaît à ce stade ainsi que les structures glandulaires qui forment par confluence les canaux de drainage (24). L'ébauche ventrale se développe dans toutes les directions, mais de façon moins importante, avec apparition du canal pancréatique ventral s'abouchant dans le diverticule hépatique (25).

Lors de la migration, classiquement et schématiquement, il existe une rotation de l'ébauche ventrale suivant celle de l'estomac et du duodénum pour venir se placer sous l'ébauche dorsale. En réalité, cette migration est le résultat d'une croissance différentielle de la paroi duodénale. La migration est achevée autour de la 6^{ème} semaine de développement. Le pancréas ventral se place ainsi en position postérieure, au-dessous et un peu en arrière du bourgeon dorsal entraînant avec elle le cholédoque. A ce stade, l'abouchement des canaux dorsal et ventral correspond respectivement aux petite et grande caroncules.

La fusion a lieu au cours de la 7^{ème} semaine de développement. Elle intéresse le parenchyme et les canaux pancréatiques, formant le canal de Wirsung (canal ventral et partie proximale du canal dorsal) et le canal de Santorini (portion distale, céphalique du canal pancréatique dorsal).

I.4. Epidémiologie

Le cancer du pancréas est la 7^{ème} cause de décès par cancer dans le monde, et la 3^{ème} en France (1). Ce cancer présente un pronostic sombre, avec une survie à 5 ans de 9 % (1). En 2012, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale était de 10,2 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 6,9 pour 100 000 habitants chez la femme, avec un ratio homme/femme oscillant entre 1,1 et 1,48 selon les études (3). Entre 1982 et 2012, une incidence croissante a été observée, plus importante chez les femmes (variation annuelle de + 3,6 %) que chez les hommes (+ 2,3 %) (3). En France, plus de 11 000 nouveaux cas étaient estimés en 2012, le situant au second rang des cancers digestifs après le cancer colorectal (3).

I.5. Etiologie et histogénèse

L'oncogenèse des adénocarcinomes pancréatiques semble multifactorielle, combinant à la fois l'implication de l'environnement et des facteurs héréditaires. Le facteur de risque le plus fréquent est le tabac, avec un odds ratio de 2,2 (26). Environ 25 % des cancers pancréatiques sont imputables au tabac. Le diabète de type 2 évoluant depuis plus de 10 ans est également un facteur de risque, avec un odds ratio de 1,51 (27). D'autres facteurs de risque sont également reconnus, tels que l'obésité, la consommation d'alcool et la pancréatite chronique (28, 29, 30). Les facteurs héréditaires tels que le syndrome de Peutz-Jeghers ou les mutations de *BRCA1* ou *BRCA2* sont également imputables, avec une augmentation du risque proportionnelle au nombre de cas index (31).

L'adénocarcinome canalaire pancréatique se développe à partir de la métaplasie tubulaire des acinis (acinar to ductal metaplasia ADM), ainsi que des lésions précurseurs telles que la néoplasie pancréatique intraépithéliale (PanIN), les tumeurs intra-canales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP), les néoplasies mucineuses kystiques et les lésions planes atypiques (AFL) (32–34).

I.6. Diagnostic

I.6.1. Aspects cliniques

Le tableau clinique inclut ictère, asthénie, perte de poids, modifications du transit et douleurs dorsales, associé parfois à un syndrome dépressif (35,36). L'apparition d'un diabète ou des manifestations thromboemboliques peuvent être les premières manifestations d'un adénocarcinome pancréatique (37,38). Il n'existe pas de signe pathognomonique. Les stades avancés peuvent être révélés par des symptômes secondaires à l'atteinte d'un autre site (métastases hépatiques, envahissement duodénal, ascite ou carcinose péritonéale). Le diagnostic est souvent tardif, 80 à 85 % des patients étant localement avancés ou métastatiques au diagnostic, 15 à 20 % restant opérables (39).

I.6.2. Aspects biologiques

Les marqueurs tumoraux, tels que le CA19.9 (carbohydrate antigène 19.9, dérivé sialylé du pentasaccharide du groupe sanguin Lewis), ont une valeur diagnostique limitée. Le CA 19-9 est présent physiologiquement à la surface de nombreux épithéliums, dans des cellules normales d'origine biliaire ou pancréatique et dans des liquides biologiques sous la forme d'une glycoprotéine de type mucine. Il existe une augmentation de sa concentration dans le sérum des patients atteints d'adénocarcinomes du pancréas ou du tractus gastrointestinal (40). Il n'est pas spécifique de l'adénocarcinome pancréatique, et les patients n'exprimant pas le marqueur sanguin Lewis (Le(a-b-)) représentant 5 à 10 % de la population) sont incapables de le synthétiser (41). De plus, des niveaux élevés de CA19.9 sont également présents chez des patients atteints d'ictère sur cholestase. Le CA19.9 n'est donc pas pertinent pour le diagnostic. Il peut être utilisé pour le suivi et le traitement, et pourrait avoir une valeur pronostique en l'absence de cholestase (42).

I.6.3. Aspects radiologiques

Les deux examens d'imagerie les plus performants pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique sont l'écho-endoscopie digestive et le scanner multi-détecteur hélicoïdal (tomodensitométrie, TDM) (43).

I.6.3.1. Echo-endoscopie digestive

L'écho-endoscopie digestive (endoscopie ultrasound, EUS) et plus particulièrement la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) sont indispensables dans plusieurs situations, notamment en cas de doute diagnostique ou pour obtenir une histologie de la lésion (Figure 5). De même, dans les lésions kystiques, les imageries en coupe (imagerie par résonance magnétique -IRM- et TDM) restent très performantes mais régulièrement insuffisantes pour assurer un diagnostic parfois très difficile alors que les conséquences pour le patient sont majeures. Le développement de nouvelles aiguilles à ponction et de nouveaux outils (élastographie, contraste, endo-microscopie confocale...) sont aussi des éléments essentiels pour compléter le diagnostic lors de la réalisation d'EUS pour des lésions

pancréatiques (43). De plus, la valeur prédictive négative de l'EUS est proche des 100 %, notamment lorsqu'elle est couplée à des biopsies (44). L'aspect typique de l'adénocarcinome pancréatique est une masse solide hypoéchogène hétérogène à bords irréguliers. Cependant, cet aspect n'est pas spécifique d'un adénocarcinome (45). La CPRE permet également de lever un obstacle biliaire avec pose d'une prothèse biliaire, en pré-opératoire ou en traitement palliatif (42).

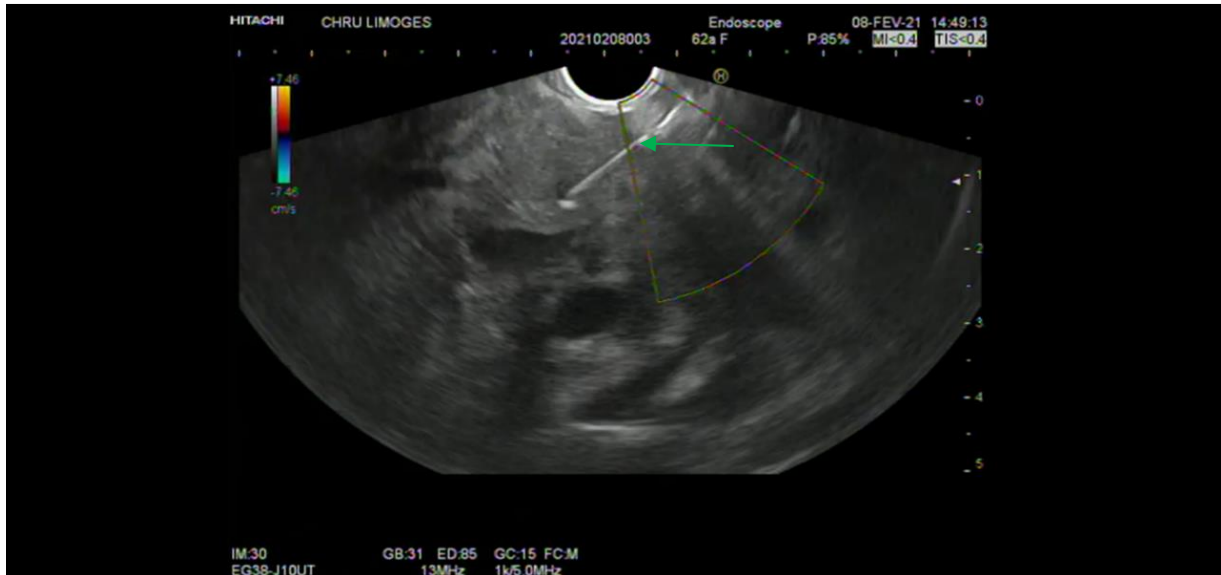


Figure 5 : Echo-endoscopie d'un adénocarcinome canalaire pancréatique.

La masse pancréatique, mal limitée, est de même densité que le pancréas non tumoral, mais refoule les vaisseaux en profondeur. L'aiguille de cytoponction (flèche verte), réalisant des prélèvements pour analyse histopathologique, est au centre de la masse. Source : Service d'hépatogastroentérologie et endoscopie digestive, CHU de Limoges

I.6.3.2. Tomodensitométrie

Le scanner multi-barrettes avec injection de produits de contraste et acquisition dynamique ou multiphasique est une des meilleures modalités d'imagerie pour l'évaluation du pancréas (36). Il constitue l'examen de première ligne à réaliser pour le diagnostic, le bilan d'envahissement et le bilan d'extension (43).

L'adénocarcinome canalaire pancréatique apparaît comme une masse irrégulière, solide, hypodense associée à une dilatation en amont des canaux pancréatiques et une atrophie du parenchyme pancréatique d'amont (Figure 5). Le signe du double canal, avec dilatation à la fois des canaux pancréatiques et biliaires, est très évocateur d'un carcinome de la tête du pancréas.



Figure 6 : Coupe axiale tomodensitométrique d'un adénocarcinome pancréatique.

Séquence au temps portal d'une injection intraveineuse de produit de contraste. La masse tumorale (flèches rouges) est mal limitée et hétérogène, avec des zones hypointenses. Source : Service de radiologie, CHU de Limoges

I.6.3.3. Imagerie par résonnance magnétique

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) avec séquences de cholangio-pancréatographie (CPRM) est une alternative aussi sensible et spécifique que la TDM (46) (Figure 7). Elle permet le bilan diagnostique et d'extension à l'étage abdominal, notamment hépatique. Elle est cependant moins utilisée en raison de son coût et de sa disponibilité plus limitée. Elle a une valeur ajoutée pour le diagnostic des lésions pancréatiques isodenses, non ou mal visibles en TDM. L'IRM présente une bonne détection des cancers du pancréas en séquence de diffusion. Elle permet une bonne caractérisation des tumeurs, notamment pour les lésions précurseurs en cours de dégénérescence.

La séquence de cholangio-pancréatographie (CPRM), ou biliIRM fournit une excellente résolution pour l'étude des canaux biliaires et pancréatiques. Il s'agit d'une méthode non invasive, sans produit de contraste, permettant de mettre en évidence des obstructions (tumeurs ou calculs) des voies biliaires et pancréatiques (47).

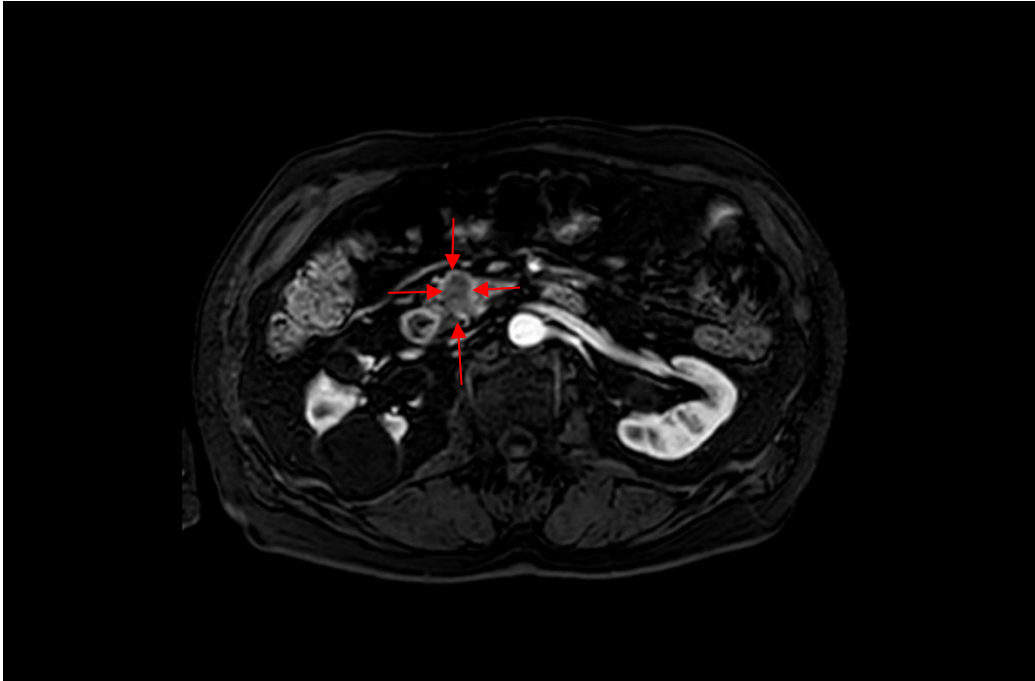


Figure 7 : Coupe axiale par imagerie par résonnance magnétique nucléaire d'un adénocarcinome pancréatique.

Séquence au temps artériel. Syndrome de masse de la tête du pancréas de 2,5 cm (flèches rouges). La masse est hétérogène, en hyposignal, sans rehaussement central. Source : Service de radiologie, CHU Limoges

I.7. Histopathologie

I.7.1. Aspects macroscopiques

L'adénocarcinome canalaire pancréatique est une masse ferme, mal délimitée, jaunâtre et blanchâtre (Figure 8). Il n'est pas observé classiquement de nécrose hémorragique. Occasionnellement, quelques secteurs microkystiques ou macrokystiques sont présents. Les adénocarcinomes canaux pancréatiques de la tête mesurent entre 2 et 4 cm, alors que ceux du corps ou de la queue sont plus larges. Les adénocarcinomes canaux pancréatiques de la tête induisent une sténose et une dilatation de la voie biliaire principale et/ou du canal pancréatique principal, responsables de l'image du double canal en imagerie. Une infiltration des structures et organes adjacents (ampoule de Vater, paroi duodénale, tissus péri-pancréatiques et rétropéritonéaux, vaisseaux mésentériques supérieurs, paroi gastrique, colon gauche, glande surrénale gauche...) peut être observée, selon l'évolutivité de la tumeur (2).

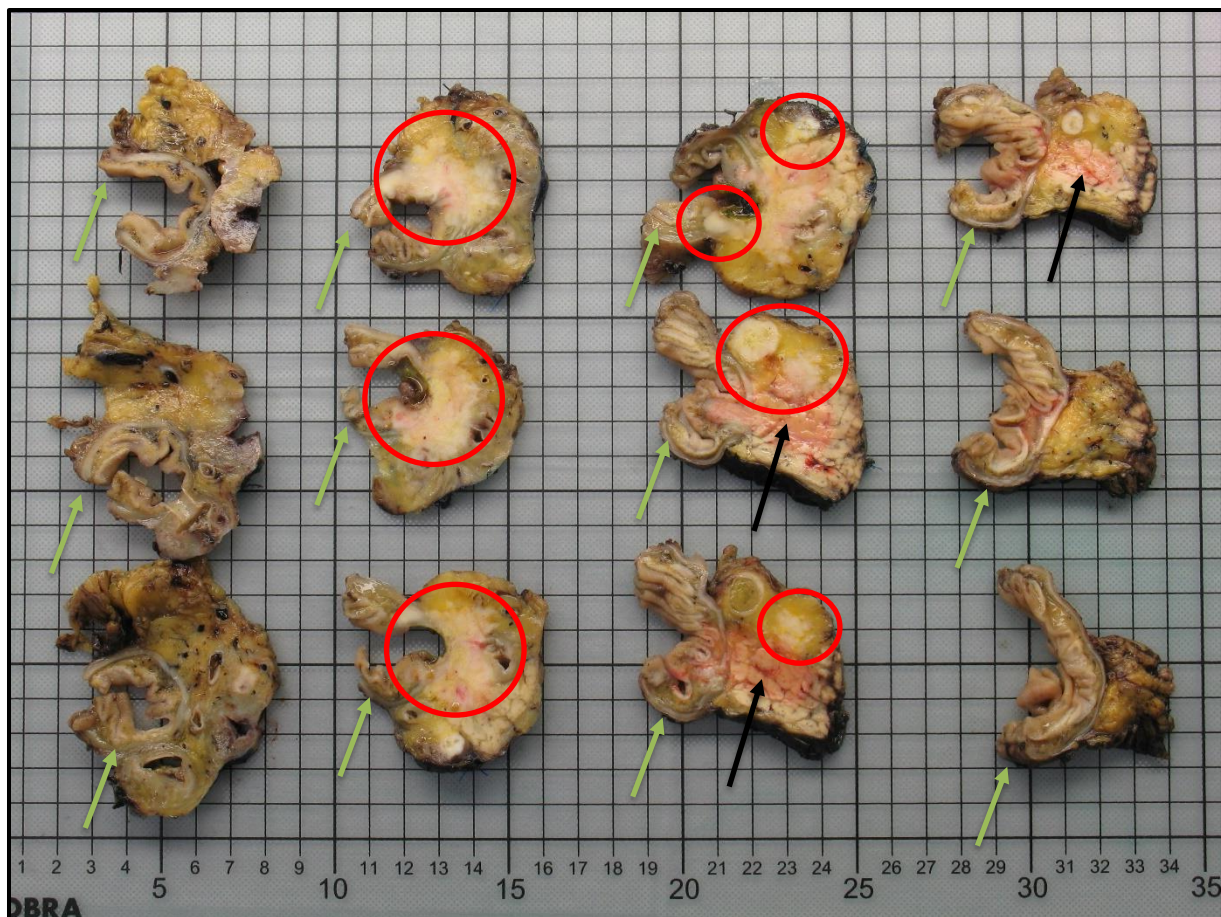


Figure 8 : Aspect macroscopique d'un adénocarcinome pancréatique.

Duodéno pancréatectomie, coupes axiales. La tumeur (cercle rouge), blanchâtre, mal limitée, de 6,2 cm, est localisée au niveau de la tête du pancréas et infiltre le duodénum (flèche verte). Le pancréas non tumoral est marqué par une flèche noire. Source : Service d'anatomie pathologique, CHU de Limoges

I.7.2. Aspects microscopiques - Classification OMS

La classification actuelle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), publiée en 2019, admet trois degrés de différenciation de l'adénocarcinome canalaire pancréatique (ou PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma) : bien, moyennement et peu différencié (2).

Dans l'adénocarcinome canalaire bien différencié, les structures canalaire, parfois difficiles à identifier comme étant tumorales, apparaissent côtes à côtes avec des glandes présentant des aspects plus évidents d'adénocarcinome, avec notamment des contours anguleux, des embranchements, des glandes rompues et/ou un épithélium papillaire pluristratifié avec aspects cribriformes (Figure 9). Un des aspects caractéristiques est celui de glandes rompues entourées partiellement par un stroma cellulaire dans lequel la mucine se déverse (Figure 9A). Il existe une forme d'adénocarcinome canalaire pancréatique constitué de larges glandes supérieures à 0,5 mm avec, de façon trompeuse, une morphologie calme. Cet aspect peut mimer une tumeur intra-canalaire papillaire et mucineuse, jusqu'à la mise en évidence de glandes arrangées aléatoirement ou de cellules avec dysplasie marquée permettant de redresser le diagnostic (2).

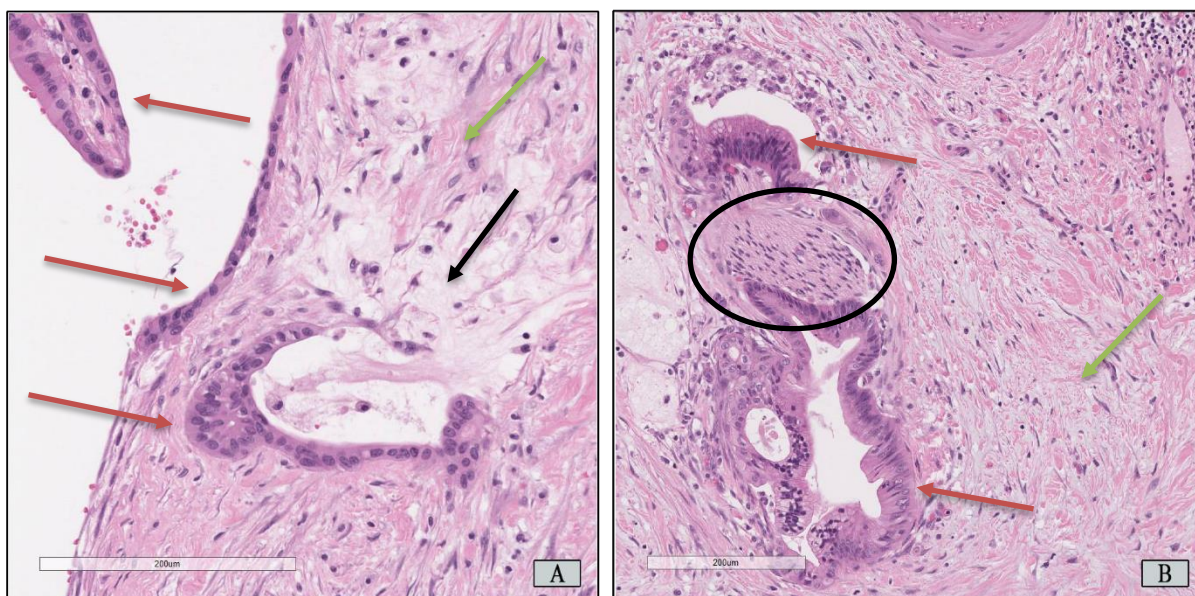


Figure 9 : Aspect histopathologique de l'adénocarcinome bien différencié.

Microscopie optique, grandissement X200 (Figure 9A) et X100 (Figure 9B), coloration H&E. Structures glandulaires carcinomateuses bien différenciées (flèche rouge), libérant de la mucine (flèche noire) au sein d'un stroma fibreux (flèche verte) (Figure 9A) et engainant un nerf (cercle noir) (Figure 9B).

Noyaux aux atypies légères à modérées. Source : Department of Laboratory medicine and pathobiology, UHN, TGH.

Dans l'adénocarcinome moyennement différencié, l'hétérogénéité intra-tumorale est plus marquée, avec des architectures cribriiformes (correspondant à des amas cellulaires avec plusieurs lumières glandulaires), papillaires ou micro-papillaires. Des secteurs de glandes irrégulières, petites, et des cellules pléomorphes individuelles sont fréquemment observés en périphérie de la tumeur (Figure 10) (2).

Les cellules tumorales sont cubiques ou cylindriques et produisent de la mucine qui est mise en évidence par les colorations de bleu alcian et de PAS (Periodic Acid Schiff). Le cytoplasme est éosinophile, parfois spumeux ou clair. Les noyaux sont ronds ou ovoïdes avec pléomorphisme faible. Les noyaux sont parfois augmentés, de 3 à 4 fois supérieurs à la taille d'un noyau non tumoral. Des nucléoles sont parfois visibles, et l'index mitotique est modéré.

Dans les formes bien et moyennement différencié, il est fréquent d'observer un stroma desmoplasique entourant les glandes tumorales, réalisant parfois un aspect ductocentrique. Le stroma est hypovasculaire et composé de fibres de collagènes associées à des fibroblastes, myofibroblastes, lymphocytes et macrophages.

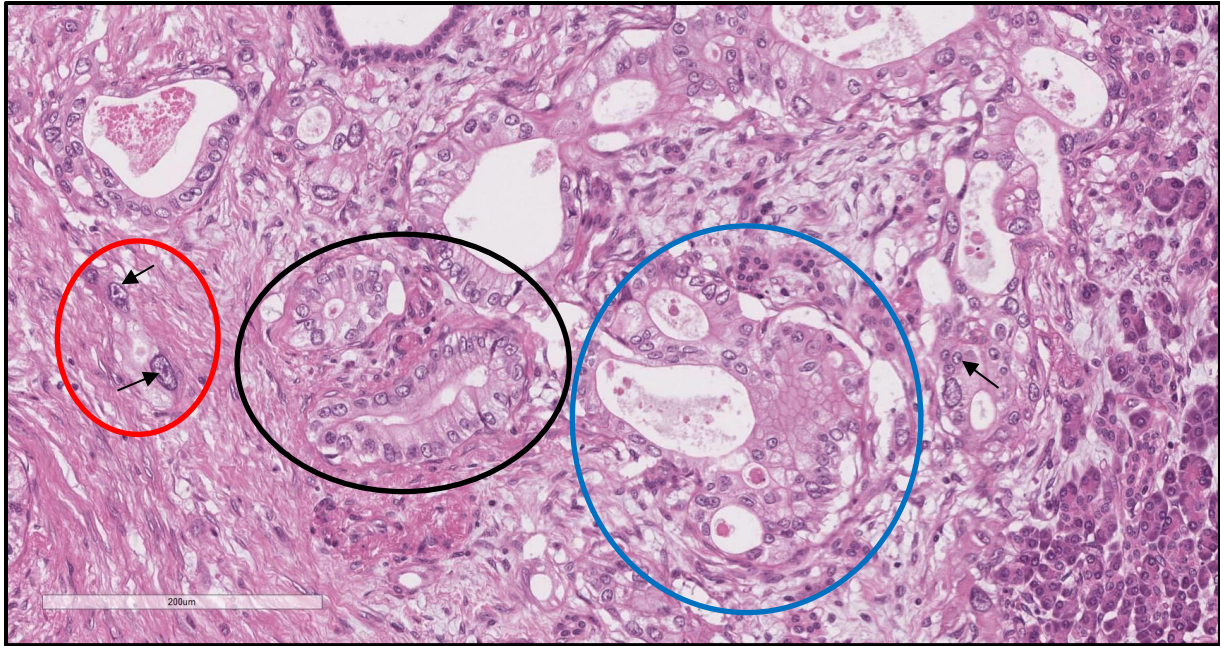


Figure 10 : Aspect histopathologique de l'adénocarcinome moyennement différencié.

Microscopie optique, grandissement X200, coloration H&E. L'architecture est glandulaire (cercle noir) et cribriforme (cercle bleu), avec quelques cellules pléomorphes individuelles (cercle rouge).

L'architecture cribriforme et à cellules indépendantes traduisent une mauvaise différenciation. Les noyaux sont plus atypiques, avec des nucléoles (flèches noires) bien visibles. Tissu pancréatique non tumoral à droite. Source : Department of Laboratory medicine and pathobiology, UHN, TGH.

La forme peu différenciée a un aspect hétérogène et est constituée de plages de cellules solides ou cribriformes ou de cellules individuelles pléomorphes au sein d'un stroma lâche (Figure 11). Il s'y associe parfois des secteurs nécrotiques ou hémorragiques. Les cellules tumorales pléomorphes ne sont pas bien polarisées, produisent peu ou pas de mucine et de nombreuses mitoses sont visibles (2).



Figure 11 : Aspect histopathologique de l'adénocarcinome peu différencié.

Microscopie optique, grandissement X200, coloration H&E. La tumeur est composée de plages et de massifs cellulaires peu différenciés, avec quelques lumières glandulaires (cercle rouge). Les noyaux sont atypiques, nucléolés. Les mitoses sont nombreuses (flèches noires). Une mitose tripolaire (aspect hautement malin) est observée (flèche rouge). Source : Department of Laboratory medicine and pathobiology, UHN, TGH.

Ainsi, le grade de l'adénocarcinome canalaire pancréatique est le fruit de la combinaison du degré de différenciation glandulaire, de la production de mucine, de l'activité mitotique et des caractéristiques nucléaires. Dans le cas d'une hétérogénéité intra-tumorale, tels qu'une variation entre le degré de différenciation glandulaire et l'activité mitotique, le plus haut grade est retenu (2).

Les sous-types histologiques, bien moins fréquents, sont le carcinome adénosquameux, le carcinome épidermoïde, le carcinome colloïde, le carcinome hépatoïde, le carcinome médullaire, le carcinome invasif micro-papillaire, le carcinome à cellules en bague à chatons, le carcinome indifférencié (anaplasique indifférencié, sarcomatoïde indifférencié ou carcinosarcome) et enfin le carcinome indifférencié à cellules géantes mimant des ostéoclastes (2).

Parmi ceux-ci, le carcinome épidermoïde primitif pancréatique est extrêmement rare et il est nécessaire d'éliminer la possibilité d'une métastase provenant d'un autre organe, tel que le poumon. Il est caractérisé par une architecture solide de cellules polygonales avec des contours cellulaires distincts, des jonctions intercellulaires en pont, un cytoplasme dense éosinophile et des degrés variables de kératinisation. Malgré sa classification par l'OMS dans le chapitre de l'adénocarcinome pancréatique, le carcinome épidermoïde pur ne contient pas de contingent adénocarcinomateux.

Le carcinome adénosquameux est un des sous-types histologiques les plus fréquents, représentant 1 à 4 % des tumeurs malignes du pancréas exocrines. Il s'agit d'un adénocarcinome associé à un contingent de carcinome épidermoïde supérieur à 30 % du

volume tumoral total (Figure 12). Un échantillonnage élargi ou l'immunohistochimie peuvent aider à la mise en évidence d'un des deux contingents (2).

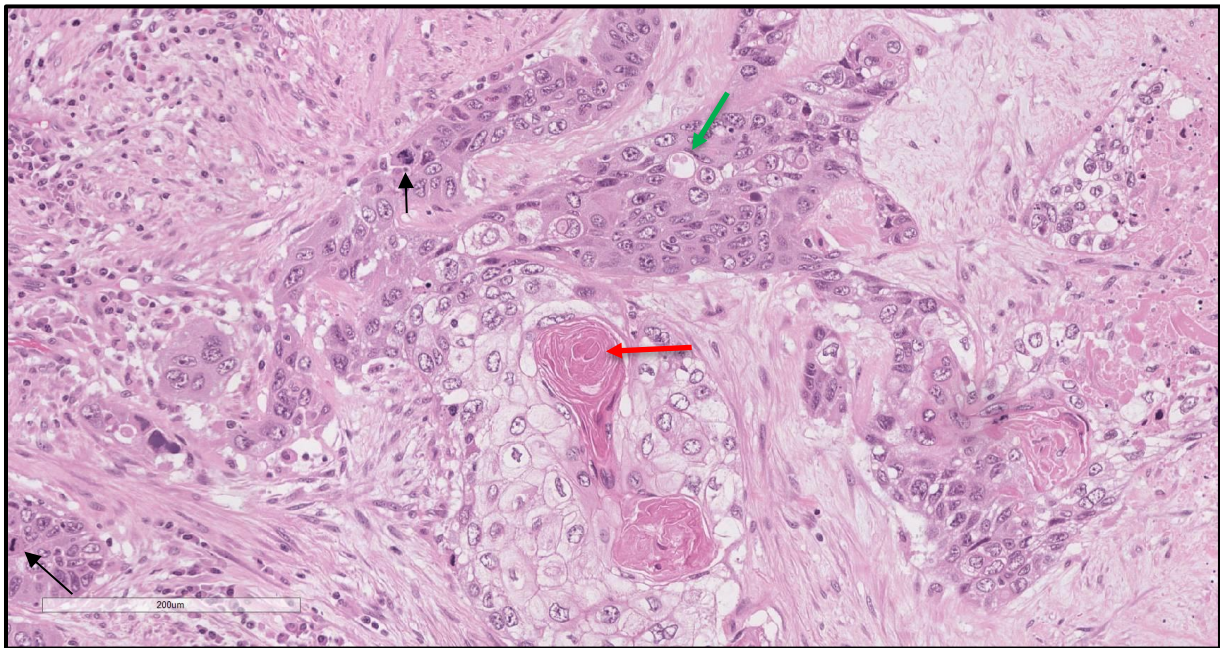


Figure 12 : Aspect histopathologique du carcinome adénoquameux

Microscopie optique, grandissement X200, coloration H&E. La tumeur est constituée de massifs carcinomateux associant quelques lumières glandulaires (flèche verte) et une kératinisation centrale (globes cornées, flèche rouge). Les noyaux sont atypiques, nucléolés. Les mitoses sont classiquement nombreuses (flèche noire). Source : Department of Laboratory medicine and pathobiology, UHN, TGH.

La classification actuelle de l'OMS n'indique pas de pourcentage de formation glandulaire pour classer ces différentes formes.

Le College of American Pathology (CAP) propose des précisions complémentaires à cette classification de l' adénocarcinome canalaire en trois grades : le grade 1, bien différencié, constitué de plus de 95 % de glandes tumorales, le grade 2, moyennement différencié, avec une tumeur constituée de 50 à 95 % de glandes, et le grade 3, peu différencié, avec une tumeur constituée de moins de 50% de glandes (48). Cette classification s'appuie sur deux études (49,50). L'une d'entre elle, constituée notamment de 4 pathologistes réalisant une évaluation indépendante, présentait une force de concordance inter-observateur moyenne, avec un coefficient kappa de 0,44 (intervalle de confiance de 0,29 à 0,60) (49).

I.8. Profils moléculaires

Plus de 90 % des adénocarcinomes pancréatiques présentent une mutation *KRAS*, majoritairement la p.(Gly12Val) ou p.(Gly12Asp). Ces mutations activatrices sont les altérations génétiques les plus précoces, observées également dans les lésions précurseurs de PanIN de bas grade (51).

Dns un modèle murin, une mutation *KRAS* p.(Gly12Val) ou p.(Gly12Asp) est suffisante pour entraîner le développement de lésions pré-néoplasiques, telles que ADM, PanIN, TIPMP ou AFL (33, 51, 52). La faible fréquence de progression spontanée de ces lésions précurseurs en adénocarcinome pancréatique infiltrant suggère que des altérations génétiques additionnelles sont nécessaires au processus de cancérisation (33).

Environ 90 % des tumeurs présentent une délétion, mutation ou altération épigénétique du gène *CDKN2A*. La moitié des tumeurs ont une mutation du gène suppresseur de tumeurs *TP53* et une mutation ou une délétion homozygote du gène *DPC4/Smad4* (42).

De façon plus globale, trois études à large cohorte ont identifié des sous-types spécifiques dans les adénocarcinomes canaux pancréatiques (PDAC). La première étude, de Collisson *et al.* a défini trois sous-types (classique, quasimésenchymal et ressemblant à l'exocrine), issus d'échantillons sélectionnés par microdissection au laser et de culture cellulaire de PDAC. Cette étude a montré une différence de survie totale pour les sous-types classique (meilleur pronostic, caractérisé par une expression élevée de gènes épithéliale) et quasimésenchymal (pronostic plus péjoratif), en analyse multivariée. Le sous-type moléculaire apparaissait comme un facteur pronostic indépendant (10). Par la suite, Moffitt *et al.* ont défini deux sous-groupes concernant le contingent tumoral épithélial (basal et classique) et deux sous-groupes concernant le contingent tumoral stromal (normal et activé). Les sous-groupes basal et activé conféraient un pronostic péjoratif (11). Plus récemment, Bailey *et al.* ont défini quatre sous-types (squameux, progéniteur pancréatique, immunogénique et à différenciation endocrine aberrante), le sous-type squameux présentant le plus mauvais pronostic (12). Malgré des différences dans la nomenclature, il existe un chevauchement entre le sous-type classique de Collisson et de Moffitt et le sous-type progéniteur pancréatique de Bailey, entre le sous-type basal de Moffitt et le sous-type squameux de Bailey et entre le sous-type ressemblant à l'exocrine de Collisson et le sous-type à différenciation endocrine aberrante de Bailey (6). Il a par la suite été démontré que les sous-types à différenciation endocrine aberrante, ressemblant à l'exocrine et immunogénique sont probablement secondaires à une contamination stromale et de cellules non néoplasiques due à une faible cellularité tumorale (14).

Ainsi, l'ensemble de ces profils tumoraux peut être divisé en deux groupes principaux, le groupe basal/squameux et le groupe classique/progéniteur (14). Les distinctions de ces profils moléculaires ont un impact clinique et pronostic clair, mettant en évidence des déterminants moléculaires permettant d'envisager à l'avenir l'usage de thérapies ciblées (34).

Plus ponctuelles, certaines formes familiales de cancer du pancréas sont liées à des altérations géniques identifiées, telles que *BRCA1* ou *BRCA2*.

I.9. Nouvelle classification et synthèse histo-moléculaire

Une nouvelle classification a été proposée en 2020 par Kalimuthu *et al.*, réalisant une synthèse histo-moléculaire (6). L'étude comprenait 86 patients ayant bénéficié d'une chirurgie première dans le cadre d'un adénocarcinome canalaire pancréatique, comprenant des carcinomes adénosquameux. Quatre patterns morphologiques ont été identifiés, classés en deux composants : formation tumorale glandulaire, incluant les patterns conventionnel et tubulo-papillaire, et formation tumorale non glandulaire, incluant les patterns composite et squameux (Figure 13A et B). Cette étude souligne également l'hétérogénéité de l'adénocarcinome

canalaire pancréatique, avec différents patterns présents au sein d'une même tumeur (Figure 13C). Une classification moléculaire selon les sous-types précédemment décrits a également été réalisée grâce à un séquençage de l'ARN. Un seuil morphologique de 40 % de formation tumorale non glandulaire a été établi, avec un groupe A constitué de moins de 40 % de formation tumorale non glandulaire et un groupe B constitué de 40 % ou plus de formation tumorale non glandulaire. Cette classification permet une corrélation avec les signatures géniques et les sous-types moléculaires connus, le groupe A histopathologique, de bon pronostic (survie moyenne sans récurrence de 2,1 ans), étant superposable au groupe classique/progéniteur en profil moléculaire et le groupe B histopathologique, de pronostic plus péjoratif (survie moyenne sans récurrence de 0,9 ans), étant superposable au groupe basal/squameux en profil moléculaire. Ainsi, une analyse morphologique seule permet une corrélation et une prédiction du sous-type moléculaire tumoral.

La concordance inter observateur, réalisée entre trois pathologistes provenant d'un même centre, était bonne, avec un score kappa de Fleiss de 0,87. Il existait un désaccord pour huit cas, proches du seuil morphologique de 40 % de formation non glandulaire.

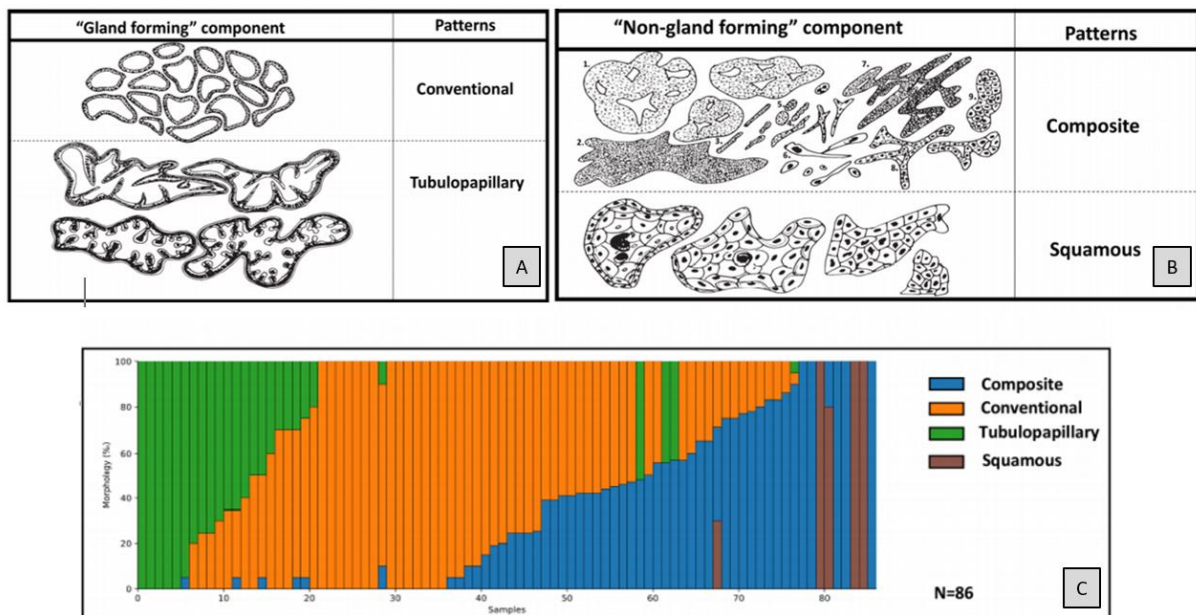


Figure 13 : Schéma illustrant les différents patterns et l'hétérogénéité intra-tumorale

Représentation schématique des quatre patterns morphologiques identifiés au sein de l'adénocarcinome pancréatique, pouvant être divisés en deux composants : « formation glandulaire », dans la figure 13A, associant les patterns conventionnel et tubulopapillaire et « formation non glandulaire » dans la figure 13B, associant les patterns composite et squameux. Le pattern composite regroupe un spectre d'aspects morphologiques traditionnellement associé à une mauvaise différenciation, incluant : (1) cribriforme, (2) plages, (3) file unique, (4) en cordons, (5) en amas, (6) cellules individuelles, (7) en ruban, (8) glandes anguleuses et (9) en nids.

La figure 13C illustre le pourcentage des différents patterns retrouvé chez les patients, soulignant l'hétérogénéité tumorale. Source : Kalimuthu *et al.*, 2020 (avec autorisation) (6)

I.10. Traitements

I.10.1. Chirurgie

La résection chirurgicale peut être proposée à uniquement 15 à 20 % des patients, après une évaluation pré-thérapeutique rigoureuse (possibilité d'exérèse complète, comorbidités, statut métastatique, risque de mortalité post-opératoire, état nutritionnel et ictère). L'objectif est de réaliser une exérèse en limites saines pour espérer un effet curatif (42). Une résection complète (R0) est définie par une clairance (distance cellules tumorales - marge) supérieure à 1 mm, selon les recommandations du Royal College of Pathology et du College of American Pathologists (53,54). Elle doit idéalement être réalisée dans un centre expert à haut volume (55). Pour les cancers de la tête du pancréas, la duodéno-pancréatectomie céphalique est l'intervention de référence, avec curage ganglionnaire emportant au minimum 15 ganglions (56). Pour les cancers du corps ou de la queue du pancréas, une spléno-pancréatectomie gauche est réalisée avec curage ganglionnaire emportant également au minimum 15 ganglions, voir 20 selon une étude (57). Les indications de la pancréatectomie totale sont très rares, les deux principales étant une tumeur intra-canalair papillaire et mucineuse (TIPMP) diffuse dégénérée et une nouvelle tumeur (ou plus rarement une récurrence loco-régionale unique) localisée au pancréas restant.

Un examen pathologique extemporané de la tranche de section pancréatique est systématique pour écarter un envahissement et éventuellement élargir le geste. Cela consiste en une analyse en per-opératoire par les pathologistes qui, à l'aide d'un examen rapide réalisé sur tissu congelé, transmettent aux chirurgiens au bloc opératoire si leur tranche de section est indemne de tumeur ou s'ils doivent poursuivre leur geste opératoire pour obtenir une tranche saine.

I.10.2. Thérapies systémiques

Un traitement adjuvant est indiqué chez tous les patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique en mesure de pouvoir le débiter dans les 3 mois suivant la chirurgie, selon les recommandations de la société nationale française de gastro-entérologie. Il s'agit d'une chimiothérapie par FOLFIRINOX modifié (5-Fluorouracile, acide folinique, irinotécan et oxaliplatine) pendant 6 mois (58). Elle apporte un bénéfice de survie quels que soient les statuts T (tumeur primitive), N (ganglions lymphatiques régionaux) et R (exérèse) (59).

Concernant les tumeurs borderlines, non résécables initialement, un traitement d'induction peut être proposé. Les taux de résection R0, de réponses tumorales majeures et de survie prolongée dans le sous-groupes des patients opérés après traitement d'induction sont prometteurs (60,61). Cette stratégie repose le plus souvent sur une chimiothérapie à base de FOLFIRINOX ou gemcitabine plus *nab*-paclitaxel, dans les essais en cours.

Dans le cas de tumeurs localement avancées, la gemcitabine reste la chimiothérapie de référence.

I.10.3. Radiothérapie

La place de la radiothérapie n'est pas consensuelle. Elle peut être proposée comme traitement de clôture, après une chimiothérapie d'induction et avec administration concomitante de capécitabine, à visée radio-sensibilisante. Il s'agit d'une option à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire chez certains patients (62).

I.10.4. Thérapies ciblées

De nombreux essais cliniques sont en cours afin d'étudier l'effet d'une thérapie ciblée. Plus de vingt essais cliniques ciblant des inhibiteurs de la voie RAF/MEK/ERK et plus de 40 ciblant des inhibiteurs de la voie PI3K/AKT sont en cours (34). Il n'existe pour le moment pas d'indication à une thérapie ciblée en clinique.

Concernant les adénocarcinomes pancréatiques liés à des mutations *BRCA 1* ou *BRCA2* il a été mis en évidence une augmentation de la survie sans progression sous Olaparib (inhibiteur de PARP, ou Poly (adenosine diphosphate-ribose) polymérase, PARP étant indispensable à la réparation simple brin de l'ADN ou acide désoxyribonucléique) (63). Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* codant pour des protéines permettant la réparation de lésions doubles brins, adjoindre aux cellules tumorales déficientes pour *BRCA* un inhibiteur de la réparation simple brin entraîne trop d'aberration non réparées des brins d'ADN, induisant leur mort. Ce résultat a été souligné par la société nationale française de gastro entérologie.

I.11. Intelligence artificielle

Les avancées récentes en intelligence artificielle et plus particulièrement en apprentissage profond ont permis aux réseaux neuronaux convolutifs de réaliser des classifications d'image hautement sophistiquées. Ces classifications égalent celles de spécialistes, dans des domaines tels que la dermatologie, la radiologie ou l'anatomie pathologique, associant parfois une valeur pronostique au diagnostic (64–66).

I.11.1. Réseaux neuronaux convolutifs, ou CNN

Un réseau de neurones convolutifs (ou CNN, Convolutional Neural Network) est constitué de plusieurs couches de neurones artificiels. Le motif de connexion entre les neurones est inspiré du fonctionnement du cortex visuel animal. Il est constitué de multiples couches de perceptrons. Le perceptron est le plus simple réseau de neurones, monocouche, intégrant plusieurs entrées, chacune associée à un poids ou pondération (Figure 14) (67).

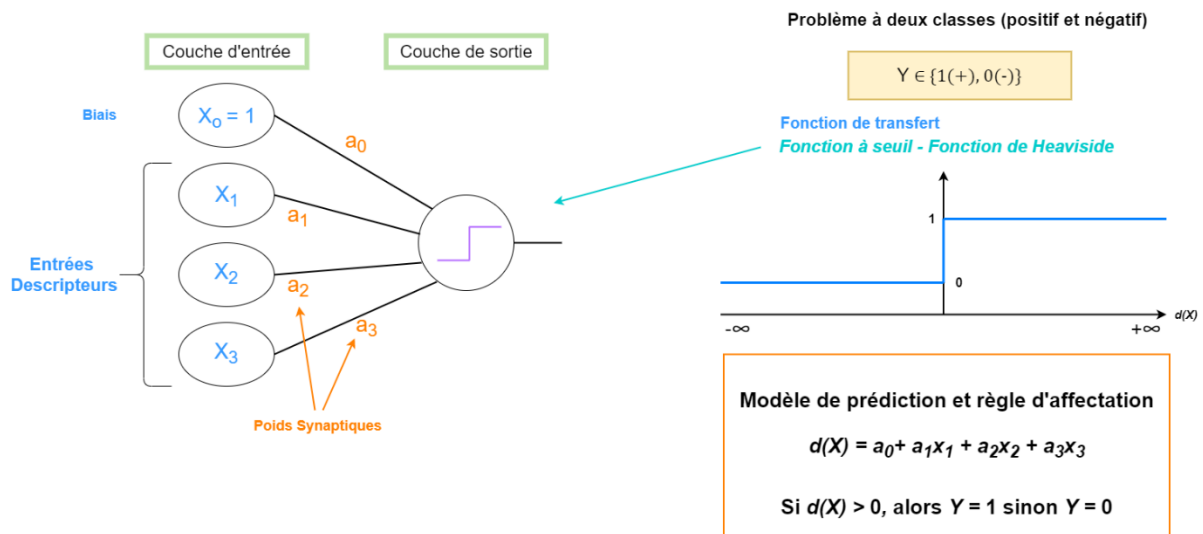


Figure 14 : Schéma illustrant le fonctionnement d'un perceptron.

Le neurone de la couche de sortie additionne l'ensemble des informations délivrées par la couche d'entrée et, dans le cas d'un problème à deux classes, envoie un signal binaire, 0 ou 1. Schéma inspiré de http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/slides/reseaux_neurones_perceptron.pdf.

Au sein d'un réseau neuronal convolutif, plusieurs couches neuronales, de quatre types différents permettent l'analyse d'images (68,69).

La première est la couche de convolution. Chaque image est analysée selon plusieurs caractéristiques, ou deep learning features (DLF). Chaque DLF, selon son activation plus ou moins importante sur l'image étudiée, va traduire cette dernière en carte de signaux d'activation (Figure 15). Ces caractéristiques d'image sont assimilables à des filtres. Contrairement aux méthodes traditionnelles, ces caractéristiques d'image ne sont pas pré-définies mais apprises par le réseau durant la phase d'entraînement. Ils sont initialisés puis mis à jour par rétropropagation du gradient. La rétropropagation du gradient permet l'apprentissage, en modifiant le poids de l'ensemble des couches, de la dernière à la première, si une prédiction est erronée. Une carte d'activation, ou feature map, permet de visualiser la partie de l'image où cette caractéristique d'image est présente. La couche de convolution est toujours la première couche d'un réseau. Les couches de convolution, en allant vers la profondeur du réseau, analysent des constructions de plus en plus complexes (Figure 16A).

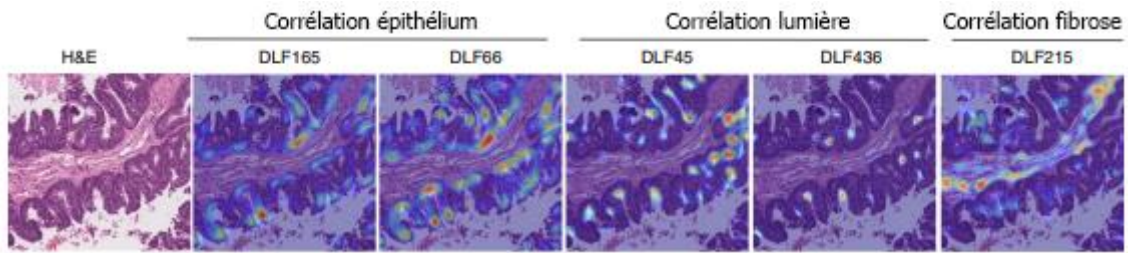


Figure 15 : Carte d'activation des caractéristiques d'image.

La lame H&E intéresse une métastase cérébrale d'un carcinome. Les caractéristiques d'image, ou DLF 165 et 66 corrélient avec l'épithélium. Les DLF 45 et 436 corrélient avec la lumière épithéliale et le DLF 215 corréle avec la fibrose. Ces caractéristiques sont également utilisées par le pathologiste.

Inspiré de Faust *et al.* 2019 (70)

La seconde est la couche de pooling, permettant de diminuer la taille de l'information de la couche de convolution tout en préservant leurs caractéristiques importantes. Une surface définie est convertie en une donnée unique, la couche de pooling ne conservant que sa valeur d'activation la plus élevée. Cette couche de pooling offre deux avantages. Tout d'abord, elle permet de réduire le nombre de paramètres et de calcul dans le réseau, permettant une analyse plus rapide. Elle limite également le surapprentissage en évitant une trop grande rigidité quant à la localisation exacte des caractéristiques d'images (features). Le surapprentissage est un modèle performant sur les données avec lesquelles il s'est entraîné, mais incapable d'extrapoler ses connaissances à de nouvelles images.

La couche de correction ReLu, ou Rectified Linear Units est une fonction réelle non linéaire dont le rôle est de remplacer toutes les valeurs négatives reçues en entrée par des zéros. Les valeurs positives ne sont pas modifiées.

Enfin, la couche dense, ou fully-connected, constitue toujours la dernière couche d'un réseau de neurones, convolutif ou autres (Figure 16B). Elle permet de classifier l'image en entrée du réseau. Elle renvoie un vecteur de taille N, N correspondant au nombre de classes. Chaque élément du vecteur indique la probabilité pour l'image analysée d'appartenir à une classe. Ainsi, si la problématique est de distinguer les ours des loups, le vecteur final sera de taille N=2. Le premier élément est la probabilité d'appartenir à la classe ours, et le deuxième d'appartenir à la classe loup. Ainsi, la valeur [0,9 0,1] signifie que l'image a 90 % de chances de représenter un ours. Chaque valeur du tableau en entrée « vote » en faveur d'une classe. Les votes n'ont pas tous la même importance, la couche fully connected leur accordant des poids dépendant de l'élément du tableau et de la classe. Pour calculer les probabilités, la couche fully connected multiplie donc chaque élément en entrée par un poids, additionne l'ensemble, puis applique une fonction d'activation (fonction logistique si N=2, fonction Softmax si N>2).

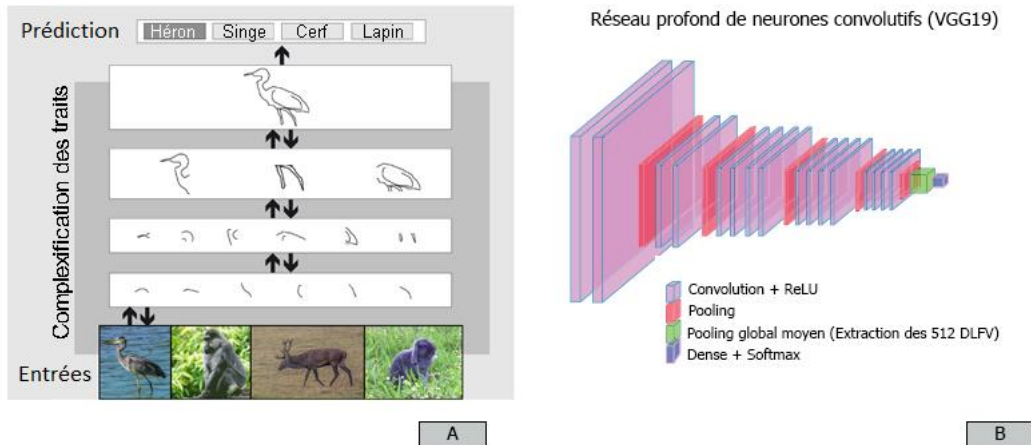


Figure 16 : Schéma d'un réseau profond de neurones convolutifs.

Figure 16A : Complexification des constructions analysées au fil de la progression dans le réseau.

Figure 16B : Alternance de couches de convolution, ReLU, de pooling et dense dans le réseau profond de neurones convolutifs. La première couche est une couche de convolution et la dernière une couche dense. Inspiré de Schulz *et al.* 2012 (Figure 16A) (71) et de Faust *et al.* 2019 (Figure 16B) (70)

Le terme fully connected vient du fait que chaque valeur en entrée est connectée avec toutes les valeurs en sortie (Figure 17). La valeur des poids de chaque élément provient de la phase d'entraînement, par rétropropagation du gradient. Ces couches sont volumineuses, car elles intègrent beaucoup de paramètres. Elles nécessitent un apprentissage important avant d'être correctement entraînées.

Chacune de ces couches peut être empilée les unes au-dessus des autres, quelle que soit leur nature, avec toutefois la nécessité que la première couche soit une couche de convolution et la dernière dense (Figure 16B).

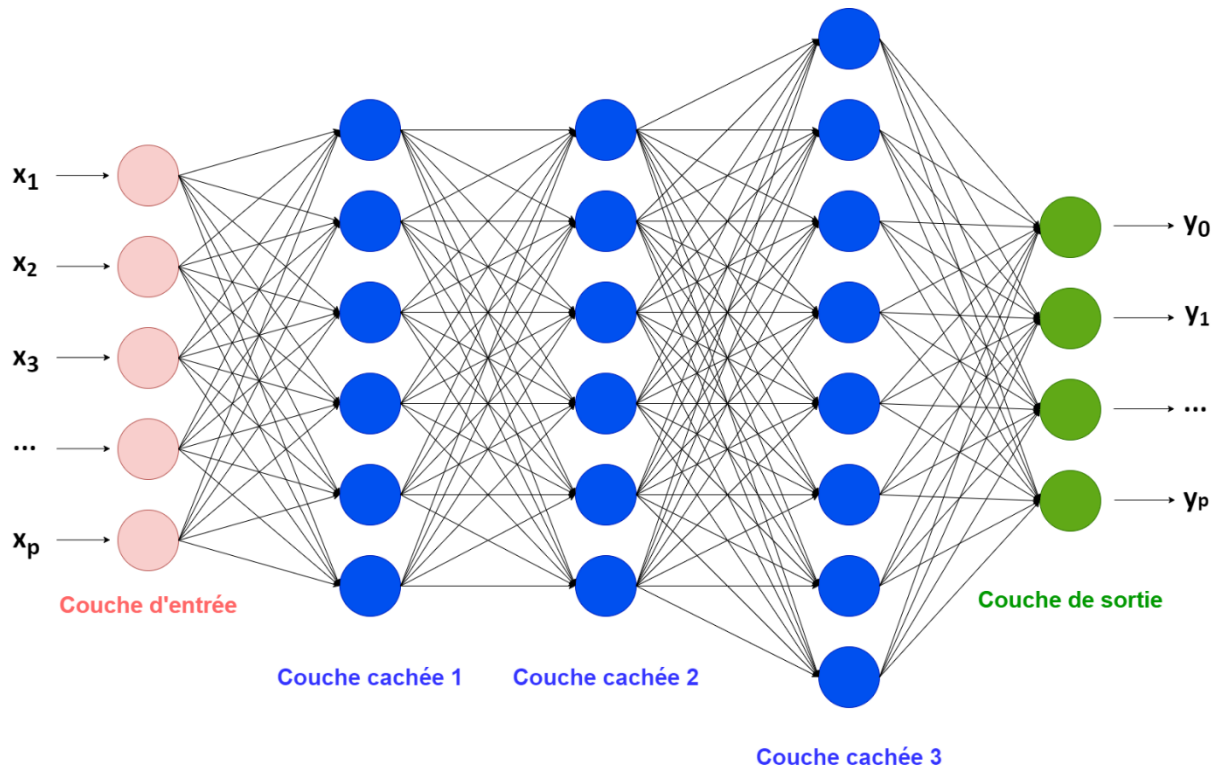


Figure 17 : Schéma d'un réseau de neurones convolutifs.

Chaque neurone d'une couche est connecté avec l'ensemble des neurones de la couche précédente et de la couche suivante. Seules les couches d'entrée et de sortie sont accessibles. Les autres couches, dont le nombre varie, constituent les couches cachées.

I.11.2. Apprentissage profond

Le réseau de neurones convolutifs est un des algorithmes d'apprentissage profond. Il repose sur une rétropropagation du gradient. A chaque image, le réseau de neurones convolutifs va faire une prédiction diagnostique. Si cette prédiction se révèle fautive, après l'avoir informé du résultat correct, il va de lui-même modifier ses paramètres, depuis la dernière couche dense vers les couches antérieures. Cette modification va intéresser ainsi l'ensemble des couches, en modifiant le poids, ou pondération, de chaque information.

I.11.3. Apprentissage supervisé

Lorsque le réseau de neurones convolutifs est préparé par apprentissage supervisé, il existe une phase d'apprentissage durant laquelle il se voit présenter une base de données, chaque information, chaque image, étant annotée, avec le résultat attendu. Plus le réseau est entraîné, plus il donnera des résultats probants, avec pour objectif d'être capable de généraliser son apprentissage à de nouveaux cas.

Ce mode d'apprentissage présente comme avantages d'être plus précis et performant que les programmes historiques d'apprentissage pour compartimenter des diagnostics spécifiques. Dû à la nécessité d'un entraînement préalablement annoté, cet apprentissage nécessite un

important travail préliminaire par une personne ayant des compétences suffisantes dans le domaine d'apprentissage souhaité.

Ainsi, si un réseau de neurones convolutifs a été entraîné à reconnaître les hommes des femmes, s'il lui est demandé de classer un groupe de personnes, il les divisera en hommes et femmes.

I.11.4. Apprentissage non supervisé

Dans le cas de l'apprentissage non supervisé, l'apprentissage se fait de façon totalement autonome. Des données sont alors communiquées au réseau de neurones convolutifs sans lui indiquer la classification. Ce type d'apprentissage est utilisé notamment pour la clusterisation, procédé destiné à regrouper un ensemble d'éléments hétérogènes en sous-groupes homogènes ou liés par des caractéristiques communes.

Ainsi, si un groupe de personnes est présenté à un réseau de neurones convolutifs, dans le cas de l'apprentissage non supervisé, ce réseau pourra les classer par sexe, mais également par taille, par couleur de cheveux ou par tout caractère qu'il jugera pertinent, sans connaissance de la distinction homme-femme souhaitée.

I.11.5. Etudes antérieures

I.11.5.1. Généralités

Ces nouveaux algorithmes d'intelligence artificielle ont permis un bond considérable dans l'analyse d'image.

Lors de l'annuel ImageNet Challenge, des programmations réalisées par des scientifiques sont en compétition afin de déterminer l'algorithme de classification d'image le plus performant. Les images intéressent 1000 classes différentes d'objets courants, tels que des chats, des chiens, des avions. Lors de la première compétition le taux d'erreur était de 27 %, bien plus élevé que celui de l'humain, d'environ 3 %. Lors de l'introduction du premier réseau de neurones convolutifs en 2012, ce taux d'erreur a été réduit à 16 %. Depuis, des modifications séquentielles ont permis d'affiner ce taux d'erreur, jusqu'à égaliser puis surpasser celui de l'humain (72–74).

I.11.5.2. Usage médical

I.11.5.2.1. Clinique et radiologie

En s'intéressant plus spécifiquement à l'utilisation de ces réseaux neuronaux dans le domaine de la médecine, plusieurs études ont évalué leur apport diagnostique. Ainsi, un réseau de neurones convolutifs entraîné par apprentissage supervisé à identifier des lésions cutanées a été capable de les classer correctement, avec un niveau de compétence comparable à celui de dermatologues. Les diagnostics étaient divisés en quatre classes principales : carcinomes kératinocytaires versus lésions bénignes et mélanome versus naevus (64).

En radiologie, une programmation d'apprentissage profond a été capable de discriminer des lésions mammaires en tomodensitométrie en bénignes ou malignes, atteignant le niveau d'expertise d'un radiologiste spécialisé en sénologie (65).

I.11.5.2. Anatomie pathologique

I.11.5.2.2.1. Apport diagnostique

Enfin, en anatomie pathologique, l'apprentissage profond a montré son apport dans la détection de micro et macro-métastases de cancer du sein dans les ganglions sentinelles et dans la détection de cancer de prostate sur biopsie (75). L'ensemble des prélèvements contenant des cellules cancéreuses a été identifié et sur 30 à 40 % des lames a été exclue la présence de cancer sans recours à l'immunohistochimie ou l'intervention humaine. Ces résultats permettent d'envisager une sélection des lames pertinentes en amont de la lecture par le pathologiste. Une autre étude a couplé un réseau de neurones convolutifs avec une analyse microscopique stimulée de Raman (76). Cette technique de Raman est une méthode d'imagerie optique permettant, à partir de tissu humain non technique, d'obtenir rapidement une image microscopique virtuelle comparable à celle obtenue classiquement par la coloration hématoxyline-éosine, en utilisant les propriétés de vibration intrinsèque des lipides, protéines et acides nucléiques (77). Il s'agissait d'étudier l'apport de ce couplage dans le diagnostic de tumeurs cérébrales en analyse extemporanée. Le résultat était disponible en moins de 150 secondes, comparé à 20 à 30 minutes pour la méthode conventionnelle avec lecture par le neuropathologiste. La précision diagnostique de 94,6 % n'était pas inférieure à celle d'un neuropathologiste, de 93,9 %. Les diagnostics erronés étaient différents entre ces deux évaluations (76).

I.11.5.2.2.2. Apport pronostique et thérapeutique

Un autre apport de l'apprentissage profond en anatomie pathologique concerne la prédiction pronostique. Ainsi, un réseau de neurones convolutifs a été capable d'ajouter une valeur pronostique avec un rapport de risque (hazard ratio) de 3,04 à partir de lames colorées à l'hématoxyline-éosine, dans les cancers colorectaux. Il apporte une valeur pronostique égale ou supérieure à ceux établis actuellement, moléculaires ou histologiques (66).

Enfin, ces réseaux sont également capables non seulement de classer les cancers broncho pulmonaires non à petites cellules, mais également de prédire six des dix mutations les plus fréquemment associées, dont *EGFR*, avec une précision de 0,733 à 0,856 (78).

Ces exemples d'apprentissage supervisé soulignent l'apport des réseaux de neurones convolutifs en anatomie pathologique, pour le diagnostic, le pronostic et le statut moléculaire des tumeurs.

I.11.5.3. Apprentissage non supervisé

Les réseaux d'apprentissage supervisé ont l'avantage de présenter de très bons résultats pour une tâche spécifique. Cependant, ils demandent un temps considérable d'entraînement par l'humain. Leur entraînement leur permet de diagnostiquer des lésions pour lesquelles ils ont été préalablement entraînés. Ils ne sont pas capables de diagnostiquer des pathologies non renseignées lors de l'apprentissage. Ainsi, ce mode d'apprentissage n'est pas pertinent pour

les pathologies rares. Les réseaux d'apprentissage non supervisés ont été peu évalués en anatomie pathologique. Ils présentent l'avantage d'être plus souples que ceux issus de l'apprentissage supervisé, et ne demandent pas de temps d'entraînement. Ils proposeront automatiquement une classification par arborescence. Une des rares études évaluant leur capacité a intéressé le domaine de la neuropathologie. Ce réseau a été capable, sans entraînement au préalable, de classer en groupes cohérents les différentes tumeurs cérébrales, primitives ou secondaires (74).

De nombreux caractères communs sont observés au sein des tumeurs, tels que l'activité mitotique, le pléomorphisme, la nécrose tumorale. Ainsi, un réseau spécialisé dans un domaine pourrait extrapoler ses connaissances vers d'autres organes. Un réseau de neurones convolutifs spécialisé en neuropathologie a été évalué de façon non supervisée pour la classification de tumeurs rénales. Celui-ci, sans aucune connaissance de néphropathologie tumorale, a été capable d'individualiser les secteurs tumoraux sur les lames, et de classer les tumeurs rénales, concordant avec les différents types histologiques définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). De plus, il a également classé les tumeurs avec un mauvais pronostic selon des critères également utilisés par le pathologiste, le grade nucléaire proche du grade ISUP et des secteurs sarcomatoïdes (79).

L'apprentissage non supervisé permettrait une souplesse plus importante que l'apprentissage supervisé, avec des résultats intéressants, notamment hors d'un champ spécifique établi. Il représenterait également un gain de temps important, en s'affranchissant de cette phase d'annotation. De plus, il pourrait mettre en exergue des informations actuellement peu utilisées par le pathologiste, et qui pourraient à l'avenir devenir pertinentes pour la prise en charge du patient, avec par exemple la prédiction à une réponse de thérapie ciblée. Ces informations pourraient ne pas être perceptibles ou ne pas apparaître pertinentes de prime abord par le pathologiste.

II. Objectifs

L'objectif général est d'évaluer l'apport des réseaux de neurones convolutifs dans la classification des adénocarcinomes canaux pancréatiques et notamment dans le stade de différenciation. Deux réseaux ont été étudiés, un réseau naïf de tout apprentissage pancréatique, spécialisé en neuropathologie (CNN_{NP}) et un réseau spécialisé en pathologie pancréatique (CNN_{PAN}).

Pour cela, plusieurs objectifs ont été établis :

Tout d'abord, évaluer par cartographie la capacité d'un CNN spécialisé en neuropathologie (CNN_{NP}) à reconnaître les secteurs tumoraux des autres composants, tels que le tissu pancréatique non tumoral, le tissu adipeux et le duodénum, sans entraînement spécifique au préalable. Cette étude sera réalisée sur lame entière colorée à l'Hématoxyline-éosine.

Ensuite, tester la capacité de ce même réseau à classer les tumeurs entre elles d'une manière qui, idéalement, corrèlerait avec une classification humaine. Cette classification sera réalisée en apprentissage non supervisée. Ces résultats seront visibles sous forme de carte de fréquentation.

Enfin, créer un CNN spécialisé en pathologie pancréatique (CNN_{PAN}) et, après apprentissage supervisé, évaluer sa capacité à classer les tumeurs selon les classifications humaines, d'une part selon la classification de l'OMS et d'autre part selon la classification publiée par Kalimuthu *et al.*, divisée en groupe A ou groupe B.

III. Matériels et méthodes

III.1. Données cliniques

Au sein de l'University Health Network (UHN), Toronto General Hospital (TGH), 58 patients ayant bénéficié d'une chirurgie première pour adénocarcinome pancréatique ont été sélectionnés. Il s'agissait de patients présents dans l'étude de Kalimuthu *et al.* (6). Le protocole de soin consistait en une chirurgie première, suivie d'une thérapie adjuvante. Les patients ayant bénéficié d'une thérapie néoadjuvante pour les tumeurs initialement non résécables ont été exclus de l'étude. Lors de l'analyse anatomopathologique, chaque pièce d'exérèse a été analysée, notamment grâce à des lames colorées à l'Hématoxyline-éosine. Il existait en moyenne six lames scannées par patient, avec un minimum de 1 lame et un maximum de 18 lames. Au total, 352 lames ont été numérisées.

De celles-ci, 218 987 images histopathologiques ont été extraites, avec une dimension de 1024 x 1024 pixels, correspondant à 516 μm^2 . Le grandissement était au x200. Parmi elles, 94 727 images tumorales ont été sélectionnées.

III.2. Données histopathologiques

Concernant la classification de l'OMS, lors du diagnostic initial 8 patients présentaient des PDAC bien différenciés, 35 moyennement, 10 peu, et 5 carcinomes adénosquameux (Tableau 1). Durant l'étude réalisée par Kalimuthu *et al.* (6), une évaluation du pourcentage de formation glandulaire et de formation non glandulaire a été réalisée plus finement pour chaque patient. Chaque lame était divisée en quadrants, et une moyenne a ainsi été réalisée, en utilisant l'ensemble des lames tumorales d'un patient. Ainsi, cette étude a mis en évidence une disparité de diagnostic, le degré de différenciation ne corrélant pas systématiquement avec le pourcentage de formation glandulaire. Plusieurs adénocarcinomes moyennement différenciés étaient ainsi constitués de 100 % de formation tumorale glandulaire, correspondant normalement à un grade bien différencié selon les critères du CAP. Certains diagnostics ont donc été modifiés dans le cadre de cette étude, afin d'homogénéiser l'évaluation par le pathologiste. La valeur du pourcentage de formation glandulaire réalisée par trois pathologistes durant l'étude de Kalimuthu *et al.* (6) a été utilisée pour modifier le diagnostic initial si celui-ci ne corrélait pas. Ainsi, les adénocarcinomes canaux initialement classés en moyennement différenciés, alors qu'ils étaient composés de 100% de glandes, ont été reclassés en adénocarcinomes canaux bien différenciés.

Les PDAC bien différenciés étaient composés de plus de 95 % de glandes, les moyennement différenciés étaient constitués de 16 à 95 % de glandes, et les peu différenciés de 15 % ou moins de glandes, conformément à l'évaluation moyenne des pathologistes pancréatiques à l'UHN, TGH. Ainsi, avec cette classification, il existait 20 PDAC bien différenciés, 26 modérés, 7 peu et 5 carcinomes adénosquameux. Ces pourcentages permettent d'établir des critères plus extrêmes pour les formes bien et peu différenciées.

Les patients ont également été classés selon la classification, proposée par Kalimuthu *et al.* (6). Cette classification binaire propose un groupe A constitué de moins de 40% de formation tumorale non glandulaire et un groupe B constitué de 40% ou plus de formation tumorale non glandulaire. Vingt-neuf patients appartenaient au groupe A et vingt-neuf au groupe B.

Diagnostic initial	Diagnostic révisé	Classification groupe A/ groupe B
8 PDAC bien différenciés	20 PDAC bien différenciés	29 groupes A
35 PDAC modérément différenciés	26 PDAC modérément différenciés	
10 PDAC peu différenciés	7 PDAC peu différenciés	29 groupes B
5 carcinomes adénosquameux	5 carcinomes adénosquameux	

Tableau 1 : Caractéristiques diagnostiques des patients

Le diagnostic initial est présenté dans la colonne de gauche. Le diagnostic révisé, après évaluation du pourcentage de glandes tumorales, selon les pratiques communément admises au sein de l'UHN est au centre. Classification en groupe A / Groupe B selon l'étude de Kalimuthu *et al.* 2020 à droite (6).

III.3. Réseaux de neurones convolutifs

III.3.1. Réseau de neurones convolutifs spécialisés en neuropathologie, CNN_{NP}

Une version optimisée pour la pathologie du réseau de neurones convolutifs pré entraîné VGG19 (Visual Geometry Group) a été utilisé pour créer le CNN spécialisé en neuropathologie (CNN_{NP}) (72). Ce réseau de 19 couches neuronales est constitué de blocs de niveaux convolutifs répétitifs, initialement entraîné avec plus de 1,2 millions d'images provenant de la base de données de l'ImageNet. Lors d'une étude antérieure, l'apprentissage par transfert a été utilisé afin d'affiner et de spécialiser ce réseau vers l'histologie et l'anatomie pathologique grâce à 838 644 images annotées par des pathologistes, issues de 1 656 lames, intéressant 1 027 tumeurs issues de patients, qui incluaient 74 différents types de tissus, lésionnels et non lésionnels (70,80). Ces informations n'incluaient pas d'image d'adénocarcinome pancréatique, ni de parenchyme pancréatique normal ou anormal.

III.3.2. Réseau de neurones convolutifs spécialisés en pathologie pancréatique, CNN_{PAN}

Le CNN_{PAN}, développé spécifiquement pour cette étude, est issu du CNN_{NP}, modifié, ayant bénéficié d'un apprentissage spécifique pour la pathologie pancréatique. Un total de 47 786 images a été utilisé pour l'entraînement ou l'évaluation. Parmi ces images, étaient présents des patterns de formation glandulaire et de formation non glandulaire, des tissus lymphatiques, adipeux, pancréatique non tumoral, du stroma, de la nécrose et du blanc. Celui-ci a été entraîné progressivement durant l'étude de l'apprentissage supervisé, notamment pour le tissu pancréatique non tumoral et le stroma, afin de faire face aux difficultés progressivement rencontrées lors des phases d'évaluation.

III.4. Vecteurs de caractéristiques de l'apprentissage profond, génération et groupement

Le CNN génère une signature histologique de l'apprentissage profond (ou Deep Learning Feature Vector DLFV) pour chaque cas de cette étude. Les valeurs moyennes produites dans la couche finale de pooling ont permis de générer cette signature pour chaque lame (70).

Pour chaque image numérisée, la matrice des caractéristiques, obtenue juste avant la couche finale de pooling, génère un vecteur (DLFV), ou signature, intégrant les 512 DLF. Ces 512 DLF sont autant de filtres, permettant de caractériser les images. Une étude antérieure a démontré que ces DLF corrélaient à des caractéristiques histologiques reconnues par l'humain, tels que des patterns de fibrose, de mucine, d'épithélium, et le ratio nucléocytoplasmique, ces caractéristiques étant présentes au sein de différents types de cancers, de différentes natures (par exemple, tumeurs primaires et secondaires cérébrales) (80). Ces DLFV représentent ainsi des signatures digitales, quantitatives et histopathologiques générées par l'apprentissage profond, et permettant de caractériser objectivement des patterns histologiques corrélant avec ceux de l'analyse humaine. Pour diminuer l'hétérogénéité des différentes régions, 20 images ont été aléatoirement sélectionnées afin de générer et moyenner 20 DLFV séparés et produire une signature plus représentative pour chaque cas. Afin d'appréhender la structure globale de données et les patterns récurrents au sein de la cohorte, un regroupement ou clustering hiérarchique à la fois complet et par la méthode de Ward a été réalisé. Les générations répétées et le regroupement des DLFV de l'ensemble des expérimentations ont, de façon rassurante, conduit à des résultats, tendances et conclusions similaires. L'ensemble des étapes, incluant la sélection aléatoire des lames et la génération des DLFV, a été généré utilisant le langage Python et alimenté par un processeur graphique (ou GPU) NVIDIA Titan Xp. Le code Python utilisé pour générer les DLFV, identique à une étude antérieure, est disponible sur BitBucket (79,81).

III.5. Apprentissage non supervisé sur lame entière

Afin d'évaluer la capacité du CNN_{NP} à extrapoler des informations pertinentes en pathologie pancréatique, la première étape était de s'assurer qu'il était capable de différencier plusieurs catégories sur lame numérisée, notamment le secteur tumoral, mais également les autres tissus, tels que le pancréas non tumoral, le tissu adipeux et le duodénum. Dix lames ont été aléatoirement sélectionnées, avec des taux variables de formation glandulaire, dont un carcinome adénoquameux.

Chaque lame a été divisée en groupes de plus en plus dissemblant selon le CNN_{NP} . Dans le cadre de cette étude, le nombre maximal de groupes était de 9. Chaque division a été comparée à l'œil d'un pathologiste (EL) afin de le corréler à un aspect histopathologique. Après 9 patterns, la pertinence diagnostique des groupes supplémentaires apparaissait moins pertinente par l'œil humain.

III.6. Apprentissage non supervisé sur carte de fréquentation

Les cartes de fréquentation générées par le CNN_{NP} permettent d'évaluer la classification proposée par ce CNN pour les tumeurs pancréatiques. Celui-ci a analysé l'ensemble des 94 727 images tumorales extraites, sans connaissance du diagnostic porté par le pathologiste. Il lui a été demandé de grouper ces images tumorales grâce aux 512 DLFV, aboutissant à la création d'une classification par arborescence. La classification par arborescence regroupe les patients avec le plus de similarités. Elle est basée sur la carte de fréquentation, utilisant les informations des 512 DLF de chaque patient. Cette carte de fréquentation permet d'observer les degrés d'activation des différents DLF. Lorsqu'un DLF apparaît déterminant

pour la classification, il est possible de le comparer à la lame HE, afin de le corrélérer à un aspect histopathologique (Figure 15).

La classification par arborescence a été comparée aux classifications humaines, celle de l'OMS et la classification binaire en groupe A / groupe B.

III.7. Apprentissage supervisé

Afin de se rapprocher le plus possible de la classification humaine, les CNN ont également été évalués après apprentissage supervisé. Celui-ci est généralement plus précis pour les tâches prédéfinies.

La première étape a consisté à entraîner le CNN_{NP} et le CNN_{PAN} sur la classification en deux catégories, groupe A et groupe B. Pour cette première expérience, cette classification binaire a été favorisée afin de simplifier l'analyse par le CNN. Chaque réseau recevait l'ensemble des images tumorales de 50 patients, ainsi que le diagnostic du pathologiste, soit groupe A ou groupe B. Ces images permettaient d'entraîner les CNN avant évaluation. Les huit patients restants étaient ainsi utilisés pour évaluation de l'apprentissage des CNN. Dû au nombre limité de patients, cette étape peut être réalisée avec différents cycles, chacun avec un pool de 50 patients différents pour l'apprentissage, et huit autres patients pour l'évaluation.

La deuxième approche, celle ayant finalement été favorisée, a consisté à sélectionner des tumeurs constituées de 100 % de formation glandulaire ou de 100 % de formation non glandulaire pour l'apprentissage. Ainsi le CNN_{PAN} pouvait par la suite attribuer à chaque lame tumorale un rapport de formation glandulaire et non glandulaire sur masse tumorale totale. Cette approche offre l'avantage de donner une valeur numérique pour le résultat et de s'adapter aux différentes classifications utilisées par les pathologistes. A la suite des contraintes sanitaires exceptionnelles, seulement dix lames ont été analysées durant cette approche de l'apprentissage supervisé.

III.8. Statistiques

L'ensemble des données numériques a été analysé via Excel. La classification en apprentissage non supervisé par le CNN_{NP} a été représentée par un dendrogramme, avec comparaison *de visu* des diagnostics réalisés par le pathologiste. À la suite de la crise sanitaire, l'analyse de l'apprentissage supervisé n'a pas été menée à son terme, 10 lames sur les 364 disponibles ont été analysées. Il n'a pas pu être réalisé d'analyse statistique sur une telle cohorte.

IV. Résultats

IV.1. Apprentissage non supervisé sur lame entière

Le CNN_{NP} a été capable de différencier les secteurs tumoraux des secteurs non tumoraux sur la totalité des lames. Il séparait également le tissu pancréatique, normal ou fibreux, le duodénum, la musculature et le tissu adipeux. Les différents secteurs étaient identifiés par un pathologiste (EL) pour comparaison. Sur trois lames, de rares images de cellules tumorales peu abondantes au sein d'une fibrose majoritaire étaient classés avec la fibrose, les secteurs plus tumoraux étant toujours bien individualisés (annexes 1.1, 1.2 et 1.4). La figure 18 représente la lame 341, colorée à l'H&E. Cette lame est constituée majoritairement de tissu pancréatique, tumoral et non tumoral.

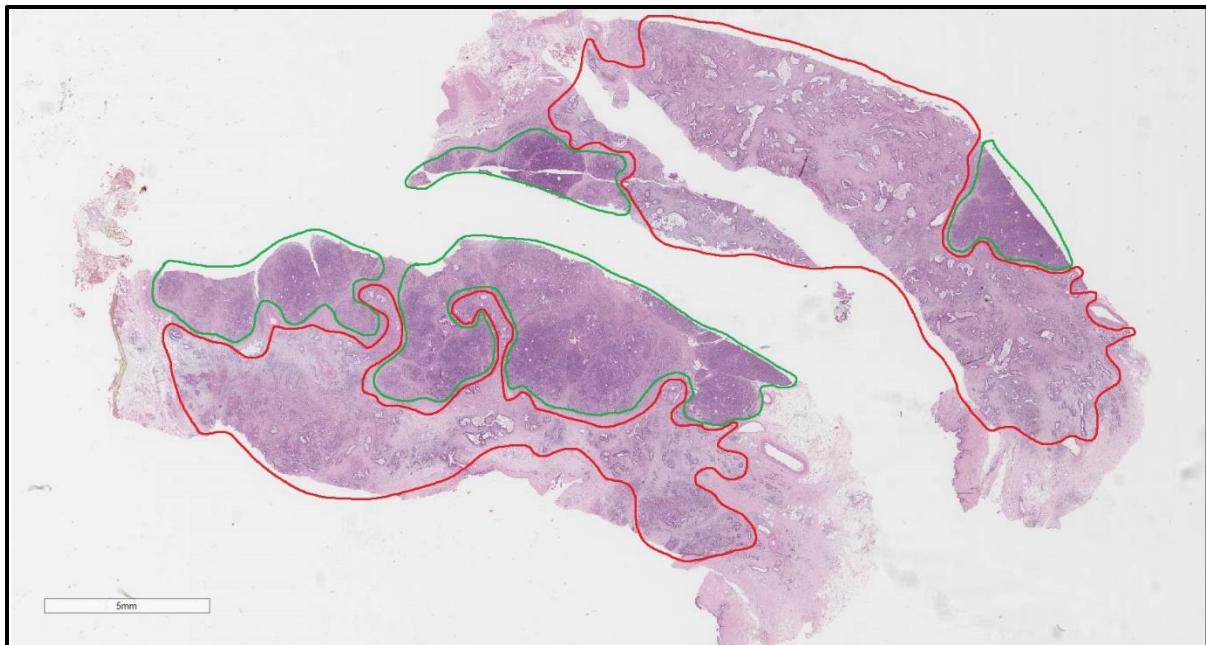


Figure 18 : Aspect histopathologique de la lame 341.

Microscopie optique, grandissement X20, coloration H&E. Des secteurs de tissu pancréatique non tumoral (vert) sont associés à des secteurs tumoraux (rouge). En périphérie, présence de tissu adipeux avec quelques vaisseaux. Source : Department of Laboratory medicine and pathobiology, UHN, TGH.

Lorsque le CNN_{NP} a dû définir deux groupes, celui-ci a proposé une division corrélant avec des aires très cellulaires (rouges), comprenant le tissu pancréatique tumoral et non tumoral, et des aires pauci cellulaires (vert), constituées en majorité de tissu adipeux et de vaisseaux sanguins (Figure 19A). Lors de la division à trois groupes, les aires très cellulaires ont été divisées en PDAC (vert) et tissu pancréatique non tumoral (jaune) (Figure 19B). Ce CNN_{NP}, sans aucune connaissance de pathologie pancréatique, a été capable d'individualiser les secteurs tumoraux en seulement trois divisions. Les divisions effectuées par la suite sont présentées en figure 20.

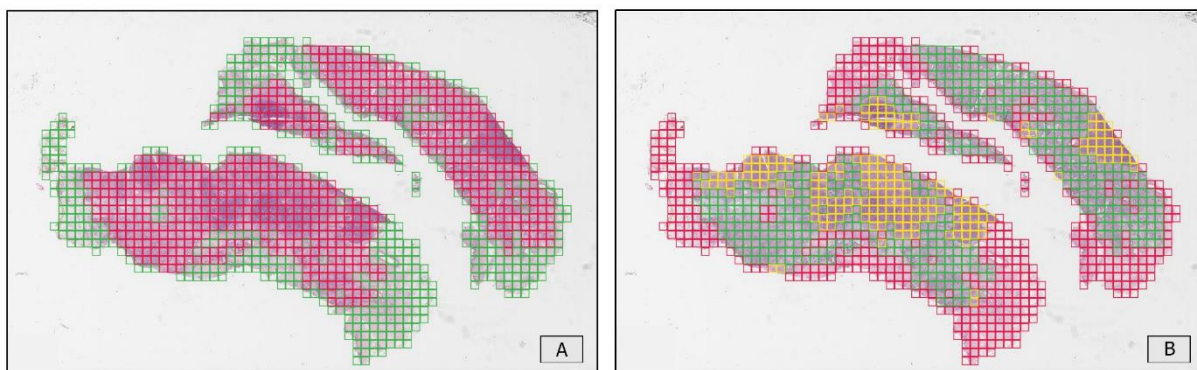


Figure 19 : Division de la lame 341 en deux ou trois patterns par le CNN_{NP} en apprentissage non supervisé.

Dans la figure 19A, le CNN_{NP} divise la lame 341 en deux patterns : une aire hypo cellulaire (vert) et une aire hyper cellulaire (rouge). Dans la figure 19B, en trois patterns, le CNN_{NP} divise la lame 341 en aire hypo cellulaire (rouge), tissu pancréatique non tumoral (jaune) et tissu pancréatique tumoral (vert).

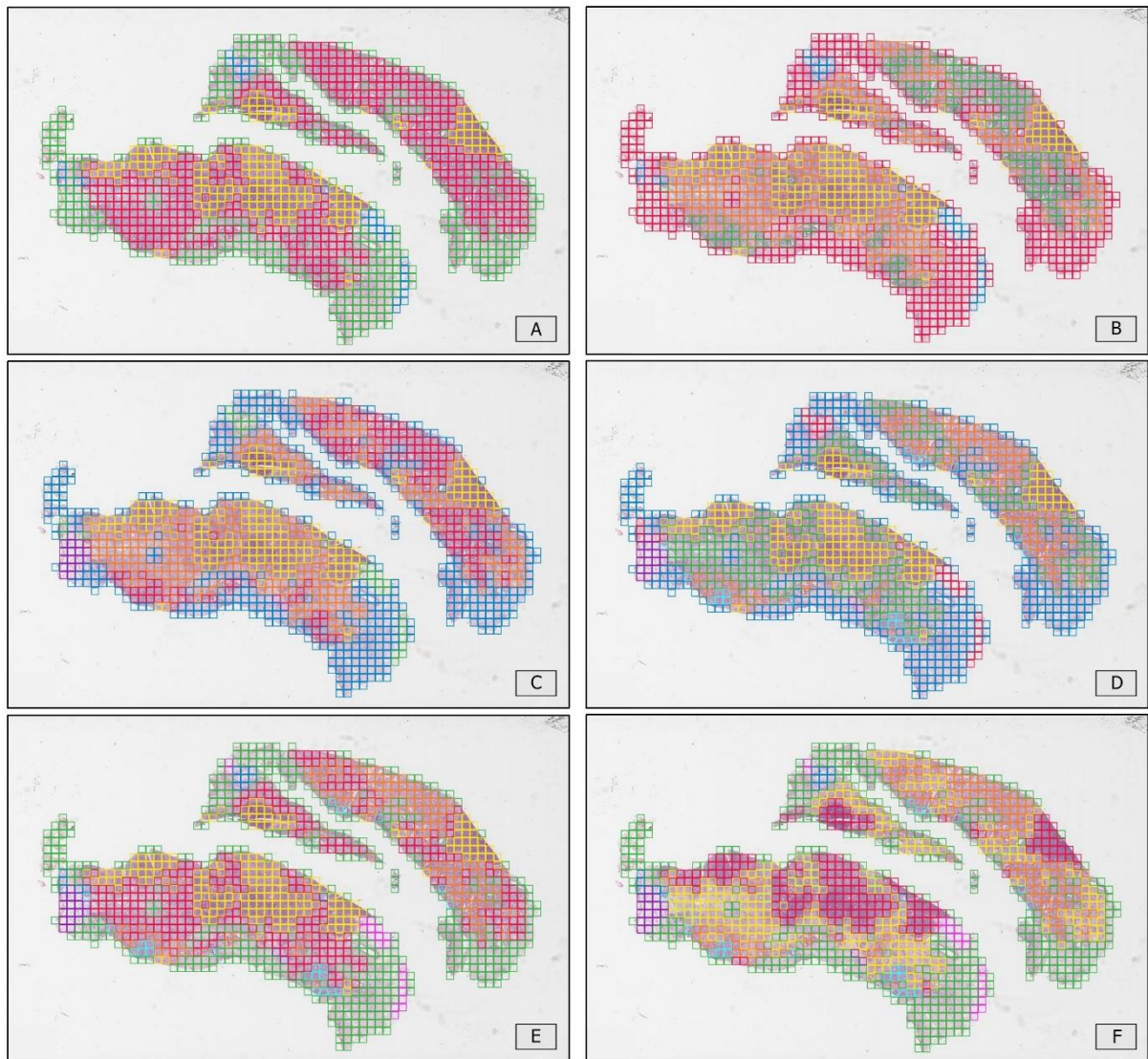


Figure 20 : Division de la lame 341 en quatre à neuf patterns par le CNN_{NP} en apprentissage non supervisé.

Figure 20A : La lame 341 est divisée en 4 patterns : tissu adipeux (bleu), association de fibrose, vaisseaux sanguins et une partie du tissu adipeux (vert), tissu pancréatique non tumoral (jaune) et PDAC (rouge). Figure 20B : La lame 341 est divisée en 5 patterns, les 4 précédemment décrits avec le contingent de PDAC divisé en grandes glandes avec large lumière (vert) et glandes plus petites (orange). Figure 20C : La lame 341 est divisée en 6 patterns : tissu adipeux (vert), fibrose (bleu), association de fibrose, vaisseaux sanguins et une partie du tissu adipeux (violet), tissu pancréatique non tumoral (jaune) PDAC avec larges glandes (rouge) et PDAC avec glandes plus petites (orange). Figure 20D : la lame est divisée en 7 patterns, les 6 précédemment décrits, avec le contingent de PDAC à larges glandes subdivisé en bleu turquoise et orange, sans différence pertinente pour l'œil d'un pathologiste. Figure 20E : La lame 341 est divisée en 8 patterns : tissu adipeux pur (rose), tissu adipeux avec discrète fibrose (bleu), fibrose (vert), tissu adipeux avec fibrose et lymphocytes (violet), tissu pancréatique non tumoral (jaune), PDAC à larges glandes (bleu turquoise et orange) et PDAC à glandes plus petites (rouge). Figure 20F : La lame est divisée en 9 patterns : les 8 précédemment décrits, avec le contingent de PDAC à petites glandes subdivisé en secteurs majoritairement tumoraux (jaune) et secteurs majoritairement fibreux, avec quelques glandes tumorales (vert pâle).

Un autre résultat intéressant à développer concerne le carcinome adénoquameux. Sur la lame 255 colorée à l'H&E, celui-ci infiltre une surrénale (Figure 21). La glande surrénale présente une architecture complexe, avec la corticosurrénale en périphérie (cortex) et la médullosurrénale au centre (médullaire). La corticosurrénale est constituée de la zone glomérulée, fasciculée et réticulée, de la périphérie vers le centre. La médullosurrénale est constituée d'amas de cellules au cytoplasme granulaire, faiblement basophiles et de nombreux capillaires dans de fins tractus de soutien (21). L'ensemble de ces caractéristiques amène à une certaine complexité et hétérogénéité de la glande surrénale.

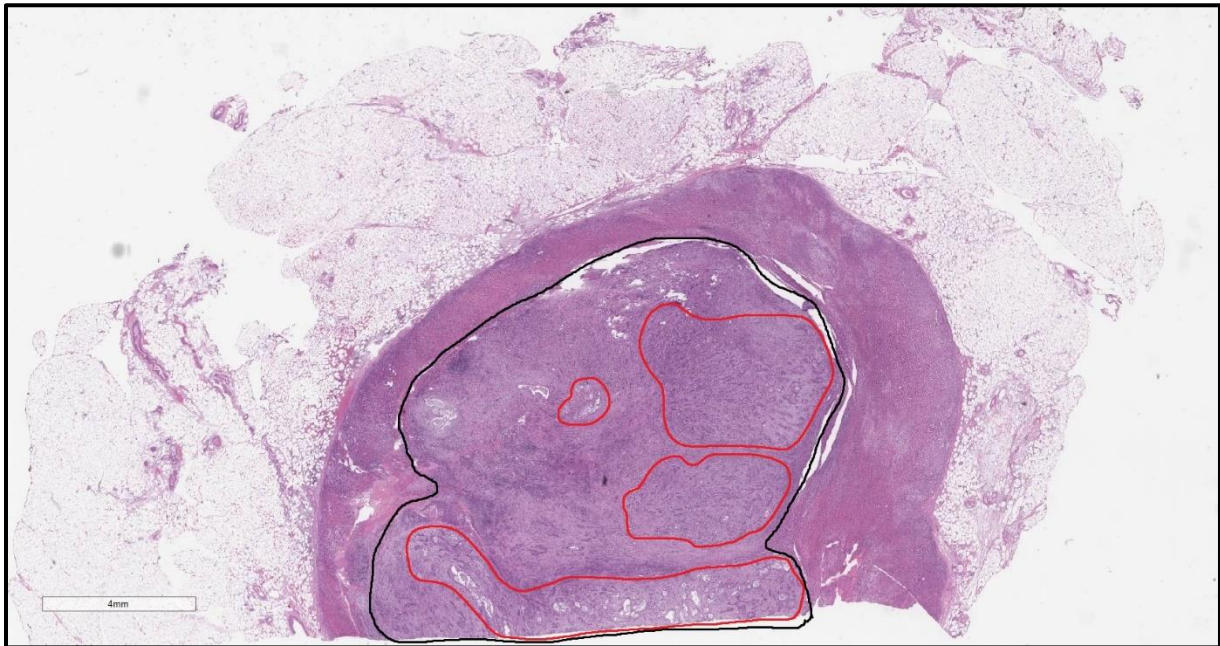


Figure 21 : Aspect histopathologique de la lame 255

Microscopie optique, grandissement X20, coloration H&E. Localisation d'un carcinome adénoquameux au sein d'une surrénale. La tumeur est entourée en noir, et les contingents squameux en rouge. Source : Department of Laboratory medicine and pathobiology, UHN, TGH.

La division en 9 patterns du CNN_{NP} a abouti à l'individualisation de la tumeur (Figure 22). Elle a également mis en évidence les deux différenciations, adénocarcinomateuse et squameuse. Au sein même de la tumeur, le CNN_{NP} a souligné différents aspects tumoraux, également utilisés par le pathologiste pour la classification. Certains groupes, cependant, étaient moins pertinents, tels que la division entre tissu adipeux pur (violet) ou associé à des vaisseaux sanguins et de la fibrose (rouge).

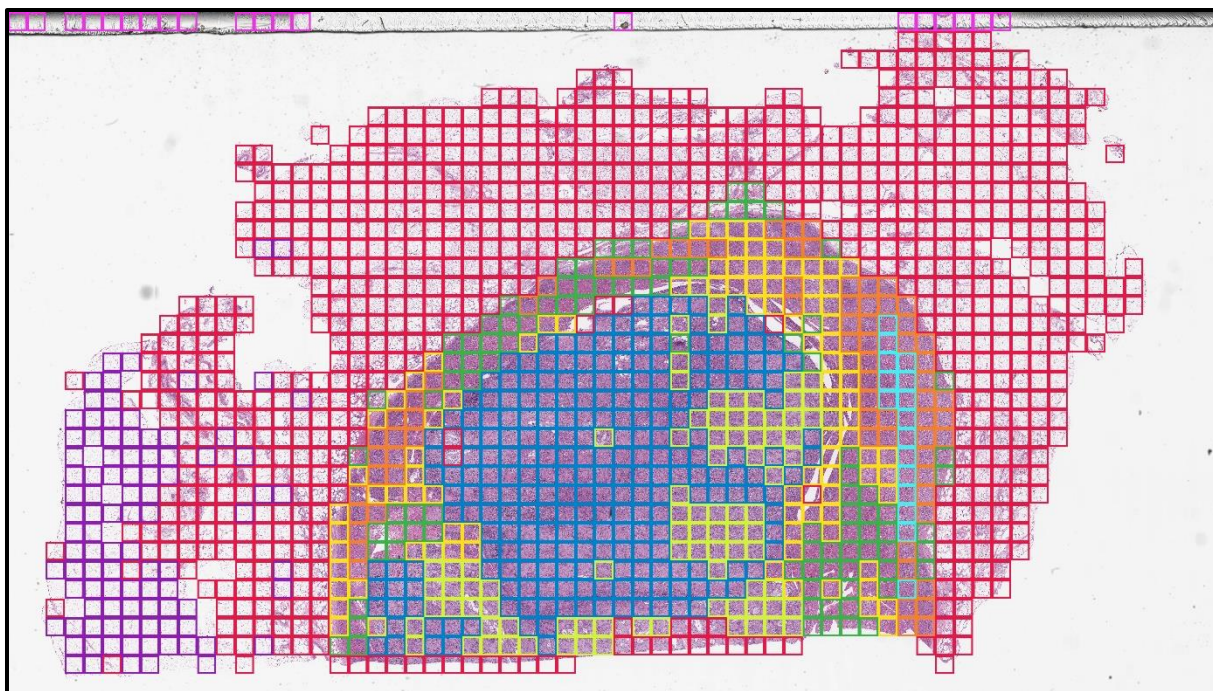


Figure 22 : Division de la lame 255 en neuf patterns par le CNN_{NP} en apprentissage non supervisé.

Le CNN_{NP} divise la lame en 9 patterns dont l'adénocarcinome canalaire pancréatique de sous-type adénosquameux, avec le contingent adénocarcinomateux en bleu et le contingent squameux en vert pâle. La glande surrénale est divisée en différents patterns histologiques (vert, orange, jaune, bleu turquoise). Le tissu adipeux est soit pur (violet) soit associé à de la fibrose, des vaisseaux sanguins et des secteurs hémorragiques (rouge). Présence d'un artéfact dû à la partie supérieure de la lame, individualisé en rose.

IV.2. Apprentissage non supervisé sur carte de fréquentation

Après s'être assuré de la capacité du CNN_{NP} à différencier la tumeur d'autres composants, celui-ci a été évalué sur sa classification des tumeurs en apprentissage non supervisé. Chaque image a été analysée à travers les 512 DLF. Le CNN_{NP} a ainsi généré une DLFV issue des images tumorales de chaque patient et les a rassemblés selon leur signature. Les patients présentant le plus de similarités entre leurs DLFV étaient adjacents dans la subdivision par arborescence. Cette classification réalisée par le CNN_{NP} a été corrélée au diagnostic, respectivement bien, moyennement, peu différencié et adénosquameux (initial et réévalué) ou type A et type B.

En s'intéressant à la classification par arborescence comparée à la classification en deux catégories, il existe une tendance de groupement entre les deux familles, bien que cette différenciation ne corrèle pas parfaitement (Figure 23). Certains patients avec des tumeurs de groupe B (rouge) étaient présents dans le sous-groupe enrichi en tumeurs de type A (vert), et inversement. Il existait une concordance globale, avec les tumeurs de groupe A majoritairement dans la partie supérieure de la classification par arborescence, et les tumeurs de groupe B majoritairement dans la partie inférieure.

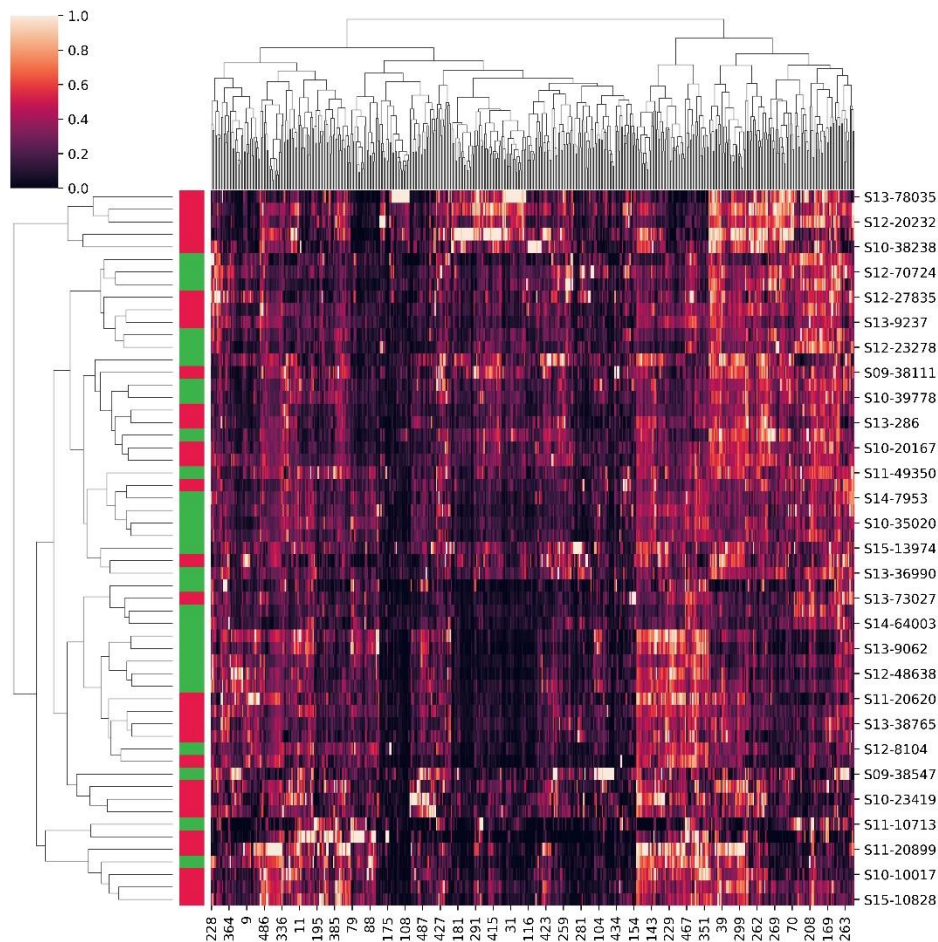


Figure 23 : Carte de fréquentation du CNN_{NP} en apprentissage non supervisé sur une classification en deux catégories.

Le CNN_{NP} réalise une classification par arborescence en apprentissage non supervisé, selon les 512 DLFV. L'activation des 512 DLF est évaluée selon une échelle de 0 à 1. Le diagnostic correspondant est en regard de cette classification par arborescence. Les patients du groupe A sont en vert, ceux du groupe B en rouge. La première division étant indépendante, le premier embranchement, constitué de patients du groupe B, aurait pu être en bas. Il existe une corrélation globale entre cette classification par arborescence et le diagnostic, les patients du groupe A étant localisés majoritairement dans la partie supérieure de la classification par arborescence et les patients du groupe B majoritairement dans la partie inférieure. Regroupement par méthode complète.

Concernant la comparaison de cette classification du CNN_{NP} avec celle en quatre catégories, qu'il s'agisse du diagnostic initial ou réévalué, il n'existe pas de correspondance entre elles (Figure 24A et B).

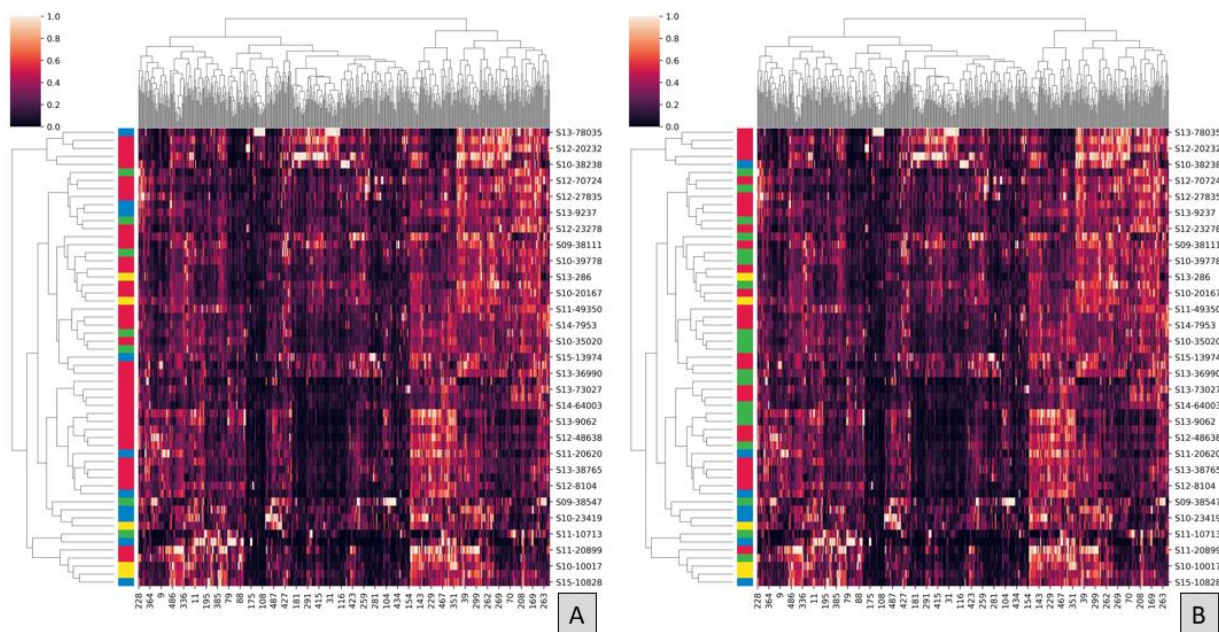


Figure 24 : Carte de fréquentation du CNN_{NP} en apprentissage non supervisé sur une classification en quatre catégories.

Classification par arborescence avec la classification de l'OMS, diagnostic initial (Figure 24A) et diagnostic modifié (Figure 24B). Absence de concordance. Légende : PDAC bien différencié en vert, moyennement différencié en rouge, peu différencié en bleu et sous-type adénosquameux en jaune. Regroupement par méthode complète.

IV.3. Apprentissage supervisé

Dans l'approche initiale, CNN_{NP} et CNN_{PAN} ont été entraînés avec des images issus de 50 patients, avec connaissance du diagnostic. Les huit patients restants ont été utilisés pour évaluation. Pour faciliter l'évaluation par les CNN, la classification utilisée a été celle divisée entre groupe A et groupe B. Lors de cette analyse, le CNN_{PAN} n'avait pas encore bénéficié d'un entraînement pancréatique spécifique très élaboré.

La valeur prédictive est un score de probabilité. Le diagnostic est correct si le score est supérieur à 0,5, et la valeur prédictive est forte s'il est proche de 1. En s'intéressant tout d'abord aux résultats du groupe A, le CNN_{NP} a correctement classé 3 des 4 patients, la valeur prédictive étant à peine supérieure au seuil de 0,5 pour le patient 36 (Tableau 2). Le CNN_{PAN} a diagnostiqué correctement 2 des 4 patients, la valeur prédictive du patient 36 étant légèrement inférieure à 0,5.

	CNN _{NP}	CNN _{PAN}
Patient 21 (6 lames)	0,784	0,703
Patient 2 (5 lames)	0,844	0,975
Patient 22 (9 lames)	0,240	0,160
Patient 36 (4 lames)	0,549	0,410

Tableau 2 : Prédiction diagnostique du CNN_{NP} et du CNN_{PAN} en apprentissage supervisé dans le groupe A.

Le diagnostic est correct si la valeur prédictive est supérieure à 0,5. La valeur prédictive est maximale à 1. Classification correcte pour 3 patients avec le CNN_{NP} et pour 2 patients avec le CNN_{PAN}.

Concernant les patients du groupe B, le CNN_{NP} a prédit le diagnostic adéquat pour 3 des 4 patients, la valeur prédictive du patient 19 étant proche du seuil de 0,5 (Tableau 3). Le CNN_{PAN}, quant à lui, a correctement classé les patients, avec une très forte valeur prédictive pour la plupart d'entre eux.

	CNN _{NP}	CNN _{PAN}
Patient 6 (6 lames)	0,893	0,986
Patient 10 (9 lames)	0,654	0,977
Patient 19 (4 lames)	0,418	0,539
Patient 40 (18 lames)	0,804	0,969

Tableau 3 : Prédiction diagnostique du CNN_{NP} et du CNN_{PAN} en apprentissage supervisé dans le groupe B.

Le diagnostic est correct si la valeur prédictive est supérieure à 0,5. La valeur prédictive est maximale à 1. Classification correcte pour 3 patients avec le CNN_{NP} et pour les 4 patients avec le CNN_{PAN}, avec une très forte valeur prédictive pour ce dernier.

Au total, le CNN_{NP} et le CNN_{PAN} ont tous deux classé correctement 6 des 8 patients. Le CNN_{PAN} présentait de meilleures performances pour le groupe B, avec une très forte valeur prédictive pour la plupart des patients. De façon intéressante, les deux CNN présentaient des difficultés sur les mêmes lames, notamment dans le groupe A.

Une autre approche consistait en l'évaluation du pourcentage de formation glandulaire de chaque lame. Cette approche offre l'avantage de s'adapter aux différentes classifications, au choix du pathologiste et des conventions inter et intra centres.

Lors des premiers résultats, le CNN_{PAN} a fait face à deux écueils principaux. Le premier était la mauvaise classification de tissu pancréatique non tumoral en tant que pattern tumoral non glandulaire, notamment pour les lames 110 et 40, qui présentaient peu de tumeur (Figure 25A à D). Le deuxième était une classification hétéroclite de glandes tumorales de grande taille entre les patterns tumoraux de formation glandulaire et de formation non glandulaire, notamment pour la lame 51 (Figure 25E et F). Cependant, ce CNN_{PAN} en était aux prémices de son apprentissage pancréatique spécifique, ayant appris uniquement des images tumorales. Certains aspects de sa classification, tels que dure-mère et glandes salivaires n'étaient pas pertinents, vestiges de son ancienne spécialisation.

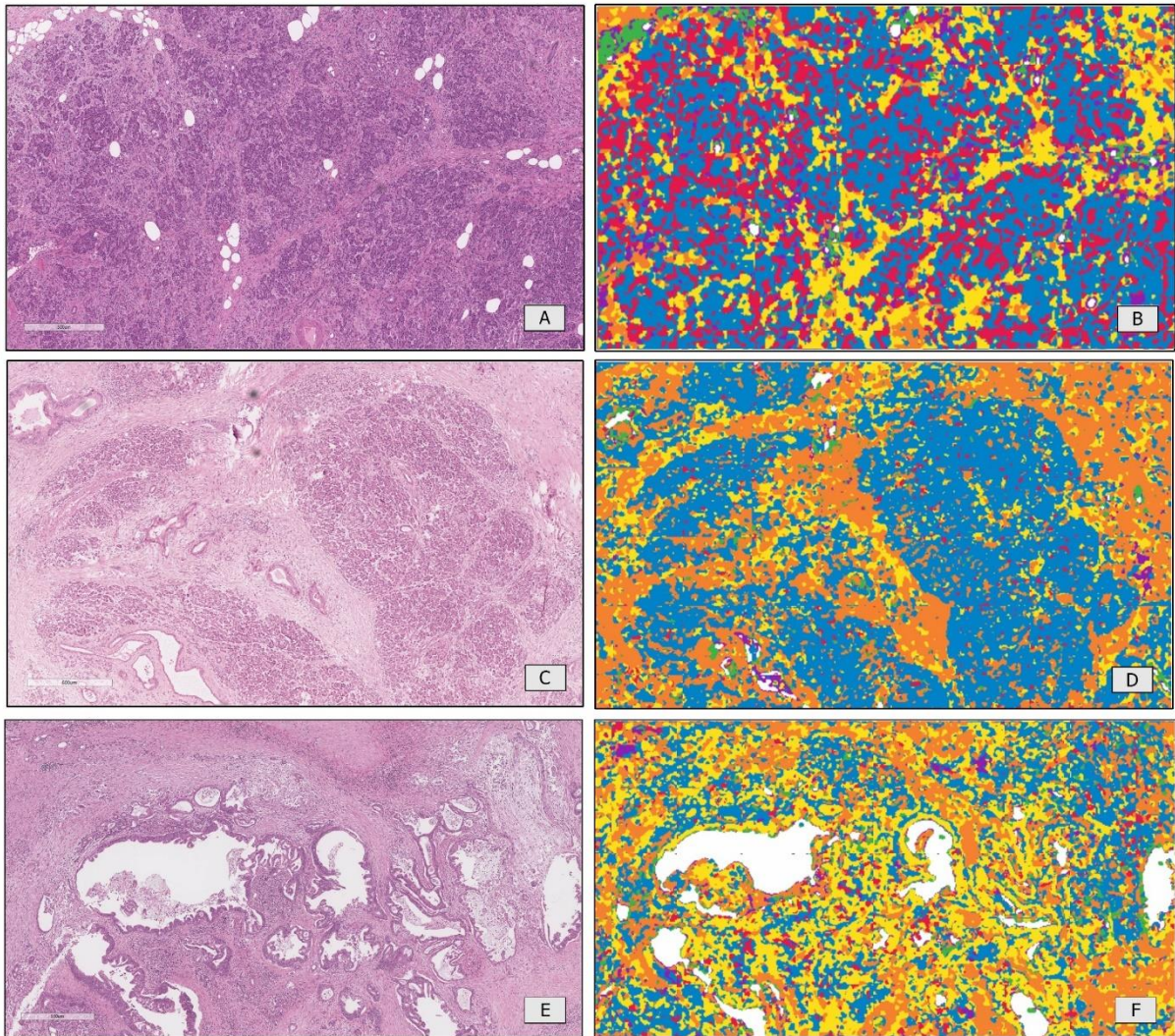


Figure 25 : Comparaison entre l'aspect histopathologique et l'analyse du CNN_{PAN}, première série.

Aspect histopathologique à l'H&E des lames 110 (Figure 25A), 40 (Figure 25C) et 51 (Figure 25E). Le tissu pancréatique non tumoral est incorrectement classé en tant que pattern tumoral non glandulaire dans la lame 110 (Figure 25B) et la lame 40 (Figure 25D). Les grandes glandes tumorales de la lame 51 sont interprétées en tant que mélange de patterns tumoraux glandulaires et non glandulaires (Figure 25F). Légende : pattern tumoral non glandulaire (bleu), pattern tumoral glandulaire (jaune), lymphocytes (violet), tissu adipeux (vert), glandes salivaires (non pertinent, rouge) et dure-mère (non pertinent, orange)

Après un entraînement spécifique pancréatique avec notamment du tissu pancréatique non tumoral et du stroma, une nouvelle série de tests a été réalisée. Les résultats étaient plus cohérents avec l'évaluation du pathologiste, avec cependant un mélange de patterns tumoraux glandulaires et non glandulaires autour des glandes tumorales de grande taille, et une persistance de la confusion sur la lame 40, le tissu pancréatique non tumoral étant mal interprété en tant que pattern tumoral non glandulaire. Une autre difficulté rencontrée a été la mauvaise classification de fibroblastes réactifs en pattern tumoral.

Devant ces difficultés, un nouvel entraînement spécifique a ainsi été réalisé, avec plus de tissu pancréatique non tumoral et de stroma, aboutissant à une amélioration de la corrélation pour chaque pattern. Cet entraînement approfondi a permis notamment une meilleure

différenciation globale entre le pattern tumoral non glandulaire et le tissu pancréatique non tumoral, tel qu'illustré avec la lame 110 dans la figure 26. Cependant, les difficultés rencontrées sur la lame 40 ont persisté. Les glandes tumorales de grande taille, telles qu'observées sur la lame 51, présentaient également une évaluation plus homogène en pattern tumoral glandulaire. La figure 26 illustre les différences entre les patterns après entraînement, comparé aux régions présentées dans la figure 25.

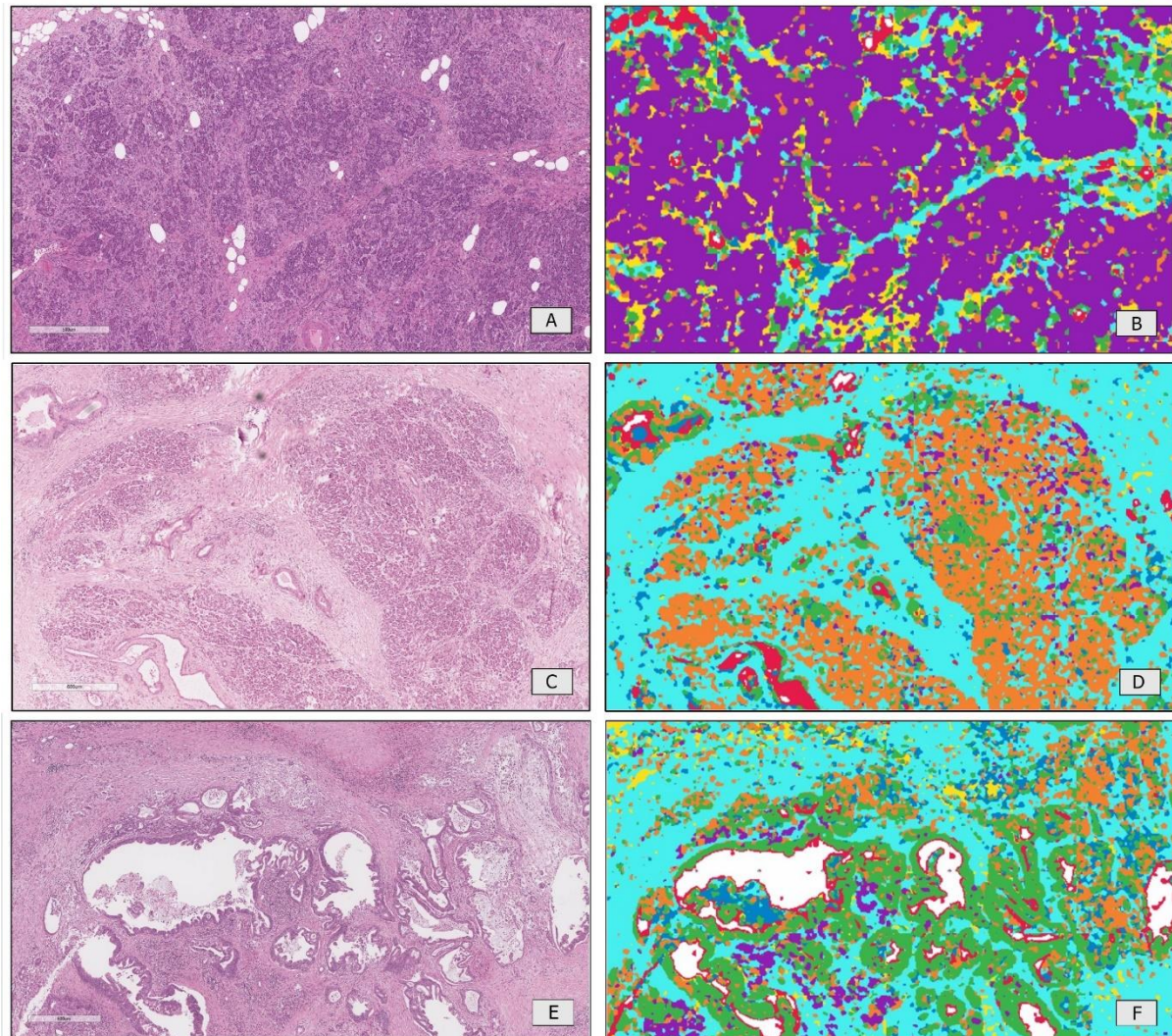


Figure 26 : Comparaison entre l'aspect histopathologique et l'analyse du CNN_{PAN}, troisième série.

Aspect histopathologique à l'H&E des lames 110 (Figure 26A), 40 (Figure 26C) et 51 (Figure 26E). Le tissu pancréatique non tumoral est devenu correctement classé pour la lame 110 (Figure 26B), avec persistance de l'erreur en pattern tumoral non glandulaire pour la lame 40 (Figure 26D). Aspect plus homogène et mieux défini du pattern tumoral glandulaire sur de larges glandes tumorales (Figure 26F). Légende : pattern tumoral non glandulaire (orange), pattern tumoral glandulaire (vert), tissu pancréatique non tumoral (violet), stroma (bleu turquoise), lymphocytes (jaune), tissu adipeux (rouge), nécrose (bleu).

Concernant l'évaluation sur lame entière, celle-ci a été menée sur 10 lames, constituées de 100 % de formation tumorale glandulaire (6 lames) ou de 100 % de formation tumorale non glandulaire (4 lames), sélectionnées spécifiquement pour évaluation. Les tumeurs constituées de 100 % de formation tumorale glandulaire appartenaient toutes au groupe A, 4 étaient moyennement différenciées (lames 110, 185, 40, 51), 2 étaient bien différenciées (lames 77

et 9) lors du diagnostic initial et elles étaient toutes bien différenciées lors du diagnostic modifié. Les tumeurs constituées de 100 % de formation tumorale non glandulaire appartenait toutes au groupe B, 2 intéressaient des carcinomes adénoquameux (lames 15 et 73) et 2 des carcinomes peu différenciés (lames 28 et 91), que ce soit lors du diagnostic initial ou modifié. Le tableau 4 souligne la quantité de contingents des différents composants sur chaque lame lors des trois séries pour le groupe constitué de 100 % de formation tumorale glandulaire. Lors de la première série, le CNN_{PAN} avait bénéficié d'un entraînement spécifique uniquement pour l'apprentissage du contingent tumoral glandulaire ou non glandulaire. A partir de la deuxième série, celui-ci a bénéficié d'un apprentissage s'étendant au tissu pancréatique non tumoral, au stroma et à la nécrose.

Première série, moyennement ou bien différencié / groupe A							
Lame	Pattern tumoral glandulaire	Pattern tumoral non glandulaire	Glandes salivaires	Dure-mère	Tissu adipeux	Tissu lymphatique	
110	0,334	0,045	0,257	0,089	0,229	0,046	
185	0,227	0,018	0,062	0,154	0,374	0,165	
40	0,062	0,195	0,113	0,436	0,148	0,046	
51	0,362	0,055	0,096	0,263	0,156	0,068	
77	0,065	0,013	0,074	0,671	0,113	0,065	
9	0,281	0,072	0,240	0,116	0,200	0,092	

Deuxième série, moyennement ou bien différencié / groupe A							
Lame	Pattern tumoral glandulaire	Pattern tumoral non glandulaire	Pancréas	Stroma	Tissu adipeux	Tissu lymphatique	Nécrose
110	0,363	0,004	0,253	0,025	0,246	0,053	0,056
185	0,244	0,029	0,002	0,039	0,466	0,199	0,022
40	0,077	0,307	0,002	0,113	0,242	0,044	0,215
51	0,416	0,051	0,034	0,181	0,218	0,076	0,025
77	0,175	0,020	0,003	0,195	0,217	0,307	0,083
9	0,169	0,016	0,184	0,255	0,289	0,070	0,018

Troisième série, moyennement ou bien différencié / groupe A							
Lame	Pattern tumoral glandulaire	Pattern tumoral non glandulaire	Pancréas	Stroma	Tissu adipeux	Tissu lymphatique	Nécrose
110	0,332	0,006	0,233	0,063	0,253	0,081	0,034
185	0,235	0,026	0,002	0,098	0,449	0,174	0,017
40	0,042	0,084	0,001	0,630	0,188	0,013	0,043
51	0,357	0,022	0,018	0,344	0,184	0,066	0,009
77	0,095	0,011	0,007	0,551	0,162	0,147	0,027
9	0,117	0,006	0,252	0,307	0,260	0,047	0,012

Tableau 4 : Ratio de constitution des lames par le CNN_{PAN} avec 100 % de formation glandulaire tumorale.

Lors de la première série, le CNN_{PAN} avait bénéficié d'un entraînement spécifique uniquement pour les contingents tumoraux. A partir de la deuxième série, il a bénéficié d'un apprentissage s'étendant au tissu pancréatique non tumoral, au stroma et à la nécrose, encore approfondi dans la troisième série.

Ces résultats permettent d'extraire le pourcentage de formation tumorale glandulaire et non glandulaire constituant chacune des tumeurs, présenté dans le tableau 5. Cinq des six lames constituées de 100 % de formation tumorale glandulaire présentaient un ratio pattern tumoral non glandulaire sur tumeur totale (patterns tumoraux glandulaire et non glandulaire) inférieur à 40 %, permettant une classification correcte en groupe A. Au fil des entraînements, ce ratio tendait de plus en plus vers 0 %, correspondant à 100 % de formation tumorale glandulaire évalué par le pathologiste. Ainsi, le pourcentage de formation tumorale glandulaire se rapprochait de plus en plus de 100 %. Il était supérieur ou égal à 90 % pour 5 lames sur 6 lors de la dernière série (lames 110, 185, 51, 77 et 9). Cependant, il persistait une classification incorrecte pour la lame 40, dû à cette mauvaise évaluation du tissu pancréatique non tumoral en tant que pattern tumoral non glandulaire malgré un entraînement supplémentaire.

Concernant la classification OMS, 2 patients étaient correctement classés en adénocarcinome canalaire bien différencié (> 95 % de formation tumorale glandulaire), et 3 patients étaient classés en adénocarcinome moyennement différencié, avec plus de 90 % de formation tumorale glandulaire, proche du seuil de 95 %.

Première série, moyennement ou bien différencié / groupe A				
Lame	Ratio formation tumorale glandulaire / tumeur totale	Ratio formation tumorale non glandulaire / tumeur totale	Classification OMS	Classification groupe A / groupe B
110	0,881	0,119	Moyennement	Groupe A
185	0,927	0,073	Moyennement	Groupe A
40	0,241	0,759	Peu (CAP) / moyennement (TGH)	Groupe B
51	0,869	0,131	Moyennement	Groupe A
77	0,832	0,168	Moyennement	Groupe A
9	0,796	0,204	Moyennement	Groupe A

Deuxième série, moyennement ou bien différencié / groupe A				
Lame	Ratio formation tumorale glandulaire / tumeur totale	Ratio formation tumorale non glandulaire / tumeur totale	Classification OMS	Classification groupe A / groupe B
110	0,988	0,012	Bien	Groupe A
185	0,892	0,108	Moyennement	Groupe A
40	0,201	0,799	Peu (CAP) / moyennement (TGH)	Groupe B
51	0,892	0,108	Moyennement	Groupe A
77	0,898	0,102	Moyennement	Groupe A
9	0,914	0,086	Moyennement	Groupe A

Troisième série, moyennement ou bien différencié / groupe A				
Lame	Ratio formation tumorale glandulaire / tumeur totale	Ratio formation tumorale non glandulaire / tumeur totale	Classification OMS	Classification groupe A / groupe B
110	0,983	0,017	Bien	Groupe A
185	0,900	0,100	Moyennement	Groupe A
40	0,334	0,666	Peu (CAP) / moyennement (TGH)	Groupe B
51	0,942	0,058	Moyennement	Groupe A
77	0,900	0,100	Moyennement	Groupe A
9	0,953	0,047	Bien	Groupe A

Tableau 5 : Ratio formation tumorale glandulaire et non glandulaire avec corrélation diagnostique du CNN_{PAN} (lames constituées de 100 % de formation glandulaire tumorale).

Le CNN_{PAN} a classé correctement 5 lames sur 6 avec une classification binaire. Le rapport tumoral glandulaire est supérieur ou égal à 90 % (en vert) pour ces 5 lames lors de la troisième série. Persistance de la mauvaise évaluation sur la lame 40 (en rouge), malgré une amélioration.

En s'intéressant aux résultats des lames constituées de 100 % de formation tumorale non glandulaire, ceux-ci apparaissent plus mitigés. Le tableau 6 présente les différents constituants des lames, de la première à la troisième série.

Première série, peu différencié ou adénosquameux / groupe B							
Lame	Pattern tumoral glandulaire	Pattern tumoral non glandulaire	Glandes salivaires	Dure-mère	Tissu adipeux	Tissu lymphatique	
15	0,081	0,553	0,012	0,166	0,133	0,056	
28	0,209	0,259	0,014	0,139	0,355	0,025	
73	0,072	0,697	0,011	0,208	0,004	0,009	
91	0,107	0,129	0,127	0,224	0,181	0,232	

Deuxième série, peu différencié ou adénosquameux / groupe B							
Lame	Pattern tumoral glandulaire	Pattern tumoral non glandulaire	Pancréas	Stroma	Tissu adipeux	Tissu lymphatique	Nécrose
15	0,046	0,495	0,003	0,252	0,162	0,022	0,019
28	0,086	0,244	0,021	0,021	0,394	0,032	0,202
73	0,050	0,691	0,035	0,135	0,038	0,018	0,032
91	0,103	0,103	0,054	0,207	0,234	0,236	0,063

Troisième série, peu différencié ou adénosquameux / groupe B							
Lame	Pattern tumoral glandulaire	Pattern tumoral non glandulaire	Pancréas	Stroma	Tissu adipeux	Tissu lymphatique	Nécrose
15	0,049	0,400	0,001	0,401	0,134	0,010	0,006
28	0,189	0,124	0,005	0,072	0,378	0,033	0,200
73	0,034	0,494	0,067	0,378	0,010	0,005	0,011
91	0,045	0,057	0,092	0,382	0,204	0,202	0,019

Tableau 6 : Ratio de constitution des lames par le CNN_{PAN} avec 0% de formation glandulaire tumorale.

Lors de la première série, le CNN_{PAN} avait bénéficié d'un entraînement spécifique uniquement pour les contingents tumoraux. A partir de la deuxième série, il a bénéficié d'un apprentissage s'étendant au tissu pancréatique non tumoral, au stroma et à la nécrose, encore approfondi dans la troisième série.

Ces données permettent d'extraire le pourcentage de formation tumorale glandulaire ou non glandulaire, et le diagnostic associé, présentés dans le tableau 7. Le pourcentage de formation tumorale glandulaire de ces lames a été évalué à 0 % par le pathologiste, deux intéressaient un carcinome adénosquameux (lames 15 et 73). Trois lames présentaient une meilleure évaluation globale entre les 3 séries (lames 15, 73 et 91), avec une diminution du pourcentage de formation tumorale glandulaire. Une seule lame présentait un pourcentage inférieur à 10 % (lame 73), une deuxième étant cependant proche de ce seuil (lame 15). Il existait cependant une augmentation anormale de ce pourcentage pour la lame 28, évaluée à 0,447 initialement, puis 0,604 malgré un apprentissage supplémentaire. Le CNN_{PAN} n'a pas encore appris à différencier le sous-type adénosquameux de l'adénocarcinome peu différencié.

Ainsi, le CNN_{PAN} a présenté une bonne corrélation globale, avec 8 (série 3) à 9 (série 2) lames correctement classées, sur les 10 lames totales, avec la classification binaire groupe A / groupe B. Au total, 6 lames sur 10 présentaient un écart de 10 % ou moins avec l'évaluation du pathologiste.

Première série, peu différencié ou adénosquameux / groupe B				
Lame	Ratio formation tumorale glandulaire / tumeur totale	Ratio formation tumorale non glandulaire / tumeur totale	Classification OMS	Classification groupe A / groupe B
15	0,128	0,872	Peu différencié ou adénosquameux	Groupe B
28	0,447	0,553	Moyennement (TGH) / Peu différencié (CAP) ou adénosquameux	Groupe B
73	0,094	0,906	Peu différencié ou adénosquameux	Groupe B
91	0,453	0,547	Moyennement (TGH) / Peu différencié (CAP) ou adénosquameux	Groupe B

Deuxième série, peu différencié ou adénosquameux / groupe B				
Lame	Ratio formation tumorale glandulaire / tumeur totale	Ratio formation tumorale non glandulaire / tumeur totale	Classification OMS	Classification groupe A / groupe B
15	0,086	0,914	Peu différencié ou adénosquameux	Groupe B
28	0,260	0,740	Moyennement (TGH) / Peu différencié (CAP) ou adénosquameux	Groupe B
73	0,067	0,932	Peu différencié ou adénosquameux	Groupe B
91	0,501	0,499	Moyennement différencié	Groupe B

Troisième série, peu différencié ou adénosquameux / groupe B				
Lame	Ratio formation tumorale glandulaire / tumeur totale	Ratio formation tumorale non glandulaire / tumeur totale	Classification OMS	Classification groupe A / groupe B
15	0,108	0,892	Peu différencié ou adénosquameux	Groupe B
28	0,604	0,396	Moyennement différencié	Groupe A
73	0,065	0,935	Peu différencié ou adénosquameux	Groupe B
91	0,443	0,557	Moyennement (TGH) / Peu différencié (CAP) ou adénosquameux	Groupe B

Tableau 7 : Ratio formation tumorale glandulaire et non glandulaire avec corrélation diagnostique du CNN_{PAN} (lames constituées de 0 % de formation glandulaire tumorale).

Trois lames présentaient une meilleure évaluation entre les trois séries (lames 15, 73 et 91). Classification diagnostique correcte pour 3 (3^{ème} série) à 4 (2^{ème} série) lames sur 4 avec une classification binaire, avec erreur sur la lame 28 (en orange). Le rapport tumoral glandulaire est inférieur à 10 % (en vert) pour la lame 73, et proche de ce seuil pour la lame 15. Le CNN_{PAN} n'a pas encore appris la distinction entre le PDAC peu différencié et le sous-type adénosquameux.

V. Discussion

L'intelligence artificielle est un outil émergeant en médecine. Sa capacité d'analyse d'image la rend prometteuse notamment en anatomie pathologique. Elle pourrait apporter des données quantitatives additionnelles pour la prise en charge du patient. Cet apport s'imagine notamment pour les tâches présentant une reproductibilité inter-observateur limitée et amènerait des seuils objectifs pour des marqueurs pronostiques basés sur des patterns. Les réseaux de neurones convolutifs nécessitent cependant un temps d'apprentissage long, avec des personnes spécialisées en anatomie pathologique. Cette étude a intéressé 58 patients atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique ayant bénéficié d'une chirurgie sans traitement néoadjuvant. Elle a évalué l'apport de ces réseaux dans la classification des adénocarcinomes pancréatiques et du sous-type adénosquameux.

V.1. Disparité diagnostique

Une des premières difficultés a été une disparité diagnostique inter-centres. En effet, la classification actuelle de l'OMS ne précisant pas de critère numérique pour les degrés de différenciation, il existe une certaine subjectivité. Le College of American Pathologists suggère une classification basée sur le pourcentage de formation glandulaire, supérieur à 95 % pour les adénocarcinomes canaux bien différenciés, entre 50 et 95 % pour les adénocarcinomes canaux moyennement différenciés et inférieur à 50 % pour les adénocarcinomes peu différenciés. Cependant, ces seuils n'étaient pas ceux utilisés dans le centre d'où provenait notre cohorte. Une étude récente de 2020 proposait une classification binaire basée sur le pourcentage de formation tumorale glandulaire, corrélant au profil histomoléculaire (6). Nous avons donc préféré obtenir une valeur numérique de ce pourcentage de formation glandulaire pour corrélérer au degré de différenciation, adaptable selon les conventions inter et intra-centres.

V.2. Apprentissage non supervisé

V.2.1. Apprentissage non supervisé sur lame entière

La première partie de notre étude consistait à évaluer un CNN en apprentissage non supervisé. Pour cela, nous avons tout d'abord évalué la capacité d'un CNN naïf de pathologie pancréatique à différencier les secteurs tumoraux. Le CNN_{NP} utilisé a été capable de les individualiser, allant jusqu'à différencier les différents composants d'un carcinome adénosquameux. Sur trois lames, certains secteurs tumoraux, où les cellules tumorales étaient peu nombreuses, ont parfois été classés dans le groupe de fibrose, celle-ci étant alors majoritaire. Il est probable qu'avec plus de patterns, ces secteurs soient devenus individualisés. Sur l'ensemble des lames, les secteurs tumoraux abondants ont été individualisés. La capacité du CNN_{NP} à segmenter correctement les secteurs tumoraux et leur hétérogénéité a permis de démontrer que malgré une absence de connaissance d'histologie ou de pathologie pancréatique, celui-ci a pu mettre en évidence les informations pertinentes nécessaires à l'analyse tumorale. L'apprentissage non supervisé pourrait offrir des outils flexibles pour l'annotation des lames tumorales et pour mettre en évidence des tumeurs rares ou des patterns pathologiques non utilisés actuellement, que ce soit avant ou après traitement.

V.2.2. Apprentissage non supervisé par carte de fréquentation

La deuxième partie de notre étude de l'apprentissage non supervisé consistait à analyser la classification du CNN_{NP} et à la comparer à la classification humaine, que ce soit celle de l'OMS ou celle de Kalimuthu *et al.* (6), à deux groupes. Il n'a pas reproduit correctement la classification humaine, que ce soit pour la classification binaire, où la concordance était faible, ou pour la classification quaternaire où celle-ci était inexistante. Cette difficulté peut être expliquée par certains points. Tout d'abord, 58 patients est un nombre relativement faible pour apprendre toutes les représentations différentes pouvant être observées dans le tissu tumoral, et ainsi extraire les informations essentielles au diagnostic. Si plus de patients avaient été présentés, cette classification aurait pu être plus proche de celle réalisée par le pathologiste, le CNN ayant alors été capable de s'intéresser à des caractéristiques plus importantes. De plus, comparer cette classification à quatre diagnostics (OMS) complexifie la question, et augmente ainsi le risque que d'autres caractéristiques histologiques dominent la classification en sous-groupes. Enfin, pour les deux classifications, le diagnostic repose principalement sur l'évaluation du pourcentage de formation tumorale glandulaire et non glandulaire. Il ne s'agit pas de savoir si un aspect histologique clé est présent (à l'exception du carcinome adénoquameux), mais d'évaluer le pourcentage de formation glandulaire, regroupant ainsi l'ensemble des images extraites d'un patient, et de ce pourcentage prédire un diagnostic. Sans idée de l'objectif, ce CNN_{NP} n'a probablement pas considéré une classification basée sur un pourcentage comme étant pertinente, et a pu grouper les patients sur d'autres critères qui lui sont propres. Les autres diagnostics pour lesquels ce CNN_{NP} a été entraîné dans le champ de la neuropathologie, reposaient sur la présence ou l'absence d'aspects caractéristiques clés.

Ainsi, malgré la capacité du CNN_{NP} à différencier les secteurs tumoraux, l'approche supervisée pourrait être plus appropriée pour des tâches avec un objectif spécifique. Ces deux aspects peuvent présenter des intérêts complémentaires, avec par exemple l'individualisation de contingents rares, voire de facteurs prédictifs de réponse à des thérapies ciblées par un réseau en apprentissage non supervisé et l'évaluation du degré de différenciation par un réseau en apprentissage supervisé.

V.3. Apprentissage supervisé

Nous avons ensuite étudié deux réseaux (CNN_{NP} et CNN_{PAN}), dont un avec entraînement pancréatique spécifique (CNN_{PAN}) en apprentissage supervisé.

Une première approche a été d'enseigner aux réseaux les images et diagnostics de 50 patients. Les deux réseaux ont correctement classé 6 des 8 patients utilisés pour évaluation. Le CNN_{PAN} présentait pour le groupe B de meilleures performances, avec une très forte valeur prédictive pour 3 des 4 patients. De façon intéressante, les deux CNN présentaient des difficultés sur les mêmes lames, notamment dans le groupe A. En s'intéressant au patient 22, dont le diagnostic était erroné pour les deux CNN, les images H&E présentaient de nombreuses glandes tumorales bien différenciées pour l'évaluation humaine du pathologiste, évaluées à 100 % de la masse tumorale. Les cellules tumorales étaient toutefois par endroits tellement nombreuses qu'elles créaient une fausse impression de plage cellulaire (pattern histopathologique en faveur du groupe B) à la base des glandes (Figure 27). Cette mésinterprétation pourrait être réduite en ajoutant plus d'images tumorales pour la phase d'entraînement et en ayant une cohorte plus importante.

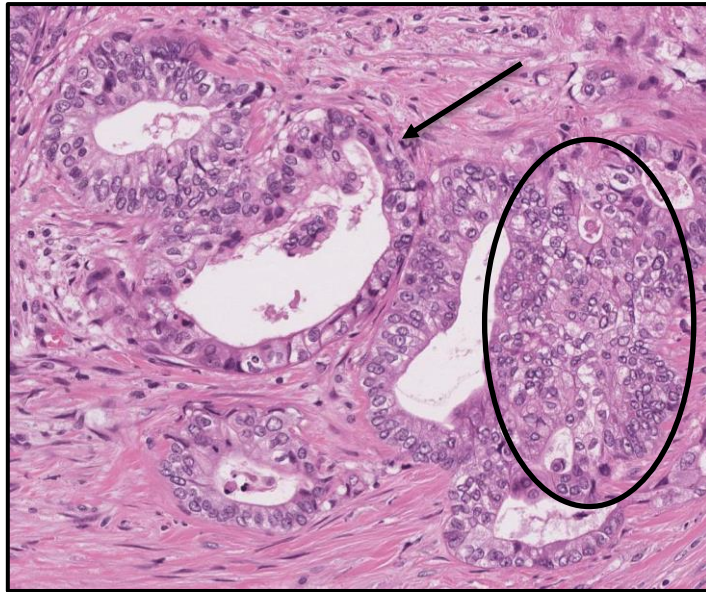


Figure 27 : Aspect histopathologiques du patient 22.

Microscopie optique, grandissement X200, coloration H&E. Adénocarcinome bien différencié issu des lames du patient 22, incorrectement classé en groupe B par le CNN_{NP} et le CNN_{PAN}. Il est constitué de glandes bien formées (flèche noire) avec de nombreuses cellules pseudostratifiées ou à la base des cryptes (cercle noir), créant une fausse impression de plages cellulaires selon l'incidence de coupe.

Source : Department of Laboratory medicine and pathobiology, UHN, TGH.

La deuxième approche de cet apprentissage supervisé a consisté à entraîner le CNN_{PAN} avec des lames constituées uniquement de 100 % de formation tumorale glandulaire ou de 100 % de formation tumorale non glandulaire. A partir de ces deux groupes, ce CNN_{PAN} pouvait par la suite adjoindre une valeur numérique à chaque lame pour le pourcentage de formation tumorale glandulaire ou non glandulaire. Cette approche permet de s'adapter aux conventions inter et intra centres. L'évaluation de cet apprentissage doit avoir lieu sur deux niveaux. Tout d'abord, il est nécessaire d'évaluer la corrélation entre les différents patterns (tumoral glandulaire ou non glandulaire, tissu pancréatique non tumoral, stroma) et la coloration H&E afin de s'assurer de la concordance entre les patterns informatiques et l'aspect histologique ou pathologique sur lame. Cette étape permet de mettre en évidence les limites de son apprentissage et ainsi augmenter son expertise dans les domaines où il présente des lacunes. Si la corrélation est correcte, alors il est possible d'évaluer la classification proposée par le CNN_{PAN}.

Après trois cycles d'apprentissage, le CNN_{PAN} a présenté une amélioration très nette dans la reconnaissance des patterns histopathologiques. Les différents composants étaient mieux définis, avec notamment une meilleure distinction entre tissu pancréatique non tumoral et pattern tumoral non glandulaire, et une meilleure individualisation au niveau des glandes tumorales de grande taille en tant que pattern tumoral glandulaire. Il persistait cependant une confusion sur la lame 40, malgré ces cycles d'apprentissage successifs. La lame 40 était constituée de peu de tumeur et les glandes pancréatiques étaient sans équivoque pour un pathologiste, avec cependant quelques artéfacts de rétraction en périphérie pouvant éventuellement expliquer la difficulté du CNN. Ces artéfacts étaient plus rares sur les autres lames.

Concernant l'évaluation du pourcentage des différents composants tumoraux par le CNN_{PAN}, les résultats préliminaires ont montré une classification correcte pour 8 (série 3) à 9 (série 2) lames sur 10 avec la classification binaire (groupe A / groupe B).

En s'intéressant à la classification de l'OMS, concernant le premier groupe, évalué par le pathologiste à 100 % de formation tumorale glandulaire, l'interprétation du CNN_{PAN} est proche, avec 5 lames sur 6 évaluées à 90 % ou plus de formation tumorale glandulaire. Cette évaluation correspond à un adénocarcinome canalaire moyennement (≤ 95 % de formation tumorale glandulaire) ou bien (> 95 % de formation tumorale glandulaire) différencié. Ces performances nécessitent d'être affinées afin d'obtenir une précision de 5 % permettant d'atteindre le seuil de 95 % utilisé par le pathologiste.

Concernant le deuxième groupe, évalué par le pathologiste à 0 % de formation tumorale glandulaire, dont deux carcinomes adénoquameux (lames 73 et 15), les performances du CNN_{PAN} sont inférieures, avec la lame 73 évaluée à moins de 10 % de formation tumorale glandulaire, et la lame 15 légèrement supérieure à ce seuil (11 %). Les deux autres lames constituées de 0 % de formation tumorale glandulaire (lames 28 et 91) soulignent les limites du CNN_{PAN}. Ce CNN n'a pour le moment pas bénéficié d'entraînement spécifique pour le carcinome adénoquameux. Un autre apprentissage est nécessaire pour le différencier.

Au total, en s'intéressant uniquement au pourcentage de formation glandulaire, 6 lames sur 10 étaient très proches de l'évaluation par le pathologiste, avec une différence inférieure ou égale à 10 %. Ce seuil de 10 % est toutefois insuffisant pour différencier l'adénocarcinome canalaire bien différencié du moyennement dans les valeurs hautes. Notre réseau doit donc se perfectionner afin d'atteindre une précision de 5 %. De plus, il doit apprendre à différencier l'adénocarcinome canalaire peu différencié du sous-type adénoquameux.

Bien que prometteur, des données additionnelles sont nécessaires afin d'augmenter la capacité de ce CNN_{PAN}, comme cela a été le cas pour la lame 110 pour laquelle, après entraînement approfondi, le tissu pancréatique non tumoral a finalement été correctement évalué. Ces données n'étaient toutefois pas suffisantes pour corriger la mauvaise classification de la lame 40, le tissu pancréatique non tumoral étant évalué de façon erronée en pattern tumoral non glandulaire. De plus, si cet entraînement additionnel n'est pas suffisant pour une bonne clarification, il peut entraîner plus de confusion, comme avec la lame 28 pour laquelle est apparu une confusion avec le pattern tumoral non glandulaire qui est devenue partiellement mal classé en pattern tumoral glandulaire (Tableau 7). Le CNN_{PAN} doit bénéficier d'un apprentissage avec plus d'images et être réévalué, en vue d'une meilleure classification et d'une moindre confusion avec les patterns non tumoraux.

Cette classification basée sur le pourcentage de formation tumorale glandulaire et non glandulaire a présenté une difficulté supplémentaire, avec certaines lames à faible charge tumorale. Utiliser des lames présentant une charge tumorale élevée pourrait aider cet outil à classer correctement les tumeurs pour une utilisation clinique.

V.4. Perspectives

Les lames utilisées pour l'évaluation du CNN_{PAN} étaient constituées soit 100 % de formation tumorale glandulaire, soit de 100 % de formation tumorale non glandulaire. Cependant, les adénocarcinomes canaux pancréatiques présentent souvent une hétérogénéité tumorale. Le comportement du CNN_{PAN} n'a pas été évalué pour ces cas hétérogènes, et des évaluations complémentaires sont nécessaires afin d'étudier cet aspect. De plus, lors de l'évaluation du degré de différenciation tumorale, le pathologiste utilise les aspects tumoraux observés sur l'ensemble des lames d'un même patient. À la suite des conditions sanitaires exceptionnelles, seulement dix lames ont été analysées. Les autres lames doivent également être évaluées, et l'ensemble des lames d'un même patient doit être groupé pour une évaluation globale. En effet, afin d'être pertinent pour la pratique clinique, le CNN_{PAN} doit réaliser une pondération de l'ensemble des lames disponibles pour le diagnostic.

Afin de grader l'adénocarcinome canalaire pancréatique, l'OMS recommande de combiner le degré de différenciation glandulaire avec d'autres aspects, tels que l'activité mitotique et les caractéristiques nucléaires. Dans le cas d'une hétérogénéité intra-tumorale, tels qu'une variation entre le degré de différenciation glandulaire et l'activité mitotique, le plus haut grade est retenu. Ainsi, le CNN_{PAN} doit également apprendre à prendre en compte ces informations, ces critères pouvant faire diminuer le degré de différenciation.

Cette étude a utilisé les lames de 58 patients colorées à l'Hématoxyline-éosine. De très nombreux centres français ont pour coloration standard l'Hématoxyline-éosine-safran (HES). Quarante-deux patients ayant bénéficié d'une duodéno pancréatectomie céphalique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges ont d'ores et déjà été sélectionnés. Lors du diagnostic, le pathologiste a utilisé des lames colorées à l'HES. Il serait intéressant d'ajouter les lames de ces patients à cette étude afin d'évaluer les capacités du CNN_{PAN} sur une coloration à l'HES. Dû à une résolution insuffisante des lames virtuelles scannées à Limoges, il n'a pas été possible de les inclure. Un scanner plus performant permettrait d'y remédier.

Conclusion

L'utilisation de réseaux de neurones convolutifs apparaît comme un outil prometteur pour la classification des adénocarcinomes pancréatiques. Le réseau en apprentissage non supervisé a tout d'abord été capable d'individualiser les secteurs tumoraux sans apprentissage antérieur de pathologie pancréatique. Cette capacité apparaît intéressante pour des informations difficilement entraînaibles, telles que des contingents rares, voir des critères pronostics de réponse thérapeutique. Le réseau en apprentissage supervisé a permis une classification correcte de 8 à 9 lames sur 10 avec une classification binaire en groupe A / groupe B. Six lames, notamment, étaient très proches de l'évaluation par le pathologiste, avec une différence inférieure ou égale à 10%.

Ces résultats, notamment de l'apprentissage supervisé, représentent des données préliminaires. De nombreuses lames sont encore à analyser afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. De plus, 42 patients opérés au centre hospitalier universitaire de Limoges sont incluables. Ils permettraient d'augmenter la cohorte, et également d'ajouter l'analyse des colorations à l'HES dans un réseau entraîné pour l'H&E.

Le cancer est une pathologie hautement létale, véritable défi thérapeutique. Alors que de nouvelles thérapies émergent, il est probable qu'il soit nécessaire de grouper les patients en sous-groupes de plus en plus spécifiques permettant de prédire les patients répondeurs aux traitements et ceux qui seraient plus adaptés à des thérapies expérimentales. Ces décisions nécessiteront des outils objectifs dans la classification tumorale. Alors que les patterns morphologiques demeurent un outil puissant pour le diagnostic et le pronostic des patients, le développement de l'intelligence artificielle pour objectiver des classifications basées sur patterns histologiques pourrait devenir un atout important pour la prise en charge et la recherche en oncologie.

Références bibliographiques

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* févr 2019;10(1):10-27.
2. Lokuhetty D Hruban, Adsay, Esposito, Fukushima, Furukawa, Klöppel, Maitra, Notohara, Offerhaus, Ohike, Pitman, Zamboni, Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer. Pancreatic ductal adenocarcinoma. In: WHO classification of tumours. 2019. p. 322-32.
3. Drouillard A, Manfredi S, Lepage C, Bouvier A-M. Épidémiologie du cancer du pancréas. *Bulletin du Cancer.* janv 2018;105(1):63-9.
4. Lüttges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Klöppel G. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *J Pathol.* juin 2000;191(2):154-61.
5. Union internationale contre le cancer, Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Sauvage M. TNM: classification des tumeurs malignes. 2017.
6. N Kalimuthu S, Wilson GW, Grant RC, Seto M, O’Kane G, Vajpeyi R, et al. Morphological classification of pancreatic ductal adenocarcinoma that predicts molecular subtypes and correlates with clinical outcome. *Gut.* 2020;69(2):317-28.
7. Muckenhuber A, Berger AK, Schlitter AM, Steiger K, Konukiewitz B, Trumpp A, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Subtyping Using the Biomarkers Hepatocyte Nuclear Factor-1A and Cytokeratin-81 Correlates with Outcome and Treatment Response. *Clin Cancer Res.* 15 2018;24(2):351-9.
8. Schlitter AM, Segler A, Steiger K, Michalski CW, Jäger C, Konukiewitz B, et al. Molecular, morphological and survival analysis of 177 resected pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs): Identification of prognostic subtypes. *Sci Rep.* 01 2017;7:41064.
9. Wartenberg M, Cibin S, Zlobec I, Vassella E, Eppenberger-Castori S, Terracciano L, et al. Integrated Genomic and Immunophenotypic Classification of Pancreatic Cancer Reveals Three Distinct Subtypes with Prognostic/Predictive Significance. *Clin Cancer Res.* 15 2018;24(18):4444-54.
10. Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, Gibb WJ, Truitt M, Gu S, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat Med.* avr 2011;17(4):500-3.
11. Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, Volmar KE, Loeza SGH, Hoadley KA, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet.* oct 2015;47(10):1168-78.
12. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch A-M, Gingras M-C, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature.* 3 mars 2016;531(7592):47-52.
13. Birnbaum DJ, Finetti P, Birnbaum D, Mamessier E, Bertucci F. Validation and comparison of the molecular classifications of pancreatic carcinomas. *Mol Cancer.* 06 2017;16(1):168.
14. Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address: andrew_aguirre@dfci.harvard.edu, Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated

- Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 14 2017;32(2):185-203.e13.
15. Cruz-Roa A, Gilmore H, Basavanahally 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. *Sci Rep*. 18 2017;7:46450.
 16. Sirinukunwattana K, Ahmed Raza SE, Yee-Wah Tsang null, Snead DRJ, Cree IA, Rajpoot NM. Locality Sensitive Deep Learning for Detection and Classification of Nuclei in Routine Colon Cancer Histology Images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(5):1196-206.
 17. Ertosun MG, Rubin DL. Automated Grading of Gliomas using Deep Learning in Digital Pathology Images: A modular approach with ensemble of convolutional neural networks. *AMIA Annu Symp Proc*. 2015;2015:1899-908.
 18. Anatomie clinique. Tome 3, thorax, abdomen 2e édition - Pierre Kamina [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/anatomie-clinique-9782224029609.html>
 19. Anatomie du pancréas [Internet]. Service de chirurgie générale et digestive Hôpital Saint-Antoine. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/anatomie-du-pancreas/>
 20. Wheeler PR, Young B, O'Dowd G, Woodford P, Validire P, Validire-Charpy P. Foie, voies biliaires et pancréas exocrine. In: *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheeler*. Bruxelles: De Boeck supérieur; 2015. p. 287-8.
 21. Wheeler PR, Young B, O'Dowd G, Woodford P, Validire P, Validire-Charpy P. Système endocrinien. In: *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheeler*. Bruxelles: De Boeck supérieur; 2015. p. 328-33.
 22. Harper J. *Human Embryology and Teratology*. Second Edition. By Ronan O'Rahilly and Fabiola Muller. *Annals of Human Genetics*. 1996;60(6):533-533.
 23. Rouvière H, Delmas A, Delmas V. *Anatomie humaine: descriptive, topographique et fonctionnelle*. 2011.
 24. Grapin-Botton A. Ductal cells of the pancreas. *Int J Biochem Cell Biol*. mars 2005;37(3):504-10.
 25. Kbaier P, Agostini S. Embryologie et anatomie des canaux pancréatiques. /data/traites/r4/33-25887/ [Internet]. 26 mars 2007 [cité 10 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/59879>
 26. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol*. juill 2012;23(7):1880-8.
 27. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 6 juin 2005;92(11):2076-83.
 28. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu X-O, Steplowski E, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med*. 10 mai 2010;170(9):791-802.

29. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol.* févr 2012;23(2):374-82.
30. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol.* nov 2012;23(11):2964-70.
31. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJA, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 1 avr 2004;64(7):2634-8.
32. Aichler M, Seiler C, Tost M, Siveke J, Mazur PK, Da Silva-Buttkus P, et al. Origin of pancreatic ductal adenocarcinoma from atypical flat lesions: a comparative study in transgenic mice and human tissues. *J Pathol.* avr 2012;226(5):723-34.
33. Morris JP, Wang SC, Hebrok M. KRAS, Hedgehog, Wnt and the twisted developmental biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Cancer.* oct 2010;10(10):683-95.
34. Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 26 août 2014;111(5):817-22.
35. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 4 oct 2016;1(4):298-306.
36. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, et al. Recent Progress in Pancreatic Cancer. *CA Cancer J Clin.* sept 2013;63(5):318-48.
37. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* nov 2016;1(3):226-37.
38. Kruger S, Haas M, Burkl C, Goehring P, Kleespies A, Roeder F, et al. Incidence, outcome and risk stratification tools for venous thromboembolism in advanced pancreatic cancer – A retrospective cohort study. *Thrombosis Research.* 1 sept 2017;157:9-15.
39. Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology.* mai 2019;156(7):2024-40.
40. Masson E. CA 19-9 [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/61043/ca-19-9>
41. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Bauguion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Digestive and Liver Disease.* déc 2018;50(12):1257-71.
42. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 1 oct 2012;23:vii33-40.
43. Endoscopic ultrasound of pancreatic tumors | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2211568416302388?token=67B08C292AC46B>

F6155C6DAB5426A7E2DF45B191FAF4BBCDC0EF6B6BE62E0F3A2AC490A3C99065
17B3BAD90FBB0CE492

44. Săftoiu A, Vilmann P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *J Clin Ultrasound*. janv 2009;37(1):1-17.
45. Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. août 2015;6(4):343-57.
46. Bipat S, Phoa SSKS, van Delden OM, Bossuyt PMM, Gouma DJ, Laméris JS, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*. août 2005;29(4):438-45.
47. Tennøe B, Stiris MG, Dullerud R, Lunde OC, Aadland E. [Magnetic resonance tomography of biliary and pancreatic ducts]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 20 sept 1999;119(22):3252-6.
48. cp-gihepatobiliary-pancreasexocrine-20-4100.pdf [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gihepatobiliary-pancreasexocrine-20-4100.pdf>
49. Adsay NV, Basturk O, Bonnett M, Kilinc N, Andea AA, Feng J, et al. A Proposal for a New and More Practical Grading Scheme for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. juin 2005;29(6):724-33.
50. Giulianotti PC, Boggi U, Fornaciari G, Bruno J, Rossi G, Giardino D, et al. Prognostic value of histological grading in ductal adenocarcinoma of the pancreas. Klöppel vs TNM grading. *Int J Pancreatol*. juin 1995;17(3):279-89.
51. Kanda M, Matthaei H, Wu J, Hong S-M, Yu J, Borges M, et al. Presence of Somatic Mutations in Most Early-Stage Pancreatic Intraepithelial Neoplasia. *Gastroenterology*. avr 2012;142(4):730-733.e9.
52. Hingorani SR, Petricoin EF, Maitra A, Rajapakse V, King C, Jacobetz MA, et al. Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse. *Cancer Cell*. déc 2003;4(6):437-50.
53. Delperro JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford)*. janv 2014;16(1):20-33.
54. Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. sept 2009;55(3):277-83.
55. Farges O, Bendersky N, Truant S, Delperro JR, Pruvot FR, Sauvanet A. The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France. *Ann Surg*. 2017;266(5):797-804.
56. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. sept 2014;156(3):591-600.
57. Malleo G, Maggino L, Ferrone CR, Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Capelli P, et al. Number of Examined Lymph Nodes and Nodal Status Assessment in Distal

- Pancreatectomy for Body/Tail Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* déc 2019;270(6):1138-46.
58. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Bauguion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis.* 2018;50(12):1257-71.
 59. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 20 2018;379(25):2395-406.
 60. Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):1874-83.
 61. Katz MHG. Preoperative Therapy for Pancreatic Cancer: The Tide Is Turning. *JOP.* 1 sept 2016;12(9):783-4.
 62. Strauss VY, Shaw R, Virdee PS, Hurt CN, Ward E, Tranter B, et al. Study protocol: a multi-centre randomised study of induction chemotherapy followed by capecitabine ± nelfinavir with high- or standard-dose radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP-2). *BMC Cancer* [Internet]. 4 févr 2019 [cité 7 sept 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6360784/>
 63. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 25 2019;381(4):317-27.
 64. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 02 2017;542(7639):115-8.
 65. Caballo M, Pangallo DR, Mann RM, Sechopoulos I. Deep learning-based segmentation of breast masses in dedicated breast CT imaging: Radiomic feature stability between radiologists and artificial intelligence. *Comput Biol Med.* mars 2020;118:103629.
 66. Skrede O-J, De Raedt S, Kleppe A, Hveem TS, Liestøl K, Maddison J, et al. Deep learning for prediction of colorectal cancer outcome: a discovery and validation study. *The Lancet.* févr 2020;395(10221):350-60.
 67. Rakotomalala R. Perceptrons simples et multicouches. :41.
 68. Initiez-vous au Deep Learning [Internet]. OpenClassrooms. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://openclassrooms.com/fr/courses/5801891-initiez-vous-au-deep-learning>
 69. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* mai 2015;521(7553):436-44.
 70. Faust K, Bala S, van Ommeren R, Portante A, Al Qawahmed R, Djuric U, et al. Intelligent feature engineering and ontological mapping of brain tumour histomorphologies by deep learning. *Nat Mach Intell.* juill 2019;1(7):316-21.
 71. Schulz H, Behnke S. Deep Learning. *Künstl Intell.* 1 nov 2012;26(4):357-63.

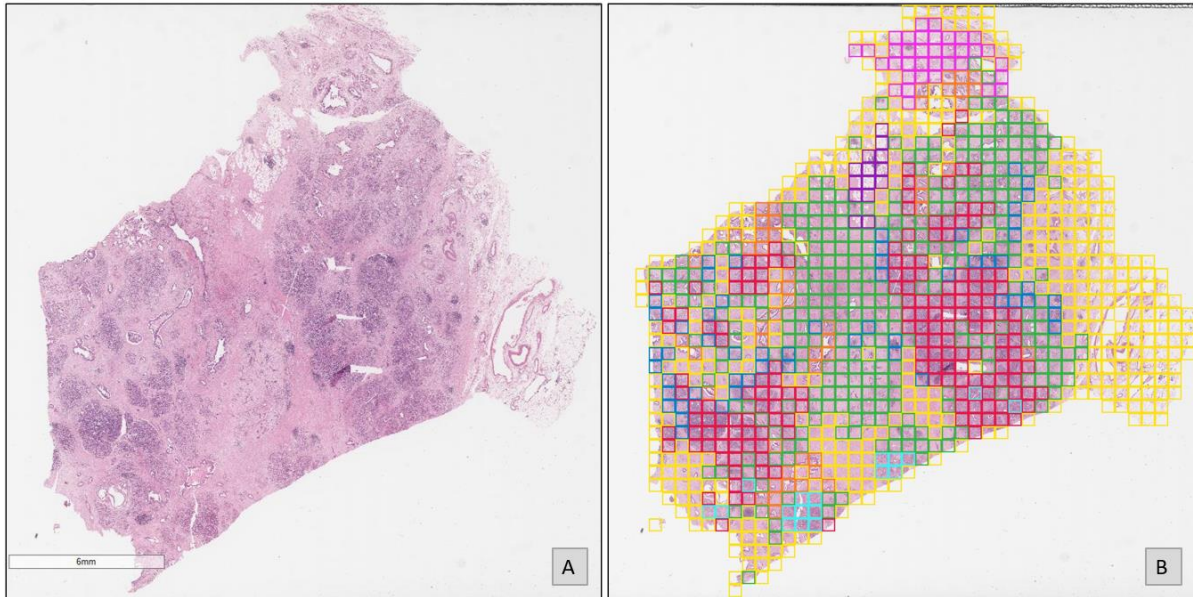
72. Simonyan K, Zisserman A. Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition. arXiv:14091556 [cs] [Internet]. 10 avr 2015 [cité 25 oct 2020]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1409.1556>
73. Deng J, Dong W, Socher R, Li L-J, Li K, Fei-Fei L. ImageNet: A Large-Scale Hierarchical Image Database. :8.
74. Roohi A, Faust K, Djuric U, Diamandis P. Unsupervised Machine Learning in Pathology: The Next Frontier. *Surg Pathol Clin.* juin 2020;13(2):349-58.
75. Litjens G, Sánchez CI, Timofeeva N, Hermsen M, Nagtegaal I, Kovacs I, et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Scientific Reports.* 23 mai 2016;6(1):26286.
76. Hollon TC, Pandian B, Adapa AR, Urias E, Save AV, Khalsa SSS, et al. Near real-time intraoperative brain tumor diagnosis using stimulated Raman histology and deep neural networks. *Nat Med.* 2020;26(1):52-8.
77. Orringer DA, Pandian B, Niknafs YS, Hollon TC, Boyle J, Lewis S, et al. Rapid intraoperative histology of unprocessed surgical specimens via fibre-laser-based stimulated Raman scattering microscopy. *Nature Biomedical Engineering.* 6 févr 2017;1(2):1-13.
78. Coudray N, Moreira AL, Sakellaropoulos T, Fenyö D, Razavian N, Tsirigos A. Classification and Mutation Prediction from Non-Small Cell Lung Cancer Histopathology Images using Deep Learning [Internet]. *Cancer Biology*; 2017 oct [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/197574>
79. Faust K, Roohi A, Leon AJ, Leroux E, Dent A, Evans AJ, et al. Unsupervised Resolution of Histomorphologic Heterogeneity in Renal Cell Carcinoma Using a Brain Tumor-Educated Neural Network. *JCO Clin Cancer Inform.* sept 2020;4:811-21.
80. Faust K, Xie Q, Han D, Goyle K, Volynskaya Z, Djuric U, et al. Visualizing histopathologic deep learning classification and anomaly detection using nonlinear feature space dimensionality reduction. *BMC Bioinformatics.* 16 2018;19(1):173.
81. diamandislabii / faust-feature-vectors-2019 — Bitbucket [Internet]. [cité 23 déc 2020]. Disponible sur: <https://bitbucket.org/diamandislabii/faust-feature-vectors-2019/src/master/>

Annexes

Annexe 1. Apprentissage non supervisé sur lames entières	83
Annexe 1.1. Lame 37, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN _{NP}	83
Annexe 1.2. Lame 61, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN _{NP}	83
Annexe 1.3. Lame 178, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN _{NP}	84
Annexe 1.4. Lame 182, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN _{NP}	84
Annexe 1.5. Lame 193, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN _{NP}	85
Annexe 1.6. Lame 238, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN _{NP}	85
Annexe 1.7. Lame 299, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN _{NP}	86
Annexe 1.8. Lame 312, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN _{NP}	86
Annexe 1.9. Lame 350, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN _{NP}	87
Annexe 2. Apprentissage supervisé.....	88
Annexe 2.1. Lame 9, coloration H&E et analyse par le CNN _{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire).....	88
Annexe 2.2. Lame 40, coloration H&E et analyse par le CNN _{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire).....	89
Annexe 2.3. Lame 51, coloration H&E et analyse par le CNN _{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire).....	89
Annexe 2.4. Lame 77, coloration H&E et analyse par le CNN _{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire).....	90
Annexe 2.5. Lame 110, coloration H&E et analyse par le CNN _{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire).....	90
Annexe 2.6. Lame 185, coloration H&E et analyse par le CNN _{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire).....	91
Annexe 2.7. Lame 15, coloration H&E et analyse par le CNN _{PAN} (0% de formation tumorale glandulaire).....	91
Annexe 2.8. Lame 28, coloration H&E et analyse par le CNN _{PAN} (0% de formation tumorale glandulaire).....	92
Annexe 2.9. Lame 73, coloration H&E et analyse par le CNN _{PAN} (0% de formation tumorale glandulaire).....	92
Annexe 2.10. Lame 91, coloration H&E et analyse par le CNN _{PAN} (0% de formation tumorale glandulaire).....	93

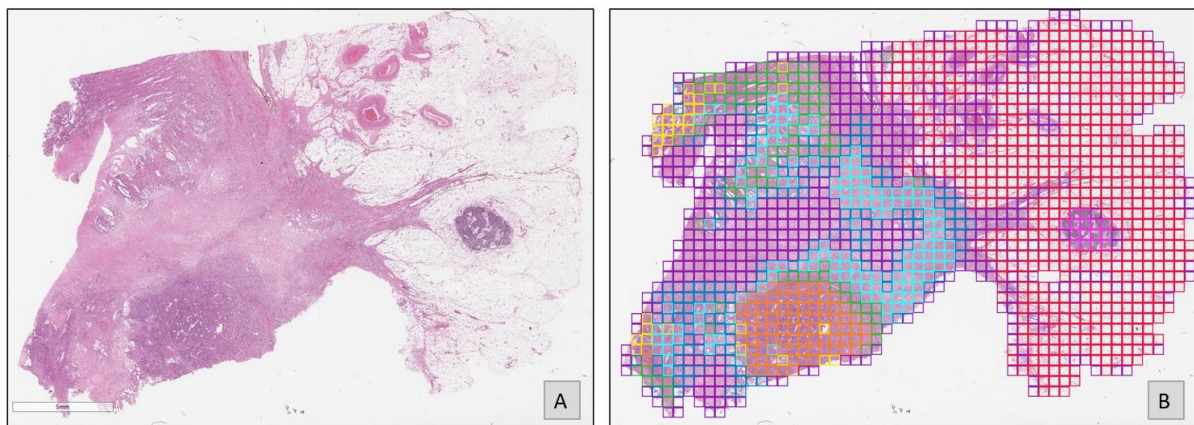
Annexe 1. Apprentissage non supervisé sur lames entières

Annexe 1.1. Lame 37, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN_{NP}



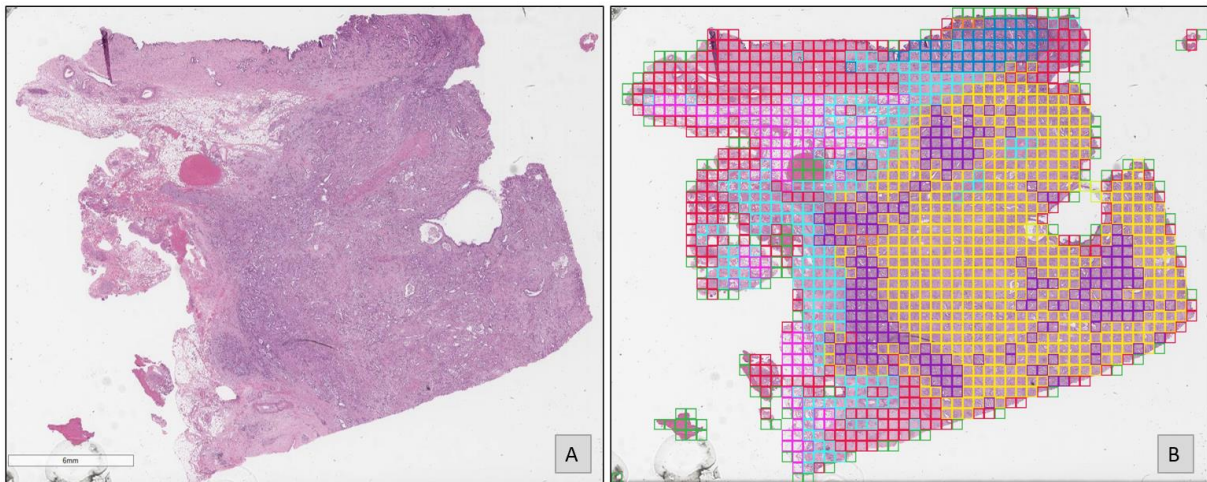
Coloration H&E à faible grandissement (x20) en A. Analyse du CNN_{NP} en apprentissage non supervisé sur lame entière à 9 patterns, lame 37 en B. Légende : Glandes tumorales de grande taille et lésions précurseurs (PanIN) des canaux de grande taille (orange). Difficultés sur le vert, associant fibrose, glandes tumorales au sein de fibrose et tissu pancréatique non tumoral remanié fibreux. Tissu adipeux et fibreux, associant quelques glandes tumorales minoritaires au sein de la fibrose (jaune). Tissu pancréatique non tumoral (bleu turquoise et rouge), tissu lymphatique (bleu et un carreau vert pâle en bas), tissu adipeux (violet), tissu fibreux lâche (rose)

Annexe 1.2. Lame 61, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN_{NP}



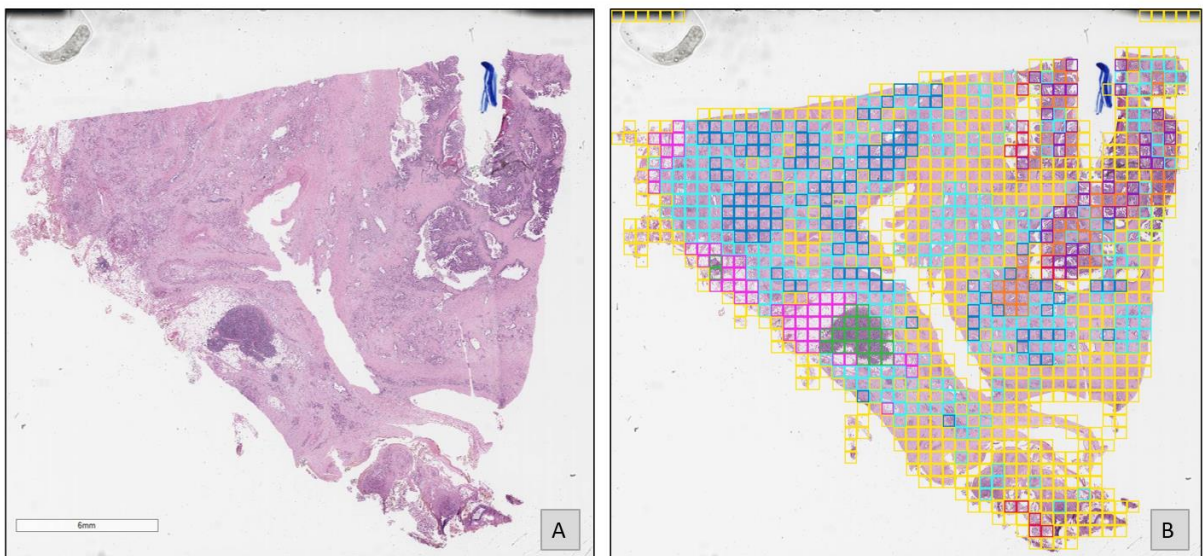
Coloration H&E à faible grandissement (x20) en A. Analyse du CNN_{NP} en apprentissage non supervisé sur lame entière à 9 patterns, lame 61 en B. Légende : PDAC en bleu turquoise, vert, vert pâle (unique carreau en bas à gauche), jaune (glandes tumorales de grande taille) et bleu (massifs tumoraux et glandes tumorales de petite taille). Nécrose, fibrose et tissu musculaire en violet, avec de très rares amas tumoraux minoritaires par rapport à la nécrose. Tissu adipeux en rouge, tissu lymphatique en rose, tissu pancréatique non tumoral en orange.

Annexe 1.3. Lame 178, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN_{NP}



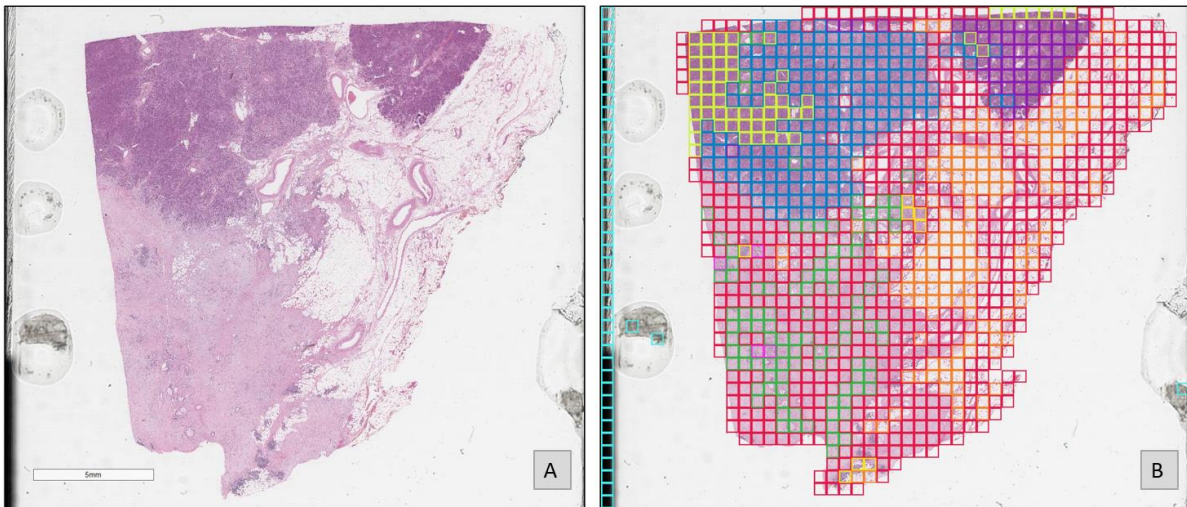
Coloration H&E à faible grandissement (x20) en A. Analyse du CNN_{NP} en apprentissage non supervisé sur lame entière à 9 patterns, lame 178 en B. Légende : PDAC (jaune, violet), avec contingent très bien différencié (bleu, orange). Fibrose et gros vaisseaux (bleu turquoise), fibrose (rouge), tissu adipeux (rose), débris endo-luminaux (vert pâle), hématies et artéfact de périphérie de lame (vert)

Annexe 1.4. Lame 182, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN_{NP}



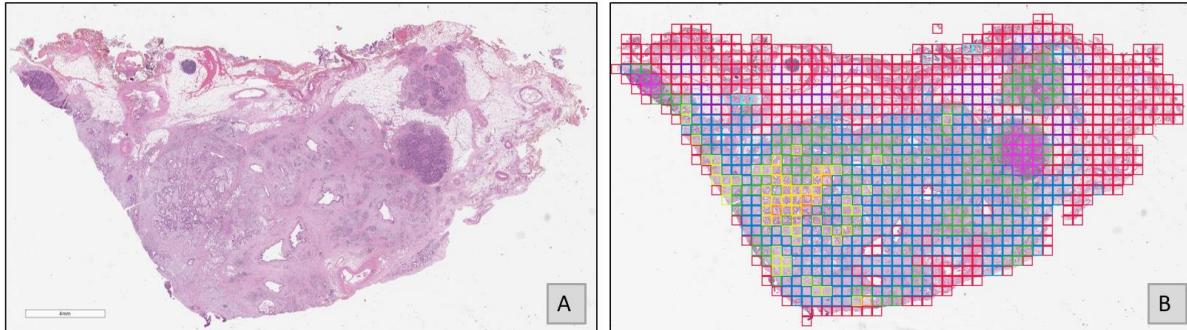
Coloration H&E à faible grandissement (x20) en A. Analyse du CNN_{NP} en apprentissage non supervisé sur lame entière à 9 patterns, lame 182 en B. Légende : PDAC (bleu turquoise, bleu, violet, orange). Contingent tumoral endoluminal (vert pâle). Fibrose, avec très rares secteurs tumoraux fibreux et artéfacts de lame (jaune). Tissu lymphatique (vert), débris endo-luminaux (rouge), tissu adipeux (rose).

Annexe 1.5. Lame 193, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN_{NP}



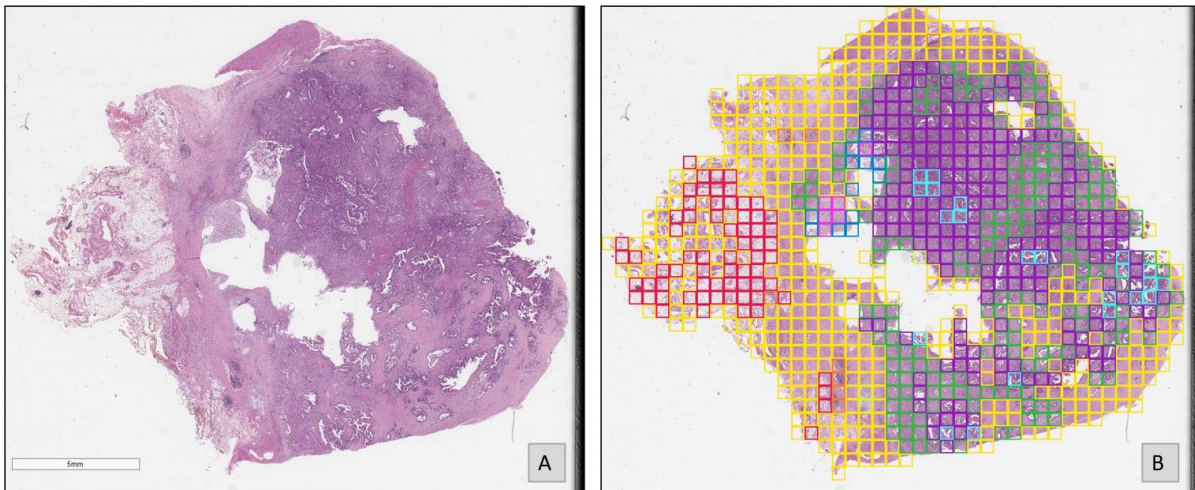
Coloration H&E à faible grandissement (x20) en A. Analyse du CNN_{NP} en apprentissage non supervisé sur lame entière à 9 patterns, lame 193 en B. Légende : PDAC (vert, rose). PDAC peu différencié et tissu adipeux (rouge). Tissu pancréatique non tumoral (vert pâle, bleu, violet). Tissu pancréatique non tumoral et tissu adipeux (jaune), tissu adipeux (orange) et artéfact de lame (bleu turquoise).

Annexe 1.6. Lame 238, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN_{NP}



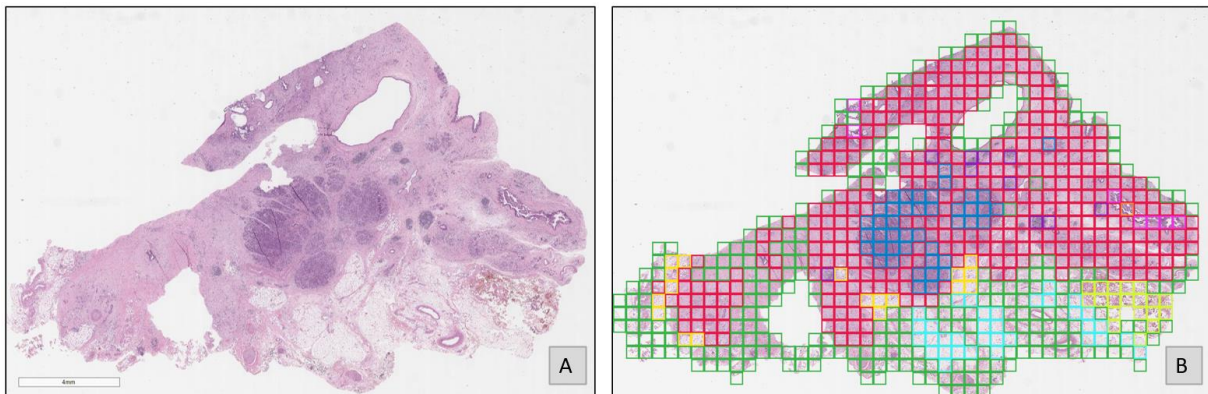
Coloration H&E à faible grandissement (x20) en A. Analyse du CNN_{NP} en apprentissage non supervisé sur lame entière à 9 patterns, lame 238 en B. Légende : PDAC (vert pâle, jaune, orange). îlots endocrines, avec rares glandes tumorales (vert). Débris épithéliaux endo-luminaux (bleu turquoise), fibrose (bleu), tissu adipeux (violet), tissu pancréatique non tumoral (rose). Tissu adipeux, paroi vasculaire, lésions précurseurs (PanIN), artéfacts de fin de lame, secteurs hémorragiques (rouge).

Annexe 1.7. Lame 299, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN_{NP}



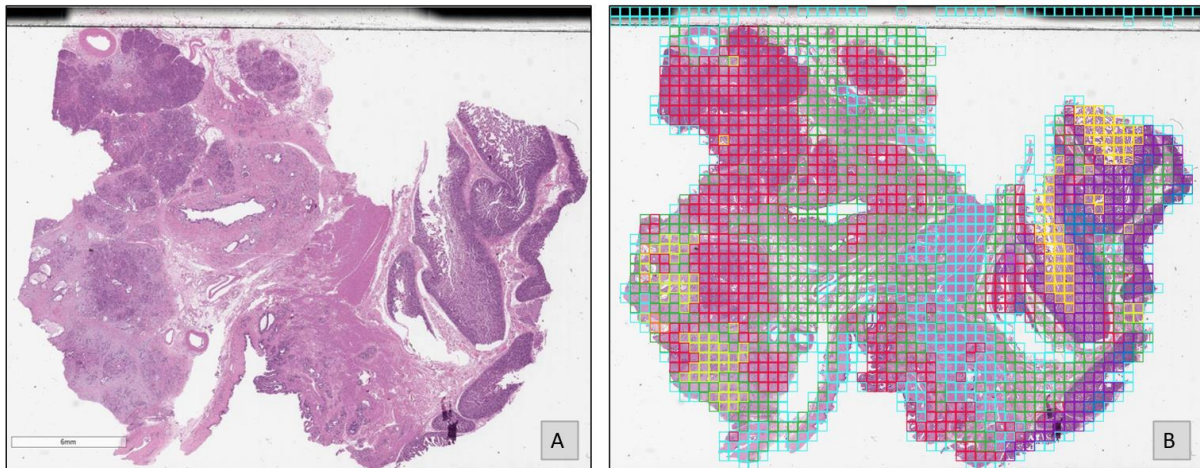
Coloration H&E à faible grandissement (x20) en A. Analyse du CNN_{NP} en apprentissage non supervisé sur lame entière à 9 patterns, lame 299 en B. Légende : PDAC (bleu turquoise, vert, violet). PDAC riche en mucine (vert pâle). Fibrose (jaune), tissu adipeux (rouge), tissu lymphatique (orange), matériel nécrotique endo-luminal bleu et rose)

Annexe 1.8. Lame 312, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN_{NP}



Coloration H&E à faible grandissement (x20) en A. Analyse du CNN_{NP} en apprentissage non supervisé sur lame entière à 9 patterns, lame 312 en B. Légende : tissu tumoral peu différencié et tissu pancréatique non tumoral atrophique (rouge), tissu pancréatique non tumoral (bleu), lésion précurseur (PanIN ou TIPMP) (rose et orange), tissu adipeux (bleu turquoise et jaune), tissu fibreux et adipeux (vert), tissu lymphocytaire (violet), encre marron pour évaluation des sections (vert pâle)

Annexe 1.9. Lame 350, coloration H&E et analyse à 9 patterns par le CNN_{NP}



Coloration H&E à faible grossissement (x20) en A. Analyse du CNN_{NP} en apprentissage non supervisé sur lame entière à 9 patterns, lame 350 en B. Légende : PDAC et glandes de Brunner (vert pâle). Mucine tumorale (orange). Duodénum (jaune, bleu, violet et rose (un carreau)). Tissu musculaire (muscleuse et gros vaisseaux) et artéfact de fin de lame (bleu turquoise). Tissu pancréatique non tumoral, ampoule et partie du duodénum (rouge). Tissu adipeux, fibreux et pancréatique atrophique (vert).

Annexe 2. Apprentissage supervisé

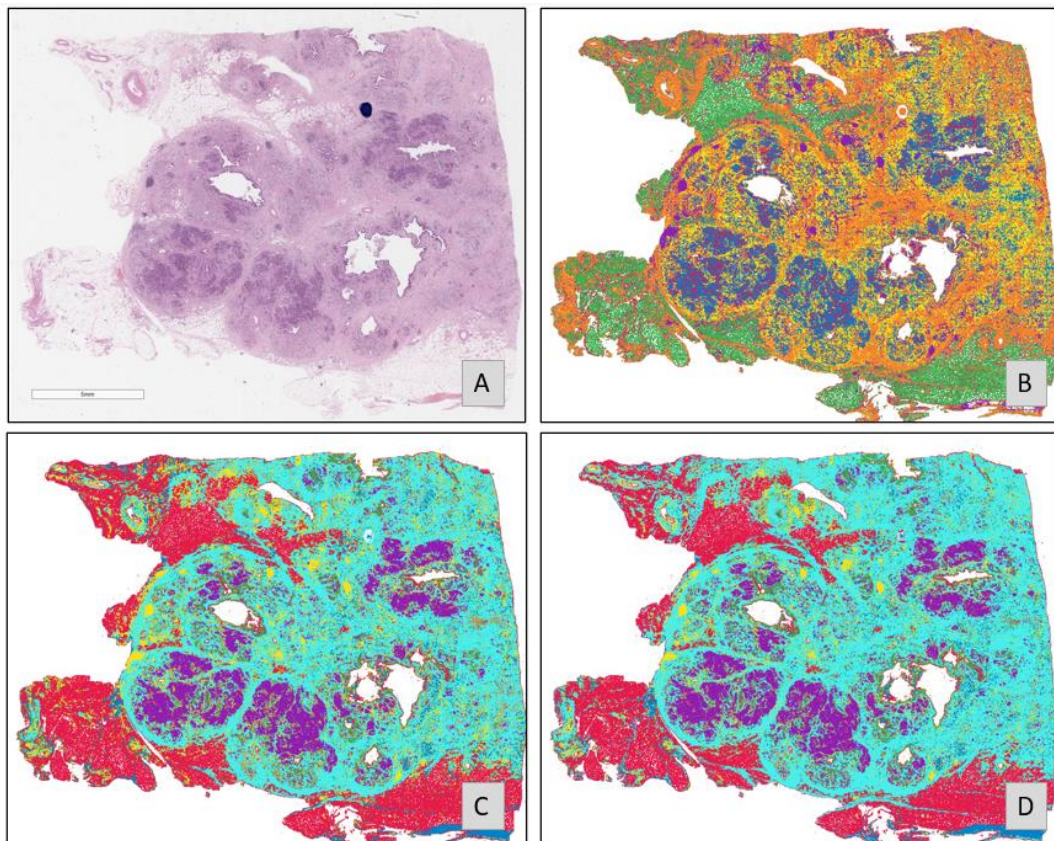
Les résultats présentés ci-dessous illustrent la classification par le CNN_{PAN} des lames d'H&E, après les différents entraînements. Pour l'ensemble des figures ci-dessous, la figure A représente la lame scannée, colorée à l'H&E, au grandissement X20. La figure B représente la corrélation avec les différents patterns des pré-mixes du CNN_{PAN}. La figure C illustre les résultats lors de la 2^{ème} série, après apprentissage spécifique du tissu pancréatique non tumoral et autres. La figure D représente les résultats lors de la 3^{ème} série, après un apprentissage plus poussé.

Les légendes sont identiques pour l'ensemble des lames.

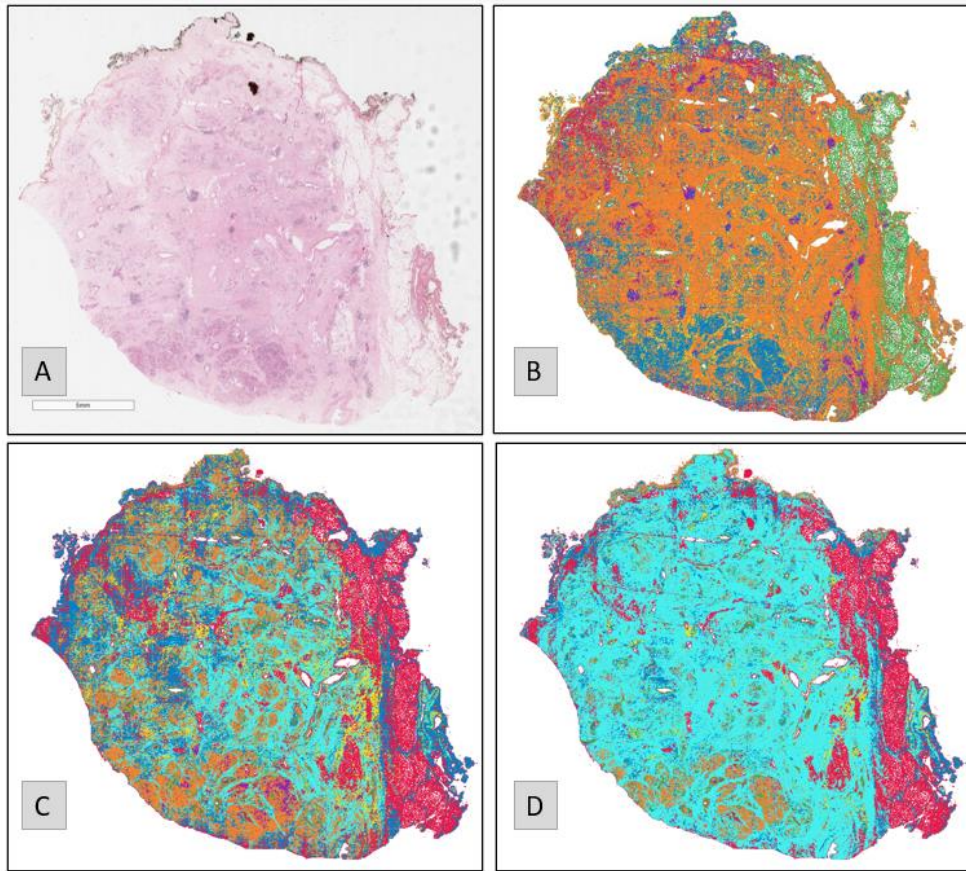
Légende figures B : pattern tumoral non glandulaire (bleu), pattern tumoral glandulaire (jaune), lymphocytes (violet), tissu adipeux (vert), glandes salivaires (non pertinent, rouge) et dure-mère (non pertinent, orange)

Légende figures C et D : pattern tumoral non glandulaire (orange), pattern tumoral glandulaire (vert), tissu pancréatique non tumoral (violet), stroma (bleu turquoise), lymphocytes (jaune), tissu adipeux (rouge), nécrose (bleu).

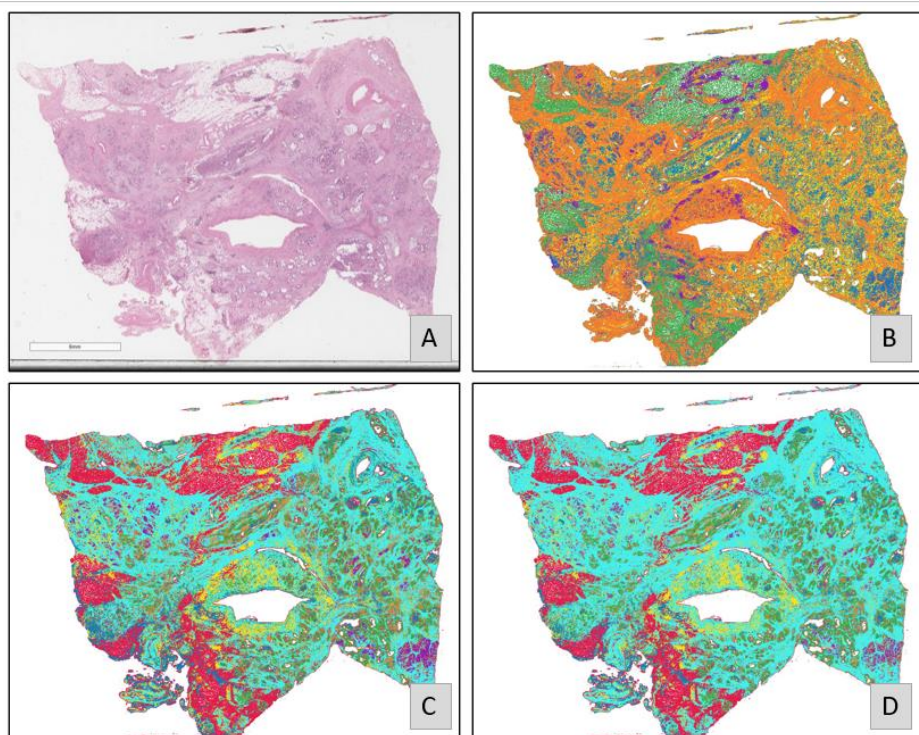
Annexe 2.1. Lame 9, coloration H&E et analyse par le CNN_{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire)



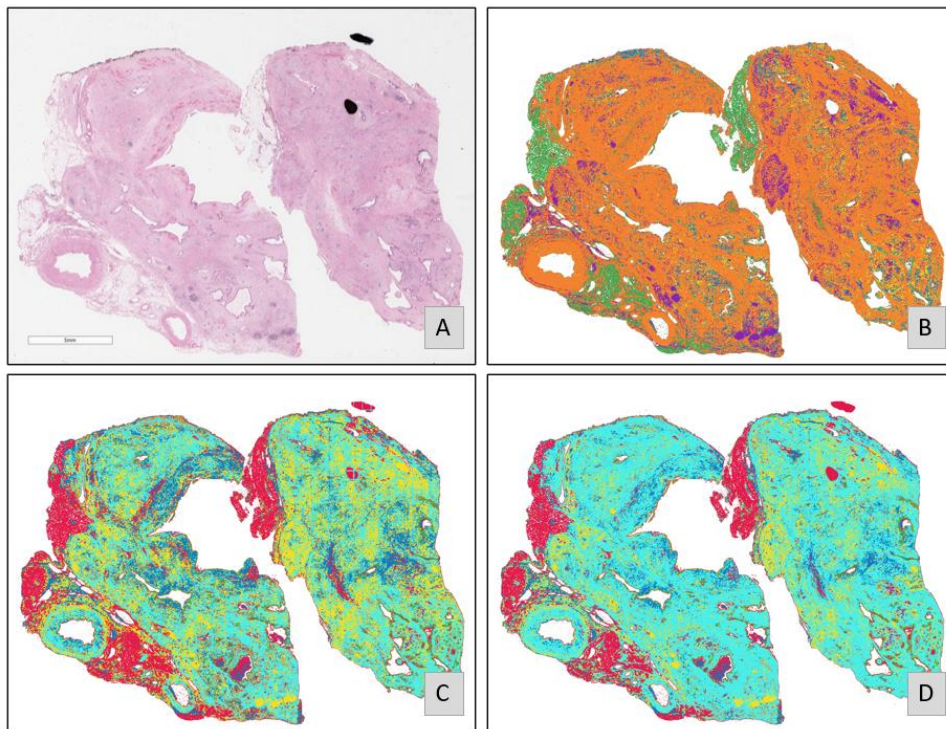
Annexe 2.2. Lame 40, coloration H&E et analyse par le CNN_{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire)



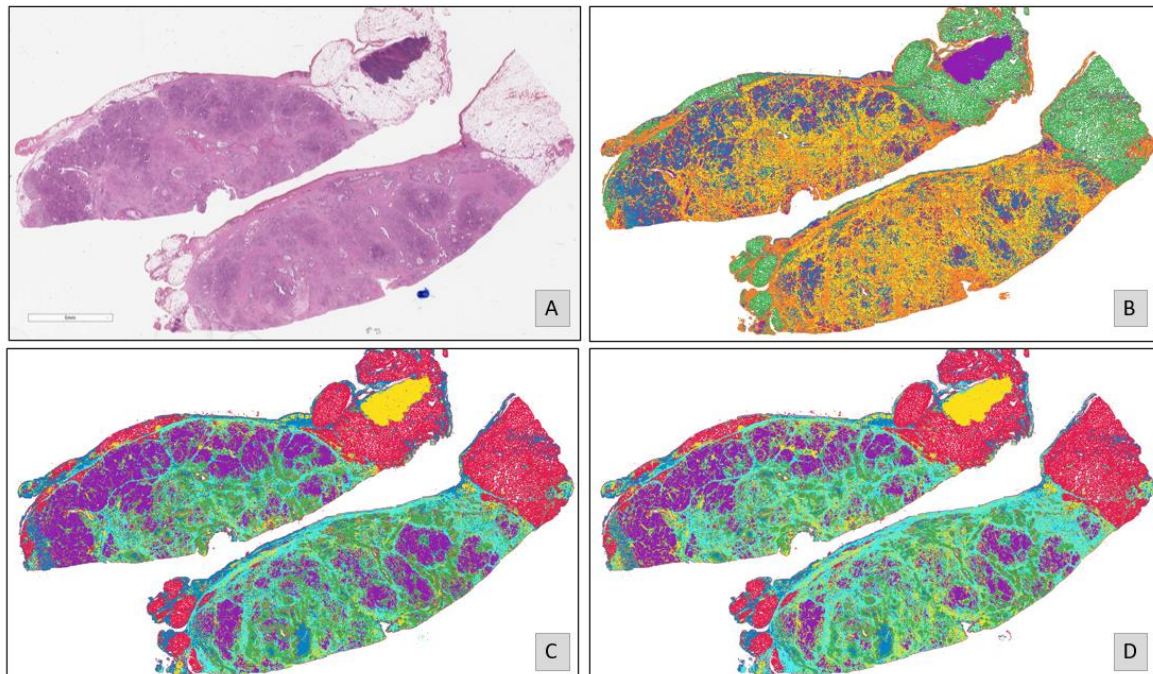
Annexe 2.3. Lame 51, coloration H&E et analyse par le CNN_{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire)



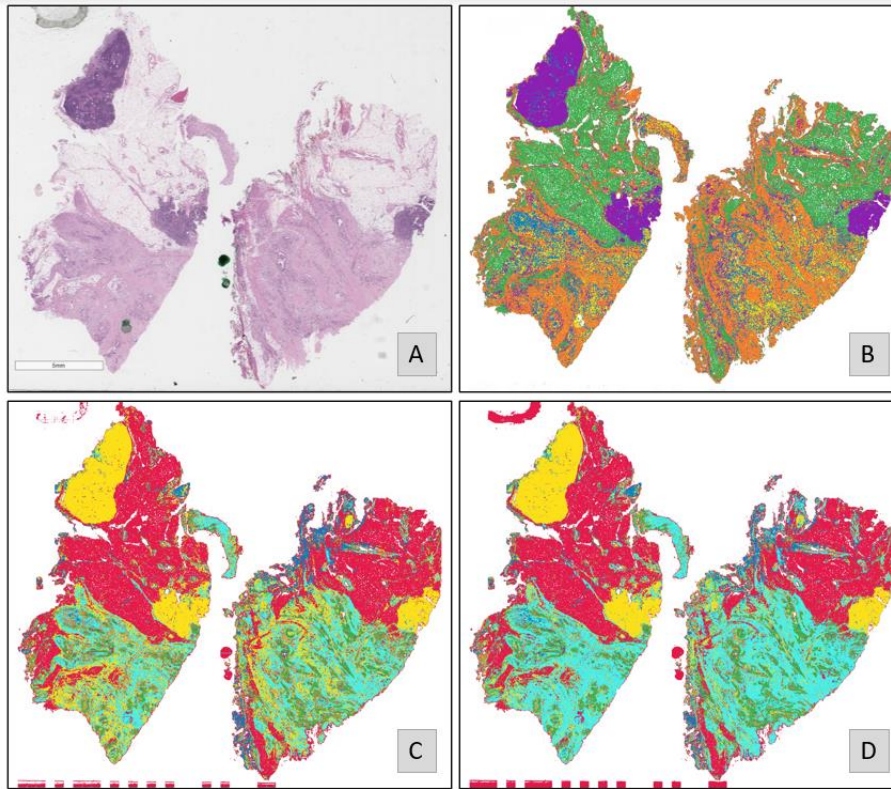
Annexe 2.4. Lame 77, coloration H&E et analyse par le CNN_{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire)



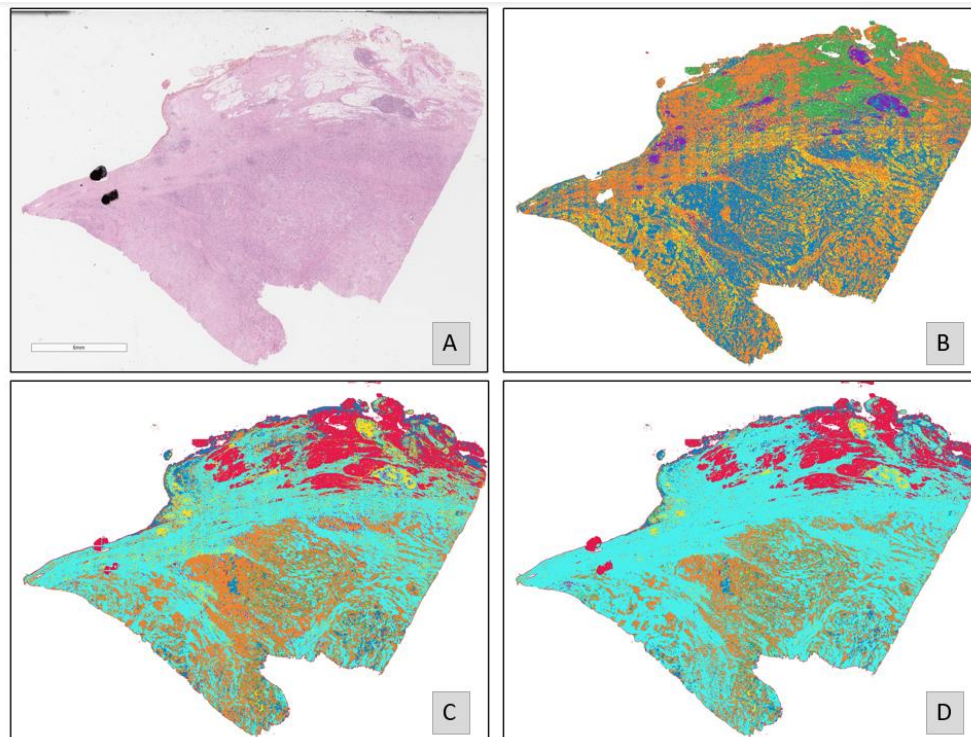
Annexe 2.5. Lame 110, coloration H&E et analyse par le CNN_{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire)



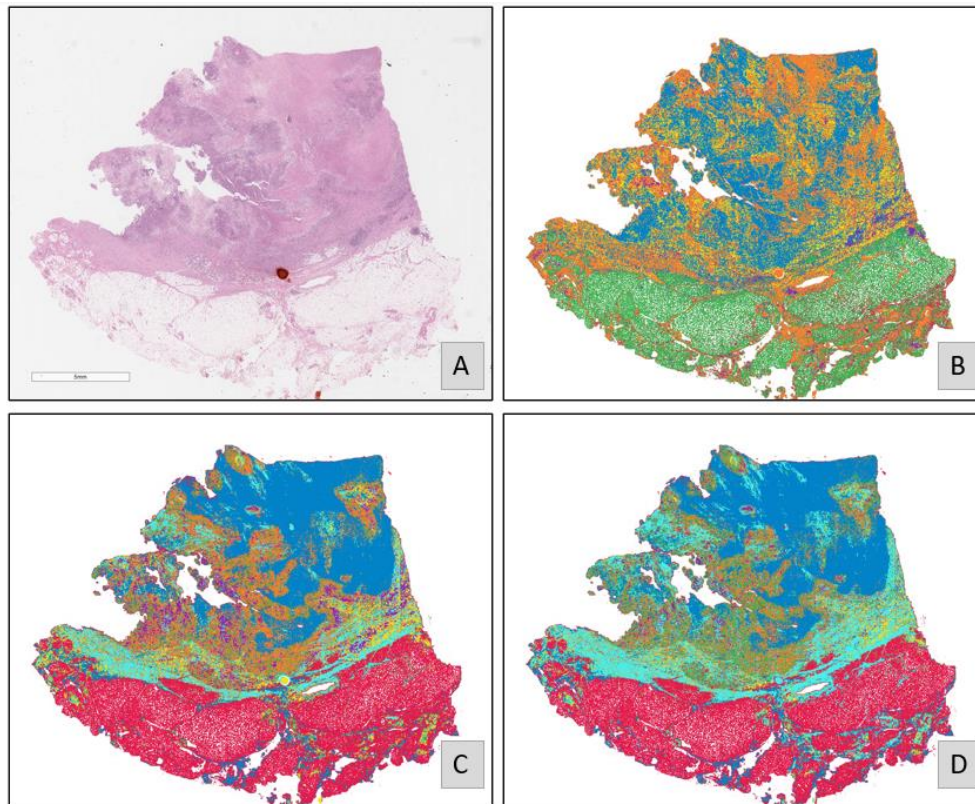
Annexe 2.6. Lame 185, coloration H&E et analyse par le CNN_{PAN} (100% de formation tumorale glandulaire)



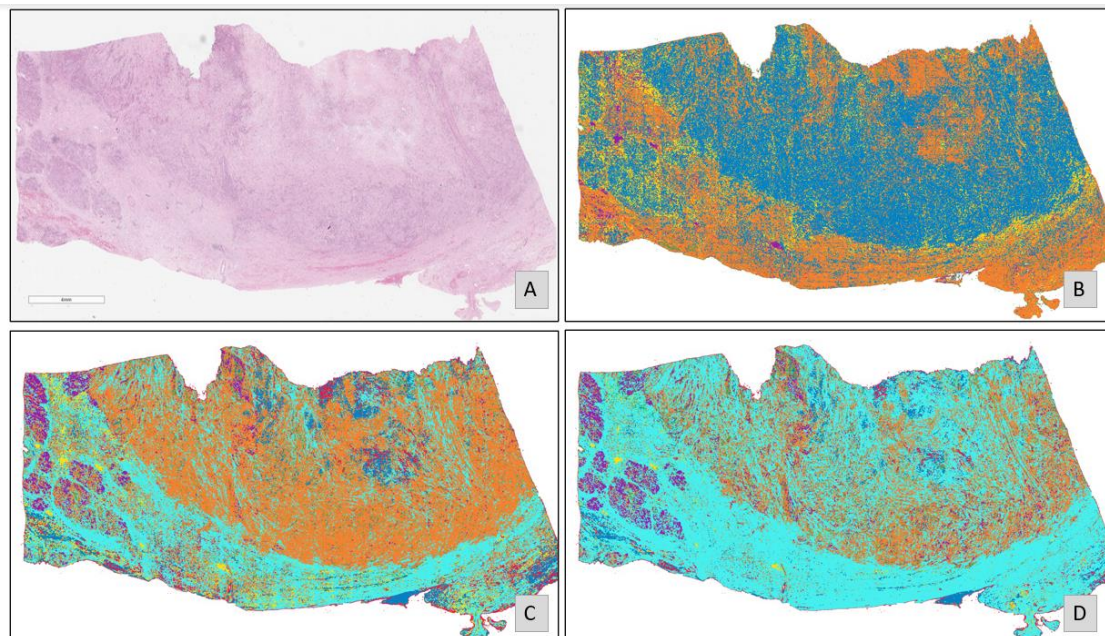
Annexe 2.7. Lame 15, coloration H&E et analyse par le CNN_{PAN} (0% de formation tumorale glandulaire)



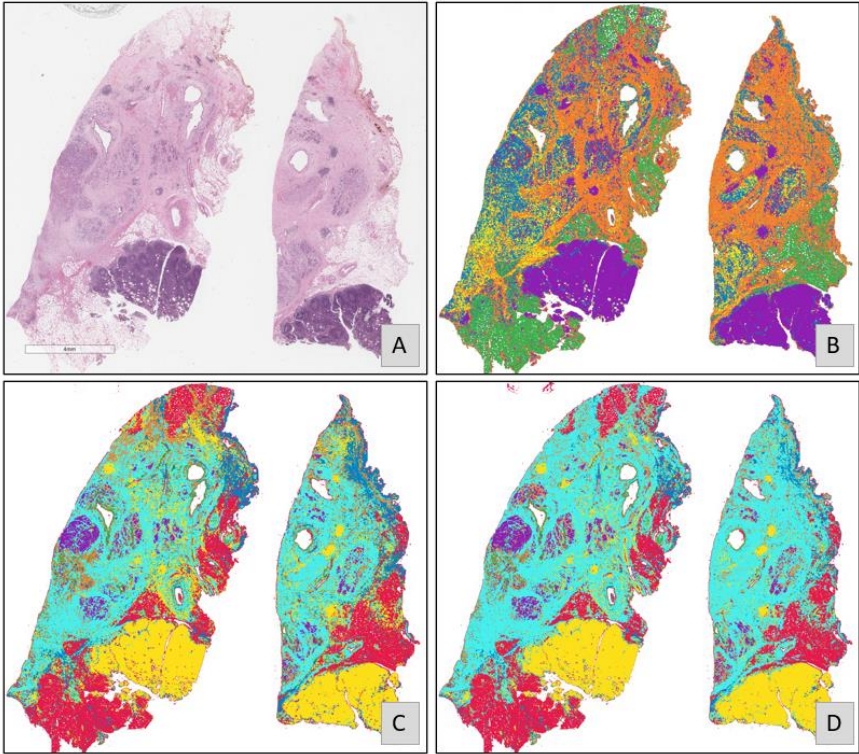
Annexe 2.8. Lame 28, coloration H&E et analyse par le CNN_{PAN} (0% de formation tumorale glandulaire)



Annexe 2.9. Lame 73, coloration H&E et analyse par le CNN_{PAN} (0% de formation tumorale glandulaire)



Annexe 2.10. Lame 91, coloration H&E et analyse par le CNN_{PAN} (0% de formation tumorale glandulaire)



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Etude de l'apprentissage profond dans la classification de l'adénocarcinome pancréatique

Le stade de différenciation, corrélant au pronostic, est un facteur important dans le choix du traitement en oncologie, notamment pour les adénocarcinomes canaux pancréatiques. La classification actuelle de l'OMS les divise en bien, moyennement et peu différencié, avec une certaine variabilité inter-centres. Le moyennement différencié est le plus fréquent, et apporte peu d'information pronostique. Une nouvelle classification (en groupe A et groupe B), avec un seuil de 40% de formation tumorale non glandulaire, est corrélé à une meilleure évaluation pronostique, mais présente une reproductibilité inter-observateur limitée, dû à ce seuil. L'apprentissage profond apparaît comme un outil intéressant. Un réseau de neurones convolutifs de neuropathologie (CNN_{NP}), sans connaissance de parenchyme pancréatique, a été capable de différencier la tumeur, confirmant son utilité potentielle avec un apprentissage spécifique. Cependant, l'apprentissage non supervisé n'a pas été capable de grouper correctement les patients. Un CNN spécialisé en pathologie pancréatique (CNN_{PAN}), avec apprentissage supervisé, a également montré des résultats prometteurs après entraînement approprié, classant correctement 8 à 9 lames sur 10 avec la classification binaire. Six des dix lames étaient proches du seuil du pathologiste, avec un écart de 10%. Un apprentissage complémentaire est nécessaire, notamment pour différencier le sous-type adénoquameux et intégrer l'hétérogénéité tumorale.

Mots-clés : Adénocarcinome canalaire pancréatique, intelligence artificielle, apprentissage profond, pronostic, patterns histologiques

Deep learning for classification of pancreatic cancer

The differentiation stage, correlating with prognosis, is an factor important to medical decisions, especially for pancreatic ductal adenocarcinoma. The current classification of the WHO has three degree of differentiation, well moderate and poor, with some variability between the institutions. Moderate, the most frequent, does not bring relevant information concerning the prognosis. A new classification, dividing between group A and group B is more relevant but has less reproducibility because of a cut off of 40% of "non gland" tumoral pattern. Deep learning appears as an interesting tool. A CNN specialized in neuropathology (CNN_{NP}) with no knowledge of pancreatic architecture was able to find tumoral pattern within the entire slide, bringing promising results with specialized training. However, unsupervised learning was not able to group patients in a relevant pathological classification, either for the current classification or for the binary one. A CNN specialized in pancreas (CNN_{PAN}) with supervised learning showed promising results for classification, after appropriate training, classifying correctly 8 to 9 out of 10 slides with the binary classification. Six out of ten slides were close to the pathologist evaluation, with a difference of 10% or lower. Additional training is necessary, especially to learn how to differentiate the adenosquamous subtype and to take in account the tumoral heterogeneity.

Keywords : Pancreatic ductal adenocarcinoma, artificial intelligence, deep learning, prognosis, histological features

