Pathologie numérique et intelligence artificielle à l'ère de la médecine de précision

Digital pathology and artificial intelligence in the era of precision medicine

Qinghe ZENG[1,2], Christophe KLEIN[1], Julien CALDERARO[3,4,5], Jean-François EMILE[6], François GHIRINGHELLI[7], Philippe BERTHEAU[8], Amine MARZOUKI[2], Zhuxian GUO[2], Camille KURTZ[2,9], Nicolas LOMENIE[2,9]

1. Plateforme CHIC, Centre de Recherche des Cordeliers, UMRS 1138, INSERM, Sorbonne Université, Université Paris Cité, 75006 Paris, France.
2. LIPADE, Laboratoire d'Informatique de Paris Descartes, URP 2517, Université Paris Cité, Paris, France.
3. AP-HP, Hôpital Universitaire Henri Mondor-Albert Chenevier, Département de Pathologie, Créteil, France.
4. Université Paris Est Créteil, INSERM, IMRB, F-94010 Créteil, France.
5. INSERM, Unité U955, Équipe 18, Créteil, France.
6. Service de Pathologie, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Université Versailles SQI, Paris, France.
7. Département d'Oncologie Médicale, Centre Georges-François Leclerc, 21000 Dijon, France.
8. Pathologie, CHU Saint-Louis, AP-HP, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris et Université Paris Cité.
9. SIRIC CARPEM – CAncer Research for PErsonalized Medicine, Paris, France.

Q. Z., C. K., C. K. et N. L. ont contribué de façon équivalente à la rédaction de ce manuscrit. Q. Z., A. M., et Z. G. ont produit les expériences informatiques. J. C., J.-F. E., F. G. et P. B ont fourni l'expertise médicale, constitué et annoté les données.

Auteur correspondant : Nicolas LOMENIE

Courriel : nicolas.lomenie@u-paris.fr

Article reçu le 08/08/2023 et accepté le 18/08/2023

RÉSUMÉ

La pathologie a récemment pris le tournant de la révolution numérique notamment avec l'avènement de scanners de lames de tissu très performants. Comme sa consœur du monde de la radiologie, cette source d'imagerie permet aux algorithmes notamment d'intelligence artificielle (IA) d'explorer à grande échelle ces données très riches d'un point de vue biologique et clinique. La révolution de l'intelligence artificielle de la dernière décennie accompagne donc celle des services d'histopathologie au service de la médecine de précision dans le domaine de l'oncologie. Cet article propose une introduction à la fois des concepts propres à l'IA et de ses applications en pathologie numérique pour le diagnostic, le pronostic et à la stratification des patients susceptibles de répondre positivement à certains traitements, avec comme objectif la mise au point de tests compagnons *in silico*. Certains des travaux présentés sont le fruit de plusieurs années de collaboration entre nos différentes équipes, dans une approche interdisciplinaire combinant la vision par ordinateur, l'IA et de la médecine.

Mots clés : pathologie numérique et computationnelle, intelligence artificielle, vision par ordinateur, cancer colorectal, carcinome hépatocellulaire, *data challenge*, test compagnon, médecine de précision.

ABSTRACT

Pathology has recently taken the turn of the digital revolution, notably with the advent of high-performance tissue slide scanners. Like its counterpart in the world of radiology, this source of imagery enables algorithms, notably artificial intelligence (AI), to explore this very rich data on a large scale, from a biological and clinical point of view. The AI revolution of the last decade has thus gone hand in hand with the revolution in histopathology departments at the service of precision medicine in oncology. This article provides an introduction to AI concepts and their application to diagnosis, prognostic and stratification of patients likely to respond positively to treatments, with the aim to develop *in silico* companion tests. Some of the results presented here are the fruit of several years of collaboration between our different teams in an interdisciplinary approach combining computer vision, AI and medicine.
Keywords: computational and digital pathology, artificial intelligence, computer vision, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, data challenge, companion test, precision medicine.

Rev Immun Cancer 2023 ; 7 (3) : 101-13.

INTRODUCTION

L'objet de cet article est de faire le point sur les avancées de ce que l'on appelle désormais l'histopathologie computationnelle ou numérique avec notamment l'avènement récent de l'intelligence artificielle (IA) de l'ère moderne et d'en étudier les applications dans le domaine de l'oncologie. Il ne s'agit pas ici de faire un état de l'art exhaustif du domaine mais plutôt d'introduire les concepts clés au travers d'exemples récents d'utilisation de l'IA dans ce domaine.

Par exemple, à titre introductif, dans un article récent de *Lancet Oncology* (1) a été présenté un modèle novateur de diagnostic utilisant l'IA pour la détection de métastases dans les ganglions lymphatiques par l'analyse automatique d'images de lames de tissu numérisées (que nous appellerons par la suite WSI pour *Whole Slide Image*) de tumeurs urologiques. L'outil d'aide à la décision proposée permet entre autres : a) un gain de temps ; et b) une meilleure précision dans l'établissement du grade clinique, en particulier pour les médecins juniors (*cf. Figure 2 de la communication*). Plus spécifiquement, les trois bénéfices majeurs de leur approche reposant sur l'IA sont essentiellement cliniques : a) la sensibilité améliorée de la détection de micrométastases ; b) une meilleure généralisation, grâce à la normalisation de la procédure et la normalisation des données entre institutions médicales ; c) l'automatisation des tâches répétitives et chronophages et, se faisant, la reproductibilité de l'acte de diagnostic. D'un point de vue plus prospectif et médical, la détermination du stade d'envahissement des ganglions lymphatiques est un prédicteur important de la survie des patients atteints de cancer de la vessie, et la stratification pronostique des patients présentant des ganglions lymphatiques métastatiques a été analysée dans (2). Cependant, même avec une détermination de stade identique, le pronostic peut varier substantiellement. Une étude parue en 2021 montre que la proportion de zones tumorales associées aux ganglions lymphatiques est un facteur pronostique indépendant chez les patients atteints de cancers gastriques (3). Or ces proportions de surfaces tumorales sont difficiles à calculer « à l'œil » ou « manuellement », c'est en ce sens que la puissance de calcul et éventuellement l'intelligence objective des machines peut aider le pathologiste à les calculer de façon précise, reproductible et, en définitive, traçable.

Cet exemple récent montre de façon pragmatique et quantitative l'apport de l'histopathologie numérique combinée à l'IA à la pratique clinique et médicale à ce jour. Il existe des dizaines d'autres études similaires publiées chaque mois et nous y reviendrons dans la suite de cet article.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE L'IA

Dans cet article nous parlerons de l'IA comme une discipline à part entière et non pas d'une intelligence artificielle spécifique à une brique logicielle particulière. Dans la lignée des avancées récentes en IA (4), nous rappellerons les principes généraux de l'IA et aborderons plus spécifiquement les aspects liés à la vision par ordinateur. Pour les lecteurs et lectrices plus versés dans les mathématiques appliquées ou sciences informatiques, certains liens ou références permettront de mieux comprendre les concepts évoqués comme la convolution par exemple.

Cette discipline étudie la faculté des machines à reproduire des processus cognitifs humains ou animaux, un peu comme la physique étudie la matière ou la biologie étudie la vie. Plus proche d'une approche cybernétique à l'origine, elle utilise le formalisme mathématique mais s'en éloigne dans la mesure où percevoir des objets est avant tout un processus cognitif avant d'être un calcul [5], impliquant la mémoire ou l'interprétation en fonction du contexte. Une majeure partie de notre cerveau étant dédiée à la vision, il est logique que l'approche fondamentale dans le domaine de l'IA ait été la vision par ordinateur.

Il existe deux visions historiques de l'IA : l'une plutôt symbolique, en lien avec la faculté de raisonner, et l'autre plus statistique, en lien avec la faculté de reconnaître. Cette dernière a connu depuis 2012 un essor faramineux suite au succès exceptionnel d'une architecture neuronale profonde (*deep neural network*) [6] appliquée à la reconnaissance d'objets macroscopiques dans des images, objets tels que des voitures, des piétons, des panneaux de signalisation, etc. Ce genre de technologie est maintenant largement utilisé dans de nombreux domaines comme par exemple la conduite de véhicules autonomes.

Dans le domaine de l'IA, de nombreuses questions restent ouvertes et les défis à envisager d'un point de vue recherche fondamentale sont nombreux : la capacité d'interagir avec ou d'interpréter les modèles développés, l'articulation avec le droit ou l'éthique des systèmes conçus et la définition même d'intelligence avec le débat sur la singularité technologique ou intelligence artificielle générale. En effet, l'émergence dans les années à venir d'une intelligence collective (entre machines) ou collaboratives (avec les êtres vivants) est une perspective vertigineuse selon certains analystes [7].

Le domaine médical n'est évidemment pas en reste et commence à bénéficier de ces nouvelles technologies, y compris, très récemment, au niveau clinique. L'intégration de l'IA dans le parcours de soin du patient pour une meilleure prise en charge au sein de l'hôpital est désormais un enjeu majeur [8,9].

VISION ARTIFICIELLE EN PATHOLOGIE NUMÉRIQUE

L'histopathologie est organiquement liée à l'IA depuis ses débuts. Nous pouvons notamment évoquer ici la figure de Judith S. Prewitt, pionnière, dès 1965, de l'histopathologie numérique [10]. La vision par ordinateur, aussi appelée plus simplement analyse d'images, est à la fois une brique fondatrice des révolutions en IA et une branche importante de recherche dans ce domaine. Il s'agit de comprendre le phénomène de perception visuelle (en particulier du médecin analysant une lame histologique pour ce qui nous concerne ici) mais aussi de concevoir des outils d'aide à la lecture de ces grandes masses de données que constituent les lames histopathologiques numérisées (WSI) [11].

Le principe de base de la vision par ordinateur est la constitution de bancs de filtres, dits convolutionnels, similaires à des opérateurs potentiellement implémentés physiologiquement dans le cortex visuel primaire. Ceux-ci permettent d'extraire des caractéristiques descriptives de l'image, dites de bas-niveaux, comme des contours ou des textures afin de constituer un espace de représentation plus adapté à des tâches de classification ou de reconnaissance de formes que l'espace initial des pixels. Cet espace peut être construit à la main (« hand-crafted ») sous la forme d'un vecteur de caractéristiques issues de connaissances « métier », et donc choisies par un expert humain.

Avec l'avènement des nouvelles architectures dites convolutionnelles profondes (*Convolutional Neural Networks* ou *CNNs*), cet espace de représentation peut désormais être construit de façon automatique. On fournit en entrée, pendant la phase d'apprentissage, les images ainsi que les annotations correspondantes (c'est-à-dire, par exemple dans le cas d'une tâche de classification, la classe correspondant à l'image) et le système construit seul l'espace de représentation le plus performant pour la tâche envisagée. Cette tâche peut être la classification d'image, la détection d'objets, la segmentation (regroupement de pixels de l'image en zones cohérentes spatialement et /ou sémantiquement), la reconnaissance de formes. Il s'agit donc de construire une fonction de filtrage extrêmement complexe pour passer d'un espace analogique dit perceptif à un espace sémantique dit cognitif [12,13].

Principe de convolution

L'opérateur de convolution consiste à filtrer un signal par un noyau de convolution (une fonction signal spécifique, en général de support plus petit) pour extraire des caractéristiques du signal souvent localement. C'est un opérateur mathématique linéaire beaucoup utilisé en traitement du signal audio mais aussi en traitement d'image. Par exemple, on peut filtrer une image à l'aide d'un noyau de convolution spécifique pour extraire les contours des objets qui y figurent [14].

Principe architectural : parallélisme et séquentialité profonde

C'est l'accumulation de tels filtres en cascade et en parallèle le long de couches de convolution organisées à la manière du traitement neuronal de l'information par le cortex visuel qui permet d'extraire des représentations sophistiquées des objets présents dans une image. Cet espace pertinent, par exemple pour les tâches de classification d'images est

appelé l'espace de représentation latent et agit comme un nouvel espace sensible, optimisé pour la tâche cognitive de ces architectures logicielles. Il s'agit en revanche d'un savoir compilé, difficile à interpréter pour un observateur humain (15).

Principe de composition

Le principe fondamental de ces intelligences statistiques est le principe de composition (16). Par l'agrégation de caractéristiques visuelles, de plus en plus profondes, le système est capable de décrire les objets présents dans l'image. Par exemple, la présence d'un chat dans l'image sera caractérisée par l'agrégation d'indices picturaux comme la présence d'une forme pointue pour les oreilles, de traits correspondant aux moustaches, le tout éventuellement grossièrement ordonné dans l'image. À la fin, le réseau a appris une fonction très complexe par composition de petits bancs de filtres et l'ajout de non-linéarité dans le processus. Ces principes sont plus difficiles à illustrer dans le cas des tissus biologiques mais la notion de module tissulaire ou de primitives histologiques s'en rapprochent.

Notion d'apprentissage

Le concept d'apprentissage machine remonte aux débuts de l'expérience cybernétique et à la naissance officielle de l'IA dans les années 50. Il existe plusieurs stratégies d'apprentissage : supervisés, non supervisés, par renforcement, etc. D'autres principes émergent pour : a) pallier le manque d'annotations disponibles, notamment en imagerie médicale, comme l'apprentissage auto-supervisé ou faiblement supervisé ; et b) pour tendre vers l'IA générale et permettre aux machines d'établir elles-mêmes un plan d'apprentissage basé sur leurs propres sorties (17).

HISTOPATHOLOGIE NUMÉRIQUE ET IA POUR LA MÉDECINE DE PRÉCISION

Nous développerons dans cette partie, sans être exhaustif, les potentiels apports combinés de l'histopathologie numérique et de l'IA en médecine de précision notamment pour l'amélioration du diagnostic, du pronostic ou la stratification des patients, en particulier dans le cadre de la révolution de l'immunothérapie.

L'immunothérapie est largement considérée comme une avancée significative dans le traitement des tumeurs, avec une efficacité dans de nombreux cancers solides et hématologiques. Cependant, si de nombreux patients atteints de différentes tumeurs bénéficient de l'immunothérapie, une partie de ces patients suivent le même traitement avec peu ou pas de réponse. La mise au point de biomarqueurs permettant de sélectionner de façon fiable les patients potentiellement répondeurs est donc un sujet primordial aujourd'hui pour la médecine de précision. C'est notamment pourquoi un nombre croissant d'études se concentre sur le microenvironnement tumoral pour étudier sa relation avec la réponse à l'immunothérapie ou pour découvrir de nouvelles cibles. La présence d'instabilité des microsatellites (MSI), la charge mutationnelle tumorale (*Tumor Mutational Burden*, TMB) ainsi que certaines signatures géniques liées à l'immunité et à l'inflammation peuvent aussi être utilisées pour orienter le choix du traitement dans certains cancers (18-20). Une publication récente décrit la signature génique ABRS (atezolizumab + bevacizumab réponse signature) (21) qui permet de prédire la survie sans progression (SSP) après une immunothérapie combinée atezolizumab-bevacizumab, dans les carcinomes hépatocellulaires (CHC). Les résultats décrits concordent avec ceux obtenus dans d'autres types de tumeurs et suggèrent que ce type de biomarqueurs moléculaires peut être utile pour : a) identifier les patients susceptibles de répondre aux stratégies immunomodulatrices et b) éviter les effets secondaires pour les non-répondeurs (22). Cependant, le passage de ces biomarqueurs moléculaires du laboratoire à la pratique clinique quotidienne demeure une étape difficile. Ils sont relativement coûteux, prennent du temps, et nécessitent par ailleurs l'accès à des ressources en biologie moléculaire ainsi qu'une expertise en bio-informatique, qui à l'heure actuelle n'est pas disponible dans de nombreux hôpitaux publics sur le territoire français. Leur fiabilité dépend aussi fortement de la qualité des échantillons et elle est sujette à des problèmes de standardisation. Toutes ces limitations peuvent expliquer pourquoi peu de biomarqueurs moléculaires sont actuellement utilisés pour la prise de décision dans un contexte clinique (23). En revanche, l'histopathologie demeurant un examen pivot pour le diagnostic et le pronostic en cancérologie, les lames histologiques sont systématiquement disponibles et contiennent une quantité substantielle d'informations qui restent en grande partie à exploiter. En effet, à l'heure actuelle, contrairement à la radiologie, la pratique histopathologique a peu évolué depuis Gustave Roussy. Nous proposons ici de montrer quelques aspects de la révolution de l'histopathologie numérique actuellement en cours.

Le matériau essentiel à ces travaux est la lame digitalisée à l'aide de scanners de lames (WSI) pouvant être analysée par IA. Les lames peuvent contenir soit des coupes de pièces de résection chirurgicale ou de biopsies à l'aiguille fine. Ces deux types d'échantillons se distinguent d'un point de vue de la surface de tissu disponible. Les coupes issues de résection chirurgicale sont généralement très grandes et fournissent donc une quantité importante de données,

ce qui permet d'extraire aisément des caractéristiques performantes par apprentissage. En revanche, l'application des méthodes développées aux biopsies est fondamentale du point de vue médical. Les coupes de tissus numérisées peuvent être marquées par immunohistochimie (IHC) ou colorées soit par coloration HE (Hémalun-Éosine) soit HES (Hémalun-Eosine-Safran). Parfois, des données génomiques et/ou transcriptionnelles associées sont disponibles et peuvent être utilisées.

Grâce à l'histopathologie numérique couplée à l'IA, il est désormais possible de standardiser l'analyse des lames histologiques et d'extraire des paramètres morphologiques utiles et qui dans certain cas ne sont pas directement accessibles, même pour un expert, lors de l'examen visuel [24-26]. De plus, ces dernières années, il a été montré par des équipes académiques mais aussi par des *start-ups* que certains biomarqueurs moléculaires pouvaient être prédits avec précision à partir d'images histologiques par des méthodes reposant sur l'IA, ce qui constitue une alternative rapide et peu coûteuse, mais aussi plus facile à mettre en œuvre sur le plan clinique [27,28]. Par exemple, Kather *et al.* [29] ont entraîné des CNNs pour classer les zones tumorales de WSI de cancers gastriques et prédire le statut MSI de chacune d'entre elles. Plusieurs études ont prouvé que les CNNs étaient capables de bien prédire le TMB pour les cancers de la vessie, du poumon et le cancer colorectal (CCR) [30-33] toujours en analysant les WSI à l'aide de l'IA. Certaines études ont également examiné l'utilisation de l'apprentissage profond dans les images histologiques de certains cancers pour prédire la sensibilité à l'immunothérapie. L'étude de Hu *et al.* [34] a été l'une des premières à classer les patients répondeurs à l'anti-PD-1 directement à partir d'images histologiques de coupes de tissus colorés à l'HE avec une approche pan-cancer et une validation en externe pour le mélanome et le cancer du poumon. Johannet *et al.* [35] ont proposé une approche d'apprentissage automatique qui combine des prédictions de CNNs sur des spécimens histologiques avec de multiples variables cliniques pour stratifier des patients atteints de mélanome avancé, en faible ou haut risque de progression. Dans leurs travaux, Wang *et al.* [36] ont utilisé un CNN de type U-Net (une architecture particulière d'auto-encodeur) pour la segmentation de noyaux cellulaires sur des images en coloration HE, suivie de l'identification des TILs (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*) et des cellules cancéreuses. L'architecture spatiale et la disposition des TILs et des cellules tumorales ont été capturées et modélisées par l'apprentissage profond, ce qui a permis de montrer une association significative avec la survie des patients dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) traités par immunothérapie.

Tous ces développements peuvent mener à la création de nouveaux tests compagnons *in vitro* (*Diagnostic In Vitro*, DIV). À titre d'exemple, deux algorithmes de pathologie numérique pilotés par l'IA, développés par la société Owkin, ont obtenu le marquage CE en 2022. Le test *RlapsRisk BC,* qui prédit le risque de rechute après traitement dans les cas de cancer du sein au stade précoce et le test *MSIntuit CRC* qui vise à déterminer le statut MSI dans le cancer colorectal.

APPLICATIONS POTENTIELLES

Suite à cette contextualisation de l'histopathologie numérique, nous avons choisi ici de présenter quelques projets collaboratifs en cours entre nos différentes équipes qui associent des spécialistes de la vision par ordinateur, des oncologues et des anatomopathologistes. Une grande partie de ces travaux est en lien avec la médecine de précision et consistent à développer des systèmes intelligents visant à faciliter l'exploration des lames numériques, à automatiser et améliorer la traçabilité du diagnostic et du pronostic ou à extraire de nouveaux biomarqueurs, en particulier dans le domaine du CCR et du CHC. Nous présentons également quelques *challenges* internationaux initiés en France notamment par la Société française de pathologie et visant à accompagner le changement de pratique en histopathologie.

Le *challenge* TissueNet

La Société française de pathologie (SFP) a organisé le premier *data challenge* en France et ouvert à l'international sur l'usage de l'IA pour classifier les lésions du col utérin sur des lames de biopsies issues de 20 centres volontaires [11,37]. Les conclusions effectives ont été dressées dans [38] et s'avèrent encourageantes après confrontation des décisions de la machine à celles des médecins dans une analyse détaillée, *post-challenge*, des erreurs les plus significatives de l'algorithme par rapport à la décision du panel de médecins (Figure 1).

Le *challenge* VisioMel

Très récemment, la SFP a mis en place un nouveau *data challenge* ayant pour objectif la recherche d'une signature numérique permettant de prédire le risque d'évolution métastatique dans les 5 années suivant le diagnostic initial, de mélanomes localisés [39]. Ces efforts pour constituer des bases de données nationales en histopathologie numérique s'inscrivent dans la volonté de proposer des bases publiques de données de santé pour la recherche médicale en Europe et sont promus par le *Health Data Hub* (HDH) [40].

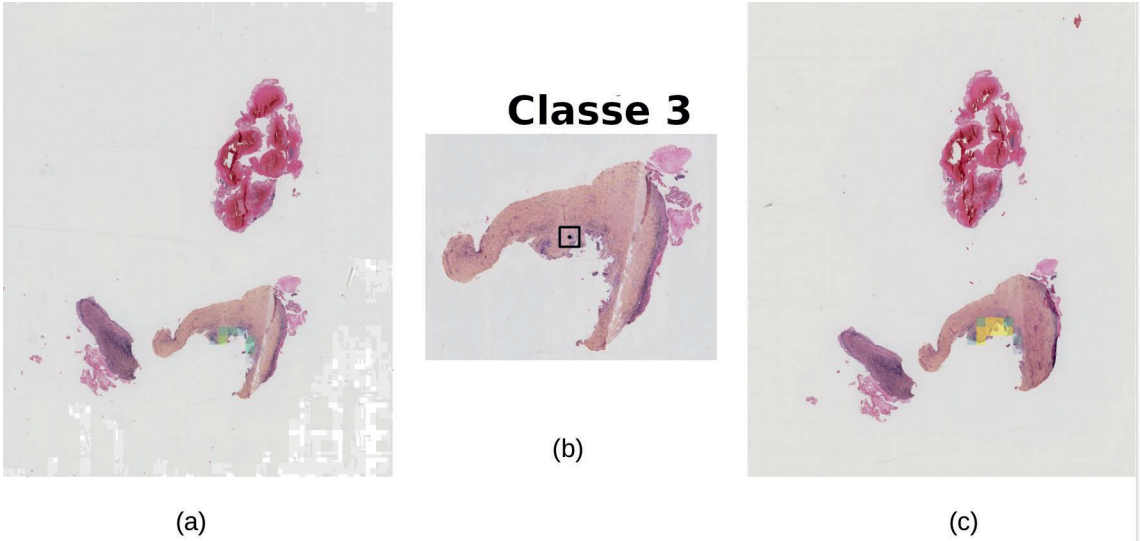

Figure 1 : Exemple de résultats sur le *challenge* TissueNet et d'analyse *post-challenge* des raisons des erreurs commises par l'IA.

Figure 1: *Example of results from the TissueNet challenge and post-challenge analysis of the reasons for AI errors.*

(a) Une détection légère d'une zone de stade 3 sur une des coupes de tissu du WSI ; (b) Le carré noir correspond à une annotation faite après le challenge par les médecins anatomo-pathologistes pour expliquer pourquoi ils avaient labellisé le tissu dans sa globalité de stade 3 ; (c) Comme en a) une autre détection un peu plus forte en jaune d'une zone identifiée de stade 3 par l'IA. Les médecins s'accordent à dire que la zone est petite et que l'IA a choisi, en particulier pour gagner la compétition, de ne pas la prendre en compte pour la classification finale, ce qui l'a mise en erreur. En effet, l'IA a finalement classé ce cas en classe bénigne.

Détection de zones tumorales sur lames HE(S)

Dans (41,42), nous avons utilisé les techniques issues de l'état de l'art en histopathologie computationnelle (43) pour détecter automatiquement les zones tumorales sur des WSI de CHC. Nous avons notamment mis en œuvre des techniques de type *vision transformers* (ViT) (les *transformers* sont une famille de réseaux de neurones notamment à la base de la technologie *ChatGPT*) pour segmenter les zones tumorales sur des lames de cancer du côlon (42) en se basant sur des images annotées issues de bases de données publiques, disponibles pour le challenge PAIP (44). Ces possibilités offertes par l'IA pour annoter automatiquement les lames qui arrivent en clinique pourraient permettre : a) d'améliorer le *screening* à grande échelle en matière de santé publique ; et b) d'automatiser les systèmes de diagnostic de type DIV comme celui présenté ci-dessous.

Quantification de l'infiltrat lymphocytaire sur lames IHC

Dans cette étude, nous utilisons des techniques de vision par ordinateur, sans apprentissage profond, pour établir un système de diagnostic *in silico* (*Diagnostic In Vitro* computationnel) comparable à l'ImmunoScore (45). L'objectif est ici de stratifier les patients atteints de cancer colorectal pouvant bénéficier d'un traitement spécifique pembrolizumab + CAPOX + bevacizumab en quantifiant l'infiltrat lymphocytaire à la frontière tumorale (46,47). Il s'agit de proposer un test compagnon, permettant l'extraction automatique et localisée des lymphocytes, identifiés à l'aide de marquages immunohistochimiques (IHC) dans les lames numérisées. Une fois les lymphocytes détectés par la machine, une courbe d'infiltration est générée. Cette courbe est utilisée pour classifier les patients en quatre classes. Les patients classés en classe 3 ou 4 sont intégrés à l'étude. À l'heure actuelle, pour faciliter la validation, la main est laissée au pathologiste à plusieurs points clés de la procédure semi-automatique : a) lors de la délimitation de la frontière tumorale ; et b) lors de la validation de la courbe d'infiltration calculée automatiquement, ainsi que pour la validation du score de 1 à 4 proposé par la machine. De ce fait, l'inclusion du patient est validée en dernière analyse par le médecin, le système proposant une assistance et un traçage de la décision finale. L'ensemble de l'analyse se fait en ligne *via* une interface de type *SaaS* (*Software-as-a-Service*) ce qui autorise le déploiement à grande échelle de ce service d'accompagnement du soin au patient[1] (Figures 2 et 3).

[1] https://patents.justia.com/patent/20190392612 ; Lemdani K, Seguin J, Djiro AT, Emile JF, Kurtz C, Lomenie N. Process For Determining The Infiltration Of Biological Cells In A Biological Object Of Interest, US Patent App. 16/431,237 (accepté en novembre 2021 et étendu à l'Europe, lié à un essai clinique de phase 2 en cours).

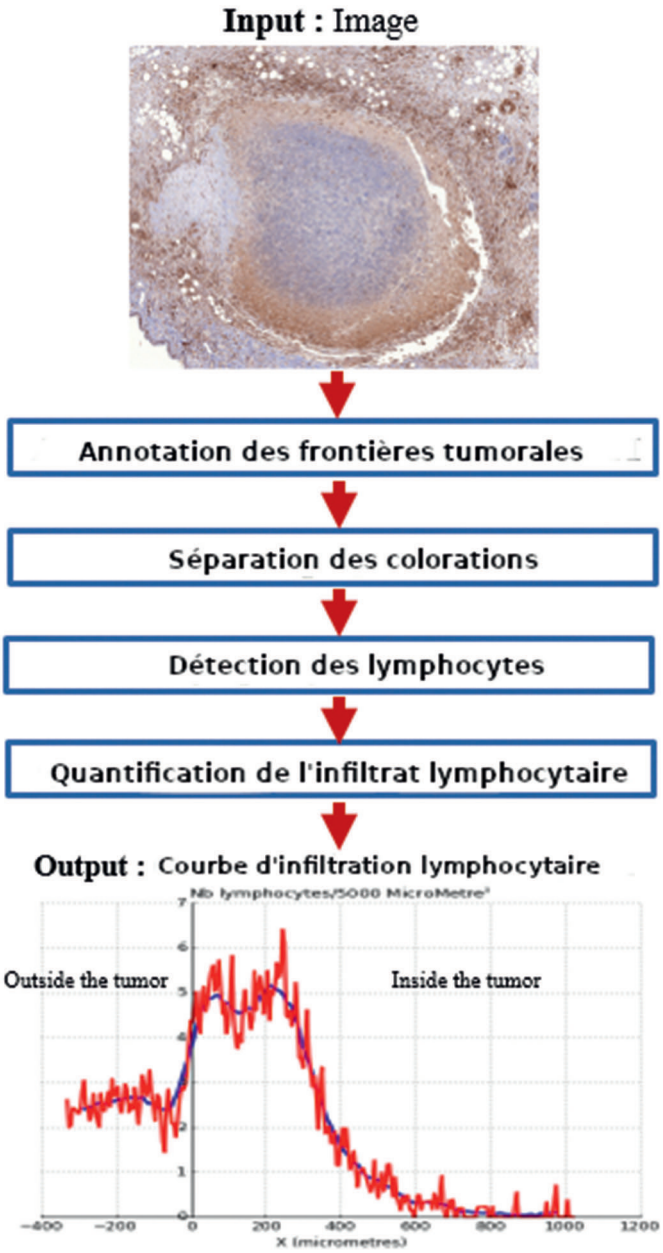

Figure 2 : Chaîne de traitement computationnel de l'image à la courbe d'infiltration lymphocytaire.

Figure 2: *Computational processing chain from image to lymphocyte infiltration curve* (46).

Cet outil est complété d'une interface web en ligne disponible comme un SaaS (*Software as a Service*) qui fournit au médecin dans l'interface web la mesure réalisée par le système sous la forme de la courbe finale présentée afin d'accompagner sa décision finale (46).

Quantification de l'infiltrat lymphocytaire sur lames HE(S)

Une étude translationnelle en cours étudie la possibilité d'utiliser l'IA pour obtenir des biomarqueurs directement sur lame HES plutôt que sur IHC et d'éventuellement produire des biomarqueurs *in silico* performant par la lecture et l'analyse automatique de ces lames dans le cadre des cancers colorectaux (48). Dans le cadre de ce projet, nous avons participé en 2022 à un *challenge* pour la détection et la quantification des lymphocytes d'infiltration tumorale (TILs) sur des lames numérisées de cancer du sein (coloration HE) (49). Notre algorithme de détection a été classé troisième dans cette compétition internationale (sur une centaine d'équipes participantes) et se base sur une stratégie centrée sur les données en entrée du réseau. Le réseau utilisé est un réseau de type YOLO (*You Only Look Once*), utilisé classiquement pour la détection d'objets dans les images, par exemple pour détecter les piétons dans le cadre de la conduite autonome. Nous avons adapté et entraîné cet algorithme pour la détection des structures lymphocytaires (Figure 4). Après cette preuve de concept, nous envisageons d'intégrer cette méthode à notre application de détection de lymphocytes sur lames IHC, décrite plus haut. Ceci permettrait de l'étendre aux lames HES utilisées quotidiennement dans les services de pathologie. La technique du « *transfer learning* » permettrait d'adapter les modèles entraînés, par exemple pour la détection des lymphocytes du cancer du sein, à la détection de lymphocytes dans d'autres types de tumeurs. De plus, combinée à des détecteurs automatiques de zones tumorales comme décrit plus haut, la chaîne de traitement automatique de la lame numérisée en coloration HES jusqu'à la stratification du patient pour recevoir un traitement d'immunothérapie est désormais envisageable pour une utilisation clinique d'envergure. Ce type de chaîne de traitement complet est très prometteur et de nombreux acteurs commencent à s'emparer du sujet comme par exemple la Fédération hospitalo-universitaire (FHU) MOSAIC[2].

Prédiction de signatures géniques sur lame HE(S)

Une des questions fondamentales à l'heure actuelle est la prédiction de l'activation ou du niveau d'expression de signatures géniques à partir de lames histopathologiques, notamment pour rendre plus accessible ce genre d'analyse utile pour la médecine personnalisée, mais aussi pour mieux comprendre l'environnement micro-tumoral par l'observation phénotypique du tissu. Cette tâche intermédiaire dite par prétexte (« *proxy* ») pourrait permettre le développement de nouveaux biomarqueurs basés sur l'image.

[2] https://www.youtube.com/watch?v=Ne3ZVIpClsY : une introduction à la vision par ordinateur et à l'IA par un pionnier du domaine au MIT.

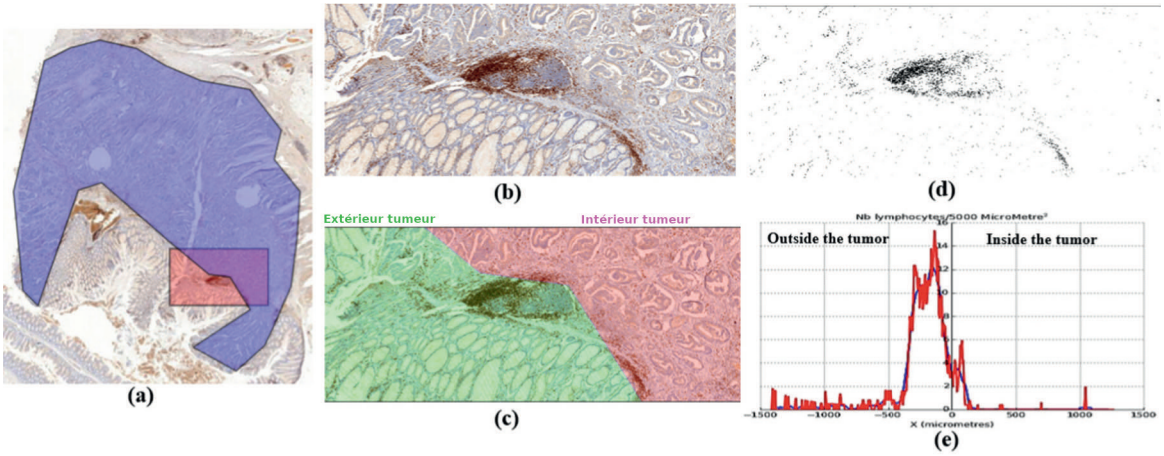

Figure 3 : Zones d'intérêt délimitées.

Figure 3: *Delineated areas of interest.*

(a) La zone tumorale par l'anatomo-pathologiste (en bleu) et les autres sont calculées automatiquement ; (b) Un détail du tissu au niveau de la limite de zone tumorale et le marquage IHC ; (c) Illustration des zones intratumorale (en rouge) et extra-tumorale (en vert) ; (d) Le résultat du traitement de type vision par ordinateur pour la détection des marqueurs lymphocytaires : un point correspond à une cellule détectée ; (e) La courbe d'infiltration calculée automatiquement *in silico* comme un test compagnon ou DIV. Un des enjeux actuels de l'équipe est de réaliser le même système directement à partir des lames HES et sur d'autres types de cancers (46).

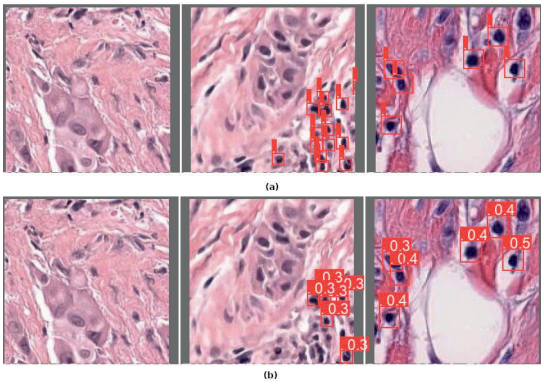

Figure 4 : Exemple de détection lymphocytaire.

Figure 4: *Example of lymphocyte detection.*

(a) Vérité terrain ; (b) Avec l'algorithme YOLO. À gauche : une zone de tissus dépourvue de lymphocytes selon les annotations fournies.

Dans Zeng *et al.* (50), nous avons utilisé une approche MIL basée sur un mécanisme d'attention pour prédire l'activation de six signatures géniques immunitaires ou inflammatoires associées à la réponse au nivolumab, directement à partir d'images histologiques de carcinome hépatocellulaire. L'architecture neuronale utilisée est le *Clustering-constrained Attention Multiple Instance Learning model* (CLAM) (51) qui s'applique sur les lames entières avec une annotation globale de la lame (du patient donc). L'apprentissage par instances multiples (MIL) faiblement supervisé est désormais largement utilisé pour l'analyse des images histologiques, en raison de la taille des WSI et du coût prohibitif en temps d'expert, de l'obtention d'annotations au niveau du pixel ou du *patch* (petites sous-imagettes extraites d'une WSI par centaine de milliers pour une seule d'entre elles, donc par patient). Au contraire de la pratique commune en IA macroscopique, dans l'approche MIL les annotations sont données au niveau du patient et non des *patchs* individuels, chaque *patch* de l'image héritant de l'annotation de la lame pendant la phase d'entraînement du modèle. Le mécanisme d'attention permet à l'algorithme d'apprendre un score d'attention pour chaque *patch* de l'image afin de caractériser son importance dans la prédiction du résultat de l'image entière. Ceci permet notamment de dresser une carte des scores d'attention mettant en évidence les zones de la WSI les plus informatives pour le diagnostic. Cette approche permet donc d'entrouvrir la boîte noire que constituent les algorithmes d'apprentissage profond en les rendant plus interprétables et donc plus accessibles au médecin. Ce modèle d'apprentissage profond particulier a donc été entraîné pour identifier les tumeurs activant six signatures géniques auparavant démontrées comme prédictives de la sensibilité nivolumab chez des patients à un stade avancé de CHC (Figure 5) : « 6-Gene Interferon Gamma », « Gajewski 13-Gene Inflammatory », « Inflammatory », « Interferon Gamma Biology », « Ribas 10-Gene Interferon Gamma » et « T-cell Exhaustion » (20). Plusieurs modèles ont été entraînés pour chacune de ces signatures géniques sur un jeu de données de 350 lames WSIs avec coloration HE, issues de la base de données *The Cancer Genome Atlas* (TCGA). La pre-

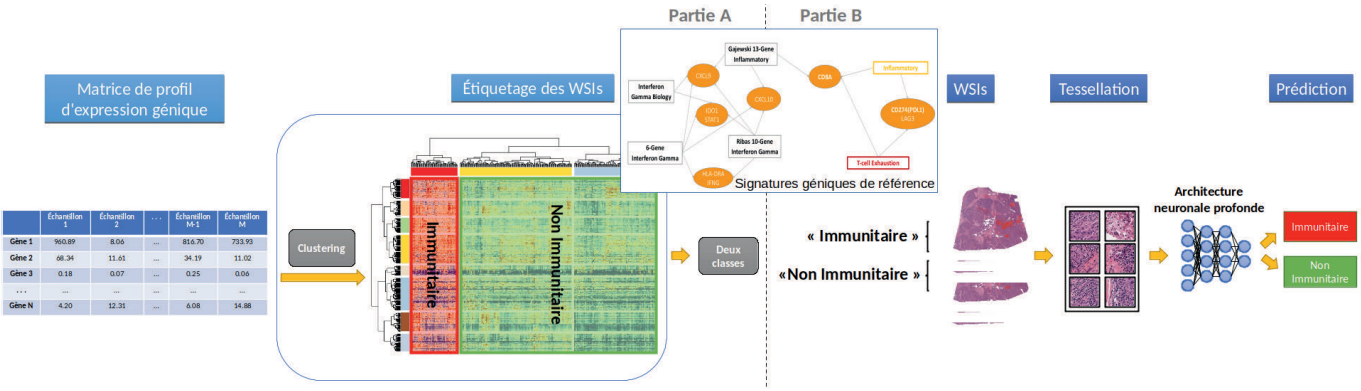

Figure 5 : Méthodologie de labellisation des données par étude génétique et d'apprentissage de prédiction de signature génique sur les données phénotypiques de type WSI (50) sur la base des signatures géniques utilisées dans notre étude pour la prédiction par IA (53). Certains gènes sont présents dans plusieurs signatures (20).

Figure 5: *Methodology for labeling data by genetic study and learning gene signature prediction on WSI-type phenotypic data* (50) *based on the gene signatures used in our study for AI prediction* (53). *Some genes are present in several signatures* (20).

mière étape a consisté à réaliser une stratification des cas disponibles par *clustering* non supervisé des données d'expression génique (RNAseq). Cette étape a permis de labelliser les patients en deux classes (forte expression des gènes de la signature *versus* les autres). Ces labels ont ensuite été utilisés comme « vérité terrain » lors de la phase d'apprentissage supervisée sur les lames HES. Les modèles les plus performants ont ensuite été validés sur un jeu de données indépendant comprenant environ 140 patients atteints de CHC traités à l'Hôpital CHU Henri Mondor à Créteil (Figure 6). Il est important de noter que dans le jeu de données de validation, les méthodes utilisées pour acquérir les données étaient différentes de celles employées pour jeu de données d'apprentissage afin de démontrer la robustesse de la méthode : les coupes ont été colorées avec des protocoles différents, numérisées avec des scanners et formats d'image différents, et les données transcriptomiques obtenues par une technologie différente (technologie nanoString). Cette étude « preuve de concept » a permis de montrer que la pathologie numérique couplée à l'IA était capable de prédire des signatures géniques potentiellement prescriptives d'une bonne réponse à un traitement par immunothérapie en se basant uniquement sur des images numérisées de coupes de tissus, méthode qu'il serait envisageable d'utiliser comme biomarqueur de substitution ou comme un test de présélection avant un test moléculaire. Les résultats de ce projet ont été publiés dans *Journal of Hepatology* et ont fait l'objet d'un éditorial, soulignant l'intérêt actuel pour ce genre d'étude (52).

Nous avons par la suite, dans une étude en cours de publication (53), appliqué cette même méthodologie pour entraîner un algorithme capable de prédire un score pour la signature ABRS, décrite plus haut (21), à partir de lames numériques de CHC. La série de données de découverte utilisée était constituée de 336 patients de la base de données publiques TCGA pour lesquels nous avions accès aux WSI (résection chirurgicale, coloration HE) ainsi qu'aux données d'expression génique (RNAseq). Les algorithmes entraînés sur cette série de découverte ont ensuite été validés sur deux séries internes de 225 WSIs (résection, HES) et 157 WSIs (biopsie, HES). Un score ARBS a ensuite été prédit par le modèle dans une série de 122 biopsies issues de patients traités à l'atezolizumab + bevacizumab provenant de 20 centres médicaux dans le monde. Les patients de cette série ont ensuite été séparés en 2 groupes ABRS « high » ou « low » en fonction d'un seuil déterminé sur la précédente série de biopsies de 157 patients non traités. Les patients traités faisant partie du groupe ARBS *high* ont présenté une survie sans progression significativement meilleure. De plus, au cours de cette étude, nous avons développé une toute nouvelle approche permettant la validation *in situ* de l'interprétabilité du modèle. Elle consiste à comparer les cartes d'attention fournies par l'algorithme avec des données de transcriptomique spatiale obtenues sur le même échantillon. L'objectif étant de vérifier si les zones du tissu identifiées par l'algorithme comme cruciales pour classer la lame dans la classe correspondant à une forte expression de la signature ABRS présentent effectivement une forte expression de ces gènes.

FUTUR DE L'IA EN PATHOLOGIE NUMÉRIQUE

Le plus grand défi à l'heure actuelle est l'intégration de ces nouvelles procédures dans le processus clinique au sein de l'hôpital, ce qui implique avant tout la numérisation des données à l'instar de la radiologie. En Europe, l'Angleterre et

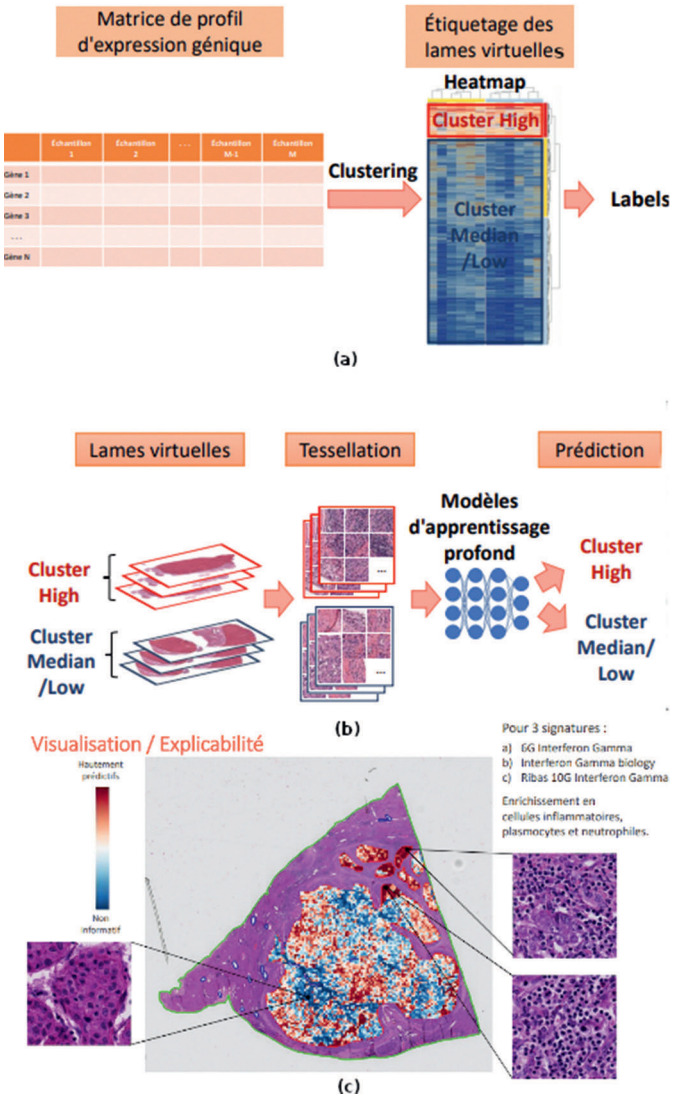

Figure 6 : Chaîne de traitement utilisant l'apprentissage machine et l'IA pour la prédiction de signatures géniques immunitaires et/ou inflammatoires à partir d'images WSIs (50).

Figure 6: Processing chain using machine learning and AI for the prediction of immune and/or inflammatory gene signatures from WSI images (50).

(a) Stratification des cas par regroupement/clustering non supervisé des données d'expression génique ; (b) Le label obtenu « High » ou « Median/Low » est utilisé comme « vérité terrain » dans la phase d'apprentissage du modèle ; (c) Exemple de carte de score d'attention. Pour 3 des signatures géniques étudiées, les zones de tissus hautement prédictives étaient enrichies en cellules inflammatoires. Au contraire, les zones non informatives contenaient uniquement des cellules tumorales.

les Pays-Bas mais aussi l'Allemagne, la Suisse ou l'Italie, accompagnés par des politiques volontaristes, sont sur la voie de cette intégration. Par exemple, la création de la première unité de pathologie intégrée d'Angleterre a été annoncée récemment. Son activité sera axée sur la recherche d'essais cliniques, et utilisera une nouvelle technologie pour diagnostiquer le cancer plus rapidement et à moindre coût (54).

En ce qui concerne les outils eux-mêmes, nombre d'exemples très aboutis voire, pour certains, commercialisés, tant académiques qu'issus du secteur privé sont régulièrement présentés. Des chercheurs de la *Harvard Medical School* et de la *National Cheng Kung University* de Taïwan ont mis au point un nouvel outil basé sur l'IA qui examine des images d'échantillons de tumeurs afin de fournir aux médecins des pronostics et des conseils sur les traitements les plus appropriés pour le cancer colorectal. Cet outil est capable de déterminer le degré d'agressivité de la tumeur colorectale, les chances de survie du patient – avec ou sans récidive du cancer – et la thérapie optimale pour ce patient (55). PathAI est une société phare du domaine de l'histopathologie numérique et a récemment présenté des modèles d'IA lors de la dernière *American Association for Cancer Research Annual Meeting* 2023 (56) et notamment un système dont le *scoring* des cellules tumorales PD-L1 dans le CPNPC permet une prédiction des résultats comparable au *scoring* pathologique manuel. En France, de nombreuses *start-ups* se lancent sur le marché de l'innovation dans ce domaine comme Tribun Health (57), Primaa (58) ou Algoscope (59) sans oublier Owkin la plus connue à l'heure actuelle (60). À ce titre, le blog *tissuepathology.com* est une excellente source d'informations pour suivre les dernières évolutions industrielles dans ce domaine (61).

Un autre défi est le défi légal. Il concerne non seulement l'accès aux données d'apprentissage, avec les problématiques liées à la réglementation (règlement général sur la protection des données, RGPD), mais aussi la décision finale pour le diagnostic ou le pronostic. Des débats importants sur l'articulation entre les machines et la pratique médicale en histopathologie (et en médecine en général) vont nourrir la décennie à venir.

CONCLUSION

Les progrès de l'histopathologie numérique et de l'IA appliquée à la vision par ordinateur, réalisés ces dix dernières années, convergent aujourd'hui au service de la médecine de précision en oncologie. Nous avons essayé d'introduire les concepts fondamentaux de l'IA en montrant son implication quasi organique avec la lecture de lame de tissu dès les années 1960. Leur évolution symbiotique est inéluctable. Par nos divers projets, nous avons illustré sa puissance d'utilisation pour proposer des tests diagnostiques voire pronostiques sur simple lame histologique, ce qui améliore la prise en charge du patient. Notamment dans le cas du cancer colorectal ou hépatocellulaire, des méthodes computationnelles de stratifications de patients susceptibles de

répondre favorablement à un traitement de type immunothérapie ont été présentées avec des résultats proches du translationnel, en particulier avec des cohortes de validation multicentriques et indépendantes de la cohorte d'apprentissage. L'utilisation quotidienne de tests compagnons *in silico* est désormais à portée de main.

POINTS CLÉS À RETENIR

- Les révolutions de l'histopathologie numérique et de l'IA appliquée à la vision par ordinateur convergent au service de la médecine de précision.
- Des tests compagnons *in silico* sont d'ores et déjà disponibles.
- De nouveaux types de biomarqueurs numériques vont venir étoffer la palette de tests diagnostic/pronostic disponibles.

Remerciements
Nous remercions les PUPH Frédéric Staroz (Anatomo-cyto-pathologie, Ouest Pathologie, Quimper, France) et Sophie Prévot (Pathologie, CHU Bicêtre, AP-HP, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre) pour la mise en place des challenges TissueNet et VisioMel entre la Société Française de Pathologie et le Health Data Hub. Nous remercions aussi la PUPH Cécile Badoual (Université Paris Cité et AP-HP) pour les différents travaux exploratoires autour des cancers liés au HPV et l'animation de la communauté IA et pathologie pour les patients.
Nous remercions également diverses sources de financement et de calcul. Zhuxian Guo est soutenu par une bourse du *Data Intelligence Institute of Paris* (diiP), IdEx Université Paris Cité (ANR-18-IDEX-0001) (Collaboration avec Prof. Thémis Palpanas et Qitong Wang). Qinghe Zeng bénéficie d'une bourse doctorale du China Scholarship Council (CSC, n° 201908070052). Amine Marzouki est soutenu par un Programme de Recherche Translationnelle en Cancérologie, cofinancé par la DGOS et l'INCa (projet AI-COLOPREDICT). Ces travaux ont également bénéficié d'un accès aux moyens de calcul de l'IDRIS au travers de l'allocation de ressources 2022-AD011012656 attribuée par GENCI.

Liens d'intérêts : Julien CALDERARO déclare des liens d'intérêts avec Owns in crosscope/clarapath ; Jean-François EMILE déclare un essai clinique : étude POCHI/FFCD ; Nicolas LOMENIE déclare un essai clinique : étude POCHI ; les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Wu S, Hong G, Xu A, Zeng H, Chen X, Wang Y, *et al*. Artificial intelligence-based model for lymph node metastases detection on whole slide images in bladder cancer: a retrospective, multicentre, diagnostic study. *Lancet Oncol* 2023 ; 24 : 360-70.
2. Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol* 2003 ; 170 : 35-41.
3. Wang X, Chen Y, Gao Y, Zhang H, Guan Z, Dong Z, *et al*. Predicting gastric cancer outcome from resected lymph node histopathology images using deep learning. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 1637.
4. https://presse.inserm.fr/canal-detox/chatgpt-lia-prete-a-remplacer-les-chercheurs-et-les-medecins-vraiment.
5. Minsky M. The Society of Mind, New York, Simon & Schuster, 1986. ISBN 0-671-60740-5.
6. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks, in *Advances in Neural Information Processing Systems* 2012 ; 25 : 1092-105.
7. https://www.technologyreview.com/2022/06/24/1054817/yann-lecun-bold-new-vision-future-ai-deep-learning-meta.
8. https://www.radiofrance.fr/franceculture/podcasts/la-methode-scientifique/genomique-et-ia-les-liaisons-fructueuses-6432085.

9. Brunelle F, Brunelle P. Intelligence artificielle et imagerie médicale : définition, état des lieux et perspectives, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2019 ; 203 : 683-7.
10. Prewitt JMS, Mendelsohn ML. The Analysis of Cell Images, *Annals of the New York Academy of Sciences* 1965 ; 128 : 1035-53.
11. Delaune A, Valmary-Degano S, Loménie N, Zryouil K, Benyahia N, Trassard O, *et al*. Le premier data challenge organisé par la Société Française de Pathologie : une compétition internationale en 2020, un outil de recherche en intelligence artificielle pour l'avenir ? *Annales de Pathologie*, 2022, ISSN 0242-6498, https://doi.org/10.1016/j.annpat.2021.10.002.
12. https://fr.wikipedia.org/wiki/Vision_par_ordinateur.
13. Kather JN, Pearson AT, Halama N, Jäger D, Krause J, Loosen SH, *et al*. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med* 2019 ; 25 : 1054-6.
14. https://en.wikipedia.org/wiki/Convolution.
15. Giraud B. Du parallélisme connexionniste à une pratique de calcul distribué numérique bio-inspiré, HDR 2017, https://theses.hal.science/tel-00337399/document.
16. https://ocw.mit.edu/courses/res-9-003-brains-minds-and-machines-summer-course-summer-2015/resources/lecture-0-tomaso-poggio-introduction-to-brains-minds-machines.
17. https://ocw.mit.edu/courses/res-9-003-brains-minds-and-machines-summer-course-summer-2015/video_galleries/introduction.
18. Cohen R, Pudlarz T, Garcia-Larnicol ML, Vernerey D, Dray X, Clavel L, *et al*. Patients atteints d'un cancer gastrique localisé MSI/dMMR, pas de chimiothérapie mais une immunothérapie périopératoire : l'essai de phase II GERCOR NEONIPIGA vient d'être ouvert au recrutement [Localized MSI/dMMR gastric cancer patients, perioperative immunotherapy instead of chemotherapy: The GERCOR NEONIPIGA phase II study is opened to recruitment]. *Bull Cancer* 2020 ; 107 : 438-46.
19. Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen O, Kim D, Buendia-Buendia J, Winer E, *et al*. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol* 2020 ; 31 : 387-94.
20. Sangro B, Melero I, Wadhawan S, Finn RS, Abou-Alfa GK, Cheng AL, *et al*. Association of inflammatory biomarkers with clinical outcomes in nivolumab-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020 ; 73 : 1460-9.
21. Zhu AX, Abbas AR, de Galarreta MR, Guan Y, Lu S, Koeppen H, *et al*. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. *Nat Med* 2022 ; 28 : 1599-611.
22. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019 ; 19 : 133-50.
23. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, *et al*. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 717-29.
24. Calderaro J, Kather JN. Artificial intelligence-based pathology for gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *Gut* 2021 ; 70 : 1183-93.
25. Kather JN, Calderaro J. Development of AI-based pathology biomarkers in gastrointestinal and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 17 : 591-2.
26. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology – new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019 ; 16 : 703-15.
27. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyö D, *et al*. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1559-67.
28. https://owkin.com.
29. Kather JN, Pearson AT, Halama N, Jäger D, Krause J, Loosen SH, *et al*. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med* 2019 ; 25 : 1054-6.
30. Mika SJ, Tarik FM. Predicting tumour mutational burden from histopathological images using multiscale deep learning. *Nature Machine Intelligence* 2020 ; 2 : 356-62.
31. Shimada Y, Okuda S, Watanabe Y, Tajima Y, Nagahashi M, Ichikawa H, *et al*. Histopathological characteristics and artificial intelligence for predicting tumor mutational burden-high colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2021 ; 56 : 547-59.
32. Sadhwani A, Chang HW, Behrooz A, Brown T, Auvigne-Flament I, Patel H, *et al*. Comparative analysis of machine learning approaches to classify tumor mutation burden in lung adenocarcinoma using histopathology images. *Sci Rep* 2021 ; 11 : 16605.
33. Xu H, Clemenceau JR, Park S, Choi J, Lee SH, Hwang TH. Spatial heterogeneity and organization of tumor mutation burden with immune infiltrates within tumors based on whole slide images correlated with patient survival in bladder cancer. *J Pathol Inform* 2022 ; 13 : 100105.
34. Hu J, Cui C, Yang W, Huang L, Yu R, Liu S, *et al*. Using deep learning to predict anti-PD-1 response in melanoma and lung cancer patients from histopathology images. *Transl Oncol* 2021 ; 14 : 100921.
35. Johannet P, Coudray N, Donnelly DM, Jour G, Illa-Bochaca I, Xia Y, *et al*. Using Machine Learning Algorithms to Predict Immunotherapy Response in Patients with Advanced Melanoma. *Clin Cancer Res* 2021 ; 27 : 131-40.
36. Wang X, Barrera C, Bera K, Viswanathan VS, Azarianpour-Esfahani S, Koyuncu C, *et al*. Spatial interplay patterns of cancer nuclei and tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) predict clinical benefit for immune checkpoint inhibitors. *Sci Adv* 2022 ; 8 : eabn3966.
37. https://www.drivendata.org/competitions/67/competition-cervical-biopsy.
38. Loménie N, Bertrand C, Fick RHJ, Ben Hadj S, Tayart B, Tilmant C, *et al*. Can AI predict epithelial lesion categories via automated analysis of cervical biopsies: The TissueNet challenge? *J Pathol Inform* 2022 ; 13 : 100149.
39. https://www.drivendata.org/competitions/148/visiomel-melanoma.
40. https://www.health-data-hub.fr/data-challenge-visiomel.
41. Zeng Q, Lomenie N, Calderaro J, Klein C. Automatic detection of tumoral tissue in hepatocellular carcinoma digital slides using deep convolutional networks. Quantitative Bio-Imaging 2019, Rennes, France.
42. Guo Z, Wang Q, Müller H, Palpanas T, Loménie N, Kurtz C. Hierarchical Transformer Encoder to Improve Entire Neoplasm Area Segmentation on Whole Slide Image of Hepatocellular Carcinoma. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), Cartagena de Indias, Colombia, Apr 2023, https://arxiv.org/abs/2307.05800v1.
43. Klein C, Zeng Q, Arbaretaz F, Devêvre E, Calderaro J, Lomenie N, *et al*. Artificial intelligence for solid tumour diagnosis in digital pathology. *Br J Pharmacol* 2021 ; 178 : 4291-315.
44. https://paip2019.grand-challenge.org.
45. https://www.inserm.fr/actualite/immunoscore-predit-evolution-cancer-colon-et-sa-reponse-chimiotherapie.

46. Djiro TA, Kurtz C, Loménie N. Assessment of Anti-tumor Immune Response in Colorectal Carcinomas from Whole Slide Images. In: Campilho A, Karray F, ter Haar Romeny B. (eds) Image Analysis and Recognition. ICIAR 2018. *Lecture Notes in Computer Science*, Springer, *Cham* 2018 ; 10882 : 579-88.
47. Gallois C, Emile JF, Kim S, Monterymard C, Gilabert M, Bez J, *et al*. Pembrolizumab with Capox Bevacizumab in patients with microsatellite stable metastatic colorectal cancer and a high immune infiltrate: The FFCD 1703-POCHI trial. *Dig Liver Dis* 2021 ; 53 : 1254-9.
48. Reichling R, Taieb J, Derangere V, Klopfenstein Q, Le Malicot K, Gornet JM, *et al*. Artificial intelligence-guided tissue analysis combined with immune infiltrate assessment predicts stage III colon cancer outcomes in PETACC08 Study. *Gut* 2020 ; 69 : 681-90.
49. https://tiger.grand-challenge.org.
50. Zeng Q, Klein C, Caruso S, Maille P, Laleh NG, Sommacale D, *et al*. Artificial intelligence predicts immune and inflammatory gene signatures directly from hepatocellular carcinoma histology. *J Hepatol* 2022 ; 77 : 116-27.
51. Lu MY, Williamson DFK, Chen TY, Chen RJ, Barbieri M, Mahmood F, *et al.* Data-efficient and weakly supervised computational pathology on whole-slide images. *Nat Biomed Eng* 2021 ; 5 : 555-70.
52. Chapiro J, Department of Radiology and Biomedical Imaging, Yale University School of Medicine, New Haven, CT United States. Translating artificial intelligence from code to bedside: The road towards AI-driven predictive biomarkers for immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Editorial* 2022 ; 22 : 6-8.
53. Zeng Q, Klein C, Caruso S, Maille P, Allende D, Mínguez B, *et al.* Deep learning predicts sensitivity to atezolizumab-bevacizumab from digital slides of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2023 ; 78 : S13-4.
54. https://www.royalmarsden.org/blog/englands-first-integrated-pathology-unit-opens-royal-marsden.
55. Tsai PC, Lee TH, Kuo KC, Su FY, Lee TM, Marostica E, *et al.* Histopathology images predict multi-omics aberrations and prognoses in colorectal cancer patients. *Nat Commun* 2023 ; 14 : 2102.
56. https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/10828/presentations/pathai/1.
57. Lubrano Di Scandalea M, Lazard T, Balezo G, Bellahsen-Harrar Y, Badoual C, Berlemont S, *et al.* Automatic grading of cervical biopsies by combining full and self-supervision. In: Karlinsky L, Michaeli T, Nishino K. (eds) Computer Vision – ECCV 2022 Workshops. ECCV 2022. *Lecture Notes in Computer Science* ; 13807.
58. https://www.primaalab.com.
59. https://algoscope.fr.
60. https://www.signifyresearch.net/healthcare-it/why-digital-pathologys-ecosystem-wont-support-ai-start-ups-forever.
61. https://tissuepathology.com.