

## INTRODUCTION

Année 2022

N° : MS31/22

### *Mémoire de fin d'études*

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*

en : **ANATOMIE PATHOLOGIE**

*Intitulé*

***EVALUATION D'ALGORITHMES D'INTELLIGENCE  
ARTIFICIELLE POUR PREDIRE LE DIAGNOSTIC  
HISTOLOGIQUE DU CANCER DU SEIN :  
A PROPOS D'UNE SERIE DE 328 IMAGES  
NUMERISEES***

*Présenté par :*

**Docteur Hajar EL AGOURI**

*Sous la direction du :*

**Professeur Basma EL KHANNOUSSI**

## *Liste des abréviations*

## LISTE DES ABREVIATIONS

|             |   |
|-------------|---|
| <b>IA</b>   | : Intelligence artificielle                                   |
| <b>CS</b>   | : Cancer du sein  |
| <b>ML</b>   | : Machine Learning  |
| <b>AA</b>   | : Apprentissage artificiel                                    |
| <b>RNA</b>  | : Réseaux de neurones artificiels                             |
| <b>DL</b>   | : Deep Learning   |
| <b>CNN</b>  | : Réseaux de neurones convolutifs                             |
| <b>GPU</b>  | : Graphics Processing Unit                                    |
| <b>TP</b>   | : True positive   |
| <b>TN</b>   | : True negative   |
| <b>FP</b>   | : False positif   |
| <b>FN</b>   | : False negative  |
| <b>ROC</b>  | : Receiver Operating Characteristic                           |
| <b>FDA</b>  | : Food and Drug Administration                                |
| <b>PMA</b>  | : Procréation médicalement assistée                           |
| <b>CNDH</b> | : Conseil national des droits de l'Homme                      |
| <b>HE</b>   | : Hématoxyline-éosine   |
| <b>ROI</b>  | : Région d'intérêt  |
| <b>CIS</b>  | : Carcinome in-situ   |
| <b>CI</b>   | : Carcinome invasif   |
| <b>WSI</b>  | : Whole Slide Image   |
| <b>RE</b>   | : Récepteurs oestrogéniques                                   |
| <b>RP</b>   | : Récepteurs progestéroniques                                 |
| <b>HER2</b> | : Récepteur du facteur de croissance épidermique humain       |
| <b>TILs</b> | : Lymphocytes infiltrant la tumeur                            |
| <b>RS</b>   | : Score de récurrence d'Oncotype DX                           |
| <b>IRC</b>  | : Institut de Recherche sur le Cancer                         |
| <b>MS</b>   | : Ministère de la Santé                                       |
| <b>FLSC</b> | : Fondation Lalla Salma- Prévention et traitement des cancers |

## *Liste des illustrations*

# LISTE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1:</b> Timeline illustrant l’historique de l’IA .....   | 10 |
| <b>Figure 2:</b> Schéma illustrant l’IA et ses principales techniques (ML et DL) .....  | 11 |
| <b>Figure 3:</b> Analogie entre le modèle mathématique et le neurone biologique .....   | 16 |
| <b>Figure 4:</b> Schéma illustrant les différentes phases de la construction d’un RNA appliqué en anatomie pathologique .....   | 16 |
| <b>Figure 5:</b> Schéma illustrant un exemple d’architecture de réseaux de neurones convolutifs (CNN).....  | 19 |
| <b>Figure 6:</b> Illustration simplifiée d’une matrice de confusion .....   | 23 |
| <b>Figure 7:</b> Approbations de la FDA pour les algorithmes basés sur l’IA en médecine .....   | 32 |
| <b>Figure 8:</b> Processus adopté de digitalisation des lames de verre .....  | 37 |
| <b>Figure 9:</b> Exemples d’images histologiques mammaires du dataset. A : Structures normales, B : Lésions bénignes, C : Carcinome in-situ, D : Carcinome invasif..... | 38 |
| <b>Figure 10:</b> Aperçu de la méthodologie de travail. ....  | 41 |
| <b>Figure 11:</b> Stratégie de validation croisée à 6 sous-ensembles ou folds.....  | 43 |
| <b>Figure 12:</b> Aperçu des exemples des images histologiques numérisés de notre dataset, réparties en 3 groupes .....   | 45 |
| <b>Figure 13:</b> Résultats obtenus après apprentissage du modèle d’extraction de caractéristiques type Resnet50 .....  | 48 |
| <b>Figure 14:</b> Résultats obtenus après apprentissage du modèle d’extraction de caractéristiques type Xception .....  | 50 |
| <b>Figure 15:</b> Différents champs d’application de l’IA en anatomie pathologique .....  | 54 |
| <b>Figure 16:</b> Différents champs d’application de l’IA en oncologie mammaire .....   | 57 |

## LISTE DES TABLEAUX

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1 :</b> Tableau récapitulatif montrant la différence entre ML et DL .....   | 21 |
| <b>Tableau 2:</b> Tableau montrant les principaux indicateurs utilisés pour évaluer la performance des modèles de classification .....       | 25 |
| <b>Tableau 3:</b> Tableau montrant les indicateurs utilisés pour la réalisation de la courbe ROC .....                                       | 26 |
| <b>Tableau 4:</b> schéma illustrant l'aire sous la courbe (AUC) .....  | 26 |
| <b>Tableau 5:</b> Tableau comparatif des principales métriques de performance de l'architecture Resnet50 et Xception sur notre dataset ..... | 51 |

# *Sommaire*

# SOMMAIRE

|   |    |
|---|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                                 | 1  |
| <b>GENERALITES SUR L'IA</b> .....                         | 5  |
| I- LES FONDAMENTAUX DE L'IA :.....                        | 6  |
| 1- Sémantique: Big data? Data science? IA?.....           | 6  |
| 2- Historique de l'IA : 10.....                           | 8  |
| 3- Principales techniques de l'IA :.....                  | 11 |
| A- Apprentissage automatique : Machine Learning (ML)..... | 12 |
| a- Apprentissage supervisé :.....                         | 14 |
| b- Apprentissage non supervisé :.....                     | 14 |
| c- Apprentissage semi- supervisé :.....                   | 14 |
| d- Apprentissage par renforcement : .....                 | 14 |
| B- Réseaux de neurones artificiels (RNA).....             | 15 |
| C- Apprentissage profond : Deep Learning (DL) .....       | 17 |
| D- Réseaux de neurones convolutifs (CNN).....             | 18 |
| E- Apprentissage profond par transfert.....               | 21 |
| F- Différence entre le DL et le ML .....                  | 21 |
| G- Des notions à connaître en IA .....                    | 22 |
| H- Outils de mesures des performances .....               | 23 |
| II- PRINCIPALES APPLICATIONS DE L'IA EN SANTE :.....      | 27 |
| 1- Diagnostic.....  | 27 |
| 2- Imagerie médicale.....                                 | 29 |
| 3- Recherche clinique .....                               | 29 |
| 4- Les soins .....  | 30 |
| 5- Dispositifs médicaux connectés ou implantés .....      | 31 |
| III- ASPECTS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES :.....            | 33 |
| <b>MATERIELS ET METHODES</b> .....                        | 35 |



|   |    |
|---|----|
| DESCRIPTION DE L'ETUDE : .....                                | 36 |
| COLLECTION DES DONNEES : DATASET .....                        | 38 |
| METHODOLOGIE DE TRAVAIL : .....                               | 39 |
| INDICATEURS DE PERFORMANCES : .....                           | 42 |
| <b>RESULTATS</b> .....  | 44 |
| LE MODELE RESNET50 .....                                      | 46 |
| MODELE XCEPTION .....   | 49 |
| <b>DISCUSSION</b> .....                                       | 52 |
| APPLICATIONS DE L'IA EN ANATOMIE PATHOLOGIE : .....           | 53 |
| APPLICATIONS DE L'IA EN CANCEROLOGIE MAMMAIRE : .....         | 56 |
| INTERPRETATION DES RESULTATS : .....                          | 59 |
| COMPARAISON DES RESULTATS A LUMIERE DE LA LITTERATURE : ..... | 60 |
| A l'échelle nationale : .....                                 | 60 |
| A l'échelle mondiale : .....                                  | 62 |
| Enjeux et perspectives : .....                                | 63 |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                       | 64 |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....                      | 64 |

# *Introduction*

Nous vivons actuellement en pleine révolution numérique. Elle touchera l'ensemble des secteurs de nos sociétés et peut susciter aussi bien les fantasmes que les peurs. Il est donc nécessaire de regarder ces changements avec objectivité et sincérité, et d'avoir le courage de s'emparer du sujet. C'est dans ce contexte que nous allons aborder le thème de l'intelligence artificielle (IA) et mettre le point sur son intérêt dans le domaine de la santé, notamment en anatomie pathologique. L'IA est une discipline en constante évolution et promise à un grand avenir. Développée dans le but de voir un jour apparaître une parfaite coopération entre l'Homme et les machines, elle aide de plus en plus ces derniers dans leur vie quotidienne. Ses applications, qui concernent toutes les activités humaines, entrent progressivement dans nos vies : transport, assurance, marketing, relation client... ne laissant aucun secteur d'activité de côté.

Cette révolution du big data et de l'IA vient également transformer le domaine de la santé. Que ce soit en termes de prévention, d'aide au diagnostic, d'analyse d'images médicales ou de la pharmacovigilance, elle vise à assister les professionnels de santé, dont les capacités ne pourront pas suivre face à la croissance exponentielle des données pour chaque patient, rendant les soins de plus en plus complexes **1**. Parmi les grands défis de santé publique, le cancer occupe une place très importante puisqu'il touche un très grand nombre de personnes, de tout âge, depuis de très nombreuses années. Selon l'observatoire mondial du cancer en 2020 **2**, le nombre de nouveaux cas de cancer s'élevait à 59 370 au Maroc. Parmi ces nouveaux cas, 30 199 cas de cancers ont été diagnostiqués chez les femmes, contre 29 171 nouveaux cas chez les hommes.

Le cancer du sein (CS) constitue un véritable problème de santé publique **3**. Il s'agit du premier cancer de la femme en termes de fréquence et de mortalité. A l'échelle mondiale, presque 2,3 millions de cas de CS sont diagnostiqués chaque année **4**. Au Maroc, 11 747 nouveaux cas de CS ont été diagnostiqués chez les femmes. Il représente environ 19,8 % de tous les nouveaux cas de cancer et 38,9 % de tous les cancers chez la femme **2**. Concernant, la mortalité, le CS constitue la première cause de mortalité chez la femme avec un taux de 10,5%, et la deuxième cause de mortalité par cancer chez les deux sexes (après le cancer du poumon).

Actuellement, le CS est considéré comme une maladie générale, et non comme une maladie d'un organe. En effet, il apparaît aujourd'hui comme une maladie complexe et hétérogène, d'où l'intérêt d'explorer de nouvelles pistes diagnostiques, pronostiques et théranostiques **5**. Dans le cadre de la médecine de précision, on assiste une demande accrue d'une prise en charge personnalisée, d'où l'intérêt d'une grande précision dans le diagnostic anatomopathologique, qui constitue le gold standard du diagnostic du CS.

Partout dans le monde, nous sommes confrontés à une augmentation exponentielle des cas de cancer, au vieillissement de la population, ainsi qu'une grande pénurie et l'âge avancé des médecins pathologistes **6**. Face à ces problèmes, il est urgent de développer des méthodes automatiques et précises d'analyse d'images histologiques, en particulier des tâches de classification. Par conséquent, cette tendance à la numérisation des données de l'anatomie pathologie permettrait d'ouvrir la porte à des diagnostics plus rapides, plus précis et plus reproductibles, notamment en cancérologie mammaire **7**.

Ce mémoire porte sur le fruit d'une réflexion basée sur ce que serait l'impact de l'utilisation des algorithmes de l'IA au service de l'anatomie pathologie, et particulièrement en cancérologie mammaire. Ainsi, dans un premier temps, il aura pour objectif de présenter les notions fondamentales d'IA, et ses principales applications, notamment dans le secteur de santé. Dans un second temps, il dressera un bilan du retour d'expérience du service d'anatomie pathologie de l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat, dans l'évaluation de deux algorithmes pré-entraînés d'IA dans la prédiction du diagnostic histologique du cancer du sein, en se basant sur une série d'images numérisées. Le but de cet apprentissage est de produire des modèles qui généralisent, c'est-à-dire qui sont capables de faire de bonnes prédictions sur de nouvelles données. Et enfin, un état de l'art de l'IA en anatomie pathologique, particulièrement en cancérologie mammaire sera réalisé en présentant les applications actuelles, les futures utilisations possibles ainsi que les principaux enjeux qui s'opposent à son implémentation dans le workflow quotidien du pathologiste.

# *Généralités Sur L'IA*

## I- LES FONDAMENTAUX DE L'IA :

### 1-Sémantique: Big data? Data science? IA?

L'IA est une discipline très complexe à laquelle on attribue de nombreuses définitions qui ne reflètent malheureusement pas toujours la vérité sur ce qu'elle est réellement. Les big Data, data science et IA sont souvent des termes utilisés d'une manière interchangeable, mais il existe une différence subtile entre ces derniers.

#### ❖ **Big data :**

Aujourd'hui, les données, sont partout, de tout type et proviennent de tous à tel point qu'elles sont un enjeu majeur du monde dans lequel nous vivons. Le terme big data ou données massives représente un ensemble massif de données numériques structurées ou non structurées, collectées à travers les réseaux sociaux, les applications mobiles, les moteurs de recherche..., puis traitées en temps réel.

Ce traitement n'est pas compatible avec les outils classiques, ce qui donne naissance à l'IA et au data science **8**.

#### ❖ **Data science**

La data science ou la science des données, est un domaine pluridisciplinaire qui utilise des algorithmes, des théories issues des mathématiques appliquées et de la statistique, pour exploiter les données (les connaissances) **8**.

## ❖ Introduction à l'IA :

L'IA n'est pas une entité bien définie et il n'en existe pas de définition consensuelle. Il n'existe pas un seul logiciel unifié d'IA, mais des « solutions d'IA » constituée par des briques d'intelligence remplissant des fonctions différentes selon les tâches. Néanmoins, l'IA pourrait se définir par une discipline scientifique, qui tente de reproduire les processus cognitifs humains dans le but de réaliser des actions intelligentes, en se basant sur le traitement de connaissances et sur le raisonnement.

Il n'existe pas d'IA standard mais en réalité autant de type d'IA qu'il en existe. Cependant, il est possible de les regrouper dans 3 grandes familles **9**.

### ❖ Intelligence artificielle étroite (IA faible ; approche pragmatiste) :

L'IA faible est la capacité d'une machine, à accomplir une seule tâche spécifique mieux qu'un être humain. Son but est donc de concevoir des machines capables d'aider les humains dans leurs tâches.

On ne peut pas parler d'AI étroite, sans mentionner le programme développé par Deep Mind ALPHA Go, qui a abattu Lee Sedol le meilleur joueur de GO en 2017.

### ❖ Intelligence artificielle générale (IA forte ; approche cognitive)

C'est une IA capable d'effectuer toute tâche intellectuelle, avec le même niveau de précision qu'un être humain moyen. En d'autres termes, elle vise à concevoir des machines possédants tous nos sens et capables de raisonner comme les humains. L'IA forte n'est pas encore réelle, surtout vu la marge de progression de l'IA faible.

### ❖ Intelligence artificielle active (IA active)

IA active est capable de battre les humains dans de nombreuses tâches, y compris la créativité scientifique, la clairvoyance et les aptitudes sociales.



## 2- Historique de l'IA : 10

L'IA est apparue la première fois en 1950 dans l'article d'Alan Turing intitulé « *Computing Machinery and Intelligence* » qu'Alan Turing publie en 1950, dans lequel le problème de la conscience d'une machine a été exploré **11**. Dans cet article, il a décrit comment une machine s'approche d'une IA. Il appelait cette méthode le jeu de l'imitation, ce qu'on appelle aujourd'hui *le test de Turing*.

Pendant l'été de 1956 aux États-Unis, une conférence a été organisée par des scientifiques américains, et s'est tenue au Dartmouth Collège et c'est là où le terme IA a été utilisé pour la première fois (**Figure 1**).

À partir de là, c'est l'essor de l'IA. En 1974, l'IA a connu une période difficile dite l'hiver de l'IA « *Winter AI* ». Dans cette période les gouvernements cessent le financement des projets, à cause de l'échec récurrent des expériences des experts. Dans les années 80, la recherche sur l'IA fut relancée grâce aux succès des systèmes des experts.

Entre 1990 et 2000, le développement des performances informatiques permet d'exploiter l'IA dans de nouveaux domaines.

Dans les années 2000-2010 : l'IA représente un enjeu de société. Et c'est à partir de l'an 2000 que l'IA s'intègre en grande partie dans l'industrie du cinéma pour des contenus plus spectaculaires. Le film Matrix reste l'exemple le plus marquant du nouveau millénaire.

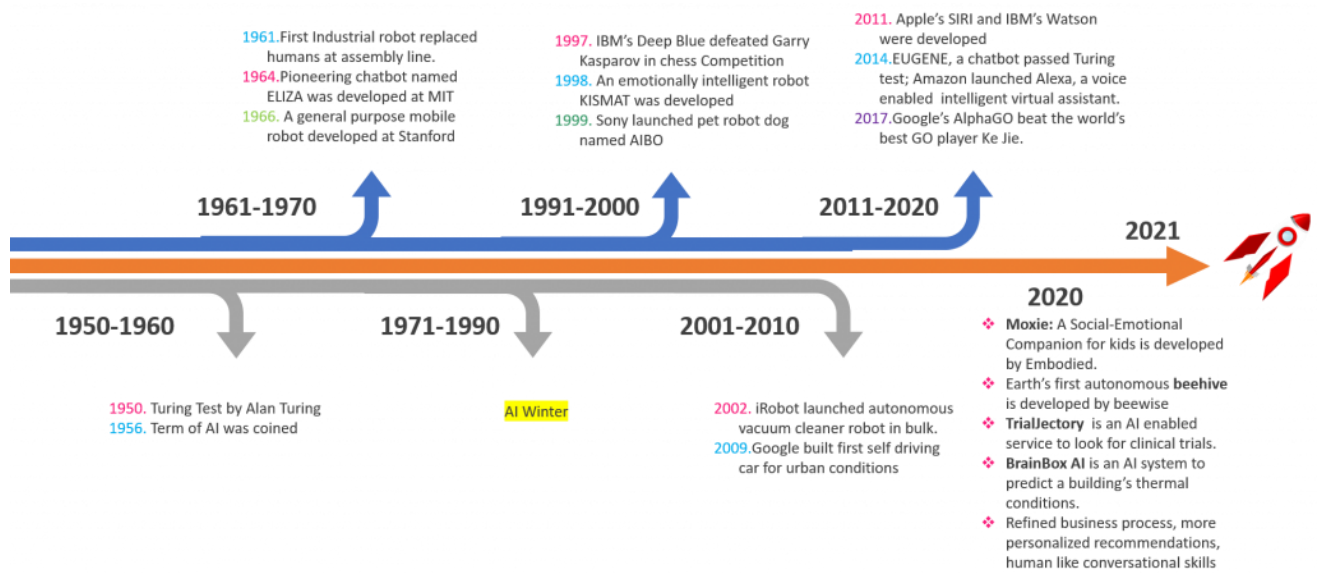
En effet, entre 2000 et 2010, la société vit un véritable big-bang informatique, avec des ordinateurs plus performants, le déploiement d'Internet et le développement des smartphones qui lancent l'ère de l'Homo Numericus.

À partir de 2010, c'est l'IA sans limites. En 2011, l'IA brille encore grâce aux prouesses des Watson d'IBM, marquant un tournant dans la médiatisation des recherches.

*La loi de Moore* continue de guider les progrès de l'IA, donnant vie à de nouveaux procédés pour le Machine learning (ML) puis le Deep Learning (DL). Ainsi, de nombreux autres projets suivent cette voie. En 2012, la firme de Mountain View n'avait que quelques projets d'usage contre 2700, trois ans plus tard. Suivi par Facebook en 2013 qui ouvre Facebook Artificial Intelligence Research (FAIR).

Il faut noter qu'aux alentours de 2011, trois grandes ruptures quasi concomitantes ont permis à l'IA de franchir une grande étape. Tout d'abord, l'introduction d'une catégorie d'algorithmes bien plus sophistiqués : les réseaux de neurones convolutifs (CNN). Ensuite, l'arrivée sur le marché de processeurs graphiques à bas coût capables d'effectuer d'énormes quantités de calculs. Enfin, la disponibilité de très grandes bases de données correctement annotées permettant un apprentissage plus fin (« big data »). Ce sont ces nouveaux algorithmes qui sont aujourd'hui utilisés dans les grandes applications de l'intelligence artificielle, comme la reconnaissance de la parole de Siri, la voiture autonome de Google ou bien la reconnaissance d'images de Facebook.

En 2020, l'IA est utilisée dans la lutte contre le coronavirus. AliBaba **12** met à la disposition des médecins une IA capable de détecter par scanner le SRAS-CoV-2 en 20 secondes, afin d'accélérer la détection du virus et de poser le diagnostic.

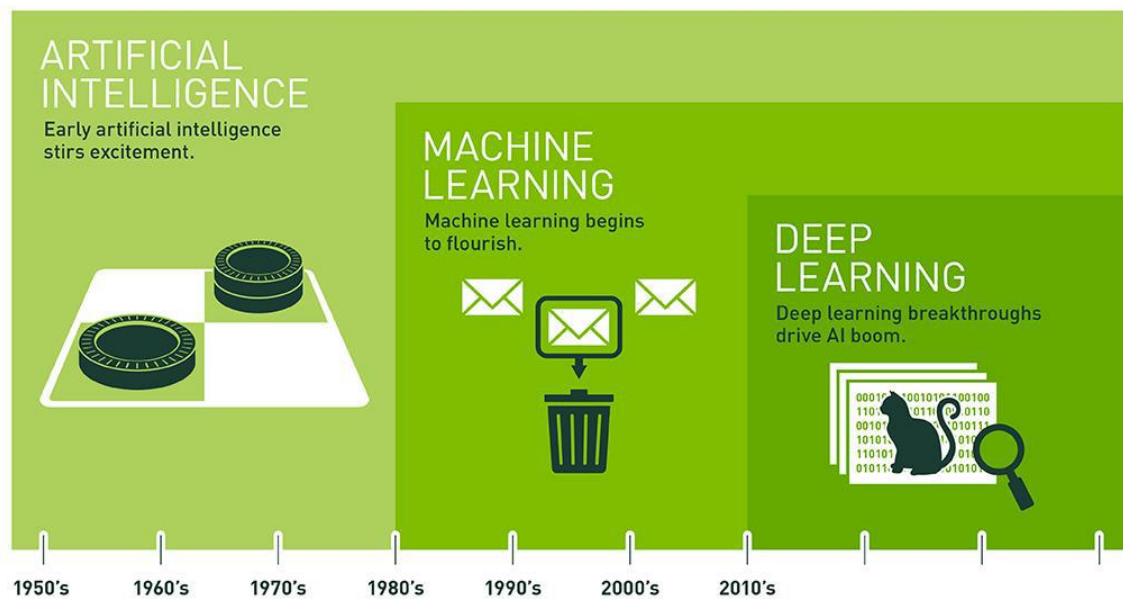


**Figure 1:** Timeline illustrant l'historique de l'IA 13

### 3- Principales techniques de l'IA :

L'IA est pluridisciplinaire, car elle croise de nombreuses disciplines telles que l'informatique, la théorie de l'information, le traitement du signal, la théorie d'optimisation, les statistiques, les neurosciences et la biologie.

Il existe plusieurs sous-ensembles d'IA dont les plus pertinents sont l'apprentissage automatique et l'apprentissage profond (**Figure 2**).



**Figure 2:** Schéma illustrant l'IA et ses principales techniques (ML et DL) 14

## A- Apprentissage automatique : Machine Learning (ML)

En premier lieu, il est judicieux de bien cerner la signification du mot apprentissage. L'apprentissage est basé sur la construction d'un modèle général, en utilisant des données particulières du monde réel, dans le but de prédire un comportement ou approximer une fonction.

L'apprentissage est divisé en deux catégories ; la première catégorie est dite apprentissage symbolique issu de l'IA, la deuxième catégorie est dite apprentissage numérique issu des statistiques **15**.

Par exemple, la meilleure méthode pour apprendre à un enfant de faire la distinction entre une orange et une pomme, est de lui montrer plusieurs exemples de ces deux fruits.

Après un certain nombre d'expériences, l'enfant sera capable de distinguer les oranges et les pommes sans l'intervention de ses parents. Grâce à la conception du développement de l'enfant, l'apprentissage automatique est apparu.

L'apprentissage automatique nommé aussi l'apprentissage artificiel (AA) en anglais Machine Learning (ML) est un sous-ensemble de l'IA. Son inventeur *Arthur Samuel* le définit comme étant un domaine d'étude, qui donne aux ordinateurs la capacité d'apprendre sans être explicitement programmé **16**. Dans ce cadre, plusieurs définitions se retrouvent dans la littérature, nous présentons l'une d'entre elles.

➤ Définition :

L'apprentissage artificiel consiste à extraire, analyser et comprendre les patterns existant dans un ensemble de données. L'objectif principal de cette discipline est d'offrir la possibilité à un ordinateur, d'apprendre seul et d'améliorer ses performances (adaptation) à partir de ces patterns pour reconnaître des exemples jamais vus auparavant.

Le champ d'application de l'apprentissage artificiel est très étendu. Il a envahi quasiment tous les domaines, du diagnostic médical, à la prédiction des prix, ou la détection des fraudes, jusqu'à la recommandation des produits.

➤ Données :

Les données sont divisées en trois catégories. La première catégorie correspond aux variables prédictives ou l'ensemble d'entraînement. C'est un ensemble d'attributs utilisé pour générer le modèle d'apprentissage. La deuxième catégorie est dite l'ensemble de validation. La dernière catégorie désigne l'ensemble de tests destiné à tester l'algorithme.

Il n'y a pas de règle générale pour la proportion des données, mais on utilise souvent 70 % pour les variables d'entraînement, 15 % pour la validation et 15 % pour l'ensemble du test.

➤ Différents types :

L'AA se divise en quatre grandes familles, l'apprentissage supervisé, non supervisé, semi -supervisé et par renforcement.

### **a- Apprentissage supervisé :**

L'apprentissage supervisé est une approche qui a pour objectif, la conception des modèles à partir des données annotées. Ainsi, chaque entrée est déjà associée à un label ou classe cible. Une fois les modèles entraînés, Ils seront capables d'être utilisés dans différentes applications telles que, la prédiction ou la classification des données non annotées.

### **b- Apprentissage non supervisé :**

Dans ce cas, l'apprentissage se fait d'une manière autonome. Les données livrées à la machine ne sont pas annotées.

Dans ce cas, c'est à l'algorithme de trouver les similarités et les distinctions au sein de ces données, afin de regrouper celles qui ont des caractéristiques communes dans la même classe.

### **c- Apprentissage semi- supervisé :**

C'est l'hybridation d'apprentissage supervisé et non supervisé. Certaines données communiquées à la machine sont étiquetées et d'autres données ne le sont pas. Cela permet de ne pas laisser de côté et d'utiliser toute l'information.

### **d- Apprentissage par renforcement :**

Le jeu de données d'apprentissage par renforcement est similaire aux jeux de données d'apprentissage supervisé. Cependant, l'idée de l'apprentissage par renforcement est d'apprendre à un agent, comment se comporter dans un environnement, en utilisant un système de récompenses ou de pénalité. Pour mieux comprendre une analogie est souvent citée, c'est celle du cycle de la dopamine : une bonne expérience augmente la dopamine d'un agent, ce qui lui donne envie de refaire cette expérience. C'est le cas aussi, de véhicules autonomes.

## B- Réseaux de neurones artificiels : 17

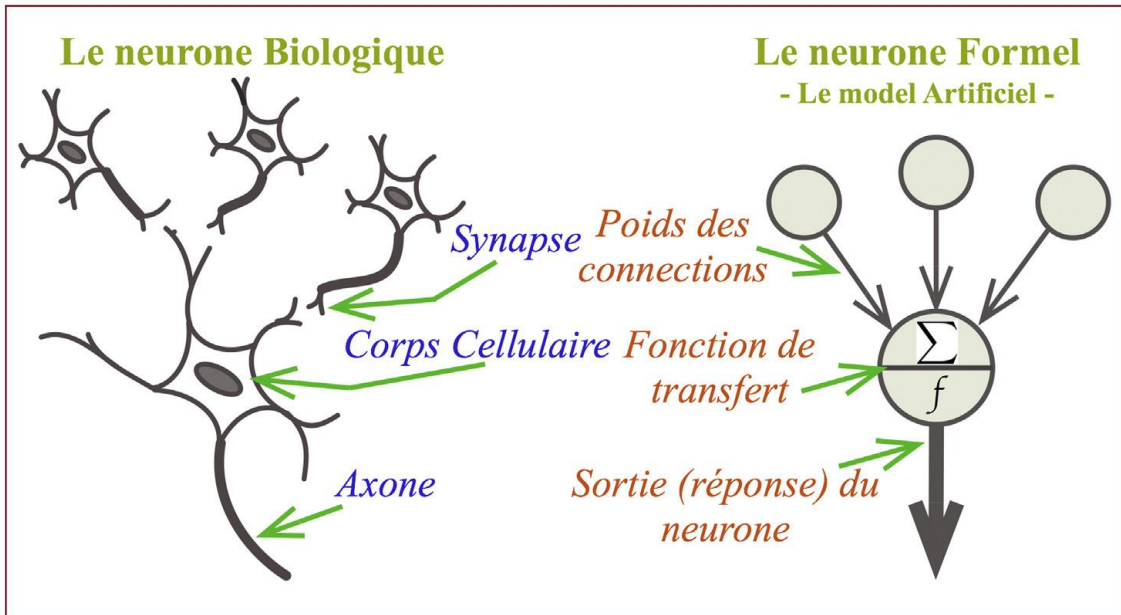
Les réseaux de neurones artificiels (RNA) sont inspirés par le cerveau humain, qui contient environ 10 milliards de neurones chacun de ces neurones est connecté à environ 10 000 d'autres. A cet effet, il serait astucieux de comprendre le fonctionnement d'un neurone biologique. Le neurone est l'une des principales cellules du système nerveux. En effet, ce sont des cellules excitables, qui peuvent transmettre un message nerveux, autrement dit un signal électrique. Le signal électrique est reçu au niveau des dendrites, activant le neurone. Le signal est ensuite acheminé vers le soma pour se propager à travers l'axone, vers un autre neurone grâce à la synapse.

Les réseaux de neurones biologiques effectuent facilement certaines applications, telles que la reconnaissance des formes, la mémorisation ou la compréhension d'un langage humain tel qu'il est parlé, néanmoins cette simulation reste loin du cerveau humain.

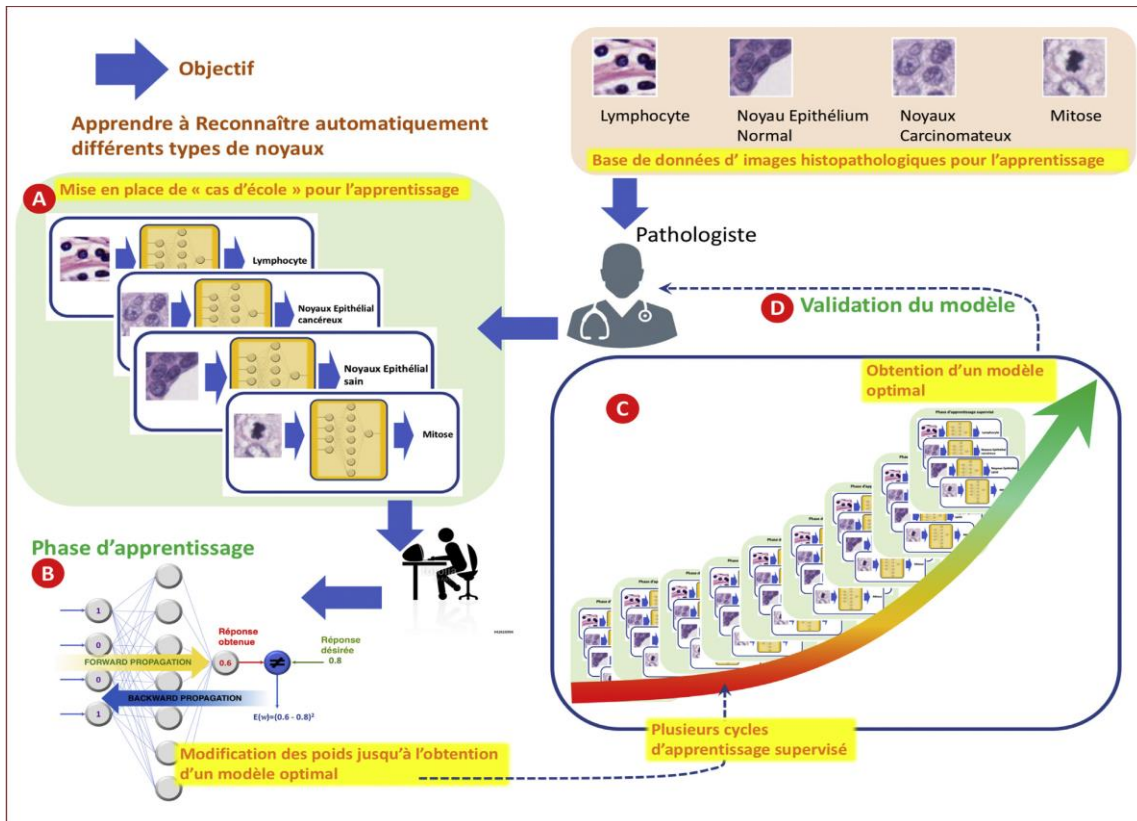
Comme dans un réseau de neurones biologiques, les neurones artificiels sont interconnectés entre eux pour former un RNA (**Figure 3**). Chaque neurone est connecté aux neurones amont ou aval par des connections pondérées. Le signal est propagé de l'entrée vers la sortie du réseau (Forward Propagation). Chaque neurone du réseau reçoit les réponses des neurones d'amont et renvoie sa sortie aux neurones suivants après traitement.

Dans ce contexte, Zemmouri et al **17** décrivent les différentes phases de la construction d'un RNA appliqué en anatomie pathologique ; en passant par la mise en place de cas d'école pour l'apprentissage supervisé ; puis la modification des poids des connections à partir du calcul de l'erreur ; ensuite l'exécution de plusieurs cycles d'apprentissage jusqu'à l'obtention d'un modèle optimal ; et finalement la validation du modèle par le pathologiste (**Figure 4**).





**Figure 3:** Analogie entre le modèle mathématique et le neurone biologique 17.



**Figure 4:** Schéma illustrant les différentes phases de la construction d'un RNA appliqué en anatomie pathologique 17

## C- Apprentissage profond : Deep Learning (DL)

En réalité, le terme « apprentissage profond » existait depuis les années 40. Néanmoins il a été utilisé officiellement pour la première fois en 2010, suite à son développement, dans divers domaines **18**.

La puissance des ordinateurs qui ne cesse d'augmenter et l'accumulation des tonnes de données sont les causes majeures de l'apparition du DL. C'est dans ce cadre, que seules les approches basées sur cet apprentissage, permettent l'extraction automatique des caractéristiques, dans les différentes couches du réseau.

Le DL est aussi un logiciel informatique puissant, qui utilise diverses techniques pour entraîner des réseaux de neurones complexes (profonds). Ces réseaux composés de plusieurs couches cachées à partir d'un ensemble de données large, servent à prédire un résultat exploitable, dont sa structure imite celle du cerveau humain.

Dès qu'un réseau de neurones profond reçoit une donnée ou une information, celle-ci excite l'ensemble des nœuds de la première couche, en changeant leurs états actuels afin de faire circuler l'information, jusqu'à la dernière couche et vice-versa. Ceci permet au système d'apprendre d'une manière autonome, en améliorant ses décisions et ses prévisions.

La profondeur du modèle d'apprentissage, est mesurée par le nombre de couches qui le constituent. Un réseau de neurones contenant plus de 10 couches, est considéré comme un réseau de neurones très profond (very deep neural networks).

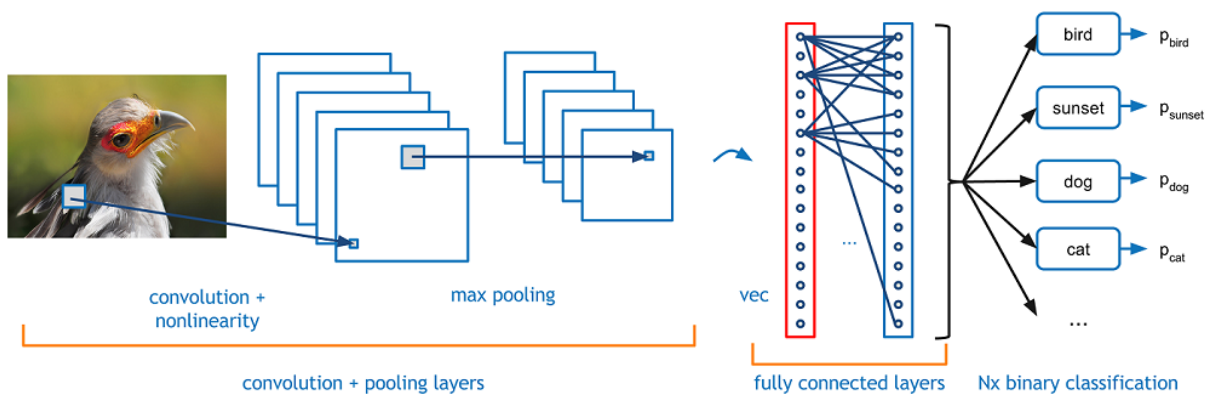
De nos jours le DL a envahi divers domaines tels que : les assistants vocaux : Siri, Alexa, Google ; la rédaction des textes ; la cyber sécurité ; la finance ; la médecine ; le marketing et la vente ; l'agriculture ; l'exploration spatiale ; et le traitement d'images.

#### **D- Réseaux de neurones convolutifs (CNN)**

L'interprétation des lames histologiques, faite par un anatomopathologiste, est basée essentiellement sur son système visuel. Ce fonctionnement peut être émulé par des approches d'IA, grâce aux CNN. Ces réseaux assurent alors, une extraction automatique des informations pertinentes. Celles-ci sont ensuite classifiées selon des classes bien précises.

Un CNN est défini comme un réseau de neurones composé par une succession de couches, dont au moins une seule, est une « couche de convolution ». Ce type d'architecture est conçu pour extraire automatiquement des caractéristiques (features) à partir d'un ensemble de données non structurées, afin de reconnaître des objets. Lors de l'apprentissage des réseaux CNN, la hauteur et la largeur du volume d'entrée diminuent grâce à l'application d'une fonction d'activation, sur les résultats des couches de convolution, ou aux résultats des couches de convolution et des couches de Pooling, jusqu'à atteindre « la couche fully-connected » **20**.

On distingue plusieurs types de couches utilisées, pour construire un CNN mais les plus pertinentes sont : la couche de convolution, la couche de Pooling, la couche d'activation, la couche flatten, la couche Fully Connected, Dropout **(Figure 5)**.



**Figure 5:** Schéma illustrant un exemple d'architecture de réseaux de neurones convolutifs (CNN) **21**

On cite parmi les diverses architectures des CNN :

- Image net et la compétition « large scale visual recognition challenge » :

Imagenet est une base de données open source qui contient environ 15 millions images avec 1000 différentes classes, dédiée aux travaux de vision par ordinateur **22**. Elle organise une compétition annuelle nommée *<large scale visual recognition challenge>*, depuis 2010, afin de choisir le meilleur modèle de classification d'images et de détection d'objets. En effet, cette compétition fait apparaître plusieurs architectures des CNN, qu'on appelle aujourd'hui les modèles pré-entraînés.

- LeNet :

LeNet est la première architecture qui est apparue en 1998 dans les travaux de Yann LeCun et al **23**.

- Alex-NET :

Alex-NET en hommage à Alex Krizhevsky **24**, le premier auteur du document de la classification révolutionnaire d'ImageNet. Ce réseau (figure 3.3) de neurones a été le socle de 'Scale Visual Recognition Challenge 2012'.

- Modèles VGG :

Il existe plusieurs types d'architectures de VGG **25** de tailles différentes, dont le nombre de couches est compris entre 13 et 19 couches avec une architecture spéciale, qui réduit la taille du filtre et augmente sa profondeur. Le VGG a été introduit par « Karen Simonyan » et « Andrew Zisserman » du groupe « Visual Geometry » du laboratoire de l'université d'Oxford, en 2014 lors de la compétition « l'ISLVRRC ». On distingue plusieurs configurations du VGG, les plus utilisées sont VGG19 et VGG16.

- RESNET :

Le modèle Resnet (residual neural network) est le vainqueur de la compétition « ILSVRC 2015 » avec un taux d'erreur de 3.6% **23**. Ceci lui confère un niveau de performance, similaire à celui d'un être humain dans la classification des images.

- Xception :

Xception est une architecture inspirée par Inception V3, Resnet et VGG16. Elle a été développée par les chercheurs de Google **26**. Il implique des convolutions séparables, en profondeur modifiée.

## E-Apprentissage profond par transfert

L'apprentissage profond par transfert (deep transfer learning) est une technique, qui permet d'entraîner un réseau de neurones dans un temps restreint, sans avoir besoin d'un processeur graphique (GPU) très sophistiqué **27**.

Il permet d'éviter le sur-apprentissage. Cette technique est basée sur des réseaux de neurones pré-entraînés, dont l'architecture est fixe et les poids calculés. La technique d'apprentissage par transfert utilisée dans le cadre de la réalisation de notre projet, est basée sur le 'fine-tuning'. Le concept de cette technique est d'utiliser des architectures telles que XCEPTION, RESNET déjà entraînées sur Image net en gardant les mêmes couches convolutives, tout en remplaçant la dernière couche, par un nouveau classifieur adapté à notre problème.

## F-Différence entre le DL et le ML :

La différence entre le DL et le ML se résume dans le tableau suivant :

|                                       | ML  | DL  |
|---------------------------------------|---|---|
| <b>Taille des datasets</b>            | Excellente performance sur un petit/moyen ensemble de données   | Excellente performance sur ensemble de données massives   |
| <b>Matériel</b>                       | Peut-être implémenté sur une machine bas de gamme   | Exige une machine avec GPU car le DL effectue une quantité importante de multiplication matricielle |
| <b>Interprétation des algorithmes</b> | Certains algorithmes sont faciles à interpréter (logistique, arbre de décision)<br>Certains sont presque impossibles (SVM, XGBoost) | Difficile à impossible  |
| <b>Caractéristiques (features)</b>    | Besoin de comprendre les caractéristiques que représentent les données  | Pas besoin de comprendre la meilleure caractéristique que représentent les données                  |
| <b>Durée d'entraînement du modèle</b> | De quelques minutes à des heures  | Jusqu'à quelques semaines, car le réseau neuronal doit calculer un nombre important de poids        |

**Tableau 1 :** Tableau récapitulatif montrant la différence entre ML et DL

## G- Des notions à connaître en IA :

### ❖ Extraction des caractéristiques :

Un jeu de données est composé par un ensemble infini de caractéristiques, qui ne sont pas toutes utiles pour l'apprentissage d'une machine. A cet effet, l'extraction des caractéristiques pertinentes est primordiale **19**. Pour ce faire, on distingue deux méthodes :

- La méthode classique en utilisant le ML. Dans ce cas, l'extraction des caractéristiques est faite manuellement, en appliquant les algorithmes de réduction de dimensions.
- Les méthodes par DL. Dans ce cas, l'architecture des réseaux de neurones profonds notamment les CNN, assurent une extraction automatique des caractéristiques. Cette extraction est réalisée dans les premières couches à l'aide des techniques de filtrage.

### ❖ Augmentation des données :

L'augmentation des données (data augmentation) **28** est une technique utilisée, pour générer de nouvelles données à partir des données d'origine, sans changer les étiquettes des images originales. Le but de cette opération, est d'augmenter la performance du modèle en utilisant plusieurs transformations géométriques sur les images d'origine telles que : la rotation, le changement d'échelle, la translation, le zoom

## H- Outils de mesures des performances

On utilise les outils de mesure de performance, pour évaluer les résultats d'un algorithme d'apprentissage du DL, du ML, ou des tests médicaux **29**.

### ❖ Matrice de confusion :

Appelée aussi la matrice d'erreur ou tableaux de contingence, il s'agit d'un outil de mesure de performances, dédié aux algorithmes de classification binaire, ou à la multi-classification. Cette matrice utilise la technique de comparaison des classes réelles (positive ou négative) et, des classes prédites (**Figure 6**). Ceci permet non seulement, de mesurer les erreurs commises par le modèle d'apprentissage mais, de révéler les types de ces erreurs. La matrice de confusion permet aussi de visualiser rapidement, les données et, les statistiques.

|                     |   | Classe <b>prédite</b>                        |   |
|---------------------|---|--|---|
|                     |   | +  | -   |
| Classe <b>vraie</b> | + | <b>TP</b><br>True Positives                  | <b>FN</b><br>False Negatives<br>Type II error |
|                     | - | <b>FP</b><br>False Positives<br>Type I error | <b>TN</b><br>True Negatives                   |

**Figure 6:** Illustration simplifiée d'une matrice de confusion **29**

- *Vrai positif* (true positive ou TP), ce paramètre est observé quand le résultat du modèle (la prédiction) est positif et, la valeur réelle est vraiment positive.



- *Vrai négatif* (true negative ou TN) ce paramètre est, observé quand la prédiction est négative et, la valeur réelle est négative.
- *Faux positif* (false positif ou FP) : il s'agit d'une erreur de type 1, observée quand la prédiction est positive et, la valeur réelle est négative.
- *Faux négatif* (false negative ou FN) : il s'agit d'une erreur de type 2, observée quand la prédiction est négative et la valeur réelle est positive.

**-Critères d'évaluations : (Tableau 2)**

Les critères d'évaluations d'un système, peuvent être, donnés par les facteurs suivants :

- *Le nombre total d'erreur* =FP+FN
- *La spécificité* : est la capacité d'un système d'identifier la proportion du nombre d'échantillons négatifs, que le modèle a correctement identifié.
- *Exactitude* (accuracy) : c'est le nombre d'échantillons positifs ou négatifs, qui ont correctement été prédits.
- *Précision* : elle est le rapport entre les observations positives correctement prédites et le total des observations positives prédites.
- *Rappel* (recall) : appelé aussi sensibilité (sensitivity) est le taux des vrais positifs. Le rappel a pour le but d'identifier la proportion du nombre d'échantillons positifs, que le modèle a correctement identifiée.
- *F-score* : est la moyenne du rappel et de la précision.

| Indicateur            | Formule                             | Interprétation  |
|-----------------------|-------------------------------------|---|
| Accuracy              | $\frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$ | Performance globale du modèle                             |
| Précision             | $\frac{TP}{TP + FP}$                | À quel point les prédictions positives sont précises      |
| Rappel<br>Sensibilité | $\frac{TP}{TP + FN}$                | Couverture des observations vraiment positives            |
| Spécificité           | $\frac{TN}{TN + FP}$                | Couverture des observations vraiment négatives            |
| F-mesure              | $\frac{2TP}{2TP + FP + FN}$         | Indicateur hybride utilisé pour les classes non-balancées |

**Tableau 2:** Principaux indicateurs utilisés pour évaluer la performance des modèles de classification **29**

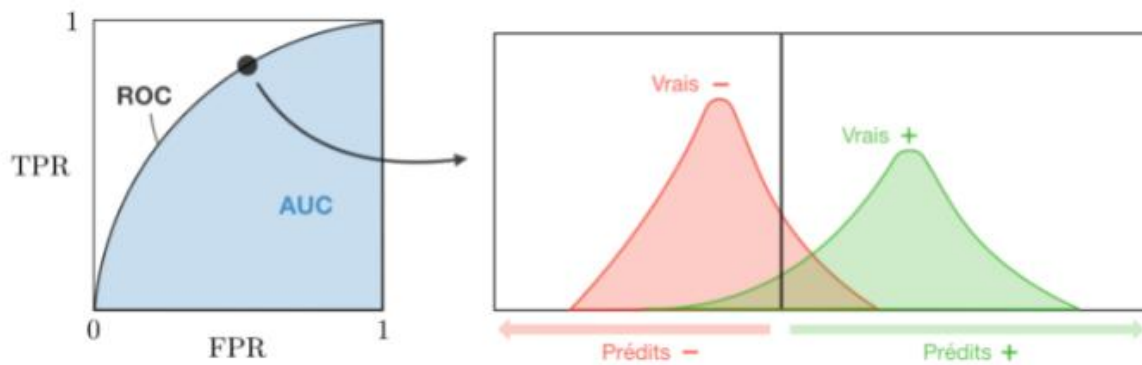
- *Courbe ROC* : La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) est un outil de visualisation de performance d'un modèle de classification binaire, en représentant la sensibilité (rappel) en fonction de 1-spécificité pour différents seuils de la classification.

Autrement dit, elle représente le taux de True Positives en fonction de taux de False Positives et obtenue en faisant varier le seuil. Ces indicateurs sont résumés dans le tableau suivant (**Tableau 3**) :

| Indicateur                 | Formule              | Equivalent          |
|----------------------------|----------------------|---------------------|
| True Positive Rate<br>TPR  | $\frac{TP}{TP + FN}$ | Recall, sensitivity |
| False Positive Rate<br>FPR | $\frac{FP}{TN + FP}$ | 1-specificity       |

**Tableau 3:** Principaux indicateurs utilisés pour la réalisation de la courbe ROC 29

- *Courbe AUC* : Elle représente l'aire sous la courbe ROC, comme le montre la figure suivante. L'augmentation de l'aire désigne l'augmentation de la performance (**Figure 7**).



**Tableau 4:** schéma illustrant l'aire sous la courbe (AUC) 29

## II- PRINCIPALES APPLICATIONS DE L'IA EN SANTE :

Actuellement, les données nous submergent et leur volume augmente quotidiennement. Le défi n'est donc plus d'accéder à celles-ci mais de traiter cette masse d'information qui arrive en flux continu, en quantité énorme, et dans des formats divers. Dans le secteur de la santé, l'IA s'impose de plus en plus grâce à sa grande capacité à générer des indicateurs pertinents à partir de grandes quantités de données.

Les prouesses récentes de l'IA dans le domaine de la santé ont fait l'objet de beaucoup d'attention et de médiatisation. Cependant des outils validés et déployés sur le marché sont encore peu nombreux même s'ils sont prometteurs. La majorité d'entre eux n'est encore qu'au stade de développement. Certaines études visent à démontrer la supériorité de technologies d'IA sur les médecins spécialistes tandis que d'autres visent plutôt à créer des outils d'IA ayant vocation à assister les médecins afin de les rendre plus performants.

### 1- Diagnostic

L'aide au diagnostic est l'un des domaines de santé dans lequel l'IA s'est le plus développée.

En Dermatologie, des algorithmes développés dans un but diagnostique de mélanome se montrent performants **30**. Une équipe de chercheurs du Stanford Cancer Institute a mis au point un outil d'IA aussi performant que des dermatologues expérimentés dans les 32 diagnostics de cancers de la peau. Certains chercheurs ont montré que cette technologie pouvait présenter des performances diagnostiques supérieures à des dermatologues expérimentés experts dans leur domaine **31**.

En ophtalmologie, des outils d'IA en cours de développement se montrent aussi performants que des spécialistes expérimentés dans le diagnostic de nombreuses pathologies oculaires **32**. La filiale UK d'Alphabet « DeepMind » en association le Moorfields Eye Hospital de Londres prévoit le déploiement de ce type de technologie d'ici 2023 **32**.

En anatomopathologie, l'analyse d'images histologiques par des techniques d'IA pourrait améliorer la précision diagnostique, le pronostic et la détermination du profil génomique de certains cancers **33**.

En cardiologie, des outils d'IA sont développés dans le domaine de l'interprétation automatique d'électrocardiogrammes. Une IA basée sur les réseaux de neurones conçue pour assister les médecins dans le diagnostic de troubles du rythme cardiaque a été homologuée par la Food and Drug Administration (FDA) au États-Unis **34**.

En neurologie, des chercheurs de l'université de San Francisco développent une IA basée sur l'analyse de TEP-scanners cérébraux dans le but de détecter la maladie d'Alzheimer plusieurs années avant les médecins. Lors de son évaluation, cet algorithme a pu réaliser ce diagnostic en moyenne six ans avant un médecin **35**.

En psychiatrie, Marcel Just et David Brent, chercheurs respectivement à l'université Carnegie Mellon et de Pittsburgh (Etats-Unis) ont développé un outil d'IA basé sur le couple algorithme – imagerie cérébrale afin de reconnaître les intentions suicidaires d'un patient. Leur première expérience sur un nombre réduit d'individus a présenté un taux de réussite de 91% **36**.

## 2- Imagerie médicale

Les technologies de « DL » et les réseaux de neurones sont les principales technologies utilisées dans le développement d'outils d'IA dédiés à l'interprétation d'imagerie médicale. « Les algorithmes d'apprentissage automatique peuvent désormais effectuer des tâches d'analyse d'images avec des performances égales, voire supérieures, à celles réalisées par des experts humains » **37**.

Des outils d'IA sont en cours de développement dans l'interprétation des clichés de mammographie. Ces solutions de « DL » peuvent potentiellement réduire les erreurs de diagnostic, améliorer la précision du radiologue et faciliter la prise de décision dans l'interprétation de ce type d'imagerie **38**. Dans le même domaine, une start-up française THERAPIXEL développe un outil d'IA dédié à l'interprétation des mammographies, grâce aux algorithmes exploitant les réseaux de neurones convolutifs. Elle a remporté le Digital Mammography Dream Challenge en 2017 **39**.

## 3- Recherche clinique

De nombreux experts croient au fort potentiel de l'IA dans le domaine de la recherche clinique, cependant ses potentialités dans ce domaine ne sont actuellement que théoriques. La recherche, les essais cliniques, peuvent très probablement être favorisés par l'utilisation de cette technologie. Elle pourrait permettre notamment une réduction du coût des essais cliniques en réduisant leur durée **40**.

L'IA avec le « deep learning » et d'autres technologies nourrissent les espoirs dans le domaine de la recherche de nouveaux médicaments. Certains chercheurs prédisent qu'elle permettra de trouver de nouveaux traitements plus efficacement, plus rapidement et à moindre coût. Cependant d'autres chercheurs relativisent ces prévisions en les qualifiant d'extravagantes. A ce jour il n'existe pas encore de médicament approuvé par l'IA. Les principales sociétés pharmaceutiques utilisent des systèmes d'IA dans leurs travaux de recherche. « Pfizer utilise IBM Watson, un système utilisant l'apprentissage automatique, pour renforcer sa recherche de médicaments immuno-oncologiques. Sanofi a signé un contrat d'utilisation de la plateforme d'IA de la start-up britannique Exscientia pour la recherche de traitements par maladies métaboliques. Genentech, une filiale de Roche, utilise un système d'IA de GNS Healthcare à Cambridge, dans le Massachusetts, pour aider la multinationale à rechercher des traitements contre le cancer. La plupart des acteurs biopharmaceutiques importants ont des collaborations ou des programmes internes similaires» **41**.

En oncologie, des chercheurs développent des outils d'IA dans le but de créer de nouveaux médicaments anticancéreux in silico en fonction des propriétés génomiques des cellules cancéreuses **41**.

#### **4- Les soins**

L'oncologie est l'une des disciplines où les technologies d'IA se développent en nombre et de façon rapide, tant sur le plan du diagnostic, du dépistage, que dans l'élaboration de nouveaux traitements. Des chercheurs français de l'institut Gustave Roussy ont développé une technologie d'IA permettant d'analyser des images de scanner afin de prédire la réponse d'un patient face à son traitement anticancéreux de type immunothérapie **43**.

En gynécologie, dans le cadre de pratiques de fécondation in vitro, une étude a démontré la supériorité d'outils d'IA sur l'humain, dans l'évaluation de la qualité embryonnaire **44**. Une autre étude a démontré qu'un algorithme de « deep learning » pouvait être nettement plus rapide que l'humain dans le décompte et l'analyse des follicules ovariens dans le cadre de PMA **44**.

En anesthésie, un projet de l'université de Washington a pour but de développer des outils de « deep learning » permettant d'évaluer le risque d'hypoxémie post-opératoire **46**.

En neurologie, les techniques modernes d'apprentissage automatique peuvent jouer un rôle crucial dans l'optimisation des stratégies de traitement des patients souffrant de troubles chroniques tels que l'épilepsie **47**.

## **5- Dispositifs médicaux connectés ou implantés**

L'IA tend à être de plus en plus utilisée dans les dispositifs médicaux connectés ou implantables, notamment dans le domaine du diabète, où la recherche et le soin vont potentiellement être transformés en profondeur avec l'usage de l'IA à l'aide d'objets connectés et ou implantables **48**.

En 2020, une équipe hollandaise a fait une mise au point, accessible sur une base de données en ligne, sur l'état de l'art des différents dispositifs médicaux et algorithmes d'IA approuvés par la FDA **49 (Figure 8)**.



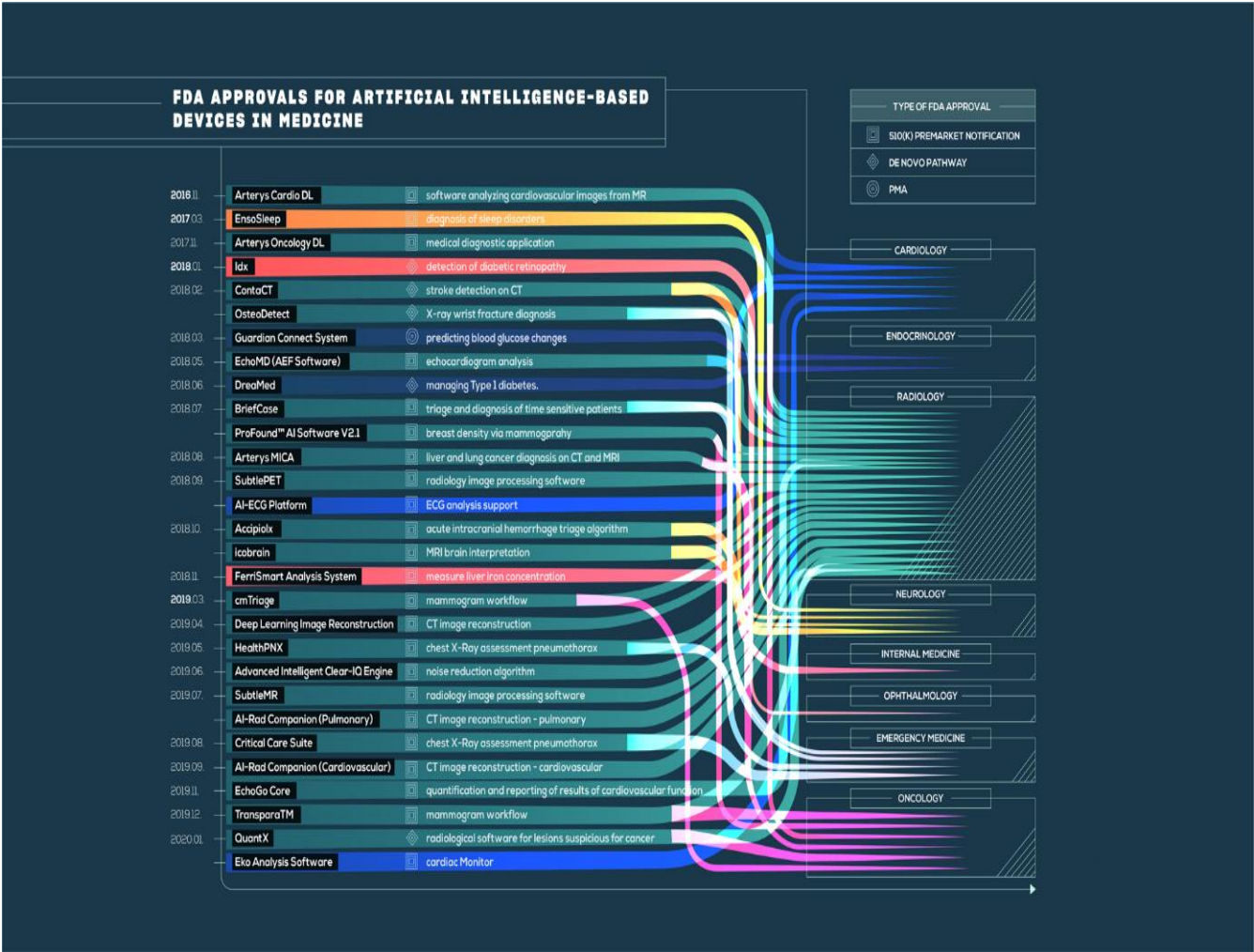


Figure 7: Approbations de la FDA pour les algorithmes basés sur l'IA en médecine 49

### III-ASPECTS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES :

Le développement de l'IA dans le domaine de la santé va être à l'origine de nombreux enjeux et défis. Une réglementation et un cadre juridique permettant la recherche et l'innovation apparaissent essentiels, pour éviter un risque de blocage du développement de nouveaux logiciels, et d'importer des solutions développées à l'étranger dans un cadre éthique non contrôlé.

Ces algorithmes ne sont pas à l'abri des erreurs, bien au contraire. Défauts de conception, matériel informatique défectueux, données biaisées... les facteurs de risque sont multiples et rappellent qu'aucune machine n'est infaillible. De même, l'IA se comporte telle qu'elle a été programmée, ce qui peut évidemment altérer ses décisions.

Avec la frénésie du big data et l'engouement autour des données personnelles, la question du respect de la vie privée se pose plus que jamais. Par exemple, l'agence de presse Bloomberg a révélé récemment que des milliers de personnes étaient chargées d'écouter des enregistrements provenant d'Alexa, l'assistant vocal proposé par Amazon. La même pratique serait en cours chez Apple, Google et Microsoft : officiellement pour « améliorer l'expérience client ».

Dans le domaine de santé, les progrès de l'IA et de ses algorithmes sont allés plus vite que la réflexion sur la partie éthique et réglementaire l'entourant. En effet, la balance bénéfice / risque est difficilement établie avec l'IA, en raison d'une part inconnue du fonctionnement des algorithmes (black box), et des risques liés au traitement de données personnelles et confidentielles non quantifiables **50**.

Malgré les bénéfices de l'IA dans le domaine de la médecine, de la prévention à la thérapie en passant par le diagnostic, de nombreuses questions éthiques ont été soulevées **51**:

- **La dénaturation** de la relation entre soigné et soignant, en déshumanisant la pratique de la médecine, et résumant parfois le patient à sa pathologie, remettant en cause la place de l'humain face à la technologie, en soulignant que celui-ci ne doit pas devenir un subalterne à la machine.

- **L'accessibilité aux soins**, qui pourrait se voir altérée en créant une médecine à plusieurs vitesses, discriminatoire envers des populations ayant une connaissance limitée sur les apports de l'IA, en accentuant la désertification médicale déjà apparente de certaines régions.

- La question de **la collecte de données**, où le Big Data fait craindre au public la perte de ses données de santé personnelles et confidentielles par de nouvelles techniques d'hacking ou de piratage.

- **La responsabilité de l'IA** vis-à-vis d'une erreur ou d'une faute médicale, où les interrogations se sont faites surtout à propos des responsabilités partagées du médecin utilisateur de l'IA, et des concepteurs et programmeurs de celle-ci.

Au Maroc, la présidente du Conseil national des droits de l'Homme (CNDH) a relevé que le Conseil accompagne depuis 2019 le développement de l'IA, notamment en termes de prévention des violations des droits de l'Homme, de protection des victimes et de promotion des droits humains. Elle a également précisé que les recherches et publications en la matière sont encore «modestes» au Maroc **52**.

## *Matériels et méthodes*

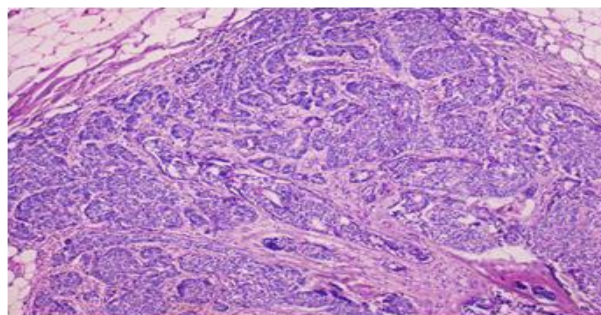
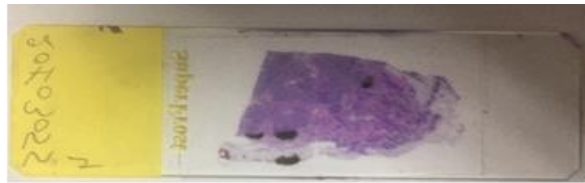
## DESCRIPTION DE L'ETUDE :

Nous avons effectué une étude prospective, sur une période de 6 mois allant de Janvier 2020 à Juin 2020, portant sur 116 pièces opératoires mammaires traitées au sein du laboratoire d'Anatomie-pathologique de l'Institut National d'Oncologie de Rabat.

- Critères d'inclusion : les diagnostics de carcinomes mammaires invasifs de type non spécifique, diagnostiqués sur toute pièce mammaire ont été inclus dans notre étude (pyramidectomie, tumorectomie, mastectomie).

- Critères d'exclusion : les diagnostics de carcinome mammaire invasif de type spécifique (carcinome lobulaire infiltrant, carcinome mucineux, carcinome cribriforme, carcinome micropapillaire, carcinome métaplasique), ainsi que les tumeurs lysées après chimiothérapie néoadjuvante.

Le premier volet de notre étude correspondait à la digitalisation des lames après validation du diagnostic de la zone tumorale. D'abord, les lames de verre comportant les échantillons de tissus tumoraux ont été colorés par l'hématoxyline-éosine (HE), visualisés sur une visionneuse photo *Windows*, puis photographiés au grossissement x200, et finalement exportés sous format *jpeg* à l'aide du logiciel de saisie *Olympus cellsens*. Ce processus a été réalisé par un pathologiste, à l'aide d'un microscope optique *Olympus BX43*, couplé à un appareil photo *DX73*. **(Figure 9)**



**Image JPEG  
2 Mo**

**Figure 8:** Processus adopté de digitalisation des lames de verre

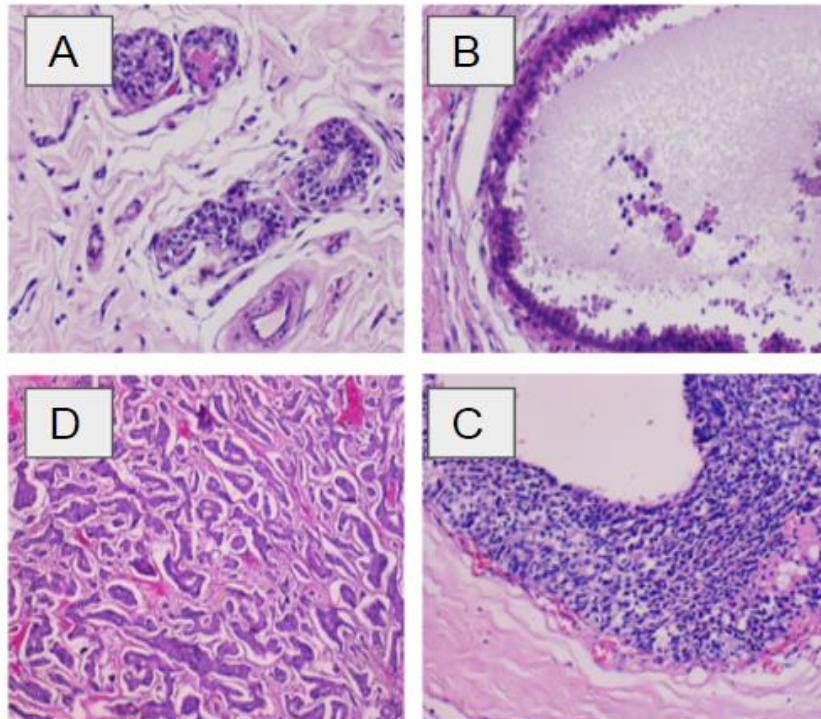
Dans un deuxième temps, la validation du diagnostic sur les lames numérisées a été réalisée par deux pathologistes spécialisés en pathologie mammaire, ayant suivi une brève formation sur l'utilisation d'un système de microscopie numérique, avec recours à la lame de verre en cas de discordance.

## COLLECTION DES DONNEES : DATASET

A terme de la numérisation des lames, la base de données a concerné au total 328 images, réparties en trois groupes intitulés (**Figure 10**) :

- Lésions bénignes et/ou structures normales (groupe 0).
- Carcinome in-situ (groupe1)
- Carcinome invasif (groupe 2)

Le processus d'annotation des lames virtuelles a été réalisé par les deux pathologistes, qui fournissaient le diagnostic pour la classification seulement à partir du contenu de l'image, sans préciser la région d'intérêt (ROI).



**Figure 9:** Exemples d'images histologiques mammaires du dataset. A : Structures normales, B : Lésions bénignes, C : Carcinome in-situ, D : Carcinome invasif

## METHODOLOGIE DE TRAVAIL :

Lorsqu'une image histologique représentée sur une lame virtuelle à haute résolution ( $2048 \times 1536$  pixels) est définie comme donnée d'entrée, notre objectif est de classer cette image dans l'une des trois catégories suivantes : normale ou bénigne, carcinome in-situ (CIS) ou carcinome invasif (CI). Pour y parvenir, nous avons proposé et testé une méthode de classification des images histologiques de cancer du sein, inspiré du protocole expérimental proposé par l'équipe d'Alexander Rakhlin et al. **53**.

Dans notre travail, toutes les données ont été saisies selon une approche de ML, qui passe essentiellement par trois grandes phases :

- D'abord, **une phase de prétraitement et augmentation des données :**

L'ensemble des données d'entrée (input) est composé de 328 images digitalisées, prises au grossissement x200, et d'une taille de  $1024 \times 768$ .

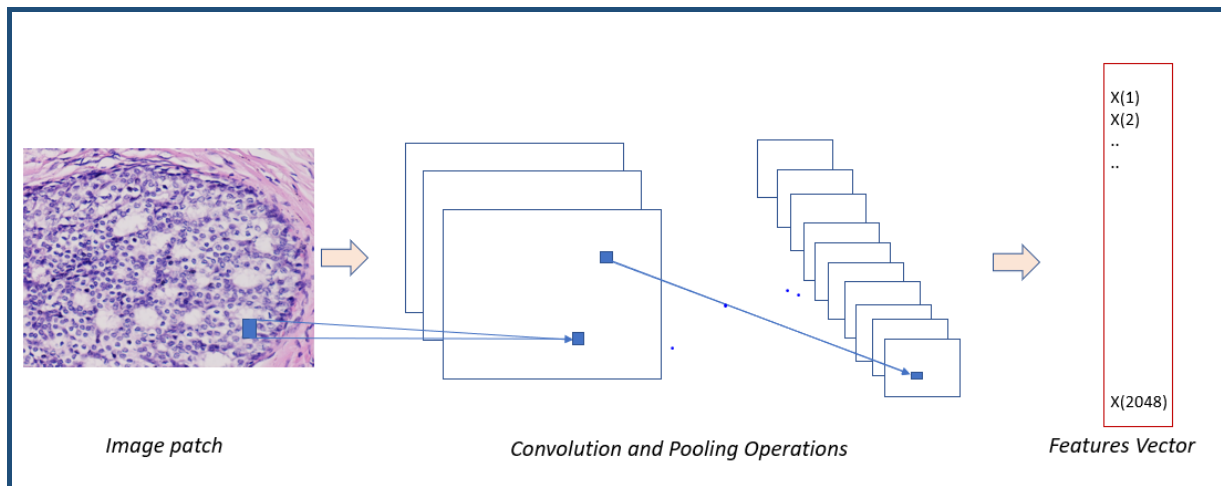
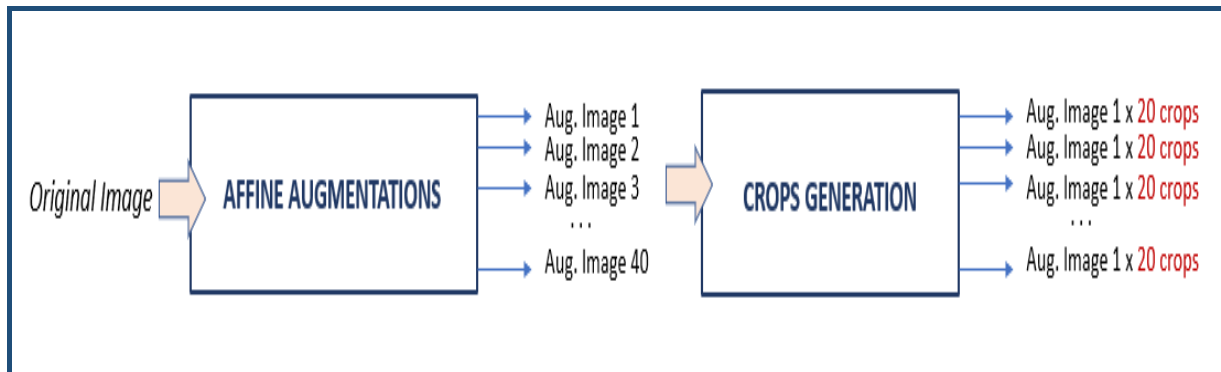
Avant l'étape d'augmentation des images, des techniques de prétraitement spéciales sont ainsi nécessaires, comme la normalisation des couleurs ou l'application de divers filtres pour améliorer certains contrastes. Ainsi, les images sont redimensionnées en divisant la taille initiale en deux afin d'accélérer les opérations ultérieures. Après une étape de normalisation des couleurs, nous effectuons 40 fois des tests aléatoires augmentations de couleurs pour chaque image. L'augmentation consiste en une transformation affine (= ajouter une valeur constante à chaque pixel de l'image) des intensités des pixels des images d'entrée, ce qui nous a permis de multiplier par 40 la taille de l'ensemble des données. Par conséquent, chaque image a été utilisée pour générer 20 patchs extraits aléatoirement d'une taille fixe ( $750 \times 750$ ), ultérieurement traitée par les réseaux de neurones convolutifs (CNN). (**Figure 11 A**)



- Ensuite, **la phase d'extraction des caractéristiques des images** :

Les architectures des CNN ont montré des capacités élevées dans les tâches d'extraction de caractéristiques. En effet, ils permettent d'extraire le maximum d'informations possible des données d'images disponibles et ensuite enrichir les données d'entrée brutes de l'algorithme de classification de Machine Learning (ML). Plusieurs types d'architectures pré-entraînées sont disponibles pour un usage public (en open source), après avoir été entraînés sur un grand volume de données.

Pour notre étude, nous avons opté pour deux architectures Deep learning (DL): ResNet50 et Xception. Ces deux modèles sont préalablement pré-entraînés sur le fameux dataset 'ImageNet', disponible à usage public, et qui contient plus d'un million d'images ou l'équivalent d'environ 150 Go d'images annotées, appartenant à plusieurs catégories. Les deux modèles seront utilisés pour calculer un vecteur de caractéristiques (features) pour chaque crops. Les vecteurs des caractéristiques des 20 crops d'une même image seront combinés par un processus de pooling pour générer un vecteur de caractéristique par image. **(Figure 11B)**



**Figure 10:** Aperçu de la méthodologie de travail.

A: Original image to augmented crops

B: Convolutional Neural Network Illustration of input and output

- Et enfin, **la classification de l'apprentissage automatique** :

Après une phase d'augmentation du jeu de données et une extraction de caractéristiques, nous avons effectué une classification supervisée à l'aide du modèle XGBoost. Il s'agit d'une bibliothèque optimisée, type open source, d'algorithme d'arbres de gradient boosting, qui peut être parfaitement exécutée sur des accélérateurs de calculs type GPU (Graphics Processing Unit), permettant de former et d'évaluer rapidement le modèle. En effet, les modèles de gradient boosting sont largement utilisés dans l'apprentissage automatique en raison de leur rapidité, de leur précision et de leur robustesse contre le sur-ajustement (overfitting).

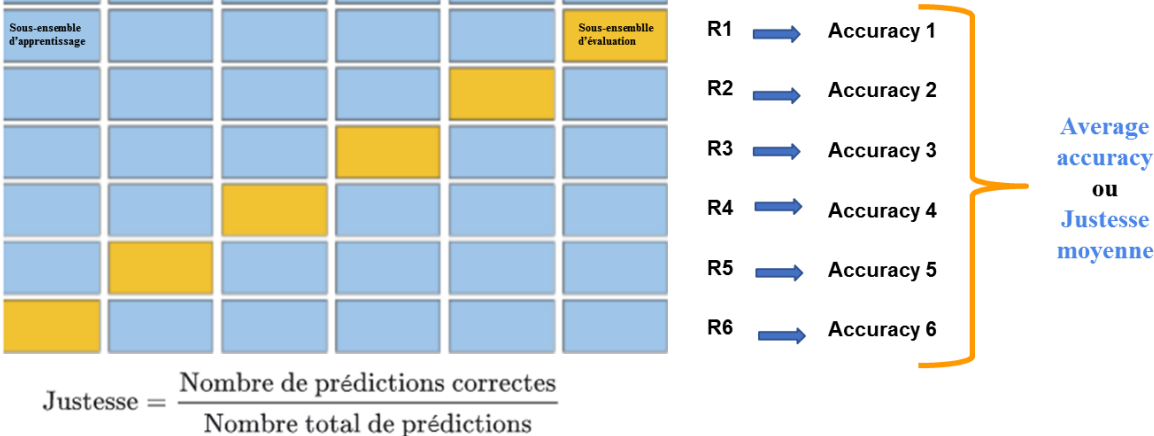
Dans notre étude, nous avons effectué une classification supervisée, en répartissant les images sur les trois groupes sus-décrits, et ainsi nous permettant de poser le diagnostic final : est-ce une lésion bénigne et ou normale, carcinome in situ, ou carcinome invasif?

### **INDICATEURS DE PERFORMANCES :**

Pour valider notre méthode, nous avons opté pour une approche de validation croisée. Il s'agit d'une procédure de ré-échantillonnage utilisée pour entraîner et évaluer les modèles d'apprentissage automatique sur un sous-ensemble (ou Fold), invisible de l'ensemble de données. Ainsi, les images augmentées qui ont été extraites de la même image originale ont été placées dans le même sous-ensemble pour prévenir les fuites d'informations.

Dans notre travail, nous avons utilisé stratégie de validation à 6 folds et calculé l'indicateur de justesse pour chaque fold puis la justesse moyenne pour les 6 folds (**figure 12**). En raison du nombre limité d'images dont nous disposons pour cette étude, nous n'avons pas réussi à avoir un jeu de test séparé supplémentaire.

Dans notre travail, nous avons calculé une prédiction pour chaque l'image a ensuite combiné la décision prise pour les 40 augmentations par une stratégie de vote, afin de calculer une prédiction unique pour chaque image.



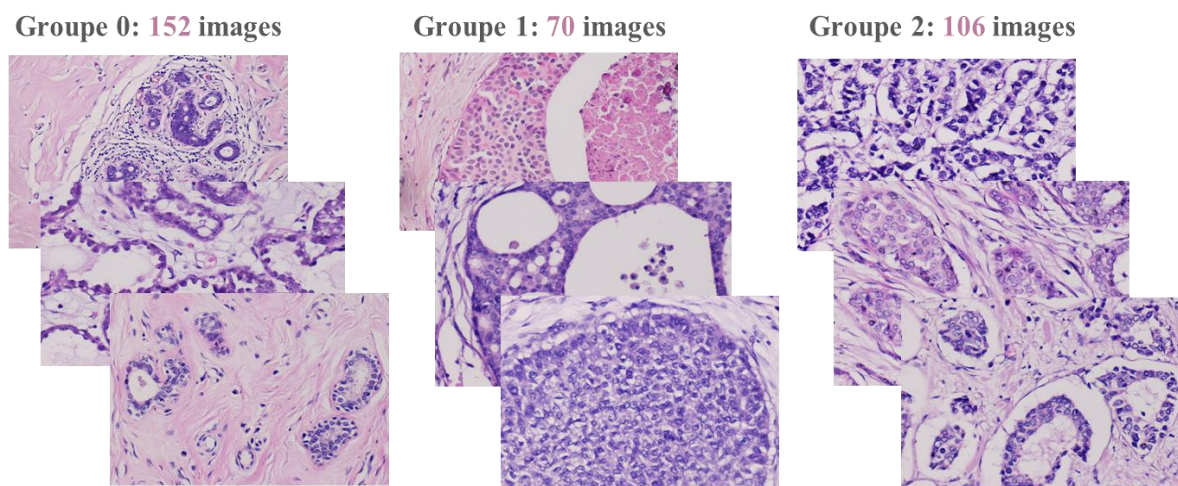
**Figure 11:** Stratégie de validation croisée à 6 sous-ensembles ou folds

# *Résultats*

Nous avons extrait au total 328 images numériques, issues de lames HE numérisées, parmi lesquelles 152 images étaient bénignes / non tumorales « Non-carcinoma » et 176 images étaient malignes / tumorales « Carcinoma ». La classe de « carcinoma » incluait des images de carcinome in-situ et invasif tandis que la classe « non-carcinoma » contenait des images de tissus normaux ainsi que des lésions bénignes.

Dans notre étude, nous avons effectué une classification multi-classes, où les images sont réparties en trois classes : *groupe 0* (bénin ou normal) : 152 images, *groupe 1* (CIS): 70 images, et *groupe 2* (CI) : 106 images. (**Figure 13**)

Compte tenu des résultats de ce système de classification, nous avons calculé les métriques correspondantes pour une classification binaire « carcinoma vs non-carcinoma » et une classification multi-classes « normal vs in-situ vs invasif ».



**Figure 12:** Aperçu des exemples des images histologiques numérisées de notre dataset, réparties en 3 groupes

En premier temps, la concordance de lecture digitale dans tous les groupes était de 98,7%. Dans seulement 1,3% des cas, le recours à la lame de verre pour certaines lésions difficiles a été jugé nécessaire.

En second temps, nous avons obtenu les résultats suivants après avoir évalué les performances pour les deux scénarios, en adoptant une approche de validation croisée à 6 folds, sur 273 images avec un testing sur 55 images, pendant 6 tours.

Nous avons également comparé les groupes réels et les résultats prévus et obtenus à l'aide d'une matrice de confusion, capable de nous montrer rapidement si le modèle parvient à classer ou prédire correctement.

### **LE MODELE RESNET50 : (FIGURE 14)**

Au total, le modèle Resnet50 avait correctement prédit 277 cas parmi 328. En effet, 142 images de lésions bénignes, ainsi que 85 images de carcinome invasif, et 50 images de carcinome in-situ ont été correctement prédites, et classées dans leurs groupes respectifs. Cependant, 51 images (toutes lésions confondues) étaient mal classées.

En termes de classification multi-classes, ce modèle a montré des résultats très satisfaisants du point de vue de détection et classification, avec une justesse moyenne (Average accuracy) de 84,5 % pour les trois classes. C'est-à-dire que 84 prédictions sont correctes sur un ensemble de 100 données.

Quand il s'agit d'une classification binaire (non-carcinoma vs carcinoma), nous avons rapporté une augmentation considérable de la justesse moyenne à 90 %. Ce résultat indique que les classes normales/bénignes d'un côté et in situ/invasives d'un autre côté partagent globalement les mêmes caractéristiques morphologiques.

De plus, ce modèle proposé atteint une sensibilité globale de 93% pour la classification des carcinomes mammaires invasifs, ce qui signifie que notre classificateur est très performant en termes de détection histologique du cancer du sein (**Figure 14**).



## RESULTATS : Modèle de ResNet50

### Validation croisée

- sur 273 images
- par 55 tests
- pendant 6 tours

| FOLD | Accuracy |
|------|----------|
| F1   | 91%      |
| F2   | 84%      |
| F3   | 85%      |
| F4   | 80%      |
| F5   | 91%      |
| F6   | 76%      |

Average Accuracy = **84%**

### Matrice de confusion

| Predicted     | 0   | 1  | 2   | All |
|---------------|-----|----|-----|-----|
| <b>Actual</b> |     |    |     |     |
| <b>0</b>      | 142 | 4  | 6   | 152 |
| <b>1</b>      | 9   | 50 | 11  | 70  |
| <b>2</b>      | 12  | 9  | 85  | 106 |
| <b>All</b>    | 163 | 63 | 102 | 328 |

### Indicateurs de performances:

- Sensibilité ?
- Spécificité ?
- Précision ?

|                    | carcinoma vs non-carcinoma | bénin vs carcinome in situ | bénin vs carcinome invasif | carcinome in-situ vs carcinome invasif |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
| <b>Sensibility</b> | <b>93%</b>                 | <b>92%</b>                 | <b>93%</b>                 | <b>88%</b>                             |
| <b>Specificity</b> | <b>87%</b>                 | <b>94%</b>                 | <b>92%</b>                 | <b>84%</b>                             |
| <b>Precision</b>   | <b>88%</b>                 | <b>84%</b>                 | <b>87%</b>                 | <b>90%</b>                             |
| <b>Accuracy</b>    | <b>90%</b>                 | <b>93%</b>                 | <b>92%</b>                 | <b>87%</b>                             |

**Figure 13:** Résultats obtenus après apprentissage du modèle d'extraction de caractéristiques Resnet50 **76**

## MODELE XCEPTION :

Dans l'ensemble, le modèle Xception avait correctement classé 289 cas parmi 328. Par exemple, sur 152 cas de lésions bénignes, 144 cas ont été correctement prédites comme bénigne, et seulement 4 images ont été classées à tort comme carcinome invasif, tandis que 4 diagnostics de carcinome in-situ ont été manqués.

Nous avons également remarqué que le modèle Xception a atteint une justesse moyenne maximale de 88% pour les trois classes, ce qui légèrement plus élevé que le modèle précédent.

En comparaison avec Resnet50, il faut noter que le modèle Xception a montré des performances de classification élevées, d'abord en termes de classification binaire concernant toutes les métriques d'évaluation (sensibilité, spécificité, précision, et accuracy), ainsi qu'en matière de classification en 3 classes. En effet, ce modèle dispose d'une grande capacité de précision. En d'autres termes, c'est la proportion de prédictions positives qui sont effectivement correctes. Par exemple, sa précision de détection de carcinome invasif parmi des lésions bénignes pourrait arriver jusqu'à 90%. C'est à dire, quand il prédit qu'une lésion mammaire est invasive, sa prédiction est juste dans 90 % des cas.

De plus, nous avons rapporté une grande sensibilité (95%) pour la détection de lésions malignes (in-situ ou invasive), ce qui joue un rôle important dans le workflow diagnostique en anatomie pathologique (**Figure 15**).

## RESULTATS : Modèle de Xception

### Validation croisée

- sur 273 images
- par 55 tests
- pendant 6 tours

| FOLD | Accuracy |
|------|----------|
| F1   | 90%      |
| F2   | 85%      |
| F3   | 81%      |
| F4   | 87%      |
| F5   | 95%      |
| F6   | 82%      |

Average Accuracy = **88%**

### Matrice de confusion

| Predicted     | 0   | 1  | 2   | All |
|---------------|-----|----|-----|-----|
| <b>Actual</b> |     |    |     |     |
| <b>0</b>      | 144 | 4  | 4   | 152 |
| <b>1</b>      | 10  | 54 | 6   | 70  |
| <b>2</b>      | 9   | 6  | 91  | 106 |
| <b>All</b>    | 163 | 64 | 101 | 328 |

### Indicateurs de performances:

- Sensibilité ?
- Spécificité ?
- Précision ?

|                    | carcinoma vs non-carcinoma | bénin vs carcinome in situ | bénin vs carcinome invasif | carcinome in-situ vs carcinome invasif |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
| <b>Sensibility</b> | 95%                        | 93%                        | 95%                        | 93%                                    |
| <b>Specificity</b> | 88%                        | 93%                        | 94%                        | 90%                                    |
| <b>Precision</b>   | 89%                        | 84%                        | 91%                        | 93%                                    |
| <b>Accuracy</b>    | 93%                        | 93%                        | 94%                        | 92%                                    |

**Figure 14:** Résultats obtenus après apprentissage du modèle d'extraction de caractéristiques Xception **76**

| Average accuracy (%) | Confusion matrices |           |            |           |           |        | Performance evaluation (%)  |                     |                     |                     |    |
|----------------------|--------------------|-----------|------------|-----------|-----------|--------|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----|
|                      | Actual             | Predicted |            |           |           | Metric | Class                       |                     |                     |                     |    |
|                      |                    | Group 0   | Group 1    | Group 2   | All       |        | Carcinoma vs. non-carcinoma | Group 0 vs. Group 1 | Group 0 vs. Group 2 | Group 1 vs. Group 2 |    |
| Resnet 50 model      |                    |           |            |           |           |        |                             |                     |                     |                     |    |
| F1                   | 91                 |           |            |           |           |        |                             |                     |                     |                     |    |
| F2                   | 84                 | Group 0   | <b>142</b> | 4         | 6         | 152    | Sensitivity                 | 93                  | 92                  | 93                  | 88 |
| F3                   | 85                 | Group 1   | 9          | <b>50</b> | 11        | 70     | Specificity                 | 87                  | 94                  | 92                  | 84 |
| F4                   | 80                 | Group 2   | 12         | 9         | <b>85</b> | 106    | Precision                   | 88                  | 84                  | 87                  | 90 |
| F5                   | 91                 | All       | 163        | 63        | 102       | 328    | Accuracy                    | 90                  | 93                  | 92                  | 87 |
| F6                   | 76                 |           |            |           |           |        |                             |                     |                     |                     |    |
| Xception model       |                    |           |            |           |           |        |                             |                     |                     |                     |    |
| F1                   | 90                 |           |            |           |           |        |                             |                     |                     |                     |    |
| F2                   | 85                 | Group 0   | <b>144</b> | 4         | 4         | 152    | Sensitivity                 | 95                  | 93                  | 95                  | 93 |
| F3                   | 81                 | Group 1   | 10         | <b>54</b> | 6         | 70     | Specificity                 | 88                  | 93                  | 94                  | 90 |
| F4                   | 87                 | Group 2   | 9          | 6         | <b>91</b> | 106    | Precision                   | 89                  | 84                  | 91                  | 93 |
| F5                   | 95                 | All       | 163        | 64        | 101       | 328    | Accuracy                    | 91                  | 93                  | 94                  | 92 |
| F6                   | 82                 |           |            |           |           |        |                             |                     |                     |                     |    |

**Tableau 5:** Tableau comparatif des principales métriques de performance de l'architecture Resnet50 et Xception sur notre dataset **76**

Légende :

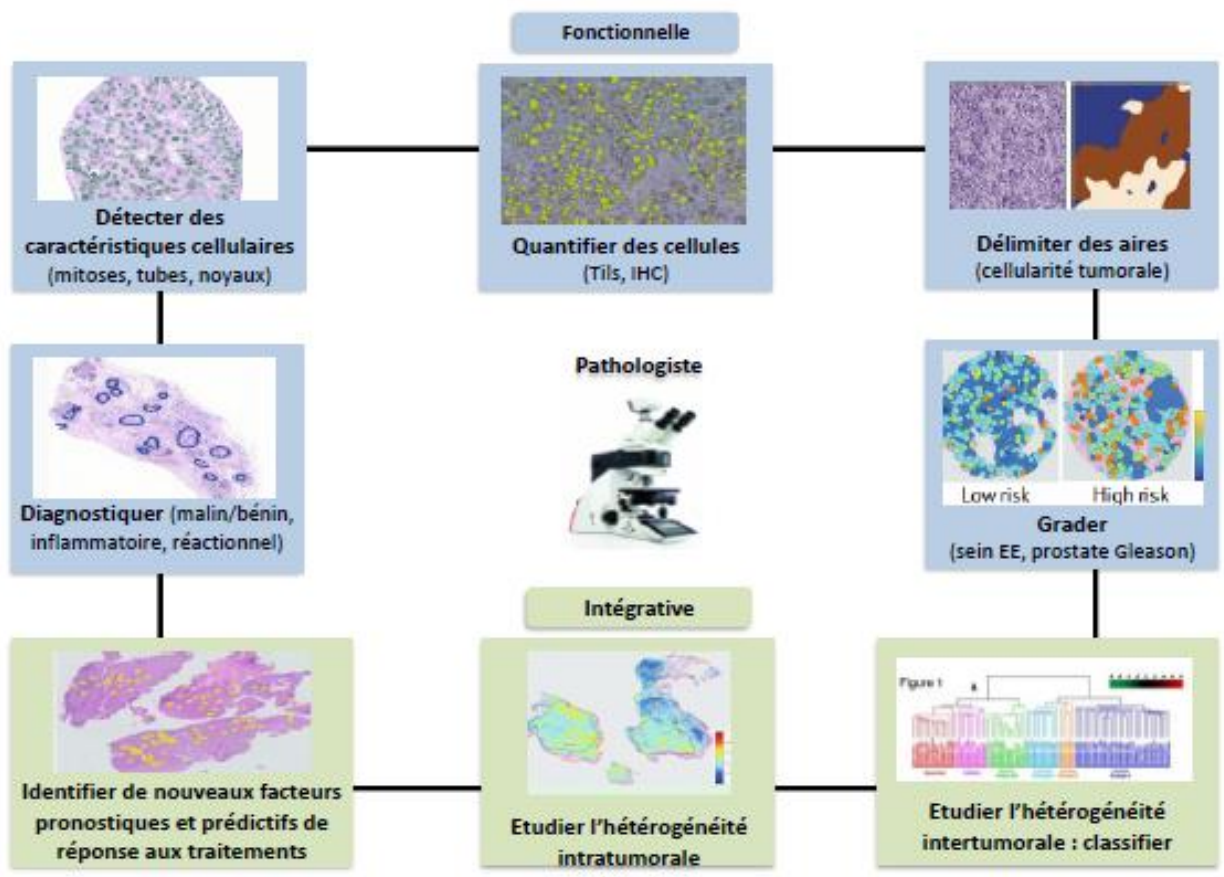
- Matrices de confusion sans normalisation utilisant les modèles Resnet50 et Xception : Axe vertical - vérité terrain, horizontal - prédictions
- Évaluation des performances : métriques de performances des modèles ResNet50 et Xception pour la classification binaire et 3 classes
- Justesse : Justesse moyenne pour une tâche à trois classifications, à l'aide des modèles Resnet50 et Xception, évaluée sur 6 fois par validation croisée

# *Discussion*

## APPLICATIONS DE L'IA EN ANATOMIE PATHOLOGIE :

Si l'IA est un concept connu depuis des années **18**, l'augmentation récente des capacités de calcul algorithmique des ordinateurs a rendu possible leur développement et leur utilisation dans l'ensemble des spécialités. Cependant, la spécialité dont les habitudes risquent d'être le plus bouleversées est probablement l'anatomie pathologique, en raison de la facilité d'informatisation et de collecte des données ou data nécessaire à son fonctionnement.

En effet, l'acquisition d'images en anatomie pathologique s'est considérablement améliorée ces dernières années avec le développement des scanners de lames : Whole Slide Image (WSI). Le scanner WSI peut acquérir et stocker des lames de verre de préparations cellulaires ou tissulaires sous forme d'images numériques et permet la mise en œuvre d'analyse d'images en pathologie **54,55**. La numérisation ouvre également la porte à des outils d'aide basés sur des techniques plus sophistiquées comme l'IA, afin d'améliorer l'interprétation du pathologiste **5,7**. Numérisées, ces lames peuvent être analysées par des algorithmes de ML et DL entraînés sur des images issues de diagnostics histologiques effectués par des médecins, passent au crible des lames virtuelles pour repérer d'éventuelles lésions pathologiques et donc poser le diagnostic (**Figure 16**). Cette automatisation permet d'abord de libérer les pathologistes d'une tâche répétitive et chronophage, et éventuellement aider dans l'amélioration de la précision de leurs diagnostics.



**Figure 15:** Différents champs d'application de l'IA en anatomie pathologique 7

En France, il existe ainsi des plateformes de partage, tel que Tribvn TeleSlide **56**, permettant de partager et de commenter ces lames virtuelles afin de remplacer les microscopes multi têtes. L'ensemble de ces images sont scannées et quasi systématiquement intégrées dans le dossier informatisé du patient les rendant très facilement consultables. Plus encore, la FDA a accordé en 2021 une autorisation de mise sur le marché de Paige Prostate, l'un des leaders mondiaux des logiciels de diagnostic basés sur l'IA **57**. Cet algorithme arrive à détecter le cancer de prostate sur des lames virtuelles avec une grande précision.

Récemment, les diagnostics du CS sont en chute libre. En 2020, les retards et les annulations de rendez-vous dans les consultations et examens médicaux n'ont cessé de s'accumuler sous l'effet de la pandémie COVID19. Or, dans la guérison du CS, le moment de la prise en charge est primordial. Plus la tumeur est repérée et traitée en amont, plus le patient possède des chances de survie. En effet, la pandémie n'a fait que confirmer l'urgence d'accélérer la digitalisation du secteur d'anatomie pathologique, qui accuse un véritable retard. Cette numérisation offre aux pathologistes non seulement la possibilité de poser un diagnostic à distance, en se basant sur la lecture des lames virtuelles depuis leurs ordinateurs, mais leur permet aussi de lire des images d'autres établissements et donc de combler le désert médical de certaines régions. À ce jour, nous sommes les seuls pathologistes marocains à amorcer la numérisation de l'anatomie pathologie et éventuellement son intégration dans le workflow quotidien.

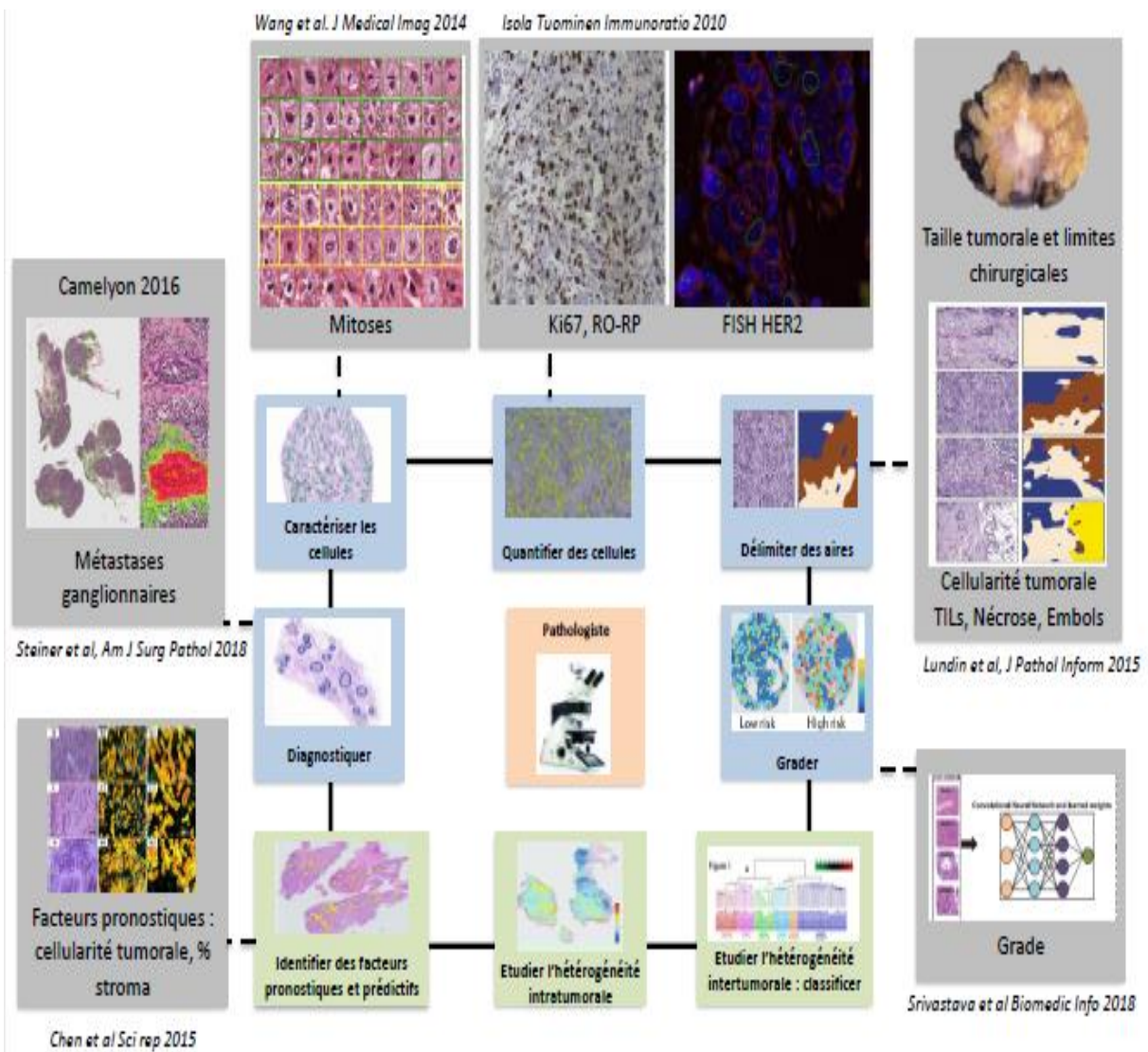
Télédiagnostic, réduction du temps d'interprétation, hiérarchisation des cas urgents, la pathologie digitale et l'IA répondent bien à des problématiques du secteur d'anatomie pathologie. Cependant, nombreux praticiens restent circonspects devant les futures applications et la place des outils dans leur pratique quotidienne, avec une part de méfiance envers une technologie promise à les aider dans leur travail où même à les remplacer **58**.



## APPLICATIONS DE L'IA EN CANCEROLOGIE MAMMAIRE :

A l'ère actuelle, l'automatisation du diagnostic du CS est devenue essentielle, et nécessite l'intégration de la pathologie digitale. Cette approche, en association avec les outils d'IA, est capable de transformer la façon dont les services d'anatomie pathologie sont fournis dans le monde entier **59**.

En pathologie mammaire, les progrès rapides d'algorithmes ML et DL ont été largement couronnés de succès et ont montré une grande puissance en termes de diagnostic, de pronostic et d'évaluation de réponse thérapeutique **7**. Par ailleurs, plusieurs études soulignent l'intérêt de l'IA dans la pratique de la cancérologie mammaire (**Figure 17**).



**Figure 16:** Différents champs d'application de l'IA en cancérologie mammaire 7

D'abord en termes de diagnostic de carcinomes mammaires invasifs. Dans ce contexte, l'étude de Cruz-Roa **60** et al. a décrit sur une technique de reconnaissance globale de carcinome infiltrant, à faible grossissement, permettant ainsi d'identifier automatiquement l'étendue d'une tumeur invasive sur des lames numérisées avec une valeur prédictive positive de 71,62 % et une valeur prédictive négative de 96,77 %. De la même manière, un système de détection automatique sur des lames virtuelles de ganglion sentinelle a permis de détecter de façon plus précise les micro métastases, 91 % versus 83 % , avec un gain de temps pour le pathologiste **61**.

D'autres algorithmes ont été développés pour évaluer le grading de carcinomes mammaires invasifs (formation tubulaire, pléomorphisme nucléaire, figures mitotiques) et sous-types histologiques. Ils ont été également utilisés pour le screening automatisé des biomarqueurs évalués par immunohistochimie [Indice de prolifération Ki-67, récepteurs oestrogéniques (RE), récepteurs progestéroniques (RP) et récepteur du facteur de croissance épidermique humain (HER2)] **62**. Dans un autre champ d'application, certaines méthodes de DL ont été largement utilisées à visée pronostique [lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs), la prédiction du score de récurrence (RS) de Oncotype DX (Oncotype DX)] et l'évaluation de la réponse thérapeutique **63**.

## INTERPRETATION DES RESULTATS :

En termes de lecture digitale, tous nos pathologistes ont choisi de continuer à utiliser le microscope numérique comme gold standard pour le diagnostic morphologique des lésions mammaires avec le recours à la lame (1,3%) pour quelques lésions difficiles (lésions atypiques vs carcinome in-situ). Ainsi, nos résultats sont concordants avec les données de la littérature **64**.

Concernant la performance de notre méthode de travail, les deux modèles se sont bien comportés sur l'ensemble de test et ont donné de bons résultats avec un petit avantage en faveur de l'architecture d'extraction de Xception, notamment en terme d'accuracy, de sensibilité, de spécificité, et de précision de diagnostic.

Nous avons également obtenu de bonnes performances de généralisation, malgré la performance relativement basse dans la catégorie 1 ou carcinome in-situ, qui variant entre 70 % (Resnet50) et 77% (Xception). Cela pourrait dû en grande partie à la difficulté diagnostique de ces lésions, ainsi que leur échantillonnage réduit.

Enfin, nous avons réussi via notre travail à la conception d'un algorithme performant en termes de classifications d'images histologiques du CS. En plus, nous avons pu éviter un éventuel scénario de sur-apprentissage en raison du volume limité des données. Cette grande force réside dans l'adoption d'un apprentissage hybride (en combinant des processus d'apprentissage supervisé et non supervisé), au processus d'augmentation des données, à la mise en place d'une approche de validation croisée, et au grand pouvoir de généralisation de nos modèles de DL.

## COMPARAISON DES RESULTATS A LUMIERE DE LA LITTERATURE :

### A l'échelle nationale :

La transformation digitale du Maroc a débuté il y a une douzaine d'années. Depuis, le gouvernement conscient de l'impact du numérique sur la société et l'économie marocaine, a lancé plusieurs stratégies pour accélérer son développement. Le Maroc a pour ambition de devenir un des acteurs majeurs du numérique en Afrique. Dès 2005, il mettait en place la stratégie «e-Maroc 2010», suivie du plan «Maroc numérique 2013», de «Maroc Digital 2020» et «Horizon 2025». En 2020, il occupait la quatrième place du «Digital Risers» (classement des pays en terme de compétitivité digitale) des pays de la région MENA (Afrique du Nord et Moyen-Orient).

Discipline essentielle dans le diagnostic du cancer, l'anatomopathologie accuse un retard dans sa digitalisation. Pourtant, celle-ci permet aux professionnels de poser un diagnostic à distance, de gagner du temps et de combler les déserts médicaux grâce à la télépathologie. Autant de bénéfices qui s'inscrivent parfaitement dans le plan du projet pilote de « pathologie numérique » sous l'égide de l'Institut de Recherche sur le Cancer (IRC), en collaboration avec le Ministère de la Santé (MS), et la Fondation Lalla Salma-Prévention et traitement des cancers (FLSC), où le service d'anatomie cytopathologie et de biologie moléculaire de l'Institut National d'Oncologie serait le service pilote. Il représente un des grands piliers du projet « Moroccan Oncology Big Data, 2020 / 2029 », et une base de l'enseignement et de la formation. Aussi, il contribuera directement à la progression de la recherche et développement à travers l'IA au Maroc **65**.

Cette approche permettrait de résoudre un problème de santé publique dans des zones en pénurie d'anatomo-pathologistes. En effet, la pérennisation et la généralisation de cette approche numérique permettrait également de régler la problématique de l'anatomopathologie au Maroc, en tant qu'élément important dans la prise en charge de nos patients en cancérologie.

Cependant, l'implémentation de la pathologie digitale en pratique quotidienne se heurte à certains obstacles. En effet, la microscopie virtuelle n'a pas encore pris sa place dans le diagnostic pathologique de routine ; elle est pour l'heure encore réservée à quelques centres du secteur privé. Cela s'explique d'un côté par les coûts élevés de l'infrastructure nécessaire (scanners de lame, espace de stockage, intégration dans les systèmes d'information médicaux), et de l'autre côté par l'acceptation encore hésitante des pathologistes, bien illustrée à travers une enquête nationale qui vise à explorer l'opinion des pathologistes marocains à propos de l'imagerie numérique dans la pratique de l'anatomie pathologique **66**.

En cancérologie, il faut noter qu'il existe de rares études marocaines ayant proposé des approches de ML dans la prédiction du diagnostic du CS. Ces études ont été réalisées généralement par des ingénieurs biomédicaux et des Datascientists, en utilisant des dataset publics **67,68**. A notre connaissance, nous sommes les premiers pathologistes à évaluer avec succès des algorithmes de DL pour l'automatisation du diagnostic du CS, en combinant à la fois une approche de classification binaire et multi-classe, et en se basant sur notre propre dataset de lames numérisées et labellisées.

## A l'échelle mondiale :

L'efficacité de notre approche DL, proposée et testée dans notre travail, peut être amplement comparée par rapport à diverses études d'état de l'art de classification des images d'histopathologie du CS. Ces études sont généralement basées sur des datasets publics **69-73**. De plus, la plupart des sets de données d'images médicales sont de petite taille, en raison des problèmes de confidentialité des patients et du besoin d'avis d'expert pour l'annotation des images. Dans notre étude, nous sommes basés sur notre propre dataset, comportant des images histologiques numérisées et bien labellisées. Cependant, son volume reste limité (328images) par rapport aux autres datasets publics déjà existants sur le marché.

Par ailleurs, nos résultats sont concordants avec les données de la littérature, en montrant une grande performance dans la détection du CS. Par exemple, l'équipe de Spanhol et al. **74** a obtenu un accuracy d'environ 84 %. Dans notre travail, l'average accuracy était également de 84 % lors de l'utilisation du modèle ResNet50, mais qui pouvait aller jusqu'à 88% avec le modèle Xception.

En comparaison avec le précédent travail, nos méthodes respectives présentent des performances similaires, bien que notre approche a été effectuée en considérant un système de classification à 3 classes en plus du système binaire. Plus encore, leur dataset utilisé comportait environ 2000 images pour un grossissement donné, ce qui est considérablement volumineux en termes de set d'entraînement d'algorithmes.

Au cours de leur processus d'apprentissage, l'analyse des images a été basée sur la détection de la région d'intérêt (ROI) telle qu'une région tumorale, de manière à ce que seules ces images sont jugées pertinentes pour le diagnostic. Cependant, dans notre étude, certains patches peuvent ne pas comporter ces ROI disposant des informations nécessaires pour être correctement classées, ce qui pourrait diminuer davantage la performance de précision en termes de classification.

Dans les travaux d'Araujo et al. **75**, les auteurs ont rapporté un accuracy de 77,8% en termes de classification à 4 classes et 83,3% pour la classification binaire. La sensibilité de leur méthode pour la détection de cancer a atteint 95,6%. En parallèle, notre méthodologie de classification nous a permis d'obtenir une grande sensibilité (95%) pour la détection de cancer. Ce paramètre est jugé d'une grande importance dans la pratique quotidienne du pathologiste, étant donné le risque d'un faux négatif (patient reste sans diagnostic et perte de vue) qui est beaucoup plus préjudiciable qu'un faux positif (patient subit des procédures et des traitements supplémentaires tels que chimiothérapie). De plus, nous avons obtenu une grande précision de diagnostic, soit 90% (Resnet 50) et 91% (Xception) en termes de classification binaire (malin vs bénin).

### Enjeux et perspectives :

Bien que notre travail ait clairement démontré la grande performance de classification d'images histologiques du CS, nous avons été limités par le faible volume de notre dataset (particulièrement dans la catégorie 1 : carcinome in-situ). Cela pourrait éventuellement être à l'origine d'un sur-apprentissage, que nous avons pu éviter grâce à la mise en place d'un pipeline hybride ainsi qu'une forte augmentation des données. De manière générale, le principal frein à



l'utilisation des systèmes d'IA en pratique courante dans notre spécialité demeure dans le manque de formation des pathologistes ainsi que le coût élevé de l'infrastructure nécessaire à son implémentation.

Actuellement, nous travaillons sur l'extension de notre dataset en collaborant avec d'autres laboratoires dans le cadre d'un partenariat inter-CHU. Après la publication de notre article **76**, nous continuons notre projet par le testing de ces algorithmes dans le diagnostic des types histologiques spécifiques du cancer du sein afin d'améliorer leur performance de classification. Nos travaux futurs porteront également sur l'évaluation d'autres modèles pré-entraînés de CNN sur d'autres types de cancer, notamment le cancer colorectal, pulmonaire ou cancer de la prostate.

# *Conclusion*

L'IA a connu des progrès spectaculaires ces dernières années. Cela a été permis principalement par l'essor du Big Data associé à la grande capacité de stockage, ainsi que l'augmentation de la puissance de calcul des processeurs. En pathologie, le défi de l'IA pourrait être de constituer des bases de données de qualité et exhaustives comportant des images annotées, associées à des données cliniques, morphologiques, radiologiques et moléculaires structurées.

Actuellement, la digitalisation de l'anatomie pathologie n'est plus un luxe, mais une nécessité, étant donné qu'il s'agit d'un précieux allié dans la lutte contre le cancer, notamment le cancer du sein. Ainsi, notre étude constitue un travail original sur un sujet encore peu exploré dans notre domaine, particulièrement au Maroc.

Il est important de rappeler que la transition dans le diagnostic du cancer du sein entre le microscope optique et numérique devrait passer par la formation et la validation individuelle des pathologistes. On peut aisément imaginer que dans un futur proche, l'utilisation d'algorithmes devrait permettre, au-delà d'assister le pathologiste dans ses tâches répétitives et chronophages, de trouver de nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse aux traitements qui sont les clés d'une prise en charge personnalisée des cancers, notamment en pathologie mammaire.

Pour conclure, il convient de souligner que nous ne sommes qu'au début de cette révolution qu'il ne faut ni craindre ni idéaliser. Ce seront bien nous les pathologistes qui décideront des réalisations à venir de l'IA en anatomie pathologie, à la condition d'être complémentaire et entièrement conscients de ses limites. Enfin, « l'IA ne remplacera pas les pathologistes, mais les pathologistes qui utilisent l'IA pourraient remplacer ceux qui ne l'utilisent pas ! »

## RESUME

**Introduction :** La numérisation des données histopathologiques a ouvert la porte à des diagnostics plus rapides, plus reproductibles et plus précis grâce à l'analyse d'images informatisée, notamment en cancérologie mammaire. Face à la pénurie croissante et à l'âge avancé des médecins pathologistes, des solutions de numérisation d'images et des programmes d'analyse intelligents ont été mis au point. Ils allègent la charge du travail journalière des pathologistes, améliorent la précision des diagnostics et limitent le taux d'erreur.

**Objectif :** Evaluation de deux algorithmes d'IA dans la prédiction du diagnostic histologique du cancer du sein, sur une série de lésions mammaires.

**Méthodes :** Nous avons effectué une étude prospective portant sur 116 pièces opératoires mammaires réalisées pour un carcinome mammaire invasif, traitées au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Institut National d'Oncologie de Rabat, sur une période de 6 mois allant de Janvier 2020 à Juin 2020. Les diagnostics ont été validés par un anatomopathologiste au microscope optique, avec une numérisation des lames colorées à l'Hématoxyline-Eosine, prises au grossissement x200. La validation du diagnostic sur les lames numérisées a été réalisée par deux pathologistes spécialisés en pathologie mammaire. Notre base de donnée a concerné au total 328 images, réparties en trois groupes : carcinome invasif (groupe 2); carcinome in-situ (groupe 1), bénin : lésions bénignes et/ou structures normales (groupe 0). Toutes les données ont été saisies selon une approche de Deep Learning basée sur 3 phases : D'abord un prétraitement et augmentation des données, puis une extraction des caractéristiques des images selon deux réseaux de neurones convolutionnels (Resnet50 et Xception), pour finalement aboutir à une classification supervisée à l'aide du modèle XGBoost.

**Résultats :** Nous avons analysé 328 images digitalisées, dont 152 du groupe 0, 70 du groupe 1 et 106 du groupe 2. La concordance de la lecture entre la lame en verre et numérique était de 98,7%. Seulement 1,3% des cas avaient une différence significative dans le diagnostic, cette différence a intéressé certaines lésions atypiques versus carcinome in situ. L'entraînement sur les deux algorithmes a été évalué par une validation croisée à 6-fols avec établissement d'une matrice de confusion. *L'Average Accuray* était de 84,5% pour le modèle ResNet50, et de 88% pour le modèle Xception.

**Discussion :** En termes d'analyse d'images digitalisées, tous les pathologistes ont choisi de continuer à utiliser le microscope numérique comme gold standard pour le diagnostic morphologique lésions mammaires avec le recours à la lame en verre pour un nombre limité de scénarios. Sur les algorithmes entraînés utilisés, la performance de précision était plus élevée dans les deux groupes 0 (94%) et 2 (80%) par rapport au groupe 1 (70%). Ceci peut s'expliquer par la difficulté du diagnostic et aussi par l'échantillonnage réduit du groupe 2.

**Conclusion :** La transition dans le diagnostic du cancer du sein entre le microscope optique et numérique devrait passer par la formation et la validation individuelle des pathologistes. Le recours à l'intelligence artificielle avec les méthodes du Deep learning va révolutionner le travail, souvent répétitif et chronophage, des pathologistes, et dont l'objectif n'est pas de les remplacer, mais de leur apporter une aide convaincante dans la détection du cancer du sein, et permettre ainsi sa prise en charge personnalisée.

*Références  
Bibliographiques*

1. Intelligence artificielle : état de l'art en cancérologie. BADJI Denany, FARGES Alexandre, GAINÉ Matthieu, GANDAR François | <https://travaux.master.utc.fr> – IDS044 | Automne 2019 UTC
2. The Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
3. World Health Organization facts on breast cancer. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>.
4. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
5. Acs B, Rantalainen M, Hartman J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology. *J Intern Med*. 2020;288:62–81.
6. Robertson S, Azizpour H, Smith K, Hartman J. Digital image analysis in breast pathology—from image processing techniques to artificial intelligence. *Transl Res*. 2018;194:19–35.
7. 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.
8. Big Data et Data Sciences : quelles différences ? <https://www.soft-concept.com/surveymag/big-data-et-data-sciences-quelles-differences.html>, date de consultation, Mars 2022.

9. B. Le Blanc. Alan Turing : les machines à calculer et l'intelligence, La Revue 2014/1 N° 68, pages 123 à 126, Hermès, 2014.
10. Russell S, Norvig P. Artificial intelligence: a modern approach. Harlow (U.K.): Pearson; 2014. 1091 p.
11. Turing, A., « Computing Machinery and Intelligence », Mind, vol. 59, n° 236, 1950, p. 433-460.
12. L'IA d'Alibaba pourrait détecter le coronavirus en quelques secondes, <https://www.futura-sciences.com/tech/actualites/intelligence-artificielle-ia-alibaba-pourrait-detecter-coronavirus-quelques-secondes-79873/>, juillet 2020, date de consultation Mars 2022.
13. <https://connectjaya.com/ai-timeline/> date de consultation Mars 2022.
14. <https://semiengineering.com/artificial-intelligence-chips-past-present-and-future/> date de consultation Mars 2022
15. England, J. R. and Cheng, P. M., “Artificial Intelligence for Medical Image Analysis: A Guide for Authors and Reviewers,” Am. J. Roentgenol., 1–7 (2018).
16. Samuel, Arthur L. “Some Studies in Machine Learning Using the Game of Checkers,” IBM Journal of Research and Development 44:1.2 (1959): 210–229.
17. Zemouri, R., Devalland, C., Valmary-Degano, S., & Zerhouni, N. (2019). Intelligence artificielle : quel avenir en anatomie pathologique ? [Neural network: A future in pathology?]. Annales de pathologie, 39(2), 119–129.



18. LeCun, Y., Bengio, Y. and Hinton, G., “Deep learning,” Nature 521(7553), 436– 444 (2015).
19. Samia Benyahia, Boudjelal Meftah, Olivier L  zoray, Multi-features extraction based on deep learning for skin lesion classification, Tissue and Cell, Vol74, 2022
20. Aquila data enabler. Classification d’images et détection d’objets par CNN, <https://www.aquiladata.fr/classification-dimages-et-detection-dobjets-par-cnn/> date de consultation, Mars 2022
21. <https://medium.datadriveninvestor.com/convolution-neural-network-22565e6d8156>, date de consultation, Mars 2022
22. ImageNet, <http://www.image-net.org>, date de consultation Mars 2022.
23. Siddharth Das et Analytics Vidhya, CNN Architectures : LeNet, AlexNet, VGG, GoogLeNet, ResNet and more, 2017, <https://medium.com/analytics-vidhya/cnns-architectures-lenet-alexnet-vgg-googlenet-resnet-and-more>
24. Understanding AlexNet, <https://www.learnopencv.com/understanding-alexnet/>, date consultation, Mars 2022.
25. CNN VGG 16 and VGG 19, Master Data Science, <http://datahacker.rs/deep-learning-vgg-16-vs-vgg-19/>, date de consultation, Mars 2022.
26. Xception Model and Depthwise Separable Convolutions, <https://maelfabien.github.io/deeplearning/xception/>, date de consultation juillet 2020.

27. P. Marcelino. Transfer learning from pre-trained models, <https://towardsdatascience.com/transfer-learning-from-pre-trained-models-f2393f124751>, date de consultation, Mars 2022.
28. Nanni, L., Paci, M., Brahnam, S., & Lumini, A. (2021). Comparison of Different Image Data Augmentation Approaches. *Journal of imaging*, 7(12), 254.
29. Le big data. La matrice de confusion, l’outil de mesure des performances du machine learning, <https://www.lebigdata.fr/confusion-matrix-definition>, date de consultation, Mars 2022.
30. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologistlevel classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 02 2017;542(7639):115-8.
31. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 1 août 2018;29(8):1836-42.
32. De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, Nikolov S, Tomasev N, Blackwell S, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*. 2018;24(9):1342-50.
33. Heeke S, Delingette H, Fanjat Y, Long-Mira E, Lassalle S, Hofman V, et al. La pathologie cancéreuse pulmonaire à l’heure de l’intelligence artificielle : entre espoir, désespoir et perspectives. *Annales de Pathologie*. 1 avr 2019; 39(2):130-6.

- 34.** Lucas S, Uzan S, Guerrier B, Mourgues J-M, Maurice P, Le douarin B, et al. Médecins et patients dans le monde des data, des algorithmes et de l'intelligence artificielle: analyses et recommandations du CNOM [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins; 2018. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/2563>
- 35.** Smith D. AI Could Catch Alzheimer's in Brain Scans 6 Years Earlier [Internet]. Artificial Intelligence Can Detect Alzheimer's Disease in Brain Scans Six Years Before a Diagnosis | UC San Francisco. Disponible sur: <https://www.ucsf.edu/news/2019/01/412946/artificial-intelligence-can-detectalzheimers-disease-brain-scans-six-years>
- 36.** Monnier E. L'intelligence artificielle relève aussi le défi du suicide [Internet]. Science et vie. 2018. Disponible sur: <https://www.science-etvie.com/technos-et-futur/l-intelligence-artificielle-releve-aussi-le-defi-du-suicide-17226>
- 37.** Lavdas I, Glocker B, Rueckert D, Taylor SA, Aboagye EO, Rockall AG. Machine learning in whole-body MRI: experiences and challenges from an applied study using multicentre data. *Clinical Radiology*. 1 mai 2019;74(5):346-56.
- 38.** Le EPV, Wang Y, Huang Y, Hickman S, Gilbert FJ. Artificial intelligence in breast imaging. *Clinical Radiology*. 1 mai 2019;74(5):357-66.

39. Vandeginste P. THERAPIXEL interprète les mammographies grâce à ses réseaux de neurones [Internet]. La recherche. 2018. Disponible sur: <https://www.larecherche.fr/start/therapixel-interprete-les-mammographies-grace-a-ses-reseaux-de-neurones>
40. Chaix B. Impact de l'intelligence artificielle dans la recherche clinique et la collecte de données en vie réelle. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 sept 2018;57(578):22-4.
41. Fleming N. How artificial intelligence is changing drug discovery. *Nature*. 30 mai 2018;557:S55.
42. Menden MP, Iorio F, Garnett M, McDermott U, Benes CH, Ballester PJ, et al. Machine Learning Prediction of Cancer Cell Sensitivity to Drugs Based on Genomic and Chemical Properties. *PLOS ONE*. 30 avr 2013;8(4):e61318.
43. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *The Lancet Oncology*. 1 sept 2018;19(9):1180-91.
44. Rocha JC, Bezerra da Silva DL, dos Santos JGC, Whyte LB, Hickman C, Lavery S, et al. Using Artificial Intelligence to Improve the Evaluation of Human Blastocyst Morphology: In: *Proceedings of the 9th International Joint Conference on Computational Intelligence* [Internet]. Funchal, Madeira, Portugal: SCITEPRESS - Science and Technology Publications; 2017 [cité 6 sept 2019]. p. 354-9. Disponible sur: <http://www.scitepress.org/DigitalLibrary/Link.aspx?doi=10.5220/0006515803540359>

45. Sonigo C, Jankowski S, Yoo O, Trassard O, Bousquet N, Grynberg M, et al. Highthroughput ovarian follicle counting by an innovative deep learning approach. *Scientific Reports*. 10 sept 2018;8(1):13499.
46. Erion G, Chen H, Lundberg SM, Lee S-I. Anesthesiologist-level forecasting of hypoxemia with only SpO2 data using deep learning. arXiv:171200563 [cs, stat] [Internet]. 2 déc 2017 [cité 4 juin 2019]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1712.00563>
47. Pineau J, Guez A, Vincent R, Panuccio G, Avoli M. Treating epilepsy via adaptive neurostimulation: a reinforcement learning approach. *Int J Neural Syst*. août 2009;19(4):227-40.
48. Fagherazzi G, Ravaud P. Digital diabetes: Perspectives for diabetes prevention, management and research. *Diabetes & Metabolism*. 1 sept 2019;45(4):322-9.
49. Benjamins, S., Dhunoo, P., & Meskó, B. (2020). The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: an online database. *NPJ digital medicine*, 3, 118.
50. “Ethical Dimensions of Using Artificial Intelligence in Health Care”, *AMA J. Ethics* 21(2), E121-124 (2019).
51. Geis, J. R., Brady, A. P., Wu, C. C., Spencer, J., “Ethics of Artificial Intelligence in Radiology: Summary of the Joint European and North American Multisociety Statement,” *Radiology* 293(2), 436–440 (2019).
52. <https://observateur.info/article/101409/video/le-cndh-stimule-le-debat-sur-lintelligence-artificielle-en-lien-avec-les-droits-de-lhomme>, date de consultation, Mars 2022.

53. Rakhlin A, Shvets A, Iglovikov V, Kalinin AA. Deep convolutional neural networks for breast cancer histology image analysis. *bioRxiv*. 2018; 259911.
54. Janowczyk A, Madabhushi A. Deep learning for digital pathology image analysis: a comprehensive tutorial with selected use cases. *J Pathol Inform* 2016;7:29
55. Madabhushi A, Lee G. Image analysis and machine learning in digital pathology: challenges and opportunities. *Med Image Anal* 2016;33:170—5
56. Tribvn Healthcare, « Telepathology - Facilitate images sharing in teaching and telemedecine », url : <https://www.tribvn-hc.com/en/digital-imaging-solutions-applications/teleslide/>.
57. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-software-can-help-identify-prostate-cancer>, date de consultation, Mars 2022
58. Topol E. J. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature medicine*, 25(1), 44–56.
59. Rakha EA, Toss M, Shiino S, Gamble P, Jaroensri R, Mermel CH, Chen PC. Current and future applications of artificial intelligence in pathology: a clinical perspective. *J Clin Pathol*. 2020;74(7):409–14.
60. Cruz-Roa A, Gilmore H, Basavanhally A, Feldman M, Gane-san S, Shih NNC, et al. Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: a deep learning approach for quantifying tumor extent. *Scientific Reports* 2017:7

61. Steiner D, MacDonald R, Liu Y, et al. Impact of deep learning assistance on the histopathologic review of lymph nodes for metastatic breast cancer. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(12):1636–46.
62. Naik N, Madani A, Esteva A, et al. Deep learning-enabled breast cancer hormonal receptor status determination from base-level H&E stains. *Nat Commun*. 2020;11:5727.
63. Whitney J, Corredor G, Janowczyk A, et al. Quantitative nuclear histomorphometry predicts oncotype DX risk categories for early stage ER $\beta$  breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):610
64. Williams, Bethany & Hanby, Andrew & Millican-Slater, Rebecca & Verghese, Eldo & Nijhawan, Anju & Wilson, Imogen & Besusparis, Justinas & Clark, David & Snead, David & Rakha, Emad & Treanor, Darren. (2020). Digital pathology for primary diagnosis of screen-detected breast lesions – experimental data, validation and experience from 4 centres. *Histopathology*. 76. 10.1111/his.14079.
65. L'institut de Recherche en cancer.  
<https://www.irc.ma/projetsphares/pathologie-numerique/presentation>
66. El Yamani H. (2021). Intéret de la télépathologie en anatomie pathologique : À propos d'une enquête nationale [doctoral thesis, Mohammed V University, Rabat, Morocco].  
<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/handle/123456789/18678>.
67. Saoud H, Ghadi A, Ghailani M. Proposed approach for breast cancer diagnosis using machine learning. In: *Proceedings of the 4th international conference on smart city applications*. 2019.

68. Asri H, et al. Using machine learning algorithms for breast cancer risk prediction and diagnosis. ANT/SEIT; 2016.
69. BreakHis: breast cancer histopathological database BreakHis. 2015. [http:// web. inf. ufpr. br/ vri/ databases/ breast- cancer- histopathological-database- breakhis](http://web.inf.ufpr.br/vri/databases/breast-cancer-histopathological-database-breakhis).
70. Bioimaging 2015 breast histology classification challenge. 2015. [https:// rdm. inesc tec. pt/ datas et/ nis- 2017- 003](https://rdm.inesc.tec.pt/datas-et-nis-2017-003).
71. TUPAC: the tumor proliferation assessment challenge 2016. 2016. [http:// tupac. tue- image. nl/](http://tupac.tue-image.nl/).
72. Camelyon 2016: Camelyon grand challenge 2016. 2016. [https:// camelyon16. grand- challenge. org/ Data/](https://camelyon16.grand-challenge.org/Data/).
73. BACH: the grand challenge on BreAst cancer histology images. 2018. [https:// iciar 2018- challenge. grand- challenge. org/](https://iciar2018-challenge.grand-challenge.org/).
74. Spanhol FA, Oliveira LS, Petitjean C, Heutte L. Breast cancer histopathological image classification using convolutional neural networks. In: Proceedings of the 2016 international joint conference on neural networks (IJCNN), Vancouver, BC, Canada, 24–29 July 2016.
75. Araújo T, Aresta G, Castro E, Rouco J, Aguiar P, Eloy C, Polónia A, Campilho A. Classification of breast cancer histology images using convolutional neural networks. PloS ONE. 2017;12(6): e0177544.
76. El Agouri, H., Azizi, M., El Attar, H., El Khannoussi, M., Ibrahimi, A., Kabbaj, R., Kadiri, H., BekarSabein, S., EchCharif, S., Mounjid, C., & El Khannoussi, B. (2022). Assessment of deep learning algorithms to predict histopathological diagnosis of breast cancer: first Moroccan prospective study on a private dataset. BMC research notes, 15(1), 66.