



# VALIDATION DU TRI CELLULAIRE INFORMATISÉ EN CYTOPATHOLOGIE TUMORALE BILAN 2010-2011



# Acteurs du programme de recherche Valtricyt

- **CHPC Cherbourg-Octeville**
  - Dr H. Elie – M. Lécluse
- **GREYC Université de Caen**
  - Pr A. Elmoataz – Pr O. Lézoray – D. Matte



# Les enjeux et retombées sur le Cotentin

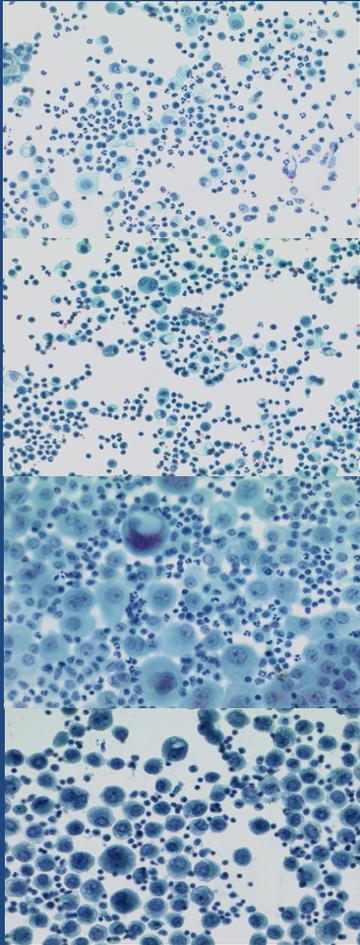
- Les enjeux en terme de santé et d'économie de santé.
- La valorisation et les ouvertures technologiques.
- Promotion des recherches initiées à Cherbourg-Octeville.
- Promotion du CHPC de Cherbourg-Octeville.

# Plan

- Analyse d'images et tri cellulaire informatisé
  - Cytopathologie des séreuses
  - Cytopathologie du col utérin
- Intérêt pour le diagnostic précoce
- Communication
- Nouveaux outils numériques en cytopathologie
- Bilan perspectives et collaborations



# Cas des séreuses étudiés



Cytologies normales avec simple inflammation

50 cas

Cytologies sub-normales avec contexte clinique de tumeur

20 cas

Métastases d'adéno-carcinome

50 cas

Mésothéliomes

20 cas

# Types d'étalements et de colorations



Étalement conventionnel



Cytospin3 spot



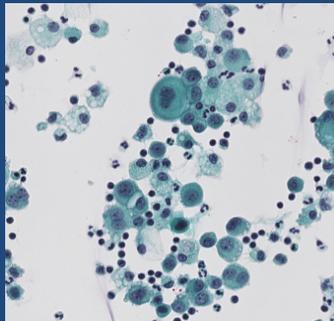
Megafunal



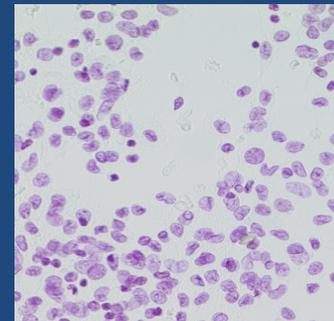
Thin prep



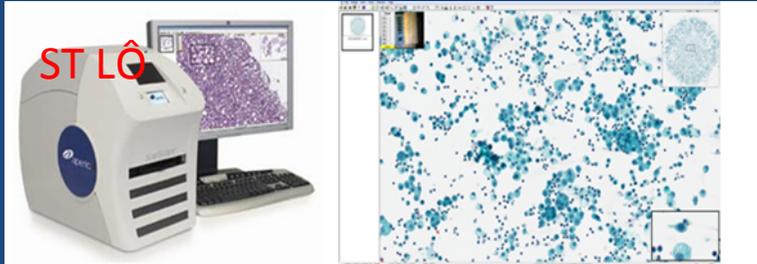
Coloration internationale et standardisée de Papanicolaou



Coloration de Feulgen

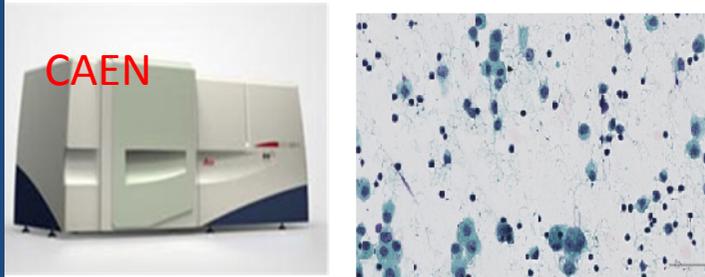


# Méthodes d'acquisition

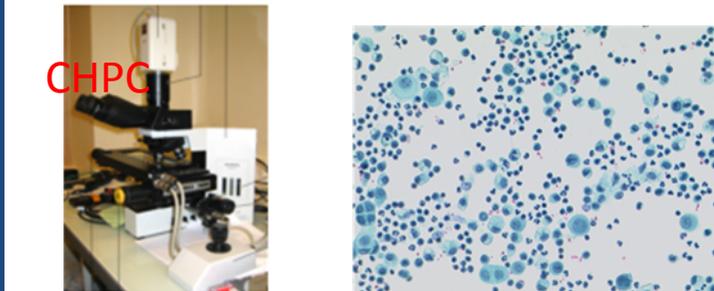


268 grandes images .svs – scanner Aperio

517 lames



249 grandes images .scn – scanner Leica

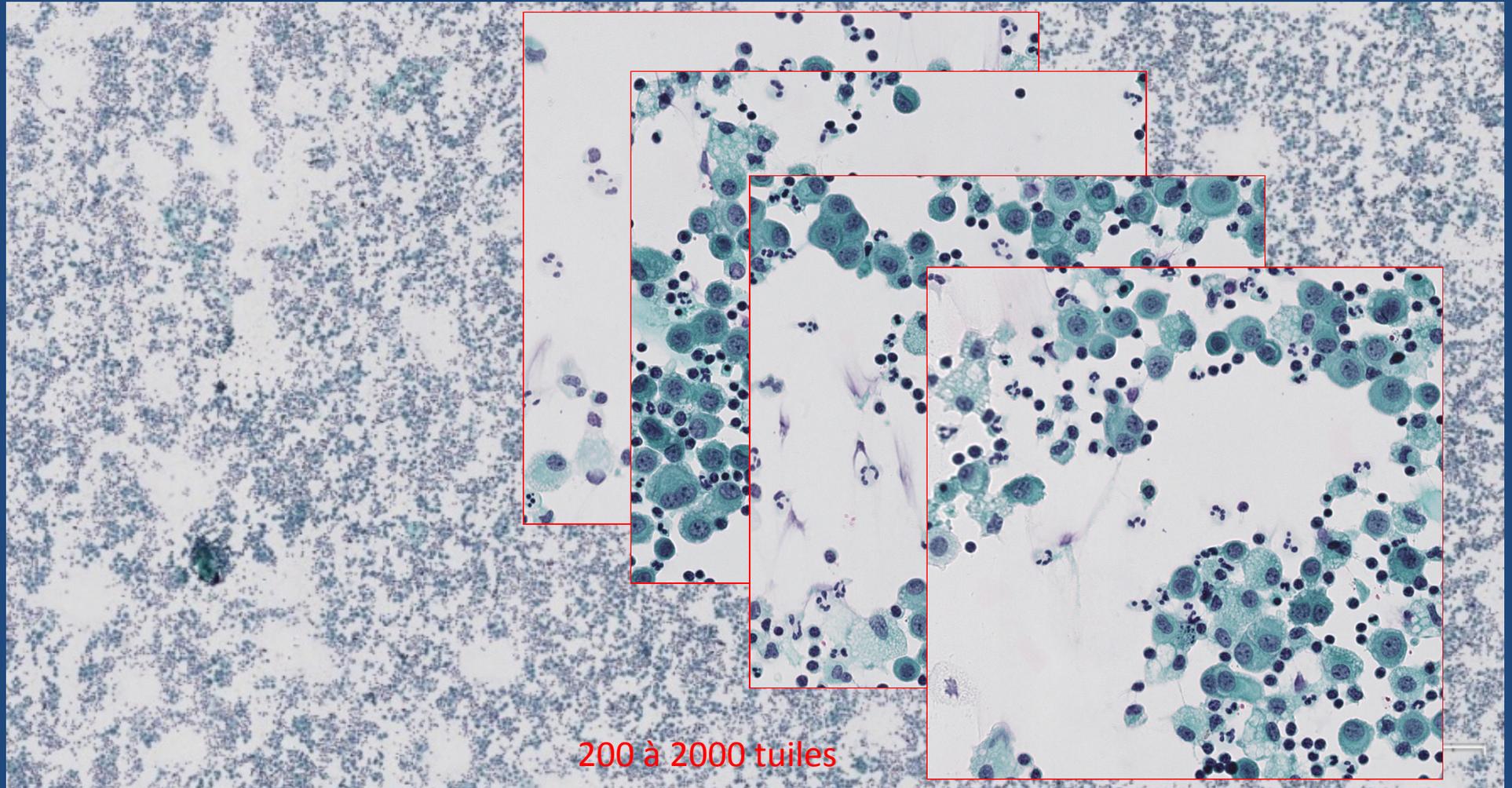


Plus de 100.000 images 1024\*1024 .bmp -  
microscope BX 50

1 journée par semaine

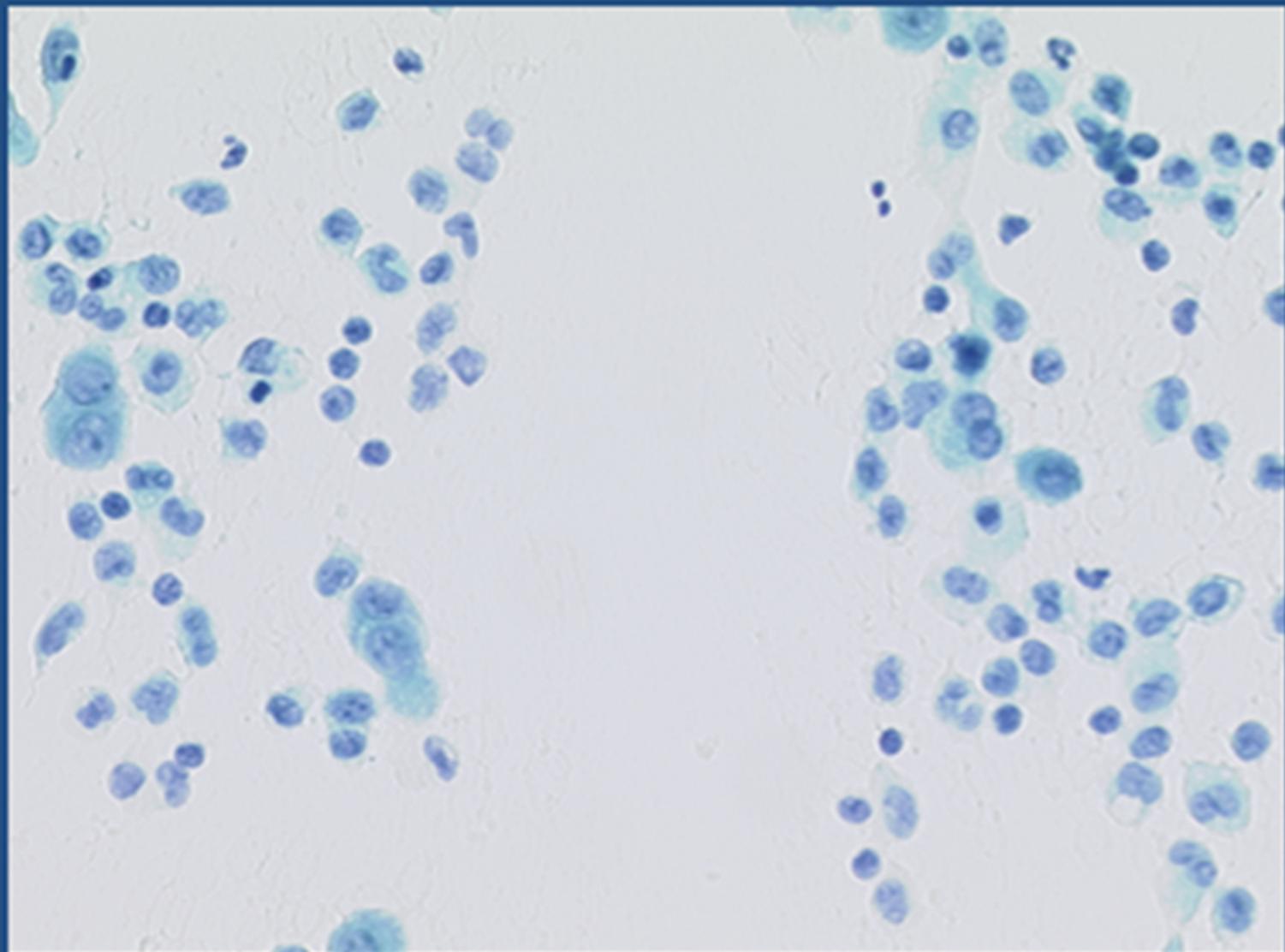
# Traitement par analyse d'images

Splitting des grandes images

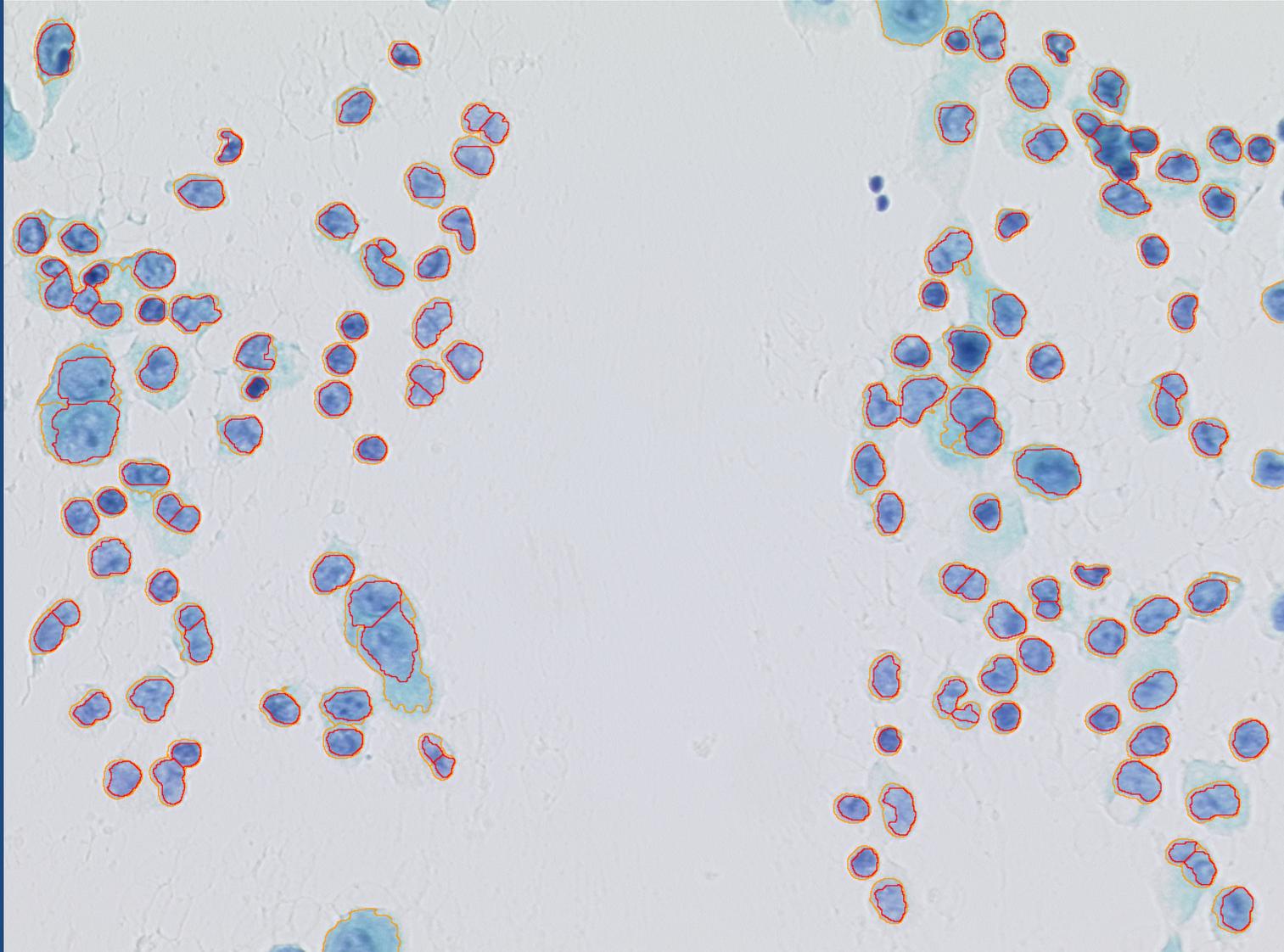


200 à 2000 tuiles

# Traitement par analyse d'images



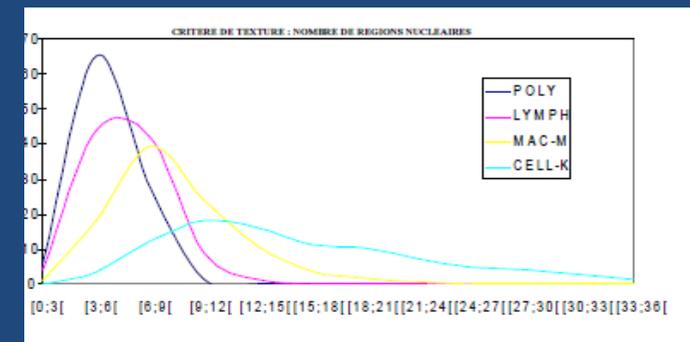
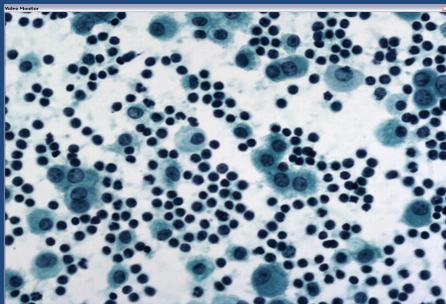
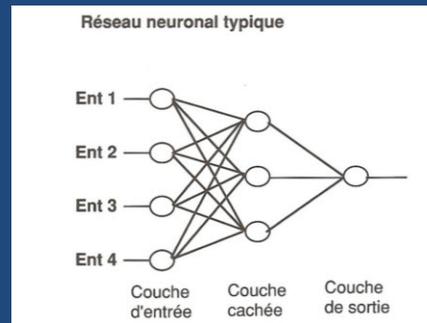
# Segmentation





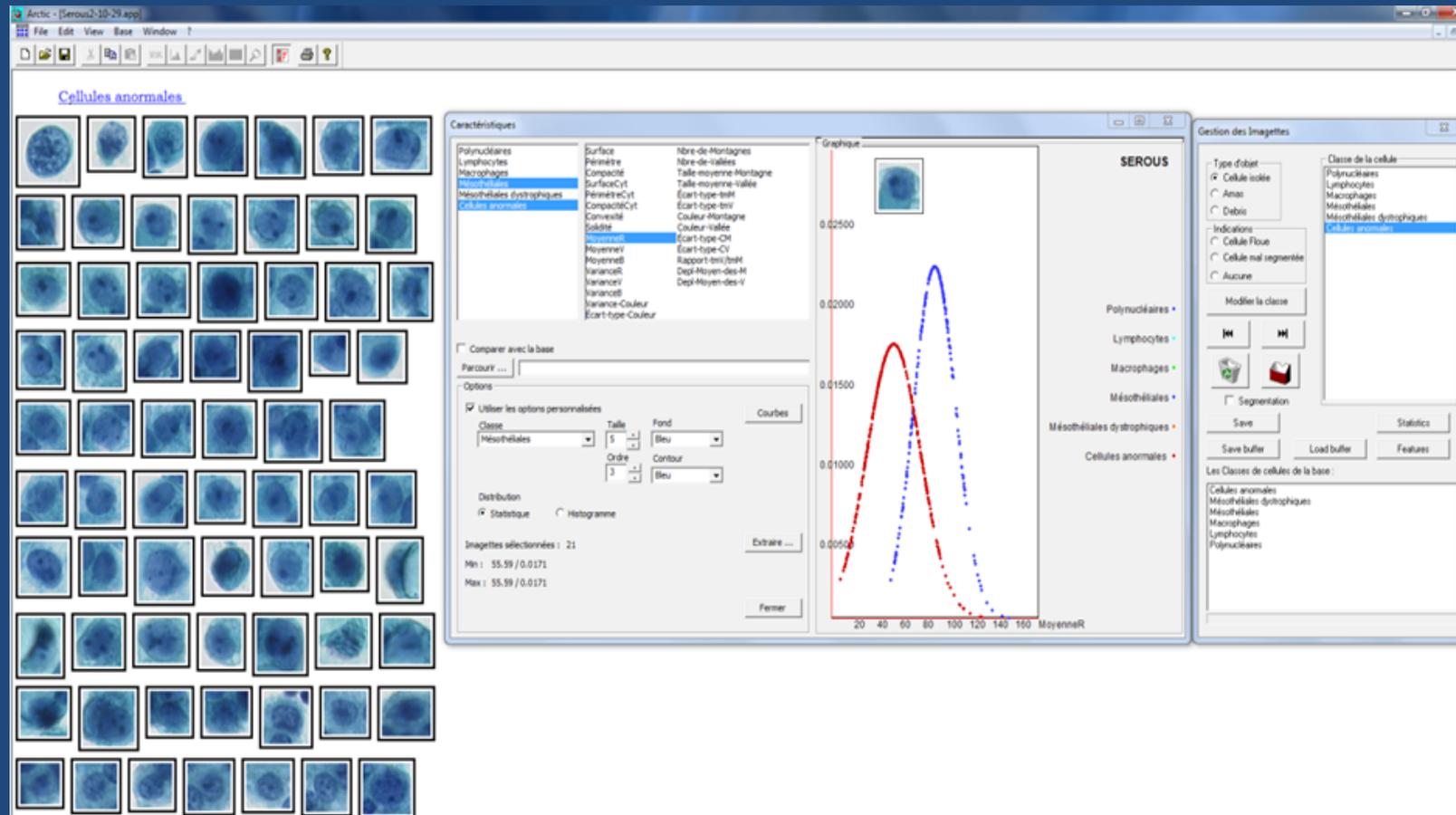
# Classification par architecture neuronale

- Utilise un réseau de neurones pour distinguer deux types différents de cellules
- L'architecture fusionne les décisions de tous les réseaux



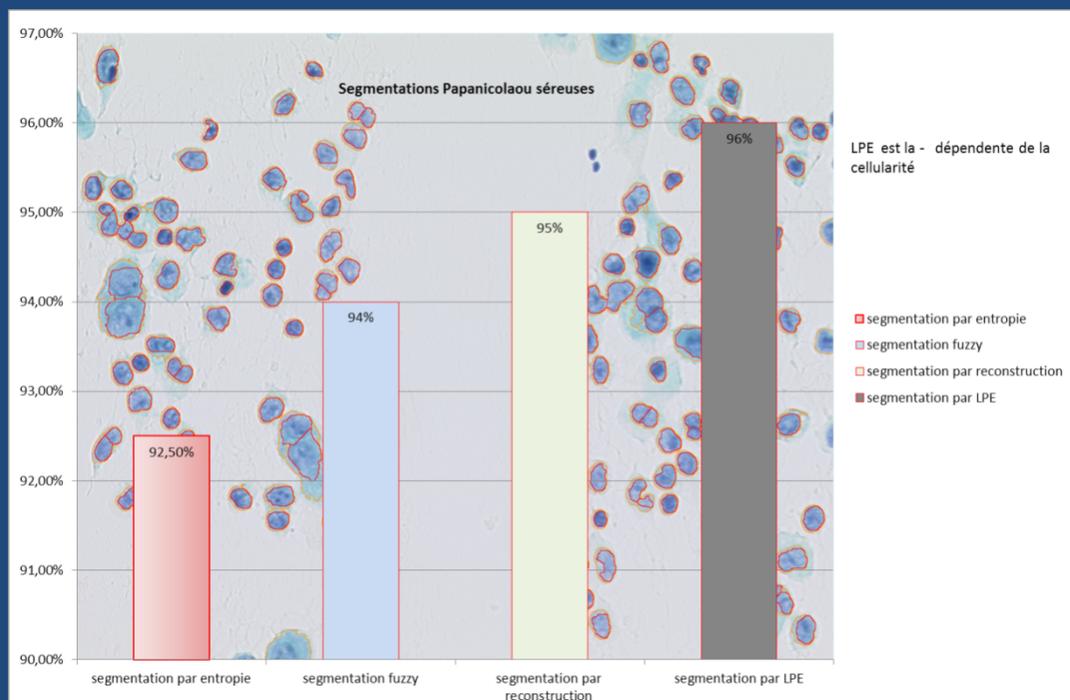
# Résultats de la classification

- Démonstration du classifieur

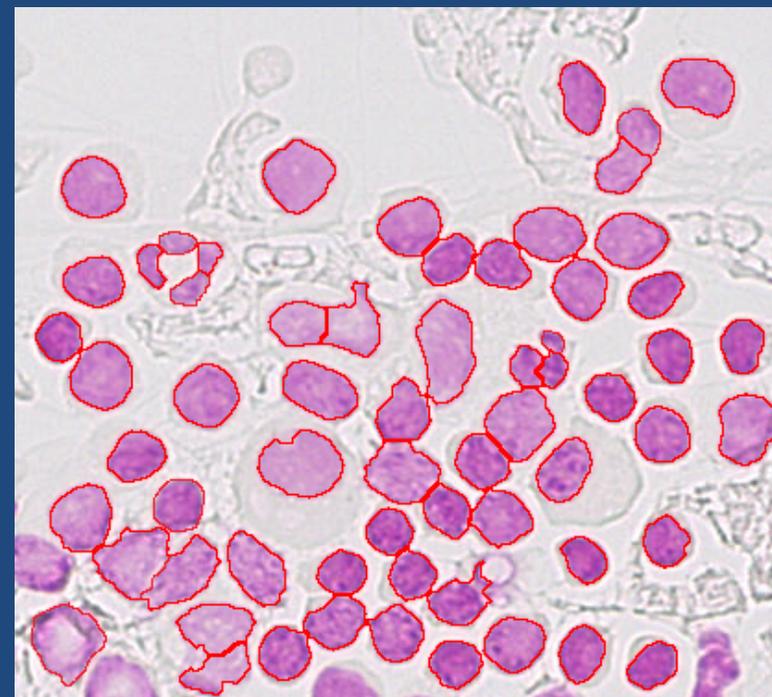


# Résultats de la validation 2010-2011

- Validation des segmentations sur plus de 10000 cellules



Segmentations Pap : LPE 96%



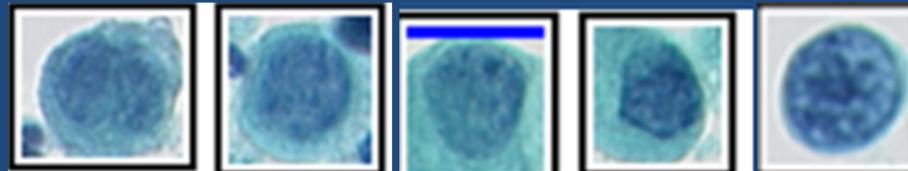
Segmentation Feulgen par équation eikonale: 99,5%

# Résultats de la validation 2010-2011

## Validation de la classification des séreuses sur près de 300 lames

Pour les 150 lames analysées de tumeurs certifiées: **98.5%** des cas ont été reconnus par notre système (les 1,5 % restants étant dus à des problèmes de focus à l'acquisition).

Cas avec une notion clinique de tumeur : **2.5%** (3 /135) des cas diagnostiqués comme négatifs par le pathologiste ont été évalués comme étant anormaux par notre système. Le pathologiste est donc alerté. Par exemple, le système a extrait ces rares cellules anormales :



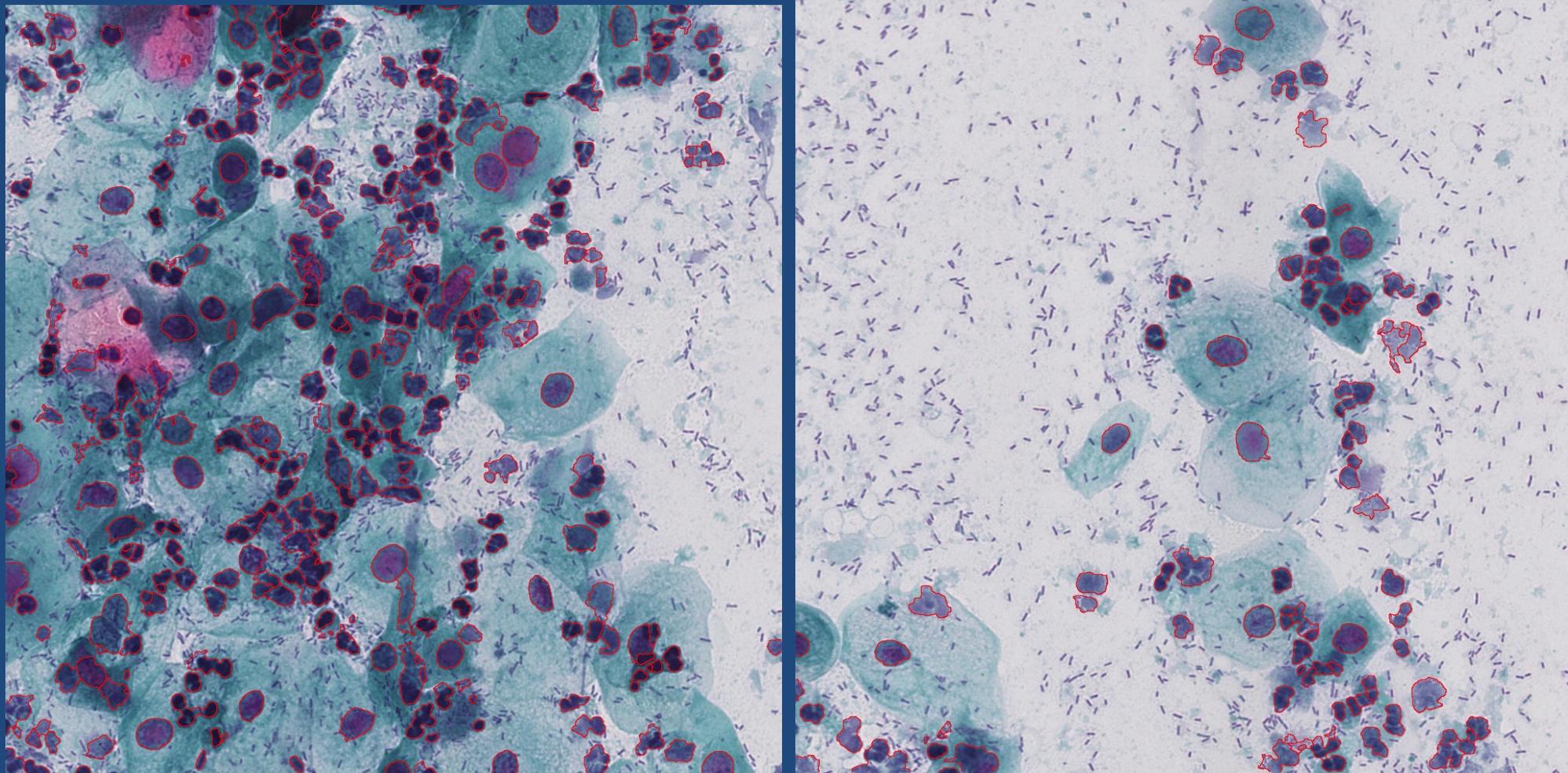
Le système est efficace pour la détection d'événements rares, par exemple, 373 cellules anormales sur un total de 107.102 cellules extraites ont été trouvées par notre système (**0,3%**).

Aujourd'hui **1000 cellules par seconde** – Demain .....

# Résultats de la validation 2010-2011

Validation de la segmentation des cellules de la cytologie gynécologique

Validation en cours



# Communication

CREATION D'UN SITE WEB / <http://www.valtricyt.free.fr>

Webmasters : Grégoire Olivier / Olivier Lezoray



# Réunions scientifiques

10 réunions officielles du Conseil Scientifique Valtricyt  
Caen Cherbourg-Octeville - Saint Lô

3 réunions avec le groupe Valtricyt et le groupe du CHRU Caen  
GREYC-CHPC-CHRU

+ n réunions de travail : en moyenne +/-1 fois par semaine

# Poster Société Française de Pathologie Paris 22-26 novembre 2010

## Article dans les Annales de Pathologie



### Validation du tri cellulaire informatisé en cytopathologie tumorale

Dr. Abdel Hassen, Dr. Olivier Lerooy - Université de Caen Normandie, GREYC, CNRS UMR 6072  
Dr. Robert Elie, M. Michel Lachour - Service ACT Centre Hospitalier Public de Caen - Caen Cedex 09  
http://greyc.unicaen.fr/valtricyt  
http://www.valtricyt.com

**CONTEXTE DU PROJET**

Valtricyt est un projet de 3 ans qui a débuté en 2010, avec pour mission l'expertise de différentes méthodes d'analyse dans le domaine de la morphologie mathématique appliquée à la cytométrie dans le cadre d'une étude rétrospective et prospective de cas anatomo-cliniques. Ceci afin d'évaluer l'impact de la pathologie numérique comme outil d'aide au diagnostic et au pronostic pour le pathologiste. Il intègre la validation d'algorithmes innovants, issus de travaux collaboratifs hospitalo-universitaires, appliqués à des problématiques de cytopathologie tumorale. Cette étude a pour but l'analyse et la standardisation des différentes étapes qui conduisent à un tri cellulaire automatisé. La cytométrie par analyse d'images permet d'améliorer le diagnostic précoce des tumeurs (mésothéliome, carcinome urothélial de grade 1...) par une sélection automatique des cellules les plus atypiques, la quantification des paramètres karyométriques (ADN-ploïdie, texture nucléaire...) et l'analyse des organisateurs nucléaires.

**LE MATERIEL**

Valtricyt intègre une étude comparative de 2 méthodes d'acquisition : une numérisation des images à partir d'un microscope photonique équipé d'une caméra tri CCD et la numérisation de grandes images obtenues avec un scanner haute résolution de type APERIO.

**EXPERTISE DES METHODES EN CYTOMETRIE PAR ANALYSE D'IMAGES**

**VALIDATION DES METHODES DE SEGMENTATION DES NOYAUX ET DES CYTOPLASMES**

Plusieurs méthodes de sélection automatique des contours nucléaires et cytoplasmiques ont été proposées dans le cadre de l'analyse des cellules colorées par la coloration standard de Papanicolaou et la coloration de Feulgen.

Sur une analyse de 10.000 cellules nous avons obtenu un taux de segmentation nucléaire et cytoplasmique correcte de 94,6 %.

**LES CARACTERISTIQUES DES OBJETS CELLAIRES**

Nous disposons d'un panel de 50 paramètres (taille, forme, couleur et niveaux de gris, texture) pour caractériser chaque noyau et chaque cytoplasme. Ces paramètres sont intégrés dans nos différents classificateurs pour permettre un tri cellulaire, soit par réseau neuronal, soit par analyse spectrale.

| Surface | Circulaire | Courbure | Élongation |
|---------|------------|----------|------------|
| 40      | 0.046      | 0.048    | 0.047      |
| 49      | 0.046      | 0.047    | 0.047      |
| 50      | 0.046      | 0.047    | 0.047      |
| 4       | 0.025      | 0.025    | 0.024      |
| 10      | 0.025      | 0.025    | 0.024      |
| 48      | 0.025      | 0.025    | 0.024      |
| 51      | 0.046      | 0.047    | 0.047      |

**LES CLASSIFICATEURS DE CELLULES**

Actuellement nous utilisons 2 types de classificateurs : les classificateurs neuronaux de type MONNA (Multiple Ordinate Neural Network Architecture) et les classificateurs par analyse spectrale utilisant 3 approches : l'approche supervisée - l'approche semi-supervisée et l'approche non supervisée. Ces différents classificateurs et ces 3 méthodes sont en cours d'expertise et de validation par le programme Valtricyt.

**EXPERTISE DES APPLICATIONS PRACTIQUES EN CYTOPATHOLOGIE NUMERIQUE**

**CLASSIFICATION AUTOMATIQUE DES CELLULES DES CAVITES CORPORELLES**

Les premiers résultats montrent un taux de reconnaissance de 94,5% pour les cellules normales, et de 99% pour les cellules anormales. Une amélioration et un meilleur équilibre des classes cellulaires pourraient améliorer le taux de reconnaissance des cellules anormales.

**CLASSIFICATION DES CELLULES DU CARCINOME URINAIRE DE GRADE 1**  
**CLASSIFICATION DES CELLULES EN CYTOPATHOLOGIE BRONCHIQUE ET EN CYTOPATHOLOGIE GYNECOLOGIQUE**

L'étude du carcinome urothélial de grade 1 est prévue à partir de 2011 sur la base d'une étude comparative entre classificateur neuronal et analyse spectrale; celle des cytologies bronchique et gynécologique sont prévues pour 2011.

**LA CYTOMETRIE DES REGIONS ORGANISATRICES NUCLEOLAIRES AgNORS**

Les noyaux sont colorés par la coloration de Plois au nitrate d'argent couplée à une contre-coloration nucléaire de Feulgen.

Détection des contours

Analyse des AgNORS

L'étude multiparamétrique de la surface des AgNORS et d'un paramètre de forme permet de couvrir l'aspect qualitatif d'une population cellulaire anormale avec une population témoin de cellules normales de même type, ce qui permet de dégager une expression de l'agressivité tumorale.

**LISTE DES TRAVAUX DE RECHERCHE DEPUIS 1995**

1995-1996 - Thèse de **Philippe Lerooy** - Expérimentation d'images par morphologie mathématique et classification des données par réseaux neuronaux - Application à la classification des cellules en cytopathologie normale et anormale (2010)

2001-2002 - **Ph. Abdel Hassen, O. Lerooy** - Expérimentation d'images par morphologie mathématique et classification des données par réseaux neuronaux - Application à la classification des cellules en cytopathologie normale et anormale (2010)

2002-2003 - Thèse de **Robert Elie** - Expérimentation d'images par morphologie mathématique et classification des données par réseaux neuronaux - Application à la classification des cellules en cytopathologie normale et anormale (2010)

2003-2004 - Thèse de **Michel Lachour** - Expérimentation d'images par morphologie mathématique et classification des données par réseaux neuronaux - Application à la classification des cellules en cytopathologie normale et anormale (2010)

2005-2006 - Thèse de **Abdel Hassen** - Méthode de validation pour la classification supervisée par réseaux neuronaux et analyse spectrale (2010)

2006-2007 - Thèse de **Philippe Lerooy** - Méthode de validation pour la classification supervisée par réseaux neuronaux et analyse spectrale (2010)

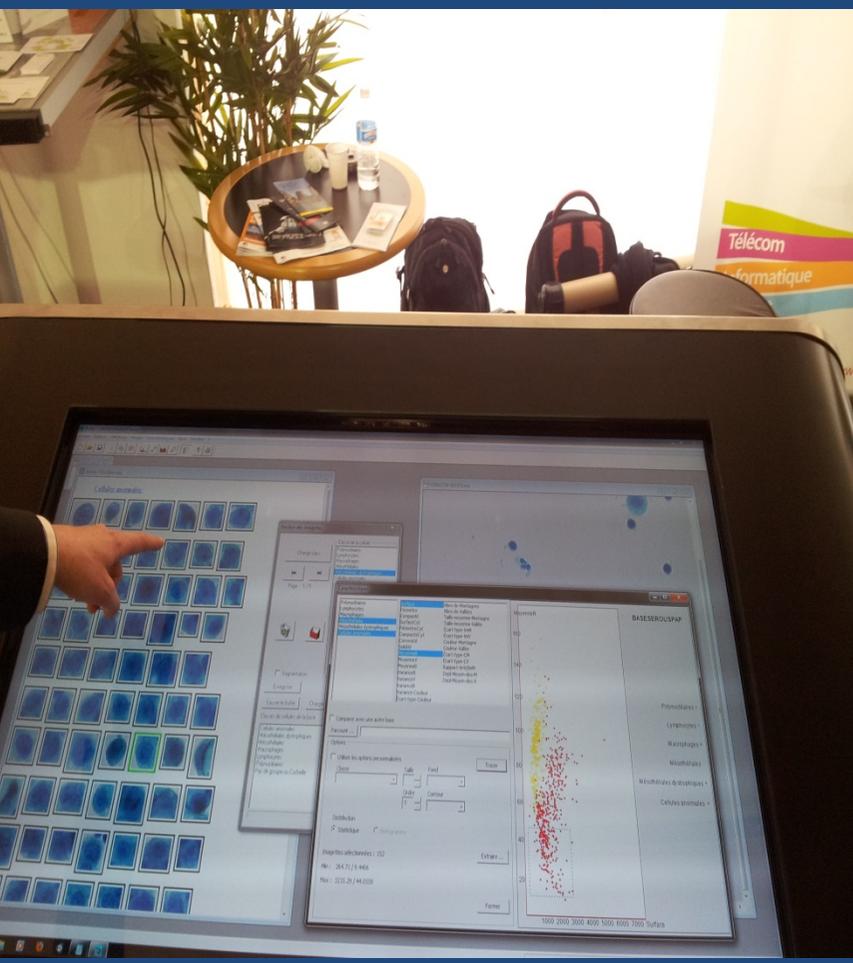
2007-2008 - Thèse de **Robert Elie** - Méthode de validation pour la classification supervisée par réseaux neuronaux et analyse spectrale (2010)

2008-2009 - Thèse de **Michel Lachour** - Méthode de validation pour la classification supervisée par réseaux neuronaux et analyse spectrale (2010)

2009-2010 - Thèse de **Abdel Hassen** - Méthode de validation pour la classification supervisée par réseaux neuronaux et analyse spectrale (2010)

2010-2011 - Thèse de **Philippe Lerooy** - Méthode de validation pour la classification supervisée par réseaux neuronaux et analyse spectrale (2010)

# Démonstration à la foire internationale de Caen stand de la CCI - TIC 2011



# Diffusion des informations dans MEDICO'TENTIN et dans HOP'COTENTIN



## HOP'COTENTIN

Numéro 23 — Octobre 2011

### **VALTRICYT : la recherche cherbourgeoise s'expose aux USA !**

Le service d'anatomie pathologique apporte sa contribution au diagnostic du cancer par l'étude des cellules tumorales. L'image habituelle est celle du médecin penché sur son microscope pour étudier des prélèvements étalés entre lame et lamelle.

Au CHPC, on passe à la vitesse supérieure et à l'ère numérique grâce à un ambitieux projet de recherche régional nommé « VALTRICYT » (validation du tri cellulaire informatisé en cytopathologie tumorale), en collaboration avec le GREYC (Groupe de recherche en informatique, image et instrumentation de Caen), équipe universitaire site délocalisé Manche du CNRS-UMR6072 de l'Université de Caen. Notre recherche vise la détection et le comptage des cellules tumorales sur ordinateur avec une précision de 95% ! aidant ainsi le diagnostic précoce des tumeurs. Des résultats très prometteurs sont présentés fin octobre 2011 à un congrès professionnel aux Etats Unis, par un de nos techniciens, Michel Lécluse. H.E.



## MEDICO'TENTIN

N° 1—OCTOBRE 2011

*Le lien entre le CHPC et les médecins libéraux*

### **VALTRICYT : NOS CHERCHEURS PRÉSENTENT LEURS RÉSULTATS À SAN DIEGO, USA**

Déterminer si un prélèvement cytologique comporte des cellules cancéreuses, c'est le travail des anatomopathologistes. Pouvoir le faire automatiquement avec une excellente fiabilité, c'est le travail de recherche qu'ont engagé les équipes du GREYC (groupe de recherche en informatique, image et instrumentation de Caen) laboratoire de recherche CNRS-UMR6072 et l'équipe d'anatomopathologie du CHPC. Pour ce faire nos opérateurs locaux utilisent la cytométrie par analyse d'image liée à l'intelligence artificielle sur des

prélèvements cytologiques et la rendent performante grâce à de puissants outils mathématiques issus de la recherche fondamentale : dès le début du travail la reconnaissance des cellules cancéreuses atteint 95% ! L'objet de recherche de 2011 est le mésothéliome (en collaboration avec le Pr. Galateau-Salle, expert international du CHRU) et le cancer du col utérin.

Les premiers résultats sont présentés à un colloque professionnel à San Diego fin octobre 2011.

*Contact : Dr H. Elie, M. Lécluse. ; secrétariat : 02.33.20.76.31*

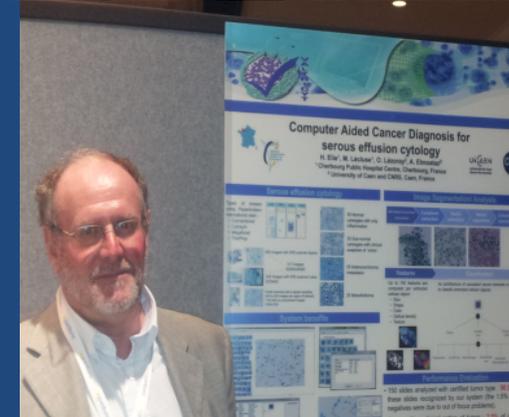
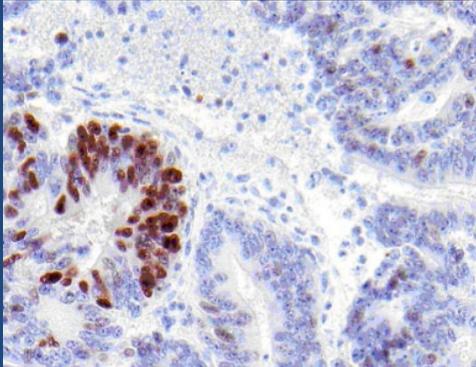
Centre Hospitalier Public du Cotentin

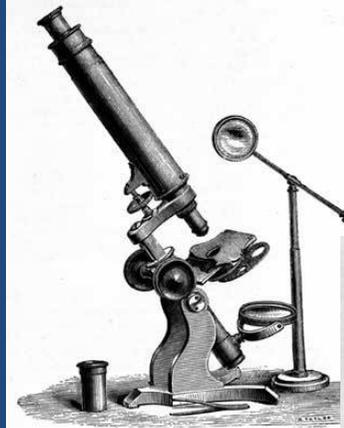
46, rue du Val de Saire- BP 208 - 50102 Cherbourg-Octeville - Standard : 02 33 20 70 00 - Fax général : 02 33 20 76 09 - <http://www.ch-cotentin.fr>



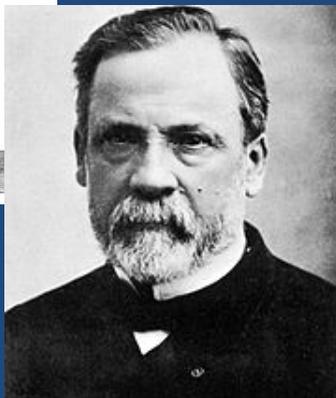
# Congrès International de l'Association pour la Pathologie Digitale 2011 San Diego USA

2011 PATHOLOGY  
VISIONS

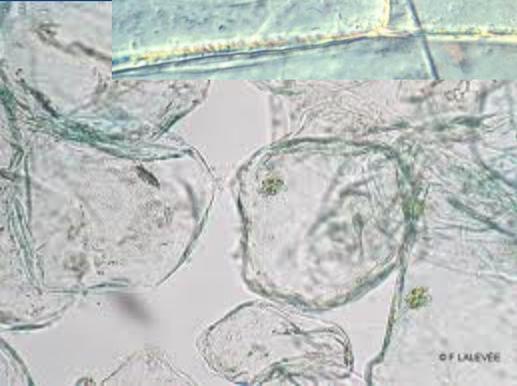
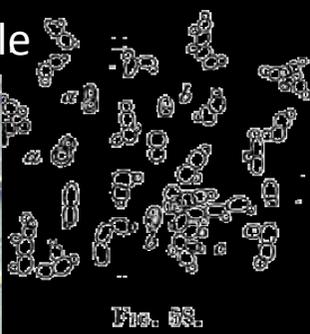




1860



Fin du travail solitaire avec des microscopes d'un autre siècle

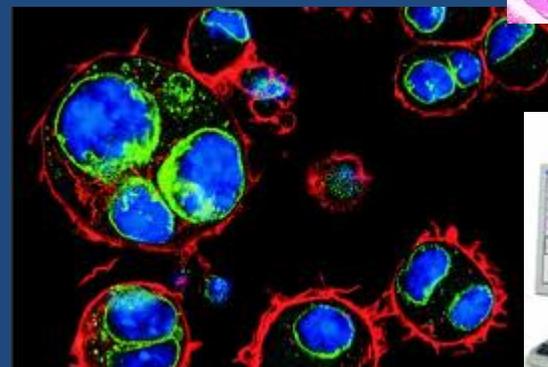
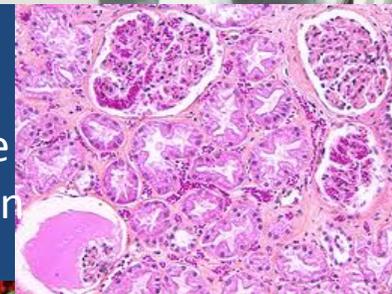


2010

Travail en équipes internationales



Expertises à distance  
Télépathologie numérique  
Validation et quantification





# Qui évolue dans cette recherche ?

## Partenaires du programme

- CHPC **Cherbourg-Octeville**

Dr H.Elie – M.Lécluse

- GREYC **Université Caen:**

Pr A.Elmoataz – Pr O.Lezoray – D.Matte

## Collaborations

- CHRU **Caen**

Pr. F.Galateau-Salles – Dr Gaétane Planchard – Thomas Rousval

- Société **DateXim Caen**

Jean-Huges Provot & Arnaud Renouf



# Collaborations

- Collaboration avec le Service de Pathologie du CHRU de Caen dans le cadre du projet international Mésopath

Professeur F. Galateau-Salles

Thomas Rousvoal - Gervais Clarebout



Thèse de Médecine 2011-2012 - Gaétane Planchard

« Recherche de critères pour l'identification des états précancéreux de la plèvre.

Diagnostic de l'hyperplasie mésothéliale atypique dans les produits d'épanchements pleuraux en cytométrie par analyse d'images, immunohistochimie et biologie moléculaire. »

# Collaboration avec la société DateXim



Jean-Hugues Pruvot  
Arnaud Renouf

[www.datexim.com](http://www.datexim.com)



## Remerciements à

- Conseil Régional Basse-Normandie
- Association « Cœur & Cancer de la Manche »
- SMC pour le matériel

