



Néoplasiesneuro-endocrines pancréatiques : comparaison de l'index de prolifération Ki67 entre micro-biopsies pré-opératoires et pièces opératoires par méthode de comptage manuel et comptage automatisé (intelligence artificielle) : à propos d'une série de 50 cas

Marie Heinisch

► To cite this version:

Marie Heinisch. Néoplasiesneuro-endocrines pancréatiques : comparaison de l'index de prolifération Ki67 entre micro-biopsies pré-opératoires et pièces opératoires par méthode de comptage manuel et comptage automatisé (intelligence artificielle) : à propos d'une série de 50 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03400865

HAL Id: dumas-03400865

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03400865>

Submitted on 25 Oct 2021

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

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

Néoplasies neuro-endocrines pancréatiques : Comparaison de l'index de prolifération Ki67 entre micro-biopsies pré-opératoires et pièces opératoires par méthode de comptage manuel et comptage automatisé (intelligence artificielle) : à propos d'une série de 50 cas

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 1er Octobre 2021

Par Madame Marie HEINISCH

Née le 4 janvier 1993 à Marseille 08eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GARCIA Stéphane

Président

Madame le Docteur POIZAT Flora

Directeur

Monsieur le Professeur BARTHET Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur TURRINI Olivier

Assesseur

Monsieur le Docteur CAILLOL Fabrice

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
PANUEL Michel Surnombre	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
PARRATTE Sébastien Disponibilité	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
RAOULT Didier Surnombre	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHIERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
----------------------	-------------------------

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
-------------------	---------------------------------

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
---	-------------------------

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4703

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEAGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTÉ 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Garcia,
Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect. Je vous remercie également pour votre enseignement de l'anatomopathologie et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises lors de ces semestres dans votre service.

A Monsieur le Professeur Barthet,
Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'évaluer ce travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Turrini,
Vous me faites l'honneur de participer à ce jury, je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail à la lumière de votre expertise en chirurgie digestive.

A Monsieur le Docteur Caillol,
Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de l'intérêt que vous avez porté pour juger ce travail.

A Mme le Docteur Flora Poizat,
Un grand merci pour avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir si bien accompagnée tout au long de ce projet. La tâche s'annonçait ardue mais tu m'as toujours épaulée avec enthousiasme. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité sans faille, ta grande patience pour compter toutes ces cellules ! C'est un grand plaisir de clôturer cet internat à tes côtés et un grand honneur pour moi de rejoindre très prochainement l'équipe médicale du service de Biopathologie de l'IPC.

Mais aussi :

Aux personnes ayant participé à la réalisation de ce travail.

A l'ensemble des médecins des services d'anatomie et cytopathologie de la Timone, de l'hôpital Nord, de l'IPC, d'Avignon et de Toulon pour votre disponibilité et la qualité de votre enseignement.

A mes co-internes passés ou présents.

A tous mes amis sans qui la vie serait moins douce (et moins fun) !

A ma famille, sans qui tout ceci ne serait pas arrivé...

TABLE DES MATIERES

GENERALITES	3
INTRODUCTION	10
MATERIELS ET METHODES	12
1. Cohorte	12
a. Critères d'inclusion et de non-inclusion	12
b. Flow chart	13
c. Caractéristiques cliniques et histologiques des patients	14
2. Ethique et autorisation institutionnelle	14
3. Immunohistochimie	14
4. Comptage manuel	15
5. Qpath	16
a. Définition	16
b. Modification de l'algorithme de comptage automatisé	16
c. Machine learning	17
6. Statistiques	19
a. Analyse du critère principal	19
b. Analyse des critères secondaires	19
RESULTATS	20
1. Caractéristiques des patients	20
2. Ki67 et grades obtenus sur micro-biopsies et pièces opératoires pour les 4 observateurs	21
3. Evaluation du taux de concordance du grade entre micro-biopsie et pièce opératoire	24
a. Stratification selon la taille tumorale	25
b. Stratification selon la cellularité	25
c. Stratification selon la présence de micro-fragments	26
d. Analyse du taux de concordance du grade selon la valeur du Ki67	26
4. Evaluation du taux de concordance entre les pathologistes et le logiciel Qpath	27
5. Evaluation du temps de comptage pour chaque lame pour chaque observateur	28
DISCUSSION	30
2. Concordance du grade entre biopsie et pièce opératoire	31
a. Impact de la taille tumorale	33
b. Impact de la cellularité tumorale	34
c. Impact de la présence de fragment tumoraux sur la biopsie	35
d. Autres facteurs explicatifs potentiels	35

3. Reproductibilité comptage manuel et automatisé	37
a. Reproductibilité inter-pathologiste	37
b. Reproductibilité entre les pathologistes et logiciel Qpath	40
4. Limites de notre étude	43
CONCLUSION	45
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	46
ANNEXES	50
ABREVIATIONS	54

GENERALITES

Les néoplasies neuro-endocrines pancréatiques représentent 2 à 5% des tumeurs pancréatiques. Leur incidence représente moins d'un cas pour 100 000 personnes par an et a augmenté ces 40 dernières années suite à l'amélioration des techniques diagnostiques radiologiques, écho-endoscopiques et isotopiques (1). Ces tumeurs épithéliales, très hétérogènes, sont composées de cellules présentant des caractéristiques morphologiques, phénotypiques et/ou fonctionnelles rappelant celles des cellules endocrines normales sécrétant des hormones peptidiques.

Classification

La classification des néoplasies neuro-endocrines (NEN) est basée sur l'évaluation de leur différenciation morphologique (tumeurs bien ou peu différenciées) ainsi que sur leur grade histologique (évaluation des capacités prolifératives des cellules néoplasiques). Ainsi, on retrouve deux classes de néoplasies en fonction de leur différenciation morphologique :

- Les tumeurs neuro-endocrines bien différenciées, stratifiées en groupes pronostiques par un système de grade histologique,
- Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés, de haut grade de malignité.

Tumeurs neuro-endocrines

Les tumeurs neuro-endocrines (TNE), par définition bien différenciées, sont généralement de croissance lente. La survie globale des patients à 5 ans est de 55%. On distingue deux catégories de TNE en fonction de leur caractère sécrétant ou non :

- Les TNE fonctionnelles sont associées à des syndromes cliniques causés par la sécrétion anormale d'hormones par la tumeur. Elles incluent les insulinomes, gastrinomes, glucagonomes...
- Les tumeurs non fonctionnelles (TNE NF) représentant 75% des TNE et plus de 60 % de toutes les NEN pancréatiques. L'âge moyen au diagnostic est de 50 ans, avec un ratio homme/femme de 1.15. Elles peuvent sécréter des hormones peptidiques telles que le polypeptide pancréatique, la somatostatine ou la chromogranine mais n'engendrent pas de syndrome hormonal clinique (2). Ces TNE NF sont découvertes fortuitement (notamment lorsqu'elles sont localisées dans la queue ou qu'elles sont

de petite taille) ou suite à des manifestations cliniques causées par une grande taille tumorale, l'invasion des organes adjacents ou des métastases. Ainsi le diagnostic est souvent tardif et 25% des TNE NF présentent des métastases au diagnostic. 55 à 75 % des TNE NF ont un comportement malin (récidive, métastase, envahissement extra-pancréatique). Cependant, la survie à 5 ans des TNE NF opérées est de 65 à 86%, la survie des TNE NF métastatique est de 59% à 5 ans.

Les TNE ont une taille moyenne de 2 à 5 cm de grand axe et une apparence macroscopique très variable. Elles peuvent être plus ou moins encapsulées et sont souvent charnues, de consistance molle, de couleurs diverses (brun roux à jaune). Les tumeurs de grande taille peuvent comporter des remaniements kystiques, rarement nécrotiques et un aspect infiltrant.

Les tumeurs localisées dans la tête (qui représentent 2/3 des TNE NF opérées) peuvent, en augmentant de taille, infiltrer le duodénum ou le cholédoque ; celles de la queue peuvent atteindre le tissu adipeux péri-pancréatique ou la rate (3).

D'un point de vue histologique, leur architecture est organoïde, trabéculaire, en nids, ou pseudo-glandulaire (Figure 1). Les cellules sont de taille moyenne, au cytoplasme éosinophile ou légèrement basophile, finement granuleux. Leur noyau est rond à ovale, avec des atypies minimales et une chromatine « poivre et sel » (Figure 2). Le stroma est hétérogène : il peut être très fin et composé de petits capillaires, ou très abondant, parfois hyalinisé.

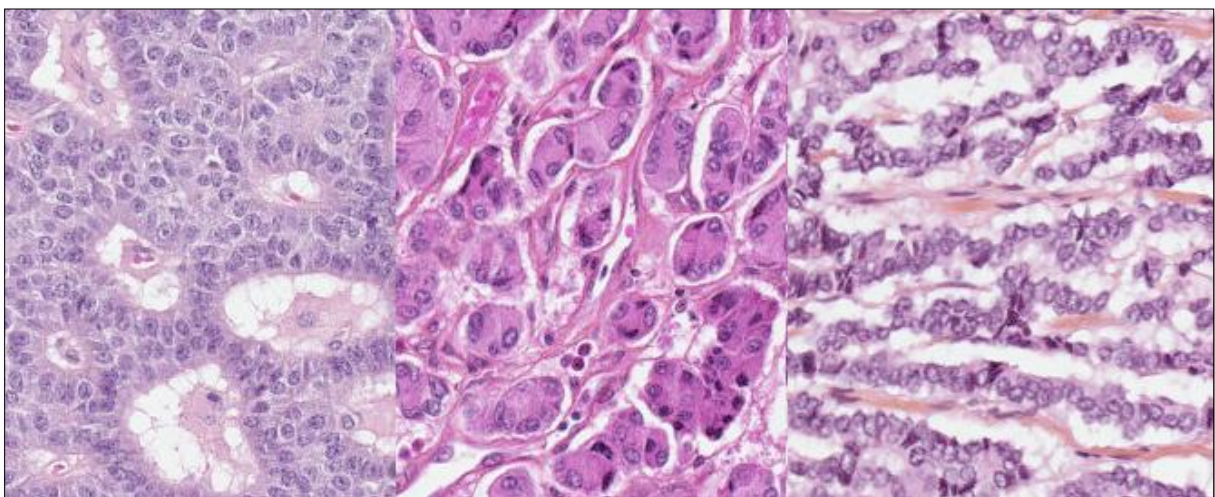


Figure 1 : Aspects histologiques des TNE. Architecture pseudo-glandulaire à gauche, en nids au centre et trabéculaire à droite.

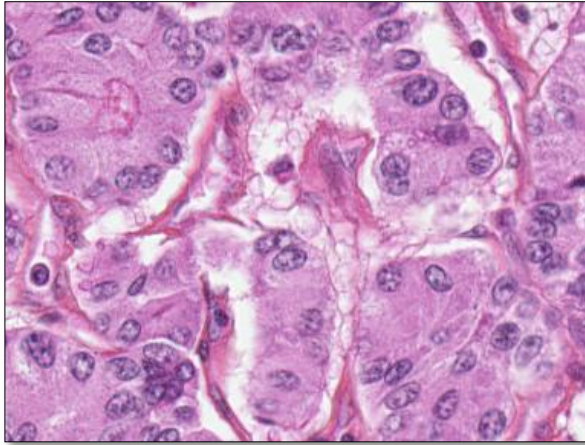


Figure 2 : Aspects histologiques des TNE à plus fort grossissement : cellules de taille moyenne avec un noyau arrondi et une chromatine « poivre et sel ».

Carcinomes neuro-endocrines

La seconde famille correspond aux lésions peu différenciées ou carcinomes neuro-endocrines (CNE), de croissance rapide avec une survie globale à 5 ans de 5,5%.

Ils représentent 2 à 3% des NEN du pancréas. Leur présentation clinique est identique à celle des cancers exocrines du pancréas (contrairement aux TNE NF), avec notamment des douleurs dorsales ou des symptômes obstructifs. La moyenne d'âge au diagnostic est de 50 à 60 ans. Ce sont des tumeurs souvent métastatiques au diagnostic. Leur survie médiane est inférieure à 1 an même après chirurgie et chimiothérapie.

Ces tumeurs sont souvent de grande taille (4 cm en moyenne mais elles peuvent atteindre jusqu'à 18 cm), solides, avec des remaniements nécrotico-hémorragiques fréquents. Leur couleur varie de gris à jaune en passant par le rouge. Elles apparaissent mieux limitées que les adénocarcinomes pancréatiques.

D'un point de vue histologique, on distingue deux sous-types : les CNE à grandes cellules et les CNE à petites cellules.

- Les CNE à grandes cellules (60% des CNE) sont d'architecture organoïde, en nids ou solide et constitués de grandes cellules polygonales avec un grand noyau, une chromatine vésiculeuse et souvent un nucléole proéminent (Figure 3).

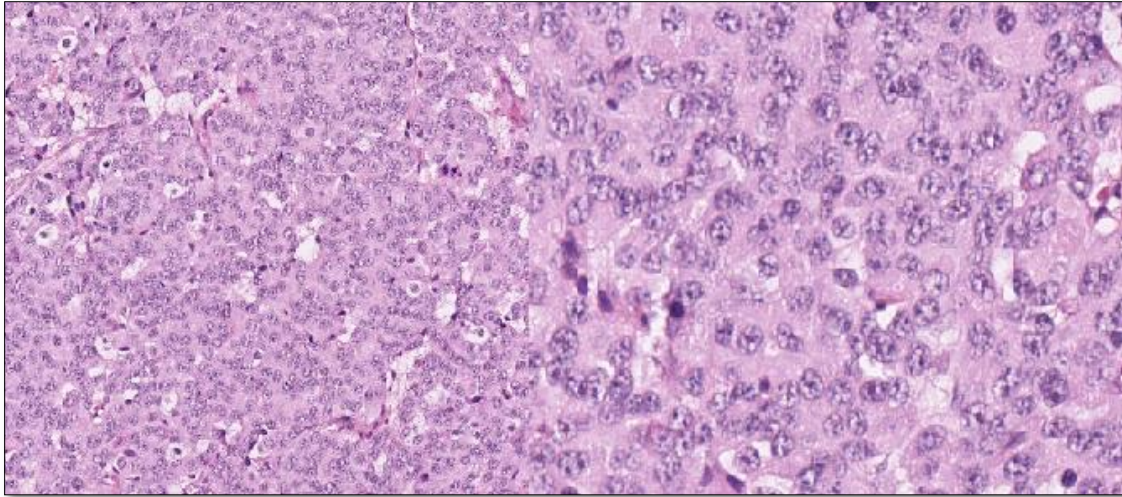


Figure 3 : Aspects histologiques des CNE à grandes cellules. A gauche : architecture solide à faible grossissement. A droite : à fort grossissement, cellules de grande taille avec un noyau à la chromatine vésiculeuse et un nucléole bien visible.

- Les CNE à petites cellules ont une architecture diffuse avec des cellules de petite taille, peu de cytoplasme, un noyau rond dont le nucléole est inconstant. Des images de déformation réciproque des noyaux sont fréquentes (Figure 4).

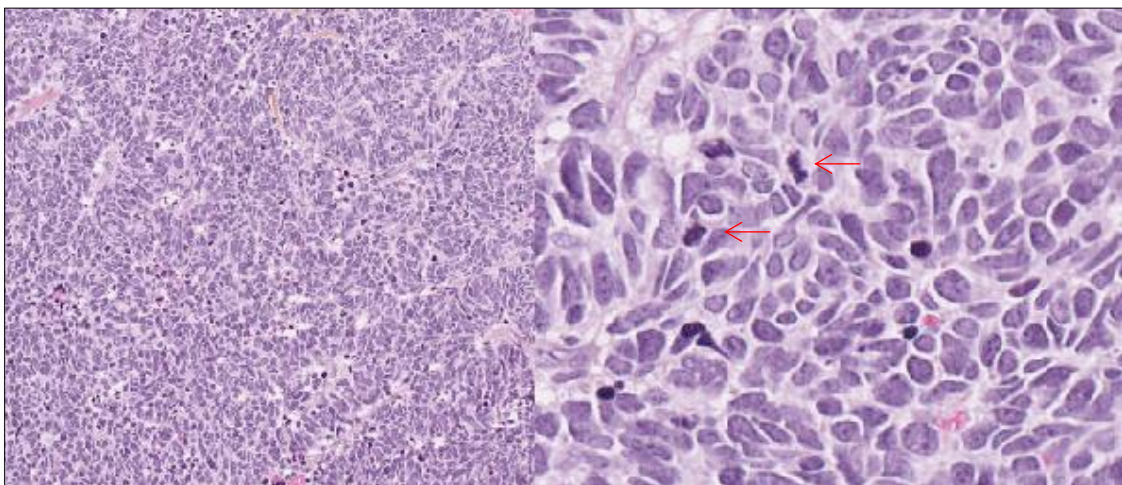


Figure 4 : Aspects histologiques des CNE à petites cellules. A gauche : architecture solide à faible grossissement. A droite : à fort grossissement, cellules de petite taille, avec un cytoplasme peu visible. Les noyaux se déforment réciproquement et plusieurs mitoses sont visualisées (flèches).

Par définition, les CNE ont une haute activité proliférative (index mitotique >20 mitoses/ 2 mm^2 et/ou Ki67 $>20\%$) et sont des tumeurs de grade 3 (voir ci-dessous).

Grading

Les NEN pancréatiques sont subdivisées en 3 grades selon leur potentiel prolifératif qui est évalué par le compte mitotique et l'index de prolifération Ki67 (Tableau 1).

Dénomination	Différenciation	Grade	Index mitotique (mitoses/2mm ²)	Ki67
TNE G1	Bien différencié	Bas	<2	<3%
TNE G2		Intermédiaire	2-20	3-20%
TNE G3		Haut	>20	>20%
CNE à grandes cellules CNE à petites cellules	Peu différencié	Haut	>20	>20%

Tableau 1 : Classification OMS 2017 et grading des néoplasies neuro-endocrines pancréatiques.

- Les tumeurs de grade 1 ont un index mitotique <2 mitoses/2 mm² et un Ki67<3%.
- Les tumeurs de grade 2 possèdent des capacités prolifératives intermédiaires avec un index mitotique compris entre 2 et 20 mitoses/2 mm² et un Ki67 entre 3 et 20%.
- Les tumeurs de grade 3 ont des capacités prolifératives élevées avec un index mitotique > 20 mitoses/2 mm² et un Ki67>20%. Elles peuvent être bien différenciées sur le plan morphologiques (TNE G3) ou peu différenciées (CNE).

En cas de discordance de grade entre le compte mitotique et le Ki67, le grade final est celui correspondant à l'index le plus élevé.

○ Ki67

L'anticorps Ki67 (ou anticorps MIB-1), connu depuis 1983, identifie une protéine nucléaire de grande taille (codée par le gène MKI 67) impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire et exprimée dans toutes les phases du cycle avec un maximum en G2 et M. Il est inclus dès 2000 dans la classification des TNE pancréatiques de l'OMS des tumeurs endocrines. Dans l'OMS 2010 des tumeurs de l'appareil digestif, un grading en 3 catégories, basé en partie sur le Ki67, est publié (4). Le Ki67 doit alors être calculé sur 500 à 2000 cellules dans une zone de hotspot (zone avec le plus de noyaux marqués).

La classification OMS 2017 des tumeurs des organes endocrines (5) puis l'OMS des tumeurs de l'appareil digestif en 2019 (3) ont apporté quelques changements :

- Le comptage doit être effectué sur photo imprimée, sur plus de 500 cellules dans une zone de hotspot. L'estimation visuelle au microscope (eyeballing) n'est plus recommandée.
- Le seuil de Ki67 utilisé pour séparer les TNE G1 et G2 change : le grade G1 est défini par un Ki67 strictement inférieur à 3% et non plus ≤ 2 .
- Une nouvelle catégorie apparaît : les TNE bien différenciées G3. Ce sont des tumeurs de morphologie bien différenciée mais dont les capacités prolifératives sont élevées, correspondant à un grade G3.

○ Index mitotique

L'index mitotique est évalué en comptant les mitoses dans 50 champs de 0,2 mm² chacun, choisis dans les zones de plus forte densité en mitoses. Il est ensuite exprimé comme la somme des mitoses dans les 10 champs les plus riches, représentant une surface totale de 2 mm².

TNM

Des changements ont eu lieu dans les classifications TNM successives des TNE pancréatiques bien différenciées (6,7).

	UICC 2009	UICC 2017
T1	Limitée au pancréas, <2 cm	Limitée au pancréas, <2 cm
T2	Limitée au pancréas, >2 cm	Limitée au pancréas, 2-4 cm
T3	Extension péri-pancréatique, sans invasion des gros vaisseaux adjacents	Limitée au pancréas, >4 cm ou envahissement du duodénum ou de la voie biliaire
T4	Invasion des gros vaisseaux adjacents	Perforation du péritoine viscéral ou invasion des organes adjacents (estomac, rate, côlon, surrénale) ou des gros vaisseaux (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure ou artère hépatique commune)
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale	

N1	Présence de métastases ganglionnaires régionales
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance M1a : Métastases hépatiques seules M1b : Métastases extra-hépatiques seulement M1c : Métastases hépatiques et extra-hépatiques

Tableau 2 : Evolution des classifications TNM des TNE pancréatiques bien différenciées.

La TNM des carcinomes pancréatiques est utilisée pour les CNE (annexe1).

Traitement

Le grade histologique est un facteur pronostique et conditionne la prise en charge thérapeutique.

En effet, les TNE de grade 1, non fonctionnelles et de taille inférieure à 2 cm peuvent, dans certaines conditions, bénéficier d'une surveillance seule car elles sont assimilées à des incidentalomes. La chirurgie pancréatique et les traitements locaux sont d'autres options thérapeutiques. Mais ces deux alternatives ne sont pas sans risque avec notamment pour la chirurgie pancréatique un taux de morbidité pouvant atteindre 50% dans certains centres. Au contraire, les TNE de grade 1 ou 2, de taille supérieure à 2 cm, résécables, feront l'objet d'une chirurgie pancréatique dont les modalités dépendent de la localisation tumorale et de la proximité du canal pancréatique principal. Des analogues de la somatostatine ou des chimiothérapies systémiques sont utilisés dans les TNE non résécables ou métastatiques lorsque la tumeur et les métastases ne peuvent être réséquées en totalité.

Le traitement des TNE fonctionnelles repose en priorité sur la prise en charge du syndrome sécrétoire (traitement médicamenteux) parfois associée à une réduction du volume tumoral pour mieux contrôler le syndrome (chirurgie, radiologie interventionnelle, radiothérapie...).

La chirurgie (lorsqu'elle est possible) associée à la chimiothérapie est proposée dans les CNE et les TNE G3.

INTRODUCTION

La différenciation et le grade des NEN pancréatiques sont donc des facteurs prédictifs pronostiques. La première détermination de ces facteurs se fait dans la majorité des cas sur du matériel micro-biopsique obtenu par écho-endoscopie.

La reproductibilité du grade obtenu sur micro-biopsie par rapport au grade retrouvé sur la pièce opératoire a déjà été étudiée par plusieurs équipes avec des résultats discordants.

La reproductibilité de cette évaluation sur micro-biopsie dépend aussi de la qualité du matériel qui est variable suivant la localisation tumorale parfois difficile d'accès, le caractère kystique (8) ou nécrotique de la tumeur.

Pour autant, c'est à partir de cette donnée que le clinicien va proposer différents schémas thérapeutiques (9). Par exemple, les TNE de grade 1, non fonctionnelles et de taille inférieure à 2 cm peuvent, dans certaines conditions, bénéficier d'une surveillance seule car elles sont assimilées à des incidentalomes. Au contraire les TNE de grade 1 ou 2, de taille supérieure à 2 cm, résécables, feront l'objet d'un traitement chirurgical.

Lorsque les patients sont opérés, une évaluation du grade et du Ki67 est réalisée sur pièce opératoire.

Les dernières recommandations (3,5) prônent un comptage manuel du Ki67 sur photo imprimée dans une zone de hotspot sur plus de 500 cellules tumorales. Ce comptage manuel, même s'il a l'avantage d'être plus reproductible et plus précis qu'un comptage directement au microscope (10) ou qu'une estimation globale, est cependant fastidieux et parfois subjectif.

Avec l'avènement de la pathologie numérique et de l'intelligence artificielle (IA), des systèmes de comptage automatisé sur images numériques sont apparus et peuvent être appliqués au Ki67. La pertinence de ce comptage automatisé a été évaluée par plusieurs équipes dans les NEN pancréatiques (11–16) mais également dans d'autres tumeurs ou organes comme le sein (17–19).

Même s'il n'est à ce jour pas réalisé en pratique courante, le comptage automatisé grâce à sa rapidité et sa reproductibilité pourrait avoir toute sa place dans la pathologie neuro-endocrine pancréatique.

L'objectif de ce travail était en premier lieu d'évaluer le taux de concordance du grade, basé sur le Ki67 obtenu sur la micro-biopsie pré-opératoire et sur la pièce opératoire chez des patients atteints de néoplasies neuro-endocrines pancréatiques.

L'objectif secondaire était d'évaluer le taux de concordance du grade entre la technique manuelle humaine et la technique automatisée, avant et après apprentissage (machine learning).

MATERIELS ET METHODES

1. Cohorte

Il s'agissait d'une étude rétrospective uni-centrique portant sur les néoplasies neuro-endocrines pancréatiques opérées à l'Institut Paoli-Calmettes (IPC) entre janvier 2008 et juin 2020.

La cohorte de patients a été constituée en croisant la base de données CHIRPAN et les résultats d'une recherche ciblée sur le logiciel Diamic (interface informatique du laboratoire de Biopathologie de l'IPC utilisée depuis 2012). La base de données CHIRPAN listait les 112 patients ayant bénéficié d'une duodéno-pancréatectomie à l'IPC entre 2002 et 2019. La requête sur le logiciel Diamic entre 2012 et 2020 en utilisant les critères tumeurs neuro-endocrines et chirurgie pancréatique rassemblait 54 patients.

a. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Etaient inclus :

- Les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pancréatique avec résection de néoplasie neuro-endocrine à l'IPC entre janvier 2008 et juin 2020.
- Les patients dont la lésion avait eu une évaluation du Ki67 préalable à la chirurgie sur du matériel micro-biopsique obtenu par écho-endoscopie.

Etaient exclus :

- Les patients présentant une extension pancréatique d'une tumeur neuro-endocrine primitive extra-pancréatique.
- Les patients présentant une tumeur non exclusivement neuro-endocrine du pancréas (présence d'un second contingent non neuro-endocrine).
- Les patients présentant des lésions pancréatiques multiples sans masse principale avec impossibilité de déterminer quel nodule a été biopsié lors de l'écho-endoscopie.
- Les patients dont la ponction sous écho-endoscopie n'était pas disponible ou non contributive : absence de ponction, matériel uniquement cytologique, ponction trop peu cellulaire, lames de Ki67 non conservées, lames externes à l'IPC.

b. Flow chart

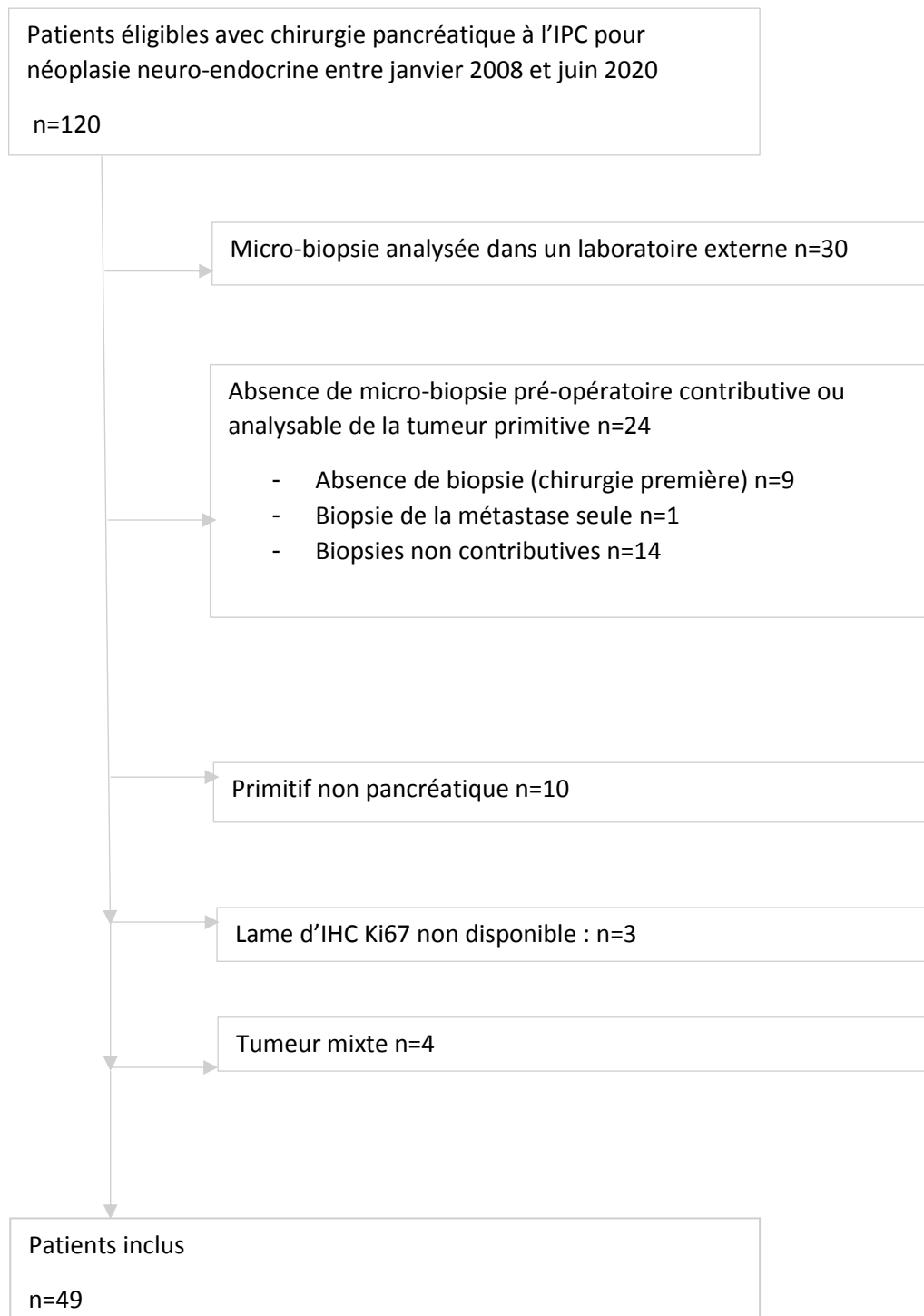


Figure 5: Flow chart

c. Caractéristiques cliniques et histologiques des patients

Les données cliniques incluant l'âge, le sexe, la localisation tumorale, le grade histologique initial, la TNM, la survenue de métastase, de rechute et la survie ont été extraites des dossiers patients informatisés (logiciel Hôpital Manager).

La classification TNM des NEN et le système de grading histologique ayant subi des modifications entre 2008 et 2020, nous avons appliqué les classifications actuelles (Classification OMS 2017 des tumeurs des organes endocrines, AJCC/UICC 2017) en nous basant sur les tailles tumorales, envahissement locaux-régionaux, compte mitotique et Ki67 obtenus au diagnostic par le pathologiste initial et reporté sur le compte rendu d'anatomie et cytologie pathologiques.

2. Ethique et autorisation institutionnelle

Cette étude rétrospective visant à évaluer des modalités d'exercices des professionnels de santé (Art R1121-1 II 2° du code de la santé publique) a été réalisée conformément à la méthodologie de référence MR004 de la CNIL. Les patients vivants et opérés il y a moins de 2 ans ont été informés par courrier de leur droit de s'opposer à l'utilisation de leurs données. Enfin cette étude a été validée par un comité de sélection interne à l'IPC sous le numéro TNE P Ki-IPC 2020-046 et publiée sur le site internet www.mesdonnees.unicancer.fr.

3. Immunohistochimie

L'immunohistochimie (IHC) Ki67 avait été réalisée, au diagnostic, sur des lames blanches de 3 µm d'épaisseur à partir de tissus préalablement fixés au formaldéhyde tamponné 4% et inclus en paraffine. L'anticorps monoclonal de souris (clone MIB-1 GA62661-2 Agilent) dirigé contre l'antigène Ki67 était visualisé grâce à une technique de marquage Envision (Flex) et réaction enzymatique HRP (Horse Raddish Peroxydase) avec restauration antigénique par la chaleur. L'automate utilisé était un DAKO OMNIS (Agilent).

Les lames de Ki67 des biopsies et pièces opératoires ont été scannées par l'équipe IPC/CRCM Experimental Pathology sur un scanner Nanozoomer (Hamamatsu) au grossissement x20.

4. Comptage manuel

Les lames de Ki67 scannées pour chaque biopsie et pièce opératoire (PO) étaient visualisées via le logiciel Qpath (voir ci-dessous).

Sur chaque lame, après analyse de la totalité de la surface tumorale, une zone de hotspot contenant plus de 500 cellules (lorsque cela était possible) a été sélectionnée par le pathologiste junior (MH) en accord avec le pathologiste sénior (FP). Les hotspots correspondent aux zones de tumeur concentrant le plus de noyaux marqués, à distance du stroma inflammatoire. Les zones sélectionnées ont été imprimées en double exemplaire sur feuille A4 en couleur sur la même imprimante.

Les 2 pathologistes ont réalisé un comptage indépendant, manuel, sur feuille imprimée. Pour chaque cas, chaque pathologiste a précisé le nombre de cellules tumorales positives, le nombre de cellules tumorales totales, le Ki67 ainsi obtenu et le grade qui en découle (Figure 6).

$$Ki67 = \frac{\text{nombre de cellules tumorales positives}}{\text{nombre total de cellules tumorales}} \times 100$$

Le temps nécessaire à l'intégralité du comptage (y compris pour calculer le Ki67) a été précisé pour chaque cas par chaque pathologiste.

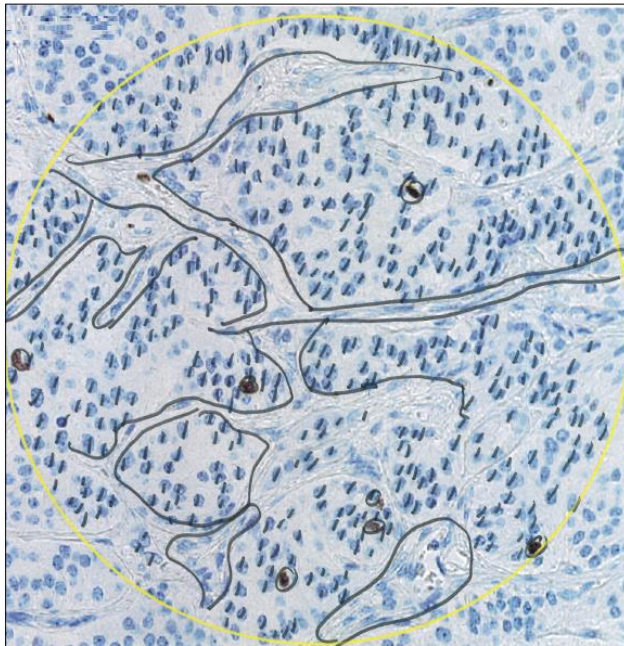


Figure 6 : Exemple de comptage manuel sur PO. Le hotspot sélectionné est cerclé en jaune. Les cellules tumorales négatives sont barrées, les cellules tumorales positives sont entourées et le stroma est délimité par les traits noirs.

5. Qpath

a. Définition

Le logiciel Qpath est un logiciel gratuit conçu pour l'analyse d'images bio-informatiques et permettant la visualisation de lames numérisées, leur annotation et la quantification de biomarqueurs nucléaires, cytoplasmiques ou membranaires sur lames d'immunohistochimie. Un algorithme de segmentation automatique est disponible dans le logiciel pour évaluer de manière automatisée le nombre de cellules présentant un marquage nucléaire en coloration DAB (chromogène utilisé lors de l'immunohistochimie) par rapport aux cellules non marquées dans une zone donnée. Les paramètres utilisés pour la détection des cellules sont basés notamment sur la taille des noyaux et des cellules, l'intensité de la contre-coloration (coloration bleue des cellules négatives sur lame d'IHC), l'intensité du marquage considéré comme positif. Les valeurs de ces paramètres proposées par Qpath ne sont pas spécifiques d'un anticorps ni d'une tumeur donnée.

b. Modification de l'algorithme de comptage automatisé

Après avoir analysé les résultats obtenus sur les 100 lames de notre cohorte, par comptage automatisé via le logiciel Qpath, en conservant les paramètres proposés, nous avons voulu adapter ces derniers. En modifiant de manière séquentielle les paramètres jugés les plus pertinents et en comparant les résultats obtenus sur 30 lames, nous avons modifié 3 paramètres afin d'adapter au mieux l'algorithme au comptage du Ki67 dans NEN pancréatiques. Il s'agissait de la taille minimale des noyaux, de l'indice de fragmentation des noyaux et de l'intensité de coloration minimale des noyaux (contre coloration).

Un comptage automatisé du Ki67 a donc été réalisé sur chaque lame d'IHC (biopsie et pièce opératoire) dans la zone de hotspot précédemment utilisée pour le comptage manuel, en chronométrant la manœuvre. Parmi les multiples données générées par le logiciel, le nombre de cellules positives, le nombre de cellules totales et le Ki67 ainsi obtenus ont été recueillis pour chaque lame (Figure 7).

$$Ki67_{Qpath} = \frac{\text{nombre total de cellules positives}}{\text{nombre total de cellules}} \times 100$$

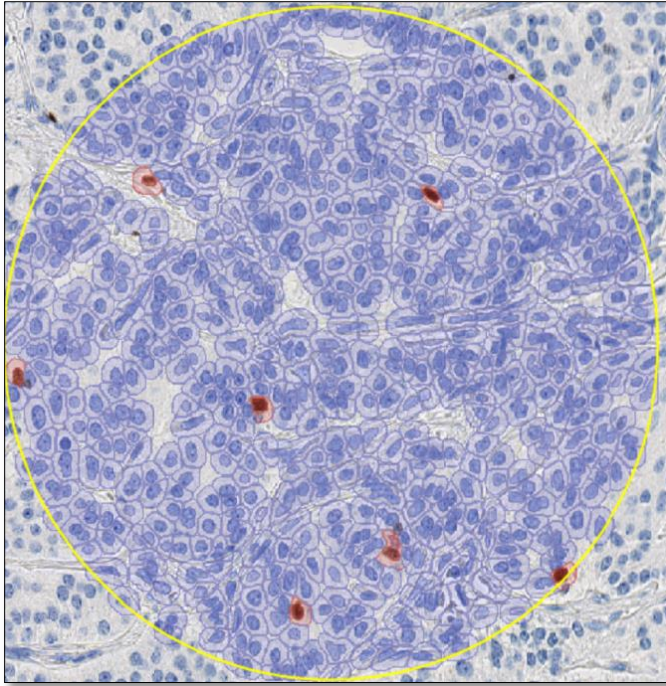


Figure 7 : Exemple d'une lame de PO comptée par Qpath. Les cellules bleues sont les cellules négatives et les rouges les cellules positives. Il s'agit du même hotspot que la figure 6.

c. Machine learning

Le logiciel peut également, par machine learning reconnaître les cellules tumorales dans une zone prédéfinie en excluant les cellules du stroma. En effet, lors du comptage automatisé sans cette étape d'intelligence artificielle (IA), le logiciel compte toutes les cellules présentes dans la zone sélectionnée sans différencier les cellules tumorales des autres cellules.

Nous avons « éduqué » le logiciel en annotant des zones tumorales et des zones non tumorales (cellules inflammatoires, stromales, endothéliales) sur 30 lames de PO aléatoirement sélectionnées dans notre cohorte par MH (Figure 8).

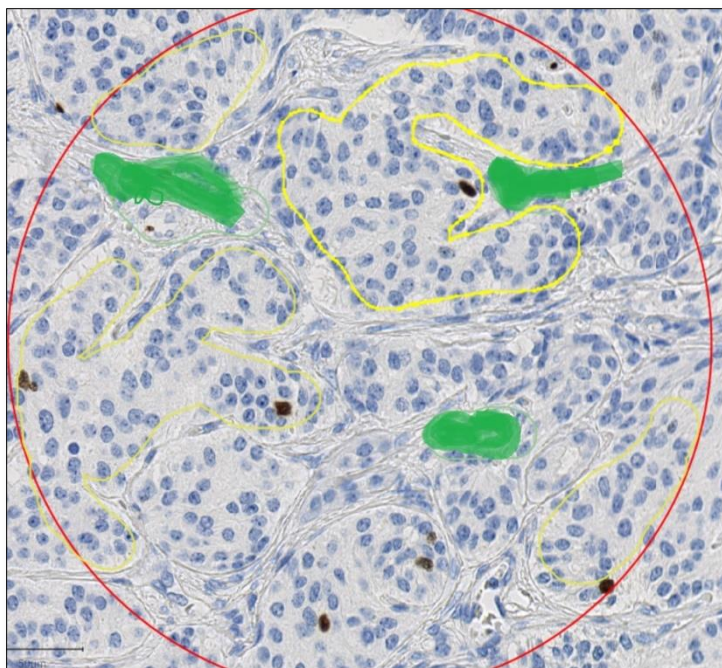


Figure 8 : Etape de machine-learning. Exemple d'une lame de PO. En rouge : le hotspot sélectionné. Les zones cerclées de jaune correspondent aux zones tumorales annotées par MH. Les zones coloriées en vert sont les zones de stroma annotées par MH. Il s'agit du même hotspot que les figures 6 et 7.

Après création d'un « classifieur » contenant toutes ces annotations, cet « apprentissage » a été appliqué aux zones de hotspot des 100 lames et le nombre de cellules tumorales positives, le nombre de cellules tumorales totales et le Ki67 ainsi obtenu ont été analysés (Figure 9). Nous avons nommé cet observateur Qpath IA.

$$Ki67_{Qpath\ IA} = \frac{\text{nombre de cellules tumorales positives}}{\text{nombre total de cellules tumorales}} \times 100$$

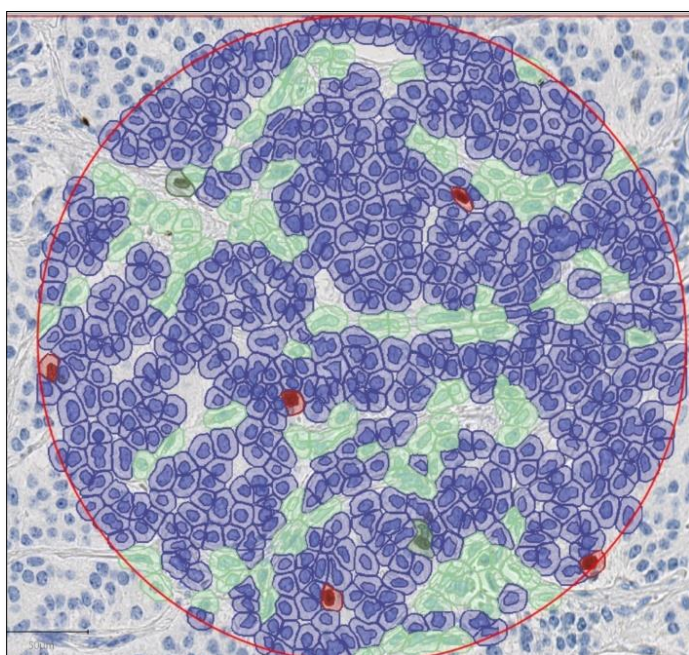


Figure 9 : Exemple de comptage de Qpath IA sur PO. Les cellules vertes sont les cellules stromales non comptabilisées. Les cellules bleues sont les cellules tumorales négatives et les rouges les cellules tumorales positives. Il s'agit du même cas que la Figure 7 mais après machine-learning.

6. Statistiques

Les analyses statistiques ont été menées au seuil de significativité $\alpha=0.05$ et à l'aide des logiciels SAS® 9.4 et R 3.6.3. Le grade était considéré comme une variable ordinale et le Ki67 comme une variable continue. Les données ont été décrites sous forme d'effectifs pour les variables catégorielles, et de médianes [min ; max] pour les variables continues.

a. Analyse du critère principal

Les taux de concordance des grades basés sur le Ki67, entre la micro-biopsie pré-opératoire et la PO correspondante, ont été estimés à l'aide de coefficients Kappa pondérés, accompagnés de leurs intervalles de confiance (IC) bilatéraux de niveau 95% pour chaque observateur.

Ces analyses ont également été menées dans les sous-groupes définis par la taille tumorale (<20 mm et ≥ 20 mm), la cellularité de la biopsie (<500 et ≥ 500 cellules) et la présence de micro-fragments sur la biopsie. Les coefficients Kappa pondérés de chaque sous-groupe ont été estimés, accompagnés de leur IC de niveau 95%. Leur égalité, évaluée par des tests de Fleiss-Levin-Paik, ainsi que les coefficients globaux stratifiés et leur intervalle de confiance bilatéral de niveau 95% ont été calculés. Les différences entre les mesures sur biopsies et PO pour FP ont été également représentées graphiquement à l'aide de la méthode de Bland-Altman.

b. Analyse des critères secondaires

Pour chaque type d'échantillon (biopsies et PO), les taux de concordance entre les grades mesurés par les quatre observateurs ont été estimés à l'aide d'indices de concordance de Kendall avec les intervalles de confiance bilatéraux à 95% associés. Tous les types de concordances et de discordances entre les quatre opérateurs ont été résumés à l'aide de diagrammes de Venn, à la fois sur les biopsies et les PO.

RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

Au total, 49 patients présentant une néoplasie neuro-endocrine pancréatique opérée à l'IPC ont été inclus dans l'étude. L'un d'eux présentait 2 localisations pancréatiques distinctes ayant été chacune biopsiée et retrouvée sur la PO. 50 lames de biopsies et 50 lames de PO correspondantes ont donc été analysées. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau ci-après.

<i>Caractéristiques</i>	<i>Classes</i>	<i>Statistiques</i>
<i>Age médian au diagnostic (années)</i> <i>[min ; max]</i>		62 [29 ; 84]
<i>Sexe</i>	Hommes	17
	Femmes	32
<i>Différenciation</i>	TNE	49
	CNE	1
<i>Grade</i>	Grade 1	12
	Grade 2	34
	Grade 3	4
<i>Stade</i>	Stade 1	10
	Stade 2	15
	Stade 3	13
	Stade 4	12
<i>T (au diagnostic)</i>	T1	11
	T2	17
	T3	19
	T4	3
<i>N (au diagnostic)</i>	N0	15
	N1	24
	Nx	11
<i>M (au diagnostic)</i>	M0	36
	M1	14

<i>Localisation tumorale</i>	Tête	11
	Isthme	4
	Corps	3
	Queue	24
	Crochet	2
	Jonction corps-queue	3
	Tête-isthme	3
<i>Caractère fonctionnel</i>	Oui	3
	Non	47
<i>Taille tumorale médiane (mm)</i> <i>[min ; max]</i>		31.5 [4 ; 120]
<i>Aspect macroscopique/ écho-endoscopique</i>	Pleine	37
	Kystique, hémorragique ou nécrotique	12
	NA	1
<i>Récidive (métastase ou récidive pancréatique)</i>	Oui	14
	Non	35
<i>Statut aux dernières nouvelles</i>	Vivant	43
	Décédé	6

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et histologiques des 49 patients.

Les grades inscrits dans ce tableau et ce paragraphe sont ceux figurant dans les comptes rendus histologiques des biopsies et PO au diagnostic (voir matériel et méthodes ci-dessus).

L'âge médian au diagnostic était de 62 ans. Les patients étaient pour les 2/3 d'entre eux des femmes (65%).

Les TNE représentaient la grande majorité des lésions analysées dans cette étude (98 %). Parmi celles-ci, 68% étaient des TNE de grade 2.

2. Ki67 et grades obtenus sur micro-biopsies et pièces opératoires pour les 4 observateurs

Le tableau 4 contient les valeurs de Ki67, grade, pour chaque biopsie et PO pour chacun des 4 observateurs (MH, FP, Qpath, Qpath IA). Le détail du nombre de cellules comptées pour chaque cas est disponible en annexe 2.

	Biopsies								Pièces opératoires							
	MH		FP		Qpath		Qpath IA		MH		FP		Qpath		Qpath IA	
PATIENT	Ki67	Grade	Ki67	Grade	Ki67	Grade	Ki67	Grade	Ki67	Grade	Ki67	Grade	Ki67	Grade	Ki67	Grade
1	0,2	1	0,0	1	0,2	1	0,2	1	1,6	1	1,5	1	1,8	1	1,8	1
2	0,0	1	0,0	1	0,6	1	0,8	1	3,5	2	3,8	2	5,2	2	4,9	2
3	0,2	1	0,2	1	0,3	1	0,4	1	0,0	1	0,3	1	0,3	1	0,4	1
4	0,0	1	0,0	1	0,4	1	0,4	1	2,5	1	1,9	1	3,4	2	3,3	2
5	0,0	1	0,0	1	0,0	1	0	1	1,1	1	0,9	1	0,5	1	0,5	1
6	2,6	1	2,6	1	1,9	1	1,8	1	2,7	1	2,7	1	2,1	1	2,3	1
7	0,0	1	0,0	1	0,2	1	0	1	13,3	2	12,0	2	9,5	2	9,8	2
8	0,0	1	0,0	1	1,5	1	0,7	1	5,4	2	6,2	2	6,1	2	6,3	2
9	0,0	1	0,0	1	0,0	1	0	1	3,3	2	3,2	2	2,2	1	2,2	1
10	0,3	1	0,9	1	0,3	1	0,3	1	3,0	2	3,4	2	1,3	1	1,3	1
11	0,0	1	0,0	1	0,0	1	0	1	19,6	2	20,6	3	22,8	3	23,5	3
12	0,0	1	0,0	1	0,0	1	0	1	1,6	1	1,6	1	1,3	1	1,3	1
13	0,0	1	0,0	1	0,0	1	0	1	2,5	1	2,6	1	2,7	1	2,8	1
14	0,0	1	0,0	1	0,0	1	0	1	1,8	1	1,2	1	2,1	1	2,6	1
15	2,7	1	2,7	1	2,0	1	2,8	1	8,9	2	8,5	2	8,9	2	9,8	2
16	1,6	1	0,9	1	1,3	1	2,5	1	15,6	2	18,5	2	12,5	2	14,5	2
17	0,2	1	0,3	1	0,2	1	0,2	1	1,1	1	1,1	1	1,7	1	1,7	1
18	5,2	2	4,8	2	8,3	2	8,3	2	8,6	2	9,7	2	9,6	2	10,6	2
19	0,2	1	0,1	1	0,2	1	0,2	1	2,2	1	2,1	1	2,2	1	1,9	1
20	0,6	1	0,4	1	0,6	1	0,6	1	1,3	1	1,4	1	1,1	1	1,1	1
21	10,1	2	7,3	2	9,8	2	10,7	2	19,0	2	17,0	2	14,3	2	14,4	2
22	1,7	1	1,8	1	1,3	1	1,5	1	7,6	2	7,3	2	6,2	2	6,4	2
23	1,1	1	0,9	1	2,1	1	2,3	1	1,2	1	1,0	1	27,2	3	27,2	3
24	5,6	2	4,8	2	7,0	2	8,1	2	26,9	3	30,8	3	30,0	3	30,1	3

25	0,6	1	0,6	1	2,0	1	2,7	1	6,0	2	4,5	2	8,9	2	9,1	2
26	19,7	2	16,5	2	15,6	3	35,8	3	13,9	2	14,0	2	30,1	3	33,2	3
27	1,2	1	1,2	1	1,8	1	2,8	1	3,9	2	3,2	2	3,7	2	4,2	2
28	0,4	1	0,2	1	0,4	1	0,4	1	2,8	1	2,7	1	3,5	2	2,8	1
29	1,6	1	1,3	1	1,7	1	2,1	1	7,8	2	7,7	2	7,0	2	7,1	2
30	88,2	3	100,0	3	89,0	3	92	3	99,1	3	100,0	3	97,8	3	97,8	3
31	0,9	1	0,8	1	0,8	1	0,7	1	1,9	1	0,7	1	2,2	1	2,2	1
32	6,3	2	5,6	2	7,6	2	18,1	2	2,2	1	2,0	1	1,5	1	1,5	1
33	2,7	1	2,5	1	2,8	1	2,95	1	8,5	2	7,9	2	8,2	2	7,8	2
34	2,4	1	2,1	1	2,8	1	3	2	10,9	2	12,8	2	13,0	2	13,3	2
35	4,1	2	3,7	2	6,6	2	10,7	2	12,2	2	14,3	2	14,6	2	15,6	2
36	7,8	2	7,0	2	10,0	2	11,9	2	25,2	3	31,2	3	29,3	3	32,2	3
37	5,4	2	4,2	2	5,5	2	6,3	2	15,6	2	16,2	2	14,7	2	15,8	2
38	3,5	2	3,2	2	2,8	1	3,1	2	11,1	2	10,1	2	11,6	2	12,0	2
39	4,0	2	3,6	2	3,9	2	3,9	2	11,1	2	10,9	2	10,7	2	10,8	2
40	0,2	1	0,1	1	0,4	1	0,4	1	1,2	1	0,8	1	1,2	1	1,2	1
41	0,0	1	0,0	1	0,0	1	0	1	5,6	2	5,2	2	4,7	2	4,5	2
42	29,0	3	21,0	3	24,5	3	25,7	3	80,6	3	85,0	3	80,9	3	82,2	3
43	0,2	1	0,0	1	0,5	1	0,4	1	2,2	1	1,5	1	2,1	1	2,2	1
44	4,5	2	5,4	2	4,3	2	4,9	2	14,8	2	15,8	2	15,6	2	16,8	2
45	0,8	1	0,7	1	0,9	1	0,9	1	2,7	1	2,7	1	2,9	1	2,8	1
46	4,6	2	4,8	2	5,2	2	5,9	2	8,7	2	8,9	2	9,1	2	10,0	2
47	10,2	2	9,1	2	10,9	2	10,9	2	51,4	3	48,0	3	53,7	3	55,5	3
48	0,0	1	0,0	1	1,9	1	2	1	4,9	2	4,3	2	4,2	2	4,3	2
49	3,7	2	3,1	2	3,4	2	3,4	2	9,4	2	9,2	2	9,9	2	10,1	2
50	7,3	2	8,7	2	9,2	2	10,2	2	12,9	2	15,3	2	12,9	2	14,1	2

Tableau 4 : Résumé des Ki67 et grades obtenus pour chaque observateur sur biopsies et pièces opératoires.

3. Evaluation du taux de concordance du grade entre micro-biopsie et pièce opératoire

Comme présenté sur les tableaux 5 et 6, pour chacun des 2 pathologistes le taux de concordance du grade entre micro-biopsie et PO correspondait à un accord modéré (selon Landis et Koch voir annexe 3) avec un coefficient Kappa pondéré, respectivement de 0.52 pour MH et 0.48 pour FP.

Parmi les 33 cas classés G1 sur la biopsie par les 2 pathologistes, seuls 17 cas étaient effectivement des G1 sur PO. Les 16 autres cas ont été reclassés en G2 sur PO par MH. Pour FP, 15 cas G1 sur biopsie ont été reclassés G2 sur PO et un cas a été reclassé G3.

Sur ce dernier cas (patient 11), les valeurs de Ki67 sur PO étaient très proches du seuil de 20% (explications détaillées dans la discussion p32).

Parmi les 15 cas classés G2 sur biopsie par les 2 observateurs, un cas a été reclassé G1 et 3 cas reclassés G3.

Les 2 cas classés G3 sur biopsie présentaient le même grade sur PO.

Grade biopsies MH	Grade PO MH			Kappa pondéré [IC 95%]
	1	2	3	
1	17	16		0.52 [0.33,0.71]
2	1	11	3	
3			2	

Tableau 5 : Concordance des grades entre biopsies et pièces opératoires pour MH.

Grade biopsies FP	Grade PO FP			Kappa pondéré [IC 95%]
	1	2	3	
1	17	15	1	0.48 [0.27,0.69]
2	1	11	3	
3			2	

Tableau 6 : Concordance des grades entre biopsies et pièces opératoires pour FP.

Afin d'essayer d'expliquer la discordance de grade entre biopsie et PO, nous nous sommes intéressés à la taille tumorale, à la cellularité de la micro-biopsie et aux valeurs absolues de Ki67.

a. Stratification selon la taille tumorale

Taille tumorale	Grade biopsies FP	Grade PO FP			Kappa pondéré [IC 95%]	Test de Fleiss-Levin-Paik d'égalité des coefficients Kappas
		1	2	3		
T≥20	1	8	13	1	0.41 [0.18,0.65]	0.96
	2	1	10	3		
	3			2		
T<20	1	9	2		0.43 [-0.16,1.00]	
	2		1			

Tableau 7 : Stratification selon la taille tumorale pour FP.

Les analyses stratifiées selon la taille tumorale montraient également un accord modéré pour chacun des pathologistes aussi bien pour les tumeurs dont la taille est <20 mm que celles ≥ 20 mm avec un kappa stratifié pondéré suivant la taille de 0.46 pour MH et 0.42 pour FP. Il n'existait pas de différence significative entre les sous-groupes (p= 0.90 pour MH et p=0.96 pour FP).

b. Stratification selon la cellularité

Cellularité sur biopsies	Grade biopsies FP	Grade PO FP			Kappa pondéré [IC 95%]	Test de Fleiss-Levin-Paik d'égalité des coefficients Kappas
		1	2	3		
<500	1	3	4		0.61 [0.30,0.91]	0.20
	2	1	4	1		
	3			2		
≥500	1	14	11	1	0.36 [0.14,0.58]	
	2		7	2		

Tableau 8 : Stratification selon la cellularité sur micro-biopsie pour FP.

Les analyses stratifiées selon la cellularité sur la biopsie (nombre de cellules comptées dans le hotspot) montraient un accord fort pour chacun des pathologistes pour les cas avec <500 cellules comptées avec un kappa pondéré de 0.61. Pour les tumeurs avec ≥500 cellules comptées, l'accord était modéré pour MH, faible pour FP avec des kappas pondérés respectivement de 0.42 et 0.36. Il n'existait cependant pas de différence significative entre les sous-groupes (p= 0.31 pour MH et p=0.20 pour FP).

c. Stratification selon la présence de micro-fragments

Micro-fragments sur biopsie	Grade biopsie FP	Grade PO FP			Kappa pondéré [IC 95%]	Test de Fleiss-Levin- Paik d'égalité des coefficients Kappas
		1	2	3		
Présence	1	11	11	1	0.62 [0.27,0.96]	0.36
	2	1	11	2		
	3			1		
Absence	1	6	4		0.41 [0.16,0.67]	
	2			1		
	3			1		

Tableau 9 : Stratification selon la présence de micro-fragments pour FP.

On observait un accord fort entre le grade de la micro-biopsie et de la PO correspondante pour chaque observateur pour les cas avec présence de micro-fragments tumoraux sur la biopsie (kappa pondéré = 0.62 pour MH et FP). Pour les tumeurs sans micro-fragments tumoraux, il s'agissait d'un accord modéré pour MH et FP avec des kappas pondérés respectivement de 0.48 et 0.41. Il n'existait cependant pas de différence significative entre les sous-groupes.

d. Analyse du taux de concordance du grade selon la valeur du Ki67

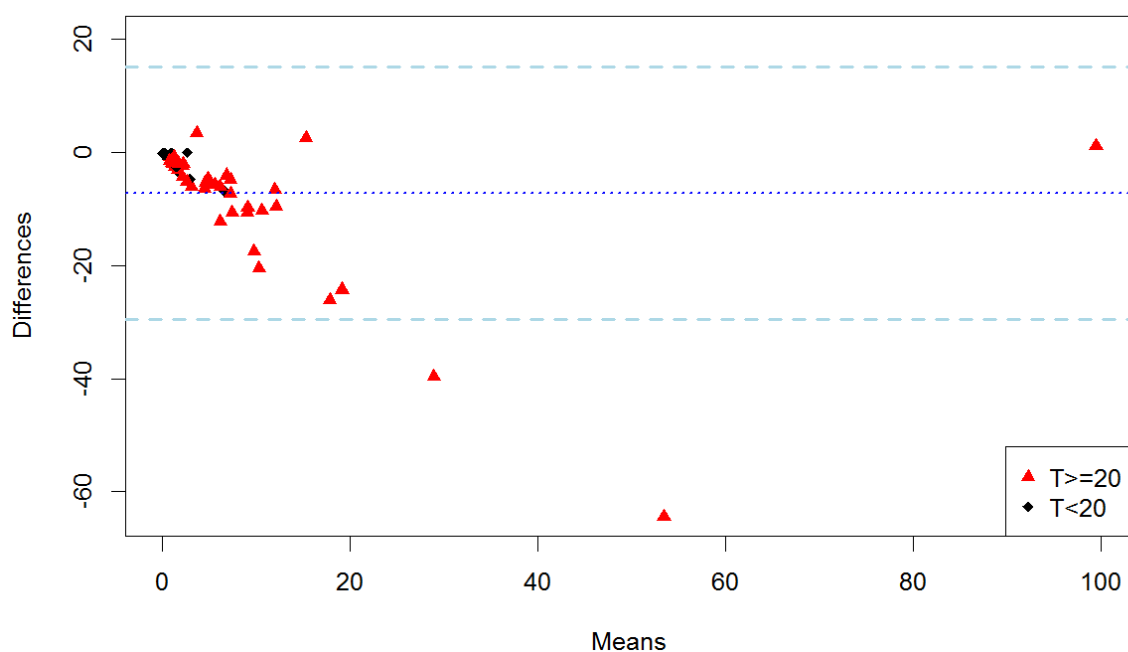


Figure 10 : Diagramme de Bland-Altman : différence de valeurs de Ki67 entre biopsie et pièce opératoire correspondante pour FP.

Le diagramme ci-dessus représente pour FP, pour chaque tumeur, l'écart entre la valeur de Ki67 obtenu sur micro-biopsie et sur la PO correspondante.

$$\text{Différence} = \text{Ki67 sur biopsie} - \text{Ki67 sur PO}$$

Pour les tumeurs de petite taille, il existait une différence de moins de 10%. Pour les tumeurs ≥ 20 mm cette différence pouvait atteindre plus de 50%. Les mêmes résultats ont été obtenus pour MH.

4. Evaluation du taux de concordance entre les pathologistes et le logiciel Qpath

Il existait une excellente concordance entre les 4 observateurs pour les grades sur micro-biopsies avec un coefficient de Kendall égal à 0.97 (IC 95%, [0.96,1]) correspondant à un accord presque parfait (Figure 11).

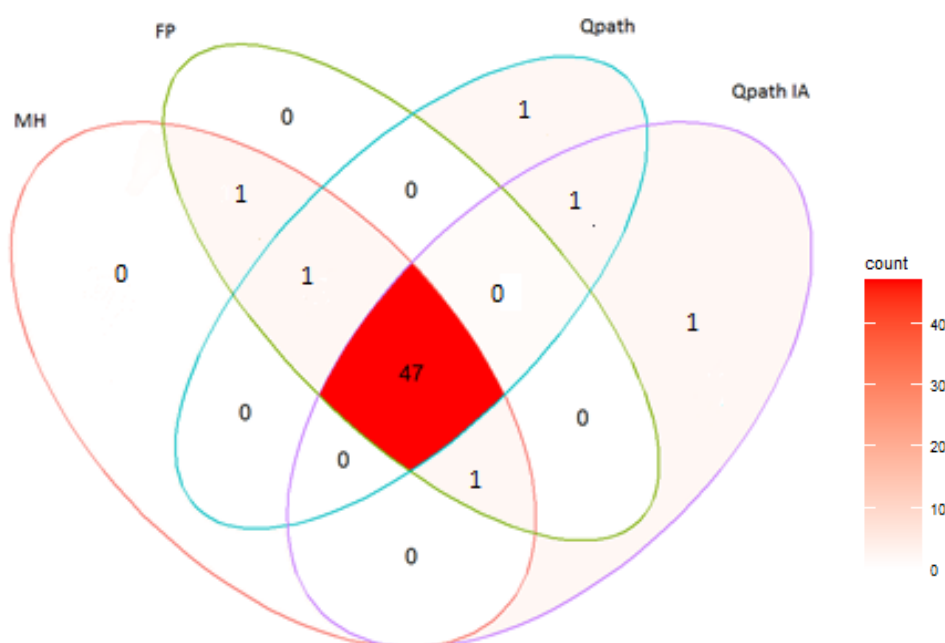


Figure 11 : Diagramme de Venn, concordance inter-observateur sur biopsies.

Sur PO, la concordance entre les 4 observateurs était également excellente avec un coefficient de Kendall égal à 0.89 [0.89 ,1] correspondant à un accord presque parfait (Figure 12).

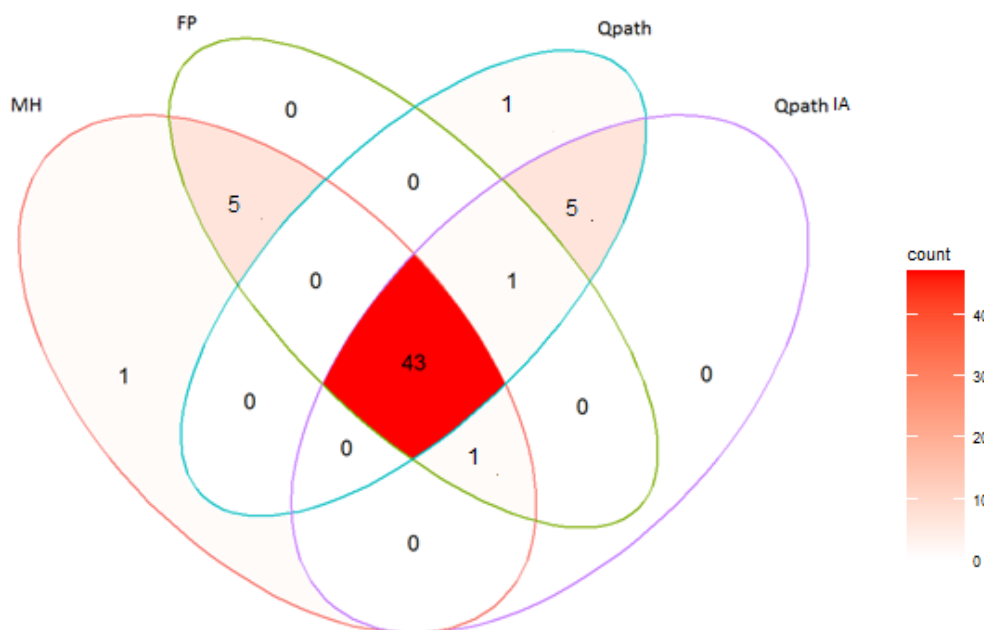


Figure 12 : Diagramme de Venn, concordance inter-observateur sur PO.

Le taux de concordance du grade pour Qpath entre micro-biopsies et PO était comparable à celui des pathologistes humains avec un accord modéré (coefficient Kappa pondéré 0.41). Les mêmes résultats ont été obtenus pour Qpath IA (coefficient Kappa pondéré 0.48).

5. Evaluation du temps de comptage pour chaque lame pour chaque observateur

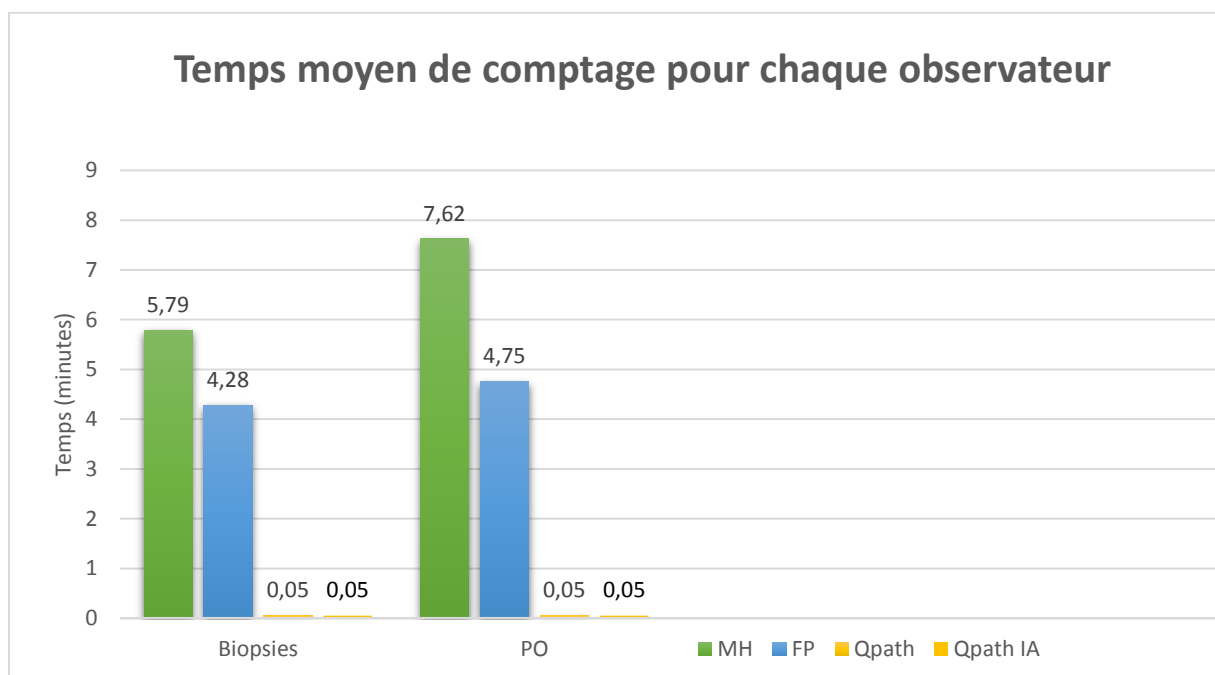


Figure 13 : Moyenne des temps de comptage pour chaque observateur.

Le temps de comptage pour MH et FP était nettement plus important sur PO que sur micro-biopsies. Le temps de comptage pour Qpath que ce soit sans ou avec machine learning était constant sur biopsies et PO.

Les temps de comptage pour chaque cas pour chaque pathologiste sont détaillés dans l'annexe 4.

DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le taux de concordance du grade et du Ki67 obtenu sur la micro-biopsie pré-opératoire et sur la PO correspondante chez des patients atteints de néoplasies neuro-endocrines pancréatiques opérés à l'IPC.

Nous allons en premier lieu aborder l'importance du Ki67 dans les NEN pancréatiques. Dans un second temps, nous nous intéresserons aux objectifs de cette étude en analysant le manque de concordance du grade entre biopsie et PO correspondante et en étudiant la reproductibilité entre comptage manuel et automatisé. Enfin nous traiterons des limites de notre étude.

1. Importance du Ki67

Les NEN pancréatiques sont un groupe de tumeurs très hétérogène, au pronostic variable. Parmi leurs facteurs pronostiques, on retrouve notamment la taille tumorale, l'invasion vasculaire ou extra-pancréatique, la nécrose, le stade TNM, le grade, l'index mitotique et le Ki67 (3). Le grade, la différenciation et le stade semblent être les facteurs les plus prédictifs (20,21), avec notamment le Ki67 qui a été décrit par l'OMS, le collège des pathologistes américains et l'ENETS comme un facteur pronostique indépendant et un déterminant majeur du grade tumoral (4,5,22,23).

Nous avons choisi de nous intéresser au Ki67 et non au compte mitotique, pourtant ces deux paramètres permettent d'établir le grade histologique.

En cas de discordance de grade entre l'index mitotique et le Ki67, le grade final est celui correspondant à l'index le plus élevé. Le Ki67 marque toutes les cellules en cycle (de la phase G1 à la phase M). Il est généralement plus élevé que le compte mitotique, et moins difficile à évaluer (24). En effet dans les échantillons de petite taille (micro-biopsies), la surface de matériel tumoral est souvent insuffisante pour une évaluation selon les recommandations actuelles. La taille des cellules tumorales et l'abondance du stroma ont un impact sur l'index mitotique à la différence du Ki67. Celui-ci permet également une meilleure visualisation de l'hétérogénéité tumorale et des zones de hotspot. L'utilisation de marqueurs immunohisto-chimiques pour faciliter le repérage des mitoses, comme la phosphohistone H3, n'est pas

recommandée par la classification OMS, malgré un certain nombre de travaux récents (25–27).

De plus selon McCall (28), lorsqu'ils sont discordants, le grade obtenu par le Ki67 serait plus pertinent que le compte mitotique.

2. Concordance du grade entre biopsie et pièce opératoire

Dans notre étude, la concordance du grade obtenu entre micro-biopsie et PO pour chaque tumeur n'était que modérée. Ceci se retrouve dans la littérature avec notamment plusieurs études (29–32), mettant en évidence une sous-estimation fréquente du grade sur micro-biopsie. D'autres études montrent cependant une excellente concordance (33–36) et une corrélation à la survie (37).

Concernant les 50 néoplasies, pour les cas discordants, on observait en effet une sous-estimation du grade sur toutes les biopsies hormis pour un cas classé G2 sur la biopsie et reclassé G1 sur la PO par les 2 pathologistes. Cette surestimation (patient 32) pouvait s'expliquer par une technique non optimale sur la biopsie. En effet les cellules étaient artéfactées, écrasées, les limites nucléaires étaient peu visibles et l'individualisation des cellules tumorales était difficile (Figure 14).

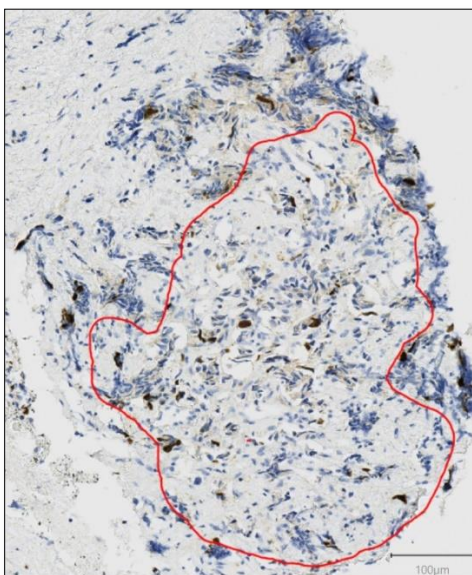


Figure 14 : Exemple de biopsie avec artéfacts d'écrasement. En rouge : le hotspot sélectionné.

Un seul cas (patient 11) présentait une importante discordance de grade entre biopsie et PO. Il a été classé G1 sur biopsie par MH et FP. Sur PO il a été gradé G2 par MH et G3 par FP. Le grade sur PO était donc discordant entre MH et FP avec des valeurs de Ki67 très proches du seuil de 20% (19.6% pour MH et 20.6% pour FP). L'importante hétérogénéité du Ki67 sur la PO et la présence d'artéfacts techniques (coupe épaisse et intensité de coloration du Ki67 difficile à interpréter) peuvent expliquer cette discordance (Figure 15).

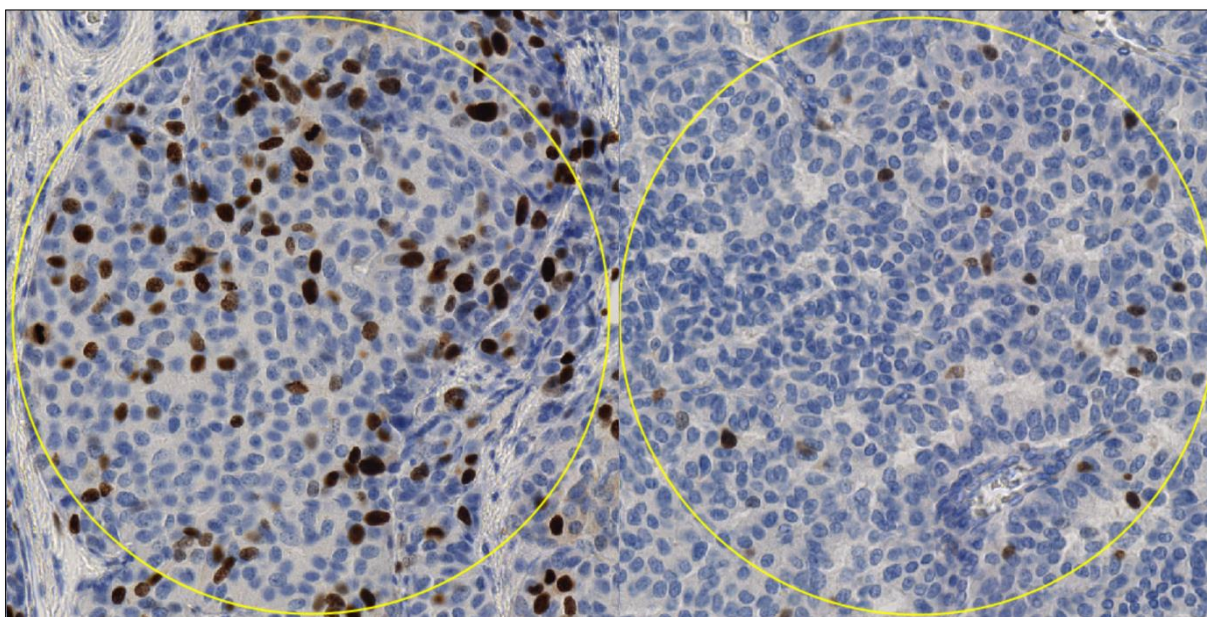


Figure 15 : Hétérogénéité du Ki67 sur PO, exemple du patient 11. A gauche : hotspot sélectionné pour cette lame de PO avec un Ki67 estimé à 20.6% par FP et 19.6% par MH. A droite : une autre zone de la PO (non sélectionnée comme hotspot) où le Ki67 était <3%.

Afin d'explorer les discordances retrouvées, nous nous sommes intéressés à certains facteurs explicatifs que sont la taille tumorale, la cellularité sur la micro-biopsie et la présence de micro-fragments biopsiques.

a. Impact de la taille tumorale

Selon Unno (38), le grading obtenu sur micro-biopsie est représentatif de la PO lorsque la tumeur est de petite taille (<20 mm). En effet plus la tumeur est grande, plus le risque d'hétérogénéité tumorale du Ki67 est important. La probabilité qu'il existe une zone de hotspot avec un index de prolifération plus élevé dans une zone non échantillonnée malgré le « fanning » lors de l'écho-endoscopie est alors augmentée.

Dans notre étude, les données n'ont pas permis de mettre en évidence un impact significatif de la taille tumorale sur la reproductibilité du grade pour chacun des 2 pathologistes ($p=0.90$ pour MH et $p=0.96$ pour FP). Cependant, lorsque l'on s'intéressait à la valeur absolue du Ki67 pour chacun des pathologistes, on remarquait que la différence de Ki67 entre biopsie et PO était beaucoup moins importante pour les tumeurs de petite taille, avec une différence ne dépassant pas 10%. En effet ces petites tumeurs étaient majoritairement des tumeurs G1 (9 G1 et 3 G2 sur PO) avec des Ki67 peu élevés. La moyenne du Ki67 était de 0.8% sur biopsie et 2.8% sur PO pour MH. Elle était égale à 0.7% sur biopsie et 2.6% sur PO pour FP. Ainsi, même si la différence de valeur du Ki67 était faible, les valeurs étant proches du seuil de 3%, une petite différence pouvait avoir un impact sur le grade.

Pour les tumeurs de taille ≥ 20 mm, la différence de valeur de Ki67 entre B et PO était plus importante avec notamment 2 cas où cette différence atteignait plus de 40%.

- L'un des cas discordant (patient 47) s'expliquait par une importante hétérogénéité intra-tumorale sur PO avec des zones où le Ki67 s'élevait à plus de 50% et des zones où il ne dépassait pas 10 % (Figure 16). La lésion avait été classée G2 sur biopsie puis G3 sur PO. L'hétérogénéité tumorale notamment dans les tumeurs G2 est un facteur explicatif important de la discordance de grade entre biopsie et PO (39–41).

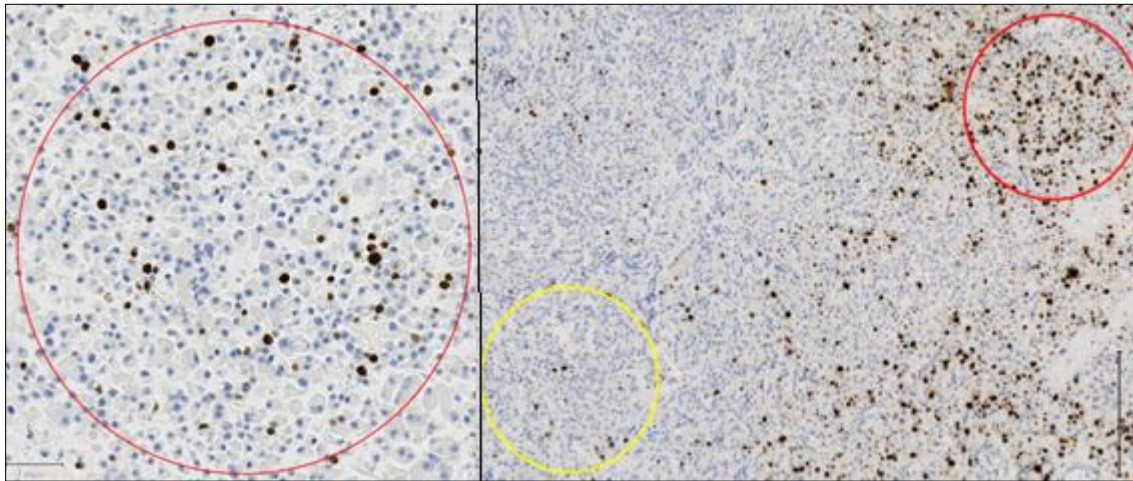


Figure 16 : A gauche : biopsie du patient 47 avec un Ki67 estimé à 9.1% (FP). A droite : PO du patient 47. Le cercle rouge correspond au hotspot sélectionné avec un Ki67= 48% (FP). Le cercle jaune correspond à une zone non sélectionnée comme hotspot dont le Ki67 était égal à 4,2% (Qpath) ce qui souligne l'importante hétérogénéité du Ki67 sur cette tumeur.

- Pour le second cas discordant, (patient 42) les valeurs de Ki67 étaient éloignées des valeurs seuils de 3 et 20% et n'influençaient donc pas le grade. Il s'agissait d'une tumeur G3 sur biopsie et PO avec cependant une sous-estimation du Ki67 sur biopsie liée à une faible cellularité (<300 cellules comptées).

b. Impact de la cellularité tumorale

D'après Hasewaga (42), 2000 cellules sont nécessaires sur micro-biopsie pour une bonne estimation du grade. Les anciennes recommandations (4) prônaient en effet un comptage sur 500 à 2000 cellules mais celui-ci a été modifié à plus de 500 cellules dans les dernières recommandations.

Dans notre étude, la stratification sur le nombre de cellules (<500 et ≥500) ne permettait pas d'expliquer la discordance retrouvée (absence de différence significative).

On retrouvait même un coefficient de kappa pondéré supérieur dans le sous-groupe <500 cellules par rapport à celui du sous-groupe ≥500 cellules pour les 2 pathologistes. On peut penser que ces analyses en sous-groupes étaient peu informatives compte tenu du faible effectif de notre cohorte.

c. Impact de la présence de fragments tumoraux sur la biopsie

Lorsque la micro-biopsie ne contient que des plages de cellules discohésvs et dispersées au sein de suffusions hémorragiques, il est plus compliqué de discerner les cellules tumorales parmi les lymphocytes et cellules stromales.

Dans notre étude, la présence de micro-fragments tumoraux sur la micro-biopsie n'influençait pas la reproductibilité du grade pour chacun des 2 pathologistes ($p= 0.50$ pour MH et $p=0.36$ pour FP).

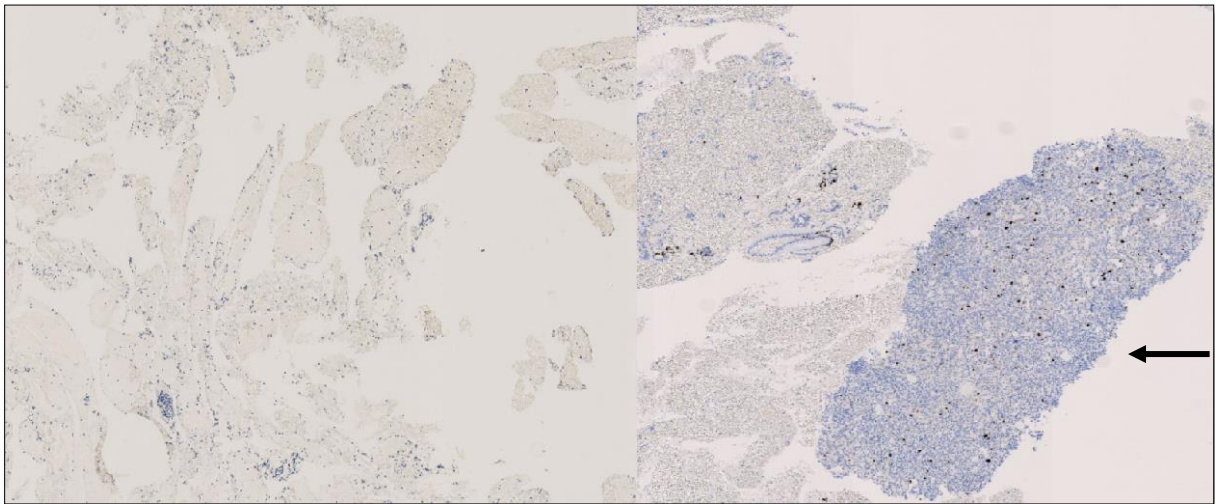


Figure 17 : A gauche : exemple de micro-biopsie sans micro-fragment. A droite : exemple de micro-biopsie avec micro-fragment tumoral (flèche). Les 2 images ont été prises au même grossissement.

Finalement, pour essayer de comprendre à quoi était due la discordance, nous avons réanalysé toutes les lames des cas discordants, ce qui a permis d'explorer d'autres facteurs potentiels.

d. Autres facteurs explicatifs potentiels

○ Localisation tumorale

Pour les cas discordants, nous avons regardé si la tumeur était située dans une zone moins facile d'accès pour l'écho-endoscopiste. La majorité des tumeurs avec une discordance de grade étaient situées dans le corps ou la queue du pancréas (17 tumeurs sur 20). Les 3 autres tumeurs étaient localisées dans la tête du pancréas. Les tumeurs caudales ou du corps du pancréas étant plus facilement biopsiables lors de l'écho-endoscopie que les

tumeurs céphaliques, la localisation tumorale ne semblait pas expliquer la discordance de grade dans notre cohorte.

- **Artéfacts techniques et valeurs seuils**

Pour de nombreux cas, des artéfacts techniques sur la biopsie ou la PO rendaient difficile l'analyse des cellules tumorales. Dans certains cas, la coupe était trop épaisse avec des noyaux difficilement individualisables (Figure 18), dans d'autres les noyaux étaient écrasés notamment sur biopsie.

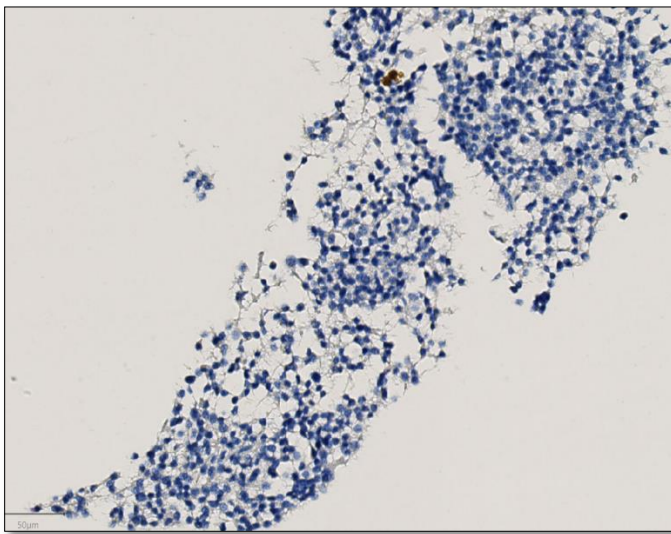


Figure 18 : Exemple de coupe épaisse sur micro-biopsie.

Pour 5 cas, la seule explication que nous avons retrouvée était des valeurs de Ki67 proches des seuils de 3 et 20 %. Même si les variations de valeur absolue du Ki67 étaient faibles, elles impliquaient un changement de grade.

D'après nos résultats, les analyses stratifiées n'étaient pas statistiquement significatives probablement compte tenue d'une série de taille limitée et donc d'un manque de puissance. Cependant il semble probable qu'une faible cellularité sur biopsie, l'absence de micro-fragments densément cellulaire ou la taille tumorale favorisent la non-reproductibilité du grade entre biopsie et PO.

3. Reproductibilité comptage manuel et automatisé

a. Reproductibilité inter-pathologiste

Concernant les objectifs secondaires, l'un des points forts de notre étude était la reproductibilité presque parfaite entre les pathologistes à la fois sur biopsie et sur PO en appliquant les recommandations de comptage décrites dans l'OMS (3).

Tous les grades étaient concordants entre FP et MH sur micro-biopsie.

Sur PO un cas était discordant entre MH et FP (patient 11) mais les valeurs de Ki67 étaient très proches (19.6 pour MH et 20.6 pour FP) et encadraient le seuil de 20% (explications p32).

○ **Interprétation de l'IHC Ki67**

Qu'il s'agisse des anciennes ou des nouvelles recommandations l'intensité de marquage de l'anticorps Ki67 à considérer comme positif n'a jamais été précisée. Durant le cycle cellulaire, l'antigène Ki67 est exprimé dans le nucléole puis redistribué aux zones d'hétérochromatine nucléaire (28).

Dans certaines tumeurs, le marquage ainsi observé est très hétérogène, avec des noyaux fortement marqués dont la signification du marquage ne fait aucun doute. Dans d'autres tumeurs, lorsque l'intensité est beaucoup plus faible sur certains noyaux, la signification de ce marquage n'est pas intuitif (Figure 19). Le comptage devient alors assez subjectif. Mais lorsque celui-ci fait basculer le grade d'une catégorie à l'autre comment trancher ? Pour certaines équipes (43,44) tout marquage nucléaire, hétérogène ou diffus quelle que soit son intensité doit être pris en compte. A contrario, selon Reid (45), le faible marquage brun nucléaire doit généralement être ignoré. Il faudrait comparer ce marquage avec celui des cellules stromales qui doivent être négatives si la technique a été réalisée dans de bonnes conditions. Dans les cas proches des seuils, il recommande de compter plusieurs hotspots et d'en faire la moyenne. En routine on réalise une nouvelle immunohistochimie Ki67 sur coupe fine pour éliminer un problème technique. Dans notre étude, lors du comptage manuel, les marquages nucléolaires seuls n'ont pas été pris en compte. Nous avons compté tous les noyaux avec un marquage nucléaire quelle que soit leur intensité. Lorsque les valeurs de Ki67 étaient proches des seuils, nous avons réalisé un nouveau comptage sur un autre hotspot.

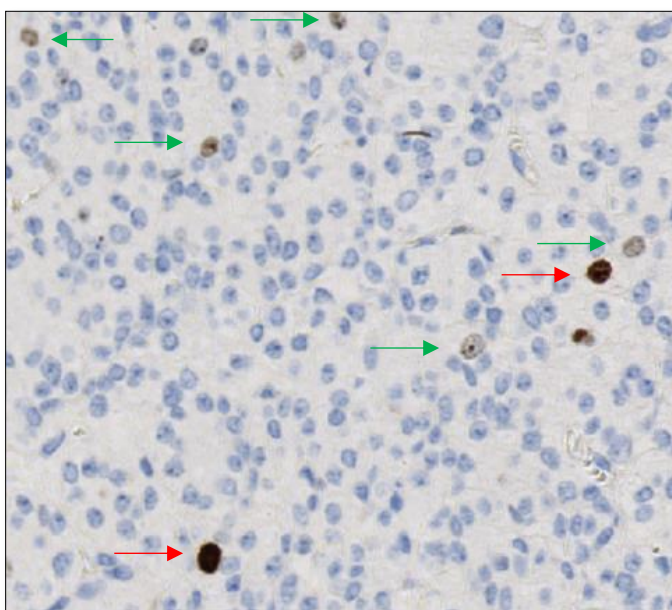


Figure 19 : Exemple de PO avec marquage de Ki67 d'intensité variable. Les noyaux avec un marquage intense sont fléchés en rouge, ceux avec un marquage plus faible ou nucléolaire sont fléchés en vert.

○ **Limites de la technique de comptage manuel**

Nous avons ainsi montré que le comptage manuel sur image imprimée permettait sur biopsie comme sur PO une reproductibilité inter-observateur presque parfaite.

Bien que recommandée, cette méthode n'est pas couramment pratiquée dans la plupart des laboratoires (10). Selon plusieurs études (45,46), elle est plus précise qu'un comptage direct au microscope et assure une excellente traçabilité des zones analysées.

Ce sont principalement des contraintes techniques qui limitent son utilisation. En effet, de nombreuses équipes ne possèdent pas de caméra intégrée à leur microscope et la photo du hotspot est prise de manière « artisanale » en plaçant un objectif d'appareil photo sur l'oculaire du microscope. Sa qualité est donc assez variable. Ainsi de nombreux pathologistes continuent de compter le Ki67 sur un hotspot sans imprimer de photo. Mais lorsque la densité cellulaire est élevée, il est souvent difficile de savoir quel noyau a déjà été compté (45). Pour améliorer la qualité des photos imprimées et pouvoir sélectionner des zones de hotspot utilisables pour le comptage, nous avons donc numérisé toutes les lames de Ki67.

Malgré une qualité la plupart du temps très satisfaisante, nous avons constaté que le bruit de fond (coloration parasite suite à la technique IHC) était plus prononcé et handicapant sur papier imprimé que sur la lame. De même, la pixélisation due à un zoom trop important lors de la capture d'écran rendait plus difficile l'identification des limites nucléaires, notamment sur biopsies. Malgré une bonne qualité des photos imprimées, les limites cytoplasmiques

apparaissaient souvent floues. La différence entre certaines cellules tumorales ou stromales pouvait être plus difficile que sur la lame numérisée ou que sur microscope optique (Figure 20). Pour que le comptage soit optimal sur photo imprimée, la qualité de la technique IHC doit être irréprochable. Ceci s'applique au marquage nucléaire en lui-même mais également à l'épaisseur de la coupe. Lorsque celle-ci est trop épaisse, les noyaux se chevauchent et leur individualisation est d'autant plus compliquée sur photo (45).

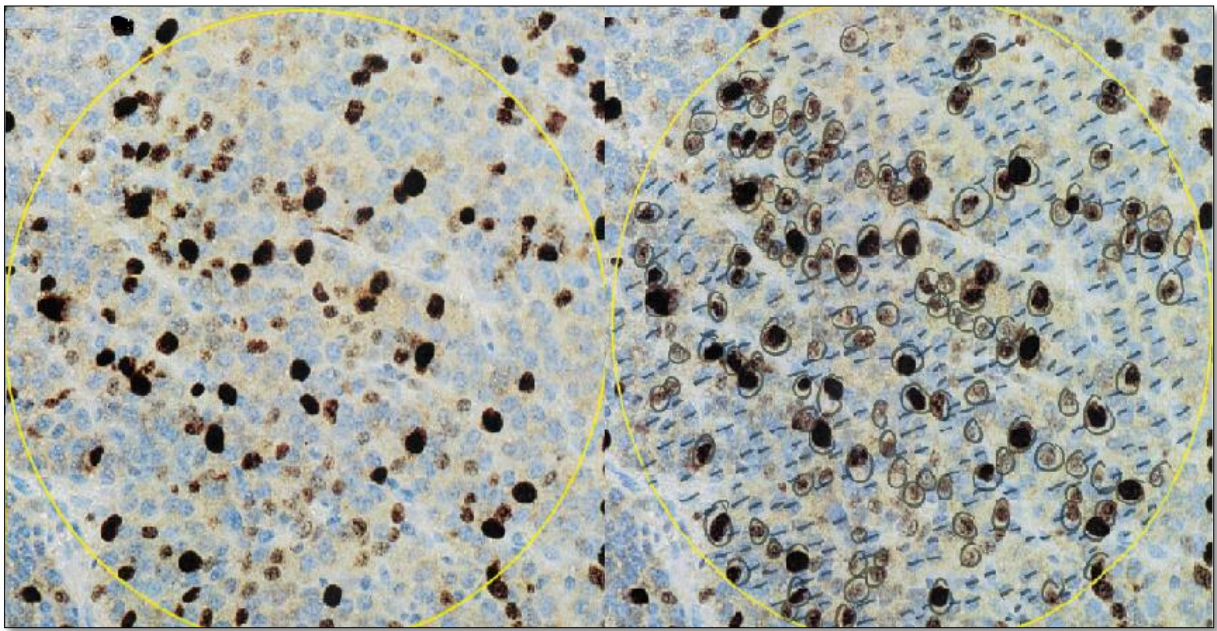


Figure 20 : Exemple de comptage manuel sur PO avec bruit de fond et limites cellulaires difficilement individualisables. A gauche : le hotspot sélectionné en jaune. A droite : la photo imprimée et comptée manuellement.

Dans les NEN pancréatiques de haut grade lorsque le pourcentage de noyau marqué dépasse les 80%, l'individualisation des noyaux marqués est impossible (Figure 21).

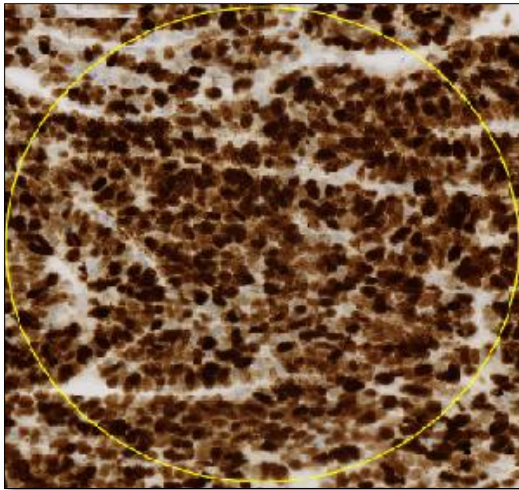


Figure 21 : Exemple de PO avec Ki67 > 80% et individualisation des noyaux impossible.

Cependant la détermination exacte du pourcentage a peu d'intérêt dans ces lésions, le caractère hautement prolifératif de la lésion étant déterminé dès le faible grossissement.

b. Reproductibilité entre les pathologistes et logiciel Qpath

Il existait un accord presque parfait entre Qpath avant, après machine learning et les 2 pathologistes humains concernant les grades sur biopsies. Cette même concordance a été retrouvée entre les 4 observateurs sur les PO.

Les discordances de grade retrouvées entre les pathologistes et Qpath concernaient 3 biopsies et 7 PO. Les discordances étaient liées à des artéfacts techniques (image pixélisée, limites nucléaires peu visibles, marquage membranaire aberrant du Ki67, coupe épaisse) (Figure 22-23) ou à des valeurs de Ki67 très proches des seuils.

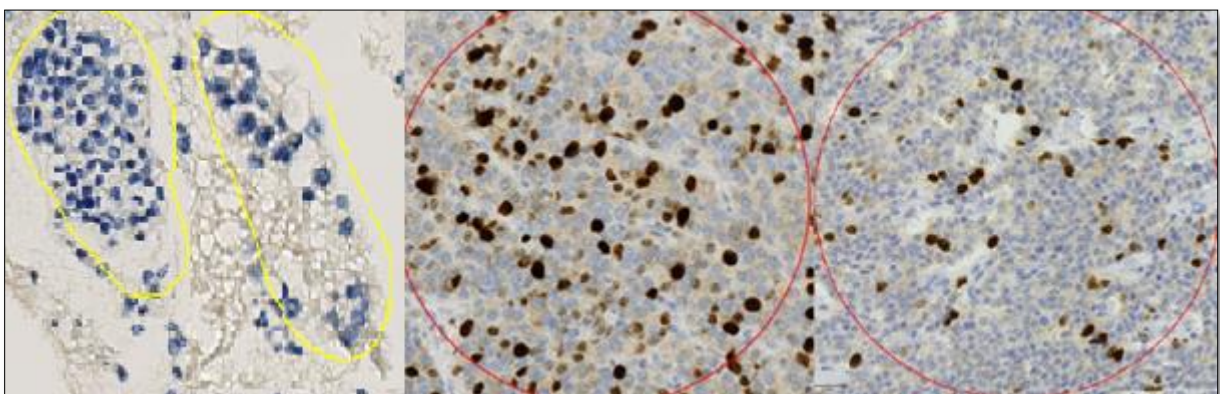
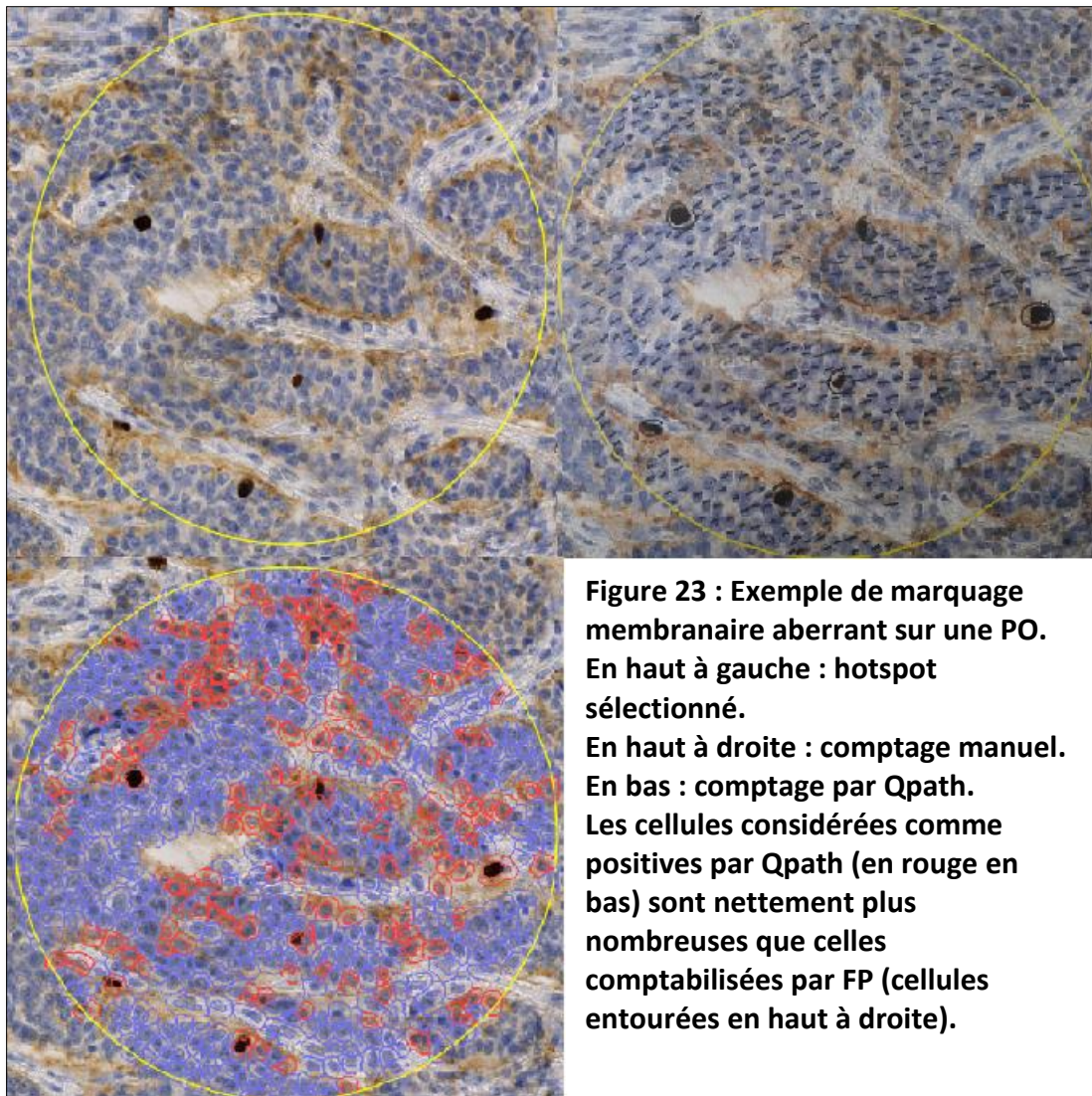


Figure 22 : Artéfacts techniques : image pixélisée à gauche, bruit de fond au centre et coupe épaisse à droite.

Lors d'artéfacts techniques, l'œil humain est donc nécessaire pour valider le travail du logiciel.



L'étape de machine learning de Qpath n'a pas amélioré la concordance des grades entre biopsies et PO (kappa pondéré égal à 0.41 pour Qpath et 0.48 pour Qpath après machine learning).

Même si les NENP sont des tumeurs présentant pour la plupart peu de stroma, des cellules inflammatoires, stromales ou endothéliales étaient souvent présentes dans les hotspots que nous avons sélectionnés. Le comptage automatique prenait en compte toutes les cellules présentes à l'intérieur de la zone sélectionnée qui répondaient aux critères de l'algorithme. Ainsi des cellules non néoplasiques, bien que peu nombreuses, ont souvent été comptabilisées par l'algorithme. Il s'agit d'un des biais du comptage automatisé (45,47).

En éduquant Qpath, seules les cellules tumorales étaient comptabilisées et ceci a permis de modifier le grade de 3 cas (Figure 24). 2 des grades ainsi obtenus sont devenus concordants avec ceux donnés par les pathologistes.

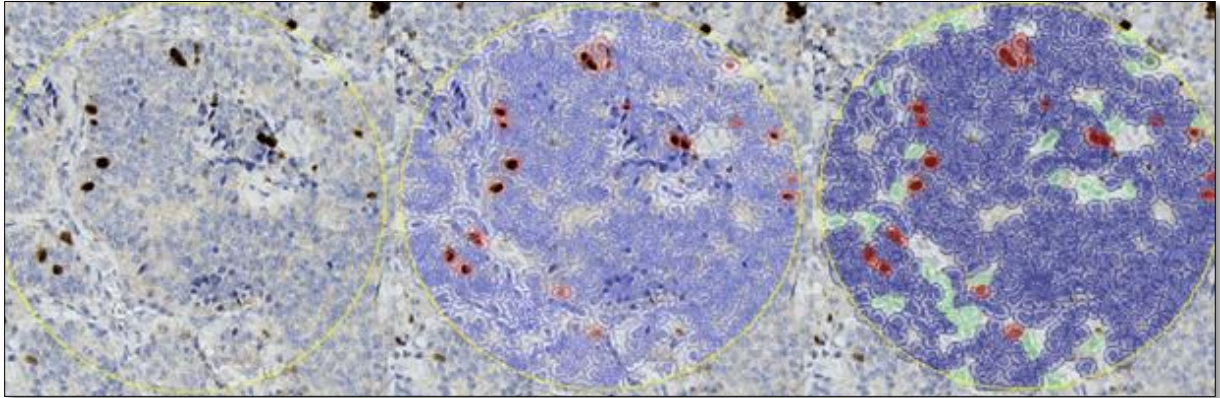


Figure 24 : A gauche : zone de hotspot sur PO. Au centre : comptage par Qpath (en rouge les cellules positives, en bleu les négatives). A droite : comptage par Qpath IA (en vert les cellules stromales non comptabilisées). Sur ce cas où le Ki67 était proche de la valeur de 3%, le grade obtenu par Qpath IA était concordant avec celui des pathologistes alors que celui de Qpath ne l'était pas. En effet, Qpath sans IA comptait toutes les cellules présentes dans le hotspot même les cellules non tumorales.

Ainsi à l'échelle individuelle, l'éducation de Qpath peut apporter un intérêt. Mais, les NEN pancréatiques comportant pour la plupart des cas peu de stroma, le bénéfice obtenu en « éduquant » Qpath était faible. Dans d'autres tumeurs comme les tumeurs mammaires par exemple où le Ki67 est calculé sur l'intégralité de la lame tumorale et non pas une zone de hotspot, beaucoup de cellules stromales peuvent être présentes. L'étape de machine learning de Qpath pourrait avoir un intérêt dans ces tumeurs-là.

○ **Avantages du comptage automatisé**

Pour les autres cas discordants entre les 4 observateurs, avec des Ki67 proche des seuils, il pourrait être intéressant d'élargir les hotspots et de se rapprocher des anciennes recommandations de l'OMS des tumeurs digestives de 2010 où un comptage de 500 à 2000 cellules était recommandé.

Nous avons ainsi recalculé le Ki67 de 2 PO en comptant plus de 1000 cellules et les grades obtenus étaient devenus concordants entre les 4 observateurs. Ces analyses n'ayant été réalisées que sur 2 cas n'apparaissent pas dans les résultats et n'ont pas fait l'objet d'analyses statistiques mais constituent des pistes intéressantes.

- **Temps de comptage**

Dans notre étude, les temps de comptage manuel allaient de 2.25 min (sur biopsie pour MH) à 16.62 min (PO MH) avec un temps moyen variant de 4.28 min à 7.62 min selon l'opérateur et la lame analysée (biopsie ou PO). Selon Adsay (24), le temps de comptage manuel sur photo imprimée est de 6 min en moyenne. Il est de 10 à 15 minutes dans une autre étude (44). Cette technique est donc nettement plus chronophage que le comptage automatisé (43,48) qui ne durait que 3 secondes dans notre étude. Cette rapidité permet au pathologiste en cas de doute, ou de valeur proche des seuils de réaliser rapidement un nouveau compte dans un autre hotspot. De plus, le temps nécessaire à l'impression de la photo du hotspot en couleur n'a pas été comptabilisé mais rallonge le temps effectif de la méthode manuelle.

4. Limites de notre étude

Dans la littérature, les équipes ayant comparé le Ki67 sur biopsie et PO ont travaillé sur des cohortes allant de 12 patients (35) à 53 (49) comme représenté dans le tableau 10.

Auteur/ année	Taille de la cohorte	Auteur/ année	Taille de la cohorte
Piani 2008	18	Farrell 2014	22
Figueiredo 2009	30	Unno 2014	19
Larghi 2012	12	Grosse 2018	15
Hasegawa 2013	27	Laskiewick 2018	22
Weynard 2013	33	Weiss 2018	49
Carlinfante 2014	53	Cui 2019	37

Tableau 10 : Revue de la littérature

Ainsi, notre cohorte de 50 lésions semblait assez importante mais n'a tout de même pas permis de mettre en évidence de différence significative dans les analyses en sous-groupes.

Sur les 120 patients opérés à l'IPC pour une néoplasie neuro-endocrine pancréatique, seuls 49 patients ont pu être inclus dans notre cohorte.

De plus, nous ne nous sommes intéressés qu'aux tumeurs opérées et donc certainement plus agressives. Les tumeurs G1 de petite taille, non symptomatiques ne sont pas forcément opérées. Mais il est possible que leur grade « réel » (non évalué en pratique car non opéré) soit concordant avec celui de la micro-biopsie étant donné qu'il s'agit de tumeurs peu agressives, de petite taille.

Notre série limitée à 50 tumeurs n'a pas permis d'analyser l'impact du type d'aiguille utilisée lors de la micro-biopsie sur la concordance du grade. 4 aiguilles de calibre différent (19G, 20G, 22G, 25G) ont été utilisées lors de l'écho-endoscopie et une stratification en 4 sous-groupes n'aurait pas apporté de résultats significatifs.

Pour autant, le type d'aiguille et le nombre de passage lors de la micro-biopsie, la localisation tumorale, le caractère kystique ou nécrotique de la tumeur pourraient avoir un impact sur la concordance du grade entre micro-biopsie et PO.

Enfin, le délai entre la micro-biopsie et la chirurgie pancréatique n'était pas constant pour chaque patient. Certains ont bénéficié d'une surveillance initiale après la micro-biopsie ou de traitements néo-adjuvants. 3 patients ont ainsi été opérés plus d'un an après la micro-biopsie. Pour 2 de ces patients, le grade obtenu sur PO était plus élevé que sur biopsie. On peut penser que dans ces rares cas le délai entre les 2 déterminations du Ki67 explique la discordance de grade.

CONCLUSION

L'objectif de notre étude était d'étudier la concordance du grade basé sur le Ki67 entre micro-biopsie pré-opératoire et pièce opératoire dans les néoplasies neuro-endocrines pancréatiques opérées à l'IPC. Sur 50 néoplasies, biopsiées puis opérées depuis 2008, la concordance pour chacun des 2 pathologistes entre les grades pré et post-opératoire était modérée. Une faible cellularité tumorale et l'absence de micro-fragments tumoraux sur la biopsie peuvent être des facteurs explicatifs de cette discordance. L'hétérogénéité tumorale, souvent importante dans les tumeurs de grande taille favorise également cette discordance. On peut donc se demander si le pathologiste ne devrait pas émettre des réserves sur le Ki67 et le grade sur micro-biopsie lorsque celle-ci est trop peu cellulaire.

Dans notre étude, la reproductibilité entre les 2 pathologistes était excellente à la fois sur les biopsies et sur les pièces opératoires.

Enfin le comptage automatisé (logiciel Qpath) a montré une excellente concordance avec les résultats obtenus par les pathologistes. Les néoplasies neuro-endocrines possédant souvent peu de stroma, l'éducation du logiciel par machine learning ne modifie pas significativement l'évaluation.

En l'absence d'artéfacts techniques, le comptage automatisé apporte des résultats équivalents au comptage manuel avec un gain de temps considérable. De plus, dans les cas où le Ki67 obtenu est proche d'une valeur seuil, il est facilement possible d'élargir le hotspot ou de faire la moyenne de plusieurs hotspots. Ainsi, le comptage automatisé avec le logiciel Qpath pourrait être utilisé en pratique courante dans la pathologie neuro-endocrine pancréatique avec toutefois une validation par le pathologiste.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cheema A, Weber J, Strosberg JR. Incidental detection of pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of incidence and outcomes. *Ann Surg Oncol*. sept 2012;19(9):2932 - 6.
2. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):120- 34.
3. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. janv 2020;76(2):182 - 8.
4. Rindi G, Klimstra DS, Arnold R, Kloppel G, Bosman FT, Komminoth P, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC; 2010. p. 13—4.
5. Klöppel G, Couvelard A, Hruban R, Klimstra D, Komminoth P, Osamura R, et al. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. Introduction. In: Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J, editors. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC; 2017. p. 211—4.
6. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumors*. 7th ed Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.
7. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumors*. 8th ed Hoboken: Wiley-Blackwell; 2016.
8. Rebours V, Cordova J, Couvelard A, Fabre M, Palazzo L, Vullierme MP, et al. Can pancreatic neuroendocrine tumour biopsy accurately determine pathological characteristics? *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. nov 2015;47(11):973 - 7.
9. Satturwar SP, Pantanowitz JL, Manko CD, Seigh L, Monaco SE, Pantanowitz L. Ki-67 proliferation index in neuroendocrine tumors: Can augmented reality microscopy with image analysis improve scoring? *Cancer Cytopathol*. août 2020;128(8):535 - 44.
10. Scoazec J-Y, Couvelard A, Réseau TENpath. [Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future]. *Ann Pathol*. déc 2017;37(6):444 - 56.
11. Remes SM, Tuominen VJ, Helin H, Isola J, Arola J. Grading of neuroendocrine tumors with Ki-67 requires high-quality assessment practices. *Am J Surg Pathol*. sept 2012;36(9):1359 - 63.
12. Kroneman TN, Voss JS, Lohse CM, Wu T-T, Smyrk TC, Zhang L. Comparison of Three Ki-67 Index Quantification Methods and Clinical Significance in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocr Pathol*. sept 2015;26(3):255 - 62.
13. Dere Y, Ozkaraca O, Cetin G, Dere O. Evaluation of an Image-based Automated Detection System in Detecting Ki67 Proliferation Index and Correlation with the Traditional Eye-Ball Method in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. févr 2019;29(2):137 - 40.

14. Identifying tumor in pancreatic neuroendocrine neoplasms from Ki67 images using transfer learning - PubMed [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649302/>
15. Xing F, Cornish TC, Bennett T, Ghosh D, Yang L. Pixel-to-Pixel Learning With Weak Supervision for Single-Stage Nucleus Recognition in Ki67 Images. *IEEE Trans Biomed Eng.* nov 2019;66(11):3088- 97.
16. Khan Niazi MK, Yearsley MM, Zhou X, Frankel WL, Gurcan MN. Perceptual clustering for automatic hotspot detection from Ki-67-stained neuroendocrine tumour images. *J Microsc.* déc 2014;256(3):213- 25.
17. Paulik R, Micsik T, Kiszler G, Kaszál P, Székely J, Paulik N, et al. An optimized image analysis algorithm for detecting nuclear signals in digital whole slides for histopathology. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol.* juin 2017;91(6):595- 608.
18. Acs B, Pelekanou V, Bai Y, Martinez-Morilla S, Toki M, Leung SCY, et al. Ki67 reproducibility using digital image analysis: an inter-platform and inter-operator study. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* janv 2019;99(1):107- 17.
19. Volynskaya Z, Mete O, Pakbaz S, Al-Ghamdi D, Asa SL. Ki67 Quantitative Interpretation: Insights using Image Analysis. *J Pathol Inform.* 2019;10:8.
20. Goodell PP, Krasinskas AM, Davison JM, Hartman DJ. Comparison of methods for proliferative index analysis for grading pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors. *Am J Clin Pathol.* avr 2012;137(4):576- 82.
21. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE) - PubMed [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23988576/>
22. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* déc 2018;31(12):1770- 86.
23. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch Int J Pathol.* juin 2010;456(6):595- 7.
24. Adsay V. Ki67 labeling index in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal and pancreatobiliary tract: to count or not to count is not the question, but rather how to count. *Am J Surg Pathol.* déc 2012;36(12):1743- 6.
25. Dumars C, Foubert F, Toucheffeu Y, Regenet N, Senellart H, Matysiak-Budnik T, et al. Can PPH3 be helpful to assess the discordant grade in primary and metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors? *Endocrine.* août 2016;53(2):395- 401.
26. Voss SM, Riley MP, Lokhandwala PM, Wang M, Yang Z. Mitotic count by phosphohistone H3 immunohistochemical staining predicts survival and improves interobserver reproducibility in well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Surg Pathol.* janv 2015;39(1):13- 24.

27. Tracht J, Zhang K, Peker D. Grading and Prognostication of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: A Comparison Study of Ki67 and PHH3. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc.* juill 2017;65(7):399- 405.
28. McCall CM, Shi C, Cornish TC, Klimstra DS, Tang LH, Basturk O, et al. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am J Surg Pathol.* nov 2013;37(11):1671- 7.
29. Weiss VL, Kiernan C, Wright J, Merchant NB, Coogan AC, Shi C. Fine-Needle Aspiration-Based Grading of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Using Ki-67: Is Accurate WHO Grading Possible on Cytologic Material? *J Am Soc Cytopathol.* juin 2018;7(3):154 - 459.
30. Farrell JM, Pang JC, Kim GE, Tabatabai ZL. Pancreatic neuroendocrine tumors: accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria. *Cancer Cytopathol.* oct 2014;122(10):770- 8.
31. Hwang HS, Kim Y, An S, Kim SJ, Kim JY, Kim S-Y, et al. Grading by the Ki-67 Labeling Index of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy Specimens of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Can Be Underestimated. *Pancreas.* déc 2018;47(10):1296 - 303.
32. Abi-Raad R, Lavik J-P, Barbieri AL, Zhang X, Adeniran AJ, Cai G. Grading Pancreatic Neuroendocrine Tumors by Ki-67 Index Evaluated on Fine-Needle Aspiration Cell Block Material. *Am J Clin Pathol.* 1 janv 2020;153(1):74- 81.
33. Weynand B, Borbath I, Bernard V, Sempoux C, Gigot J-F, Hubert C, et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol.* déc 2014;25(6):389- 95.
34. Piani C, Franchi GM, Cappelletti C, Scavini M, Albarello L, Zerbi A, et al. Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumours: an opportunity for pre-operative grading. *Endocr Relat Cancer.* mars 2008;15(1):175- 81.
35. Larghi A, Capurso G, Carnuccio A, Ricci R, Alfieri S, Galasso D, et al. Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* sept 2012;76(3):570- 7.
36. Laskiewicz L, Jamshed S, Gong Y, Ainechi S, LaFemina J, Wang X. The diagnostic value of FNA biopsy in grading pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Cytopathol.* mars 2018;126(3):170- 8.
37. Figueiredo FAF, Giovannini M, Monges G, Charfi S, Bories E, Pesenti C, et al. Pancreatic endocrine tumors: a large single-center experience. *Pancreas.* nov 2009;38(8):936- 40.
38. Unno J, Kanno A, Masamune A, Kasajima A, Fujishima F, Ishida K, et al. The usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors based on the World Health Organization classification. *Scand J Gastroenterol.* nov 2014;49(11):1367- 74.
39. Boutsen L, Jouret-Mourin A, Borbath I, van Maanen A, Weynand B. Accuracy of Pancreatic Neuroendocrine Tumour Grading by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration: Analysis of a Large Cohort and Perspectives for Improvement. *Neuroendocrinology.* 2018;106(2):158- 66.

40. Grillo F, Valle L, Ferone D, Albertelli M, Brisigotti MP, Cittadini G, et al. Ki-67 heterogeneity in well differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: when is biopsy reliable for grade assessment? *Endocrine*. sept 2017;57(3):494- 502.
41. Cui Y, Khanna LG, Saqi A, Crapanzano JP, Mitchell JM, Sethi A, et al. The Role of Endoscopic Ultrasound-Guided Ki67 in the Management of Non-Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc*. mars 2020;53(2):213- 20.
42. Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, Bhatia V, Mizuno N, Hara K, et al. Evaluation of Ki-67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy*. janv 2014;46(1):32- 8.
43. Öztürk Sari Ş, Taşkin OÇ, Yegen G, Özlük Y, Güllüoğlu M. Ki67 Scoring in Pancreatic Neuroendocrine Tumors By a New Method. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. avr 2018;26(4):283- 7.
44. Klöppel G, La Rosa S. Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch Int J Pathol*. mars 2018;472(3):341- 9.
45. Reid MD, Bagci P, Ohike N, Saka B, Erbarut Seven I, Dursun N, et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. mai 2015;28(5):686- 94.
46. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DS. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol*. déc 2012;36(12):1761- 70.
47. Jin M, Roth R, Gayetsky V, Niederberger N, Lehman A, Wakely PE. Grading pancreatic neuroendocrine neoplasms by Ki-67 staining on cytology cell blocks: manual count and digital image analysis of 58 cases. *J Am Soc Cytopathol*. oct 2016;5(5):286- 95.
48. Cottenden J, Filter ER, Cottreau J, Moore D, Bullock M, Huang W-Y, et al. Validation of a Cytotechnologist Manual Counting Service for the Ki67 Index in Neuroendocrine Tumors of the Pancreas and Gastrointestinal Tract. *Arch Pathol Lab Med*. mars 2018;142(3):402- 7.
49. Carlinfante G, Baccarini P, Berretti D, Casseti T, Cavina M, Conigliaro R, et al. Ki-67 cytological index can distinguish well-differentiated from poorly differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative cytohistological study of 53 cases. *Virchows Arch Int J Pathol*. juill 2014;465(1):49- 55.

ANNEXES

1. TNM des CNE pancréatiques selon l'UICC 2017 8^{ème} édition.

<i>T Tumeur primitive</i>	
<i>T1</i>	Tumeur de grand axe ≤2 cm
	T1a Tumeur ≤0.5 cm
	T1b Tumeur >0.5 cm et ≤1 cm
	T1c Tumeur >1cm et ≤2 cm
<i>T2</i>	Tumeur >2 cm et ≤ 4 cm
<i>T3</i>	Tumeur > 4 cm
<i>T4</i>	Tumeur envahissant l'axe coeliaque, l'artère mésentérique supérieure et/ou l'artère hépatique commune.
<i>N Adénopathies régionales</i>	
<i>N0</i>	Absence de métastase ganglionnaire régionale
<i>N1</i>	Présence de métastases ganglionnaires régionales (1 à 3)
	Présence de métastases ganglionnaires régionales (≥4)
<i>M Métastases à distance</i>	
<i>M0</i>	Absence de métastases à distance
<i>M1</i>	Présence de métastases à distance

2. Détail des Ki67 pour chaque opérateur pour chaque cas.

PATIENT	Biopsies				Pièces opératoires			
	MH	FP	Qpath	Qpath IA	MH	FP	Qpath	Qpath IA
1	1/502	0/622	1/565	1/498	12/759	11/716	12/659	11/621
2	0/225	0/235	1/159	1/127	19/549	20/529	26/504	24/485
3	2/857	2/895	2/618	2/461	0/601	2/702	2/639	2/548
4	0/280	0/337	1/243	1/242	13/513	10/539	21/614	17/509
5	0/503	0/624	0/680	0/551	6/556	5/586	3/596	3/584
6	16/614	17/642	12/641	10/549	13/485	14/514	12/580	12/511
7	0/505	0/561	1/559	0/342	57/429	63/513	54/570	52/531
8	0/299	0/311	4/267	3/137	36/668	36/581	38/620	38/605
9	0/529	0/600	0/627	0/556	17/509	16/506	13/598	13/588
10	3/906	8/934	2/722	2/707	18/593	24/699	9/692	9/689
11	0/723	0/728	0/590	0/590	104/531	119/578	158/692	157/669
12	0/599	0/726	0/467	0/463	13/796	14/850	9/686	9/682
13	0/555	0/492	0/594	0/439	15/603	15/583	17/634	17/599
14	0/566	0/600	0/542	0/466	9/513	7/575	12/584	11/429
15	12/450	15/562	12/598	12/424	51/575	53/624	60/671	55/559
16	9/562	6/612	8/612	6/235	63/423	72/390	74/594	83/571
17	1/441	2/681	1/559	1/491	8/753	10/850	11/630	9/538
18	24/466	26/539	56/673	55/673	38/440	45/463	57/594	57/540
19	1/573	1/689	1/509	1/479	13/598	13/620	14/628	11/583

20	3/522	2/474	3/524	3/506	8/594	7/502	7/645	5/543
21	55/546	37/509	62/633	61/570	105/552	100/587	85/593	83/578
22	10/603	11/610	8/595	8/526	57/746	57/779	48/773	48/755
23	6/570	6/645	12/580	12/510	6/500	6/577	180/661	178/654
24	27/483	23/478	40/574	38/470	129/480	143/463	166/554	166/551
25	3/514	3/491	10/503	9/338	30/503	34/641	63/704	61/671
26	96/486	91/551	90/578	108/301	74/532	68/481	206/685	206/620
27	6/501	7/583	11/612	9/325	19/486	17/517	21/570	21/502
28	2/503	1/636	3/668	2/516	16/569	16/578	22/628	21/592
29	7/427	6/466	10/575	9/437	44/566	50/650	51/724	51/721
30	320/363	316/316	533/599	531/577	417/421	NA	523/535	523/535
31	5/585	5/611	5/613	4/563	10/511	10/604	12/552	12/552
32	33/520	24/454	52/683	43/237	9/401	9/441	18/1193	18/1189
33	14/514	13/517	17/614	17/575	47/555	37/506	57/691	16/523
34	14/587	12/579	18/645	18/600	80/737	85/664	86/661	86/646
35	30/723	24/653	37/562	29/269	73/600	90/627	90/617	89/569
36	47/601	46/657	67/671	61/513	176/699	182/582	199/679	180/559
37	25/461	19/448	29/530	29/460	70/486	73/522	89/607	87/550
38	15/424	15/466	16/567	16/506	49/441	51/503	68/587	68/565
39	23/577	26/721	25/646	25/636	61/551	67/615	66/614	66/613
40	1/598	1/677	2/529	2/510	9/771	8/936	9/732	9/726
41	1/556	0/673	0/528	0/444	34/610	33/633	31/661	29/640
42	107/369	70/330	134/547	123/479	311/386	240/280	327/404	327/398
43	1/502	0/566	3/591	1/245	14/646	9/609	13/628	13/584
44	23/508	26/483	29/672	28/570	91/614	96/609	102/652	98/585
45	5/611	5/721	5/585	5/570	19/716	21/778	21/735	2/681
46	25/546	28/588	32/611	32/538	44/504	46/516	52/573	52/519
47	53/522	50/550	67/616	62/568	259/504	223/458	312/581	312/562
48	0/546	0/573	13/686	9/451	26/527	23/534	25/597	24/553
49	19/511	20/636	18/529	11/326	52/552	55/595	64/649	64/636
50	41/564	39/446	55/595	55/537	83/641	105/687	86/665	86/611

3. Interprétation du Kappa de Cohen selon Landis et Koch.

Kappa	Interprétation
< 0	Désaccord
0,00 — 0,20	Accord très faible
0,21 — 0,40	Accord faible
0,41 — 0,60	Accord modéré
0,61 — 0,80	Accord fort
0,81 — 1,00	Accord presque parfait

4. Temps de comptage pour chaque pathologiste pour chaque cas

	Biopsies		Pièces opératoires	
PATIENT	MH	FP	MH	FP
1	5'11	4'00	8'10	7'00
2	2'15	1'32	6'28	4'32
3	10'13	6'35	6'14	5'02
4	3'15	2 '12	5'58	4'30
5	4'33	3'58	6'33	3'54
6	8'03	4'58	8'18	3'52
7	5'00	3'42	6'39	4'26
8	3 '05	2'07	9'17	4'17
9	4'38	3'54	6'01	3'57
10	8'19	6'00	7'30	5'14
11	6'51	4'09	9'52	4'30
12	5'49	5'30	8'10	6'58
13	5'39	3'13	6'30	6'01
14	5'12	3'25	5'49	4'25
15	5'25	4'30	6'46	4'43
16	7'27	4'20	7'19	6'45
17	4'31	4'21	6'10	5'54
18	6'29	4'55	6'35	4'01
19	7'39	4'07	8'19	4'03
20	5'00	4'00	5'40	4'11
21	6'39	3'34	12'36	4'32
22	8'08	4'08	10'40	5'23
23	5'12	5'10	8'30	3'58
24	6'28	3'30	5'57	4'00
25	6'24	4'06	8'00	4'01
26	5'29	5'00	7'12	4'13
27	5'07	5'30	5'02	3'24
28	5'23	'47	6'23	4'43
29	4'57	3'47	4'50	4'10
30	4'26	3'32	5'00	NA
31	6'25	5'20	6'06	4'51
32	5'43	4'12	5'22	4'00
33	6'38	4'34	6'54	4'11
34	4'50	4'21	11'14	4'45
35	6'58	5'30	8'06	4'20
36	6'50	5'03	11'00	5'20
37	5'52	4'13	6'30	4'46
38	4'11	3'50	7'04	4'30
39	6'58	4'47	6'16	4'24
40	5'31	4'21	8'22	5'47
41	5'09	4'00	7'58	4'22
42	5'12	4'01	5'53	3'53

43	4'45	4'03	8'47	5'16
44	5'56	4'30	10'37	4'38
45	6'18	4'46	10'00	5'45
46	5'43	4'28	8'14	3'31
47	7'13	4'36	16'37	6'13
48	5'18	4'30	5'57	5'28
49	5'44	4'07	7'10	4'27
50	5'31	4'43	8'46	5'41

ABREVIATIONS

IA Intelligence artificielle

CNE Carcinome Neuro-Endocrine

IC Intervalle de Confiance

IPC Institut Paoli-Calmettes

NEN Néoplasies Neuro-Endocrines (neuroendocrine neoplasm)

PO Pièce Opératoire

TNE Tumeurs Neuro-Endocrine

TNE NF Tumeur Neuro-Endocrine Non Fonctionnelle

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.