



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale  
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD – LYON 1  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THÈSE n°3

**THÈSE**

Pour le **DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 12 janvier 2024

Par

M. GERBAUD Nicolas

Né le 6 août 1997

À Viriat (01)

\*\*\*\*\*

**PLACE DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE DANS LA DETECTION PRECOCE  
DU CANCER DU SEIN EN ANATOMOPATHOLOGIE**

\*\*\*\*\*

*Présidente du jury*

Mme MOYRET-LALLE Caroline, Docteur en Biologie Moléculaire (PR)

*Directrice de thèse*

Mme MOYRET-LALLE Caroline, Docteur en Biologie Moléculaire (PR)

*Membre du jury*

M. CHENAL Pascal-André, Docteur en Pharmacie, Investisseur

*Membre du jury*

M. SPAGNOL Rémi, Docteur en Pharmacie, Investisseur

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

### **SECTEUR SANTE**

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

### **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE**

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
  
- **CHIMIE ANALYTIQUE**  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)  
Thibault MASSIAS (ATER)°

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)
  
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)  
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)  
Maude BEAUDOIN (ATER)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Amanda GARRIDO (MCU)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Delphine HOEGY (PHU)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
  - Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
  - Madame Léa PAYEN (PU-PH)
  - Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
  - Madame Elise BELAIDI (PU)
  - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
  - Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
  - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
  - Monsieur Michel TOD (PU-PH)
  - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
  - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
  - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH-HDR)
  - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
  - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
  - Monsieur David BARTHELEMY(AHU)
- **COMMUNICATION**
  - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
  - Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
  - Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
  - Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
  - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
  - Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
  - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
  - Monsieur David GONCALVES (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
  - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
  - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
  - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
  - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
  - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
  - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
  - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
  - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
  - Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
  - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
  - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
  - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**  
Madame Pascale COHEN (PR)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR :** Professeur des Universités  
**PU-PH :** Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
**PHU :** Praticien hospitalo-universitaire  
**MCU :** Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH :** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
**HDR :** Habilitation à Diriger des Recherches  
**AHU :** Assistant Hospitalier Universitaire  
**ATER :** Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

*Serment des Pharmaciens  
Au moment d'être reçu  
Docteur en Pharmacie,*

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

*Date : 12 janvier 2024*

*Signatures de l'étudiant et du Président du jury*



*L'Apothicaire*

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

## *Remerciements*

*A ma directrice et présidente de thèse, Madame Caroline Moyret-Lalle*, merci de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, de nous avoir accompagné au cours de sa rédaction, et de nous avoir accordé votre confiance pour mener à bien ce travail de recherche.

*A Messieurs Pascal-André Chenal et Rémi Spagnol*, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.

---

Je tiens également à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé, encouragé et soutenu durant la rédaction de ce travail qui marque la fin de mes études de pharmacie, et plus particulièrement :

*Ma Maman*, merci d'être là et de me soutenir continuellement. Tu resteras pour toujours mon modèle de force et de courage. Merci de me permettre de traverser chaque étape avec sérénité en me rappelant ce qui compte vraiment : l'authenticité, l'altruisme et la bienveillance.

*Mon grand frère Laurent et mes grandes sœurs Chloé et Alice*, merci d'avoir grandi avec moi et de m'avoir guidé tout au long de mon parcours. Vous m'avez conseillé, supporté, rassuré et inspiré depuis toujours.

*Mes amis d'enfance*, merci de continuer d'écrire jour après jour cette histoire d'amitié depuis plus de 25 ans maintenant ; ces moments d'échange, de partage, de joie et d'entraide qui nous lient et nous accompagnent comme un fil conducteur de nos parcours, bien qu'ils soient tous si différents.

*Alexandre, Anthony, Geoffrey, Guillaume, Mehdi et Tanguy*, merci de m'avoir encouragé dans mes choix et de m'avoir montré l'importance de la cohésion et de la solidarité d'une équipe. Vous avez été des repères, des épaules sur lesquels m'appuyer et une réelle source d'inspiration pendant toutes ces années lyonnaises.

*Louis, Henri et Raphaël*, merci pour votre amitié indéfectible depuis nos premiers pas à la fac. Ce n'est qu'un euphémisme de vous dire que vous avez été présents dans les meilleurs comme dans les moins bons moments. Je suis très heureux de continuer de partager ces nouvelles étapes de ma vie avec vous et il me tarde de voir ce que l'avenir nous réserve !

*Lila*, merci pour ton soutien infaillible et apaisant, et pour l'équilibre que tu m'apportes. Merci d'être l'amie avec qui je peux parler de tout à toute heure. Merci de m'écouter, de me comprendre, et de mettre nos différences au service de notre complémentarité.

*Alice*, merci de m'avoir accompagné tout au long de ces études, et d'avoir partagée ces moments de rires, de doutes, de fêtes et de réussites qui seront de précieux souvenirs.

*Priscille*, merci pour ton soutien bienveillant et ton accompagnement dans le début de ma vie professionnelle. J'ai beaucoup de chance de t'avoir rencontrée et d'apprendre à tes côtés.

*A mon Papa*, merci de m'avoir montré le chemin et transmis tes valeurs d'humanité, de travail et d'engagement qui guident mes choix et alimentent la passion avec laquelle j'entreprends mes projets. Dans la quête de sens que tu m'inspires quotidiennement, je déploierai mon énergie à travers les causes qui nous sont chères : le vivre-ensemble, l'équité et le partage. Et bien sûr, avec la santé au cœur de mon métier, je laisserai cette petite flamme de fierté, reflet de ton empathie et de ton abnégation, briller en moi pour toujours.

# Table des matières

<i>Table des matières</i> .....	10
<i>Liste des figures</i> .....	13
<b>I. Introduction</b> .....	15
<b>II. Cancer du sein : prise en charge actuelle et perspectives d'amélioration</b> .....	16
<b>A. Physiopathologie du sein</b> .....	16
a. Anatomie et physiologie du sein .....	16
b. Anatomie fonctionnelle .....	19
<b>B. Cancer du sein</b> .....	21
a. Carcinogénèse et étiologie du cancer du sein.....	21
b. Classification selon l'histologie et le caractère invasif .....	23
1. Cancer du sein non invasif ou in situ.....	25
2. Cancer du sein invasif ou infiltrant.....	25
3. Métastatique.....	27
c. Classification selon le profil moléculaire.....	28
d. Classification selon le niveau de sévérité.....	31
<b>C. Mécanismes de cancérogénèse</b> .....	34
<b>D. Prise en charge du cancer du sein</b> .....	38
a. Dépistage et diagnostic.....	39
1. Examen clinique .....	40
2. Mammographie.....	41
a) Place dans le parcours de soin .....	41
b) De dépistage (avant symptômes) ou de diagnostic (après symptômes).....	42
c) Interprétation par la classification ACR .....	43
3. Examen anatomopathologique .....	45
a) Histopathologie .....	45
b) Coloration HE, HES.....	47
c) Immunohistochimie .....	49
b. Traitement .....	51
1. Cancer du sein non métastatique .....	52
a) Traitement local .....	53
La chirurgie.....	53
La radiothérapie .....	53
b) Traitement systémique .....	54
Thérapie hormonale .....	54
Chimiothérapie .....	55
Thérapie Anti-HER2.....	55
2. Cancer du sein métastatique .....	57
a) Cancer du sein ER-positif / HER2-négatif.....	57
b) Cancer du sein HER2-positif .....	60
c) Cancer du sein triple négatif .....	61
<b>E. Épidémiologie du cancer du sein</b> .....	64

a.	Évolution de la mortalité et de l'incidence.....	64
b.	Leviers d'amélioration du pronostic du cancer du sein.....	68
1.	Impact de la stratégie thérapeutique et interventionnelle .....	68
2.	Besoin non couvert pour le diagnostic précoce .....	69
<b>III.</b>	<b><i>Place de l'intelligence artificielle dans le diagnostic précoce du cancer du sein.....</i></b>	<b>71</b>
<b>A.</b>	<b>Intelligence artificielle et santé : historique et état des lieux .....</b>	<b>71</b>
a.	Machine learning : principes et applications.....	73
b.	Deep learning : potentiel et intérêt en médecine .....	80
c.	Potentiel de l'IA dans la détection précoce, le diagnostic et la stadification du cancer	83
<b>B.</b>	<b>Les prérequis de l'implémentation de l'intelligence artificielle en</b>	
<b>anatomopathologie .....</b>		<b>87</b>
a.	La pathologie numérique.....	87
b.	La qualité des données d'entraînement .....	88
c.	Les infrastructures nécessaires à l'implémentation de l'intelligence artificielle en	
anatomopathologie.....		93
d.	La concordance des lames.....	96
<b>C.</b>	<b>Besoins et attentes des différents acteurs du parcours de soin .....</b>	<b>97</b>
a.	Bibliographie sur les attentes des pathologistes de l'IA .....	97
b.	Enquête qualitative des besoins et attentes des acteurs de l'IA en anatomopathologie	99
1.	Conception de la recherche.....	99
2.	Collecte de données .....	99
3.	Interviews .....	100
4.	Les participants.....	102
5.	Enquête .....	103
6.	Analyse des données.....	105
7.	Résultats des recherches .....	107
8.	Business model.....	108
9.	L'adoption .....	109
<b>D.</b>	<b>Environnement réglementaire et mise en place de cadres d'évaluation des</b>	
<b>technologies s'appuyant sur l'IA dans le monde .....</b>		<b>123</b>
<b>IV.</b>	<b><i>Évaluation des sociétés développant des IA dans la détection précoce du cancer du</i></b>	
<b>sein en anatomopathologie : perspective d'un capital risqueur.....</b>		<b>128</b>
<b>A.</b>	<b>Capital-risque.....</b>	<b>128</b>
a.	Généralités sur le capital risque .....	128
b.	Rôle de l'investisseur en capital risque .....	131
c.	Processus de décision du capital-risqueur.....	132
d.	Principaux axes de recherche d'un investisseur VC.....	135
<b>B.</b>	<b>SWOT.....</b>	<b>149</b>
a.	Forces .....	149
1.	Accélération et amélioration des processus d'analyse .....	149

2.	Réduction de la charge de travail des pathologistes et optimisation de leur expertise .....	149
3.	Identification précise de patterns et anomalies grâce à l'apprentissage profond .	150
4.	Intégration facile avec les systèmes médicaux existants .....	150
b.	Faiblesses .....	151
1.	Dépendance de la qualité des données pour la formation des modèles d'IA .....	151
2.	Risque d'erreurs de diagnostic dues à des données biaisées/incomplètes .....	151
3.	Besoin de formation et familiarisation pour les praticiens .....	152
4.	Résistance potentielle à l'adoption de la technologie par certains pathologistes.	153
5.	Crainte de la dépendance excessive à la technologie, risque de réduire l'implication du pathologiste.....	154
c.	Menaces.....	155
1.	Préoccupations éthiques et réglementaires, en particulier autour de la protection des données des patients. ....	155
2.	Conséquences médico-légales graves pour les erreurs liées à l'IA.....	156
3.	Saturation potentielle du marché avec des outils d'IA de qualité variable. ....	156
4.	Difficulté pour les praticiens de distinguer et choisir parmi la multitude d'outils disponibles. ....	157
5.	Retard dans la numérisation des lames.....	157
6.	Difficultés de la numérisation.....	158
7.	Hétérogénéité des lames .....	158
d.	Opportunités .....	159
1.	Avancées technologiques constantes en apprentissage machine et traitement de données. ....	159
2.	Interconnexion avec d'autres outils diagnostiques pour une vue holistique du patient.....	160
3.	Évolution vers une médecine personnalisée et ciblée grâce à l'IA. ....	161
4.	Stockage.....	161
5.	Le marché et la démographie.....	162
6.	L'émergence du whole slide imaging.....	163
7.	Covid-19 .....	163
e.	Conclusion.....	164
<b>C.</b>	<b>Panorama des acteurs IA en pathologie et dynamique du venture capital .....</b>	<b>164</b>
a.	Les domaines interconnectés utilisant l'IA en anatomopathologie.....	165
1.	Opérations de laboratoires .....	165
2.	Aide à la décision clinique.....	165
3.	Recherche et développement .....	166
b.	Les tendances de financements .....	167
1.	L'appétit grandissant des VC pour l'IA en anatomopathologie. ....	168
2.	Des montants investis plus conséquents .....	169
3.	Les domaines privilégiés pour les investissements en capital risque .....	170
4.	Démographie des sociétés développant des IA en anatomopathologie.....	172
	<b>Conclusions générales .....</b>	<b>174</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>179</b>

## Liste des figures

Figure 1 Anatomie du sein, coupes frontale et sagittale, Planche 179, Netter .....	17
Figure 2 : Présentation générale et structure du sein sur coupe sagittale.....	19
Figure 3 : Anatomie du sein (Source : Pierre Bourcier) .....	20
Figure 4 : Différences histologiques des 3 principaux types de cancer du sein .....	27
Figure 5: Classification du cancer du sein selon la taille et le caractère invasif de la tumeur.28	
Figure 6: Développement d'une métastase dans le cancer du sein, processus et mécanismes impliqués (19).....	35
Figure 7 : Mécanismes de régulation impliqués dans le développement du cancer du sein et cibles résultantes pour des inhibiteurs anti-cancéreux(33) .....	37
Figure 8 : Illustration de la réalisation d'une mammographie.....	42
Figure 9 : Arbre décisionnel de l'examen d'imagerie médicale recommandée selon le stade de sévérité de l'échelle de l'ACR .....	44
Figure 10 : Illustration de la composition du sein (1 <sup>er</sup> critère d'évaluation ACR) sur des mammographies selon la classification ACR BI-RADS, (Source : ACR BI-RADS® Atlas, 5th edition).....	45
Figure 11 : Etapes de l'analyse microscopique (numérisée ou non) d'une lame en anatomopathologie.....	47
Figure 12 : Algorithme décisionnel de traitement du cancer du sein non métastatique, simplifié à partir des recommandations de l'ESMO .....	56
Figure 13 : Algorithme décisionnel de traitement du cancer du sein métastatique ER+ HER2-, adapté à partir des recommandations de l'ESMO .....	59
Figure 14 : Algorithme décisionnel de traitement du cancer du sein métastatique HER2+, adapté à partir des recommandations de l'ESMO, pour la première et deuxième ligne .....	61
Figure 15 : Algorithme décisionnel de traitement du cancer du sein métastatique triple négatif, simplifié à partir des recommandations de l'ESMO .....	63
Figure 16 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France métropolitaine - Echelle logarithmique .....	65
Figure 17 : Top 10 des cancers en termes de prévalence, incidence et mortalité, dans le monde en 2020, d'après l'International Agency for Research on Cancer (72) (OMS) .....	65
Figure 18 : Taux de mortalité, standardisé selon l'âge, du cancer du sein en 2020 (73).....	66
Figure 19 : Taux d'incidence, standardisé selon l'âge, du cancer du sein en 2020 (73) .....	66
Figure 20 : disciplines majeures relatives à l'intelligence artificielle .....	72
Figure 21: illustration du fonctionnement du machine learning selon le modèle de Tom Mitchell.....	74
Figure 22 : méthodes de fonctionnement de l'apprentissage supervisé et non supervisé .....	77
Figure 23 : Principe de fonctionnement de l'apprentissage renforcé (illustration avec le bloc opératoire augmenté) .....	79
Figure 24 : réseau de neurones profond simplifié, Crédit : Debbie Maizels/Springer .....	81
Figure 25: Applications de l'IA dans le diagnostic du cancer du sein, Source: Zheng et al., 2023.....	85
Figure 26 : présentation et structuration au cours du temps des différents systèmes et bases de données de santé publiques en France .....	92
Figure 27 : Synthèse des entretiens conduits .....	103
Figure 28 : Schéma illustrant la méthodologie de recherche qualitative de Wong, 2008 .....	107
Figure 29 : 9 facteurs pouvant impacter significativement le développement de l'IA en santé ; Source : AEC Partners .....	126
Figure 30 : Les différentes étapes du financement d'une société (139).....	131

Figure 31: Comment les capital risqueur dépensent leur temps (141).....	132
Figure 32: Les différents domaines de l'intelligence artificielle en anatomopathologie (206) .....	167
Figure 33: Nombre de tours de financement de 2015 à 2021 pour les logiciels d'intelligence artificielle en anatomopathologie.....	169
Figure 34 : Les montants investis entre 2015 et 2021 dans les sociétés utilisant l'intelligence artificielle en anatomopathologie.....	170
Figure 35: Les verticales majoritairement financées en anatomopathologie.....	170
Figure 36: Démographie des sociétés développant des logiciels d'intelligence artificielle en anatomopathologie.....	172

Tableau 1: Sous-types de cancer du sein selon le profil moléculaire .....	30
Tableau 2 : Classification de l'ACR pour évaluer le stade de sévérité du cancer du sein et conduite à tenir associée .....	43
Tableau 3: Stades de sévérité du cancer du sein, selon l'American Joint Committee on Cancer (57).....	33
Tableau 4 : résumé des caractéristiques principales de l'apprentissage supervisé, non supervisé et renforcé .....	80

# I. Introduction

Le cancer du sein demeure la première cause de décès par cancer chez les femmes à travers le monde. En 2020, on a enregistré plus de 2,2 millions de cas menant à presque 700 000 décès, positionnant cette maladie comme le cancer le plus répandu et l'un des plus meurtriers. Il est à noter qu'environ une femme sur douze sera confrontée à cette maladie au cours de sa vie.

Dans un contexte où l'incidence de ce cancer est en hausse constante à l'échelle mondiale, il est impératif de répondre à un besoin médical non couvert : celui du diagnostic précoce du cancer du sein. En effet, s'il est détecté tôt, l'arsenal thérapeutique disponible contre ce cancer se révèle être particulièrement efficace, offrant des chances de survie égales ou supérieures à 90%. L'intelligence artificielle (IA), domaine en plein essor, se présente comme un allié potentiellement précieux et puissant pour améliorer la détection précoce de cette pathologie, augmentant ainsi les chances de survie des patientes.

Cependant, pour que ces outils innovants soient disponibles et accessibles aux pathologistes, il est nécessaire que la conception, le développement puis l'intégration dans la pratique clinique soient guidés par les besoins des acteurs de la prise en charge du cancer du sein, et également que ces solutions soient évaluées et financées dans un cadre permettant la commercialisation des solutions les plus bénéfiques pour améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Dans ce cadre, nous explorerons tout d'abord la prise en charge actuelle du cancer du sein et les perspectives d'amélioration. Nous étudierons ensuite le rôle potentiel de l'intelligence artificielle dans le diagnostic précoce du cancer du sein et ses enjeux en termes d'implémentation.

Enfin, nous évaluerons les entreprises qui développent des solutions d'IA dédiées à la détection précoce du cancer du sein en anatomopathologie, à travers le prisme des investisseurs en capital-risque.

## II. Cancer du sein : prise en charge actuelle et perspectives d'amélioration

### A. Physiopathologie du sein

#### a. Anatomie et physiologie du sein

Les seins sont des organes pairs présents chez la femme et sous une forme atrophiée chez l'homme. Les seins font partie de l'appareil glandulaire du corps humain et occupent la région antérieure et superficielle du thorax (1).

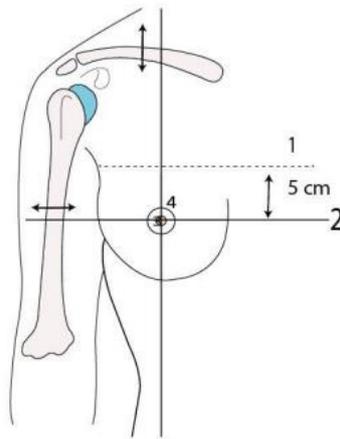


Figure 1 : Situation générale du sein ; 1 : Ligne bi-axillaire ; 2 : Ligne bi-mamelonnaire ; 4 : Aréole

Le sein est situé entre la 3ème et la 7ème côte sur la paroi thoracique antérieure. Il se trouve à l'extérieur du sternum et à l'intérieur de la ligne axillaire antérieure. Le bas du sein est délimité par le sillon sous-mammaire inférieur, qui est plus distinct que le sillon sus-mammaire situé au-dessus. La structure du sein comprend divers types de tissus, tels que des glandes mammaires, du tissu adipeux, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que des muscles et des nerfs.

Les glandes mammaires sont composées de lobes, qui sont ensuite subdivisés en lobules mammaires. Ces lobules sont des structures glandulaires sphériques qui contiennent des

cellules sécrétrices de lait. Les lobules sont reliés aux canaux galactophores, également appelés conduits lactifères, qui transportent le lait produit vers les mamelons. Les mamelons sont entourés par une zone pigmentée et sensible appelée l'aréole. À l'extrémité du mamelon se trouve la papille mammaire, où les conduits lactifères se terminent (2).

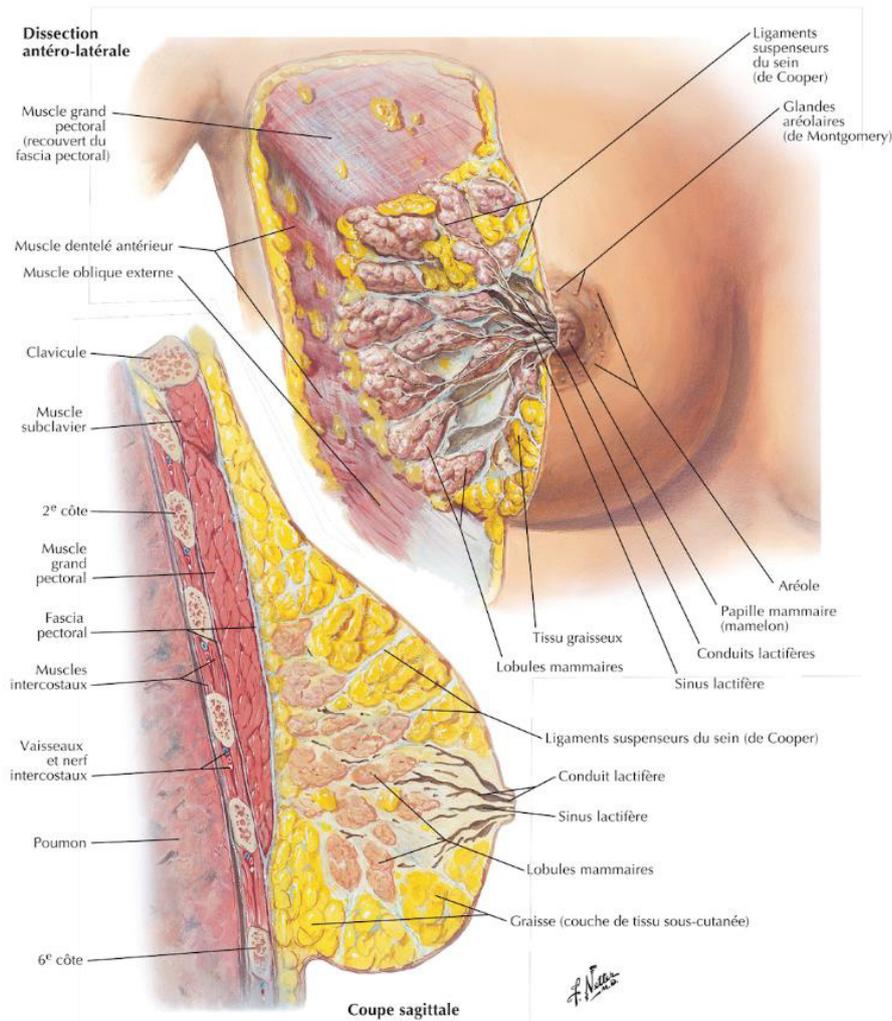


Figure 1 Anatomie du sein, coupes frontale et sagittale, Planche 179, Netter

La glande mammaire est constituée en proportions variables d'une femme à l'autre et selon les épisodes de la vie génitale de 3 types de tissu : le tissu glandulaire proprement dit, le tissu conjonctif et le tissu adipeux (3).

- Le **tissu glandulaire** est fait d'acini qui se groupent de manière serrée, constituant des unités de base ou lobules, autour de canaux alvéolaires dans lesquels ils se jettent. Les canaux alvéolaires se drainent dans un canal intra-lobulaire ; l'ensemble des lobules groupés autour d'un même canal intra-lobulaire formant un lobe mammaire. Les canaux galactophores (extérieurs aux lobes) convergent vers le mamelon après avoir présenté juste sous celui-ci un renflement appelé sinus lactifère.
  
- A la face antérieure de la glande, les tractus conjonctifs se prolongent dans le pannicule adipeux sous cutané, perpendiculairement à la peau, et se terminent dans le derme. A la face postérieure de la glande, le **tissu conjonctif** de soutien forme une lame plus nette permettant une séparation aisée de l'aponévrose du grand pectoral. Il s'agit du fascia superficiel.
  
- Le sein est constitué de tissu graisseux appelé **tissu adipeux**. Les seins des femmes contiennent généralement plus de tissu glandulaire que ceux des hommes. Les seins féminins contiennent 12 à 20 lobes qui sont eux-mêmes divisés en lobules plus petits. Les lobules adipeux sont présents en quantité variable au sein même du tissu glandulaire, cette proportion variant avec le degré de surcharge graisseuse générale, l'âge, les grossesses et l'allaitement.

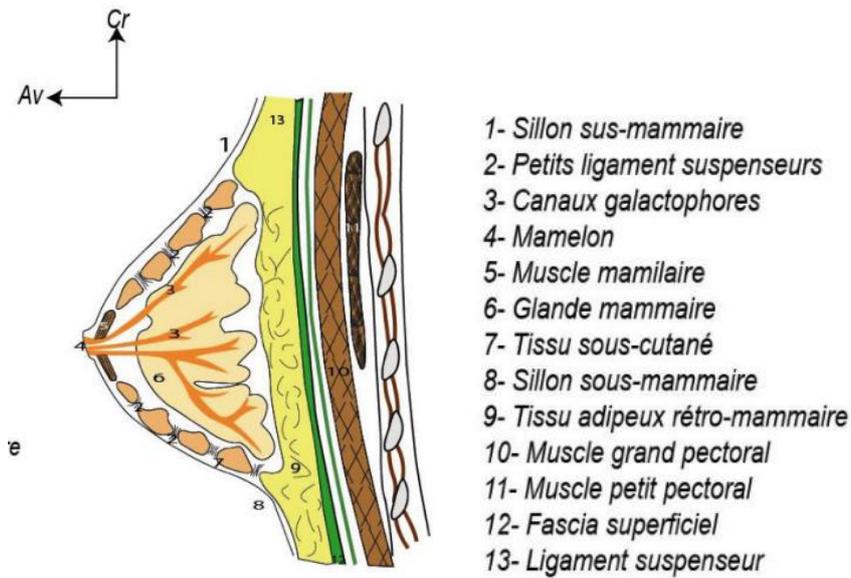


Figure 2 : Présentation générale et structure du sein sur coupe sagittale

### b. Anatomie fonctionnelle

La fonction biologique du sein est d'assurer la production du lait afin de nourrir un nouveau-né. Les seins sont des organes glandulaires qui sont très sensibles aux changements hormonaux de l'organisme. Chaque sein contient une glande mammaire (elle-même composée de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux) et du tissu de soutien qui contient des vaisseaux, des fibres et de la graisse (1).

Chacun des compartiments de la glande mammaire est constitué de lobules et de canaux. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement. Les canaux transportent le lait vers le mamelon.

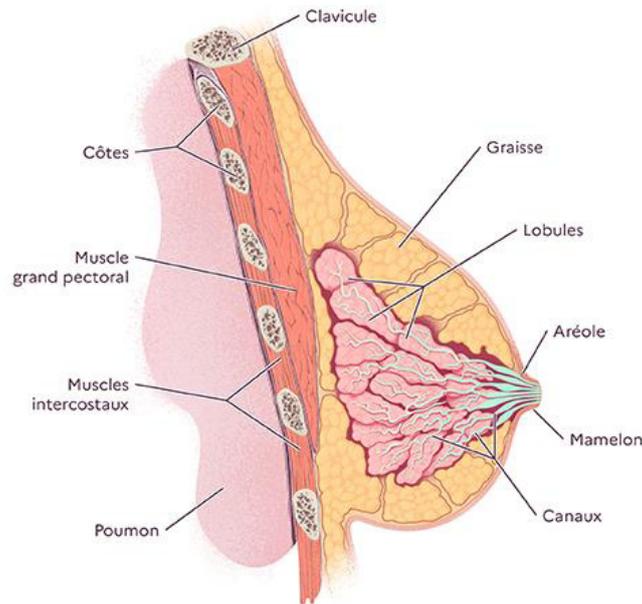


Figure 3 : Anatomie du sein (Source : Pierre Bourcier)

La glande mammaire est sous la dépendance des hormones sexuelles produites par les ovaires.

Ces hormones sexuelles sont de 2 types (4) :

- Les **œstrogènes** qui jouent un rôle clé dans le développement des seins à la puberté et qui sont également importants tout au long de la grossesse, en favorisant la dilatation des tissus et l'augmentation du volume sanguin nécessaire à l'alimentation du fœtus
- La **progestérone**, qui participe à la différenciation des cellules du sein et qui joue un rôle dans le cycle menstruel en préparant l'utérus à une éventuelle grossesse en augmentant la densification et le développement de la vascularisation de la muqueuse utérine.

Le sein est traversé par des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et le système lymphatique est composé de ganglions et de vaisseaux lymphatiques aidant à lutter contre les infections.

## **B. Cancer du sein**

### **a. Carcinogénèse et étiologie du cancer du sein**

Le cancer du sein résulte d'un dérèglement de certaines cellules qui se multiplient et forment une masse tumorale. Ce processus implique généralement des **modifications génétiques** dans un groupe de cellules qui les font se développer et se comporter de manière anormale. Les principaux types de gènes impliqués dans le cancer du sein sont les **oncogènes** – gènes qui, lorsqu'ils sont activés ou mutés, peuvent favoriser la croissance cellulaire excessive et la formation de tumeurs – et les **gènes suppresseurs de tumeurs dont les gènes BRCA1 et BRCA2** – gènes qui régulent normalement la croissance cellulaire et inhibent la formation de tumeurs (5).

Des altérations génétiques dans ces gènes peuvent contribuer au développement du cancer du sein. Les antécédents familiaux de cancer du sein et/ou d'ovaire augmentent ainsi le risque de développer un cancer du sein par transmission de ces mutations favorisant son développement.

**Le développement du cancer du sein peut être favorisé par et lié à différents facteurs :**

- **Antécédents et facteurs génétiques :**
  - Une femme qui a eu un cancer du sein a un risque 3 à 4 fois plus élevé de développer un nouveau cancer du sein qu'une femme du même âge. Le risque de développer un cancer du sein infiltrant est 8 à 10 fois plus important chez les femmes qui ont déjà eu un cancer canalaire in situ (CCIS) ou un cancer lobulaire in situ (CLIS) (6).
  - Près de 20 à 30% des cancers du sein se manifestent chez des femmes ayant des antécédents familiaux de cancers dont des cancers du sein

- Seuls 5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires (7), c'est-à-dire attribuable à une mutation génétique (identifiée ou non). Sur l'ensemble des cas de cancer du sein héréditaire, près de la moitié sont associés à des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2. Les porteurs de la mutation BRCA1 ont un risque à vie de développer un cancer du sein allant de 75 à 80 % (8).
  - Chez les porteurs de la mutation BRCA2, le risque de développer un cancer du sein au cours de leur vie est compris entre 45 et 69 % (9).
  - Outre les gènes BRCA1 ou BRCA2, les gènes suppresseurs de tumeurs p53 (syndrome de Li Fraumeni), PTEN (syndrome de Cowden), STK11 (syndrome de Peutz-Jeghers) CDH1 (related diffuse hereditary gastric cancer syndrome) ou PALB2 (partner and localiser of BRA2 gene) sont les principaux mutés dans les cancers du sein héréditaires (10).
- **Facteurs hormonaux** : Les hormones sexuelles, en particulier les œstrogènes, peuvent jouer un rôle dans le développement du cancer du sein. Les femmes ayant des antécédents de traitements hormonaux tels que l'hormonothérapie substitutive pour la ménopause ou la prise de contraceptifs oraux pendant de longues périodes ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein (11).
  - **Facteurs environnementaux** : Des facteurs environnementaux tels que l'exposition à des produits chimiques toxiques, à des rayonnements ionisants (par exemple, lors d'une radiothérapie thoracique antérieure) ou à la pollution atmosphérique peuvent augmenter le risque de cancer du sein. Les femmes jeunes (avant 30 ans) ayant eu des radiothérapies répétées du thorax, un traitement par irradiation (radiothérapie) sur le thorax pour traiter un autre cancer (comme le lymphome hodgkinien par exemple) ou une radioscopie pulmonaire ont un risque plus élevé de cancer du sein (12).

- **Facteurs comportementaux** : Les comportements tels que la consommation d'alcool, le tabagisme, l'obésité et le manque d'activité physique peuvent également augmenter le risque de cancer du sein. Une étude menée en 2017 (13) a montré que des femmes qui n'ont jamais été exposées au tabac ont un risque de cancer du sein significativement inférieur à celles qui ont été exposées au tabagisme passif, elles-mêmes présentant un risque significativement inférieur à celles qui sont exposées au tabagisme actif. Des études de référence attribuent 17% des cancers du sein à la consommation d'alcool régulière, même modérée. Le surpoids (IMC compris entre 25 et 29,9) et l'obésité (IMC de 30 ou plus) augmentent le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée (12).
- **Autres facteurs** : D'autres facteurs sont également corrélés au risque de développer un cancer du sein tels que l'âge (près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans alors que 10% des cas seulement se manifestent chez les femmes âgées de moins de 35 ans), le sexe (99% des cancers du sein touchent les femmes (6)), la densité mammaire (les seins denses ont un risque plus élevé), les premières règles (avant l'âge de 12 ans), la ménopause tardive (après l'âge de 55 ans) ou encore la nulliparité (jamais eu d'enfants).

Néanmoins, près de la moitié des cancers du sein se développent chez des femmes qui ne présentent pas de facteur de risque notable, si ce n'est leur sexe (féminin) et leur âge (plus de 40 ans).

#### **b. Classification selon l'histologie et le caractère invasif**

Il existe de nombreux types de cancers du sein, selon les zones du sein où ils se développent : canaux, lobules ou les tissus intermédiaires. Le cancer du sein apparaît à 85 % dans les cellules qui tapissent les canaux et à 15 % dans les cellules des lobules situés dans le tissu glandulaire du sein. (14)

Le type de cancer du sein est déterminé par le type de cellules spécifiques qui sont affectées. En fonction de l'origine des cellules, les cancers du sein peuvent être divisés en deux grandes catégories : les carcinomes et les sarcomes (15). Les carcinomes sont des cancers du sein issus de la composante épithéliale du sein, c'est-à-dire des cellules qui tapissent les lobules et les canaux terminaux responsables de la production de lait.

Les sarcomes sont une forme beaucoup plus rare de cancer du sein (<1% des cancers du sein primaires) (12). Ils se développent à partir des composants stromaux du sein, qui comprennent les myofibroblastes et les cellules des vaisseaux sanguins.

La plupart des cancers du sein sont des carcinomes avec 95% d'adénocarcinomes et 5% sont de formes plus rares (Médullaire, Mucineux, Tubuleux, Papillaire) (16). Au sein des carcinomes, il existe de nombreux types différents de cancer du sein, identifiés en fonction de leur caractère invasif par rapport aux sites de la tumeur primaire. Il est essentiel de pouvoir distinguer avec précision les différents sous-types, car ils ont tous des pronostics et des implications thérapeutiques différents.

A sa genèse, la tumeur cancéreuse reste dans le canal ou lobule d'origine (« in situ »), sans généralement provoquer aucun symptôme et en étant peu susceptible de se propager.

Au fil du temps, ce cancer *in situ* (de stade 0) peut progresser et envahir les tissus mammaires voisins (cancer du sein infiltrant ou invasif), puis se propager dans les ganglions lymphatiques à proximité (métastase régionale) ou dans d'autres organes du corps (métastase distante). Si une femme meurt du cancer du sein, c'est qu'elle présente des métastases répandues dans différentes parties de l'organisme (cancer généralisé) (14).

Sur la base des caractéristiques pathologiques et du caractère invasif, les cancers du sein peuvent être divisés en trois groupes principaux : les cancers du sein non invasifs (ou in situ), les cancers du sein invasifs (ou infiltrants) et les cancers du sein métastatiques.

### *1. Cancer du sein non invasif ou in situ*

Un carcinome est dit in situ quand les cellules cancéreuses sont présentes uniquement dans les canaux du sein (CCIS pour carcinome canalaire in situ) ou les lobules du sein (CLIS pour carcinome lobulaire in situ).

Les CCIS représentent 85 % à 90 % des cancers du sein in situ soit approximativement 15 à 20 % des cancers du sein. Il s'agit d'un cancer du sein non invasif ou pré-invasif qui se développe à l'intérieur de canaux normaux préexistants. Bien qu'ils ne soient pas invasifs en soi, les carcinomes in situ ont un fort potentiel pour devenir des cancers invasifs, d'où l'importance d'un traitement précoce et adéquat. (17)

Les CLIS sont moins fréquents et représentent environ 10 à 15 % des cancers du sein in situ soit approximativement 0,5 à 3,8 % de l'ensemble des cancers du sein.

### *2. Cancer du sein invasif ou infiltrant*

Les cancers du sein invasifs ont des cellules cancéreuses qui envahissent et se propagent en dehors des lobules et des canaux normaux du sein, se développant dans le tissu stromal du sein environnant. Environ 2 femmes sur 3 sont atteintes d'une forme invasive de cancer du sein et sont généralement âgées de 55 ans ou plus lorsqu'elles sont diagnostiquées (14).

Les carcinomes invasifs peuvent se propager à d'autres parties du corps, comme les ganglions lymphatiques ou d'autres organes, et former des métastases, entrant ainsi dans la classification des cancers du sein métastatiques. (18)

En fonction des types de tissus et de cellules impliqués, les cancers du sein invasifs sont divisés en deux types (12) :

- Carcinome canalaire invasif : le carcinome canalaire invasif est le type de cancer du sein le plus courant et représente environ 75 % de tous les cancers du sein. La classification du carcinome canalaire invasif comprend plusieurs sous-types : le carcinome tubulaire du sein, le carcinome médullaire du sein, le carcinome mucineux du sein, le carcinome papillaire du sein et le carcinome cribriforme du sein.
- Carcinome lobulaire invasif : le carcinome lobulaire invasif est le deuxième type de cancer du sein le plus fréquent et représente environ 10 % de tous les cancers du sein. Bien que le carcinome lobulaire invasif puisse toucher les femmes à tout âge, il est plus fréquent chez les femmes plus âgées.

Les carcinomes canalaire et lobulaire présentent des caractéristiques histologiques distinctes :

- Les carcinomes lobulaires se développent sous forme de cellules uniques disposées individuellement, en file indienne ou en nappes, et ils présentent des aberrations moléculaires et génétiques distinctes qui les distinguent des carcinomes canaux.
- Les carcinomes canaux et lobulaires peuvent avoir des pronostics et des options thérapeutiques différents et il est donc important de les différencier clairement.

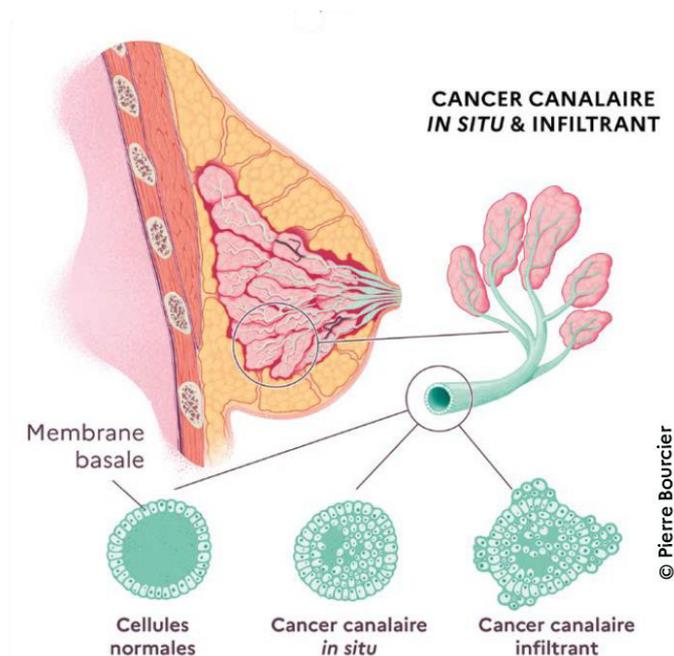


Figure 4 : Différences histologiques des 3 principaux types de cancer du sein

### 3. Métastatique

Un cancer du sein métastatique, également appelés cancers du sein de stade IV ou avancé, est un cancer qui présente des métastases, c'est-à-dire des tumeurs formées à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées de la première tumeur du sein (dite primitive) et ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps (os, poumons, foie le plus fréquemment) où elles se sont installées (19).

Le cancer du sein métastatique est un cancer de stade IV (Figure 5) qui s'est propagé à d'autres organes et dont la tumeur mesure au moins 5 centimètres.

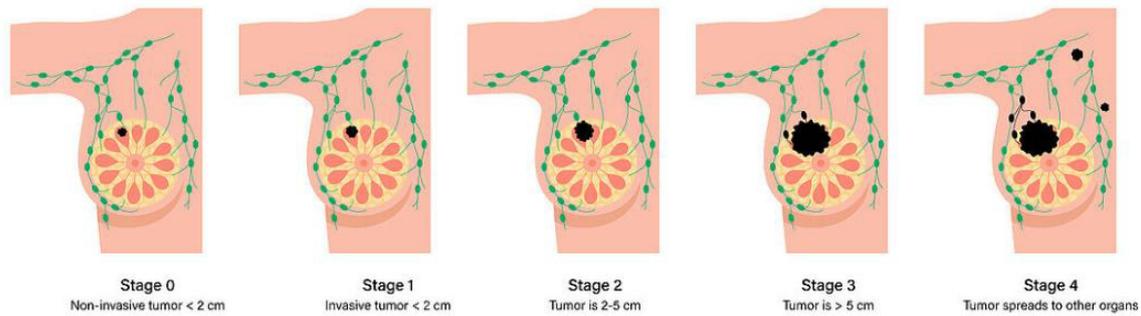


Figure 5: Classification du cancer du sein selon la taille et le caractère invasif de la tumeur

Le risque de récurrence et de métastases du cancer du sein n'est pas clairement compris ou prévisible, car il varie d'une personne à l'autre, en grande partie en fonction de la biologie moléculaire unique de la tumeur et du stade de la maladie au moment du diagnostic initial.

Le traitement principal d'un cancer du sein métastatique est un traitement systémique médicamenteux. Il s'agit de médicaments de chimiothérapie, éventuellement d'une thérapie ciblée, et/ou d'une hormonothérapie lorsque la tumeur est hormonosensible.

Dans certaines situations, un traitement locorégional telle une chirurgie et/ou une radiothérapie de la tumeur ou des métastases est associé au traitement médicamenteux (20).

### c. Classification selon le profil moléculaire

Le cancer du sein est composé de plusieurs de sous-types biologiques qui ont des comportements et des réponses à la thérapie distincts. Les études d'expression génétique ont permis d'identifier plusieurs sous-types distincts de cancer du sein qui diffèrent de manière significative dans le pronostic ainsi que dans les cibles thérapeutiques présentes dans les cellules cancéreuses (6).

Le tissu du cancer du sein exprime des récepteurs d'hormones stéroïdes sexuelles tels que les récepteurs d'œstrogènes (ER), de progestérone (PR) et d'androgènes (AR) dans le tissu cancéreux. Ce mécanisme joue un rôle clé dans la prolifération des cellules cancéreuses du sein (21). Par conséquent, ER, PR et HER2 sont des marqueurs pronostiques et prédictifs importants du cancer du sein. L'évaluation du statut ER, PR et HER2 est nécessaire pour évaluer la biologie de la tumeur et pour déterminer l'utilisation de l'hormonothérapie (pour le cancer du sein ER- et/ou PR-positif) et de la thérapie ciblée avec le trastuzumab (pour les tumeurs HER2-positives) (22).

Les récepteurs hormonaux, en particulier les récepteurs aux estrogènes (ER) et aux progestatifs (PR), jouent un rôle important dans le développement et la progression du cancer du sein. Environ 75% des cancers du sein sont ER-positifs et PR-positifs, ce qui signifie que ces cellules cancéreuses ont des récepteurs aux estrogènes et aux progestatifs sur leur surface. Lorsque ces récepteurs sont activés par des hormones, ils stimulent la prolifération des cellules cancéreuses. Les inhibiteurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes tels que le tamoxifène bloquent l'action des hormones sur ces récepteurs, réduisant ainsi la croissance tumorale (23).

Environ 20% des cancers du sein sont HER2-positifs, ce qui signifie que ces cellules cancéreuses ont une amplification du gène HER2, ce qui entraîne une surexpression de la protéine HER2 sur leur surface. La protéine HER2 joue un rôle important dans la régulation de la croissance et de la survie des cellules. Les inhibiteurs de l'HER2 tels que le trastuzumab bloquent l'action de la protéine HER2, réduisant ainsi la croissance tumorale (23).

Grâce aux progrès des techniques de profilage de l'expression génétique, la liste des gènes intrinsèques qui différencient ces sous-types est désormais constituée de plusieurs groupes de gènes liés à l'expression du récepteur des œstrogènes (ER) (le groupe luminal), à l'expression du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2), à la prolifération et à un groupe unique

de gènes appelé le groupe basal (24). Grâce à l'utilisation de ces connaissances, les cancers du sein sont généralement divisés en 4 sous-types intrinsèques ou moléculaires basés sur le schéma d'expression de certains gènes (tableau 1 ci-dessous).

Bien que plusieurs critères et classifications existent, les types de cancer du sein les plus représentatifs peuvent être divisés en quatre types basés sur des sous-types moléculaires : le cancer du sein luminal A, le cancer du sein luminal B, le cancer du sein positif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et le cancer du sein triple négatif (CSTN).

Tableau 1: Sous-types de cancer du sein selon le profil moléculaire

Sous-types	Signatures moléculaires	Caractéristiques	Options de traitements
Luminal A	ER+, PR±, HER2-, Ki67 bas	~70%, le plus fréquent, meilleur pronostic	Hormonothérapie ou Thérapies ciblées
Luminal B	ER+, PR±, HER2- ou HER2+, Ki67 élevé	10 – 20%, survie plus faible et évolution plus rapide que Luminal A	Hormonothérapie ou Thérapies ciblées
HER2+	ER-, PR-, HER2+	5 – 15%	Thérapies ciblées (anti-HER2)
Triple négatif	ER-, PR-, HER2-	15 – 20%, diagnostiqués plus jeune, mauvais pronostic	Thérapies ciblées, Immune checkpoint inhibitors (anti PD-L1)

Ces sous-types ont des métastases, un pronostic et des méthodes de traitement très différents (25). HER2 serait surexprimé dans 20 à 25 % des cancers du sein et est associé à l'agressivité des cellules cancéreuses (26).

Le CSTN est la forme de cancer du sein la plus agressive et n'exprime pas les récepteurs des œstrogènes (ER), de la progestérone (PR) et HER2. Le CSTN ne représente que 15 à 20% des cancers du sein. Cependant, il est généralement identifié à un stade avancé au moment du diagnostic, ce qui se traduit par un taux de récurrence élevé et un faible taux de survie (27). En outre, il n'existe pas de thérapie ciblée efficace pour le CSTN et les métastases se développent le plus souvent dans le cerveau, les os, les poumons et le foie. L'histologie la plus courante dans le cancer du sein triple négatif est le carcinome canalaire infiltrant.

Contrairement à d'autres sous-types de cancer du sein qui disposent d'un arsenal de traitements ciblés tels que les antagonistes ER et les anticorps monoclonaux HER2, le traitement non chirurgical du cancer du sein triple négatif s'est limité à la chimiothérapie conventionnelle, jusqu'à l'approbation de l'inhibiteur PARP Lynparza® (Olaparib) en 2014 pour les porteuses de mutations BRCA1 et BRCA2, qui sont plus susceptibles de développer un cancer du sein triple négatif.

#### **d. Classification selon le niveau de sévérité**

Grâce aux examens de diagnostic, on détermine le stade du cancer, c'est-à-dire l'étendue de la maladie au moment du diagnostic.

Pour évaluer l'étendue d'un cancer du sein, les médecins prennent en compte 3 critères :

- La taille et l'infiltration de la tumeur
- L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, le nombre et leur emplacement
- La présence ou non de métastases

Ces 3 critères – taille et infiltration de la tumeur, atteinte ou non des ganglions lymphatiques, présence ou non de métastases – permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on

Cancer (AJCC), 7ème édition. TNM signifie en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis » soit « tumeur, ganglions, métastases » (56). Le stade des cancers du sein au moment du diagnostic est exprimé par un chiffre allant de 0 à 4.

- **T** : désigne la taille de la tumeur, la cotation allant de T0 à T4. La taille et l'infiltration de la tumeur donne une indication sur l'évolution de la maladie.
- **N** : fait référence à la présence ou non d'adénopathie, c'est-à-dire si des ganglions sont touchés. La détermination de l'atteinte de ganglions lymphatiques, de leur nombre et de leur emplacement permet d'en savoir plus sur la propagation du cancer. Les ganglions axillaires (au niveau des aisselles) sont les premiers à être touchés. La cotation va de N0 à N3.
- **M** : pour métastases. Les cellules cancéreuses se développent au-delà du système lymphatique et des ganglions envahissent d'autres organes ; les plus souvent touchés étant le foie, les os et les poumons. On notera M0 pour l'absence de métastases, M1 pour la présence de métastases.

Ces 3 critères sont combinés pour obtenir un stade global compris entre I à IV avec des sous-stades A à C. Cette stadification permet d'évaluer si le cancer du sein en est à un stade précoce, avancé ou métastatique.

Tableau 2: Stades de sévérité du cancer du sein, selon l'American Joint Committee on Cancer (57)

Stades	Définition
Stade 0	Carcinome canalaire in situ
Stade IA	Tumeur primaire invasive d'une taille $\leq 20$ mm Pas d'atteinte ganglionnaire
Stade IB	Micrométastases ganglionnaires ( $>0,2$ mm, $<2,0$ mm) avec ou sans tumeur primaire $\leq 20$ mm
Stade IIA	Métastases ganglionnaires ipsilatérales mobiles de niveau I, II avec une tumeur primaire de $\leq 20$ mm ; ou $> 20$ mm, tumeur de $\leq 50$ mm sans atteinte ganglionnaire.
Stade IIB	Métastases ganglionnaires ipsilatérales mobiles de niveau I, II avec une tumeur de $>20$ mm, $\leq 50$ mm ; ou tumeur de $> 50$ mm sans atteinte ganglionnaire.
Stade IIIA	Métastases ganglionnaires mobiles ipsilatérales de niveau I, II avec une tumeur de $>50$ mm ; ou tumeur primaire de n'importe quelle taille avec métastases ganglionnaires fixes ipsilatérales de niveau I, II ou internes.
Stade IIIB	Tumeur primaire avec invasion de la paroi thoracique et/ou de la peau
Stade IIIC	Tumeur primaire de toute taille avec métastases ganglionnaires supra claviculaires ou de niveau III ipsilatéral ; ou avec métastases ganglionnaires de niveau I, II et internes ipsilatérales.
Stade IV	Tous les cas avec métastases à distance

Nous constatons ainsi que le cancer du sein a suscité l'élaboration d'un arsenal diagnostique riche et diversifié pour sa détection et sa caractérisation. Depuis la mammographie, considérée comme le pilier du dépistage, jusqu'aux techniques plus pointues d'anatomopathologie comme l'histopathologie et l'immunohistochimie, le spectre des outils à la disposition des pathologistes témoigne d'une évolution constante vers la précision et la spécificité.

Ces méthodes diagnostiques s'appuient sur des référentiels solides et éprouvés : la classification ACR pour évaluer les anomalies mammographiques, la classification TNM pour le stade tumoral, ou encore divers arbres décisionnels pour guider la prise en charge clinique. Ces échelles et référentiels renforcent la standardisation des diagnostics et réduisent la variabilité interprétative, garantissant ainsi une meilleure cohérence dans la prise en charge des patientes.

Cependant, malgré ces avancées, l'importance du dépistage précoce ne saurait être sous-estimée. Il demeure crucial d'investir dans le développement de techniques diagnostiques encore plus rapides, plus sensibles, et adaptées à la pratique clinique courante. Simplifier leur utilisation pour les praticiens tout en minimisant les marges d'erreur représente un enjeu majeur pour l'avenir.

Par ailleurs, de plus en plus d'institutions intègrent des systèmes de numérisation de lames, aussi appelée « microscopie numérique » ou « digital pathology » (58). Ces systèmes capturent des images haute résolution des lames qui peuvent être visualisées, agrandies, et analysées sur un ordinateur. Cela facilite le partage des images pour des consultations ou des réunions de concertation pluridisciplinaire, et offre un archivage durable des spécimens. Nous analyserons dans la partie II l'intérêt de cette numérisation des lames dans l'amélioration du diagnostic du cancer du sein.

### **C. Mécanismes de cancérogénèse**

Le processus de développement de métastases tumorales implique plusieurs étapes dont l'invasion locale pour échapper aux tissus environnants de la tumeur primaire, l'invasion des vaisseaux sanguins ou lymphatiques (intravasation), la survie dans la circulation sous formes de cellules tumorales circulantes (CTC), l'échappement des CTC du système circulatoire, l'extravasation, l'adaptation au microenvironnement sous formes de cellules tumorales disséminées (CTD), et la transformation en cellules initiatrices de métastases (CIM) pour former une lésion métastatique (19).

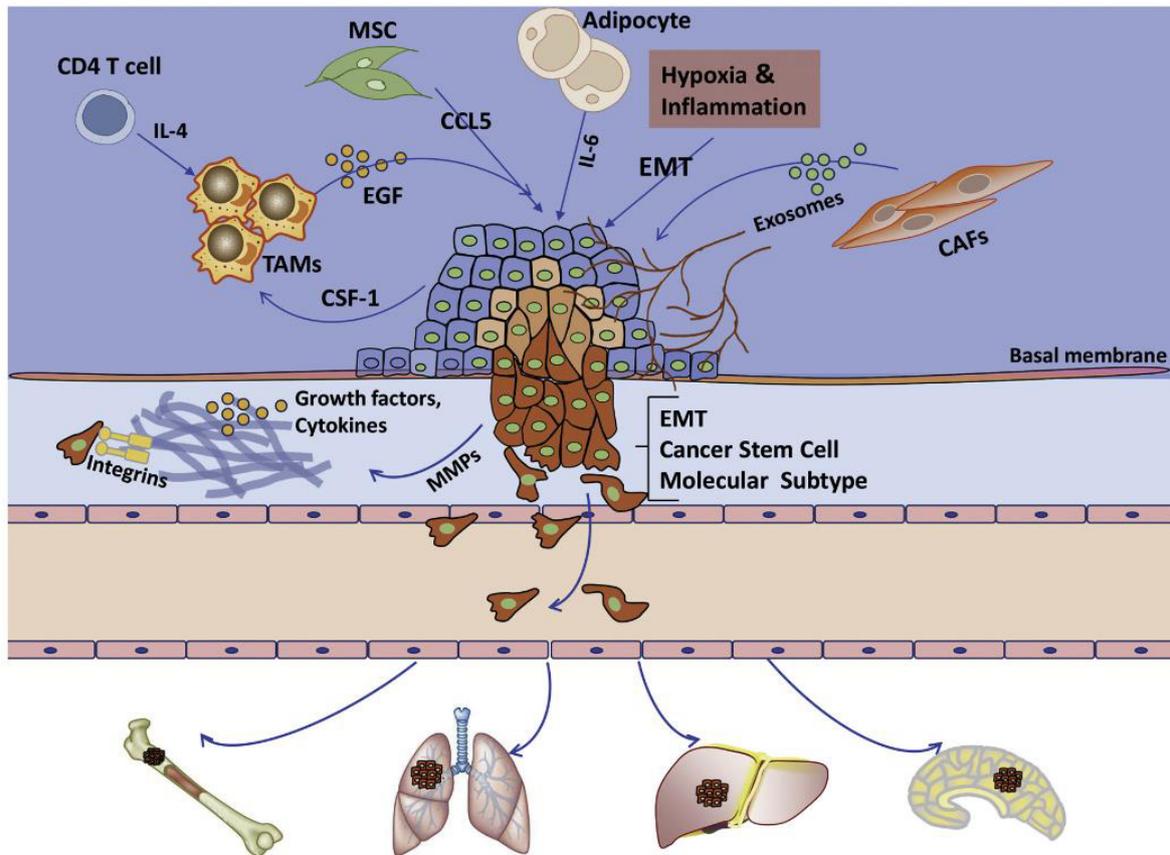


Figure 6: Développement d'une métastase dans le cancer du sein, processus et mécanismes impliqués (19)

La métastase est le processus multiple par lequel une tumeur primaire d'origine se développe en une tumeur secondaire distale. La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), un phénomène dans lequel la polarité des cellules épithéliales et la cohésion intercellulaire sont perdues, est nécessaire au développement des métastases dans le cancer du sein. (28)

Les cellules immunitaires et le microenvironnement tumoral peuvent également contribuer aux métastases du cancer du sein. Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) jouent différents rôles dans la signalisation micro environnementale et sont, dans le cas du cancer du sein, activés par l'IL-4 sécrétée par les cellules T CD4+. Les cytokines sécrétées par les TAM, y compris les chimiokines, les facteurs inflammatoires et les facteurs de croissance, sont fortement associées aux métastases en augmentant l'adhésion à la matrice extracellulaire (ECM). Par conséquent,

ces cellules immunitaires et ces facteurs sécrétés pourraient être des cibles pour le traitement du cancer du sein métastatique. (29)

Le développement du cancer du sein implique de nombreux processus biologiques et cellulaires faisant intervenir de nombreux types de cellules, transporteurs, cascade de réactions cellulaires ou autres marqueurs.

En effet, les mécanismes passant par divers récepteurs tels que EGFR, HER2, VEGFR, TGF $\beta$ R et IGF1-R sont étroitement associés à l'initiation, à la croissance et aux métastases du cancer du sein. En outre, les changements épigénétiques induisent également des propriétés agressives du cancer du sein pour induire des métastases. Ces mécanismes peuvent constituer une cible pour le traitement du cancer du sein métastatique, pour lequel de petits inhibiteurs moléculaires et des anticorps monoclonaux qui inhibent ces mécanismes ont été mis au point.

Par ailleurs, les taux intra tumoraux d'œstrogènes sont corrélés avec l'expression du gène tumoral des enzymes métabolisantes et du gène du récepteur aux œstrogènes. Parmi les enzymes produisant des œstrogènes, l'aromatase est l'enzyme la plus importante. C'est pourquoi l'inhibition de l'aromatase est le traitement hormonal le plus efficace des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein ER-positif (30).

Les concentrations intratumorales d'androgènes sont également significativement plus élevées dans le cancer du sein : les enzymes productrices d'androgènes sont surexprimées (31). Les androgènes, contrairement aux œstrogènes, ont principalement des effets antiprolifératifs via les récepteurs aux androgènes sur les cellules cancéreuses du sein. Dans la plupart des cas de carcinome mammaire (90%), des récepteurs aux androgènes (AR) sont exprimés. L'expression

du AR est considérée comme un facteur pronostique positif pour le cancer du sein ER-positif (32).

La compréhension des mécanismes impliqués dans le développement des métastases est donc centrale dans le traitement du cancer du sein car elles peuvent être à la fois une cible thérapeutique et un marqueur détectable.

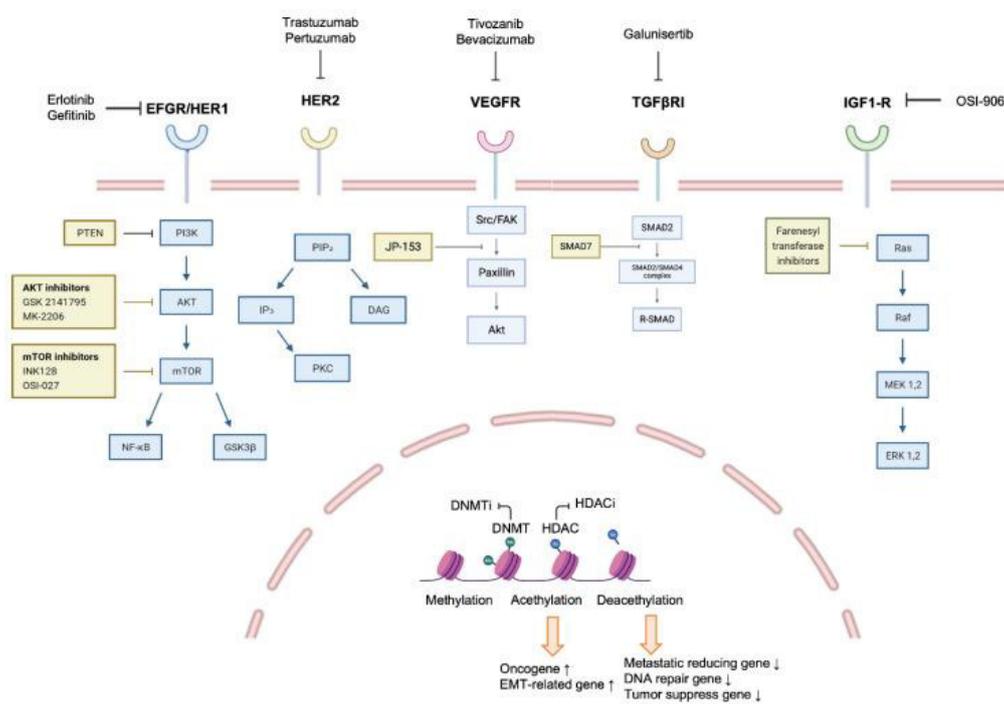


Figure 7 : Mécanismes de régulation impliqués dans le développement du cancer du sein et cibles résultantes pour des inhibiteurs anti-cancéreux(33)

Les thérapies ciblées pour le cancer du sein comprennent des substances ou des médicaments qui bloquent la croissance du cancer en interférant avec la fonction de certaines molécules responsables de la prolifération et de la survie des cellules tumorales. Le traitement ciblé du cancer du sein métastatique sera ainsi déterminé par un large ensemble de marqueurs cellulaires et moléculaires comprenant la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux, HER2, et également la récurrence du cancer, le taux de métastases et le site des métastases. (34)

## **D. Prise en charge du cancer du sein**

Le cancer du sein demeure l'une des principales causes de décès chez les femmes à l'échelle mondiale. Cependant, grâce aux progrès majeurs réalisés dans le domaine de l'oncologie, l'arsenal thérapeutique disponible a connu une évolution considérable au cours des dernières décennies. De nombreux types de traitements innovants ont vu le jour, contribuant ainsi à améliorer significativement la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein et à accroître leur espérance de vie (35).

Selon des études récentes publiées dans des revues scientifiques de renom, telles que le *New England Journal of Medicine* et *The Lancet Oncology*, l'utilisation de thérapies ciblées spécifiques a permis de mieux comprendre la biologie tumorale et d'optimiser le traitement pour des sous-groupes de patientes. Par exemple, l'introduction d'agents ciblant les récepteurs hormonaux (comme les inhibiteurs de l'aromatase et les modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes) a démontré une nette amélioration de la survie globale chez les femmes présentant des cancers du sein hormono-dépendants (36).

De plus, l'avènement de l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des cancers du sein métastatiques. Des anticorps monoclonaux ciblant le récepteur HER2 ont été développés et ont montré des taux de réponse élevés chez les patientes présentant une surexpression de ce récepteur. Les résultats encourageants de ces nouvelles thérapies ont été publiés dans des études cliniques de phase III et ont abouti à leur approbation par les agences de réglementation, telles que la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Parallèlement, des avancées majeures dans les techniques chirurgicales et de radiothérapie ont permis une meilleure prise en charge locale du cancer du sein. Des procédures de conservation mammaire mieux maîtrisées et des techniques de radiothérapie plus précises ont réduit l'impact psychologique et physique de la maladie sur les patientes, tout en maintenant des taux de survie équivalents aux mastectomies conventionnelles (37).

Cependant, malgré ces avancées thérapeutiques majeures, les tendances épidémiologiques et l'évolution de la mortalité témoignent d'un besoin médical persistant avec le diagnostic précoce du cancer du sein comme levier principal d'action. Des études épidémiologiques ont démontré que la survie à long terme des patientes atteintes de cancer du sein est étroitement liée à un diagnostic précoce, permettant une intervention thérapeutique anticipée et potentiellement plus efficace (38,39). Par ailleurs, la détection précoce du cancer du sein, souvent grâce à des programmes de dépistage mammographique, a montré une nette réduction de la mortalité.

Ainsi, bien que l'émergence de nouveaux traitements ait considérablement amélioré la prise en charge du cancer du sein et augmenté l'espérance de vie des patientes, l'importance cruciale du diagnostic précoce ne doit pas être sous-estimée. Les efforts de recherche et de santé publique devraient continuer à se concentrer sur le développement de méthodes et d'outils de dépistage systématiquement utilisés, plus performants et plus sensibles afin d'identifier la maladie à un stade précoce, lorsque les chances de guérison sont les plus élevées.

#### **a. Dépistage et diagnostic**

Dans 90% des cas, le cancer du sein est découvert face à un tableau clinique asymptomatique lors de la mammographie de dépistage proposée et pris en charge à 100% pour les femmes de

50 à 74 ans tous les 2 ans, dans le centre régional de coordination des dépistages des cancers (CRCDC) le plus proche (40).

Pour 10% des cas, des signes cliniques évocateurs poussent les patientes à consulter leurs médecins généralistes. Devant une suspicion de cancer du sein, l'interrogatoire du médecin aura pour objectifs l'appréciation du potentiel évolutif de la tumeur (évolution rapide, signes inflammatoires locaux...), de la prise éventuelle de traitement hormonal, du statut ménopausique et des antécédents personnels et familiaux de cancer (en particulier sein et ovaire) (16).

En présence de symptômes ou si une anomalie a été découverte par une mammographie de dépistage, le patient est orienté vers un médecin. La consultation avec le médecin comprend un interrogatoire et un examen clinique.

### *1. Examen clinique*

L'examen clinique est la première étape clé dans l'évaluation de la tumeur, ses caractéristiques morphologiques, sa localisation et sa progression éventuelle. En effet, l'examen clinique permettra d'apprécier :

- Les **caractéristiques de la tumeur** : palpable ou non, topographie et taille par rapport au volume du sein. Afin de faciliter la palpation, la patiente est allongée sur le dos et son bras (du côté du sein malade) est relevé
- La **mobilité de la tumeur** sous la peau ou sa fixation à la paroi du thorax ou à la peau
- La **localisation de la tumeur** dans le sein est nécessaire pour le choix des traitements
- L'**aspect de la peau** qui est parfois modifiée
- La **forme du mamelon et de l'aréole** pouvant subir une déformation, une rétraction, une ulcération du mamelon ou de l'aréole. Ces modifications sont parfois accompagnées d'un écoulement au niveau du mamelon

- L'**augmentation de la taille de la tumeur** témoignée par la patiente
- La **palpation des ganglions axillaires et sus-claviculaires** pouvant parfois augmentés de taille. Le médecin recherche systématiquement les ganglions anormaux en palpant les différents endroits où ils peuvent se trouver (essentiellement dans l'aisselle). L'examen des aisselles est indispensable et fait partie intégrante des examens mammaires
- La **recherche de signes d'appel de localisation métastatique** à distance du sein malade (osseuses, hépatiques, pulmonaires, cérébrales...)

## *2. Mammographie*

### *a) Place dans le parcours de soin*

Lors d'une suspicion de cancer du sein, une mammographie bilatérale est systématiquement réalisée en première intention.

Une mammographie est réalisée lorsqu'une patiente présente des symptômes pouvant faire évoquer un cancer du sein comme un écoulement du mamelon, une rougeur de la peau, une « boule » dans le sein, etc.

Elle permet de détecter les anomalies dans les tissus mammaires, telles que des masses, des calcifications ou des distorsions architecturales, qui pourraient être indicatives d'une tumeur.

La mammographie est une technique d'imagerie par rayons X spécifiquement adaptée pour examiner les tissus mammaires. Pendant l'examen, le sein est comprimé entre deux plaques afin d'obtenir des images radiographiques détaillées. Ces images sont ensuite évaluées par un radiologue spécialisé dans l'interprétation des mammographies (41).

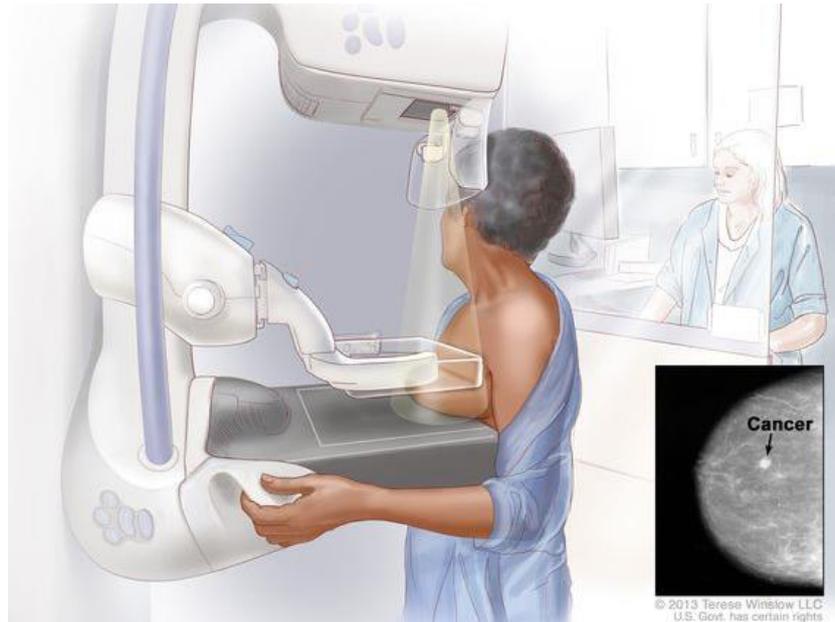


Figure 8 : Illustration de la réalisation d'une mammographie

*b) De dépistage (avant symptômes) ou de diagnostic (après symptômes)*

La mammographie est largement utilisée pour le dépistage précoce du cancer du sein chez les femmes asymptomatiques, c'est-à-dire celles qui ne présentent pas de symptômes évidents : on parle alors de **mammographie de dépistage**. Le dépistage vise à détecter les tumeurs à un stade précoce, lorsque les chances de guérison sont plus élevées.

En France, le programme national de dépistage pour le cancer du sein permet à toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans (42) (environ 10 millions de françaises) à bénéficier gratuitement (pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, sans avance de frais) tous les 2 ans d'une mammographie et d'un examen clinique des seins dans un centre régional de coordination des dépistages (CRCDC) auprès d'un radiologue agréé (43).

Lorsqu'une femme présente des symptômes tels qu'une masse palpable, une déformation du sein ou un écoulement anormal du mamelon, **une mammographie diagnostique** peut être réalisée pour évaluer et caractériser ces anomalies.

L'interprétation de la mammographie utilise les classifications BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'ACR (American College of Radiology) pour fournir une évaluation standardisée des résultats (44).

*c) Interprétation par la classification ACR*

La classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'ACR est une classification internationale établie par l'American college of Radiology. Elle permet d'établir une attitude commune en fonction d'une anomalie dépistée en imagerie mammaire. Elle peut être unilatérale ou bilatérale en fonction de l'étude d'un ou des deux seins. Elle est présente en fin de chaque compte rendu de mammographie, échographie mammaire ou IRM des seins (45). Elle permet d'établir une conduite à tenir standardisée lors d'anomalie dépistée en imagerie du sein.

Tableau 3 : Classification de l'ACR pour évaluer le stade de sévérité du cancer du sein et conduite à tenir associée

Classification	Signification et conduite à tenir
ACR 0	<b>Mammographie incomplète</b> – Nécessite une évaluation d'imagerie supplémentaire et/ou de mammographies antérieures pour comparaison
ACR 1	<b>Mammographie normale</b> : surveillance habituelle préconisée
ACR 2	<b>Mammographie présentant une anomalie bénigne (kyste...)</b> : surveillance habituelle préconisée (dépistage tous les 2 ans)
ACR 3	<b>Mammographie présentant une anomalie très probablement bénigne</b> (>97% de lésions bénignes dans la littérature), pour laquelle une surveillance à court terme est préconisée (initialement après 4 à 6 mois).
ACR 4	<b>Mammographie ayant une anomalie indéterminée ou suspecte</b> , pour laquelle la poursuite des investigations est nécessaire (biopsies, cytoponction, IRM mammaire...).
ACR 5	<b>Mammographie présentant une anomalie évocatrice de cancer du sein</b> , et pour laquelle la poursuite des investigations est indispensable (biopsies, cytoponction...).
ACR 6	<b>Mammographie présentant un cancer prouvé histologiquement</b> , le plus souvent sous traitement (chimiothérapie, hormonothérapie)

Dans le processus de diagnostic du cancer du sein, chaque stade de classification ACR (American College of Radiology) est associé à une conduite à tenir spécifique. Pour les stades ACR 1 à 2, qui correspondent à des résultats normaux ou bénins, une surveillance habituelle est recommandée.

Lorsque la mammographie révèle des résultats classés ACR 3 à 5, qui indiquent des anomalies ou des suspicions de malignité, des mesures supplémentaires sont nécessaires pour établir un diagnostic précis. Dans ce cas, une échographie bilatérale est réalisée pour préciser la nature des anomalies détectées. Selon si la lésion est confirmée, une macrobiopsie (lésion non retrouvée) ou une microbiopsie (lésion confirmée) sera réalisée (41).

La biopsie fait partie de l'examen anatomopathologique et permet de confirmer si une anomalie détectée est maligne (cancéreuse) ou bénigne (non cancéreuse). Elle permet d'obtenir un échantillon de tissu qui est ensuite examiné au microscope par un pathologiste. Le pathologiste analyse les caractéristiques des cellules et des tissus pour déterminer s'ils présentent des signes de malignité (46).

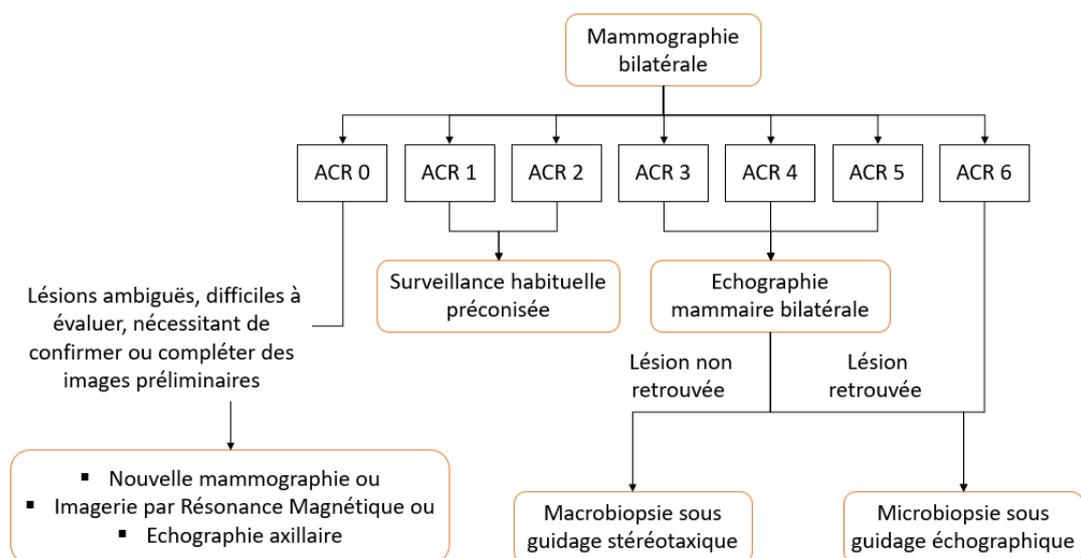


Figure 9 : Arbre décisionnel de l'examen d'imagerie médicale recommandée selon le stade de sévérité de l'échelle de l'ACR

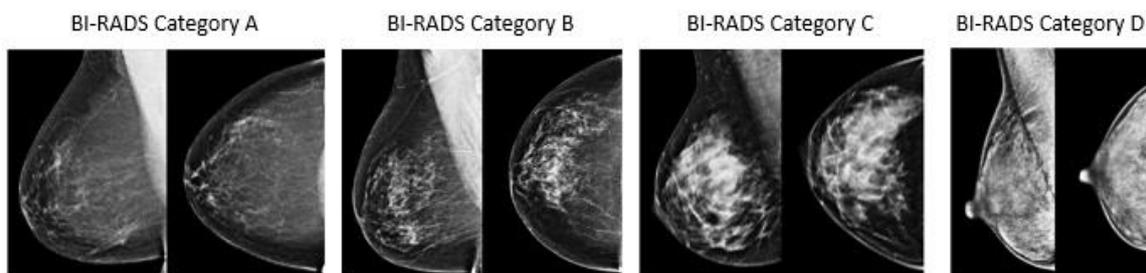


Figure 10 : Illustration de la composition du sein (1<sup>er</sup> critère d'évaluation ACR) sur des mammographies selon la classification ACR BI-RADS, (Source : ACR BI-RADS® Atlas, 5th Edition)

### 3. Examen anatomopathologique

#### a) Histopathologie

L'histologie ou l'examen des tissus dans les laboratoires de pathologie est à la base de la plupart des décisions en matière de soins de santé et de thérapeutique. Cette discipline permet également d'établir des liens qui aident à mieux comprendre les processus pathologiques. (47)

Le pathologiste est un spécialiste médical qui, à partir de l'examen macroscopique, microscopique et moléculaire d'échantillons de biopsies ou de tissus prélevés lors d'une intervention chirurgicale ou d'une autopsie, étudie les maladies en recherchant

- les causes
- Les facteurs déclenchants ou favorisants
- Leur mode d'évolution
- Leur pronostic

Le pathologiste joue un rôle important car il est la pierre angulaire du diagnostic et du traitement du cancer (48). En raison de ses connaissances diversifiées, il est souvent consulté, même au cours d'une intervention chirurgicale, pour orienter le traitement (tumeur bénigne ou maligne). Dans le cas d'une tumeur maligne, il détermine également son extension, sa gravité et les traitements sont administrés en conséquence.

La pathologie comprend différents sous-domaines, notamment la neuropathologie, la pathologie pédiatrique, la pathologie gynécologique, la pathologie génito-urinaire, la pathologie gastro-intestinale, la cytopathologie, la dermatopathologie, etc. ainsi que certaines méthodes de laboratoire telles que l'immunohistochimie, l'immunofluorescence, la pathologie moléculaire, la microscopie électronique, etc.

Il est important de noter que la majeure partie du travail en pathologie n'est pas mécanisée et repose sur l'observation microscopique.

Les pathologistes utilisent le microscope comme outil principal depuis la création de ce domaine. Cependant, de nos jours, les progrès des images numérisées ont propulsé ce domaine et cet outil traditionnels dans ce que l'on appelle aujourd'hui la pathologie numérique (49).

Les connaissances des pathologistes peuvent être abordées pour de nombreuses raisons, mais l'indication principale est généralement lorsqu'un chirurgien a besoin de lui. En effet, si une lésion suspecte est détectée, une biopsie de la lésion est prélevée lors d'une intervention chirurgicale et le pathologiste procède à un examen pathologique. Le pathologiste peut d'abord analyser macroscopiquement la pièce opératoire, puis cette biopsie est préparée pour l'analyse microscopique :

- La biopsie est d'abord refroidie pour faciliter sa manipulation.
- Il est coupé en bandes d'environ 4 microns d'épaisseur.
- En fonction des biomarqueurs à analyser, différentes colorations peuvent être réalisées sur cette lame :
  - Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (HE) : L'hématoxyline colore les noyaux en violet et l'éosine colore le cytoplasme de la cellule en rose.

- Coloration à l'hématoxyline, éosine et safran (HES) : Il s'agit de la même coloration que la précédente, le safran colorant les fibres conjonctives en jaune orangé.
- Coloration par immunohistochimie : Il s'agit d'un type de coloration plus spécifique, qui utilise le processus d'immunologie pour former des paires anticorps-antigène colorées.

Dans les laboratoires utilisant un processus traditionnel, la lame colorée sera observée au microscope par le pathologiste, qui proposera un diagnostic (50).

Dans le cas d'un laboratoire s'appuyant sur des analyses numériques, la lame colorée est scannée et visualisée sur un ordinateur par le pathologiste. Nous verrons dans la partie II que la plupart des applications d'intelligence artificielle se positionnent à ce stade du diagnostic, et consistent à effectuer un pré-diagnostic sur la lame numérisée, en localisant les points d'intérêt sur la lame pour guider la prise de décision du pathologiste (51).

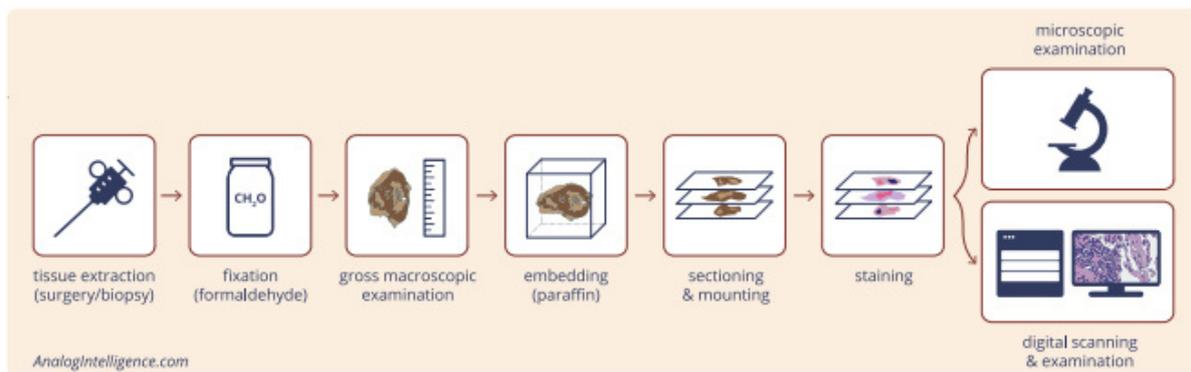


Figure 11 : Etapes de l'analyse microscopique (numérisée ou non) d'une lame en anatomopathologie

#### b) Coloration HE, HES

L'examen anatomopathologique d'une lame avec la coloration HE/HES (hématoxyline-éosine ou hématoxyline-éosine-safran) est une méthode couramment utilisée pour évaluer la morphologie tissulaire et cellulaire (52). Les principales étapes de cet examen sont :

- **Fixation du tissu** : C'est la première étape cruciale pour préserver la morphologie tissulaire et cellulaire. L'objectif est de stabiliser les structures cellulaires et prévenir la décomposition.
- **Inclusion** : Le tissu est inclus dans une matrice, souvent de la paraffine, pour permettre la coupe en fines sections.
- **Coupe au microtome** : Le bloc de tissu est coupé en sections fines, souvent de quelques micromètres d'épaisseur.
- **Déparaffinage et réhydratation** : Les coupes sont traitées pour enlever la paraffine et réhydrater le tissu.
- **Coloration HE/HES** : L'hématoxyline colore les noyaux en bleu/violet, tandis que l'éosine colore le cytoplasme et le stroma en rose. Le safran, lorsqu'il est utilisé, renforce la coloration des structures conjonctives.
- **Observation au microscope** : Une fois la lame préparée et colorée, elle est observée au microscope optique. À cette étape, le pathologiste évalue la morphologie et l'architecture tissulaire, identifie les anomalies cellulaires et tissulaires, et pose un diagnostic basé sur ses observations.

L'objectif principal de la coloration HE/HES est de mettre en évidence les différences morphologiques et structurelles des tissus, permettant ainsi d'identifier diverses anomalies telles que les tumeurs, inflammations, nécroses, etc.

La coloration HE/HES présente 3 avantages principaux :

- **Universalité** : C'est une technique largement utilisée, reconnue pour sa fiabilité et son efficacité dans l'identification des structures tissulaires et cellulaires.
- **Rapidité** : Une fois maîtrisée, la technique est rapide, permettant d'obtenir des résultats en peu de temps.
- **Coût** : Comparativement à d'autres techniques, le HE/HES est relativement abordable.

Cependant, on note certains inconvénients majeurs :

- **Spécificité** : Bien que la coloration HE/HES mette en évidence les structures générales, d'autres techniques de coloration ou d'immunomarquage peuvent être nécessaires pour détecter des structures ou molécules spécifiques.
- **Artéfacts** : La préparation de la lame peut parfois introduire des changements morphologiques non naturels.

Comparée à d'autres techniques d'anatomopathologie, la coloration HE/HES offre une vue d'ensemble fiable de la morphologie tissulaire (53). Toutefois, pour une analyse plus spécifique ou moléculaire, d'autres méthodes comme l'immunohistochimie ou la microscopie électronique peuvent être nécessaires.

#### *c) Immunohistochimie*

L'immunohistochimie (IHC) est une technique essentielle en anatomopathologie qui utilise des anticorps pour détecter la présence et la localisation de protéines spécifiques dans les coupes tissulaires (54). Les 4 premières étapes de l'analyse immunohistochimique sont similaires à la coloration HE/HES : fixation du tissu, inclusion et coupe au microtome, déparaffinage et réhydratation. Les étapes suivantes sont en revanche spécifiques :

- **Récupération antigénique** : C'est une étape essentielle pour exposer les épitopes (sites d'attachement pour les anticorps) en rompant les liaisons protéiques qui pourraient masquer ces épitopes.
- **Blocage des sites non spécifiques** : Afin d'éviter la liaison non spécifique des anticorps, des agents bloquants sont utilisés.
- **Incubation avec l'anticorps primaire** : La coupe est exposée à un anticorps spécifique de la protéine d'intérêt.
- **Incubation avec l'anticorps secondaire** : Cet anticorps se lie à l'anticorps primaire et est généralement couplé à une enzyme ou à un marqueur fluorescent.

- **Détection** : Si un substrat chromogène est utilisé, il produira une couleur en présence de l'enzyme. Si un marqueur fluorescent est utilisé, la fluorescence sera visualisée au microscope.
- Observation au microscope : Analyse de la distribution et de l'intensité de la coloration pour évaluer la présence et la localisation de la protéine d'intérêt.

L'IHC vise à déterminer la présence, l'abondance et la localisation de protéines spécifiques dans les tissus. Cela peut aider au diagnostic, au pronostic, et à orienter les options thérapeutiques. Cette technique présente 3 avantages principaux :

- **Spécificité** : L'IHC est hautement spécifique grâce à l'utilisation d'anticorps dirigés contre des protéines cibles.
- **Visualisation in situ** : Permet de voir où exactement une protéine est localisée dans le tissu.
- **Applications cliniques** : Utile pour le diagnostic (par exemple, identification de types tumoraux spécifiques) et pour des décisions thérapeutiques (par exemple, détection de récepteurs hormonaux dans les tumeurs mammaires).

La complexité de ces étapes et la variabilité des anticorps ou des protocoles utilisés représentent néanmoins les principaux inconvénients de la technique d'immunohistochimie.

Comparée aux autres techniques d'anatomopathologie, l'IHC offre une spécificité moléculaire que les colorations traditionnelles comme le HE/HES ne peuvent pas fournir. Cependant, elle nécessite une expertise technique plus approfondie et est généralement plus coûteuse (55). De plus, d'autres méthodes comme la cytométrie en flux ou la microscopie électronique peuvent être nécessaires pour des informations complémentaires.

## **b. Traitement**

Le traitement du cancer du sein peut être hautement efficace et offre une probabilité de survie élevée, souvent supérieure à 90 %, particulièrement lorsque la maladie est diagnostiquée précocement. Il implique généralement une combinaison de chirurgie et de radiothérapie pour contrôler la maladie dans le sein, les ganglions lymphatiques et les zones environnantes (appelé contrôle locorégional). De plus, un traitement systémique est administré, sous forme de médicaments anticancéreux pris par voie orale ou intraveineuse, dans le but de traiter les métastases et/ou de réduire le risque de propagation du cancer. Parmi les options de traitement médicamenteux figurent l'hormonothérapie, la chimiothérapie, et dans certains cas, l'utilisation de thérapies biologiques ciblées, telles que les anticorps (14).

La stratégie thérapeutique du cancer du sein s'est nettement affinée ces dernières années, s'appuyant sur des recommandations scientifiques précises et continuellement mises à jour. Selon les lignes directrices de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), la prise en charge du cancer du sein métastatique se divise en trois principales catégories en fonction du profil moléculaire : ER positif et HER-2 négatif, HER-2 positif, et Triple-négatif(20).

L'innovation thérapeutique de ces dernières décennies a permis l'émergence de traitements non seulement adaptés au profil moléculaire et aux caractéristiques cliniques du cancer, mais également aux caractéristiques morphologiques de la tumeur, contribuant ainsi à un arsenal thérapeutique diversifié et de plus en plus personnalisé.

De manière générale le choix de la stratégie de traitement doit se fonder sur la charge et l'emplacement de la tumeur (taille et localisation de la tumeur primaire, nombre de lésions, degré d'atteinte des ganglions lymphatiques) ainsi que sur la biologie (pathologie, y compris

les biomarqueurs et l'expression génique), et prendre en compte l'âge, le statut ménopausique, l'état de santé général et les préférences de la patiente (59).

Par ailleurs, l'âge doit être considéré en conjonction avec d'autres facteurs et ne doit pas être le seul critère pour refuser ou recommander un traitement (60).

Chez les patientes plus jeunes et pré-ménopausées, les questions de fertilité et, si la patiente le souhaite, les techniques de préservation de la fertilité, doivent être abordées avant le commencement de tout traitement systémique (61).

### *1. Cancer du sein non métastatique*

La prise en charge du cancer du sein non métastatique repose sur une approche multidisciplinaire qui comprend la chirurgie, la radiothérapie et le traitement d'induction systémique, en fonction des caractéristiques de la tumeur et du souhait de la patiente concernant la conservation du sein. L'algorithme thérapeutique (figure 12) guidera les décisions médicales, en considérant la taille de la tumeur, son type, son stade et les récepteurs hormonaux.

Pour les tumeurs hormono-dépendantes, les traitements hormonaux, tels que les inhibiteurs de l'aromatase et les antagonistes des récepteurs des œstrogènes, seront utilisés. Les tumeurs surexprimant le récepteur HER2 seront traitées avec des thérapies anti-HER2 spécifiques, tandis que la chimiothérapie peut être administrée en combinaison ou en préparation à la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur. L'objectif ultime est de personnaliser le traitement pour offrir la meilleure approche thérapeutique et améliorer les résultats tout en prenant en compte les préférences de la patiente concernant la conservation du sein atteint. La coordination étroite entre les différents spécialistes permettra d'élaborer un plan de traitement

optimal pour chaque patiente afin de maximiser les chances de guérison et d'améliorer la qualité de vie.

*a) Traitement local*

La chirurgie

Le principal changement dans le traitement chirurgical du cancer du sein a été le passage aux techniques de conservation du sein, qui a commencé il y a plus de 30 ans.

Actuellement, en Europe occidentale, 60 à 80 % des cancers nouvellement diagnostiqués peuvent faire l'objet d'une conservation du sein (60) (excision locale large et radiothérapie), au moment du diagnostic ou après la première thérapie systématique. Une approche néoadjuvante (chimiothérapie avant l'opération) doit être privilégiée dans les sous-types très sensibles à la chimiothérapie, tels que les tumeurs triple-négatives et HER2-positives, les tumeurs de plus de 2 cm.

Si la patiente refuse de réaliser une chirurgie conservatrice ou si la thérapie systémique primaire n'entraîne pas de réponse satisfaisante, une mastectomie suivie (ou non) d'une reconstruction mammaire peut être indiquée.

La reconstruction mammaire immédiate doit être proposée à toutes les femmes devant subir une mastectomie, à l'exception de celles qui présentent un cancer inflammatoire.

La radiothérapie

La radiothérapie du sein entier après une chirurgie conservatrice est fortement recommandée et réduit de 15 % le risque à 10 ans d'une première récurrence (y compris locorégionale et à distance) et de 4 % le risque à 15 ans d'une mortalité liée au cancer du sein (62).

La radiothérapie post-mastectomie chez les patientes présentant des ganglions positifs réduit de 10 % le risque de récurrence à 10 ans (y compris à distance) et de 8 % le risque de mortalité liée au cancer du sein à 20 ans (63). Elle est donc recommandée pour les patientes à haut risque, y compris celles dont les marges de résection sont atteintes, les ganglions lymphatiques axillaires atteints et les tumeurs T3-T4.

#### *b) Traitement systémique*

La décision concernant les traitements systémiques adjuvants doit être basée sur le risque de rechute d'un individu (qui dépend de la charge tumorale et de la biologie de la tumeur), la sensibilité prévue à des types particuliers de traitement, le bénéfice de leur utilisation et leurs toxicités associées à court et à long terme, l'âge biologique du patient, son état de santé général, ses comorbidités et ses préférences.

#### Thérapie hormonale

Le traitement hormonal est associé à une réduction significative du risque de récurrence du cancer du sein précoce chez les patients hormono-dépendants. De nombreuses études cliniques ont montré que ce type de traitement peut augmenter les taux de survie globale en empêchant la réapparition du cancer et en améliorant les perspectives à long terme (64).

Parmi ces thérapies, on retrouve principalement les inhibiteurs de l'aromatase (comme le letrozole, l'anastrozole et l'exémestane) et les antagonistes des récepteurs aux oestrogènes (comme le tamoxifène).

Pour les femmes préménopausées, le tamoxifène pendant 5 à 10 ans est le « standard of care ». Chez les patientes devenant ménopausées au cours des 5 premières années de tamoxifène, le passage au létrozole doit être envisagé, en fonction du risque prévisible de récurrence tardive.

### Chimiothérapie

La chimiothérapie est recommandée dans la grande majorité des cancers du sein triple négatifs et HER2-positifs, ainsi que dans les tumeurs à haut risque de type luminal HER2-négatif.

Le bénéfice absolu de la chimiothérapie est plus prononcé dans les tumeurs ER négatives (65). Les schémas les plus fréquemment utilisés contiennent des anthracyclines et/ou des taxanes, bien que chez des patients sélectionnés, le cyclophosphamide/méthotrexate/5-fluorouracile (CMF) puisse encore être utilisé. En effet, d'après l'ESMO, le traitement séquentiel à base d'anthracyclines et de taxanes correspond au « standard of care » pour la majorité des patients. Des régimes sans anthracycline peuvent être utilisés chez les patientes présentant un risque de complications cardiaques.

Dans l'ensemble, les schémas thérapeutiques à base d'anthracyclines et de taxanes réduisent la mortalité due au cancer du sein d'environ un tiers (66). La chimiothérapie doit être administrée pendant 12 à 24 semaines (4 à 8 cycles).

### Thérapie Anti-HER2

Le trastuzumab associé à la chimiothérapie chez les patientes présentant une surexpression/amplification de HER2 réduit de moitié environ le risque de récurrence et de mortalité par rapport à la chimiothérapie seule, ce qui se traduit par une amélioration absolue

de 10 % de la DFS à long terme et de 9 % de la survie globale à 10 ans (67,68) (cf. figure 12 ci-dessous)

Le trastuzumab néoadjuvant est très efficace et devrait être administré à toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif qui ne présentent pas de contre-indications à son utilisation, à l'exception peut-être de certains cas à très faible risque, tels que les tumeurs T1aN0 selon la classification TNM présentée précédemment.

Un an de trastuzumab (néo)adjuvant reste un standard pour la grande majorité des patientes HER2-positives.

Un double blocage par trastuzumab/pertuzumab peut être envisagé chez les patientes à haut risque, définies comme Nodules-positives ou ER-négatives, pour une durée d'un an, en commençant avant ou après l'intervention chirurgicale (60).

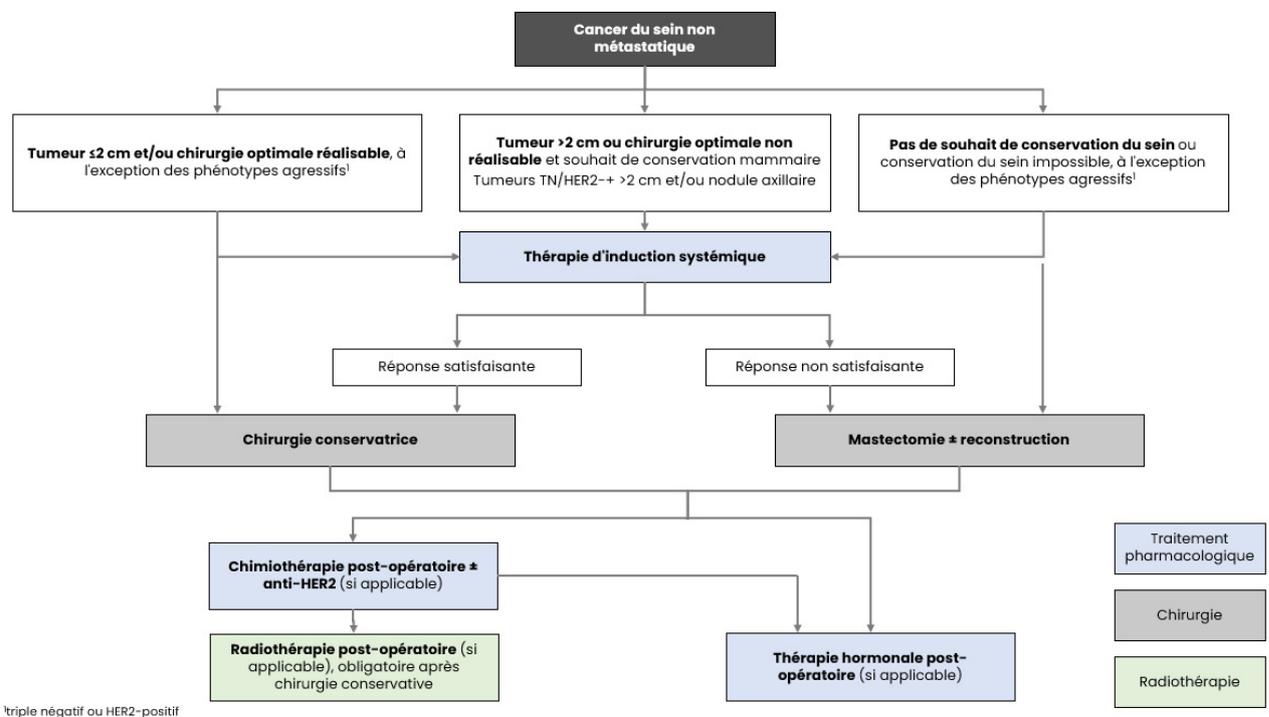


Figure 12 : Algorithme décisionnel de traitement du cancer du sein non métastatique, simplifié à partir des recommandations de l'ESMO

## 2. *Cancer du sein métastatique*

La stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique dépend principalement du sous-type de cancer du sein, déterminé par les récepteurs hormonaux (ER et PR) et le récepteur HER2. Les trois grands types de cancer du sein sont le cancer du sein ER-positif/HER2-négatif, le cancer du sein HER2-positif et le cancer du sein triple négatif.

La prise en charge d'un cancer métastatique s'appuie principalement sur un arsenal thérapeutique pharmacologique systématique puisque le cancer se propage à d'autres parties du corps, éloignées du site d'origine. En effet, la chirurgie ne permettrait que de réséquer la tumeur localement sur l'organe cible, et exposerait le patient à des risques (infectieux, intervention invasive...) plus importants que les bénéfices attendus. En revanche elle peut être indiquée en deuxième ligne du cancer du sein métastatique HER+ lorsque des métastases cérébrales actives sont identifiées (20).

### *a) Cancer du sein ER-positif / HER2-négatif*

Pour le cancer du sein ER-positif/HER2-négatif (représentant la majorité des cas de cancer du sein), le traitement vise à bloquer les récepteurs hormonaux ER (œstrogènes) présents sur les cellules cancéreuses. Les principales approches thérapeutiques comprennent :

- **L'hormonothérapie** incluant les inhibiteurs de l'aromatase, les antagonistes des récepteurs d'œstrogènes et les modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes
- **Les inhibiteurs de CDK 4/6**, souvent utilisés en association avec l'hormonothérapie et visant à bloquer certaines protéines qui favorisent la croissance des cellules cancéreuses

- **Les inhibiteurs de PARP** pour les cancers du sein qui portent des mutations génétiques BRCA1 ou BRCA2 altérant les mécanismes de réparation de l'ADN. L'utilisation d'inhibiteurs de PARP permet de cibler spécifiquement ces défauts dans les cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules normales
- **Les conjugués anticorps-médicament (ADC)** : thérapies ciblées qui associent un anticorps spécifique à une cible tumorale à un agent chimiothérapeutique
- **La chimiothérapie**, comprenant les anthracyclines, les taxanes, la capécitabine, l'éribuline, la vinorelbine, les platines et d'autres agents

Un inhibiteur de CDK4/6 associé à une hormonothérapie est le traitement standard de première intention pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ER-positif, HER2-négatif, et est associé à des avantages substantiels en termes de survie sans progression et de survie globale, ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie.

L'hormonothérapie seule en première intention doit être réservée aux patientes présentant des comorbidités ou dont l'état de santé ne permet pas l'utilisation d'associations d'inhibiteurs CDK4/6.

Chez les patientes qui rechutent après un traitement par hormonothérapie associé à un inhibiteur de CDK4/6, il est recommandé de déterminer les mutations somatiques de PIK3CA ainsi que les mutations germinales de BRCA1/2. Selon le profil génétique, différentes alternatives thérapeutiques se présentent (figure 13 ci-dessous).

La chimiothérapie doit être envisagée pour les patients dont les tumeurs sont résistantes à l'hormonothérapie. La chimiothérapie séquentielle à agent unique est généralement préférée

aux stratégies combinées. Chez les patients nécessitant une réponse rapide en raison d'une défaillance organique imminente, la chimiothérapie combinée est préférable.

Les médicaments disponibles pour la chimiothérapie en monothérapie comprennent les anthracyclines, les taxanes, la capécitabine, l'éribuline, la vinorelbine, les platines et d'autres agents.

Enfin, des anticorps conjugués à des agents cytotoxiques (« Antibody Drug Conjugates ») sont disponibles après plusieurs lignes de traitement avec notamment :

- Le sacituzumab govitecan indiqué pour les patients atteints de cancer du sein métastatique HR-positif/HER2- après au moins deux lignes de chimiothérapie
- Le trastuzumab deruxtecan doit être envisagé pour les patients atteints de CBM à HER2 faible après au moins une ligne de chimiothérapie

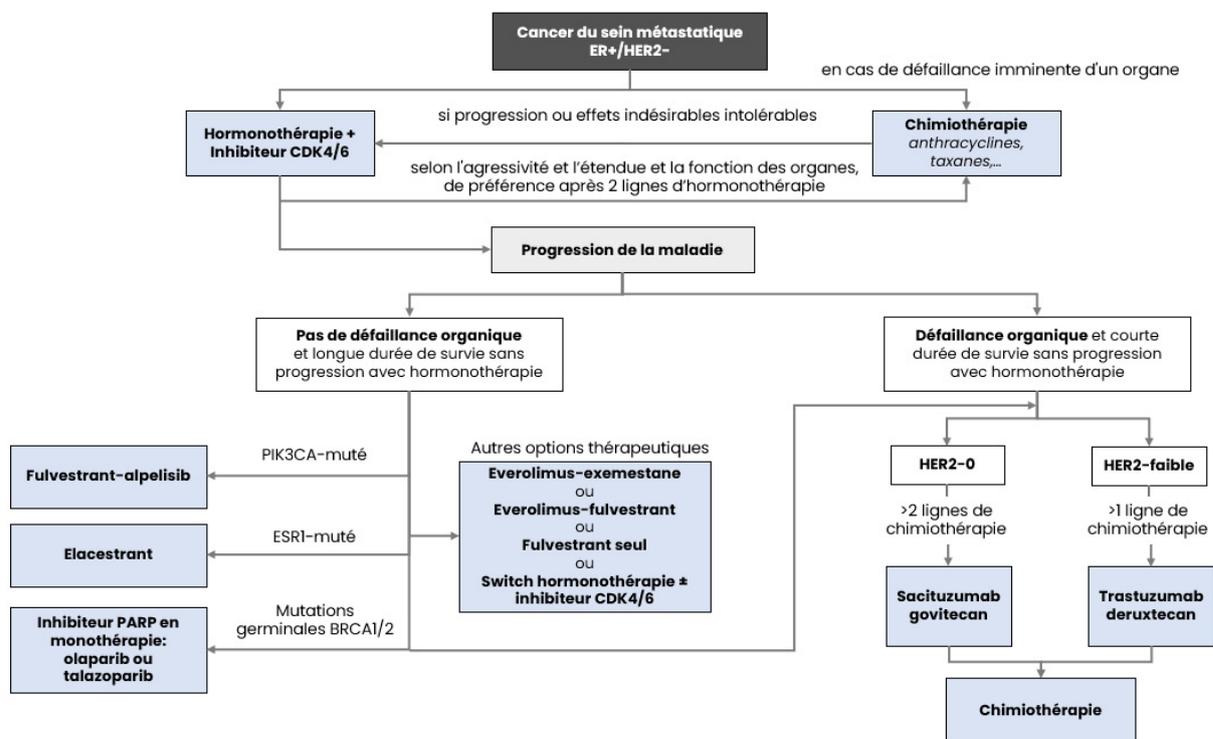


Figure 13 : Algorithme décisionnel de traitement du cancer du sein métastatique ER+ HER2-, adapté à partir des recommandations de l'ESMO

*b) Cancer du sein HER2-positif*

Pour le cancer du sein HER2-positif, les cellules cancéreuses produisent une quantité excessive de récepteurs HER2. Le traitement cible spécifiquement ces récepteurs pour inhiber la croissance tumorale. Les approches thérapeutiques comprennent :

- Les thérapies ciblant HER2 dont les anticorps monoclonaux tels que le trastuzumab et le pertuzumab, réduisant ainsi la prolifération des cellules cancéreuses.
- Les thérapies ciblant les voies de signalisation HER2 avec des médicaments tels que le lapatinib pouvant bloquer spécifiquement les voies de signalisation HER2 à l'intérieur des cellules cancéreuses

**Le traitement standard de première ligne du cancer du sein HER2 positif est le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel, quel que soit le statut HR.** Un taxane alternatif (paclitaxel) peut remplacer le docétaxel.

L'hormonothérapie peut être ajoutée au traitement d'entretien par pertuzumab-trastuzumab après la fin de la chimiothérapie pour les tumeurs HER2+ et HR+.

Dans des cas sélectionnés de cancers HER2+, HR+ où le patient n'est pas apte à recevoir une chimiothérapie de première intention, l'hormonothérapie en association avec une thérapie ciblant HER2, telle que le trastuzumab, le trastuzumab-pertuzumab, le trastuzumab-lapatinib ou le lapatinib, peut être recommandée.

**Le trastuzumab deruxtecan est le traitement de deuxième intention privilégié après progression sous taxane et trastuzumab.**

L'ado-trastuzumab emtansine est une option de traitement de deuxième intention après progression sous taxane et trastuzumab dans les cas où le trastuzumab deruxtecan n'est pas disponible.

Le tucatinib-capécitabine-trastuzumab ou le trastuzumab deruxtecan peuvent être utilisés en deuxième intention chez des patients sélectionnés atteints de tumeurs malignes.

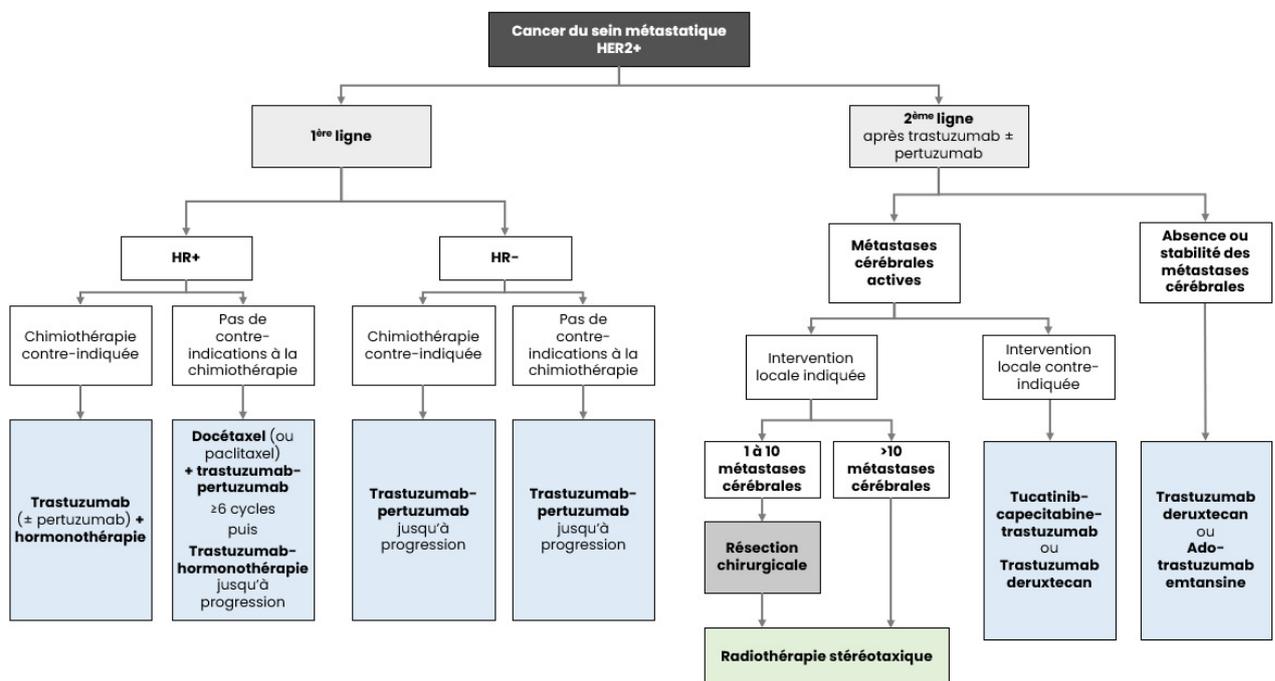


Figure 14 : Algorithme décisionnel de traitement du cancer du sein métastatique HER2+, adapté à partir des recommandations de l'ESMO, pour la première et deuxième ligne

### c) Cancer du sein triple négatif

Le cancer du sein triple négatif est caractérisé par l'absence de récepteurs hormonaux ER et PR ainsi que du récepteur HER2. Étant donné que ces récepteurs ne sont pas présents, les thérapies ciblant ces récepteurs ne sont pas efficaces. Les options thérapeutiques pour le cancer du sein triple négatif comprennent généralement :

- La chimiothérapie : La chimiothérapie reste le traitement principal pour le cancer du sein triple négatif métastatique.
- L'immunothérapie : Certains cas de cancer du sein triple négatif peuvent être traités avec des immunothérapies, telles que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti PD-L1 ou anti-CTLA4)

Pour la plupart des cancers du sein triple négatifs, la chimiothérapie reste le traitement standard. En première ligne, l'établissement du statut PD-L1 et gBRCAm est primordial car il permet d'optimiser la prise en charge. En effet, l'immunothérapie à base d'inhibiteurs de PD-L1 a démontré un bénéfice significatif en termes de survie globale dans certains sous-groupes de patients (69,70).

En cas de score PD-L1 positif, l'option recommandée est la chimiothérapie en association avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire. En cas de gBRCAm et de PD-L1 négatif, les options recommandées sont les inhibiteurs de PARP (olaparib ou talazoparib) ou la chimiothérapie avec carboplatine.

Si le score PD-L1 est négatif et BRCA non muté, l'option recommandée dépend de l'exposition antérieure au traitement, de la présentation de la maladie et des considérations du patient.

- La monothérapie par taxane est l'option la plus fréquente
- Les anthracyclines sont une option dans les cas où il n'y a pas eu d'exposition antérieure ou si une nouvelle exposition est possible

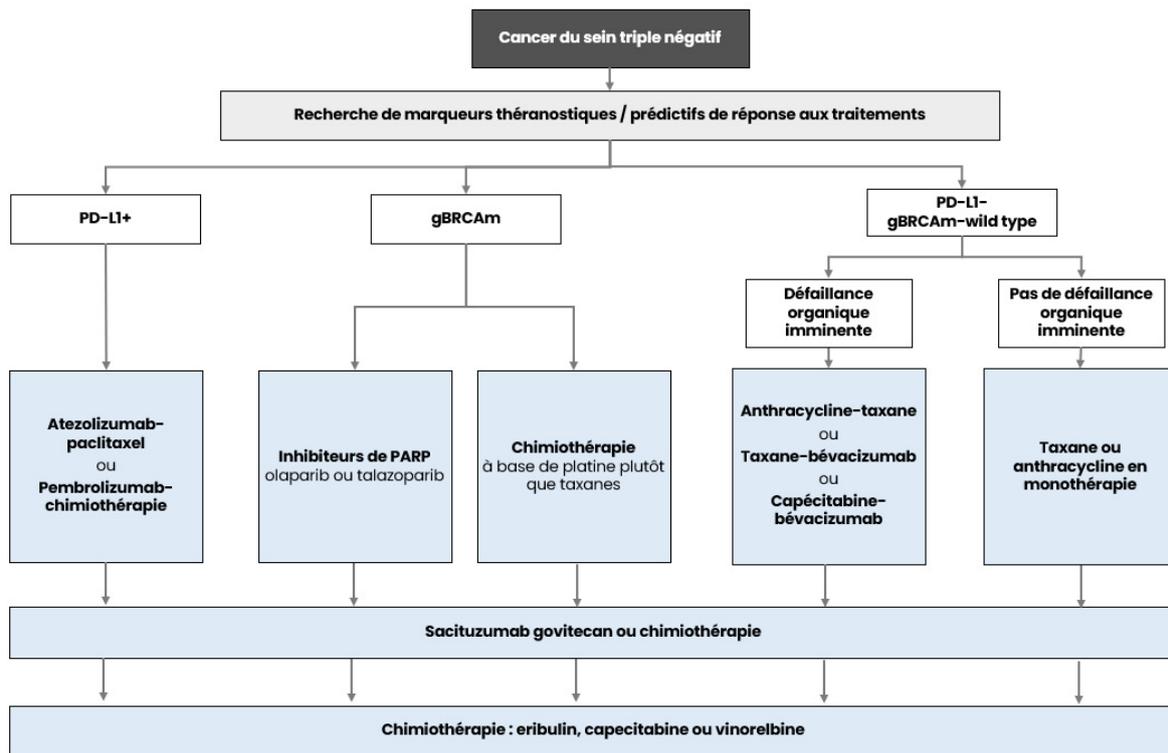


Figure 15 : Algorithme décisionnel de traitement du cancer du sein métastatique triple négatif, simplifié à partir des recommandations de l'ESMO

Pour conclure, nous observons que l'arsenal thérapeutique du cancer du sein est large, adapté au type de cancer (3 principaux types ER+/HER-, HER2+ ou triple négatif) et spécifique au profil moléculaire de la tumeur (notamment le statut BRCA, PD-L1, PIK3CA ou ESR1) ainsi qu'aux caractéristiques physiologiques et cliniques du patient et de l'histoire de sa maladie.

Dans le cancer du sein non métastatique, l'approche privilégiée reste la chirurgie, complétée ou non par une thérapie d'induction systémique alors que dans le cancer du sein métastatique, le traitement se concentre principalement sur l'utilisation de thérapies pharmacologiques, avec désormais de nombreuses alternatives disponibles.

Les récents progrès dans le domaine incluent les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (avec notamment les anti PD-L1 comme le pembrolizumab) pour le cancer du sein triple négatif

ou les conjugués anticorps-médicament (avec notamment le trastuzumab deruxtecan) pour l'ensemble des cancers du sein métastatiques, indiqués en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, respectivement.

Ces approches ciblées et cette stratégie thérapeutique bien définie ont contribué de manière significative à l'amélioration de la survie globale et de la survie sans progression des patients atteints de cancer du sein. Ainsi, les perspectives d'amélioration de la prise en charge de cette maladie résident principalement dans le diagnostic, la caractérisation et l'optimisation du choix de traitement pour la patiente atteinte de cancer du sein.

## **E. Épidémiologie du cancer du sein**

### **a. Évolution de la mortalité et de l'incidence**

#### **En France métropolitaine,**

- Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent devant les cancers de la prostate, du poumon et colorectal, et représente la 3<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer (71).
- C'est le cancer le plus fréquent chez la femme et la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer chez la femme.
- L'incidence (taux standardisé) du cancer du sein chez la femme a augmenté entre 1990 et 2018 (+1,1 % par an en moyenne, passant de 72,8 nouveaux cas de cancer du sein pour 100 000 femmes à 99,9) alors que la mortalité (taux standardisé) a diminué (-1,3 % par an en moyenne, passant de 20,2 décès par cancer du sein pour 100 000 femmes à 14,0) (71).

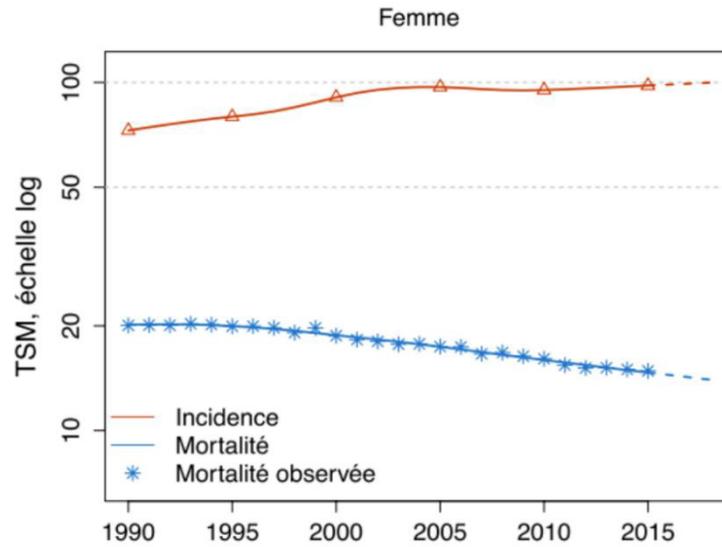


Figure 16 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France métropolitaine - Echelle logarithmique

**Au sein de l'Union européenne**, la France se situe au 8e rang parmi les pays ayant le plus haut niveau d'incidence et au 11e rang parmi les pays ayant les taux de mortalité les plus élevés. **Dans le monde**, plus de 2,2 millions de cas de cancer du sein ont été recensés en 2020, ce qui en fait le cancer le plus fréquent. Près d'une femme sur 12 développe un cancer du sein dans sa vie. Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes. Environ 685 000 femmes sont mortes du cancer du sein en 2020 (14).

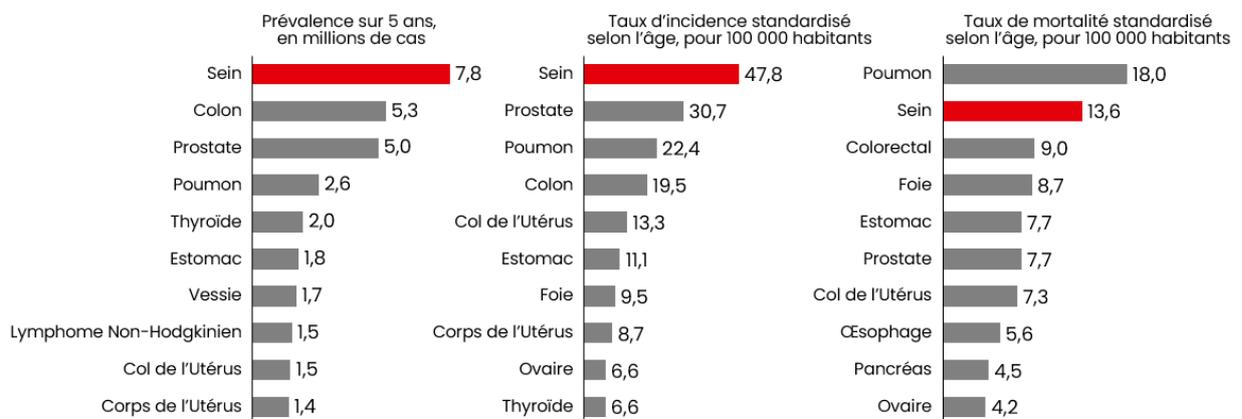


Figure 17 : Top 10 des cancers en termes de prévalence, incidence et mortalité, dans le monde en 2020, d'après l'International Agency for Research on Cancer (72) (OMS)

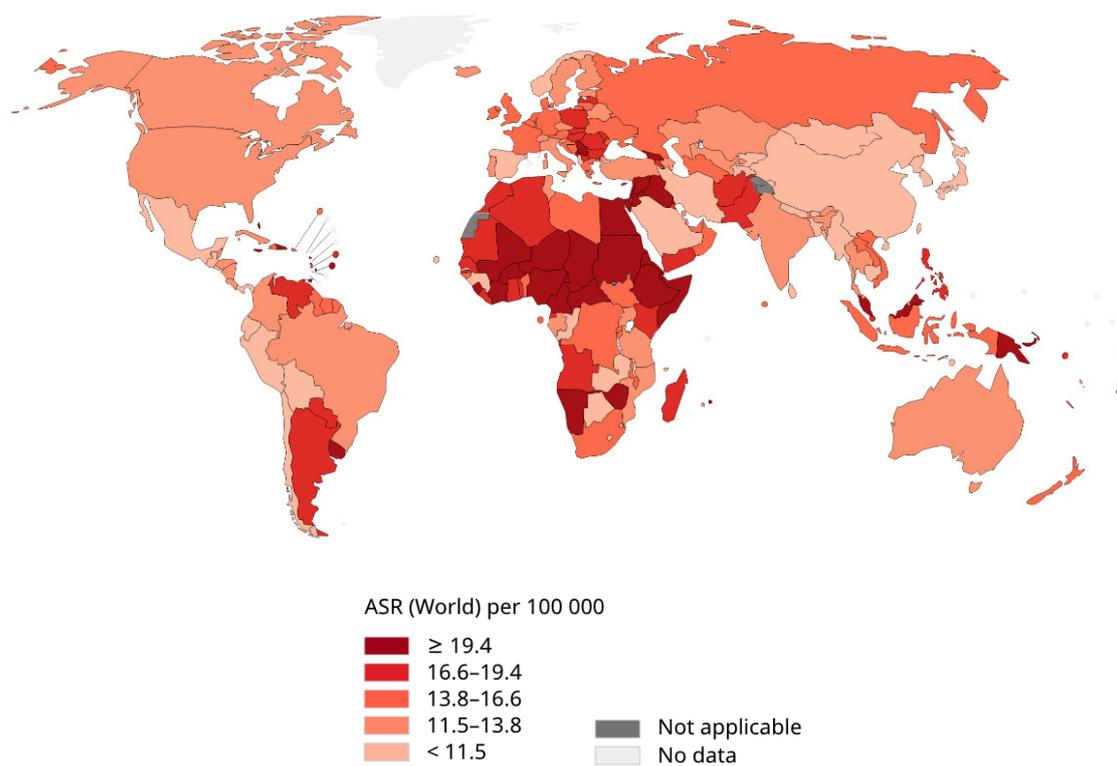


Figure 18 : Taux de mortalité, standardisé selon l'âge, du cancer du sein en 2020 (73)

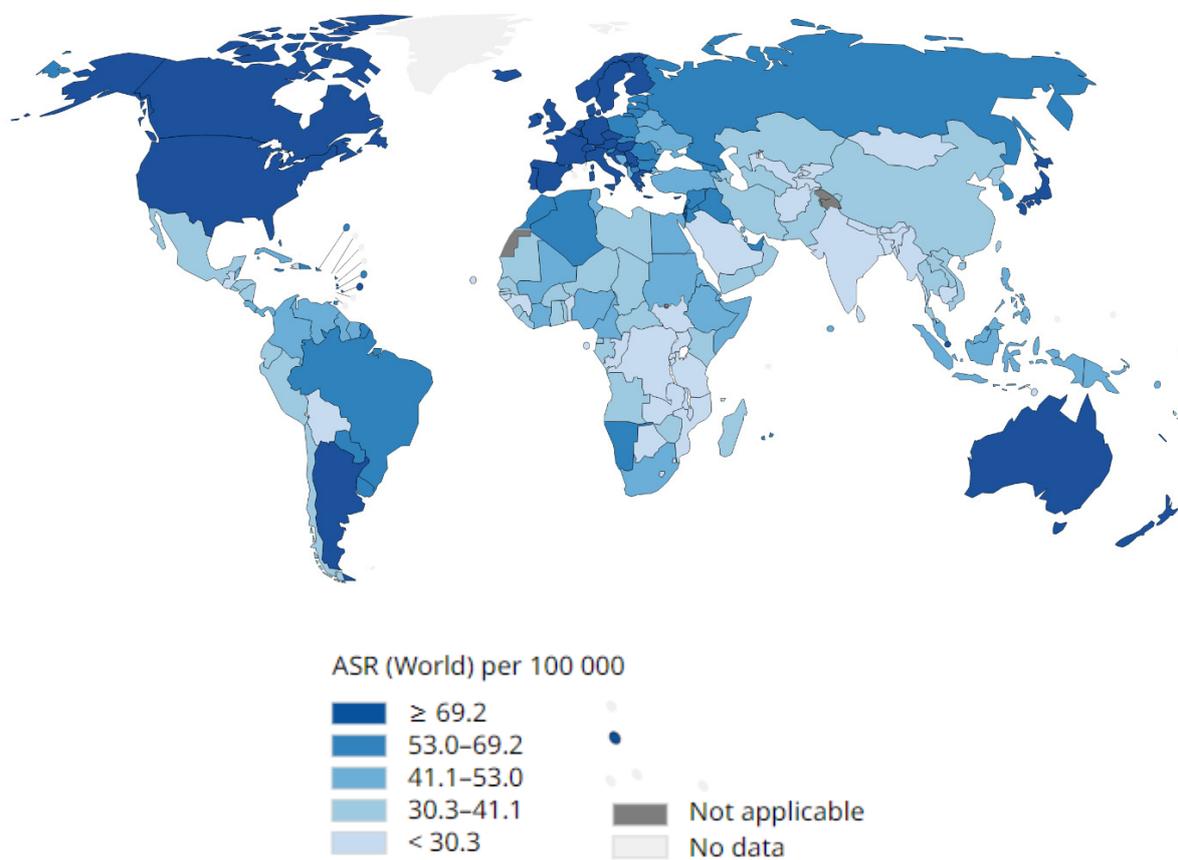


Figure 19 : Taux d'incidence, standardisé selon l'âge, du cancer du sein en 2020 (73)

L'épidémiologie du cancer du sein varie dans le monde en fonction des régions géographiques. Certaines régions présentent une incidence élevée (Europe, Etats-Unis, Australie, Argentine) tandis que pour d'autres, l'incidence est relativement basse (Afrique et Inde notamment).

La plupart des cas de cancer du sein et des décès par cancer du sein sont recensés dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Les disparités entre les pays à revenu faible et intermédiaire et ceux à revenu élevé sont considérables. En effet, le taux de survie à cinq ans s'élève à plus de 90 % dans les pays à revenu élevé, mais n'atteint que 66 % en Inde et 40 % en Afrique du Sud (14).

Toutefois, il est important de souligner que dans les régions où la mortalité diminue, l'incidence du cancer du sein augmente. Cette hausse peut être attribuée à l'amélioration des moyens de diagnostic qui permettent un dépistage précoce et une meilleure prise en charge de la maladie.

Le traitement du cancer du sein a connu de grandes avancées depuis 1980. Dans les pays à revenu élevé, le taux de mortalité par cancer du sein comparatif par âge a chuté de 40 % entre les années 1980 et 2020.

Le dépistage précoce est considéré comme l'un des facteurs les plus importants qui ont contribué à la diminution de la mortalité liée au cancer du sein dans certaines régions du monde. En effet, des études ont montré que la détection précoce des tumeurs mammaires grâce à des examens de dépistage réguliers, tels que la mammographie, peut améliorer considérablement les chances de guérison. Ainsi, dans les pays où les programmes de dépistage sont bien établis et accessibles à toutes les femmes, la mortalité liée au cancer du sein a considérablement diminué, même si le nombre de nouveaux cas continue d'augmenter (74).

Les avancées dans les traitements du cancer du sein, tels que la thérapie ciblée et l'immunothérapie, les taux de survie ont augmenté ces dernières années. Ces traitements ont

permis de réduire la mortalité chez les femmes atteintes de cancer du sein avancé, tout en améliorant leur qualité de vie. Ainsi, malgré une augmentation de l'incidence, la mortalité liée au cancer du sein peut diminuer dans les régions où ces traitements sont disponibles et accessibles (75,76).

## **b. Leviers d'amélioration du pronostic du cancer du sein**

### *1. Impact de la stratégie thérapeutique et interventionnelle*

Le paysage du traitement du cancer du sein a connu une transformation radicale au cours des dernières décennies, propulsant ainsi l'amélioration des résultats de santé des patientes touchées par cette maladie parmi les plus fréquentes et meurtrière des dernières décennies.

En effet, des méta-analyses (34,77) ont mis en évidence que le développement continu de l'arsenal thérapeutique et des stratégies de prise en charge a conduit à des progrès significatifs dans la survie et la qualité de vie des patientes atteintes de cancer du sein. La prise en charge multidisciplinaire des patientes, intégrant des approches chirurgicales, médicales et de radiothérapie, est devenue la norme grâce aux efforts de collaboration entre oncologues, radiologues, chirurgiens et autres professionnels de la santé impliqués dans le traitement du cancer du sein.

L'introduction d'une thérapie ciblée spécifique a également été un tournant majeur dans la prise en charge du cancer du sein. Les inhibiteurs du récepteur HER2, tels que le trastuzumab, ont transformé le pronostic des patientes atteintes de cancers surexprimant HER2, en réduisant le risque de rechute et en augmentant la survie globale (78).

En parallèle, l'amélioration des techniques de radiothérapie a permis une administration plus précise et personnalisée de la radiothérapie, réduisant ainsi les effets secondaires tout en optimisant l'efficacité du traitement (79).

L'avancement de la génomique et de la médecine de précision a également ouvert de nouvelles perspectives en matière de traitement du cancer du sein. Des études ont montré que la caractérisation moléculaire des tumeurs permet de mieux adapter les traitements en fonction des profils génétiques individuels des patientes, améliorant ainsi l'efficacité des thérapies et réduisant le risque d'effets indésirables.

En conséquence de ces progrès majeurs, les taux de survie à cinq ans pour le cancer du sein ont considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Selon les données du Global Cancer Observatory, les taux de survie ont augmenté de manière significative dans de nombreux pays, avec une amélioration de plus de 20% dans certains pays comme les Etats-Unis, la France ou l'Allemagne.

Le développement continu de l'arsenal thérapeutique et des stratégies de prise en charge a donc eu un impact indéniable sur l'amélioration des résultats de santé des patientes atteintes de cancer du sein.

## *2. Besoin non couvert pour le diagnostic précoce*

Malgré les avancées significatives dans le diagnostic du cancer du sein, plusieurs lacunes demeurent en ce qui concerne les techniques actuelles d'imagerie et de diagnostic. Parmi ces lacunes (détaillées d'avantage dans la partie II), on peut citer la qualité du traitement de l'image, l'efficacité (notamment en réduisant le temps d'analyse) ou encore la performance. De plus, ces méthodes doivent être efficaces en limitant l'utilisation des ressources – telles que les lames et autres consommables – pour offrir des résultats optimaux. En ce qui concerne la compatibilité, il est essentiel que ces outils s'intègrent aisément à la pratique quotidienne des

spécialistes, tout en garantissant une facilité d'utilisation, une interopérabilité avec d'autres systèmes, et une accessibilité sur le plan financier et réglementaire. Il demeure ainsi un besoin certain de nouveaux outils, techniques et technologies permettant d'améliorer le diagnostic du cancer du sein en apportant une réponse efficiente capable d'alléger la charge de travail des pathologistes tout en maximisant la performance des analyses (80).

A l'horizon, une solution émergente se profile, offrant la possibilité de combler ces lacunes : l'intelligence artificielle. En effet, l'IA est en passe de devenir une alliée précieuse dans la révolution du diagnostic précoce du cancer du sein. Grâce à sa capacité à traiter de vastes volumes d'informations, à affiner la précision diagnostique, et à alléger le travail des pathologistes, l'IA pourrait surpasser les limitations des techniques actuelles. Elle représente une opportunité de franchir un cap en termes d'efficacité et de performance. Nous verrons ainsi dans la seconde partie comment cette technologie peut redéfinir les perspectives du diagnostic précoce du cancer du sein après avoir présenté les opportunités de cette science dans un contexte global.

### **III. Place de l'intelligence artificielle dans le diagnostic précoce du cancer du sein**

L'intelligence artificielle s'appuie sur des larges ensembles de données traitées par des modèles algorithmiques afin de surpasser les capacités cognitives humaines et ainsi d'exécuter des tâches descriptives, analytiques ou prédictives.

Le développement des capacités de stockage des données et des moyens et techniques permettant de traiter et d'analyser la donnée a donc permis l'essor de l'IA. L'évolution de la recherche biomédicale a entraîné une augmentation de la disponibilité des données en santé. Dans le secteur pharmaceutique, plusieurs recherches, résultats de recherche, données cliniques, et autres données expérimentales sont disponibles (81). De surcroît, la croissance de la quantité de données et de la variété des sources de collection de données est multifactorielle.

#### **A. Intelligence artificielle et santé : historique et état des lieux**

L'intelligence artificielle (IA) est une discipline qui combine l'informatique et des ensembles de données complexes pour permettre la résolution de problèmes. Elle englobe également les sous-domaines de l'apprentissage automatique (machine learning) et de l'apprentissage profond (deep-learning), que nous définirons par la suite. Ces disciplines sont composées d'algorithmes programmés (codage informatique) qui cherchent à créer des systèmes experts capables de réaliser des prédictions ou des classifications en s'appuyant sur un ensemble de données entrantes.

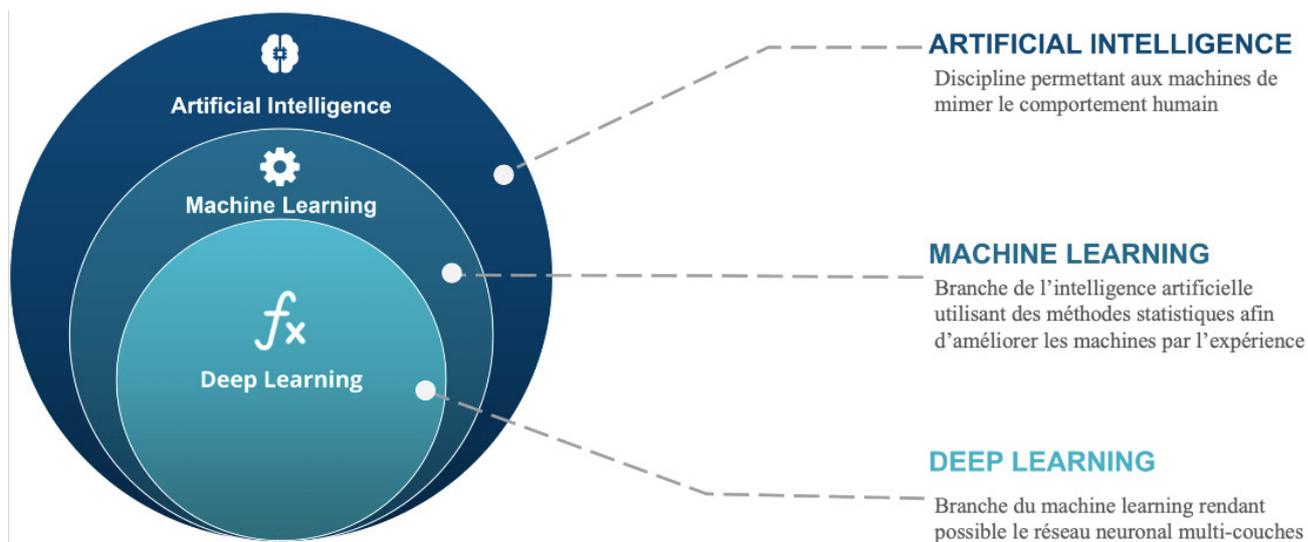


Figure 20 : disciplines majeures relatives à l'intelligence artificielle

En médecine, l'IA permet d'exploiter des relations significatives dans un ensemble de données qui peuvent être utilisées pour le diagnostic, le traitement et la prédiction des résultats dans de nombreux scénarios cliniques (82). Il existe déjà de multiples applications dans le secteur de la santé, allant des tâches administratives automatisées aux aides à la décision clinique, en passant par l'imagerie automatisée, la conception intelligente de médicaments et les robots chirurgicaux alimentés par l'IA.

L'IA implique l'utilisation de technologies telles que le traitement du langage naturel, l'apprentissage profond, le traitement contextuel et la robotique intelligente (83). L'IA présente différents champs d'application correspondant à différentes perspectives d'utilisation de la technologie, différents niveaux de complexité de programmation information et différents niveaux de maturité.

Afin de catégoriser l'intelligence artificielle, on distingue l'IA faible –une intelligence artificielle non-sensible qui se concentre sur une tâche précise–, l'IA forte –une machine dotée de conscience, de sensibilité et d'esprit– et l'intelligence artificielle générale –une machine capable d'appliquer l'intelligence à tout problème plutôt qu'un problème spécifique– (84).

Aujourd'hui, presque l'intégralité des solutions disponibles en IA repose sur l'IA faible et principalement sur le « machine learning ».

#### **a. Machine learning : principes et applications**

L'apprentissage automatique (machine learning) est une méthode d'analyse des données qui automatise la construction de modèles analytiques. Il s'agit d'une branche de l'intelligence artificielle fondée sur l'idée que les systèmes peuvent apprendre des données, identifier des modèles et prendre des décisions avec un minimum d'intervention humaine (85). Il présente à la fois des aspects de sciences de l'ingénieur, comme les structures de données, les algorithmes, les probabilités et les statistiques, ainsi que la théorie de l'information et du contrôle, et des aspects de sciences sociales en s'inspirant d'idées issues de la psychologie et de la philosophie (86).

Cette technologie a été appliquée dans des domaines divers (85) comme la reconnaissance des formes, la vision par ordinateur, l'ingénierie des vaisseaux spatiaux, la finance, le divertissement, l'écologie, la biologie computationnelle et les applications biomédicales et médicales (87). Tom Mitchell introduit ensuite en 1997 le machine learning en l'associant à 3 paramètres clés dans la compréhension du mécanisme de son fonctionnement : l'expérience (E), la tâche (T) et la performance (P). D'après lui, "on peut dire d'un programme informatique qu'il apprend de l'expérience (E) en ce qui concerne une tâche particulière (T) mesurable avec une performance (P) si sa performance d'exécution de la tâche T, mesurée par P, s'améliore avec l'expérience E" (88).

Cette définition nous permet de comprendre que les données sont au cœur de l'efficacité du machine learning. En effet, ce sont à partir de capacités de stockage importantes et des données

robustes –structurées et provenant de sources complémentaires diversifiées– que l’algorithme de machine learning peut être alimenté. La donnée est l’énergie du programme et plus sa qualité et sa quantité augmentent, plus l’expérience de l’algorithme est renforcée et par conséquent sa performance à réaliser la tâche d’intérêt. La figure ci-dessous illustre de manière schématique ce modèle proposé par Mitchell :

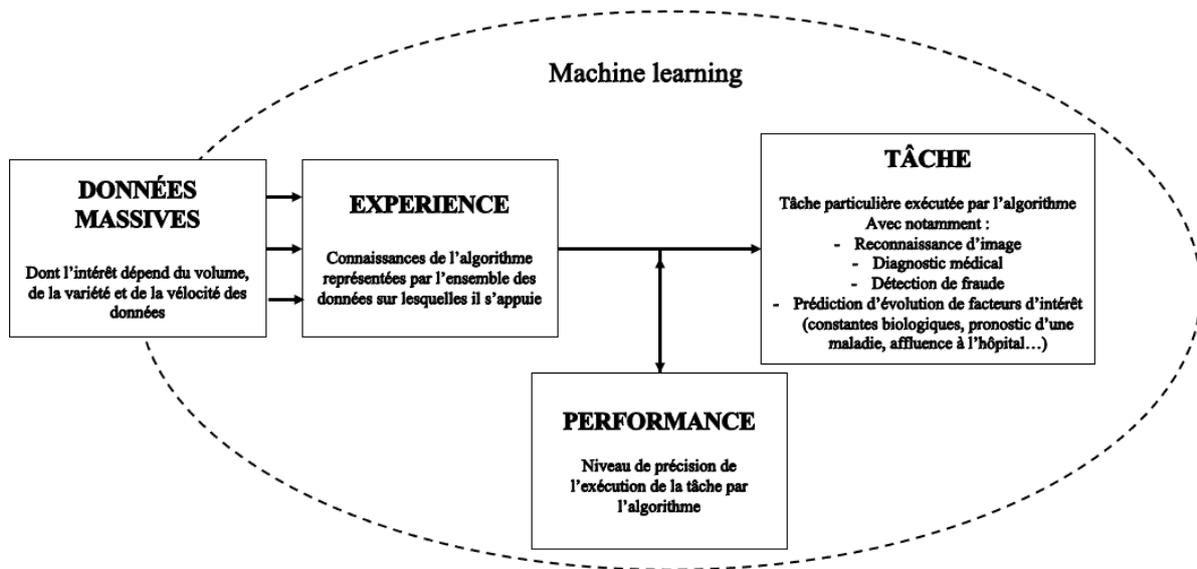


Figure 21: illustration du fonctionnement du machine learning selon le modèle de Tom Mitchell

Un algorithme d'apprentissage automatique est donc un processus informatique qui utilise des données d'entrée pour réaliser une tâche souhaitée sans être littéralement programmé pour produire un résultat particulier. Cette autonomie de traitement de l'information donne au machine learning la capacité de s'appuyer sur un ensemble de données massif pour détecter de lui-même des similitudes ou des convergences que l'humain n'a pas pu observer à travers l'échantillon restreint de données à sa disposition.

Le processus d'adaptation dans laquelle des échantillons de données d'entrée sont fournis avec les résultats souhaités s'appelle la formation (« training »). Cette formation est la partie "apprentissage" de l'apprentissage automatique. L'apprentissage ne doit pas nécessairement se

limiter à une adaptation initiale pendant un intervalle fini. Un algorithme peut pratiquer un apprentissage continu en traitant de nouvelles données et en apprenant de ses erreurs.

Cependant, l'apprentissage automatique ne se limite pas à la résolution de problèmes liés aux bases de données, mais qu'il permet également de résoudre des problèmes complexes en apprenant et en s'adaptant à une situation qui évolue de manière dynamique, comme c'est le cas, par exemple, dans la prédiction de l'évolution du pronostic d'un cancer (89).

**On distingue 3 grands types d'application en machine-learning correspondant à des niveaux d'apprentissage et de complexité différents : l'apprentissage supervisé, non supervisé et renforcé.**

**L'apprentissage supervisé**, comme son nom l'indique, implique la présence d'un superviseur en tant qu'enseignant. Il consiste à enseigner ou à former le programme en utilisant des données bien étiquetées. Cela signifie que certaines données sont déjà étiquetées avec la bonne réponse, le bon « output ». Ensuite, la machine reçoit un nouvel ensemble de données afin que l'algorithme d'apprentissage supervisé analyse les données de formation et produise un résultat correct à partir des données étiquetées (90).

Les problèmes d'apprentissage supervisé sont classés en problèmes de "régression" et de "classification". Dans un problème de régression, il s'agit de prédire les résultats d'une sortie continue, ce qui signifie que nous essayons de faire correspondre les variables d'entrée à une fonction continue. Dans un problème de classification, il s'agit plutôt de prédire des résultats dans une sortie discrète. En d'autres termes, on essaye de faire correspondre les variables d'entrée à des catégories discrètes. Par exemple, un programme d'apprentissage automatique

supervisé pourrait classer une collection d'un million de gènes différents selon des caractéristiques similaires variables telles que la durée de vie, l'emplacement, les rôles, etc.

**L'apprentissage non supervisé** utilise des algorithmes d'apprentissage automatique pour analyser et regrouper des ensembles de données non étiquetées. Ces algorithmes découvrent des modèles cachés ou des regroupements de données sans nécessiter d'intervention humaine. Sa capacité à découvrir les similitudes et les différences entre les informations en fait la solution idéale pour l'analyse exploratoire des données, les stratégies de vente croisée, la segmentation de la clientèle et la reconnaissance d'images. Les modèles d'apprentissage non supervisés sont utilisés pour trois tâches principales : le regroupement, l'association et la réduction de la dimensionnalité.

Le regroupement (*clustering*) est une technique permettant de rassembler les données non étiquetées (brutes) selon leurs similitudes ou leurs différences. Le programme va donc détecter des structures et des modèles communs dans les données afin de les regrouper sans avoir des classes préétablies. Le système va définir par lui-même les groupes selon les caractéristiques communes qu'il aura détecté. Les algorithmes de regroupement peuvent être classés en différents types, notamment exclusif, chevauchant, hiérarchique ou probabiliste (90).

L'apprentissage non supervisé permet d'aborder des problèmes avec peu voire pas d'idée de ce à quoi nos résultats devraient ressembler. Il suffit donc d'alimenter le programme à partir de données pour lesquelles nous ne connaissons pas nécessairement l'effet des variables.

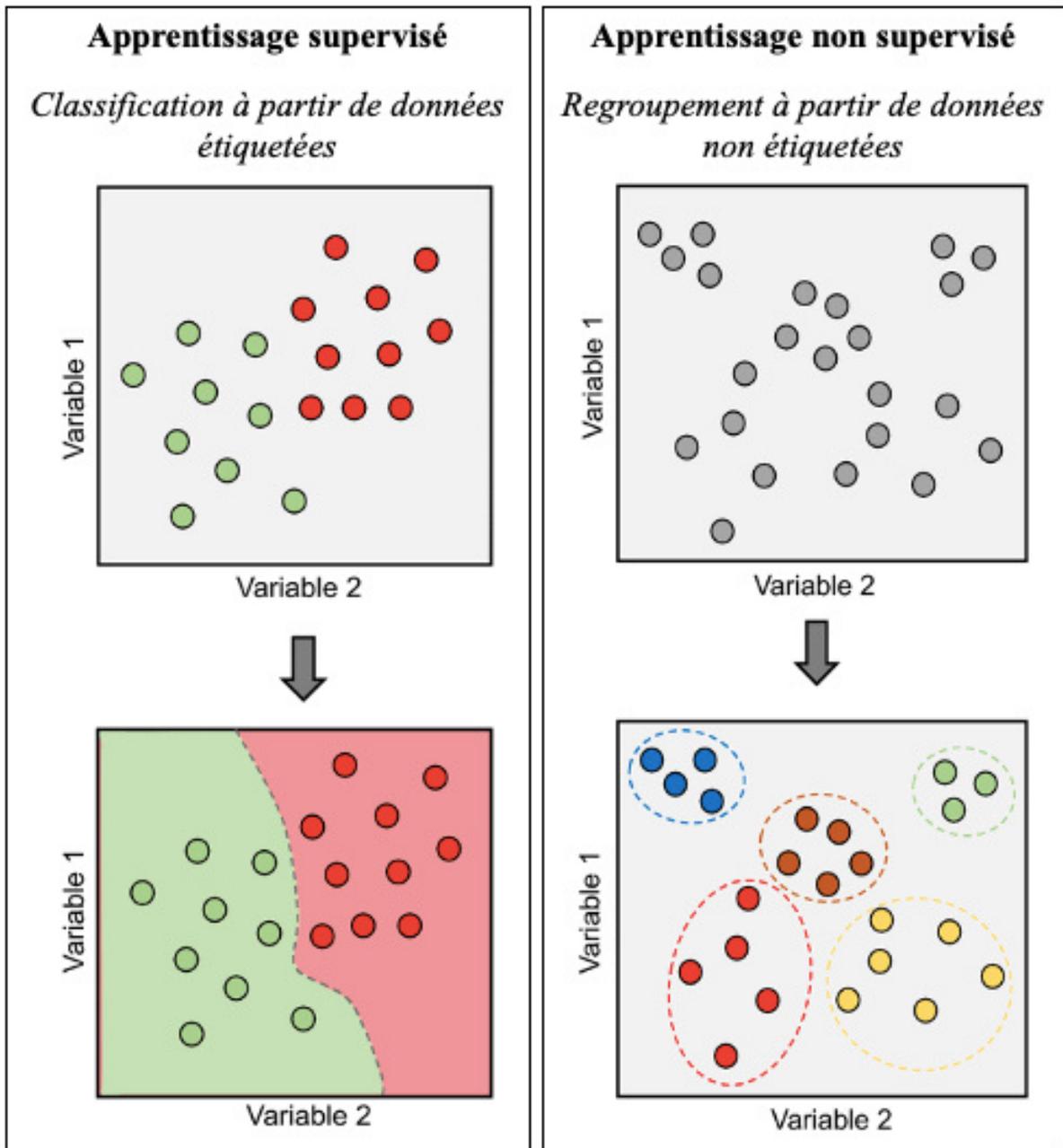


Figure 22 : méthodes de fonctionnement de l'apprentissage supervisé et non supervisé

**L'apprentissage par renforcement** fournit des outils permettant d'optimiser des séquences de décisions pour des résultats à long terme (91). C'est un type de technique d'apprentissage automatique dans lequel un « agent » (le programme d'IA) apprend à exécuter une tâche par des interactions répétées avec un environnement dynamique. Cela permet de faire des essais et d'apprendre des résultats obtenus et des erreurs faites. Cette approche d'apprentissage permet

à l'agent de prendre une série de décisions qui stimulent un système de récompense pour la tâche réalisée sans intervention humaine et sans être explicitement programmé pour l'exécuter.

Contrairement à l'apprentissage automatique supervisé et non supervisé, l'apprentissage par renforcement ne repose pas sur un ensemble de données statiques, mais fonctionne dans un environnement dynamique et apprend à partir des expériences recueillies. Les points de données, ou expériences, sont collectés pendant la formation par le biais d'interactions par essais et erreurs entre l'environnement et logiciel « agent ». Cet aspect de l'apprentissage par renforcement est clé car il permet d'éviter la collecte, le prétraitement et l'étiquetage des données avant la formation, nécessaires dans l'apprentissage supervisé et non supervisé. En pratique, cela signifie qu'avec la bonne programmation, un modèle d'apprentissage par renforcement peut commencer à apprendre un comportement par lui-même, sans supervision.

Par exemple, dans la gestion d'un patient présentant un sepsis, l'urgentiste doit décider si et quand initier et doser les traitements tels que les antibiotiques, les solutions intraveineuses, les agents vasopresseurs et la ventilation mécanique. Chaque choix a une incidence sur la survie du patient à la fin de son séjour à l'hôpital et sur la qualité de vie du patient après son rétablissement. Les algorithmes d'apprentissage renforcé prennent en entrée (« input ») des séquences d'interactions entre le décideur et son environnement. À chaque point de décision, l'algorithme renforcé choisit une action en fonction d'un arbre décisionnel qu'il établit et reçoit des nouvelles observations et des résultats immédiats selon la décision prise, ce qui lui permet d'anticiper et de guider le praticien en temps réel dans la gestion d'une telle urgence.

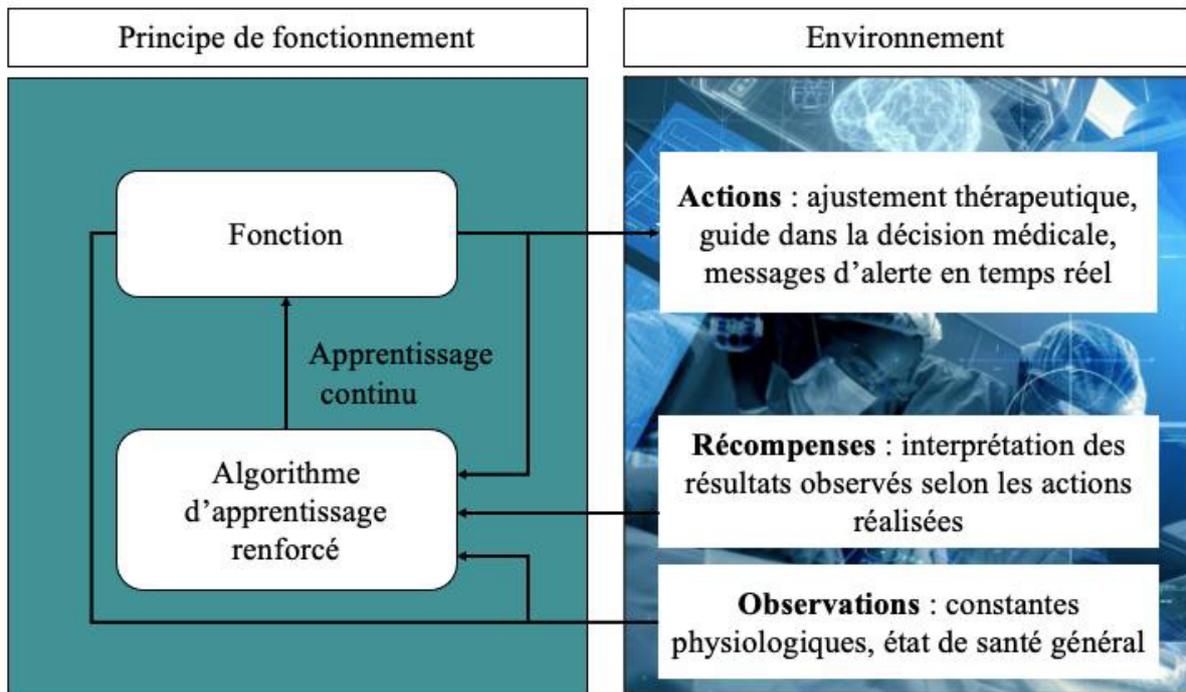


Figure 23 : Principe de fonctionnement de l'apprentissage renforcé (illustration avec le bloc opératoire augmenté)

Dans le secteur de la santé, l'apprentissage renforcé a déjà été appliqué notamment à l'optimisation de la thérapie antirétrovirale contre le VIH (92), à l'adaptation des médicaments antiépileptiques pour la gestion des crises (93) et à la détermination de la meilleure approche pour la gestion de la septicémie<sup>4</sup>. Contrairement aux utilisations plus courantes de l'IA, comme les prédictions ponctuelles, la sortie (ou la décision) d'un système RL affecte à la fois la santé future du patient et les options de traitement futures (94).

Tableau 4 : résumé des caractéristiques principales de l'apprentissage supervisé, non supervisé et renforcé

Critères	Machine learning supervisé	Machine learning non supervisé	Machine learning renforcé
<b>Méthode d'apprentissage</b>	Apprend en utilisant des données étiquetées/labélisées	Apprend en utilisant des données non étiquetées/labélisées sans encadrement	Travaille en interagissant avec l'environnement
<b>Type de données</b>	Étiquetées/labellisées	Non étiquetées/labélisées	Non prédéfinies
<b>Type de problèmes</b>	Régression et classification	Association, reconnaissance de modèles et regroupement	Exploitation, exploration et contrôle
<b>Objectif</b>	Calculer des résultats	Découvrir des schémas/motifs communs/sous-jacents	Apprendre une série d'actions
<b>Applications</b>	Classification d'images Estimation pronostic, espérance de vie Évaluation du risque Détection de fraude/contrefaçon médicamenteuse	Analyse de structure moléculaire Recherche de caractéristiques communes Détection d'anomalies Proposition de recommandations	Diagnostic médical automatisé Synthèse de médicaments de novo Planification et allocation des ressources

### b. Deep learning : potentiel et intérêt en médecine

L'apprentissage profond (deep-learning) correspond à un développement plus approfondi, une méthode plus perfectionnée et complexe de l'apprentissage automatique. L'apprentissage profond est un type de méthode d'apprentissage dite de « représentation » dans laquelle une architecture complexe de réseaux neuronaux multicouches apprend automatiquement des représentations de données en transformant les informations d'entrée en plusieurs niveaux d'abstraction.

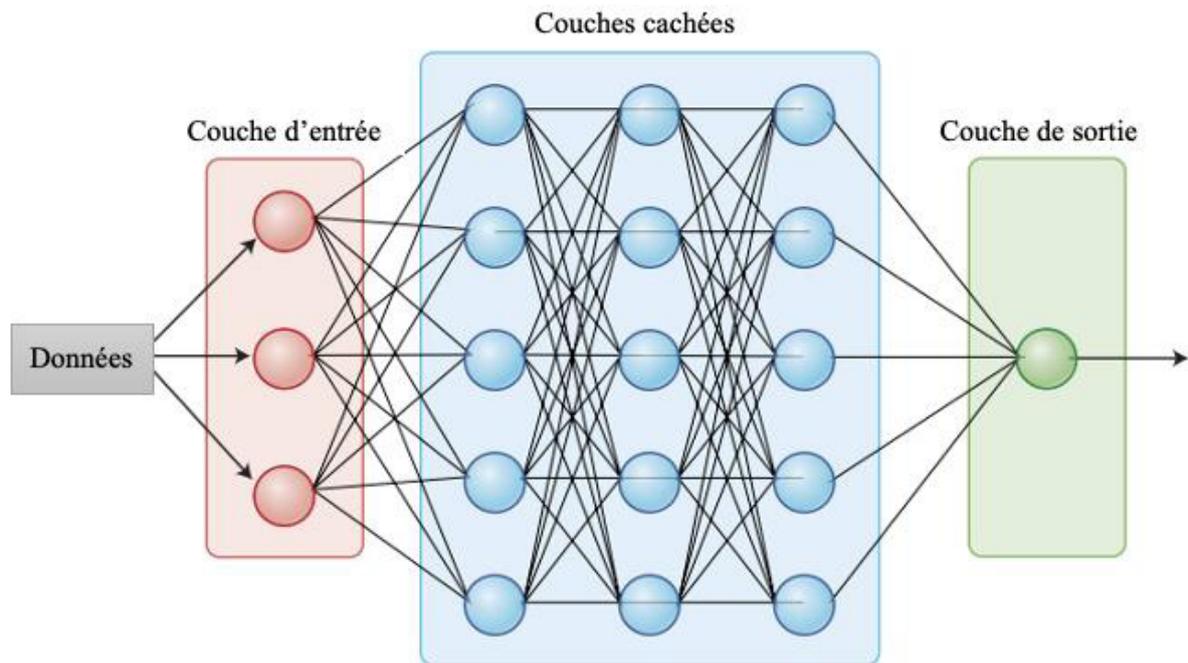


Figure 24 : réseau de neurones profond simplifié, Crédit : Debbie Maizels/Springer

Un réseau neuronal d'apprentissage profond se compose de données d'entrée (input) numérisées, telles qu'une image ou un discours, qui passent par plusieurs couches de "neurones" connectés qui détectent progressivement des caractéristiques et fournissent finalement un résultat de sortie (output) (95). Ce nouveau type de système de traitement représentatif des données a permis de surmonter la limite des techniques classiques d'apprentissage automatique qui était de traiter les données sous leur forme brute.

Les réseaux de neurones profonds sont construits en empilant des couches de neurones artificiels. Chaque couche traite les données entrantes et envoie des signaux aux couches suivantes pour générer une sortie. Les couches inférieures du réseau apprennent à reconnaître des caractéristiques de bas niveau, telles que des bords et des coins, tandis que les couches supérieures apprennent à reconnaître des caractéristiques plus complexes, telles que des motifs et des structures. En utilisant de nombreuses couches, le réseau de neurones profonds peut apprendre à extraire des informations utiles à partir de données complexes.

Le deep learning présente un intérêt majeur en médecine car il permet d'analyser rapidement et de manière précise de grandes quantités de données médicales non structurées, telles que des images, des signaux et des notes de patients. Il peut également détecter des motifs subtils qui peuvent échapper à l'œil humain et ainsi aider à améliorer la précision des diagnostics et des prévisions. Enfin, il peut fournir des outils de prédiction pour améliorer la prise en charge des patients (96).

En médecine, les réseaux de neurones profonds sont souvent utilisés pour l'analyse d'images médicales, tels que les scanners, les IRM et les lames d'anatomopathologie numériques. Ces réseaux peuvent identifier des lésions, des tumeurs et des anomalies dans les images, ainsi que segmenter les tissus et les organes. Les réseaux de neurones profonds sont également utilisés pour prédire le risque de maladies, telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers et les maladies neurodégénératives, ainsi que pour prédire la réponse aux traitements. En somme, le deep learning offre de nombreuses opportunités pour améliorer les soins de santé et la prise en charge des patients.

Le deep learning a été appliqué avec succès dans de nombreuses applications de radiologie et d'anatomopathologie pour la détection de cancer, notamment :

- La détection de tumeurs mammaires sur des mammographies et des échographies mammaires.
- La détection de nodules pulmonaires sur des radiographies pulmonaires et des tomodensitogrammes thoraciques.
- La détection de lésions cérébrales et de métastases sur des imageries cérébrales.
- La classification de cellules cancéreuses sur des lames d'anatomopathologie numérique.
- La segmentation de tumeurs sur des imageries médicales.

### c. Potentiel de l'IA dans la détection précoce, le diagnostic et la stadification du cancer

Les modèles basés sur le deep learning qui diagnostiquent avec précision le cancer et identifient les sous-types de cancer directement à partir d'images histopathologiques et d'autres images médicales ont fait l'objet de nombreuses études. Les réseaux neuronaux profonds peuvent, avec une puissance de calcul appropriée, être appliqués à de grandes images telles que les images de lames entières colorées par hématoxyline et éosine (Whole Slide Imaging) de tissus provenant de biopsies ou de résections chirurgicales (97). Ces architectures de modèles ont dans la classification d'images, par exemple pour déterminer si une lame colorée numérisée contient des cellules cancéreuses ou non (98).

Tout en atteignant les plus hautes précisions de prédiction pour distinguer les tumeurs des cellules saines ( $AUC > 0,99$ ), les DNN sont également utilisés pour des tâches de classification plus difficiles, telles que la distinction entre des sous-types de cancer étroitement liés (comme l'adénocarcinome par rapport à l'adénome dans les cancers de l'estomac et du côlon, l'adénocarcinome par rapport au carcinome épidermoïde dans les tumeurs du poumon) et la détection des tissus bénins par rapport aux tissus malins. À titre d'exemple, Coudray et al. ont développé et appliqué DeepPATH, un modèle basé sur l'architecture Inception-v3, pour classer simultanément les WSI de la cohorte de cancer du poumon TCGA dans l'une des trois classes - normal, adénocarcinome pulmonaire et carcinome épidermoïde pulmonaire - avec une AUC de 0,97 (99).

Le succès des DNN ne se limite pas aux images histopathologiques, mais s'étend à d'autres images médicales acquises par des techniques non invasives telles que la tomodensitométrie (CT), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les mammographies, et même à des photographies de lésions suspectes. Par exemple, Esteva et al. ont entraîné un DNN

(architecture Inception-V3) sur des images de lésions cutanées étiquetées pour 757 classes de maladies cutanées (100).

Ainsi, en utilisant des modèles de deep learning, les radiologues et les pathologistes peuvent augmenter la précision de la détection du cancer et réduire le temps nécessaire pour évaluer les images médicales et les lames d'anatomopathologie. En outre, le deep learning peut être utilisé pour améliorer la précision de la classification de différents types de cancers et pour identifier les sous-types de tumeurs qui peuvent nécessiter des traitements spécifiques.

Ce potentiel de l'IA dans l'amélioration du diagnostic précoce de certains cancers donne de nouvelles opportunités spécifiques à la prévention et à l'optimisation de la prise en charge du cancer du sein.

En effet, les stratégies de prévention et de contrôle du cancer du sein sont actuellement axées sur la prévention secondaire, c'est-à-dire sur l'amélioration du dépistage pour les populations à haut risque, et le diagnostic précoce est un élément clé de la stratégie de contrôle du cancer du sein (101).

Avec le développement parallèle à grande vitesse du matériel informatique et des flux de stockage de données, l'IA a excellé dans sa capacité à reconnaître et à apprendre à partir d'un grand nombre de données et d'informations, une caractéristique qui étend son applicabilité à tous les aspects de la recherche sur le cancer et de la médecine, comme la détection automatique et précise du cancer à partir de lames de tumeur colorées ou d'images radiologiques, réduisant ainsi la duplication du travail pour les radiologues et les pathologistes. L'IA dans le domaine du cancer du sein couvre un large éventail d'applications allant du dépistage des tumeurs au développement de médicaments, en passant par le diagnostic, la stadification, le traitement et le suivi (102).

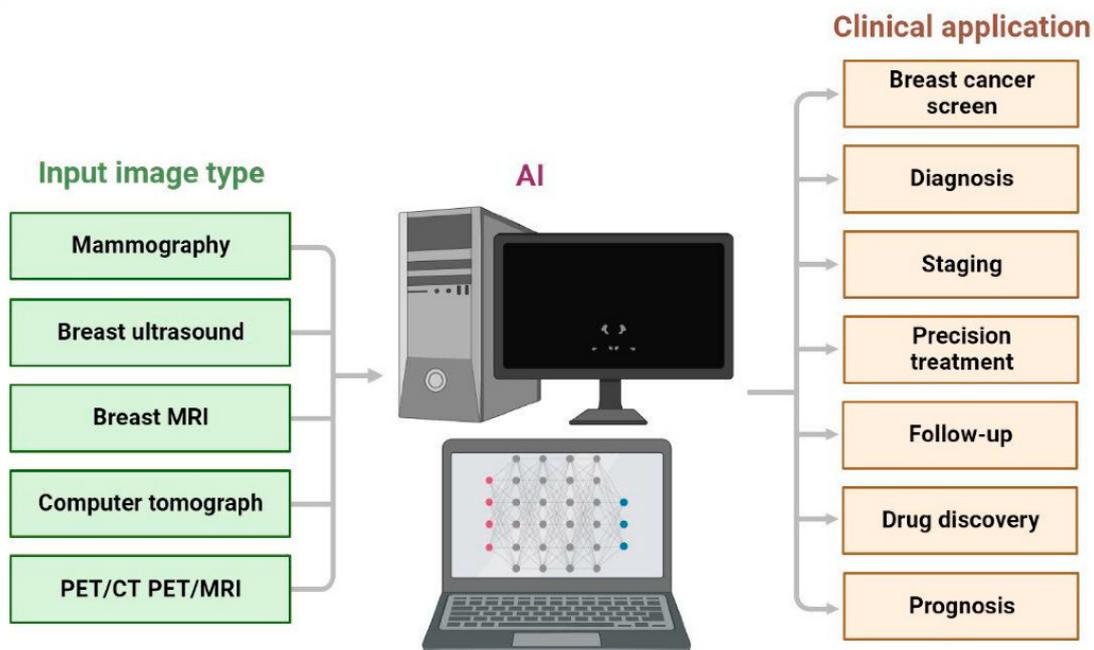


Figure 25: Applications de l'IA dans le diagnostic du cancer du sein, Source: Zheng et al., 2023

Plus spécifiquement pour notre cas d'intérêt, voici les étapes successives illustrant le fonctionnement d'une solution d'IA pour la détection du cancer du sein sur des lames d'anatomopathologie numérique :

1. Acquisition et numérisation des lames : Les échantillons de tissus prélevés sont fixés et découpés en fines tranches, puis montés sur des lames de verre. Les lames sont ensuite numérisées pour créer des images haute résolution des échantillons de tissus.
2. Annotation des données : Les lames numérisées sont annotées par des experts en pathologie pour identifier les zones de tissus normaux et les zones de tissus cancéreux. Les annotations fournissent des données d'entraînement pour l'algorithme d'IA.
3. Entraînement de l'IA : Les images annotées sont utilisées pour entraîner un algorithme d'IA, souvent basé sur le deep learning, pour reconnaître les caractéristiques spécifiques du tissu mammaire normal et cancéreux. L'algorithme est entraîné à partir de grandes

quantités de données pour qu'il puisse généraliser sur de nouveaux échantillons de tissus.

4. Analyse des images : Les lames numérisées sont analysées par l'algorithme d'IA pour identifier les caractéristiques associées aux tumeurs cancéreuses. L'IA peut également être utilisée pour mesurer la taille de la tumeur et la densité des cellules cancéreuses.
5. Interprétation des résultats : Les résultats de l'analyse sont présentés à un pathologiste pour l'interprétation finale. Les pathologistes peuvent utiliser les résultats de l'analyse d'IA pour confirmer leur propre diagnostic ou pour aider à diagnostiquer les échantillons de tissus qui pourraient être difficiles à interpréter.
6. Amélioration de l'IA : Les résultats de l'analyse d'IA peuvent être utilisés pour améliorer l'algorithme d'IA et améliorer la précision de la détection du cancer du sein sur des lames d'anatomopathologie numérique.

La plus grande valeur de l'IA dans le dépistage du cancer du sein peut résider dans la recherche efficace de lésions tumorales à partir d'un grand nombre d'images de personnes en bonne santé, ce qui réduit considérablement la charge de travail des médecins spécialistes de l'imagerie (103).

Le développement du diagnostic par imagerie mammaire assisté par l'IA est basé sur des systèmes de détection/diagnostic assistés par ordinateur.

Pour améliorer les performances de ces systèmes, les données d'image d'entrée sont utilisées comme un ensemble d'entraînement pour construire un modèle, et un apprentissage de bout en bout est réalisé, y compris les processus d'acquisition d'ensembles de données cliniques, le traitement d'ensembles de données de normalisation de réseaux neuronaux, la sélection d'algorithmes de classification ML et l'évaluation des performances globales du système (104).

La création d'un outil d'application de l'IA basé sur le deep learning pour le diagnostic du cancer du sein nécessite un grand nombre d'images d'examen du sein de haute qualité comme ensemble de données d'entraînement et la création d'un algorithme complexe qui soit cohérent et compatible entre les logiciels, les infrastructures et les personnes (105).

L'ensemble de ces prérequis nécessaires à l'intégration, à l'adoption et au fonctionnement optimal de ces outils d'intelligence artificielle sont indispensables à leur mise en place. Nous décrirons donc dans la partie suivante l'ensemble de ces prérequis sans lesquels l'intelligence artificielle ne peut s'intégrer dans la pratique clinique.

## **B. Les prérequis de l'implémentation de l'intelligence artificielle en anatomopathologie**

### **a. La pathologie numérique**

La pathologie numérique est un terme général qui englobe les outils et les systèmes permettant de numériser les lames de pathologie et les métadonnées associées, leur stockage, leur examen, leur analyse et leur structure habilitante (106).

Grâce à cela, les images numériques et les vidéos peuvent être partagées en temps réel avec différents hôpitaux, des enseignants et des étudiants ou entre le bureau et le domicile, ce qui s'appelle la télépathologie. La "télépathologie" est un terme inventé dans les années 1980, qui décrit un microscope motorisé commandé à distance et une option de visualisation en direct des lames microscopiques.

Cette configuration a été utilisée à l'origine pour des cas sélectionnés dans l'évaluation de coupes congelées, la pratique de la consultation et des applications de niche comme la pathologie de la transplantation. Les progrès techniques, la baisse des coûts et surtout la vitesse de balayage du scanner ont fait de l'imagerie de lames entières la norme pour la pathologie numérique à haut débit.

Cependant, la mise en œuvre à grande échelle de l'imagerie de lames entières est un défi technique, logistique et financier (51).

L'imagerie de lames entières, communément appelée "microscopie virtuelle", vise à simuler la microscopie optique et les lames de verre à l'aide d'un ordinateur. En pratique, ce processus se compose de deux parties. La première utilise un scanner pour générer une image numérisée de la lame de verre, appelée lame numérique. La seconde partie utilise un logiciel pour visualiser ces images lourdes. C'est au cours de cette partie qu'un logiciel de pathologie computationnelle ou d'intelligence artificielle peut travailler et analyser ces images (107).

De nos jours, la pathologie computationnelle est le plus grand domaine d'intérêt de la pathologie numérique, mais elle conduit à certaines confusions en raison de son utilisation dans des contextes différents. Selon la *Digital Pathology Association*, elle est définie par une approche combinant de nombreuses sources d'information telles que les big data, les omiques, les caractéristiques des patients et principalement les diapositives numériques et les métadonnées en pathologie pour extraire des modèles et analyser ses caractéristiques grâce à l'intelligence artificielle, à l'apprentissage automatique ou à l'apprentissage profond (106).

## **b. La qualité des données d'entraînement**

L'intégration de l'intelligence artificielle (IA) dans la pratique clinique repose fondamentalement sur l'accès et la qualité des données, conformément au modèle des "3V" : Volume, Vitesse et Variété. Pour permettre l'adoption efficace de ces outils par les cliniciens, la première étape cruciale consiste à générer et stocker les données de manière sécurisée et performante. Des capacités de stockage substantielles sont indispensables pour accueillir la masse croissante de données médicales. De plus, un système informatique puissant est essentiel

pour garantir des sauvegardes fiables et une fluidité sans entraves. Une perturbation informatique pourrait compromettre la confiance des praticiens dans ces technologies (108).

Par ailleurs, l'utilisation de logiciels compatibles entre différents établissements de santé est impérative pour assurer une transition en douceur et une collaboration efficace. Ces logiciels doivent être simples et intuitifs, minimisant ainsi la courbe d'apprentissage pour les professionnels de la santé. La nécessité de former les utilisateurs à ces systèmes ne doit pas être sous-estimée pour garantir leur adoption réussie (109).

Afin d'y parvenir, la résolution de deux difficultés techniques pour la prédiction d'un bénéfice thérapeutique est nécessaire (110) :

- L'auditabilité et l'interprétabilité de l'algorithme, possédant un réseau de couches neuronales dense dans le cadre du « machine learning » et du « deep learning ». Ces couches possèdent un niveau de connectivité et d'abstraction qui peut être difficile à appréhender par l'homme, compliquant ainsi la compréhension des résultats affichés.
- La compilation des sources de connaissances et la structuration des données. La performance de l'algorithme dépend directement du volume et de la variété des données structurés sur lesquelles il s'appuie pour effectuer une tâche particulière. Le tri, l'harmonisation et la structuration des données est un processus souvent long et fastidieux pouvant être limité par des données de mauvaise qualité ou en trop faible quantité.

### **Architecture du système de gestion des données en santé en France**

Dans les hôpitaux Français, l'instauration du PMSI (*Projet de Médicalisation des Systèmes d'Information*) en 1982 apparaît comme l'évènement fondateur de l'informatisation des données médicales hospitalières. A l'instar des DRG américains (*Diagnosis Related Group*),

l'objectif du PMSI est l'analyse médicalisée des budgets hospitaliers français en établissant un lien entre les caractéristiques médicales d'un « Groupe Homogène de Malades » (GHM) et le coût de sa prise en charge (111). Cet outil, interopérable entre les différentes divisions l'hôpital, permet ainsi de contribuer à la cohérence globale du système d'information hospitalier à tous les stades de prise en charge du patient par les unités de soins et les unités médicotechniques et d'obtenir des données structurées et interprétables sur les historiques de prise en charge de l'ensemble des patients passant par un hôpital.

C'est ensuite le Dossier Patient Informatisé (DPI) qui a renforcé le PMSI en incluant de nouvelles données dans les informations codifiées contenues dans le PMSI notamment la situation clinique du patient, les résultats d'examens, les prescriptions, le résumé des séjours et les processus de soins.

En parallèle, un carnet numérique de santé, le Dossier Médical Partagé (DMP), a été développé afin de partager les données de santé du patient entre les différents acteurs de sa santé, d'améliorer la coordination des soins et de limiter les redondances thérapeutiques ou les interactions médicamenteuses. À mi-2021, près de 10 millions de DMP ont été ouverts, couvrant ainsi plus de 10 % de la population française adulte (112).

Dans l'objectif de regrouper les principales bases de données de santé publiques existantes, la loi de modernisation du système de santé va introduire en 2016 la création du Système National des données de santé (SNDS) dont l'objectif est d'améliorer les connaissances sur la prise en charge médicale et l'élargissement du champ des recherches, des études et évaluations dans le domaine de la santé.

En mettant à disposition des données de santé issues de sources variées, le SNDS contribuerait notamment à l'information et à la connaissance en santé, à l'identification des leviers d'amélioration de notre système de santé (offre de soins, prise en charge médico-sociale, dépenses...), à la mise en œuvre et à l'évaluation des politiques de santé et à la recherche et l'innovation. Le SNDS est donc un vaste système permettant le croisement et la mise en commun des bases de données de santé publiques existant auparavant indépendamment. Il regroupe notamment :

- Le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) qui rassemble les données des patients bénéficiaires de l'ensemble des régimes de l'assurance maladie, les remboursements effectués, les médicaments et dispositifs médicaux délivrés et les actes médicaux et prélèvements biologiques réalisés.
- La base PMSI présentée précédemment, contenant les données issues de l'activité des établissements de santé
- La base CepiDC gérée par l'INSERM qui alimentera la base des causes médicales de décès (BCMD) au sein du SNDS, contenant les données sur les causes de décès et qui s'appuie sur ses données pour réaliser des études statistiques et épidémiologiques avec notamment la construction d'algorithmes d'identification de pathologies et de modèles de machine learning et d'apprentissage statistique
- Certaines données provenant des complémentaires santé
- Les données liées au handicap issues des maisons départementales des personnes handicapées

En 2019, cette architecture et ces différents systèmes de stockage et de gestion des données de santé en France prend une nouvelle envergure avec la création de la Plateforme des données de santé également appelée Health Data Hub (HDH). Le HDH a été créé par arrêté le 29 novembre 2019 afin de faciliter le partage des données de santé issues de sources très variées. Sa

construction a pour ambition de répondre au défi (en alimentant) de l'usage des traitements algorithmiques d'IA dans le domaine de la santé. Il permettra de réunir, d'organiser et de mettre à disposition des données, issues notamment du SNDS et de promouvoir l'innovation dans l'utilisation des données de santé.

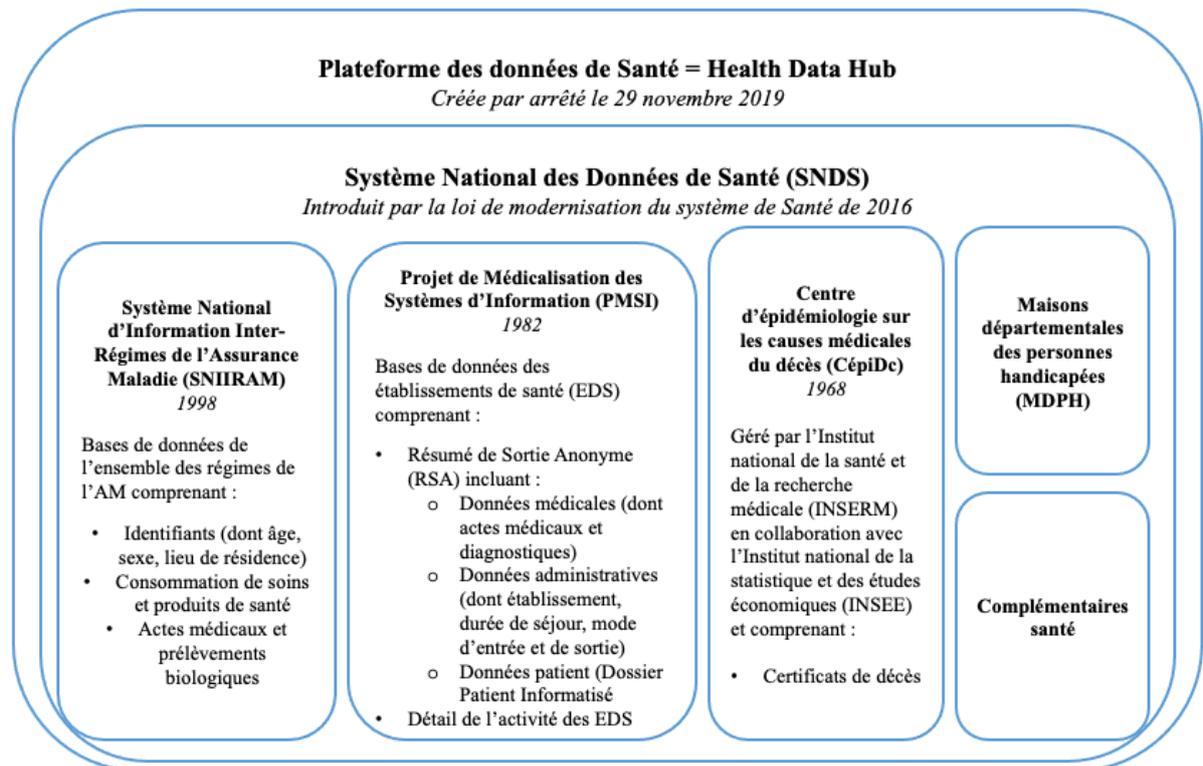


Figure 26 : présentation et structuration au cours du temps des différents systèmes et bases de données de santé publiques en France

L'ensemble de ces éléments illustre cette volonté de rassembler les données de santé au sein de systèmes communs permettant d'obtenir des plateformes agrégeant des sources variés et des données multidimensionnelles et complémentaires permettant grâce à des outils d'analyses et même d'IA de diagnostiquer les inefficiences de notre système de santé, d'améliorer la prise en charge des patients, de comprendre l'évolution des besoins en santé et d'adapter en fonction l'offre de soins et l'organisation du système de santé. C'est en s'appuyant sur le développement et la consolidation de cette architecture de gestion des données de santé que les applications en IA pourront voir le jour et s'intégrer dans la pratique clinique.

### **c. Les infrastructures nécessaires à l'implémentation de l'intelligence artificielle en anatomopathologie**

Tout d'abord, la partie la plus fascinante de tout le domaine de la pathologie numérique est que les images peuvent être évaluées par l'apprentissage automatique pour détecter des caractéristiques au-delà de l'analyse histopathologique traditionnelle. Par exemple, il sera possible de relier directement les images à des données cliniques telles que des mutations ou de donner un pronostic.

Mais ces nouvelles possibilités s'accompagnent de nouveaux défis, comme les investissements considérables dans l'infrastructure des technologies de l'information, les exigences réglementaires, les débats sur les boîtes noires, les exigences en matière de coût-efficacité et l'adhésion des pathologistes (51).

En effet, la mise en œuvre de la pathologie numérique associée à l'intelligence artificielle implique la mise en place d'une imagerie complète des lames afin de permettre à l'algorithme de travailler sur les images numériques. Mais l'ensemble du flux de travail d'imagerie des diapositives nécessite un équipement informatique spécifique qui est très coûteux, comme une station de travail dédiée, un scanner, des serveurs sécurisés et une bande passante.

En outre, la connexion fluide entre ces instruments est importante pour minimiser les temps d'arrêt du système et améliorer le nombre de diapositives numérisées.

Par exemple, la bande passante nécessaire pour accéder à la visualisation d'une diapositive à distance est supérieure à 10 Mbit/s, associée à une faible latence. Cela pourrait être difficile à atteindre pour les grands services de pathologie ou pour l'analyse à domicile (51).

Cette bande passante nécessaire est due au format élevé des diapositives qui représentent 2 giga-octets par diapositive.

Un système de pathologie numérique typique comprenant un scanner de diapositives, un serveur et un logiciel coûte entre 500 000 et 700 000 dollars. Le prix moyen d'un scanner de

pathologie numérique se situe entre 100 et 130 000 dollars dans la région Asie-Pacifique (113). Même si les budgets des grands hôpitaux permettent d'acheter ces systèmes, les pathologistes et les universitaires, dont certains disposent d'un budget ou d'une assistance informatique limités, ne peuvent pas le faire. Les prestataires de soins de santé, en particulier dans les pays à faible revenu comme le Mexique, le Brésil ou l'Inde, n'ont pas les ressources financières suffisantes pour acheter ces technologies coûteuses.

En outre, un personnel qualifié est nécessaire pour manipuler et entretenir ces systèmes de pathologie numérique. Le coût du système associé au problème du manque de personnel qualifié pour utiliser ces systèmes de pathologie numérique devrait en limiter l'adoption (113).

L'utilisation de l'IA dans les établissements de santé et particulièrement dans les hôpitaux nécessitent des capacités de collecte, de stockage et de gestion des données adéquates. Pour cela, le système informatique des hôpitaux doit permettre la collecte et le stockage de ces données et des procédures définissant les conditions de récolte des données de santé afin de les intégrer dans le système informatique des hôpitaux. L'ensemble des professionnels impliqués dans le parcours de soin du patient –de l'admission du patient dans l'établissement jusqu'à sa sortie– doivent coopérer dans le processus de transcription et d'informatisation des données de santé en utilisant des méthodes et des outils similaires. Il est donc nécessaire d'homogénéiser les procédures (de collecte et de mise en commun des données) mais également les supports et les interfaces utilisées par les professionnels de santé afin de rassembler un ensemble des données uniforme, homogène et le plus exhaustif possible sur un même serveur.

La formation des professionnels de santé est alors cruciale afin de transmettre les enjeux de la collecte et du traitement des données dans l'amélioration des pratiques. Sans la compréhension de ces enjeux, les acteurs de la santé pourraient se limiter à maximiser l'impact d'une bonne gestion des données dans leur pratique quotidienne sans visualiser l'intérêt que cette gestion

peut représenter à plus grande échelle. En effet, le remplissage avec les mêmes données de plusieurs plateformes qui ne sont pas toutes utilisées directement peut paraître fastidieux, contraignant et chronophage. C'est pourquoi la sensibilisation de ces professionnels sur les perspectives de l'utilisation des données dans un contexte global est nécessaire.

Par ailleurs, l'adaptation des structures de santé au numérique ne peut être entièrement spontanée ; elle doit inévitablement passer par des décisions centralisées en termes de normes, d'autorisations, de recommandations, de tarification et de réorganisation de l'offre de soins (114).

Le taux de dématérialisation des informations médicales reste bas dans les hôpitaux, avec un recours encore important aux dossiers en format papier, compromettant la transmission des informations médicales au sein de dossiers électroniques partagés (110). La maîtrise des outils informatiques par l'ensemble des acteurs impliqués dans le parcours de soins du patient est requise. L'introduction de logiciels ergonomiques avec des paramétrages simples et l'utilisation d'une plateforme homogène et unique facilitera cette maîtrise. Par ailleurs, la limitation du nombre de supports permet la centralisation des données. Il paraît alors important de favoriser la dématérialisation de supprimer progressivement les archives papier, à la fois pour réduire les coûts mais également – et surtout – pour améliorer la qualité en rendant l'information immédiatement consultable, exploitable et transmissible aux acteurs de la coordination des soins en ville ou au domicile du patient.

L'IA est un domaine nécessitant différents corps de métiers techniques, que ce soit pour la collecte, la gestion et l'exploitation des données, pour le développement et la programmation informatique des outils de collecte et de traitement des données. Les talents et les ressources humaines sont donc des requis au développement, puis à l'intégration, de solutions s'appuyant sur l'IA. A cette fin, de nombreuses formations ont émergé : en France, en 2020, 50

établissements proposaient en données massives et IA dont quatre avec des modules dédiés à la santé, voire spécialisés en santé (115).

Ces métiers nouveaux autour de la science des données sont supposés agir en interface directe avec les médecins, à la fois détenteurs de la science médicale mais aussi en contact direct avec les patients qui fournissent la matière brute, la donnée, carburant de ces outils. Il est nécessaire de traduire les besoins des patients et les attentes des médecins en applications concrètes implantables au sein des services de santé. C'est donc avec par un niveau de compétences « dures » élevé que les ingénieurs et développeurs informatiques créent ce pont entre la technologie et le corps médical en coconstruisant les algorithmes avec les acteurs de la santé dans l'objectif d'optimiser la prise en charge des patients.

#### **d. La concordance des lames**

L'une des principales préoccupations des pathologistes est l'analyse de concordance entre les images numériques et les images conventionnelles observées à l'aide d'un microscope optique. En effet, l'apprentissage automatique en pathologie n'est pas là pour remplacer les pathologistes, mais pour les aider à identifier les cas qui nécessitent plus de temps et d'attention et à exclure les cas qui sont manifestement négatifs.

Les pathologistes devront donc analyser ces images numériques difficiles et poser un diagnostic, d'où l'importance d'une analyse identique avec un microscope optique et des images numériques.

Si la concordance n'est pas la même, cela pourrait être une raison de ne pas adopter l'imagerie de la lame entière et, par itération, la pathologie informatique. Les articles scientifiques fournissent des données intéressantes sur la concordance entre ces deux méthodes (116).

En effet, ils ont intégré vingt-cinq articles publiés entre 2013 et 2019 parmi PubMed, Medline, EMBASE, Cochrane Library et Google Scholar qui comparent la pathologie numérique et la microscopie optique avec coloration H&E.

La compilation de ces études donne un total de 10 401 échantillons histologiques et une concordance globale de 98,3 % (IC 95 % 97,2 à 98,8) et un total de 546 discordances importantes signalées principalement en raison de l'atypie du noyau, du classement de la dysplasie et de la malignité.

Ces discordances fournissent des informations précieuses pour poursuivre les recherches lors de la transition entre la microscopie optique et la pathologie numérique, mais la principale conclusion est que les performances et la concordance entre la pathologie numérique et la microscopie optique sont équivalentes pour le diagnostic du cancer (116).

D'autre part, plus de 50 % des pathologistes ne sont pas enthousiastes à l'idée de rédiger des rapports uniquement à partir de lames numériques et surtout sans le microscope qui représente leur profession depuis le début (117).

## **C. Besoins et attentes des différents acteurs du parcours de soin**

### **a. Bibliographie sur les attentes des pathologistes de l'IA**

Pour comprendre les fonctionnalités dont les pathologistes ont besoin dans les outils d'IA, une étude a été réalisée via un questionnaire en ligne auprès de 75 participants issus de différents domaines professionnels impliqués dans la pathologie computationnelle.

Leur attention s'est portée sur les applications de l'IA dans l'analyse d'images de tumeurs solides, notre champ d'intérêt. L'objectif était d'examiner systématiquement les caractéristiques de la pathologie computationnelle que l'on considère comme les plus prometteuses. Les résultats quantitatifs de cette investigation sont présentés ci-après (118).

Dans l'étude, les participants ont été invités à évaluer différentes applications de l'IA en pathologie numérique sur une échelle de 1 à 10, 1 représentant la moins pertinente et 10 la plus intéressante.

Selon tous les participants, l'application la plus prometteuse de l'IA en pathologie numérique était la prédiction de la réponse au traitement directement à partir d'images H&E de tumeurs solides, atteignant une moyenne globale de 9,09. Dans une comparaison par paires de catégories, la prédiction de la réponse au traitement a obtenu un score significativement ( $p < 0,01$ ) supérieur à tous les éléments des catégories "facilitant" ou "basique".

De même, la prédiction des mutations et de l'expression génétique directement à partir de l'image H&E a été considérée comme la deuxième et la troisième catégorie la plus intéressante, avec un score presque égal à 8,64 (médiane 10) et 8,63 (médiane 10), respectivement. Ces données montrent que les tâches 'avancées' ont obtenu les scores les plus élevés parmi les participants (119).

En revanche, les technologies "facilitantes" ont obtenu des scores plus bas. Avec une moyenne arithmétique de 6,83 (médiane de 8), l'IA pour la détection de grandes structures dans les images H&E a été considérée comme la moins prometteuse en pathologie numérique et les scores étaient significativement ( $p < 0,01$ ) inférieurs à tous les scores des éléments de la catégorie "avancée".

De plus, l'étude a analysé la corrélation entre les réponses, c'est-à-dire les catégories généralement évaluées de manière similaire par les participants. Cette analyse a révélé que les éléments individuels des catégories "technologies facilitantes", "automatisation" et "avancées" sont généralement regroupés, c'est-à-dire qu'ils sont souvent évalués de manière similaire par les participants.

## **b. Enquête qualitative des besoins et attentes des acteurs de l'IA en anatomopathologie**

### ***1. Conception de la recherche***

Afin de répondre à cette question, la méthode qualitative a été appliquée, qui est définie selon les termes suivants comme un "processus d'enquête naturaliste qui cherche à comprendre en profondeur les phénomènes sociaux dans leur cadre naturel" (120).

Elle se concentre sur le "pourquoi" plutôt que sur le "quoi" des phénomènes sociaux et s'appuie sur les expériences directes des êtres humains en tant qu'agents créateurs de sens dans leur vie quotidienne. Plutôt que de recourir à des procédures logiques et statistiques, les chercheurs qualitatifs utilisent de multiples systèmes d'enquête pour étudier les phénomènes humains, notamment la biographie, l'étude de cas, l'analyse historique, l'analyse du discours, l'ethnographie, la théorie ancrée dans la réalité et la phénoménologie".

La recherche qualitative implique la collecte et l'analyse de récits et/ou d'observations ouvertes par le biais de méthodologies telles que les entretiens, les groupes de discussion ou les ethnographies.

### ***2. Collecte de données***

Pour recueillir des données dans le cadre de la recherche qualitative, des entretiens semi-structurés ont été menés. Ce type d'entretien se définit comme une simple conversation au cours de laquelle l'intervieweur sait quel type de réponses il souhaite obtenir. C'est pourquoi il a une bonne idée des sujets qui seront abordés et une série de questions qui guideront l'entretien.

Cependant, les entretiens sont libres de varier et de changer d'un participant à l'autre (121). En fait, il s'agit d'une conversation entre un enquêteur et un participant, animée par un ensemble flexible de questions, d'interrogations et de commentaires (122). Ce choix a été fait parce que les entretiens semi-structurés sont habitués à répondre à la question "Pourquoi", alors que les entretiens structurés se concentrent sur les questions "Combien" et "Quelle quantité".

C'est particulièrement important et c'est pourquoi les entretiens semi-structurés correspondent parfaitement à la question de recherche, car la problématique du capital-risque est de répondre à la question de savoir pourquoi un client achètera un produit, pourquoi un utilisateur final utilisera ce produit, pourquoi il s'agit d'un produit indispensable et non pas d'un produit important.

### *3. Interviews*

Afin de mener des entretiens semi-structurés, les étapes expliquées par (123) et présentées ci-après ont été suivies afin d'obtenir les données primaires les plus précieuses.

- Déterminer l'objectif et la portée de l'étude ;

L'objectif est de déterminer si une startup développant un outil d'IA pour les pathologistes afin d'améliorer le diagnostic du cancer du sein est un investissement pertinent pour un investisseur en capital-risque. Pour ce faire, les entretiens ont porté sur les besoins et les points de douleur des pathologistes, le budget de la numérisation, la proposition de valeur des startups du domaine, le marché, le paysage concurrentiel et des discussions sur les tendances futures, etc.

- Identification des participants ;

Les participants sont l'équipe d'une X, les investisseurs en capital-risque qui ont investi dans cette startup, les vendeurs de scanners et les pathologistes. Ce choix sera détaillé dans la partie "II. 2. ii. Participants"

- Prendre en compte les questions éthiques ;

Les questions éthiques ont été prises en compte en amont des entretiens avec les participants. Il s'agit principalement de la confidentialité, du respect de la vie privée et de la demande d'enregistrement.

Pour ces raisons et à la demande de l'entreprise, les entretiens et les noms des participants ne seront pas divulgués dans le cadre de cette étude.

- Organiser les aspects logistiques ;

Tous les entretiens ont été menés individuellement et à distance à l'aide du logiciel Microsoft Teams. Les conversations ont duré entre 30 minutes et 2 heures et ont été enregistrées. Ensuite, tous les entretiens ont été transcrits grâce à Word et MAXQDA2021.

- Élaboration de lignes directrices pour les entretiens ;

Des lignes directrices ont été élaborées grâce au questionnaire ci-après.

- Établir la confiance/le soutien ;

La confiance et le rapport ont été établis en nous présentant, ainsi que nos structures respectives, l'objectif de la recherche et en expliquant aux participants qu'ils étaient autorisés à ne pas répondre à certaines questions.

- Mener des entretiens ;
- Analyse des données ;

L'analyse des données sera détaillée dans la partie "II. 3. Analyse des données".

- Démontrer la fiabilité de la recherche.

La démonstration de la fiabilité de la recherche est décrite par (124) avec quatre critères qui ont été suivis.

- Crédibilité - confiance dans la "vérité" des résultats
- Transférabilité - montrer que les résultats peuvent être appliqués dans d'autres contextes
- Fiabilité - montrer que les résultats sont cohérents et peuvent être répétés
- Confirmabilité - degré de neutralité ou mesure dans laquelle les résultats d'une étude sont influencés par les personnes interrogées et non par la partialité, la motivation ou l'intérêt du chercheur.
- Présenter ses idées dans un document/rapport.

#### *4. Les participants*

Contrairement à la recherche quantitative qui nécessite la standardisation des procédures et la sélection aléatoire des participants afin de surmonter les biais externes et d'assurer la généralité des résultats.

La recherche qualitative nécessite une sélection des participants afin d'accroître les connaissances sur les questions de recherche et d'améliorer la compréhension du phénomène étudié.

Par conséquent, l'une des étapes les plus cruciales de la conception de l'étude consiste à sélectionner les participants qui correspondent le mieux à notre question de recherche, à nos perspectives conceptuelles et aux données qui sous-tendent l'étude.

C'est pourquoi l'échantillon de participants doit être en mesure de donner un aperçu et des informations sur les différentes perspectives et facettes importantes liées à la question de l'étude (125).

Dans le cas de la problématique visant à déterminer si une startup développant un outil d'IA pour les pathologistes afin d'améliorer le diagnostic du cancer du sein est un investissement pertinent pour un investisseur en capital-risque, il a semblé pertinent de sélectionner les participants en fonction de leur rôle, de leur perspective, de leur niveau d'expérience et de leur diversité.

La taille de l'échantillon est le deuxième élément clé de la recherche qualitative. Contrairement aux études quantitatives qui nécessitent un calcul statistique en amont de la taille de l'échantillon afin d'obtenir une puissance suffisante pour garantir que les résultats peuvent être attribués à l'intervention.

La recherche qualitative ne nécessite pas de taille d'échantillon prédéterminée. La taille de l'échantillon de participants est liée à l'exhaustivité des informations nécessaires. En d'autres termes, la taille de l'échantillon est suffisante lorsque les observations ont atteint un point final

appelé saturation des données. Cela signifie que des entretiens supplémentaires ne permettent pas d'identifier de nouveaux points de vue, thèmes, perspectives et concepts (126).

Enfin, l'échantillon comprend cinq entretiens décrits ci-dessous :

- Un entretien avec l'équipe de la startup X pour mieux comprendre la proposition de valeur des startups développant l'IA pour les pathologistes.
- Un entretien avec un vendeur de scanners pour mieux comprendre les tendances de la numérisation, les problèmes rencontrés et une vue d'ensemble du marché.
- Un entretien avec un investisseur en capital-risque qui a investi dans la startup X afin de mieux comprendre sa thèse d'investissement.
- Deux entretiens avec des pathologistes pour mieux comprendre leurs besoins, leur budget, leur vision du marché et de ses tendances, la manière dont ils choisissent une IA, etc.

Name	Company	Function	Date of interview	Time	Contact method
X	Startup X	CEO	14/01/2022	2 hours	Microsoft Teams
X	Private Hospital	Department Director	02/02/2022	33 min	Microsoft Teams
X	Venture Capital	Investor	14/01/2022	45 min	Microsoft Teams
X	Phillips	Numerical pathology	02/02/2022	46 min	Microsoft Teams
X	Public Hospital	University Lecturer Hospital Practitioner	04/02/2022	48 min	Microsoft Teams

Figure 27 : Synthèse des entretiens conduits

## 5. Enquête

Entretien téléphonique avec X - 00/00/2022

Objet : Vision du marché par un pathologiste et discussion de la proposition de valeur autour de la startup X

Participants : X

#### Contexte et expertise

- Depuis combien de temps êtes-vous pathologiste ?
- Combien de temps faut-il pour analyser une lame HES ? Une lame d'immunohistochimie ?
- Combien de diapositives analysez-vous par jour ? Par an ?

#### Contexte

- Quel est le pourcentage de diapositives mammaires ?
  - Quel est le pourcentage de coloration HES et quel est le pourcentage de coloration immunohistochimique ?
- Combien de fois une femme atteinte d'un cancer du sein doit-elle subir une biopsie de suivi ? S'agit-il principalement d'une biopsie HES ou d'une immunohistochimie ?

#### AI & Scanner

- Quel type d'équipement utilisez-vous ? Scanner, IA ? Combien de scanners par laboratoire ?
- Quel est le cancer/cas le plus important pour lequel l'IA est nécessaire ? En d'autres termes, quel est le cancer/cas dont l'analyse prend le plus de temps ?
- En revanche, quel est le cancer ou le cas le moins important pour lequel l'IA est nécessaire ?
- Outils d'IA

- L'utilisez-vous pour la première ou la deuxième lecture ?
- Quels sont les obstacles actuels à la mise en œuvre de l'IA dans les laboratoires de pathologie ?
  - Quelles sont les principales caractéristiques que doit posséder une IA ?
  - Quel est le meilleur modèle économique pour une entreprise spécialisée dans l'IA ? Paiement par diapositive ? Licence ?
    - Quel serait un prix acceptable pour ce type d'outils ?

#### Processus d'achat

- Quel est le processus de décision pour l'achat d'un tel équipement ?
  - Qui est à l'origine d'une telle demande ?
  - Quelle est la durée habituelle de la procédure ?
- Faut-il lancer un appel d'offres pour ce type d'équipement ? Y a-t-il une limite de prix pour les appels d'offres ?
- Quels sont les principaux facteurs de décision ? Menu complet ?

#### Concours

- Avez-vous vu des concurrents à cette offre (universitaires ou entreprises) ?
- Avez-vous essayé l'un d'entre eux ? Quelle a été votre impression ?
- Pensez-vous que ce système présente des avantages par rapport à d'autres types d'IA ?

#### Conclusion

- Recommanderiez-vous d'autres experts en connaissance de cause qui pourraient avoir un point de vue éclairé sur le sujet ?

### *6. Analyse des données*

Comme indiqué plus haut, la recherche qualitative implique une grande quantité de données textuelles non structurées, tandis que l'analyse quantitative a donné lieu à un grand nombre de données structurées.

L'analyse des données est la partie qui différencie le plus la recherche quantitative de la recherche qualitative.

Contrairement à la recherche quantitative qui utilise des méthodes statistiques, la recherche qualitative se concentre sur l'exploration des significations, des valeurs, des pensées, etc. qui représentent le phénomène étudié.

Elle n'est pas aussi technique que la recherche quantitative, il s'agit donc davantage d'un processus créatif, dynamique et intuitif qui implique de raisonner, de penser et de théoriser des idées (127).

L'analyse des données dans la recherche qualitative est définie comme "le processus de recherche et d'organisation systématique des transcriptions d'entretiens, des notes d'observation ou d'autres documents non textuels que le chercheur accumule afin d'améliorer la compréhension du phénomène".

Afin d'analyser les entretiens, la méthodologie de Wong (127) a été suivie et les critères suivants ont été utilisés et seront détaillées ci-dessous.

### **Travailler avec des données textuelles**

1. Identifier les thèmes liés à la question de recherche initiale
2. Développement des catégories
3. Codage des données sélectionnées aux catégories créées
4. Récupérer les données codées par catégories
5. Relier, créer une association entre les catégories

### **Synthèse et exploitation des données**

1. Exploration des relations entre les catégories

2. Recherche de modèles et de relations
3. Cartographier les interprétations des résultats.

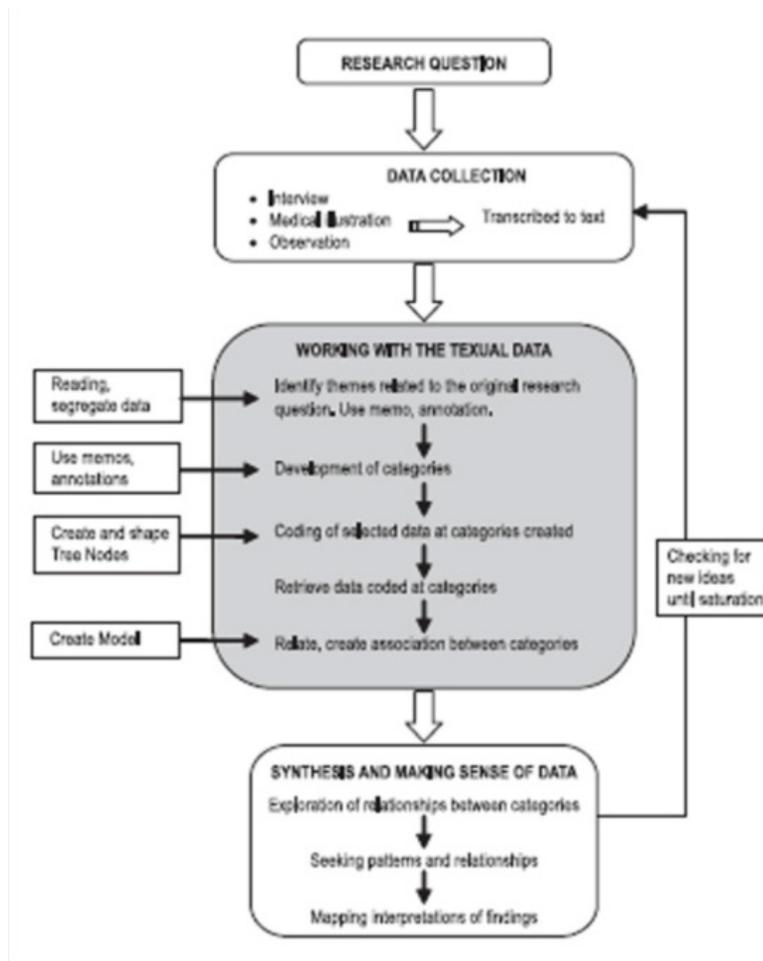


Figure 28 : Schéma illustrant la méthodologie de recherche qualitative de Wong, 2008

## 7. Résultats des recherches

Dans un souci de confidentialité, les informations sur la Startup X seront celles disponibles sur internet et seules les informations pouvant être utilisées à des fins de comparaison seront divulguées.

En outre, les données relatives aux performances seront indiquées par fourchettes afin de ne pas compromettre cette confidentialité.

La startup X a développé une IA qui facilite le diagnostic du cancer du sein sur les lames HE/HES de 5 à 10 % et permet de gagner entre 28 et 32 % de temps sur chaque lame vue par le pathologiste.

L'IA n'est pas une boîte noire et peut être adaptée aux logiciels de gestion d'images des hôpitaux.

Au niveau réglementaire, l'outil dispose du marquage CE en première lecture.

### *8. Business model*

Lorsqu'un investisseur en capital-risque étudie une startup, le business est un sujet prédominant dans cette analyse. En effet, si l'activité ne correspond pas exactement aux attentes du marché, si elle ne semble pas suffisamment rentable ou si un concurrent propose un modèle d'entreprise plus adapté, l'investissement sera compromis.

Dans le cas de l'analyse de la startup X, il s'agissait d'un point décisif et c'est pourquoi les attentes du marché ont été testées avec des pathologistes.

Pour rappel, la startup X utilise le même modèle d'affaire que ses concurrents, la seule différence étant le prix ou une période d'essai gratuite pendant un certain temps.

Selon les pathologistes, le modèle d'affaire semble être quelque chose de lisible pour eux.

En effet, le modèle économique proposé semble approprié.

En effet, le paiement à la diapositive semble cohérent et permet également de calculer un coût proche du coût de l'examen, c'est-à-dire d'avoir quelque chose de moins fluctuant en termes de prix.

Il permet d'évaluer un niveau d'activité global, d'évaluer le coût unitaire de l'examen, d'évaluer la part et le coût de l'intervention du pathologiste et de l'intégrer dans un modèle économique plus large au niveau du parcours du patient.

Les pathologistes ont également mentionné que le coût par lame leur permet d'évaluer la rentabilité du logiciel. En effet, ils calculent le montant de l'examen avec le logiciel en moyenne et ils en retirent le gain de temps médical qu'ils considèrent comme "vraiment significatif".

## 9. L'adoption

### Point de vue de Philipps

Lorsqu'un investisseur en capital-risque étudie une startup, le business est un sujet prédominant dans cette analyse. En effet, si l'activité ne correspond pas exactement aux attentes du marché, si elle ne semble pas suffisamment rentable ou si un concurrent propose un modèle d'entreprise plus adapté, l'investissement sera compromis.

Dans le cas de l'analyse de la startup X, il s'agissait d'un point décisif et c'est pourquoi les attentes du marché ont été testées avec des pathologistes.

#### - Réorganisation des services

La première est la réorganisation du service, la numérisation permettant d'optimiser le flux technique en amont de la production, pour obtenir un système plus linéaire, plus organisé et plus automatisé.

Il oblige à réorganiser les flux de travail dans les laboratoires et permet le travail à distance.

Ce point est très important car les laboratoires ont actuellement beaucoup de mal à recruter des pathologistes.

Ce travail à distance permet aux pathologistes de ne pas venir tous les jours et semble être un argument de vente pour recruter des pathologistes dans les petites villes ou dans les centres universitaires.

En outre, elle permet aux hôpitaux universitaires d'être plus attractifs en termes de recrutement et de concurrencer les laboratoires privés en leur offrant des journées de télétravail et des technologies innovantes pour faciliter les flux et le travail.

Il convient de noter que la tendance actuelle en matière de recrutement semble partagée entre deux visions :

- Travailler dans le secteur privé pour des raisons financières mais avec une charge de travail importante.

- Travailler dans le secteur public pour l'aspect gratifiant du travail, avec plus de recherche scientifique et moins de contraintes de temps
- **Travail collaboratif**

Le deuxième pilier est le travail en collaboration.

Tout d'abord, il est important de savoir qu'il y a 1500-1600 pathologistes en France et qu'ils sont responsables de tous les diagnostics de cancer.

Le patient n'a pas de cancer tant qu'un pathologiste n'a pas établi un diagnostic de cancer et un grade.

Ce haut niveau de responsabilité est parfois difficile à gérer dans les cas très complexes.

Le pilier du travail collaboratif est une excellente approche pour envoyer très rapidement un cas à un autre pathologiste pour obtenir de l'aide.

Dans le cas de l'utilisation du microscope, le pathologiste doit se lever pour aller voir un collègue ou l'appeler, et avoir la chance qu'il soit disponible, ce qui représente une perte de temps bien plus importante pour les pathologistes.

Dans le cas du système numérique, le pathologiste reçoit une demande d'aide et peut la traiter quand il est disponible et beaucoup plus rapidement.

Pour le deuxième contrôle, personne ne le fait systématiquement.

En effet, c'est le pathologiste qui prend l'initiative d'aller voir ses confrères s'il ne se sent pas suffisamment confiant dans le diagnostic.

Là encore, la variabilité est grande, car certains auront tendance à en montrer trop et d'autres pas assez, ce qui entraînera une perte de fiabilité du diagnostic. L'intérêt de ce type d'outil est d'aider à mieux évaluer la nécessité et l'intérêt d'une évaluation collégiale dans un cas. Cela permet de gagner encore plus de temps car le temps qu'il faut pour aller voir un collègue, voir s'il est disponible, lui montrer la diapositive, en discuter, etc. représente beaucoup de temps.

- **IA**

Le troisième moteur de la pathologie numérique pour les pathologistes est l'ensemble des logiciels qui sont liés à l'utilisation des scanners comme l'intelligence artificielle pour le diagnostic. C'est typiquement le cas de la startup X.

Ce logiciel semble gagner du terrain et pousser les pathologistes à passer au numérique.

En effet, les pathologistes oncologues sont confrontés à un nombre croissant de cas en raison de l'augmentation de l'incidence et du vieillissement de la population. D'autre part, les pathologistes sont de moins en moins nombreux. Finalement, ils ont chacun de plus en plus de cas à traiter chaque jour, avec des cas de plus en plus complexes, longs à traiter et "peu intéressants". En effet, dans certains cas, il est nécessaire de faire défiler de nombreuses images pour trouver une ou deux cellules, avec le risque supplémentaire de manquer des données importantes.

Ce troisième aspect apparaît comme l'élément le plus important, car il est souvent demandé par les pathologistes avant la numérisation. Ce point est très important dans la décision d'investissement et dans l'analyse de la startup X car il confirme la positivité du dossier et l'appétence des pathologistes pour ce type d'outil.

Ces trois facteurs nous permettent d'avoir un modèle économique viable qui déclenche des investissements et permet aux laboratoires de passer à la pathologie numérique.

### **Point de vue de l'investisseur de Startup X**

Pour l'investisseur de la startup X, il semblerait qu'aujourd'hui l'achat d'un scanner n'ait "aucun sens" pour les laboratoires car ils ne disposent pas des couches applicatives qui leur permettent d'analyser et d'augmenter la confiance dans l'analyse des lames.

Pour cette raison, "aujourd'hui, le seul intérêt pour un laboratoire d'acheter un scanner est de faire du remote". Cela va dans le sens de ce qu'a dit l'employé de Philips.

De plus, il affirme que la valeur de la startup X est énorme pour les fabricants d'équipement comme Philips car ils ont enfin une solution pour augmenter le taux de vente des scanners qu'ils essaient d'atteindre depuis 10 ans.

Ces aides au diagnostic créent de la valeur et justifient des investissements assez importants pour les laboratoires.

L'argument de vente n'est plus seulement le scanner, il devient beaucoup plus substantiel.

En effet, ils disposeront d'un outil qui leur permettra de redispacher les lames à droite et à gauche et en plus, sur certains cas cliniques de routine, ils pourront gagner du temps sur le temps d'analyse du pathologiste qui ne passera plus 30-40 min mais 20 min. Ce gain de temps permettra aux pathologistes soit de réaliser plus de lames, soit de limiter les coûts d'embauche.

Cet argument semble trouver un écho dans un écosystème qui se consolide. L'investisseur explique que ces solutions sont très attractives pour les fonds de PE qui vont acheter des laboratoires par des systèmes de LBO.

En effet, pour ces grands laboratoires, ces solutions leur permettent de réaliser des économies à grande échelle et, par itération, de générer beaucoup plus d'EBITDA et de bénéfices. C'est un argument majeur pour ces fonds.

### **Point de vue des pathologistes**

#### **- Réorganisation des dossiers**

Pour le pathologiste et son appétit pour ce type de solution.

Il explique tout d'abord qu'à l'heure actuelle, il y a systématiquement un pathologiste qui va regarder la lame mais que l'intérêt d'une solution d'intelligence artificielle est d'abord d'ordonner les cas.

En effet, l'outil nous permettra d'aller directement aux cas qui contiennent des lésions a priori malignes ou des lésions qui nécessitent une prise en charge du patient, ce qui est un élément très important pour eux car cela leur permet de gagner du temps.

#### - **Navigation aisée dans les dossiers**

Le deuxième élément de différenciation se trouve à l'intérieur de l'étui, qui contient plusieurs diapositives avec de nombreuses images.

En effet, ils peuvent accéder directement aux zones les plus informatives en termes de diagnostic.

#### - **Quantitatif**

Le troisième élément est la possibilité d'évaluer des biomarqueurs, c'est-à-dire de mesurer plus facilement une tumeur ou d'évaluer l'expression de récepteurs, c'est-à-dire là où il y a une valeur quantitative. Pour l'instant, cette évaluation est semi-quantitative, ces outils permettront une analyse vraiment plus quantitative.

#### - **Concordance avec la radiologie**

Le dernier élément est l'évaluation de paramètres tels que les embolus vasculaires, les microcalcifications qu'ils doivent évaluer pour vérifier la concordance avec l'imagerie, ce qui leur permet de gagner beaucoup de temps, car le dépistage de ce type d'anomalie est assez long et fastidieux.

Ils nous disent que ce n'est pas une coïncidence si la plupart des start-ups commencent par le cancer du sein et de la prostate, car cela représente beaucoup de temps médical.

#### - **Efficacité**

Le point du modèle commercial et plus particulièrement la capacité de la startup X à convaincre que le coût généré pour la solution permettra d'économiser de l'argent compte tenu du temps gagné a également été discuté avec les pathologistes.

Il a indiqué que les études qui commencent à être réalisées et auxquelles il a participé ont montré que les gains de temps sont significatifs.

En outre, il participera également à des études en situation réelle dans le laboratoire, ce qui sera encore plus important pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, elles ne dépendront pas seulement de la solution, mais aussi de paramètres tels que la volonté et la facilité d'utilisation des outils numériques par les pathologistes.

Ce point doit être abordé en amont de la préparation du laboratoire par la numérisation des activités.

Il a pris comme exemple le cas de son laboratoire dans lequel il ressent une très forte acceptabilité, voire une très forte volonté de l'ensemble de l'équipe d'adhérer à ces outils. Par conséquent, il s'agit d'un terrain très favorable à la mise en œuvre de ces outils.

Il mentionne que "s'il avait une équipe dont la moitié de la population ne souhaitait pas s'entraîner pour des raisons de retraite à court terme, par exemple, il penserait différemment".

Les données démographiques semblent donc très importantes et dépendent des laboratoires.

En ce qui concerne sa vision globale, il lui semble que beaucoup plus de pathologistes sont en faveur de l'adoption que le contraire.

De plus, il décrit ces outils comme une véritable évolution de la profession qui s'accompagne de nouvelles pratiques. Il estime que les changements dans la pratique médicale s'accompagnent rarement d'un retour au passé.

Il appuie son affirmation en disant qu'il n'a pas d'exemples d'aides au diagnostic qui ont été tournées vers l'arrière.

#### - **Ergonomie**

De plus, il semblerait que l'un des points les plus importants de ces outils soit l'ergonomie et plus particulièrement l'interfaçage avec les solutions de gestion d'images disponibles.

Aujourd'hui, les pathologistes disposent de très peu de solutions pouvant être appliquées à grande échelle dans un flux de travail de routine, car l'IA doit s'interfacer avec le logiciel de gestion des images et le système de gestion du laboratoire (le logiciel commercial).

Aujourd'hui, les laboratoires commencent à s'équiper et ont la capacité technologique de le faire, ce qui n'était pas le cas auparavant.

D'autre part, il est nécessaire d'avoir des solutions avec des présentations adaptées à l'exercice de routine.

Les pathologistes nous expliquent qu'ils ont fait beaucoup de recherches et que la critique la plus fréquente est que le logiciel n'a pas d'interface utilisable en routine.

Il y a donc la capacité technique et la capacité des fournisseurs à offrir quelque chose d'ergonomique.

Les pathologistes ont également mentionné que le point positif de la startup X est qu'ils ont intégré cet aspect ergonomique très tôt dans le sens vraiment large de la solution, combiné bien sûr avec une performance analytique élevée.

En ce qui concerne la capacité à s'interfacer avec les logiciels de gestion d'images, les formats de diapositives et à disposer d'un système fermé entre les scanners, les systèmes de gestion d'images et l'analyse, il semblerait que ce ne soit plus un problème pour aucun des acteurs de ce système.

Les pathologistes mentionnent également que les attentes entre le marché européen et le marché américain ne sont pas les mêmes.

En Europe, les laboratoires ont besoin de modularité et de polyvalence, contrairement à l'approche américaine qui est complètement différente, davantage basée sur les biomarqueurs de la FDA et les grands laboratoires de services. Quant aux centres universitaires, ils fonctionnent aussi davantage selon l'approche européenne, avec la modularité.

#### - **Impact démographique**

Les pathologistes ont également insisté sur un autre point, à savoir la composition de l'équipe et son appétence pour les nouvelles technologies avant la mise en place de la pathologie numérique.

En outre, ils ont également souligné que la composition de l'équipe est également très importante, car la pathologie requiert beaucoup d'expérience et le fait d'avoir des pathologistes juniors qui ont quelques années d'expérience et d'autres qui ont 30 ans d'expérience n'implique pas la même façon de faire fonctionner le laboratoire.

Aujourd'hui, il y a une transformation avec de plus en plus de juniors et de moins en moins de seniors.

Cette démographie s'explique par le fait qu'il y a eu un grand "goulot d'étranglement médical" dans les années 1970, qui a conduit à une pénurie que nous gérons encore aujourd'hui.

En d'autres termes, nous allons assister à une "juniorisation" de la profession, ce qui est d'autant plus intéressant que les jeunes sont généralement plus enclins à utiliser ces outils de pathologie numérique.

D'autre part, les pathologistes débutants sont peut-être moins sûrs de leur diagnostic et passent plus de temps à examiner les lames que les pathologistes confirmés. Pour ces raisons, le gain en fiabilité et en rapidité est beaucoup plus important pour la jeune génération, ce qui intéresse au premier chef les directeurs de laboratoire.

Ils ont nuancé cette affirmation en notant que les personnes plus âgées s'adonnent également sans problème à la pathologie numérique.

### **Retour sur investissement et coût des infrastructures**

Le marché est en train de mûrir d'une certaine manière selon les pathologistes, la communauté - que ce soit avec la solution de X ou d'autres - ne remet pas en cause le fait qu'elle gagnerait du temps. Mais le bénéfice peut être évalué en fonction du profil de l'équipe du laboratoire, du nombre de cas vus et du recrutement. En effet, le retour sur investissement n'est pas le même si les laboratoires ont beaucoup de carcinomes infiltrants ou in situ.

Selon le pathologiste, il estime le retour sur investissement à environ 3 à 5 ans pour son laboratoire. Il a également noté que dans la pratique, ce qui coûtera le plus cher, c'est la mise

en place de la numérisation. Une fois que la numérisation est en place et que les activités sont numérisées, les coûts des solutions supplémentaires sont bien inférieurs à ceux de la mise en place initiale, car les investissements sont lourds et impliquent des changements dans les pratiques et le flux de travail. Cela est d'autant plus vrai que le volume de dossiers est important. En outre, ils pensent qu'à l'avenir, les acteurs se feront concurrence et que les prix baisseront avec un nombre croissant de solutions pour différents types de tumeurs.

Le chercheur a essayé de comprendre s'il existe un soutien aux laboratoires pour financer la numérisation et quelles sont les exigences pour y accéder.

Pour l'instant, il n'y a pas de financement, ce qui représente un coût très important pour les hôpitaux et les laboratoires. La seule chose qui est en place depuis l'année dernière est le remboursement possible d'un deuxième avis. En effet, si un pathologiste demande à un confrère éloigné un avis sur un cas particulier, celui-ci peut être remboursé pour un montant qu'il juge "marginal" de 50 euros.

En revanche, en radiologie par exemple, il existe des fonds techniques pour le financement des équipements.

Le pathologiste indique qu'il essaie de faire du lobbying dans ce sens, et qu'il a notamment répondu aux appels à manifestation d'intérêt de la BPI, qui recherchait des projets innovants dans la transformation numérique de la santé l'année dernière, mais qui n'a pas abouti. Le problème est qu'aujourd'hui, les hôpitaux ont peu d'argent, ce qui rend difficile le financement de ces équipements. Il y a aussi des initiatives envisagées par l'INCA (Institut National du Cancer) pour obtenir des accréditations et des budgets pour certains laboratoires qui voudraient être accrédités en passant au numérique. Pour l'instant, ces initiatives sont encore à l'étude et si elles se concrétisent, cela accélérera grandement le rythme de la numérisation.

Le chercheur a également demandé des informations sur le coût de l'investissement dans la pathologie numérique. Ce point est important car le travail de diagnostic de routine et la numérisation de l'ensemble de la production nécessitent beaucoup de scanners performants.

Les performances requises sont essentielles pour examiner des pixels d'une taille d'un quart de micron.

Un laboratoire qui traite entre 1 000 et 1 500 diapositives par jour nécessitera un investissement de 500 000 à 1 000 000 pour l'équipement complet. Il s'agit de 2 à 3 scanners, du logiciel de gestion des images et de l'infrastructure informatique.

Il explique également qu'il ne conserve généralement pas les lames "ad vitam aeternam". Ils ne les conservent que le temps du diagnostic numérique, car ils sont toujours tenus de conserver les lames physiques.

Il convient de noter qu'un scanner Philips a une production de 500 diapositives par période de 24 heures.

Un pathologiste nous a également expliqué son passage à la numérisation, qu'il considère comme un "privilège".

En effet, ils ont reçu un financement il y a environ deux ans et, six mois plus tard, ils ont passé leur première affaire au numérique. Il explique que le passage a été financé, et rapidement, parce qu'ils ont été très bien soutenus par la direction.

Ce financement d'un million d'euros pour la numérisation leur a également permis d'être un showroom pour ceux qui voulaient passer au numérique. Il explique qu'ils ont reçu presque tous les hôpitaux universitaires et une grande partie des laboratoires privés. De plus, il mentionne que tous les pathologistes qui sont venus sur le site étaient "très enthousiastes à l'idée de passer au numérique, mais qu'ils sont toujours à la recherche de financement".

Enfin, le chercheur a également appris que certains laboratoires privés utilisaient des "modèles économiques qui ne sont pas nécessairement simples" parce qu'ils font payer aux patients une

prime s'ils veulent que leurs biopsies soient utilisées par l'IA afin de couvrir leurs coûts d'utilisation de l'IA.

Quant aux pathologistes interrogés, ils préfèrent offrir à chaque patient la possibilité d'être analysé par l'IA et absorber les coûts grâce au temps gagné.

### **Marché et paysage concurrentiel**

Le cancer du sein concerne un grand nombre d'échantillons, car les pathologistes s'intéressent beaucoup à la pathologie tumorale, ainsi qu'à la pathologie digestive ou aux tumeurs de la prostate. Il s'agit donc d'un domaine où ils ont besoin d'une performance améliorée associée à un grand volume d'échantillons dans ces indications.

À leur connaissance, il n'existe pas de données sur le pourcentage de diapositives relatives au cancer du sein, car celui-ci dépend fortement du recrutement. Par exemple, un service hospitalier sera localement dépendant du service de gynécologie et de radiologie. Dans le cas d'une structure libérale, il dépend des correspondants qui envoient les cas. In fine, ces structures sont très dépendantes de la dynamique locale.

De plus, selon le type de pathologie, entre un carcinome intraductal ou infiltrant, il n'y aura pas le même investissement monétaire et temporel en termes d'analyse de biomarqueurs. Pour eux, le plus simple est de prendre les chiffres d'incidence pour évaluer la part de marché en pathologie.

#### **- France par rapport aux pays voisins**

En France, de nombreuses diapositives sont réalisées sans être numérisées.

En termes de pourcentage, la France est à la traîne par rapport à ses voisins comme le Royaume-Uni et l'Allemagne. En effet, ces pays sont beaucoup plus avancés. Il nous donne l'exemple de l'Allemagne où Philips a installé 5 à 6 fois plus de scanners. Pour les pays nordiques, ces territoires sont plus avancés car ils sont très dépendants de la collaboration à distance avec des

laboratoires petits et dispersés et des conditions climatiques qui ne favorisent pas la circulation. Pour ces raisons, ils se sont numérisés très rapidement avec une centralisation des données chez les médecins. De plus, ils disposent d'infrastructures informatiques et de bandes passantes de réseaux beaucoup plus développées qu'en France.

Pour les pathologistes, se positionner sur le cancer du sein en tant qu'acteur X semble pertinent car le volume d'activité est suffisant. Cela n'aurait pas été le cas avec un positionnement sur le cancer du col de l'utérus car il est de moins en moins reçu avec la vaccination HP.

En ce qui concerne le pourcentage de diapositives numérisées, l'information est difficile à exprimer car chaque laboratoire ne numérise pas le même pourcentage de diapositives.

Il illustre son propos par l'exemple de Medipath, le plus grand laboratoire privé du sud de la France, qui réalise 1/4 des lames de diagnostic en oncologie, ce qui représente environ 2 000 000 de lames par an. Ce laboratoire ne va pas tout numériser en même temps, il va seulement numériser pour pouvoir utiliser l'IA parce que tout numériser serait trop coûteux et nécessiterait trop de scanners.

Pour ce laboratoire, les technologies ne sont pas encore prêtes pour numériser un grand volume. C'est pourquoi ils ont décidé de numériser uniquement pour bénéficier de la pathologie numérique augmentée avec un gain de temps pour le médecin couplé à une facilité de mise en réseau, notamment pour les pathologistes qui ne sont pas sur place. Cependant, leur objectif à l'avenir est de numériser 100% des lames comme les 5-6 plus grands laboratoires privés en France.

En ce qui concerne les laboratoires publics, il y a deux hôpitaux universitaires en France qui sont totalement numérisés en routine, le Kremlin-Bicêtre à Paris et le CHU de Rennes. Mais la majorité des laboratoires publics sont intéressés par un projet de numérisation.

En outre, il existe plusieurs groupes de laboratoires privés, plus petits que Medipath, qui sont en train de numériser mais avec un objectif à court terme de ne pas numériser 100 % des diapositives, c'est pourquoi ils ont opté pour l'achat d'un scanner par site.

Il conclut en expliquant que nous sommes au début de la vague et que d'ici 2 ans, tous les laboratoires de France parleront d'un projet de numérisation.

La personne de Philips a également donné son avis sur la situation dans les pays européens et plus particulièrement sur la dynamique du marché. Ces derniers ne semblent pas s'être stabilisés partout, de nombreux pays cherchent des réponses, ce qui se reflète dans la réalisation des objectifs de Philips. Année après année, la réalisation des objectifs est très variable pour chaque pays et d'un marché à l'autre, ce qui s'explique par une dynamique de marché naissante.

#### - **Marché mondial**

L'investisseur dans la startup X suppose qu'il y a 250.000.000 d'analyses par an dans le monde. Si l'on considère un prix moyen de 10 euros pour chacune de ces analyses, on obtient un marché très conséquent.

Il nuance son propos car tous ces chiffres doivent être pondérés en fonction de la géographie, des pathologies et de la maturité du marché.

Toutefois, il estime qu'une fois ce calcul effectué, les chiffres sont tout à fait intéressants et ont permis de justifier l'investissement.

#### - **Histoire de la pathologie numérique Philips**

La personne de Philips nous a également montré que la pathologie numérique est une nouvelle activité qui a démarré il y a moins de dix ans. L'équipe de Philips a été la première à obtenir le marquage CE en 2015 et la FDA en 2017 pour effectuer un diagnostic informatisé.

En d'autres termes, c'est à ce moment-là que l'industrie a pu prouver que le diagnostic numérique était aussi efficace que le diagnostic microscopique.

Il a également expliqué la brève histoire de la pathologie numérique chez Philips. Avant son arrivée en pathologie numérique, il y a un an et demi, cette unité était gérée par une nouvelle unité commerciale aux Pays-Bas.

Depuis un an, ils ont décidé de localiser des équipes sur tous les marchés, notamment en France, parce qu'ils commencent à avoir une base installée suffisamment importante pour avoir des équipes de support, des équipes commerciales qui travaillent localement avec les acteurs.

#### - **Deuxième et première lecture**

Dans le monde de la numérisation des laboratoires et plus particulièrement des logiciels de diagnostic, deux outils se confrontent, les outils de première et de deuxième lecture.

La première lecture permet une première analyse des lames afin de guider le pathologiste dans l'exercice de son expertise. La deuxième lecture, quant à elle, permet de vérifier les lames une fois que l'analyse et le diagnostic du pathologiste ont été effectués.

Pour le pathologiste, la deuxième lecture ne "l'intéresse pas" car elle ne lui fait pas gagner de temps. Elle ne peut avoir d'intérêt que pour le contrôle de qualité, surtout pour les internes qui n'ont pas l'expérience suffisante.

D'autre part, la première lecture permet aux laboratoires de gagner du temps et, en fin de compte, de l'argent.

Cependant, selon la pathologiste, une entreprise qui fait à la fois de la deuxième et de la première lecture ne se différencie pas car le passage de la deuxième à la première lecture est très simple. En effet, elle explique qu'une entreprise est passée de la deuxième à la première lecture en un mois.

#### **Réglementation**

En termes de réglementation, la plupart des pays exigent que les laboratoires conservent les diapositives physiques pendant une dizaine d'années, ce qui est extrêmement problématique

pour les laboratoires d'anesthésie. Le chercheur a essayé de comprendre l'opinion de différents experts sur ce règlement et plus particulièrement sur sa dynamique future.

Tout d'abord, le pathologiste a comparé la pathologie numérique à la radiologie.

Aujourd'hui, en radiologie, tout est numérique, et il estime que la pathologie numérique prendra le même virage.

Il nuance son propos car la pathologie nécessite de sortir le bloc pour ajouter des colorants tels que l'immunohistochimie, mais il pense que la réglementation aura tendance à s'assouplir.

Pour lui, l'horizon temporel pour l'assouplissement de ces décisions, qui seront arbitrées par des instances nommées, se situe plus vers 5 ans que dans les 18 prochains mois.

Il explique cela par le fait que l'archivage des diapositives numériques est encore très coûteux, car ces images représentent un énorme volume de données sur une très longue période, ce qui est plus onéreux que les diapositives sur verre.

En effet, une diapositive numérisée représente entre un et deux gigaoctets de données, soit l'équivalent d'une quinzaine d'exams IRM ou d'un DVD.

Si l'on considère, par exemple, qu'un hôpital universitaire produit environ 1000 diapositives par jour et qu'un laboratoire privé peut produire 2000 à 5000 diapositives par jour, cela représente des volumes énormes à numériser et donc des coûts très élevés.

#### **D. Environnement réglementaire et mise en place de cadres d'évaluation des technologies s'appuyant sur l'IA dans le monde**

Les politiques visant à formaliser et définir un cadre pour les technologies de santé basées sur l'IA sont en constante évolution dans le monde entier, avec des objectifs spécifiques visant à protéger les données des citoyens et à harmoniser l'utilisation et l'intégration des solutions d'IA dans les pratiques de santé.

En Europe, la commission Européenne a émis le tout premier cadre juridique sur l'IA en 2021 visant à fournir aux développeurs, aux déployeurs et aux utilisateurs d'IA des exigences et des obligations claires en ce qui concerne les utilisations spécifiques de l'IA (128).

La proposition fait partie d'un ensemble plus large sur l'IA, qui comprend également le plan coordonné actualisé en matière d'IA. Ensemble, le cadre réglementaire et le plan coordonné garantiront la sécurité et les droits fondamentaux des personnes et des entreprises en matière d'IA. Et ils renforceront l'adoption, l'investissement et l'innovation dans l'IA dans l'ensemble de l'UE.

Cette proposition de règlement sur l'IA vise à évaluer les risques pour les utilisateurs et les citoyens de l'UE de l'intégration des solutions d'IA dans leur quotidien. Elle garantit que les Européens peuvent faire confiance à ce que l'IA a à offrir.

Par ailleurs, l'Office européen des brevets (European Patent Office) a actualisé ses guidelines applicables à partir du 1er novembre 2018 afin de décrire sur la base de quels critères il convient d'apprécier la brevetabilité des dispositifs fondés sur l'IA et l'apprentissage machine (129).

D'autres législations harmonisées au niveau européen trouvent à s'appliquer à l'IA afin de garantir les droits fondamentaux des citoyens européens, avec en tout premier lieu la protection de la vie privée et donc des données personnelles de chacun et l'entrée en vigueur le 25 mai 2018 du règlement général sur la protection des données (RGPD). Désormais, tout opérateur non ressortissant mettant en œuvre un traitement de données relatives à des personnes qui se trouvent sur le territoire de l'Union et notamment à partir de données permettant de réaliser un suivi du comportement de ces personnes qui a lieu au sein de l'Union, doit respecter le RGPD (130).

Spécifiquement en France, la stratégie nationale pour l'intelligence artificielle (SNIA) a permis de renforcer la position de la France dans le secteur. Depuis son lancement en 2018, près de

700 millions d'euros ont déjà été investis sur le 1,5 milliard d'euros prévu pour la période 2018-2022 (129).

La stratégie nationale se décline en 3 axes qui sont les suivants : développer un écosystème de talents, diffuser l'IA et la donnée dans l'économie et dans l'administration et promouvoir un modèle éthique équilibré entre innovation et protection des droits fondamentaux.

Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a publié des directives pour réglementer les dispositifs médicaux basés sur l'IA, mettant l'accent sur l'évaluation de leur sécurité et de leur efficacité, dans le but de protéger les patients contre les risques liés à ces technologies. Par ailleurs, le "National Artificial Intelligence Research and Development Strategic Plan 2023 Update" élaboré par le gouvernement américain en 2023 vise à guider les activités de recherche, de développement et d'innovation dans le domaine de l'IA au niveau national (131).

En Chine, le plan national "Healthy China 2030" intègre l'IA dans la modernisation des services de santé et de l'industrie pharmaceutique, avec l'objectif de protéger les données de santé des citoyens tout en harmonisant l'utilisation de l'IA pour les professionnels de la santé.

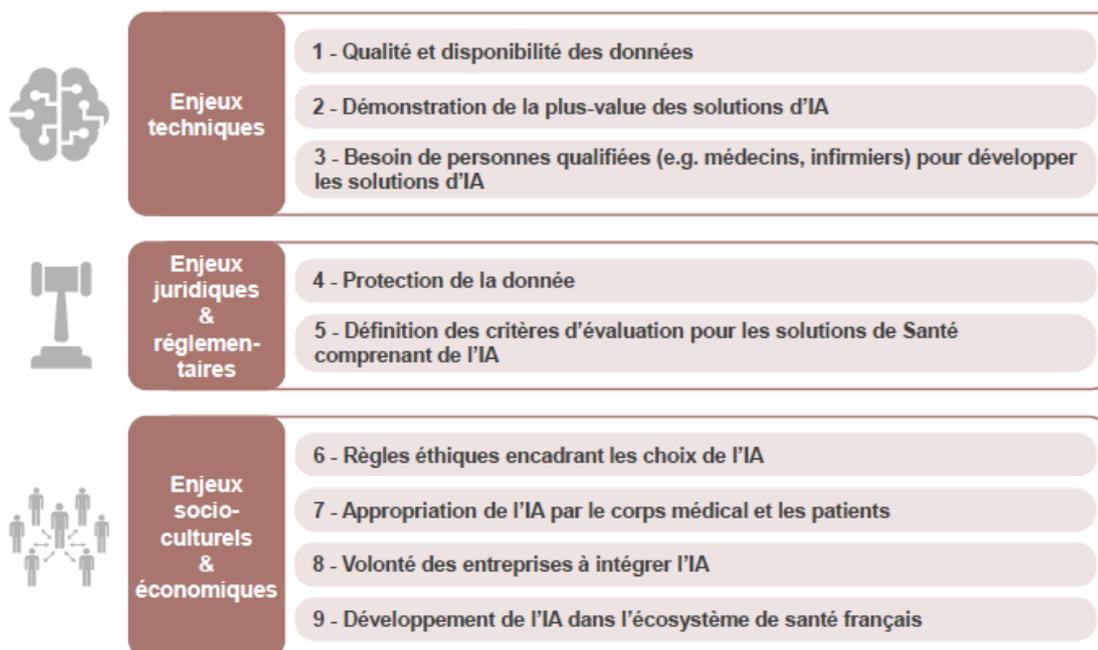
En juillet 2017, le gouvernement chinois rendait public le Plan «made in China 2025» visant à faire passer le poids économique de l'IA (i.e. revenus directs et indirects) de plus de 150 milliards de yuans (22 Md\$) à l'horizon 2020 à 400 milliards de yuans (59 Md\$) en 2025.

Au Japon, l'ouverture de deux nouveaux centres de recherche en IA fondamentale et appliquée en 2016, avec des investissements respectifs de 57M€ et 157M€, témoigne de l'intérêt du

gouvernement japonais pour l'IA En mars 2017, le gouvernement japonais rendait public son rapport sur l'IA (132).

Ces exemples montrent comment les gouvernements et les organismes de réglementation s'efforcent d'établir des cadres juridiques et stratégiques pour encadrer judicieusement l'utilisation de l'IA en médecine, en mettant l'accent sur la sécurité des patients, la confidentialité des données et l'amélioration des soins de santé. Cette évolution réglementaire reflète la reconnaissance croissante de l'IA en tant que catalyseur de transformation dans le domaine médical, tout en veillant à ce que les bénéfices soient accompagnés de protections adéquates pour les citoyens et d'une orientation claire pour les praticiens.

C'est donc pour répondre à différents enjeux techniques, juridiques, réglementaires, socio-culturels et économiques que les gouvernements des marchés les plus matures des solutions d'IA développent des cadres pour fixer les conditions de leur utilisation, les besoins et les prérequis pour leur intégration.



Sources : LEEM. Santé 2030, une analyse prospective de l'innovation en santé (2019) - MedTech Europe. Artificial Intelligence In MedTech: Delivering on the Promise of Better Healthcare in Europe (2019) - Gouvernement de la République française. Rapport de synthèse – France Intelligence Artificielle (2017)

Figure 29 : 9 facteurs pouvant impacter significativement le développement de l'IA en santé ; Source : AEC Partners

Sur le plan réglementaire, les scanners pour WSI bénéficient d'une autorisation d'utilisation dans l'Union européenne en vertu de la directive 98/79/CE de la Commission européenne relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (IVDD).

Les logiciels de pathologie numérique autonomes, tels que les visionneuses WSI ou l'analyse automatisée des images, comme le comptage des mitoses ou la quantification immunohistochimique, sont également réglementés par la marque CE des DM (dispositifs médicaux). Jusqu'à récemment, la conformité de ces outils reposait uniquement sur une auto-déclaration du fabricant. Toutefois, le nouveau règlement du Parlement européen sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (IVDR) obligera tous les dispositifs médicaux in vitro, y compris les scanners de lames et les logiciels de pathologie numérique, à demander le marquage CE à partir de mai 2022 (133).

## **IV. Évaluation des sociétés développant des IA dans la détection précoce du cancer du sein en anatomopathologie : perspective d'un capital risquer**

### **A. Capital-risque**

#### **a. Généralités sur le capital risque**

Le capital-risque, ou venture capital, est une source de financement intervenant dans les premières étapes de la chaîne de financement d'une société. Les demandeurs sont majoritairement des start-ups, définies par la banque publique d'innovation comme des « entreprise(s) nouvelle(s) innovante(s) à fort potentiel de croissance et de spéculation sur (leur) valeur future (134). » Cette transaction permet aux investisseurs d'obtenir un pool de capitaux en échange de liquidité. Les types d'investisseurs sont variés et peuvent être :

- Des fonds d'investissement publics ou privés.
- Des corporate venture : Des fonds créés et financés à 100% par un seul groupe industriel, lui permettant principalement de mieux connaître et maîtriser les avancées technologiques d'un marché.
- Des Business Angels, qui sont des individus investissant à titre personnel (135).

Un investissement professionnel en capital-risque par un fonds d'investissement Européen fait intervenir trois acteurs :

- Une société de gestion : C'est une institution financière agréée par l'Autorité des marchés financiers (AMF) en vertu de l'article L. 532-9 du code monétaire et financier dont la mission est de gérer des véhicules (ou fonds) d'investissement en respectant les règles instaurées par l'article 319-10 de l'AMF. Une société de gestion peut donc héberger un fonds d'investissement spécialisé en amorçage et un fonds d'investissement spécialisé sur des sociétés plus matures par exemple. La société de gestion prend seule les décisions relatives aux investissements et assure le suivi des

participations du fonds. De manière générale, un comité stratégique, constitué d'experts et des acteurs majeurs de la société de gestion est constitué afin d'obtenir un avis extérieur consultatif (136).

- Véhicule ou fonds d'investissement : C'est une entité contenant la somme d'argent récoltée par la levée de fonds auprès d'investisseurs et gérée par la société de gestion. C'est par cette entité que les transactions s'opèrent. La levée de fonds prend en règle générale environ deux ans. Pendant cette période les équipes de management en charge du véhicule présente leur thèse d'investissement aux investisseurs afin de leur présenter le projet et de les convaincre. La thèse d'investissement comporte des informations sur la stratégie, le secteur d'investissement, les tickets et tours de tables minimum et maximum, la taille minimum et maximum du fond (hardcap). La durée de vie d'un véhicule d'investissement est d'environ 10 ans, période à la fin de laquelle toutes les parts de capital obtenus durant les investissements doivent être revendues (137).
- Les investisseurs : Ils injectent de l'argent dans les véhicules d'investissement en espérant un retour sur investissement lors de la revente du pool de capitaux. Il peut s'agir de particuliers fortunés, de banques, de compagnies d'assurance, de fonds de pension, d'entreprises, de gouvernements, dont l'investissement sera géré par la société de gestion selon la thèse d'investissement proposée. Les fonds fermés sont le principal véhicule de capital-investissement en Europe : leur durée est fixe, les investisseurs ne peuvent investir qu'au début et désinvestir à la fin du fonds. De cette façon, la liquidité ne pose pas de problème aux investisseurs ni à l'AMC. C'est pourquoi les fonds fermés sont l'outil parfait pour entreprendre un investissement en capital-investissement. En général, la taille moyenne d'un fonds est de 50 à 300 millions d'euros et ce montant est divisé en billets qu'un investisseur peut acheter. Chaque billet a généralement une valeur d'un million d'euros. Par exemple, si la hardcap fixée est de 100 millions d'euros

et que chaque ticket vaut 1 million d'euros, le fonds a besoin (au maximum) de 100 investisseurs. Dans un objectif d'alignement des intérêts, l'équipe de management appartenant à la société de gestion apporte généralement 1% des financements (137).

Le capital-risque intervient lors des phases dites d'amorçage, ou seed financing, et de création et post-crédation, également connue sous le nom de phase early stage :

La phase d'amorçage correspond à la première levée de fond opérée par les start-ups auprès d'investisseurs particuliers comme les Business Angels mais également les fondateurs et auprès d'investisseurs professionnels : des sociétés de gestion spécialisées dans le seed financing. Auparavant, les sociétés ont pu débloquer des fonds grâce à des financements non dilutifs comme des aides régionales par exemple.

Ce premier tour de financement concerne principalement des levées comprises entre 100k€ et 1M€.

La phase early stage est généralement le deuxième tour de table et englobe les Séries A et B. Ces séries sont très majoritairement financées par des investisseurs professionnels et correspondent respectivement au deuxième et troisième tour de financement. Chaque série peut se subdiviser en tranche, permettant l'inclusion d'étapes intermédiaires qui déclencheront en fonction de jalons de performance, un moyen de dé-risquer l'investissement pour les sociétés de gestion (138).

Cette phase early stage génère principalement des tickets allant de 1M€ à 10M€ même si ce plafond peut augmenter lors de certaines Séries B nécessitant un financement plus important.

Investment Stages	Early Stage		Expansion Stage	Late Stage	
	Seed	Start-up	Expansion	Bridge	MBO/MBI
Stage of company	<ul style="list-style-type: none"> <li>Original product idea</li> <li>Market analysis</li> <li>Prototype</li> <li>Concept development</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Foundation of the firm</li> <li>Initial marketing efforts</li> <li>Readiness for production</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Expansion of production</li> <li>Differentiation of product(s)</li> <li>Image/market positioning</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preparation of               <ul style="list-style-type: none"> <li>- an IPO</li> <li>- a sale to an industrial investor (trade sale)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Takeover by internal management (MBO) or external management (MBI)</li> </ul>
Profit/loss expectations of portfolio company					
Sources of funds	— Own capital —>		←----- Debt capital ----->	←----- Stock exchange ----->	
	— Governmentally-funded support program —>			----- Venture Capital ----->	
				----- Privat Equity ----->	
Typical challenges for management	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluation of product idea and market environment</li> <li>Extent of management support needed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Establishment of trust to Venture Capital providers</li> <li>Recruiting of qualified personnel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Creation of image and market positioning</li> <li>Raising of debt capital for further growth</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Challenges regarding organizational structure and processes</li> <li>Strengthened competition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potential lack of financial resources of management</li> <li>Potential lack of cohesion in management</li> </ul>

Figure 30 : Les différentes étapes du financement d'une société (139)

### b. Rôle de l'investisseur en capital risque

Le rôle des investisseurs en capital-risque ne se limite pas au simple financement de sociétés innovantes.

Des études mettent en évidence que 25% de l'activité consiste à la sélection et au financement de start-ups (démarche prospective, sélection des opportunités, analyse de business plan et négociation des clauses et des contrats). Les 75% restants consistent à la mise en place d'un rôle d'accompagnement et de soutien des sociétés financés jusqu'à la sortie des investisseurs de la société à travers la revente des parts de capital acquises (140).

### How VC professionals spend their time

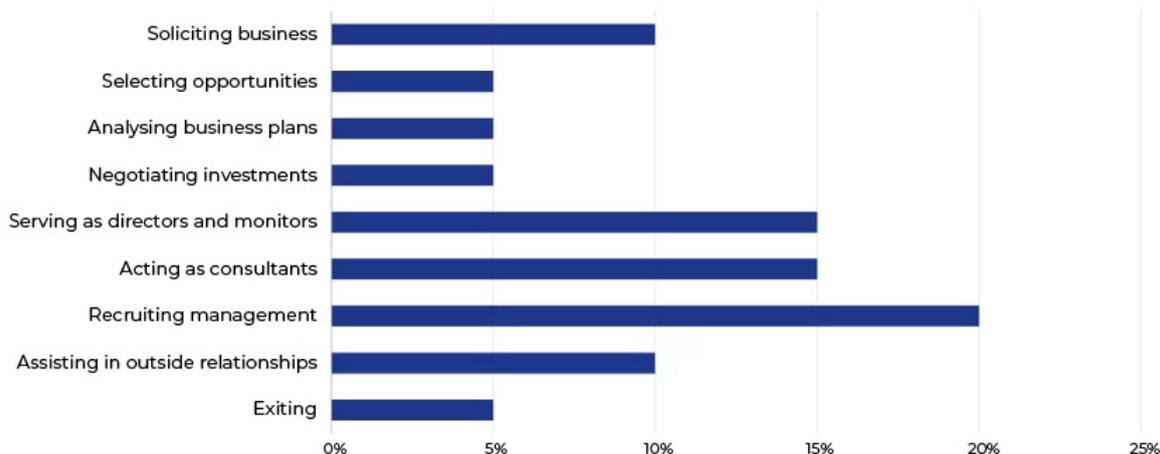


Figure 31: Comment les capital risquer dépensent leur temps (141)

Ce rôle de soutien correspond aux attentes des fondateurs qui recherchent des ressources financières mais également des ressources stratégiques apportant du savoir-faire, un réseau puissant et de la crédibilité à la société, lui apportant un avantage concurrentiel. Cet avantage est mis en avant dans la littérature qui appuie le fait que les entreprises soutenues par des véhicules d'investissements spécialisés en capital-risque surperforment celles qui ne le sont pas. La plupart des études réalisées sur ce sujet utilisent comme indicateur de performance des start-ups l'entrée en bourse de ces dernières. On s'aperçoit alors que 60% des introductions en bourse entre 1999 et 2009 concernent des sociétés financées par le capital-risque. Or, les sociétés financées par le capital-risque représentent moins de 0,2% de la totalité des start-ups. Si ce phénomène de surperformance des sociétés financées par un capital-risqueur s'explique également par la forte sélectivité concernant le choix de la société dans laquelle investir, le rôle de l'investisseur semble faire partie intégrante du processus de croissance et l'industrie du venture capital est un acteur majeur des innovations et disruptions de demain (142).

#### c. Processus de décision du capital-risqueur

Le rôle d'un investisseur en capital risque est souvent perçu à travers le prisme de l'apport financier, mais il revêt en réalité une complexité bien plus grande. Cette complexité s'articule

autour de deux axes majeurs. D'une part, l'investisseur doit entretenir et enrichir constamment son « deal flow », c'est-à-dire le flux régulier d'opportunités d'investissement qui parvient à sa porte. Cela nécessite une présence active sur plusieurs canaux et une capacité à tisser des réseaux solides dans l'écosystème entrepreneurial. D'autre part, une fois que ces opportunités sont identifiées, l'investisseur doit s'engager dans un processus rigoureux d'évaluation et d'investissement, où chaque étape est cruciale pour assurer non seulement la rentabilité de l'investissement, mais aussi le succès à long terme de la startup concernée. Ce voyage, du sourcing initial à l'investissement effectif, est un mélange délicat d'art et de science, où intuition et méthodologie jouent chacune leur rôle (143).

### **Canaux d'acquisition pour alimenter le deal flow d'un VC**

- Réseautage professionnel
  - Les VCs participent régulièrement à des conférences, séminaires et ateliers axés sur le monde des startups, l'innovation et l'entrepreneuriat. Ces événements sont d'excellentes occasions pour rencontrer des entrepreneurs et découvrir des projets émergents (144).
- Portails et plateformes spécialisés
  - Des plateformes comme AngelList, Crunchbase, ou Dealroom permettent aux startups de se présenter et d'être découvertes par des investisseurs (145).
- Programmes d'accélération et incubateurs
  - Ces structures ont pour but d'aider les startups à croître rapidement et sont donc une source privilégiée de nouveaux dossiers pour les VCs (146).
- Parrainages
  - Les recommandations d'autres entrepreneurs, d'autres investisseurs, ou de professionnels du secteur peuvent diriger les VCs vers de nouvelles opportunités d'investissement (147).

- Recherche proactive
  - Certains VCs adoptent une approche proactive en identifiant et en contactant directement des startups alignées avec leur thèse d'investissement (148).
- Soumissions directes
  - De nombreux fonds de capital-risque ont un processus d'admission où les startups peuvent soumettre directement leurs idées ou plans d'affaires (148).
- Partenariats universitaires
  - Collaborer avec des universités ou des centres de recherche peut offrir un accès à des innovations technologiques ou à des projets en phase initiale (149).

## **Étapes de l'investissement en capital-risque**

### **1. Réception d'une opportunité**

Les opportunités d'investissement pour un VC early stage peuvent provenir de différentes sources, telles que des incubateurs, des accélérateurs, des investisseurs existants, des réseaux professionnels et des investisseurs en capital-risque. Les entrepreneurs peuvent également contacter directement les VC pour présenter leur entreprise.

### **2. Évaluation préliminaire**

Lorsqu'un VC reçoit une opportunité d'investissement, il effectue une évaluation préliminaire pour déterminer si elle est en ligne avec ses domaines d'expertise et ses critères d'investissement. À ce stade, les VC examinent souvent les documents de présentation tels que le pitch deck et l'executive summary. Les critères d'investissement peuvent varier d'un VC à l'autre, mais ils incluent généralement des éléments tels que la taille du marché potentiel, l'expérience de l'équipe de direction, la viabilité financière et la qualité de la technologie sous-jacente de l'entreprise.

### **3. Due diligence**

Si l'évaluation préliminaire est positive, le VC effectue une diligence raisonnable plus approfondie sur l'entreprise. Cela peut inclure l'examen de la documentation juridique, financière et commerciale de l'entreprise. Les VC peuvent également rencontrer l'équipe de direction de l'entreprise pour comprendre leur vision, leur expérience et leur compétence. À ce stade, les VC recherchent des preuves de la demande du marché pour le produit ou le service de l'entreprise, de la viabilité financière de l'entreprise à court et à long terme et de la qualité de l'équipe de direction (150).

### **4. Négociation**

Si la due diligence est concluante, le VC négocie les termes de l'investissement avec l'entreprise et son équipe de direction. Les termes peuvent inclure le montant d'investissement, la valorisation de l'entreprise et les conditions de l'investissement.

### **5. Prise de décision finale**

Une fois que les négociations sont terminées, le VC prend la décision finale d'investir dans l'entreprise ou de rejeter l'opportunité. Cette décision est prise en fonction de plusieurs facteurs, notamment la pertinence de l'opportunité par rapport aux critères d'investissement du VC, le potentiel de croissance de l'entreprise, la qualité de l'équipe de direction et les conditions négociées (151).

#### **d. Principaux axes de recherche d'un investisseur VC**

Lorsqu'un capital-risqueur s'engage dans l'évaluation d'une société, en particulier dans le domaine de la santé, plusieurs critères spécifiques guident sa recherche.

Au cœur de cette démarche se trouve l'ambition de déceler non seulement la valeur intrinsèque de l'entreprise mais aussi son potentiel de croissance et sa capacité à générer des rendements conséquents. Il s'intéresse notamment à l'opportunité du marché, évaluant la prévalence de la

maladie en question et la taille potentielle du marché cible (152). Les innovations technologiques et leur potentiel de différenciation tiennent une place prépondérante, tout comme les aspects réglementaires et les normes de conformité inhérentes au secteur. Le modèle économique, le paysage concurrentiel, et les compétences de l'équipe fondatrice sont scrutés avec soin.

De plus, l'analyse de la propriété intellectuelle de la société, la réception clinique de son produit ou service, et les métriques financières sont des éléments essentiels à la prise de décision. Dans des domaines tels que la pathologie du cancer du sein, des critères spécifiques comme la digitalisation des laboratoires ajoutent une autre dimension à l'évaluation. En somme, chaque axe de recherche sert à cartographier un portrait détaillé de l'entreprise, à évaluer les risques associés et à estimer le potentiel de retour sur investissement (153).

### **1. Équipe de direction**

Lorsque les investisseurs en capital-risque évaluent le potentiel d'une start-up, au-delà du produit ou du service, c'est souvent l'équipe qui est au centre de leurs préoccupations. Dans l'univers impitoyable de l'entrepreneuriat, la robustesse, la résilience et la capacité d'adaptation d'une équipe peuvent être des indicateurs décisifs de succès ou d'échec. Tandis que la gouvernance joue un rôle primordial, fournissant une direction stratégique et une supervision efficace, l'équipe opérationnelle reste la colonne vertébrale de toute entreprise. La qualité de la communication entre ces deux entités, ainsi qu'entre les différents départements, est essentielle pour garantir une prise de décision éclairée et une exécution fluide.

La pluridisciplinarité, qu'elle se manifeste à travers les qualifications, les genres, les origines culturelles ou autres, est un atout majeur. Dans un monde de plus en plus complexe, la richesse des perspectives et des compétences diversifiées conduit à des solutions plus innovantes et adaptées. La collaboration entre des individus aux compétences variées, qu'il s'agisse d'un

ingénieur et d'un spécialiste marketing ou d'un data scientist et d'un designer, permet de voir et d'aborder les défis sous différents angles, créant ainsi des solutions plus holistiques.

Dans le domaine spécifique de la santé associé à l'IA, les exigences pour constituer une équipe solide sont particulièrement élevées. Pour le volet scientifique, la présence de PhD et de médecins est essentielle. Ces experts apportent une compréhension profonde des mécanismes biologiques et médicaux, garantissant que la solution proposée est scientifiquement solide et cliniquement pertinente. En parallèle, les spécialistes des affaires réglementaires jouent un rôle central : leur expertise assure non seulement que le produit est conforme aux normes réglementaires, mais elle est aussi un levier pour accélérer le processus de mise sur le marché en anticipant et en gérant proactivement les potentiels obstacles réglementaires.

Le volet technologique est tout aussi crucial, avec une emphase particulière sur l'apport des data scientists spécialisés en intelligence artificielle. Ces professionnels permettent de transformer des quantités massives de données cliniques en insights exploitables, optimisant ainsi la performance de la solution. D'autant plus que le véritable défi réside dans la fusion de deux univers : la médecine et la technologie. Bien qu'ils puissent avoir des perspectives parfois divergentes, ces deux mondes doivent collaborer étroitement pour catalyser des innovations révolutionnaires.

La qualification d'une équipe par un VC est un processus complexe, alliant l'analyse de signaux faibles à des données plus concrètes. Cette évaluation, qui peut s'étendre sur une longue période, est souvent imprégnée d'une dimension subjective. En effet, les signaux faibles, tels que la capacité de l'équipe à gérer l'incertitude ou à pivoter face à des défis inattendus, sont des éléments clés de cette évaluation. C'est une relation à long terme, et pendant la période d'évaluation, il n'est pas rare que l'équipe entrepreneuriale soit mise en contact avec plusieurs membres du fonds d'investissement. Cette confrontation élargie vise à obtenir une variété d'opinions et d'angles d'évaluation pour se forger une image complète de l'équipe.

Par ailleurs, il y a des critères plus tangibles qui entrent en jeu. L'expérience antérieure, qu'elle soit d'ordre technique ou stratégique, est précieuse. Par exemple, un membre de l'équipe ayant déjà créé, développé, puis vendu avec succès une start-up apporte une perspective inestimable. En outre, la vérification des antécédents professionnels est une étape cruciale : les appels de référence auprès d'anciens employeurs, collègues ou partenaires peuvent offrir des insights précieux sur la capacité de l'équipe à exécuter, innover, et collaborer (154).

## **2. Marché**

Dans le secteur commercial, il est courant de chercher des opportunités de marché via des plateformes spécialisées telles que "Market and Market". Toutefois, dans le domaine de la santé, l'approche est légèrement différente. En effet, l'évaluation du marché global s'articule souvent autour de la prévalence de la maladie étudiée. Cependant, un autre indicateur, le taux de croissance annuel composé (CAGR, pour "Compound Annual Growth Rate"), joue un rôle essentiel (155). Le CAGR représente le taux de croissance moyenne du marché sur une période donnée. C'est un indicateur essentiel pour comprendre à quelle vitesse un marché spécifique grandit ou rétrécit, ce qui est vital pour les stratégies à moyen et long terme.

Pour le cancer du sein, bien que les données d'incidence et de prévalence offrent une indication générale, d'autres facteurs sont plus pertinents. Le critère principal réside dans le taux de laboratoires qui sont digitalisés, à savoir équipés de scanners permettant la numérisation des lames. L'évolution du nombre de ces laboratoires, ainsi que le nombre de lames numérisées annuellement, sont des données cruciales. Mis en parallèle avec le coût de la solution proposée, ils offrent un aperçu tangible du marché potentiel.

Pour affiner davantage l'évaluation, on se réfère aux termes TAM, SAM et SOM. Le "Total Addressable Market" (TAM) évoque le revenu total potentiel pour une solution si elle était adoptée à grande échelle. Le "Serviceable Addressable Market" (SAM) recentre ce marché aux

segments que l'entreprise peut réellement atteindre. Enfin, le "Serviceable Obtainable Market" (SOM) est la portion du SAM que l'entreprise estime pouvoir obtenir dans un futur proche. Ces trois termes, combinés au coût de la solution et aux tendances du marché, offrent une vue complète qui permet aux investisseurs de juger de la pertinence d'un investissement dans le domaine de la santé (156).

### **3. Différenciation et innovation technologique**

Pour un VC, il est impératif d'investir dans des technologies disruptives ayant le potentiel de révolutionner un marché. Ce qu'ils recherchent, ce sont des innovations capables de provoquer une adoption massive et, au-delà de cela, de changer fondamentalement la manière dont les entreprises opèrent et abordent leurs défis. Cela va bien au-delà d'une simple amélioration des processus existants ; il s'agit de favoriser l'émergence de nouveaux paradigmes (157).

#### *a. Performance de l'outil*

La première pierre angulaire de cette innovation réside dans la performance intrinsèque de l'outil. Dans le contexte de l'analyse histopathologique, cette performance est souvent mesurée en termes de sensibilité et de spécificité. Autrement dit, avec quelle précision l'outil d'IA est-il capable de détecter les anomalies (sensibilité) tout en évitant les faux positifs (spécificité) ? En plus de cela, la vitesse d'analyse est un paramètre essentiel, surtout dans un domaine où chaque minute compte pour le diagnostic et le traitement.

#### *b. Compatibilité avec le matériel de laboratoire*

Dans de nombreux secteurs, il est essentiel que les nouvelles solutions puissent s'intégrer facilement avec les systèmes et technologies existants. Par exemple, dans le domaine de la santé, une solution doit souvent être compatible avec les systèmes d'information hospitaliers existants, les microscopes et les dispositifs de numérisation de lames.

#### *c. Rapidité et Efficience*

Dans le diagnostic médical, le temps est souvent un facteur critique. La capacité d'une solution d'IA à accélérer significativement le processus d'analyse des lames sans compromettre la précision est primordiale. Une solution optimale devrait non seulement augmenter la vitesse d'analyse mais aussi faciliter un diagnostic plus prompt, contribuant ainsi à une prise en charge patient plus réactive.

#### d. Adaptabilité

La technologie peut-elle être adaptée à différents marchés ou applications ? Une technologie flexible peut offrir à une start-up plusieurs opportunités de revenus et une plus grande longévité sur le marché.

#### e. Facilité d'utilisation

Une technologie, aussi avancée soit-elle, doit être accessible. Les solutions qui sont intuitives et faciles à utiliser peuvent gagner rapidement en adoption, surtout dans des domaines où les utilisateurs ne sont pas nécessairement technophiles.

En conclusion, pour un VC, la différenciation et l'innovation technologique ne concernent pas seulement la technologie elle-même, mais aussi sa capacité à créer de la valeur sur le marché et à offrir des avantages concurrentiels durables. Dans des domaines comme la santé, où les enjeux sont élevés et les réglementations nombreuses, ces critères sont d'autant plus essentiels (158).

### **4. Barrières à l'entrée**

Dans l'écosystème du capital-risque, l'évaluation d'une start-up ne se limite pas à son produit, son marché cible ou son modèle économique. Une composante essentielle que tout investisseur examine minutieusement est la présence et la robustesse des barrières à l'entrée. Ces barrières jouent un rôle déterminant pour protéger une entreprise des nouveaux concurrents potentiels, garantissant ainsi sa position dominante sur le marché et ses marges à long terme (159).

Les barrières à l'entrée peuvent prendre diverses formes :

- Propriété intellectuelle : Les brevets, droits d'auteur, marques de commerce et secrets industriels peuvent empêcher les concurrents de copier ou de reproduire une innovation.
- Coûts initiaux élevés : Une forte dépense initiale nécessaire pour démarrer une activité peut dissuader de nouveaux entrants.
- Économies d'échelle : Si une entreprise peut produire à grande échelle et à moindre coût que les nouveaux entrants, elle a un avantage concurrentiel significatif.
- Accès limité aux canaux de distribution : Une entreprise qui a déjà établi des liens solides avec les distributeurs ou revendeurs peut rendre difficile l'entrée de nouveaux concurrents.
- Réglementations et licences : Dans certains secteurs, comme la santé ou la finance, obtenir les autorisations nécessaires peut être coûteux et complexe (160).

Lors de l'évaluation d'une entreprise, un investisseur en capital-risque va tenter de quantifier et de qualifier ces barrières. Cela se fait souvent à travers une analyse approfondie des actifs intangibles de l'entreprise, des interviews avec l'équipe dirigeante, une étude de la structure du marché, et parfois des consultations avec des experts du secteur. L'objectif est de déterminer si ces barrières sont suffisamment fortes pour résister à la concurrence à long terme.

Pour un VC, une entreprise avec des barrières à l'entrée solides est souvent synonyme d'une entreprise à fort potentiel de rendement. Cela signifie que l'entreprise a la capacité de défendre sa position sur le marché, de générer des revenus durables, et, finalement, d'offrir un retour sur investissement significatif.

Cependant, contrairement à d'autres domaines de la santé, tels que la biotechnologie, où les barrières à l'entrée peuvent être fortement renforcées par des protections de brevets solides sur de nouvelles molécules ou technologies, le secteur de l'IA appliquée à l'anatomopathologie présente des défis distincts. Dans le cas des algorithmes d'IA, la propriété intellectuelle peut

s'avérer plus délicate à défendre. Un algorithme, en soi, représente une méthode de traitement et non une invention concrète, ce qui le rend difficile à breveter dans de nombreux pays. Même si certains aspects des solutions d'IA peuvent être protégés, la nature intrinsèque du code et des méthodologies fait qu'il est plus facile pour les concurrents de développer des approches similaires sans violation directe de brevet.

De plus, l'IA est un domaine en constante évolution, avec des avancées rapides et régulières. Un algorithme qui est à la pointe de la technologie aujourd'hui peut rapidement être surpassé par des méthodologies plus récentes et plus performantes. Cela signifie que, même en l'absence de barrières formelles, la vitesse d'innovation et l'agilité sont essentielles pour maintenir un avantage concurrentiel.

Malgré cela, il est important de noter que même si les barrières à l'entrée sous forme de brevets peuvent être plus faibles, d'autres formes de barrières, comme la collecte de données de haute qualité et leurs annotations ou la collaboration étroite avec des institutions médicales, peuvent offrir une certaine protection contre la concurrence. Dans ce contexte, une stratégie bien articulée et une exécution efficace sont essentielles pour garantir une position dominante sur le marché (161).

## **5. Réglementation et Conformité :**

Pour un investisseur en capital-risque (Venture Capital ou VC), l'évaluation d'une entreprise ne se limite pas à ses seules capacités technologiques ou à la viabilité de son modèle économique. L'aspect réglementaire joue un rôle primordial dans cette évaluation, surtout dans des domaines sensibles comme la santé. En effet, la non-conformité à la réglementation peut entraîner des sanctions financières, des retards dans la mise sur le marché, voire l'interdiction de commercialisation d'un produit. Par conséquent, comprendre le paysage réglementaire, son évolution et évaluer la capacité de l'entreprise à s'y conformer est essentiel pour minimiser les

risques associés à l'investissement. Cette évaluation revêt une importance particulière dans le secteur des dispositifs médicaux, et plus encore lorsque ces dispositifs sont des logiciels d'aide au diagnostic. Les réglementations majeures du domaine sont détaillées ci-dessous.

### Qualification en tant que Dispositif Médical

Sous la juridiction de l'Union Européenne, un logiciel d'aide au diagnostic est considéré comme un dispositif médical (DM). Sa mise sur le marché est donc régie par le Règlement sur les Dispositifs Médicaux (RDM) 2017/745, entré en vigueur en mai 2021. Ce règlement exige que les DM, y compris les logiciels, satisfassent à des exigences générales de sécurité et de performance. Les fabricants doivent réaliser une évaluation clinique pour prouver que leur produit est sûr et efficace. Cette évaluation doit être mise à jour régulièrement. De plus, selon la classification du DM (basée sur le risque), une certification par un organisme notifié peut être nécessaire avant sa mise sur le marché. Il est important de noter que l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ne supervise pas directement les dispositifs médicaux, mais elle peut être impliquée lorsque le DM est combiné à un médicament (162).

### Confidentialité et Sécurité des Données

Les logiciels d'aide au diagnostic, s'ils traitent des données personnelles, doivent aussi respecter le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Ce règlement européen établit les principes de la protection des données et les droits des individus. Il est primordial que les données des patients soient traitées de manière confidentielle et sécurisée. Les entreprises doivent s'assurer que les données sont collectées légalement, qu'elles sont stockées de manière sécurisée et que les patients ont la possibilité de contrôler, d'accéder ou de supprimer leurs données. En cas de violation des données, les entreprises sont tenues d'informer les autorités compétentes et peuvent être sujettes à de lourdes amendes (163).

## **6. Modèle économique et monétisation.**

Dans l'univers du capital-risque, le modèle économique d'une start-up est souvent considéré comme le baromètre de sa viabilité future et de son potentiel de croissance. Pour un venture capitalist (VC), ce modèle ne se résume pas simplement à la manière dont une entreprise prévoit de gagner de l'argent ; il s'agit de comprendre comment cette entreprise envisage de se positionner sur le marché, d'atteindre une masse critique d'utilisateurs, de monétiser efficacement ses services et d'assurer une croissance stable à long terme. Il reflète la clarté de la vision stratégique de l'entreprise, sa compréhension des besoins du marché, et sa capacité à s'adapter à des environnements changeants.

Les entreprises qui développent des logiciels d'aide au diagnostic sont confrontées à des défis uniques lorsqu'il s'agit de choisir un modèle économique. Leur technologie, souvent perçue comme révolutionnaire, doit trouver une formule monétisation à la hauteur de sa valeur. Ainsi, plusieurs modèles prédominent : l'abonnement, qui offre prévisibilité et fidélisation client, est particulièrement prisé pour les services cloud ou les mises à jour constantes ; le prix fixe, qui peut rassurer certains établissements en évitant les coûts cachés ; ou encore le paiement à la lame, alignant ainsi les coûts sur l'utilisation réelle du service. Chaque modèle a ses mérites, ses défis, et son adéquation avec le marché cible, rendant ce choix stratégique absolument crucial.

Trouver l'équilibre parfait entre la rentabilité et l'adhésion des clients est un art délicat. Trop insister sur la monétisation au détriment de la valeur perçue peut freiner l'adoption, tandis que sous-évaluer le service peut mettre en péril la viabilité financière à long terme. Pour un VC, évaluer cette balance est essentiel. Ils cherchent des entreprises qui non seulement ont identifié ce juste milieu, mais qui montrent également une capacité à ajuster leur modèle en fonction de

l'évolution du marché et des retours clients. Pour un investisseur, cela indique une maturité stratégique, une compréhension profonde du marché et une capacité d'adaptation qui sont essentielles pour réussir dans le secteur compétitif des technologies de santé (164).

## **7. Indicateurs de performances (ICPs)**

L'évaluation des entreprises par les ventures capitalists (VC) s'appuie largement sur les indicateurs clés de performance (ICP) pour juger de la viabilité et du potentiel de croissance d'une start-up. Dans le cas des sociétés à un stade avancé, les ICP financiers comme l'EBITDA, les revenus ou la marge brute sont des reflets directs de la traction et de la santé économique de l'entreprise. Ils fournissent une image claire de la performance financière et de la rentabilité potentielle à long terme (165). Toutefois, pour les sociétés en phase de démarrage ou à un stade précoce, ces indicateurs financiers peuvent ne pas être aussi pertinents ou même disponibles. Ces jeunes entreprises se concentrent souvent davantage sur des ICP tels que le taux d'attrition (churn rate), le taux d'adoption ou le taux de conversion, qui offrent une vision alternative de la traction, de l'engagement client et de la capacité à évoluer sur le marché.

Dans le domaine spécifique de la santé, les VC font face à un ensemble unique de défis lors de l'évaluation. Les temps de développement sont notoirement longs, et souvent, les revenus tangibles et une clientèle stable ne sont réalisés qu'après des années de recherche et, dans le cas de sociétés comme les biotechnologies, souvent après un rachat par une grande entreprise industrielle. Dans ce contexte, les données cliniques deviennent un ICP crucial. Au lieu de se concentrer sur des mesures financières ou clientèle, les VC examinent attentivement l'efficacité, la sûreté et le potentiel de commercialisation basé sur des preuves cliniques.

Néanmoins, pour les entreprises qui développent des logiciels d'aide au diagnostic en anatomopathologie, le paysage des ICP est diversifié. Ces entreprises se trouvent à l'intersection de la technologie et de la santé, ce qui signifie qu'elles peuvent avoir des ICP

financiers et clientèle tout en accumulant des données cliniques pertinentes. Pour un VC, cela nécessite une évaluation holistique, où chaque aspect - financier, clinique, et engagement client - doit être soigneusement pesé pour avoir une vue d'ensemble de la valeur et du potentiel de l'entreprise (166).

## **8. Paysage concurrentiel**

L'évaluation de la concurrence est une étape cruciale pour un venture capitalist (VC) lors de l'examen d'un investissement potentiel. Elle permet de situer la position d'une start-up sur le marché, d'identifier les avantages concurrentiels potentiels et de comprendre la dynamique globale de l'industrie. Cependant, cette évaluation est loin d'être simple.

Premièrement, identifier tous les concurrents d'une entreprise est un défi en soi. Outre les acteurs établis, il peut y avoir de nombreuses start-ups en phase embryonnaire, parfois encore à un stade universitaire, qui développent des technologies ou des solutions similaires. Ces entités naissantes, souvent en mode "furtif", sont difficiles à repérer car elles opèrent en dehors du radar public. De plus, contrairement aux sociétés qui déposent des brevets, rendant ainsi une partie de leurs recherches accessibles au public, de nombreux concurrents, en particulier dans le domaine technologique, gardent leurs données étroitement protégées. Ils considèrent souvent leurs algorithmes, leurs bases de données ou leurs processus comme des avantages concurrentiels et, par conséquent, cachent activement ces informations.

Dans le domaine des logiciels d'aide au diagnostic en anatomopathologie, la situation est exacerbée. Étant donné que les barrières à l'entrée sont relativement faibles, de nombreux acteurs peuvent émerger, ce qui augmente la densité concurrentielle. De plus, contrairement aux domaines où les inventions sont protégées par des brevets facilement consultables, les codes sources des logiciels ne sont généralement pas disponibles publiquement. Cela rend

l'évaluation directe de la qualité et de la différenciation des solutions logicielles extrêmement difficile pour un VC.

En somme, si comprendre le paysage concurrentiel est indispensable pour tout VC, le faire efficacement nécessite une combinaison de veille stratégique, de réseau étendu et d'une compréhension approfondie des subtilités du secteur cible. Dans des domaines comme l'anatomopathologie, où la technologie rencontre la médecine, cette évaluation prend une dimension encore plus complexe (167).

## **9. Equity story**

L'univers du venture capital (VC) est profondément ancré dans l'évaluation et la structuration des investissements, avec une attention particulière portée à la pré-money valuation, aux tours de financement et à la post-money valuation. Ces éléments déterminent non seulement la participation qu'un fonds obtient dans une start-up, mais également la manière dont cette participation évolue à mesure que la société grandit. La pré-money valuation reflète la valeur de la société avant l'investissement, tandis que la post-money valuation prend en compte les capitaux fraîchement investis. Pour un VC, il est crucial d'aligner cet investissement avec une roadmap claire et des jalons créateurs de valeur précis. L'atteinte de ces jalons permet une augmentation de la valorisation lors du prochain tour, minimisant ainsi la dilution pour les investisseurs existants.

Cependant, si ces aspects financiers sont fondamentaux, ils ne constituent qu'une partie de l'équation. En effet, le paysage de l'investissement ne s'arrête pas à un seul tour de financement. Il est vital pour un VC d'anticiper les futurs tours qui, inévitablement, introduiront de nouveaux investisseurs et mèneront à une dilution supplémentaire. Ces tours ultérieurs peuvent être nécessaires pour financer la croissance continue, le développement de produits ou l'expansion géographique.

Au-delà des tours de financement, un VC doit toujours garder à l'esprit les perspectives de sortie. L'objectif ultime est de réaliser un retour sur investissement, que ce soit par une introduction en bourse (IPO), une acquisition par une autre entreprise (M&A) ou des transactions secondaires où les actions sont vendues à d'autres investisseurs privés. Chacune de ces sorties à ses propres dynamiques, risques et avantages, et la capacité à naviguer judicieusement ces options est essentielle pour maximiser les rendements.

En résumé, de la valorisation initiale à la sortie finale, chaque étape de l'investissement en capital-risque est interconnectée, formant l'équity story de la société. Cette histoire, lorsqu'elle est bien gérée, maximise le taux de rendement interne (TRI) pour les sociétés de gestion, garantissant que l'investissement non seulement soutient l'innovation et la croissance, mais génère également des retours solides pour les investisseurs (168).

## **Conclusion**

Chaque élément d'analyse abordé précédemment pour un VC devrait idéalement être consolidé au sein d'une analyse SWOT, acronyme désignant les forces (Strengths), faiblesses (Weaknesses), opportunités (Opportunities) et menaces (Threats) d'une entreprise. Cette analyse holistique offre une vision complète du potentiel et des défis d'une société. Tout en identifiant clairement les risques et les faiblesses, l'investisseur est mieux équipé pour déployer son capital et ses compétences afin de les atténuer. Parallèlement, en mettant en évidence les forces et les opportunités, il peut accélérer la croissance et la réussite de l'entreprise. Cette démarche vise non seulement à maximiser le retour sur investissement pour l'investisseur, mais aussi à créer une valeur durable pour la société elle-même. Dans le chapitre suivant, nous approfondirons ce concept en examinant spécifiquement le SWOT des sociétés qui développent des outils d'intelligence artificielle destinés à assister les anapathologistes dans leur diagnostic (169).

## **B. SWOT**

### **a. Forces**

#### *1. Accélération et amélioration des processus d'analyse*

L'introduction de l'intelligence artificielle en pathologie a conduit à des améliorations significatives en termes de rapidité et de précision des diagnostics. Selon une étude publiée dans "JAMA Oncology", l'IA a montré une sensibilité de 94% et une spécificité de 88% dans la détection de certaines pathologies, des chiffres comparables, voire supérieurs, à ceux de pathologistes humains (170). En plus d'une précision accrue, l'IA réduit considérablement le temps d'analyse. Par exemple, une autre étude dans "Nature Medicine" a montré que l'IA pouvait analyser des échantillons en seulement quelques minutes, là où un pathologiste humain pourrait prendre des heures. Ces gains en efficacité ne se traduisent pas seulement par un diagnostic plus rapide, mais aussi par un traitement plus prompt, augmentant ainsi les chances de réussite thérapeutique pour les patients (171).

#### *2. Réduction de la charge de travail des pathologistes et optimisation de leur expertise*

Avec l'adoption de l'intelligence artificielle en pathologie, une nette diminution de la charge de travail des pathologistes est observée. L'IA prend en charge une grande partie des analyses routinières et répétitives, ce qui libère du temps pour les professionnels. Au lieu de passer d'innombrables heures à examiner chaque échantillon, les pathologistes peuvent désormais déléguer une partie de ce travail à l'IA, leur permettant ainsi de se concentrer davantage sur les cas complexes qui nécessitent une expertise humaine approfondie. En outre, en optimisant ainsi leur travail, ils peuvent approfondir leurs recherches, former des jeunes professionnels ou même développer de nouvelles méthodologies. L'IA, loin de remplacer le pathologiste, le valorise en mettant en lumière son expertise sur des cas où son jugement et son expérience sont indispensables (172).

### *3. Identification précise de patterns et anomalies grâce à l'apprentissage profond*

L'IA, en particulier l'apprentissage profond, excelle dans l'identification de motifs complexes au sein de grands ensembles de données. Dans le domaine de la pathologie, où les nuances de l'imagerie peuvent être subtiles, l'IA offre une capacité à détecter des anomalies qui pourraient échapper à l'œil humain. Une étude parue dans le "Journal of Digital Imaging" a démontré que les algorithmes d'apprentissage profond pouvaient identifier des caractéristiques morphologiques spécifiques avec une précision pouvant atteindre 97%. Un autre avantage majeur est la capacité de l'IA à apprendre continuellement à partir de nouvelles données, ce qui la rend de plus en plus précise avec le temps. Cette évolution constante signifie que les diagnostics basés sur l'IA peuvent s'améliorer à mesure que de nouveaux cas et de nouvelles données sont introduits dans le système (173).

### *4. Intégration facile avec les systèmes médicaux existants*

L'architecture moderne des solutions d'IA en pathologie est conçue pour être compatible et facilement intégrable aux systèmes d'information médicaux actuels. Cela signifie que les hôpitaux et les laboratoires n'ont pas besoin de remplacer ou de modifier considérablement leur infrastructure existante pour tirer parti des avantages de l'IA. Grâce aux normes comme HL7 ou DICOM (174), les solutions basées sur l'IA peuvent se connecter sans problème aux bases de données cliniques, aux systèmes de gestion des patients et aux systèmes de gestion des échantillons de laboratoire. Cette capacité d'intégration réduit les obstacles à l'adoption et permet une mise en œuvre plus rapide, ce qui à son tour accélère les bénéfices pour les pathologistes et, finalement, pour les patients. De plus, en s'intégrant en douceur aux systèmes existants, l'IA minimise les perturbations opérationnelles, garantissant que les services diagnostiques restent opérationnels et efficaces pendant la transition (175).

## **b. Faiblesses**

### *1. Dépendance de la qualité des données pour la formation des modèles d'IA*

La réussite d'un modèle d'IA, en particulier dans un domaine aussi sensible que la pathologie, repose en grande partie sur la qualité et la quantité des données utilisées pour sa formation. L'entraînement d'un algorithme d'IA nécessite d'énormes quantités de données annotées avec précision pour garantir que le modèle apprend correctement. L'annotation, qui consiste à marquer et classer les échantillons pour indiquer au modèle ce qu'il doit chercher, est un processus fastidieux qui peut nécessiter des heures de travail pour un simple ensemble d'images. De plus, pour obtenir une IA fiable et robuste, les données d'entraînement doivent être diversifiées, ce qui implique la collecte d'échantillons provenant de diverses sources, contextes et populations de patients.

Le défi est double : non seulement il faut accéder à ces vastes volumes de données, mais ces données doivent également être de haute qualité. Des annotations imprécises ou des données de mauvaise qualité peuvent compromettre la performance du modèle, conduisant à des erreurs de diagnostic. Par conséquent, bien que l'IA offre un potentiel considérable pour améliorer la précision diagnostique, il est impératif que la communauté médicale prenne des mesures rigoureuses pour s'assurer que les données utilisées dans la formation des modèles sont à la fois abondantes et d'une qualité irréprochable (176).

### *2. Risque d'erreurs de diagnostic dues à des données biaisées/incomplètes*

Les systèmes d'IA, en particulier ceux basés sur l'apprentissage profond, sont largement influencés par les données sur lesquelles ils sont entraînés. L'application de l'IA en pathologie ne fait pas exception à cette règle. Quand une IA est formée sur des données biaisées ou incomplètes, le risque d'erreurs dans le diagnostic augmente.

Le biais dans les données peut provenir de plusieurs sources. Par exemple, si un jeu de données d'entraînement est principalement composé d'échantillons d'une population particulière, le

modèle pourrait ne pas fonctionner aussi précisément sur des échantillons en dehors de ce groupe démographique. De plus, si les données sont collectées dans un environnement spécifique, l'IA pourrait ne pas être en mesure de généraliser correctement dans d'autres contextes cliniques.

Les données incomplètes ajoutent une autre couche de complexité. Un modèle d'IA formé sur des données incomplètes pourrait ne pas reconnaître des cas rares ou atypiques, ce qui pourrait entraîner des erreurs de diagnostic. Cette situation est particulièrement préoccupante en pathologie, où un diagnostic erroné peut entraîner des conséquences graves pour le patient.

Il est donc crucial pour les développeurs de systèmes d'IA en pathologie de s'assurer que leurs modèles sont formés sur des données diversifiées et complètes. Cela réduit non seulement le risque d'erreurs de diagnostic, mais renforce également la confiance des professionnels de la santé dans l'adoption de ces technologies (177).

### *3. Besoin de formation et familiarisation pour les praticiens*

L'adoption de technologies basées sur l'intelligence artificielle, y compris dans le domaine de la pathologie, nécessite souvent une période d'adaptation et de formation pour les utilisateurs finaux, en l'occurrence les pathologistes et autres praticiens médicaux. L'intégration de l'IA dans la pathologie ne consiste pas simplement à remplacer une technique par une autre, mais à combiner l'expertise humaine avec les capacités algorithmiques pour optimiser le diagnostic.

Premièrement, il y a un besoin fondamental de familiariser les pathologistes avec l'interface utilisateur de ces nouveaux outils, leur fonctionnement et leurs capacités. Cela peut nécessiter des sessions de formation, des démonstrations et une période d'essai pour permettre aux utilisateurs de se sentir à l'aise avec la technologie.

Deuxièmement, les praticiens doivent comprendre comment interpréter les résultats fournis par l'IA. Par exemple, dans le cas où l'IA signale une anomalie, le pathologiste doit être capable

d'évaluer la pertinence et la précision de cette détection, en utilisant son expertise clinique pour confirmer ou infirmer les conclusions de l'outil.

Enfin, comme pour toute nouvelle technologie médicale, il peut y avoir une certaine résistance ou scepticisme initial de la part des professionnels de santé. Ils peuvent se demander si l'outil est aussi précis qu'il prétend l'être, ou s'il pourrait y avoir des conséquences négatives pour les patients. D'où l'importance d'une communication transparente, d'études de validation et de témoignages d'autres praticiens pour surmonter ces obstacles.

Dans l'ensemble, alors que l'IA en pathologie offre de nombreuses promesses, l'adoption réussie de cette technologie repose en grande partie sur la formation et la familiarisation des praticiens, garantissant ainsi une utilisation optimale et bénéfique pour le patient (178).

#### *4. Résistance potentielle à l'adoption de la technologie par certains pathologistes.*

La résistance à l'adoption de nouvelles technologies, notamment dans le domaine médical, est un phénomène bien connu. Cette réticence peut être particulièrement prononcée lorsqu'il s'agit d'introduire des outils basés sur l'intelligence artificielle dans le domaine de la pathologie, un domaine qui repose fortement sur l'expertise humaine et le jugement clinique.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette résistance. Tout d'abord, il y a le souci de l'exactitude et de la fiabilité. Certains pathologistes peuvent être sceptiques quant à la capacité d'une machine à repérer des anomalies subtiles dans des échantillons tissulaires, pensant que l'œil humain et l'expérience sont irremplaçables. Ils peuvent également craindre que l'IA ne détecte pas certains types d'anomalies ou, à l'inverse, génère des faux positifs.

Il y a aussi une dimension culturelle et psychologique. Pour certains professionnels, l'introduction de l'IA peut être perçue comme une menace pour leur rôle et leur expertise. Ils peuvent craindre que la technologie ne réduise leur importance ou n'influence négativement leur prise de décision.

En outre, la complexité perçue de la technologie et le besoin de formation peuvent également décourager certains praticiens. Ils peuvent se sentir dépassés par la nécessité de maîtriser un nouvel outil, surtout s'ils n'ont pas de prédisposition ou d'intérêt pour la technologie.

Cependant, il est essentiel de comprendre que l'IA est conçue pour compléter et non pour remplacer le rôle du pathologiste. Une approche collaborative, où l'IA et le pathologiste travaillent ensemble, peut offrir le meilleur des deux mondes : la précision et l'efficacité de l'IA combinées à l'expertise humaine. Pour surmonter cette résistance, une communication transparente, une formation adéquate et des démonstrations pratiques de la valeur ajoutée de la technologie sont cruciales (179).

#### *5. Crainte de la dépendance excessive à la technologie, risque de réduire l'implication du pathologiste.*

L'introduction de technologies avancées comme l'intelligence artificielle (IA) en pathologie suscite des inquiétudes quant à une dépendance excessive à ces outils au détriment de l'expertise et de l'implication humaine. L'IA, avec sa capacité à analyser rapidement d'énormes volumes de données et à identifier des modèles complexes, peut facilement être perçue comme une solution infaillible, poussant certains praticiens à s'appuyer fortement sur elle pour des diagnostics.

Cette dépendance peut entraîner plusieurs conséquences. Premièrement, elle risque d'entraîner une atrophie des compétences chez les pathologistes qui, en s'appuyant trop sur l'IA, pourraient progressivement perdre leur acuité diagnostique et leur capacité à détecter des anomalies que les modèles d'IA pourraient manquer. Il est bien connu que le maintien de la compétence nécessite une pratique régulière et l'IA ne devrait pas supplanter la nécessité d'une évaluation humaine attentive.

Deuxièmement, une confiance excessive envers l'IA peut rendre certains pathologistes moins critiques ou moins enclins à remettre en question les résultats fournis par l'outil. Même les

systèmes d'IA les plus avancés ne sont pas infaillibles et peuvent être influencés par des données biaisées ou incomplètes. Il est donc essentiel que les pathologistes conservent un esprit critique et qu'ils ne voient pas l'IA comme une source unique de vérité.

Enfin, il y a le risque que l'implication personnelle du pathologiste diminue. La relation entre le pathologiste et le patient est essentielle, et le risque est que la technologie puisse réduire le rôle du pathologiste à un simple validateur des résultats de l'IA, plutôt qu'à un professionnel médical impliqué activement dans le processus de diagnostic.

Il est donc crucial que l'IA en pathologie soit perçue et utilisée comme un outil complémentaire, améliorant l'efficacité et la précision, mais ne remplaçant pas l'expertise, le jugement et l'implication humaine (180).

### **c. Menaces**

#### ***1. Préoccupations éthiques et réglementaires, en particulier autour de la protection des données des patients.***

À mesure que l'IA se fraye un chemin dans le domaine de la pathologie, des préoccupations éthiques et réglementaires émergent, notamment en ce qui concerne la protection des données des patients. Les images numériques de pathologie, tout en étant une avancée technique, contiennent des informations sensibles et personnelles sur les patients. Leur traitement, stockage et partage nécessitent donc une attention particulière pour garantir leur confidentialité et leur sécurité. Au niveau européen, le Règlement général sur la protection des données (RGPD) pose un cadre strict pour le traitement des données personnelles, exigeant une transparence maximale et garantissant les droits des individus sur leurs informations<sup>1</sup>. Pour les entreprises et les chercheurs utilisant l'IA en pathologie, cela signifie qu'ils doivent naviguer dans un environnement réglementaire complexe, assurer une gouvernance des données robuste et obtenir les consentements appropriés. Ces défis éthiques et réglementaires, bien que cruciaux pour la protection des patients, peuvent ralentir l'adoption et l'implémentation de nouvelles solutions d'IA dans le domaine (181).

### *2. Conséquences médico-légales graves pour les erreurs liées à l'IA.*

La mise en œuvre de l'intelligence artificielle en pathologie soulève d'importantes questions médico-légales, notamment concernant la responsabilité en cas d'erreurs de diagnostic dues à l'IA. L'une des principales préoccupations est de déterminer qui est responsable lorsqu'une erreur se produit : est-ce le pathologiste, l'IA, ou le développeur du système ? Selon le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et le règlement européen sur les dispositifs médicaux, les développeurs et les fournisseurs de solutions d'IA en tant que dispositifs médicaux peuvent être tenus responsables en cas de dysfonctionnement ou de défaillance de leur système<sup>1</sup>. Cependant, le pathologiste reste en première ligne, car il est ultimement responsable de la prise de décision clinique. À titre d'exemple, en 2019, une affaire en Europe a mis en lumière une erreur de diagnostic par une IA, où le pathologiste et l'hôpital ont été poursuivis, tout comme le fournisseur de l'IA. Même si l'IA a été jugée défectueuse, le pathologiste a été considéré comme ayant la responsabilité finale de la décision clinique (182).

### *3. Saturation potentielle du marché avec des outils d'IA de qualité variable.*

Le secteur de l'IA appliquée à la pathologie connaît une croissance exponentielle, attirant un nombre croissant de startups et de nouveaux acteurs. Selon une étude récente, le nombre de startups opérant dans ce domaine a augmenté de plus de 40% au cours des trois dernières années<sup>1</sup>. Si d'un côté cette effervescence illustre l'énorme potentiel perçu dans le secteur, elle soulève aussi des préoccupations quant à la qualité variable des solutions proposées. Avec un afflux aussi massif de nouveaux acteurs, il devient de plus en plus difficile pour les institutions médicales et les pathologistes de distinguer les outils d'IA robustes et fiables des solutions moins éprouvées. Cette saturation potentielle du marché pourrait entraîner une perte de confiance dans ces technologies si des outils suboptimaux étaient largement adoptés, compromettant ainsi le réel potentiel bénéfique de l'IA dans la pathologie (183).

#### *4. Difficulté pour les praticiens de distinguer et choisir parmi la multitude d'outils disponibles.*

Avec la montée en puissance de l'intelligence artificielle en pathologie, un grand nombre de solutions ont vu le jour, proposant diverses capacités d'analyse et de diagnostic. Pour un pathologiste ou une institution médicale, il devient difficile de naviguer dans ce paysage technologique en constante évolution. Premièrement, toutes les solutions ne sont pas égales en termes de précision, de vitesse et de compatibilité avec les autres systèmes médicaux. Ensuite, la variabilité des coûts, des modèles de licence et des besoins en formation peut également constituer un défi (184). Pour un praticien qui n'est pas technophile, distinguer le marketing accrocheur des véritables avantages cliniques peut s'avérer ardu. De plus, l'adoption d'un nouvel outil nécessite souvent un investissement en temps et en ressources pour la formation. Ainsi, la profusion d'options, bien que positive en termes d'innovation, peut parfois entraîner une paralysie du choix, retardant l'adoption de technologies qui pourraient améliorer la qualité des soins.

#### *5. Retard dans la numérisation des lames*

Depuis 30 ans, la pathologie numérique promet de révolutionner le travail du pathologiste. Cette évolution permettra de résoudre un grand nombre des problèmes susmentionnés et d'offrir des fonctionnalités que nous considérons aujourd'hui comme allant de soi lorsque nous manipulons des données numériques, par exemple l'annotation d'images avec des descriptions textuelles ou l'envoi d'images à des experts à distance pour obtenir un deuxième avis. Malgré ces possibilités d'amélioration, les laboratoires ont tardé à abandonner leurs microscopes au profit de lames affichées sur des écrans d'ordinateur. De nombreux facteurs ont été cités pour expliquer ce retard, notamment les coûts élevés de la migration numérique, les exigences en matière de stockage des données, ainsi que la nécessité de recycler le personnel. Aujourd'hui, certains estiment que 20 % et 1 % des laboratoires américains utilisent la pathologie numérique pour le diagnostic secondaire et primaire respectivement (184). Outre la rationalisation des flux de travail, le passage au numérique est également une condition préalable à tout pipeline

d'analyse d'image computationnelle ultérieure. Il s'agit notamment d'outils basés sur l'IA qui nécessitent de grandes quantités de données numériques pour le développement de modèles, ainsi que pendant la production. En raison de cette lenteur dans l'adoption de la numérisation, il est difficile d'envisager l'impact général de l'IA sur les processus de travail dans le domaine de la pathologie. Elle est également souvent citée comme une raison expliquant les applications limitées de la pathologie computationnelle (l'approche "omique" ou "big data" de la pathologie) (186).

### *6. Difficultés de la numérisation*

La numérisation des diapositives rétrospectives et prospectives n'est pas une mince affaire. Les diapositives doivent être marquées avec des codes-barres d'identification et numérisées plusieurs fois si un seuil de qualité n'est pas atteint. Compte tenu de la grande taille des images obtenues, il est essentiel de régler correctement les paramètres du scanner au préalable (par exemple, le niveau d'agrandissement, le plan de mise au point). Par exemple, les lames de verre avec des sections plus épaisses produisent souvent des images floues, tandis que les sections qui s'étendent près du bord de la lame peuvent ne pas être capturées par le scanner. Cette curation manuelle des données peut contribuer à alourdir le processus, en particulier pour les techniciens non expérimentés. De plus, les formats dans lesquels les données WSI sont sauvegardées présentent souvent des limites d'interopérabilité. Contrairement à la radiologie, où pratiquement toutes les images sont sauvegardées au format DICOM, la pathologie numérique n'a pas encore convergé vers un format le standard unique. Au lieu de cela, les formats propriétaires spécifiques aux fournisseurs dominent la pathologie aujourd'hui, et de nombreuses normes proposées doivent encore être adoptées par l'ensemble de la communauté.

### *7. Hétérogénéité des lames*

Comme pour les modèles d'IA, l'accès à des données annotées de haute qualité constitue un goulot d'étranglement majeur. Le type d'annotations WSI nécessaires ne fait pas souvent partie de la routine quotidienne des pathologistes et exige donc un effort supplémentaire de la part

des experts dont le temps est compté. L'analyse de ces images de plusieurs giga-octets (~6B pixels par image) pose également de nouveaux défis pour l'apprentissage profond. Les diapositives sont souvent divisées en parcelles plus petites avec différentes approches d'annotation au niveau de la diapositive (plus rapide mais moins granulaire) et au niveau de la parcelle (meilleure mais plus laborieuse). La quantité de bruit inhérente aux données WSI peut également avoir un impact négatif sur la robustesse des solutions d'IA (192). Les pratiques manuelles de préparation des échantillons peuvent varier d'un laboratoire à l'autre et au sein d'un même laboratoire, ce qui se traduit par des caractéristiques d'image incohérentes et rend les diagnostics plus discutables. Même le niveau d'intensité de la coloration est souvent déterminé par les préférences personnelles du pathologiste. Les scanners utilisés pour la numérisation offrent souvent des apparences optiques et des résolutions de pixels différentes, et nécessitent un étalonnage des couleurs pour garantir la cohérence visuelle. Les artefacts sur les lames de verre qui n'ont pas été pris en compte lors de la numérisation (par exemple, texte manuscrit, ruban adhésif, fissures) peuvent également contribuer à augmenter le bruit. Tous ces facteurs soulignent l'importance d'un solide pipeline de conservation des données.

#### **d. Opportunités**

##### ***1. Avancées technologiques constantes en apprentissage machine et traitement de données.***

Les avancées constantes dans le domaine de l'« apprentissage machine » et du traitement de données ouvrent de nouvelles portes pour l'intégration et l'efficacité de l'intelligence artificielle (IA) en pathologie. Ces progrès technologiques permettent aux modèles d'IA de traiter des ensembles de données plus vastes, plus complexes et plus hétérogènes avec une précision accrue.

L'une des grandes forces de l'apprentissage machine réside dans sa capacité à reconnaître des patterns et des anomalies dans des données à grande échelle. Dans le contexte de la pathologie, cela signifie que les algorithmes peuvent être formés pour détecter des anomalies subtiles ou

rare que même des pathologistes expérimentés pourraient manquer. Avec l'amélioration des techniques d'apprentissage profond et la disponibilité croissante de données de haute qualité, les modèles d'IA peuvent aujourd'hui être affinés pour des tâches spécifiques avec une précision impressionnante.

De plus, avec les avancées en matière de puissance de calcul et d'architecture des réseaux neuronaux, l'IA est devenue plus rapide et plus efficace. Cela facilite le traitement en temps réel des échantillons de tissus, offrant ainsi des retours quasi-instantanés aux pathologistes (194). Cette rapidité peut être cruciale, en particulier dans des situations d'urgence où chaque minute compte.

Enfin, les progrès constants dans le traitement des données permettent une meilleure intégration et interopérabilité des systèmes. Les algorithmes peuvent maintenant être formés et validés sur des ensembles de données multi-sites et multi-instruments, garantissant une performance constante sur diverses plateformes et contextes.

Dans l'ensemble, ces avancées technologiques en apprentissage machine et traitement de données renforcent la position de l'IA comme outil incontournable en pathologie, promettant non seulement d'améliorer l'efficacité diagnostique mais aussi de repousser les frontières de ce qui est actuellement possible en termes d'analyse et d'interprétation (194).

## *2. Interconnexion avec d'autres outils diagnostiques pour une vue holistique du patient.*

L'un des avantages notables de l'intégration de l'intelligence artificielle en pathologie est sa capacité à s'interconnecter facilement avec d'autres outils et systèmes diagnostiques. Cette interconnexion permet d'obtenir une vision plus complète et holistique de l'état de santé d'un patient. Au lieu de se baser uniquement sur l'analyse de tissus ou de cellules, l'IA peut intégrer des données provenant d'autres sources, telles que les images médicales, les dossiers électroniques de santé ou même les résultats d'autres tests diagnostiques. Cette approche intégrée permet aux pathologistes et aux médecins de mieux comprendre la situation globale

d'un patient, facilitant ainsi la prise de décisions médicales éclairées. L'interconnexion favorise une médecine plus personnalisée, où les soins peuvent être adaptés à la spécificité de chaque individu, en se basant sur une multitude d'informations interconnectées et analysées (195).

### *3. Évolution vers une médecine personnalisée et ciblée grâce à l'IA.*

L'apport de l'intelligence artificielle en pathologie signe une avancée majeure vers une médecine véritablement personnalisée et ciblée. Au-delà de la simple interconnexion des données, l'IA offre la possibilité d'analyser en profondeur les spécificités individuelles à des niveaux moléculaires et génomiques. Cette analyse granulaire permet d'identifier des traitements et des interventions spécifiques adaptés à la singularité de chaque patient. Les algorithmes avancés peuvent reconnaître des motifs dans les mutations génétiques, des biomarqueurs ou d'autres indicateurs qui seraient autrement invisibles ou négligés dans les méthodes diagnostiques traditionnelles. Ces découvertes, rendues possibles par l'IA, peuvent conduire à des recommandations thérapeutiques précises, optimisant ainsi les chances de succès du traitement et minimisant les risques d'effets secondaires. Ainsi, la pathologie soutenue par l'IA ne se contente pas de diagnostiquer, elle oriente également vers des soins sur mesure pour chaque individu.

### *4. Stockage*

La pathologie conventionnelle présente un défi logistique significatif : la nécessité de conserver les lames physiques pendant de nombreuses années pour des raisons légales et médicales. Selon la réglementation européenne, les spécimens de pathologie, tels que les lames de tissus, doivent être conservés pendant au moins 10 ans après le diagnostic (196). Cela implique d'énormes besoins en espace de stockage et des coûts associés. En contraste, les lames virtuelles, créées par la numérisation des lames physiques, offrent une solution alternative. Toutefois, ces images numériques sont volumineuses, avec une seule lame numérique de pathologie pouvant atteindre des grandes tailles (191). Cette voluminosité pose un défi pour le stockage numérique, mais avec les avancées technologiques, la réduction de la taille de ces images est en vue. En intégrant

l'IA, il est possible d'optimiser la compression des images sans perdre en précision, ce qui permettrait une conservation numérique plus efficace et économique tout en rendant les données plus facilement accessibles pour l'analyse.

### *5. Le marché et la démographie*

Il y a environ 21 000 pathologistes aux États-Unis (197) (5,7 pour 100 000), et un nombre similaire en Chine tout en servant 4 fois la population. Ces chiffres indiquent une pénurie exponentiellement croissante (diminution de 18 % de 2007 à 2017 aux États-Unis) (198) , d'autant plus que les cas de cancer sont à la hausse et que de nombreux pathologistes se tourneront vers la retraite. Une main d'œuvre plus petite traitant plus de cas se traduit par des délais d'exécution plus longs et par l'épuisement professionnel des médecins, ce qui peut entraîner des conséquences désastreuses sur la précision du diagnostic (199). Les pathologistes sont également souvent considérés comme des "administrateurs de laboratoire" et un pathologiste surchargé de travail peut entraîner des défaillances dans l'exercice de ce rôle (200). Outre la pénurie de main-d'œuvre, la subjectivité générale de l'interprétation des images est une autre caractéristique du travail quotidien en pathologie. Comme c'est le cas dans d'autres spécialités médicales basées sur l'imagerie (par exemple la radiologie), l'interprétation des diapositives dépend fortement de l'expérience du pathologiste et même, dans une certaine mesure, de son état mental. Les désaccords diagnostiques entre pathologistes ne sont pas rares et peuvent atteindre un taux de 11 %, avec des difficultés à distinguer les désaccords des erreurs (201). Un autre aspect des images pathologiques est le nombre considérable de lames par échantillon qui doivent être examinées, ce qui rend le processus lourd et sujet aux erreurs, l'échantillon pouvant générer jusqu'à plusieurs dizaines de lames, ce qui augmente considérablement le risque de manquer des résultats importants. L'obtention d'un deuxième avis sur un cas donné n'est possible que si les examinateurs se trouvent physiquement dans le même laboratoire pour examiner la lame au microscope. Les lames de verre étant archivées et

stockées à long terme, il devient extrêmement difficile pour les pathologistes de comparer les cas et d'identifier les similitudes entre les échantillons et les cohortes.

### *6. L'émergence du whole slide imaging*

Les Whole Slide Imaging (WSI) sont les principaux outils de la pathologie numérique. Les versions antérieures, datant des années 1970, commençaient par afficher des images de microscope sur des téléviseurs à tube cathodique de type ancien. Ils ont ensuite évolué, les caméras devenant partie intégrante des microscopes numériques et les images - ou lames virtuelles - étant envoyées directement aux ordinateurs. Aujourd'hui, les systèmes WSI comprennent des scanners d'acquisition d'images, des logiciels d'affichage et de gestion, ainsi que des systèmes de communication et de stockage associés. Il y a six ans, en 2017, la FDA a approuvé le tout premier système WSI développé par Philips pour le diagnostic primaire, avec une deuxième approbation en 2019 pour Leica. Bien que d'autres systèmes soient attendus, il est clair que les systèmes WSI n'en sont qu'à leurs débuts, d'autant plus que la FDA elle-même travaille à l'élaboration des critères d'évaluation de ces dispositifs. Il est également clair que la numérisation et les taux d'adoption des systèmes WSI doivent en fin de compte atteindre une masse critique pour soutenir un écosystème d'IA (204).

### *7. Covid-19*

La pandémie de COVID-19 a donné un élan considérable aux modèles de télémédecine et à la télé pathologie en particulier. Les arguments en faveur du passage au numérique ont pris tout leur sens lorsqu'il s'est avéré nécessaire pour les pathologistes de poursuivre leur travail à distance sans microscope. En réponse, la FDA a publié des orientations visant à élargir la disponibilité des appareils de pathologie numérique pendant cette urgence de santé publique, en autorisant l'utilisation clinique d'appareils spécifiques qui ne sont pas homologués par la FDA. (205). Alors qu'il est courant que les startups jouent le rôle d'évangélistes, les startups dans le domaine de la pathologie doivent défendre deux technologies en même temps : la pathologie numérique et l'IA. Cela implique d'investir massivement dans la création de contenu

par le biais de cours éducatifs, d'ateliers, de blogs et de webinaires. Bien que cela représente une charge supplémentaire, cela peut aussi se traduire par des relations plus fortes avec une base d'utilisateurs plus engagée et plus loyale.

#### **e. Conclusion**

A la suite de l'exposition du SWOT, il est impératif de souligner que la perception de ce dernier peut différer grandement d'un fonds d'investissement à un autre. En effet, chaque SWOT doit être mis en perspective avec une stratégie de portefeuille spécifique. Cette stratégie prend en compte divers paramètres, tels que la recherche de synergies entre les investissements, la dilution du risque en choisissant des entreprises présentant des profils de risque variés, ou encore l'alignement avec les perspectives de sortie envisagées et l'âge du fonds. De plus, le besoin en refinancement d'une entreprise à un moment donné peut influencer sa pertinence pour un fonds en particulier. Ainsi, chaque entreprise et son potentiel d'adoption de l'IA en pathologie doivent être évalués non seulement sur leur propre mérite, mais aussi en regard des spécificités et des exigences de chaque fonds d'investissement, à un moment T précis.

### **C. Panorama des acteurs IA en pathologie et dynamique du venture capital**

Dans la partie II, nous avons minutieusement exploré un SWOT détaillé concernant l'implémentation de l'IA en pathologie. Cette matrice, loin d'être un simple exercice académique, constitue un outil essentiel pour les investisseurs souhaitant évaluer l'opportunité représentée par ce secteur en plein essor. Alors, comment ces acteurs financiers ont-ils interprété les forces, faiblesses, opportunités et menaces de ce domaine ? Quel impact ces perceptions ont-elles eu sur la dynamique de financement des entreprises développant des solutions d'IA en pathologie ? Dans la partie III, nous plongerons dans un premier temps dans les différents domaines qui utilisent l'IA en anatomopathologie puis les tendances de financement, examinant comment les montants levés ont évolué ces dernières années et comment les interprétations du SWOT ont influencé ces mouvements financiers.

### **a. Les domaines interconnectés utilisant l'IA en anatomopathologie**

Les premières études appliquant le deep learning aux données WSI sont apparues en 2015. À peu près au même moment, de nombreux opérateurs historiques - qui fournissaient auparavant des pipelines d'analyse d'images pour les lames de pathologie - ont renommé Visiopharm ↗ avec une offre de type « App Store » , ContextVision , Indica Labs et Aira Matrix ↗ . Parallèlement, plusieurs startups avec l'IA comme différenciateur clé ont commencé à faire surface. Les 16 startups analysées ici (créées à partir de 2013) œuvrent dans 3 domaines interconnectés. Le premier domaine opère au niveau opérationnel du laboratoire et permet in fine les deux autres domaines : l'aide à la décision clinique et la recherche et développement.

#### ***1. Opérations de laboratoires***

Les applications de l'IA dans ce domaine tendent à se concentrer sur l'amélioration de l'efficacité des laboratoires, le contrôle de la qualité et la gestion des images. Très opérationnelles, ces applications sont peut-être les moins passionnantes des trois. Néanmoins, elles sont susceptibles d'avoir l'impact le plus important et le plus immédiat à court terme. Elles sont également souvent présentées comme des "outils de travail" qui peuvent aider à contourner les obstacles réglementaires dans certaines juridictions. Parmi les exemples de ces applications, on peut citer les algorithmes de détection automatisés qui permettent de hiérarchiser et de trier les cas, de mettre en évidence les régions d'intérêt lors de l'examen des images ou d'exécuter des tâches fastidieuses telles que le comptage des cellules. D'autres algorithmes de similarité d'images peuvent être utilisés pour indexer et rechercher certains modèles dans les images. Parmi les entreprises en phase de démarrage dans ce domaine, on peut citer Procsia, qui s'efforce d'améliorer l'efficacité des laboratoires à grand volume, Deciphex, qui se concentre sur le triage et non sur le diagnostic, ainsi que Techcyte, qui s'adresse aux laboratoires de pathologie vétérinaire de niche.

#### ***2. Aide à la décision clinique***

Ce domaine se concentre sur les tâches cliniques essentielles du pathologiste : le diagnostic et la caractérisation. Il peut s'agir de modèles de classification permettant d'identifier les cellules

malignes, de prédire leur histologie et de les classer en fonction de leur degré de différenciation par rapport aux tissus sains environnants. Les premières applications commenceront par fournir un deuxième avis aux pathologistes, et il faudra probablement attendre un certain temps avant qu'elles ne deviennent totalement autonomes. Comme pour les opérations de laboratoire, ces applications sont également orientées vers les pathologistes, ce qui montre l'importance de la manière dont elles sont intégrées dans le travail et de l'endroit où elles le sont. Parmi les entreprises en démarrage dans ce domaine, citons Paige, qui se concentre sur le diagnostic du cancer de la prostate, ainsi que Qritive, qui intègre l'imagerie pathologique aux dossiers médicaux électroniques (EHR).

### *3. Recherche et développement*

Les applications de l'IA dans ce domaine sont axées sur le développement de biomarqueurs d'imagerie, c'est-à-dire sur l'identification des caractéristiques d'une image en rapport avec un résultat donné. L'analyse de ces caractéristiques peut contribuer au recrutement pour les essais cliniques, à la mise au point de traitements mieux adaptés et à l'élaboration de diagnostics compagnons (tests mis au point conjointement avec un médicament pour aider à sélectionner les patients à traiter avec ce médicament particulier). Ce sont peut-être les applications les plus passionnantes de la technologie, mais aussi, comme on peut s'y attendre, celles qui sont les plus en retard d'un point de vue translationnel.

Les jeunes entreprises doivent souvent s'associer à des sociétés pharmaceutiques ou à des organismes de recherche sous contrat (ORC) pour collaborer à ces projets de recherche et avoir accès aux données des essais cliniques pour le développement de modèles. Parmi les entreprises en phase de démarrage dans ce domaine, on peut citer Deep Lens, qui propose un couplage patient-essai au moment du diagnostic, Aignostics, qui propose des diagnostics

d'imagerie complémentaires, ainsi que Nucleai, qui travaille sur des biomarqueurs d'imagerie pour la prédiction de la réponse aux immunothérapies.

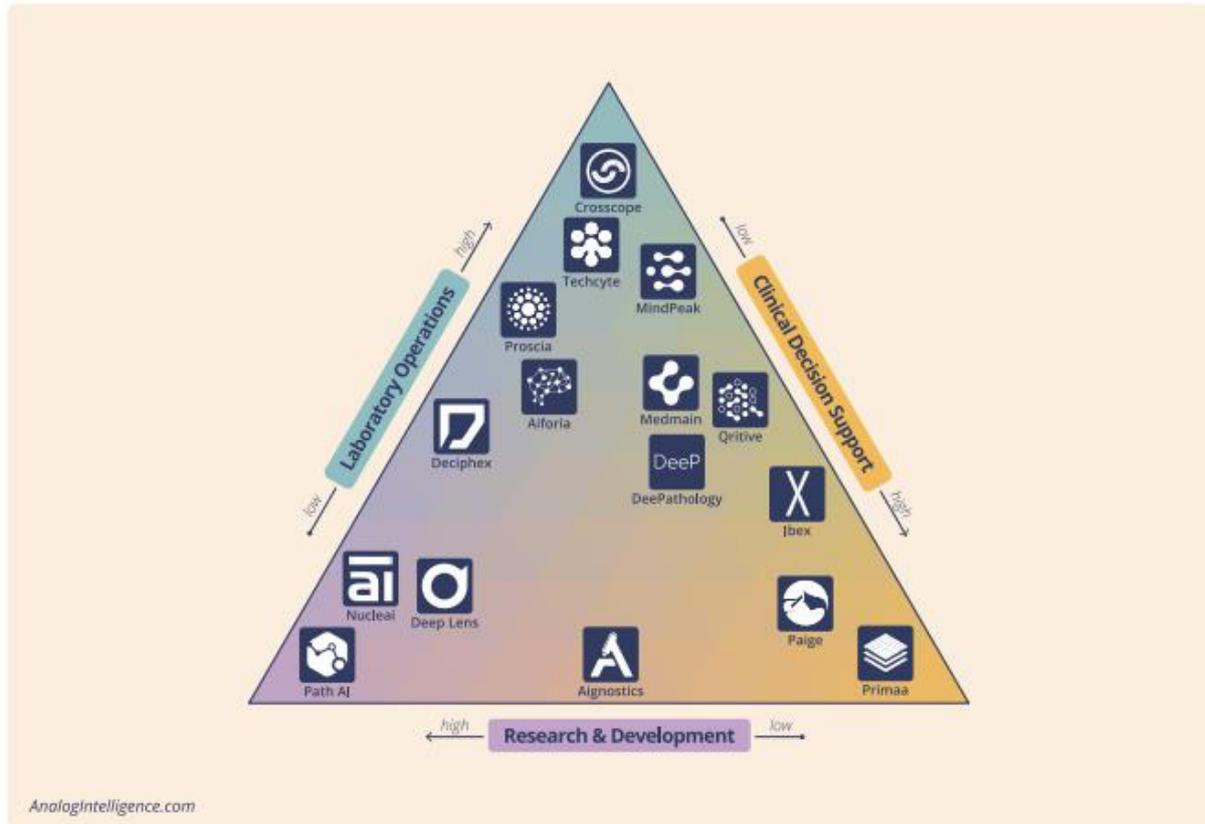


Figure 32: Les différents domaines de l'intelligence artificielle en anatomopathologie (206)

### b. Les tendances de financements

Dans la prochaine section, nous plongerons au cœur des tendances du capital-risque (VC) liées à l'intelligence artificielle en anatomopathologie s'étalant de 2015 à 2021. Cette période, riche en évolutions technologiques et financières, a vu un engouement croissant pour le secteur. Afin d'apporter une analyse complète, nous débuterons par examiner le nombre de transactions effectuées chaque année. Ensuite, nous nous pencherons sur les montants investis, offrant une perspective sur la confiance et l'intérêt des investisseurs pour ce domaine. Après avoir scruté ces deux indicateurs, nous évaluerons les valorisations des entreprises concernées, révélatrices des attentes de rendement du marché. Enfin, nous conclurons en examinant les sorties, c'est-à-dire les moments où les investisseurs retirent leurs participations, soit via des ventes, des

introductions en bourse ou d'autres méthodes, offrant une vision finale sur la rentabilité et la réussite de ces investissements.

### *1. L'appétit grandissant des VC pour l'IA en anatomopathologie.*

Entre 2015 et 2021, le paysage du financement en capital-risque (VC) a connu des mutations notables. En se penchant sur les données, on observe une croissance considérable du nombre de tours de financement dans différents domaines. Pour l'intelligence artificielle (IA) appliquée à l'anatomopathologie, le nombre de tours est passé de 7 en 2015 à 46 en 2021. Dans le domaine de l'IA de manière plus générale, ce chiffre est passé de 2 312 à 8 311 sur la même période. Enfin, si l'on englobe tous les domaines couverts par le VC, les chiffres révèlent une augmentation de 31 819 à 57 306 tours de financement.

Le graphique présenté ci-dessous offre une perspective encore plus claire de cette dynamique. Le nombre de tours pour le VC tous domaines confondus a été multiplié par 1,80. Pour l'IA, ce multiplicateur atteint 3,59. Toutefois, le véritable point saillant réside dans le domaine de l'IA en anatomopathologie, où le nombre de tours a été multiplié par 6,57.

Ces chiffres démontrent que l'IA est un secteur en plein essor, capturant de plus en plus l'attention des acteurs du capital-risque. Cependant, l'explosion des financements dans le sous-secteur de l'IA en anatomopathologie indique une tendance encore plus marquée. Non seulement l'IA est devenue un domaine d'investissement majeur, mais l'application de cette technologie à l'anatomopathologie a suscité un intérêt particulièrement accru. Cette augmentation prononcée souligne la conviction des VC quant au potentiel révolutionnaire de l'IA dans le domaine de l'anatomopathologie.

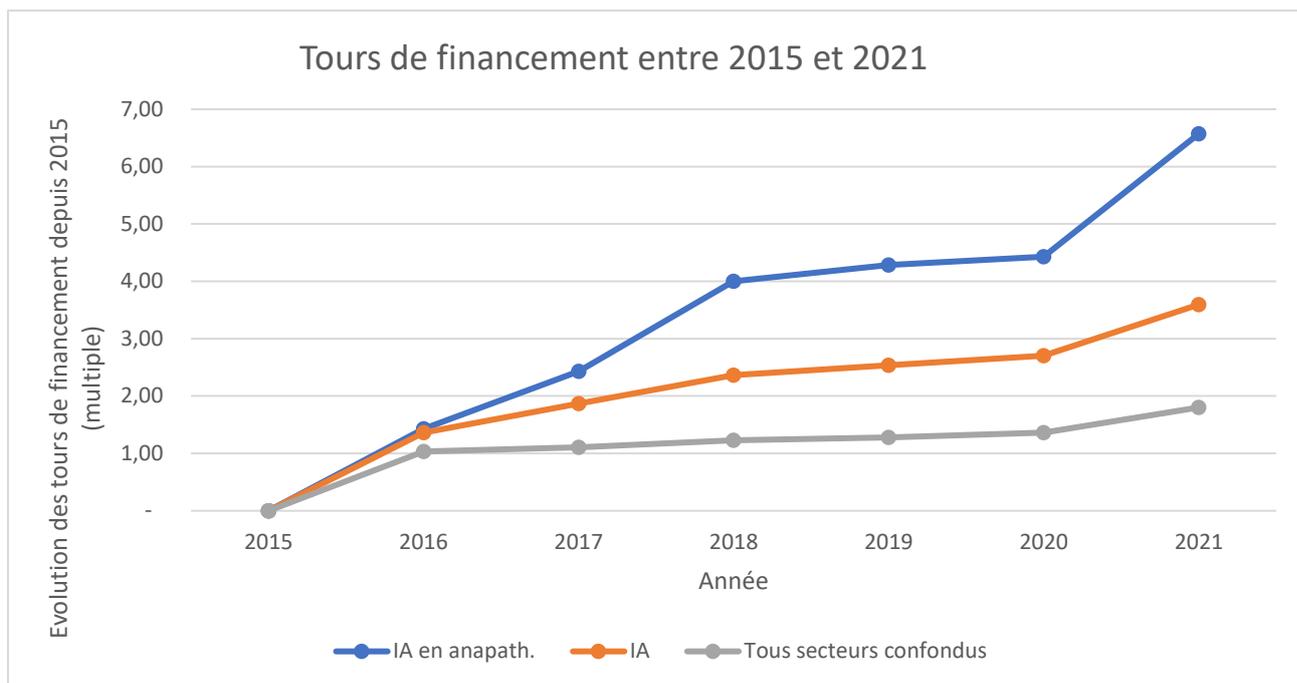


Figure 33: Nombre de tours de financement de 2015 à 2021 pour les logiciels d'intelligence artificielle en anatomopathologie

## 2. Des montants investis plus conséquents

L'évolution des montants investis en capital-risque entre 2015 et 2021 révèle une dynamique intéressante dans le paysage des investissements. En anatomopathologie appliquée à l'IA, on observe un bond impressionnant : les investissements sont passés de 8 millions d'euros en 2015 à un monumental 510 millions d'euros en 2021, ce qui représente un multiple de croissance de 66 fois. Dans le domaine plus large de l'IA, l'augmentation est également remarquable, avec un passage de 12 milliards de dollars à 66 milliards sur la même période, soit un multiple de 7,94. En ce qui concerne le VC tous secteurs confondus, les investissements ont triplé, passant de 219 milliards de dollars à 721 milliards, avec un multiple de 3,30.

Cette tendance financière coïncide avec celle observée pour le nombre de tours de financement. L'IA, en tant que domaine, est indéniablement en vogue, attirant des fonds significatifs. Mais ce qui est particulièrement frappant, c'est la manière dont l'anatomopathologie, lorsqu'elle est combinée à l'IA, semble démesurément attractive pour les investisseurs. Non seulement le nombre de deals dans ce sous-domaine spécifique a augmenté, mais les montants investis y sont également beaucoup plus conséquents. Cette combinaison suggère non seulement une

prise de conscience de la valeur et du potentiel de l'IA en anatomopathologie mais aussi une confiance accrue des investisseurs dans les retours sur investissement futurs. Cette tendance marque l'importance croissante de l'IA en anatomopathologie dans l'écosystème global de la technologie et de l'innovation.

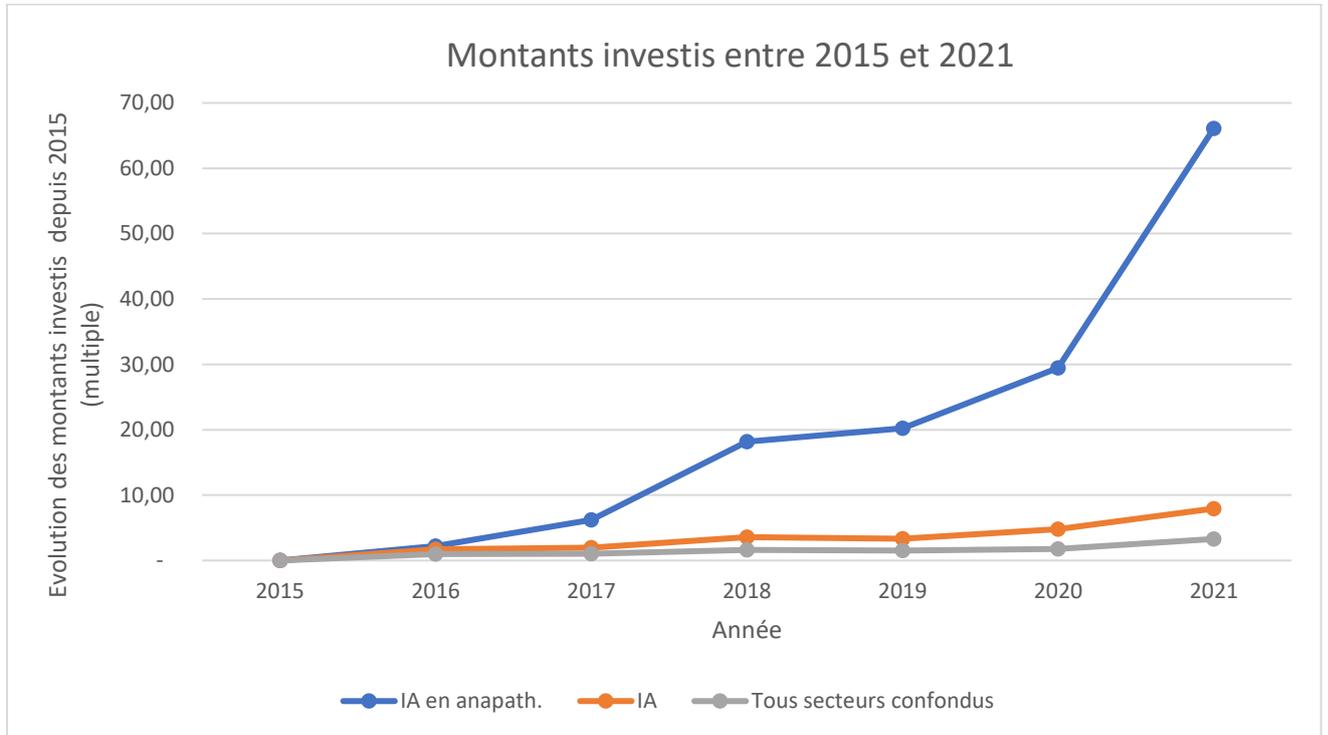


Figure 34 : Les montants investis entre 2015 et 2021 dans les sociétés utilisant l'intelligence artificielle en anatomopathologie

### 3. Les domaines privilégiés pour les investissements en capital risque

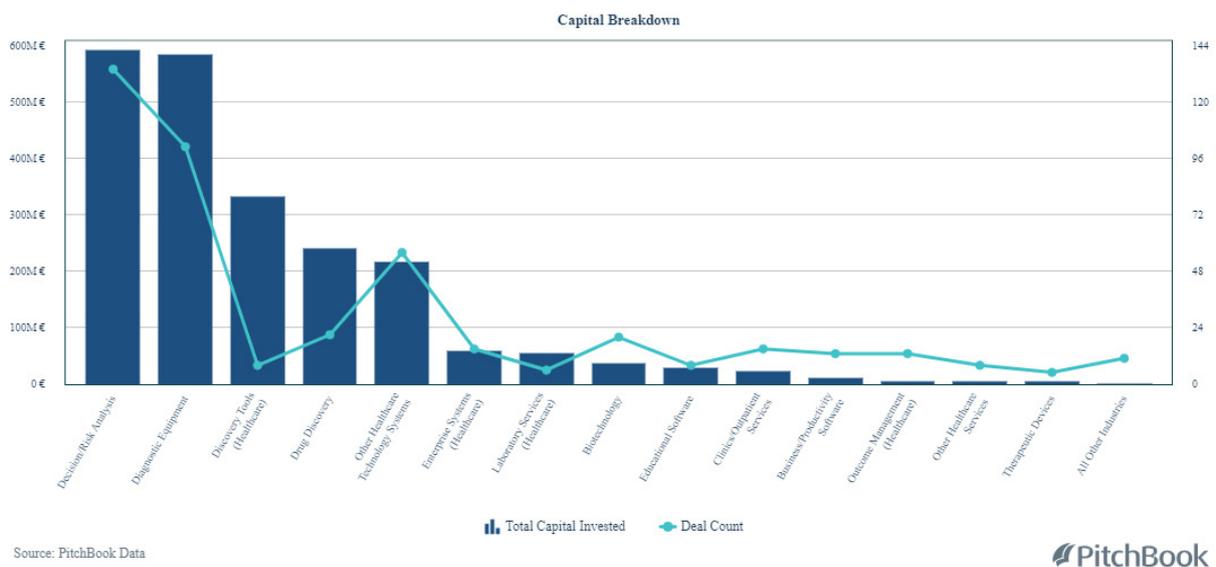


Figure 35: Les verticales majoritairement financées en anatomopathologie

Comme nous l'avons exploré dans la section III.1, le paysage du financement par capital-risque met en lumière trois domaines prédominants : les outils d'aide à la décision clinique, les opérations de laboratoire, et la recherche et développement, cette dernière englobant les outils de découverte et la découverte de médicaments. Une analyse plus approfondie des valorisations médianes dans ces domaines révèle des disparités notables. Le segment de la recherche et développement, avec une valorisation médiane de 190M€, se distingue nettement des autres. Sa valorisation s'aligne davantage sur celle des biotechnologies, probablement en raison de l'initiative de plusieurs entreprises de ce secteur de développer en interne un pipeline de médicaments. Cette démarche, qui rapproche leurs valorisations de celles des sociétés biotechnologiques, s'explique par la nature coûteuse et complexe du développement de médicaments.

En contraste, les opérations de laboratoire et l'aide à la décision clinique affichent des valorisations médianes de 10M€ et 26M€ respectivement. Ces chiffres sont sensiblement inférieurs, car ces domaines n'exigent généralement pas les mêmes investissements massifs que la recherche de nouveaux médicaments. Le développement de médicaments est un processus à long terme, nécessitant d'importantes phases de recherche, d'essais et de mise sur le marché, ce qui justifie des besoins de financement plus conséquents. Ainsi, alors que le nombre de deals dans la recherche et développement est plus faible comparé aux autres domaines, les montants impliqués y sont nettement supérieurs, reflétant la nature intrinsèquement coûteuse de la biotechnologie et du développement de médicaments.

#### 4. Démographie des sociétés développant des IA en anatomopathologie

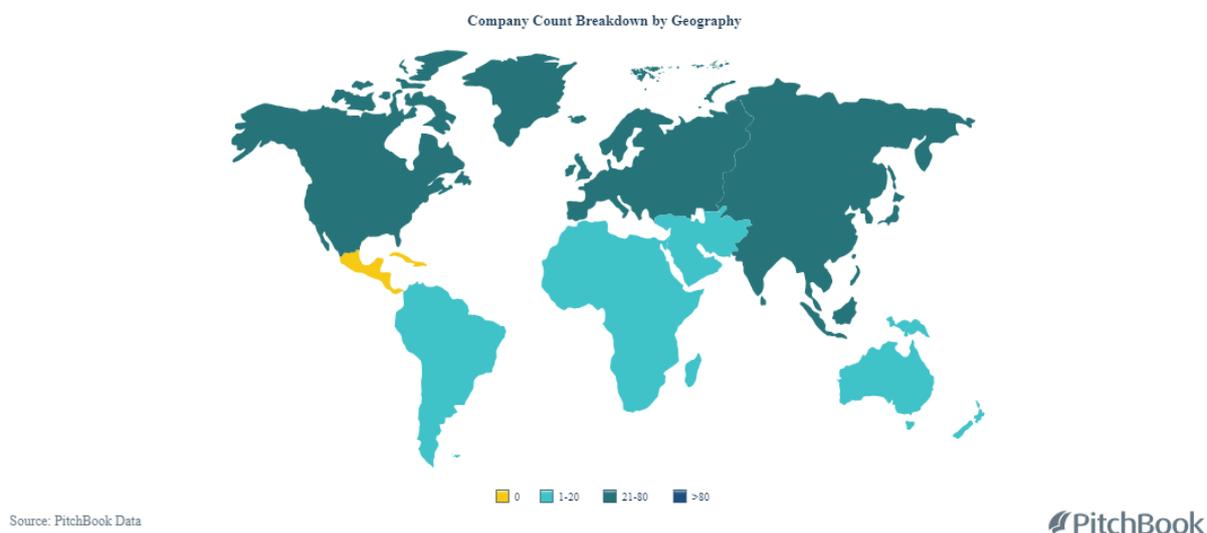


Figure 36: Démographie des sociétés développant des logiciels d'intelligence artificielle en anatomopathologie

Dans la continuité de notre exploration du paysage de l'IA en anatomopathologie, nous nous penchons à présent sur la démographie des entreprises actives dans ce secteur et les disparités géographiques manifestes qui y sont associées. Les premières observations confirment certaines attentes. En effet, les pôles dominants de développement de ces outils innovants sont, sans surprise, l'Amérique du Nord avec 54 entreprises, suivie de l'Europe avec 49 entreprises et de l'Asie, forte de 42 entités. Ces chiffres traduisent une concentration de l'innovation dans les régions historiquement actives dans la technologie et la médecine.

Cependant, à l'instar de nombreux autres domaines technologiques, le reste du monde semble largement en retrait. Cette situation est particulièrement marquée en Afrique, qui ne compte que 3 entreprises spécialisées dans ce secteur. Il est indéniable qu'une telle disparité souligne le besoin crucial de stimuler et de développer le financement par capital-risque dans les pays moins avancés pour favoriser une innovation plus équilibrée à l'échelle mondiale.

À titre comparatif, si l'on examine le secteur de l'IA dans son ensemble, la distribution est similaire, bien que les chiffres soient naturellement plus élevés : 303 entreprises aux États-Unis, 213 en Europe, 183 en Asie, et, là encore, un faible chiffre de 9 entreprises en Afrique. Ces données renforcent le constat d'un déséquilibre géographique persistant dans le développement et l'adoption de technologies innovantes, malgré leur potentiel transformateur global.

## Conclusions générales

Le cancer du sein est une pathologie dont les connaissances scientifiques concernant la physiopathologie et les mécanismes de cancérogénèse ont évolué significativement au cours des dernières décennies.

La recherche scientifique a permis l'émergence de traitements non seulement adaptés au profil moléculaire et aux caractéristiques cliniques du cancer, mais également aux caractéristiques morphologiques de la tumeur, contribuant ainsi à un arsenal thérapeutique diversifié et de plus en plus personnalisé. Ces approches ciblées et cette stratégie thérapeutique bien définie ont contribué de manière significative à l'amélioration de la survie globale et de la survie sans progression des patients atteints de cancer du sein.

Le traitement du cancer du sein peut être ainsi très efficace et offrir une probabilité de survie égale ou supérieure à 90 %, en particulier si la maladie est détectée rapidement.

Néanmoins, le cancer du sein reste la première cause de mortalité par cancer chez les femmes. Dans le monde, plus de 2,2 millions de cas de cancer du sein ont été recensés en 2020, ce qui en fait le cancer le plus fréquent. Près d'une femme sur 12 développe un cancer du sein dans sa vie. Avec une incidence en constante augmentation dans le monde, il persiste ainsi un besoin médical dans le diagnostic précoce du sein.

Le dépistage précoce est considéré comme l'un des facteurs les plus importants qui ont contribué à la diminution de la mortalité liée au cancer du sein. Le développement et l'intégration dans la pratique médicale d'outils permettant l'amélioration du diagnostic

représentent donc les leviers majeurs de l'amélioration de la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein.

L'intelligence artificielle (IA) est une discipline qui combine l'informatique et des ensembles de données complexes pour permettre la résolution de problèmes.

En médecine, l'IA permet d'exploiter des relations significatives dans un ensemble de données qui peuvent être utilisées pour le diagnostic, le traitement et la prédiction des résultats dans de nombreux scénarios cliniques.

L'intégration de logiciels s'appuyant sur l'intelligence artificielle (IA) dans le diagnostic précoce du cancer du sein offre un potentiel considérable pour améliorer la détection précoce de cette maladie grave. En effet, en s'appuyant sur des algorithmes informatiques complexes composés de réseaux neuronaux profonds, les modèles de deep learning peuvent augmenter la précision de la détection du cancer et réduire le temps nécessaire pour évaluer les images médicales et les lames d'anatomopathologie.

Au-delà de détecter la maladie précocement, ces logiciels peuvent assister les anatomopathologistes et les oncologues dans la classification et le sous-typage du cancer du sein, permettant ainsi de définir et d'ajuster avec précision la stratégie thérapeutique la plus adaptée pour la patiente.

Cependant, avant de pouvoir intégrer pleinement ce type d'IA dans la pratique quotidienne, plusieurs obstacles doivent être surmontés. Tout d'abord, pour que les pathologistes puissent exploiter ces outils, la digitalisation des lames, à travers le Whole Slide Imaging, doit être généralisée. Cela implique des investissements conséquents dans des infrastructures telles que les scanners de lames et des bases de données volumineuses pour stocker ces images. La

réglementation actuelle exige également le stockage de ces données, ajoutant une complexité supplémentaire à leur gestion.

De plus, la mise en œuvre efficace de l'IA nécessite une grande quantité de données de haute qualité pour entraîner les modèles. Les erreurs de diagnostic ou les variations peuvent avoir des conséquences importantes sur la précision de ces systèmes d'IA. Ainsi, la collecte et le traitement des données deviennent une étape cruciale.

Après avoir surmonté ces défis techniques, il est impératif que les entreprises prennent en compte les besoins spécifiques des anatomopathologistes. Cela inclut le développement d'un modèle économique aligné sur les structures de remboursement existantes, la création de logiciels qui favorisent la réorganisation des services pour augmenter l'efficacité diagnostique, et des outils qui encouragent la collaboration intra-laboratoire et externe. De plus, ces solutions doivent offrir des possibilités d'apprentissage continu pour s'adapter aux évolutions rapides de la science et de la technologie.

Enfin, pour obtenir une adoption généralisée, ces outils d'IA doivent démontrer des performances supérieures. Cela signifie non seulement une amélioration en termes de sensibilité et de spécificité, mais aussi une capacité à guider rapidement le pathologiste vers les zones à risque. Des fonctionnalités quantitatives, telles que le comptage précis de biomarqueurs, sont également essentielles. Par ailleurs, une prise en charge plus holistique, intégrant d'autres données telles que les données OMICS, la radiologie, entre autres, serait un atout majeur pour la prise de décision clinique.

Il est clair que l'intégration de l'IA dans le diagnostic du cancer du sein présente un potentiel révolutionnaire, mais la route vers une adoption complète est jalonnée de défis complexes qui nécessitent une collaboration interdisciplinaire.

Pour que ces avancées technologiques en intelligence artificielle puissent réellement s'ancrer dans le quotidien des pathologistes, une étape clé réside dans le financement et le soutien des sociétés qui développent ces outils. En effet, derrière chaque innovation, il y a souvent l'ombre de capitaux risqués prêts à investir dans des projets prometteurs.

Le processus de décision d'un capital-risqueur est cependant loin d'être simpliste. Ces investisseurs se basent souvent sur des analyses SWOT pour évaluer les forces, faiblesses, opportunités et menaces d'une entreprise ou d'une technologie. Ces analyses sont ensuite confrontées à la thèse d'investissement du fonds, à son millésime, sa stratégie de portefeuille, et les anticipations de retour sur investissement. Par conséquent, il est complexe de définir de manière univoque si les entreprises travaillant sur l'IA en pathologie représentent de bons investissements. La décision varie en fonction de chaque fonds, de sa stratégie et de sa vision du marché. Cela dit, à l'heure actuelle, nous remarquons que les sociétés opérant dans les domaines des opérations de laboratoire, de l'aide à la décision clinique et de la recherche & développement sont majoritairement celles qui réussissent à attirer des financements. Les VC semblent montrer un intérêt croissant pour ces entreprises, bien au-delà de leur appétence pour les sociétés d'IA classiques.

Ainsi, en guise de perspective, il serait pertinent de revisiter cette étude dans une décennie pour évaluer l'évolution de l'adoption de ces outils par les pathologistes et mesurer le retour sur investissement réalisé par les VC. En parallèle, un défi majeur restera l'interopérabilité entre les différentes solutions d'IA dans le secteur médical, garantissant ainsi une harmonie dans l'application et l'efficacité de ces technologies.

En conclusion, bien que l'avenir de l'IA en pathologie semble prometteur, son intégration et son financement reposent sur une alchimie complexe de facteurs technologiques, financiers et humains. Une collaboration renforcée entre tous les acteurs est donc indispensable pour réaliser pleinement le potentiel de ces innovations.

**Le Président de la thèse,**  
Nom : Caroline Moyret-Lalle

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **19 DEC. 2024**  
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DUSSART



## Bibliographie

1. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
2. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol*. mars 2011;54(1):91-5.
3. Jansen LA, Backstein RM, Brown MH. Breast size and breast cancer: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. déc 2014;67(12):1615-23.
4. Qu'est-ce qu'un cancer hormono dépendant ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/hormonotherapie/quest-ce-quun-cancer-hormono-dependant>
5. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2 oct 2017;50(1):33.
6. Srivastava A, Jatoi I. Genetic Predisposition to Breast Cancer and Its Management. *Indian J Surg*. 1 juin 2021;83(2):273-4.
7. Garcia-Martinez L, Zhang Y, Nakata Y, Chan HL, Morey L. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. *Nat Commun*. 19 mars 2021;12(1):1786.
8. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 20 juin 2017;317(23):2402-16.
9. Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, Friedman E, Segev S, Renbaum P, et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 30 sept 2014;111(39):14205-10.
10. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin*. juill 2018;13(3):325-38.
11. Lee S. Société canadienne du cancer. [cité 2 sept 2023]. Facteurs de risque du cancer du sein. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/risks>
12. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. 12 mai 2018;5(2):77-106.
13. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res*. 22 nov 2017;19(1):118.
14. Cancer du sein [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
15. Solanki M, Visscher D. Pathology of breast cancer in the last half century. *Hum Pathol*. janv 2020;95:137-48.
16. Cancers du sein - Du diagnostic au suivi - Ref : OUTMGSEIN16 [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi>
17. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat*. juin 2012;133(3):1097-104.
18. Allison KH. Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know. *Am J Clin Pathol*. déc 2012;138(6):770-80.
19. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Seminars in Cancer Biology*. févr 2020;60:14-27.
20. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with

metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. déc 2021;32(12):1475-95.

21. Hayes DF. Prognostic and predictive factors for breast cancer: translating technology to oncology. *J Clin Oncol*. 10 mars 2005;23(8):1596-7.
22. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. janv 2015;22(1):82-9.
23. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. juill 2020;84:106535.
24. Vincent-Salomon A, Macgrogan G, Charaffe-Jauffret E, Jacquemier J, Arnould L. Identification en pratique clinique des carcinomes basal-like du sein : des carcinomes « triple zéro/BRCA1-like ». *Bulletin du Cancer*. 1 mars 2010;97(3):357-63.
25. Jin X, Mu P. Targeting Breast Cancer Metastasis. *Breast Cancer (Auckl)*. 1 sept 2015;9(Suppl 1):23-34.
26. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 13 sept 2019;4:34.
27. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment. *Cancer Discov*. févr 2019;9(2):176-98.
28. Brabletz T, Kalluri R, Nieto MA, Weinberg RA. EMT in cancer. *Nat Rev Cancer*. févr 2018;18(2):128-34.
29. Chen J, Yao Y, Gong C, Yu F, Su S, Chen J, et al. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes breast cancer metastasis via PITPNM3. *Cancer Cell*. 12 avr 2011;19(4):541-55.
30. Snell CE, Gough M, Liu C, Middleton K, Pyke C, Shannon C, et al. Improved relapse-free survival on aromatase inhibitors in breast cancer is associated with interaction between oestrogen receptor- $\alpha$  and progesterone receptor-b. *Br J Cancer*. nov 2018;119(11):1316-25.
31. Suzuki T, Miki Y, Moriya T, Akahira JI, Hirakawa H, Ohuchi N, et al. In situ production of sex steroids in human breast carcinoma. *Med Mol Morphol*. sept 2007;40(3):121-7.
32. Hammes SR, Levin ER. Impact of estrogens in males and androgens in females. *J Clin Invest*. 1 mai 2019;129(5):1818-26.
33. Park M, Kim D, Ko S, Kim A, Mo K, Yoon H. Breast Cancer Metastasis: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 18 juin 2022;23(12):6806.
34. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr*. 24 déc 2018;2(4):pky062.
35. Cheung KL. Treatment Strategies and Survival Outcomes in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 20 mars 2020;12(3):735.
36. Ferraiuolo RM, Wagner KU. Regulation and New Treatment Strategies in Breast Cancer. *J Life Sci (Westlake Village)*. 12 déc 2019;1(3):23-38.
37. Cancer du sein : la chirurgie ambulatoire [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/articles/cancer-sein-chirurgie-ambulatoire>
38. Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Y. J, et al. Breast cancer early detection: a phased approach to implementation. *Cancer*. 15 mai 2020;126(Suppl 10):2379-93.
39. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 25 août 2021;13(17):4287.
40. refces\_k\_du\_sein\_vf.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://has->

sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces\_k\_du\_sein\_vf.pdf

41. Fiorica JV. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. Clin Obstet Gynecol. déc 2016;59(4):688-709.
42. Le programme de dépistage organisé des cancers du sein - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise>
43. Dépistage du cancer du sein : quelle participation des femmes en 2021 ? [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/depistage-du-cancer-du-sein-quelle-participation-des-femmes-en-2021>
44. Breast Imaging Reporting & Data System [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
45. Haute Autorité de Santé - Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique - Correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR) [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272162/fr/classification-en-six-categories-des-images-mammographiques-en-fonction-du-degre-de-suspicion-de-leur-caractere-pathologique-correspondance-avec-le-systeme-birads-de-l-american-college-of-radiology-acr](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272162/fr/classification-en-six-categories-des-images-mammographiques-en-fonction-du-degre-de-suspicion-de-leur-caractere-pathologique-correspondance-avec-le-systeme-birads-de-l-american-college-of-radiology-acr)
46. Sun L, Wu A, Bean GR, Hagemann IS, Lin CY. Molecular Testing in Breast Cancer: Current Status and Future Directions. J Mol Diagn. nov 2021;23(11):1422-32.
47. Veta M, Pluim JPW, van Diest PJ, Viergever MA. Breast cancer histopathology image analysis: a review. IEEE Trans Biomed Eng. mai 2014;61(5):1400-11.
48. Examen anatomopathologique - Diagnostic [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Examen-anatomopathologique>
49. DEPARTMENT OF PATHOLOGY [Internet]. [cité 2 sept 2023]. What is Pathology? Disponible sur: <https://www.mcgill.ca/pathology/about/definition>
50. Frassetta F, L'Imperio V, Ameisen D, Carvalho R, Leh S, Kiehl TR, et al. Best Practice Recommendations for the Implementation of a Digital Pathology Workflow in the Anatomic Pathology Laboratory by the European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP). Diagnostics (Basel). 22 nov 2021;11(11):2167.
51. Jahn SW, Plass M, Moinfar F. Digital Pathology: Advantages, Limitations and Emerging Perspectives. J Clin Med. 18 nov 2020;9(11):3697.
52. Grosset AA, Loayza-Vega K, Adam-Granger É, Birlea M, Gilks B, Nguyen B, et al. Hematoxylin and Eosin Counterstaining Protocol for Immunohistochemistry Interpretation and Diagnosis. Appl Immunohistochem Mol Morphol. août 2019;27(7):558-63.
53. Coloration histologique | Recherche et innovation [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.uottawa.ca/recherche-innovation/histologie/services/coloration-histologique>
54. Sukswai N, Khoury JD. Immunohistochemistry Innovations for Diagnosis and Tissue-Based Biomarker Detection. Curr Hematol Malig Rep. oct 2019;14(5):368-75.
55. Tan WCC, Nerurkar SN, Cai HY, Ng HHM, Wu D, Wee YTF, et al. Overview of multiplex immunohistochemistry/immunofluorescence techniques in the era of cancer immunotherapy. Cancer Commun (Lond). avr 2020;40(4):135-53.
56. Stadification du cancer | Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/stage-and-grade/staging>
57. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a

- population-based to a more « personalized » approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* mars 2017;67(2):93-9.
58. Pallua JD, Brunner A, Zelger B, Schirmer M, Haybaeck J. The future of pathology is digital. *Pathol Res Pract.* sept 2020;216(9):153040.
  59. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast.* oct 2017;35:203-17.
  60. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 août 2019;30(8):1194-220.
  61. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* oct 2013;24 Suppl 6:vi160-170.
  62. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 12 nov 2011;378(9804):1707-16.
  63. Group) E (Early BCTC. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet.* 21 juin 2014;383(9935):2127-35.
  64. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur).* 2017;112(4):413-7.
  65. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 12 avr 2006;295(14):1658-67.
  66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 4 févr 2012;379(9814):432-44.
  67. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 25 mars 2017;389(10075):1195-205.
  68. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 20 nov 2014;32(33):3744-52.
  69. Emens LA, Cruz C, Eder JP, Braiteh F, Chung C, Tolaney SM, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncol.* janv 2019;5(1):74-82.
  70. Elmakaty I, Abdo R, Elsabagh A, Elsayed A, Malki MI. Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in triple negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Cell International.* 11 mai 2023;23(1):90.
  71. Cancer du sein – Santé publique France [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>
  72. Cancer Topics – IARC [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.iarc.who.int/cancer-topics/>
  73. Cancer today [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>

74. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*. 20 oct 2015;314(15):1615-34.
75. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. nov 2019;69(6):438-51.
76. Emens LA. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 1 févr 2018;24(3):511-20.
77. Biparva AJ, Raoofi S, Rafiei S, Kan FP, Kazerooni M, Bagheribayati F, et al. Global quality of life in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ Supportive & Palliative Care* [Internet]. 16 juin 2022 [cité 2 sept 2023]; Disponible sur: <https://spcare.bmj.com/content/early/2022/08/21/bmjspcare-2022-003642>
78. Bartsch R, Berghoff A, Pluschnig U, Bago-Horvath Z, Dubsy P, Rottenfusser A, et al. Impact of anti-HER2 therapy on overall survival in HER2-overexpressing breast cancer patients with brain metastases. *Br J Cancer*. 3 janv 2012;106(1):25-31.
79. Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, Bölke E, Njanang FJD, Tamaskovics B, et al. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiation Oncology*. 30 mars 2020;15(1):71.
80. Valko-Rokytovská M, Očenáš P, Salayová A, Kostecká Z. Breast Cancer: Targeting of Steroid Hormones in Cancerogenesis and Diagnostics. *Int J Mol Sci*. 30 mai 2021;22(11):5878.
81. Selvaraj C, Chandra I, Singh SK. Artificial intelligence and machine learning approaches for drug design: challenges and opportunities for the pharmaceutical industries. *Mol Divers*. 23 oct 2021;1-21.
82. Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JRT, Drew PJ. Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl*. sept 2004;86(5):334-8.
83. Hazarika I. Artificial intelligence: opportunities and implications for the health workforce. *Int Health*. 17 avr 2020;12(4):241-5.
84. Intelligence artificielle faible. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Intelligence\\_artificielle\\_faible&oldid=174753710](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Intelligence_artificielle_faible&oldid=174753710)
85. El Naqa I, Murphy MJ. What Is Machine Learning? In: El Naqa I, Li R, Murphy MJ, éditeurs. *Machine Learning in Radiation Oncology: Theory and Applications* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 12 mai 2022]. p. 3-11. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-18305-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-18305-3_1)
86. Alpaydin E. *Introduction to Machine Learning*, fourth edition. MIT Press; 2020. 709 p.
87. Cleophas TJ, Zwinderman AH. *Machine Learning in Medicine – A Complete Overview* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-33970-8>
88. Mitchell TM. Does Machine Learning Really Work? *AI Magazine*. 15 sept 1997;18(3):11-11.
89. Kargupta H, Han J, Yu PS, Motwani R, Kumar V. *Next Generation of Data Mining*. CRC Press; 2008. 640 p.
90. Morales EF, Escalante HJ. Chapter 6 - A brief introduction to supervised, unsupervised, and reinforcement learning. In: Torres-García AA, Reyes-García CA, Villaseñor-Pineda L, Mendoza-Montoya O, éditeurs. *Biosignal Processing and Classification Using Computational Learning and Intelligence* [Internet]. Academic Press; 2022 [cité 2 sept 2023]. p. 111-29. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128201251000178>
91. Gottesman O, Johansson F, Komorowski M, Faisal A, Sontag D, Doshi-Velez F, et al.

- Guidelines for reinforcement learning in healthcare. *Nat Med.* janv 2019;25(1):16-8.
92. Parbhoo S, Bogojeska J, Zazzi M, Roth V, Doshi-Velez F. Combining Kernel and Model Based Learning for HIV Therapy Selection. *AMIA Summits on Translational Science Proceedings.* 26 juill 2017;2017:239-48.
  93. Guez A, Vincent RD, Avoli M, Pineau J. Adaptive Treatment of Epilepsy via Batch-mode Reinforcement Learning. In: *AAAI.* 2008.
  94. Statistical Methods for Dynamic Treatment Regimes [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4614-7428-9>
  95. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* janv 2019;25(1):44-56.
  96. Egger J, Gsaxner C, Pepe A, Pomykala KL, Jonske F, Kurz M, et al. Medical deep learning—A systematic meta-review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 1 juin 2022;221:106874.
  97. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, Miraflor A, Silva VWK, Busam KJ, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med.* août 2019;25(8):1301-9.
  98. Bhinder B, Gilvary C, Madhukar NS, Elemento O. Artificial Intelligence in Cancer Research and Precision Medicine. *Cancer Discov.* avr 2021;11(4):900-15.
  99. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyö D, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med.* oct 2018;24(10):1559-67.
  100. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2 févr 2017;542(7639):115-8.
  101. Cedolini C, Bertozzi S, Londero AP, Bernardi S, Seriau L, Concina S, et al. Type of Breast Cancer Diagnosis, Screening, and Survival. *Clinical Breast Cancer.* 1 août 2014;14(4):235-40.
  102. Kann BH, Hosny A, Aerts HJWL. Artificial intelligence for clinical oncology. *Cancer Cell.* 12 juill 2021;39(7):916-27.
  103. Evans KK, Birdwell RL, Wolfe JM. If You Don't Find It Often, You Often Don't Find It: Why Some Cancers Are Missed in Breast Cancer Screening. *PLOS ONE.* 30 mai 2013;8(5):e64366.
  104. Hinton GE, Osindero S, Teh YW. A Fast Learning Algorithm for Deep Belief Nets. *Neural Computation.* 1 juill 2006;18(7):1527-54.
  105. Lotter W, Diab AR, Haslam B, Kim JG, Grisot G, Wu E, et al. Robust breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis using an annotation-efficient deep learning approach. *Nat Med.* févr 2021;27(2):244-9.
  106. Abels E, Pantanowitz L, Aeffner F, Zarella MD, van der Laak J, Bui MM, et al. Computational pathology definitions, best practices, and recommendations for regulatory guidance: a white paper from the Digital Pathology Association. *J Pathol.* nov 2019;249(3):286-94.
  107. Farahani N, Braun A, Jutt D, Huffman T, Reder N, Liu Z, et al. Three-dimensional Imaging and Scanning: Current and Future Applications for Pathology. *J Pathol Inform.* 7 sept 2017;8:36.
  108. Caudai C, Galizia A, Geraci F, Le Pera L, Morea V, Salerno E, et al. AI applications in functional genomics. *Comput Struct Biotechnol J.* 11 oct 2021;19:5762-90.
  109. Sheikh A, Anderson M, Albala S, Casadei B, Franklin BD, Richards M, et al. Health information technology and digital innovation for national learning health and care systems. *The Lancet Digital Health.* 1 juin 2021;3(6):e383-96.
  110. Diebolt V, Azancot I, Boissel FH, Adenot I, Balague C, Barthélémy P, et al.

« Intelligence artificielle » : quels services, quelles applications, quels résultats et quelle valorisation aujourd'hui en recherche clinique ? Quel impact sur la qualité des soins ? Quelles recommandations ? Therapies. 1 févr 2019;74(1):141-54.

111. Béjean M, Kletz F, Moisdon JC. Création de valeur organisationnelle et technologies de l'information à l'hôpital : le cas du dossier patient informatisé. *Gestion et management public*. 2018;6 / 4(2):9-24.

112. Le DMP en pratique [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/dossier-medical-partage/dmp-en-pratique>

113. MarketsandMarkets [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Digital Pathology Market Size, Share, Trends and Revenue Forecast [Latest]. Disponible sur:

<https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/digital-pathology-market-844.html>

114. Fourneyron E, Wittwer J, Salmi LR. Réalités et défis pour l'organisation du système de santé de premier recours. *Med Sci (Paris)*. 1 juin 2018;34(6-7):581-6.

115. AEC Partners. L'intelligence artificielle dans les industries de santé. Septembre p. 207.

116. Azam AS, Miligy IM, Kimani PKU, Maqbool H, Hewitt K, Rajpoot NM, et al. Diagnostic concordance and discordance in digital pathology: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. juill 2021;74(7):448-55.

117. Jahn SW, Plass M, Moinfar F. Digital Pathology: Advantages, Limitations and Emerging Perspectives. *J Clin Med*. 18 nov 2020;9(11):3697.

118. Heinz CN, Echle A, Foersch S, Bychkov A, Kather JN. The future of artificial intelligence in digital pathology – results of a survey across stakeholder groups. *Histopathology*. 2022;80(7):1121-7.

119. Echle A, Rindtorff NT, Brinker TJ, Luedde T, Pearson AT, Kather JN. Deep learning in cancer pathology: a new generation of clinical biomarkers. *Br J Cancer*. févr 2021;124(4):686-96.

120. Ahmad S, Wasim S, Irfan S, Gogoi S, Srivastava A, Farheen Z. Qualitative v/s. Quantitative Research- A Summarized Review. *jebmh*. 28 oct 2019;6(43):2828-32.

121. A handbook of research methods for clinical and health psychology. New York, NY, US: Oxford University Press; 2005. xi, 315 p. (Miles J, Gilbert P. A handbook of research methods for clinical and health psychology).

122. DeJonckheere M, Vaughn LM. Semistructured interviewing in primary care research: a balance of relationship and rigour. *Fam Med Community Health*. 2019;7(2):e000057.

123. Rabionet S. How I Learned to Design and Conduct Semi-structured Interviews: An Ongoing and Continuous Journey. *The Qualitative Report*. 1 mars 2011;16(2):563-6.

124. Amin MEK, Nørgaard LS, Cavaco AM, Witry MJ, Hillman L, Cernasev A, et al. Establishing trustworthiness and authenticity in qualitative pharmacy research. *Res Social Adm Pharm*. oct 2020;16(10):1472-82.

125. Sargeant J. Qualitative Research Part II: Participants, Analysis, and Quality Assurance. *J Grad Med Educ*. mars 2012;4(1):1-3.

126. Boddy CR. Sample size for qualitative research. *Qualitative Market Research: An International Journal*. 2016;19(4):426-32.

127. Wong L. Data Analysis in Qualitative Research: A Brief Guide to Using Nvivo. *Malays Fam Physician*. 30 avr 2008;3(1):14-20.

128. Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL LAYING DOWN HARMONISED RULES ON ARTIFICIAL INTELLIGENCE (ARTIFICIAL INTELLIGENCE ACT) AND AMENDING CERTAIN UNION LEGISLATIVE ACTS [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52021PC0206>

129. Office EP. Guidelines for Examination in the European Patent Office [Internet]. [cité

- 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/guidelines.html>
130. Protection des données dans l'UE [Internet]. 2021 [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: [https://commission.europa.eu/law/law-topic/data-protection/data-protection-eu\\_fr](https://commission.europa.eu/law/law-topic/data-protection/data-protection-eu_fr)
131. Intelligence NS and TC (U S) SC on A. UNT Digital Library. National Science and Technology Council (U.S.). Select Committee on Artificial Intelligence.; 2023 [cité 2 sept 2023]. National Artificial Intelligence Research and Development Strategic Plan 2023 Update. Disponible sur: <https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc2114122/>
132. AI Strategies and Policies in Japan - OECD.AI [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://oecd.ai/en/dashboards/countries/Japan>
133. García-Rojo M. International Clinical Guidelines for the Adoption of Digital Pathology: A Review of Technical Aspects. *Pathobiology*. 26 avr 2016;83(2-3):99-109.
134. Création BF. Qu'est-ce qu'une startup ? | Bpifrance Création [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://bpifrance-creation.fr/moment-de-vie/quest-ce-quune-startup>
135. Création BF. Capital risque | Bpifrance Création [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://bpifrance-creation.fr/encyclopedie/financements/recours-a-investisseurs/capital-risque>
136. AMF [Internet]. 2018 [cité 3 sept 2023]. Article 319-10 en vigueur au 03/01/2018. Disponible sur: <https://www.amf-france.org/fr/eli/fr/aai/amf/rg/article/319-10/20180103/notes>
137. Sahlman WA. The structure and governance of venture-capital organizations. *Journal of Financial Economics*. 1 oct 1990;27(2):473-521.
138. Capital C. Carmine Capital. 2018 [cité 3 sept 2023]. Levée de fonds : que veut dire série A, série B ? Disponible sur: <https://www.carminecapital.com/2018/01/24/series-a-b-c/>
139. Böhner I, Brettel M. Network, network position and the deal flow of venture capital firms. In 2007 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Network%2C-network-position-and-the-deal-flow-of-B%3%B6hner-Brettel/f84da63724dc7fc5d84931cb1ae53fbf6b559c97>
140. Lerner J, Nanda R. Venture Capital's Role in Financing Innovation: What We Know and How Much We Still Need to Learn. *The Journal of Economic Perspectives*. 2020;34(3):237-61.
141. HBR Store [Internet]. [cité 3 sept 2023]. How Venture Capital Works ^ 98611. Disponible sur: <https://store.hbr.org/product/how-venture-capital-works/98611>
142. Thillai Rajan A. Venture capital and efficiency of portfolio companies. *IIMB Management Review*. 1 déc 2010;22(4):186-97.
143. Lehoux P, Miller FA, Daudelin G. How does venture capital operate in medical innovation? *BMJ Innov*. juill 2016;2(3):111-7.
144. The Art of Networking in Venture Capital: How to Build Relationships and Land your Dream Job [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.goingvc.com/post/the-art-of-networking-in-venture-capital-how-to-build-relationships-and-land-your-dream-job>
145. Using Crunchbase to Build Your Brand - Small Business Trends [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://smallbiztrends.com/2023/08/crunchbase-to-build-brand.html>
146. Aernoudt R. Incubators: Tool for Entrepreneurship? *Small Business Economics*. 1 sept 2004;23(2):127-35.
147. Wu J, Luo C, Liu L. A Social Network Analysis on Venture Capital Alliance's Exit from an Emerging Market. *Complexity*. 28 juin 2020;2020:e4650160.
148. Teten D, Farmer C. Where Are the Deals? Private Equity and Venture Capital Funds' Best Practices in Sourcing New Investments. *The Journal of Private Equity*. 2010;14(1):32-52.
149. Wright M, Lockett A, Clarysse B, Binks M. University spin-out companies and

- venture capital. *Research Policy*. 1 mai 2006;35(4):481-501.
150. Howson P. *Due Diligence: The Critical Stage in Mergers and Acquisitions*. London: Routledge; 2017. 304 p.
151. Klonowski D. *The Venture Capital Investment Process*. Springer; 2015. 283 p.
152. MaRS Startup Toolkit [Internet]. [cité 3 sept 2023]. A brief guide: Healthcare market research tactics. Disponible sur: <https://learn.marsdd.com/article/a-brief-guide-healthcare-market-research-tactics/>
153. Monika, Sharma AK. Venture Capitalists' Investment Decision Criteria for New Ventures: A Review. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 15 mai 2015;189:465-70.
154. Smart GH. Management assessment methods in venture capital: An empirical analysis of human capital valuation. *Venture Capital*. 1 janv 1999;1(1):59-82.
155. Finance Club [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Que signifie CAGR ? Disponible sur: <https://www.finance-club.eu/definitions/cagr/>
156. The Business Plan Shop [Internet]. 14:24:00.0 [cité 3 sept 2023]. TAM SAM SOM : 3 façons d'envisager votre marché. Disponible sur: [https://www.thebusinessplanshop.com/blog/fr/entry/tam\\_sam\\_som](https://www.thebusinessplanshop.com/blog/fr/entry/tam_sam_som)
157. Di Vaio A, Palladino R, Pezzi A, Kalisz DE. The role of digital innovation in knowledge management systems: A systematic literature review. *Journal of Business Research*. 1 févr 2021;123:220-31.
158. Gobble MM. Defining Disruptive Innovation. *Research-Technology Management*. 3 juill 2016;59(4):66-71.
159. Robinson KC, Phillips McDougall P. Entry barriers and new venture performance: a comparison of universal and contingency approaches. *Strategic Management Journal*. 2001;22(6-7):659-85.
160. Bennett J, Estrin S. *Regulatory Barriers & Entry in Developing Economies* [Internet]. Rochester, NY; 2006 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=918086>
161. Fee PR, Mialon HM, Williams MA. What Is a Barrier to Entry? *American Economic Review*. mai 2004;94(2):461-5.
162. ANSM [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Règlementation relative aux dispositifs médicaux (DM) et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-dispositifs-medicaux-dm-et-aux-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>
163. Le règlement général sur la protection des données (RGPD), mode d'emploi [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/entreprises/reglement-general-protection-donnees-rgpd>
164. Kirsch D, Goldfarb B, Gera A. Form or substance: the role of business plans in venture capital decision making. *Strategic Management Journal*. 2009;30(5):487-515.
165. Strelnik E, Usanova D, Khairullin I. Key Performance Indicators in Corporate Finance. *Asian Social Science*. 30 avr 2015;11.
166. Albats E, Fiengenbaum I. Key Performance Indicators of Startups: external view. In 2016.
167. Antler Academy [Internet]. [cité 3 sept 2023]. How To Conduct A Competitor Analysis For Startups. Disponible sur: <https://antler.co/academy/startup-competitor-analysis>
168. Schwienbacher A. Innovation and Venture Capital Exits. *The Economic Journal*. 1 nov 2008;118(533):1888-916.
169. Gurl E. SWOT ANALYSIS: A THEORETICAL REVIEW. 11 août 2017 [cité 3 sept 2023]; Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10673/792>
170. Liu Y, Kohlberger T, Norouzi M, Dahl GE, Smith JL, Mohtashamian A, et al. Artificial Intelligence-Based Breast Cancer Nodal Metastasis Detection: Insights Into the

- Black Box for Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* juill 2019;143(7):859-68.
171. Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, van Ginneken B, Karssemeijer N, Litjens G, et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. *JAMA.* 12 déc 2017;318(22):2199-210.
172. Default [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Why AI Won't Replace Laboratory Professionals and Pathologists. Disponible sur: <https://criticalvalues.org/news/all/2023/07/05/why-ai-won-t-replace-laboratory-professionals-and-pathologists>
173. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal.* déc 2017;42:60-88.
174. Louis DN, Feldman M, Carter AB, Dighe AS, Pfeifer JD, Bry L, et al. Computational Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* janv 2016;140(1):41-50.
175. Abràmoff M, Kay CN. Chapter 6 - Image Processing. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, Schachat AP, Sadda SR, Wilkinson CP, et al., éditeurs. *Retina (Fifth Edition)* [Internet]. London: W.B. Saunders; 2013 [cité 3 sept 2023]. p. 151-76. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455707379000060>
176. Freitas A, Curry E. Big Data Curation. In: Cavanillas JM, Curry E, Wahlster W, éditeurs. *New Horizons for a Data-Driven Economy: A Roadmap for Usage and Exploitation of Big Data in Europe* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 3 sept 2023]. p. 87-118. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-21569-3\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-21569-3_6)
177. Chakraborty J, Majumder S, Menzies T. Bias in machine learning software: why? how? what to do? In: *Proceedings of the 29th ACM Joint Meeting on European Software Engineering Conference and Symposium on the Foundations of Software Engineering* [Internet]. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2021 [cité 3 sept 2023]. p. 429-40. (ESEC/FSE 2021). Disponible sur: <https://dl.acm.org/doi/10.1145/3468264.3468537>
178. Baxi V, Edwards R, Montalto M, Saha S. Digital pathology and artificial intelligence in translational medicine and clinical practice. *Mod Pathol.* janv 2022;35(1):23-32.
179. Jha S, Topol E. Adapting to Artificial Intelligence: Radiologists and Pathologists as Information Specialists. *JAMA.* 29 nov 2016;316.
180. Drogjt J, Milota M, Vos S, Bredenoord A, Jongsma K. Integrating artificial intelligence in pathology: a qualitative interview study of users' experiences and expectations. *Mod Pathol.* nov 2022;35(11):1540-50.
181. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L avr 27, 2016. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj/fra>
182. The Pathologist [Internet]. 2019 [cité 3 sept 2023]. (AI) Trial and (Diagnostic) Error. Disponible sur: <https://thepathologist.com/inside-the-lab/ai-trial-and-diagnostic-error>
183. Cheng JY, Abel JT, Balis UGJ, McClintock DS, Pantanowitz L. Challenges in the Development, Deployment, and Regulation of Artificial Intelligence in Anatomic Pathology. *The American Journal of Pathology.* 1 oct 2021;191(10):1684-92.
184. Colling R, Pitman H, Oien K, Rajpoot N, Macklin P, Group CPA in HW, et al. Artificial intelligence in digital pathology: a roadmap to routine use in clinical practice. *The Journal of Pathology.* 2019;249(2):143-50.
185. Today's Clinical Lab [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Legal and Regulatory Hurdles in Digital Pathology and Telepathology. Disponible sur: <https://www.clinicallab.com/trends/clinical-lab-compliance/legal-and-regulatory-hurdles-in->

digital-pathology-and-telepathology-21817

186. Hasanzad M, Sarhangi N, Ehsani Chimeh S, Ayati N, Afzali M, Khatami F, et al. Precision medicine journey through omics approach. *J Diabetes Metab Disord*. 1 juin 2022;21(1):881-8.
187. Bidgood WD, Horii SC, Prior FW, Van Syckle DE. Understanding and Using DICOM, the Data Interchange Standard for Biomedical Imaging. *J Am Med Inform Assoc*. 1997;4(3):199-212.
188. Besson S, Leigh R, Linkert M, Allan C, Burel JM, Carroll M, et al. Bringing Open Data to Whole Slide Imaging. *Digit Pathol* (2019). avr 2019;2019:3-10.
189. Open Data for Digital Pathology | Tissuepathology.com [Internet]. 2019 [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://tissuepathology.com/2019/06/11/open-data-for-digital-pathology/>
190. Design G. What is the current role of Artificial Intelligence in digital pathology? Part 2 – state of art. [Internet]. Digital Pathology Place. 2020 [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://digitalpathologyplace.com/what-is-the-current-role-of-artificial-intelligence-in-digital-pathology-part-2-state-of-art/>
191. Dimitriou N, Arandjelović O, Caie PD. Deep Learning for Whole Slide Image Analysis: An Overview. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2019 [cité 30 avr 2023];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2019.00264>
192. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *The Lancet Oncology*. 1 mai 2019;20(5):e253-61.
193. 4 Tips for Digital Pathology Slide Scanning [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.leicabiosystems.com/clinical-solutions/resources/4-tips-for-digital-pathology-slide-scanning/>
194. Tizhoosh HR, Pantanowitz L. Artificial Intelligence and Digital Pathology: Challenges and Opportunities. *Journal of Pathology Informatics*. 1 janv 2018;9(1):38.
195. Blobel B, Yang B, Giacomini M. PHealth 2022: Proceedings of the 19th International Conference on Wearable Micro and Nano Technologies for Personalized Health. IOS Press; 2022. 306 p.
196. Al-Janabi S, Huisman A, Van Diest PJ. Digital pathology: current status and future perspectives. *Histopathology*. juill 2012;61(1):1-9.
197. Robboy SJ, Gross D, Park JY, Kittrie E, Crawford JM, Johnson RL, et al. Reevaluation of the US Pathologist Workforce Size. *JAMA Network Open*. 16 juill 2020;3(7):e2010648.
198. Metter DM, Colgan TJ, Leung ST, Timmons CF, Park JY. Trends in the US and Canadian Pathologist Workforces From 2007 to 2017. *JAMA Netw Open*. 31 mai 2019;2(5):e194337.
199. Falling off the cliff: are we short of pathologists? [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.global-engage.com/life-science/are-we-short-of-pathologists/>
200. Maung R. Pathologists' workload and patient safety. *Diagnostic Histopathology*. 1 août 2016;22(8):283-7.
201. Renshaw AA, Gould EW. Comparison of disagreement and error rates for three types of interdepartmental consultations. *Am J Clin Pathol*. déc 2005;124(6):878-82.
202. Hua L, Ma Y, Meng X, Xu B, Qi J. A Smart Health-Oriented Traditional Chinese Medicine Pharmacy Intelligent Service Platform. In: Wang H, Siuly S, Zhou R, Martin-Sanchez F, Zhang Y, Huang Z, éditeurs. *Health Information Science*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 23-34. (Lecture Notes in Computer Science).
203. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [cité 30 avr 2023]. FDA allows marketing of first whole slide imaging system for digital pathology. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-allows-marketing-first-whole->

slide-imaging-system-digital-pathology

204. Pantanowitz L, Sharma A, Carter AB, Kurc T, Sussman A, Saltz J. Twenty Years of Digital Pathology: An Overview of the Road Travelled, What is on the Horizon, and the Emergence of Vendor-Neutral Archives. *J Pathol Inform.* 21 nov 2018;9:40.

205. Health C for D and R. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2023 [cité 30 avr 2023]. Enforcement Policy for Remote Digital Pathology Devices During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Public Health Emergency. Disponible sur:

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enforcement-policy-remote-digital-pathology-devices-during-coronavirus-disease-2019-covid-19-public>

206. AI Startups in Pathology: A Meta-Review [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://analogintelligence.com/artificial-intelligence-ai-startups-pathology-venture-meta-review-analysis/>

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

### **RESUME en français - et en anglais si thèse rédigée en anglais**

La mortalité liée au cancer du sein est principalement attribuée à un diagnostic tardif de la maladie. Face à cette réalité, l'objectif central de notre travail, synthétisant une thèse, est d'explorer comment l'Intelligence Artificielle (IA) peut optimiser et accélérer le diagnostic du cancer du sein.

Dans un premier volet, nous nous pencherons sur le cancer du sein lui-même : ses mécanismes physiologiques sous-jacents et les traitements actuellement disponibles.

Ensuite, notre attention se tournera vers le potentiel inexploré de l'IA en matière de diagnostic, ainsi que la perception des sociétés qui développent ces technologies par les capital-risqueurs.

Pour nourrir notre recherche, nous nous sommes appuyés sur une étude bibliographique approfondie, complétée par des entretiens qualitatifs avec des experts renommés du domaine. Ces interactions nous ont permis de saisir les nuances, les attentes et les éventuelles préoccupations associées à l'intégration de l'IA dans le diagnostic du cancer du sein.

### **MOTS CLES**

Intelligence artificielle, Cancer du sein, Anatomopathologie  
Venture capital, capital-risque

### **JURY**

Présidente du jury : Mme MOYRET-LALLE Caroline, Docteur en Biologie Moléculaire (PR)

Membre du jury : M. CHENAL Pascal-André, Docteur en Pharmacie, Investisseur

Membre du jury : M. SPAGNOL Rémi, Docteur en Pharmacie, Investisseur

### **DATE DE SOUTENANCE**

Le 12 janvier 2024

### **CONTACT**

[Nicolas.gerbaud@hotmail.com](mailto:Nicolas.gerbaud@hotmail.com)

[Alexandrecordier@outlook.com](mailto:Alexandrecordier@outlook.com)