

Sujet :

Creation d'un outil de generation d'images d'anapathologie de haute definition a partir des lames de scan

Préparation des données d'anatomopathologie, reconstitution de coupes entières à partir du jeu de lames, incluant des outils de recalage automatique Création d'une interface pour une utilisation simplifiée, permettant un affichage multi-échelle et la mesure de distance pour l'analyse anapath.

Mots clés :

- Anapathologie : Good
  - Histopathologie : Good
  - Biopsie : Good
  - Pathology : Good
  - Analyte : Good
  - Analyse Multiplex / Multiplexage
- Lames de scan : Good
- Reconstitution des coupes
- PACS
- DICOM : Good
- NIFTI : Good

→**Analyse multiplex / Multiplexage** : Les technologies d'analyses par « multiplexage » permettent de doser simultanément, en un seul et même essai, un nombre important de molécules biologiques.Ces technologies sont capables spécifiquement les Analytes à doser

→**Analyte** : Substance mesurée dans une procédure d'analyse

→**Pathologies** : Etudes des maladies de leurs causes ainsi que leurs symptômes

→ **Biopsie** : Elle consiste à prélever un fragment de tissu ou d'organes comme le foie, la prostate, la peau, le sein.

→**Anapathologie** : L'examen anatomopathologique, souvent abrégé en "anapath".Il consiste en l'analyse minutieuse de prélèvements de tissus ou de cellules, prélevés lors d'une **biopsie**.Cette analyse permet d'identifier la nature et les caractéristiques des cellules et des tissus, fournissant ainsi des informations essentielles pour le **diagnostic**, le **pronostic** et le choix du traitement le plus adapté.L'examen anatomopathologique est réalisé par un médecin spécialiste appelé **anatomopathologiste**

→**Histopathologie** : L'histopathologie est une branche de l'anatomopathologie qui se concentre spécifiquement sur l'étude microscopique des altérations tissulaires induites par la maladie. Elle implique la préparation des tissus biologiques par des étapes de fixation,

déshydratation, inclusion en paraffine, microtomie (coupe en sections fines), et coloration (principalement H&E - Hématoxyline et Éosine, mais aussi des colorations spéciales).

→Dicom : Le but est de standardiser les données transmises entre les différents appareils de radiologie. Ce standard définit un format de fichier mais aussi un protocole de transmission des données (basé sur TCP/IP).L'objectif du standard DICOM est de faciliter les transferts d'images entre les machines de différents constructeurs. En effet, avant la généralisation de ce format, chaque constructeur de matériel d'imagerie utilisait un format de données propriétaire, entraînant d'importants problèmes de gestion et de maintenance (incompatibilités, coût, perte d'information) dans les établissements de santé.Le suivi médical des patients, surtout en cas de pathologie lourde nécessitant souvent le transfert d'un établissement de santé à un autre en fonction des moyens et compétences disponibles, a directement bénéficié de l'instauration de cette norme. Les images au format DICOM accompagnant les dossiers médicaux sont lisibles sur tout matériel informatique compatible, et rendent obsolète le transport des clichés par les moyens de communications traditionnels, principalement les envois par courrier.

Source : [Digital imaging and communications in medicine — Wikipédia](#) (Format , champs , pixels etc ....)

→Whole Slide images (WSI) : WSI includes four sequential processes: image acquisition, storage, processing, and visualization. The hardware components of the device required for image acquisition comprise of two systems: image capture and image display. Image capture is performed by a digital scanner, Unlike the still microscopic images, WSI scanners capture sequential images either in a tiled or line-scanning manner which are subsequently assembled or stitched into a VS, an exact replica of the glass slide. There are several unique challenges to the wide adoption of digital pathology, including storage and management of large image datasets, lack of standardized data exchange mechanisms and interfaces, and complex queries on image datasets and image analysis results. These challenges demand an effective infrastructure for modeling, managing, querying and sharing of whole slide images and analytical results in a standard oriented approach.

As a first step towards building such an infrastructure, DICOM Working Group 26 has developed supplements 122 and 145 for formal representations of specimens and whole slide images.

In supplement 145, images at multiple resolutions can be represented as a hierarchy of split tiles at different resolution levels. This approach provides two major benefits: image regions at different resolutions could be rapidly retrieved

for viewing, and DICOM-based standardized representation of data for archiving and exchange could be performed

→Dicom vs nifti : Before talking about the differences between these two types of images, we should know first what these types are.

So the answer is that they are both images or we call say files special for medical analysis. Because in general 80% of people use normal images like JPEG, PNG, Tiff ... but in the medical field these images are not helpful because for more precise analysis we need more information about the patient and about how the image was taken.

This information are stored in the same file either Dicom or Nifti and to call them we can use something called tags, so we use this tags to return the information that we want like the patient ID, name... Those was the information only for the patient but there is the other side which is special for the image itself. We call them also by using the tags but they are a little bit different, from this information there is a component called pixel\_data array which is an array that contains the values of the pixels that we can visualize, the dimensions of the pixel (in case you want to calculate an area from the body, for example tumor), the depth of the pixel...

This definition was in general because you can say that if the two types (dicom and nifti) have the same functionalities so what is the use?

Don't worry about that, I had this problem too at first and the articles that I found were not straight to the point so I was lost, but doing some analysis using the 3D slicer I could understand the difference between them and you will see that it is very easy to understand.

The Dicom image (or file) is a 2D image even though it has a volume but in reality it is a 2D image because it has only one slice of a MRI, CT, TEP...

Instead of that, the Nifti file can contain a set of these Dicom images. To give you a quick example that I am sure you will understand, a video is a set of frames so when we put all the frames together with a delay between each frame then we get the video, so the same this here we can say that the Dicom images are frames and when we put them together we get the Nifti.

So a nifti image is a whole representation of a part of the human body, that contains all the slices that we took using the X-rays or any other method.

In this case, the volume or the depth of the Dicom slices will be the distance between each two Dicom images. So now we have one Nifti file that represents all the slices with all the other information that we talked about in the Dicom part.

Source : [What is the difference between Dicom and Nifti images? - PYCAD - Your Medical Imaging Partner](#)

→Highly multiplexed-all slide images : C'est une excellente question qui nous plonge au cœur des avancées les plus complexes et passionnantes de la pathologie numérique, en combinant plusieurs des concepts que nous avons abordés !

L'expression "**Stitching and registering highly multiplexed whole-slide images of tissues and tumors**" décrit un processus avancé d'imagerie et de traitement de données pour obtenir une compréhension extrêmement détaillée et spatiale des tissus biologiques, en particulier dans le contexte du cancer.

Décomposons-la en détail :

---

## 1. "Highly Multiplexed" (Hautement Multiplexé)

C'est le concept le plus nouveau dans notre discussion.

- **Qu'est-ce que c'est ?** Traditionnellement, une coupe histologique est colorée avec une ou deux couleurs (comme l'hématoxyline et l'éosine - H&E) ou avec une seule protéine spécifique (immunohistochimie - IHC). Le "multiplexage" (ou *multiplexing* en anglais) est une technique qui permet de **détecter et de visualiser simultanément un grand nombre (plusieurs dizaines, voire centaines) de biomarqueurs différents (protéines, ARN, etc.) sur la même coupe de tissu.**
- **Pourquoi "hautement" ?** Parce qu'il ne s'agit pas de 2 ou 3 marqueurs, mais d'une quantité très importante.
- **Comment ça marche (principe) ?**
  - Les techniques sont variées (ex: Imaging Mass Cytometry - IMC, CODEX, MCD, etc.).
  - L'idée générale est d'imager la lame plusieurs fois. Entre chaque imagerie, on applique de nouveaux marqueurs (souvent via des anticorps marqués par des métaux ou des fluorochromes spécifiques) ou on retire les marqueurs précédents avant d'en appliquer de nouveaux.

- Chaque "cycle" d'imagerie révèle la présence et la localisation d'un sous-ensemble de marqueurs.
  - **Intérêt majeur en pathologie :**
    - **Contexte spatial :** Comprendre non seulement *quels* biomarqueurs sont présents, mais aussi *où* ils se trouvent les uns par rapport aux autres, et *comment* les cellules interagissent dans leur microenvironnement tumoral. Cela est crucial pour comprendre la complexité des tumeurs et la réponse immunitaire.
    - **Analyse cellulaire détaillée :** Permet d'identifier des sous-types cellulaires rares, des interactions cellule-cellule, et des gradients de protéines qui seraient invisibles avec les méthodes traditionnelles.
    - **Développement de traitements :** Aide à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques ou des biomarqueurs prédictifs de la réponse aux traitements.
- 

## 2. "Whole-Slide Images of Tissues and Tumors"

- **Whole-Slide Images (WSI) :** Comme nous l'avons déjà détaillé, ce sont des images numériques à très haute résolution d'une coupe histologique entière, obtenues par un scanner de lame. Elles sont stockées dans une structure pyramidale pour permettre la navigation rapide et le zoom.
  - **Tissues and Tumors :** C'est le matériel biologique étudié. L'objectif est d'appliquer ces techniques avancées à des échantillons de tissus (par exemple, des biopsies ou des pièces opératoires) pour analyser la composition et l'organisation des cellules normales et tumorales.
- 

## 3. "Stitching" (Assemblage / Collage)

- **Rappel du WSI :** Quand un scanner de lame numérique crée une WSI, il ne prend pas une seule photo de toute la lame. Il prend des milliers de petites images (des "champs de vision" ou *fields of view*) qui se chevauchent, à fort grossissement.
- **Le rôle du "stitching" :** C'est le processus informatique qui consiste à **assembler ces milliers de petites images individuelles en une seule image géante, continue et sans couture**, qui représente l'intégralité de la coupe de tissu. Le logiciel identifie les zones de chevauchement entre les images adjacentes et les "colle" ensemble de manière algorithmique pour éliminer les bords et créer une image finale fluide.

- **Quand le "stitching" se produit dans le contexte du multiplexage :** Pour chaque "canal" ou "couche" de biomarqueurs imagée (par exemple, le canal pour la protéine A, puis le canal pour la protéine B, etc.), le scanner va d'abord acquérir tous les champs de vision, et ces champs de vision seront ensuite "stitchés" pour former une WSI complète pour ce canal spécifique. Donc, si vous avez 50 marqueurs, vous pourriez potentiellement avoir 50 WSI brutes distinctes, chacune étant le résultat d'un processus de stitching.
- 

#### 4. "Registering" (Recalage / Alignement)

C'est l'étape cruciale qui relie toutes ces images multiplexées entre elles.

- **Le problème :** Quand vous imagez la même coupe de tissu plusieurs fois (pour différents marqueurs), ou si vous travaillez avec des coupes séquentielles pour une reconstitution 3D, de légers mouvements, déformations, plis ou erreurs de positionnement peuvent survenir entre les acquisitions. Si vous superposez simplement les images, elles ne s'aligneront pas parfaitement, et vos mesures de colocalisation ou votre reconstruction 3D seraient faussées.
- **Le rôle du "registering" :** C'est le processus algorithmique qui consiste à **aligner précisément plusieurs images du même échantillon (ou de coupes séquentielles du même échantillon) les unes par rapport aux autres.** L'objectif est de s'assurer que chaque pixel dans une image correspond exactement au même point anatomique ou cellulaire dans toutes les autres images.
- **Comment ça marche :** Les algorithmes de recalage identifient des points de repère (features) ou des motifs communs dans les différentes images (par exemple, les noyaux cellulaires, la forme des vaisseaux sanguins, la structure générale du tissu). Ils calculent ensuite des transformations mathématiques (translation, rotation, mise à l'échelle, déformations non-rigides) pour déformer et déplacer une image afin qu'elle corresponde parfaitement à une image de référence (souvent la première image ou une image de H&E).
- **Importance pour le multiplexage :** Pour les images hautement multiplexées, le recalage est **absolument essentiel**. Si vous voulez dire qu'une cellule exprime à la fois le marqueur X et le marqueur Y, il faut que l'image du marqueur X et l'image du marqueur Y soient parfaitement superposées au niveau de cette cellule. Sans un recalage précis, toutes les analyses spatiales et la quantification des co-expressions seraient erronées.
- **Importance pour la 3D :** C'est aussi une étape fondamentale pour la **reconstitution 3D**. Si vous avez une série de coupes physiques consécutives d'un tissu, chacune numérisée en WSI, le recalage de toutes ces WSI entre

elles est la première étape pour pouvoir les empiler virtuellement et créer un modèle 3D précis du tissu.

---

### Relation avec tout ce que nous avons discuté :

1. **Coupes Physiques & Coupes Numériques (WSI)** : Le processus commence par la préparation de la coupe physique. Le "stitching" est la technologie qui transforme cette coupe physique en une "coupe numérique" (WSI). Le multiplexage multiplie simplement le nombre de "coupes numériques" du même échantillon (une par canal ou groupe de canaux).
2. **Structure Pyramidale des WSI** : Chaque WSI générée pour chaque canal multiplexé est stockée avec cette structure pyramidale pour permettre une visualisation efficace et rapide, malgré la quantité massive de données.
3. **Reconstitution 3D** : La phrase "stitching and registering" est directement pertinente pour la 3D.
  - **Stitching** crée les "tranches" 2D haute résolution (les WSI) que vous utiliserez.
  - **Registering** est la technologie clé qui permet d'aligner ces tranches 2D (qu'elles soient des coupes séquentielles ou des canaux multiplexés de la même coupe) pour pouvoir les empiler virtuellement et construire un modèle 3D précis du tissu. La "coupe" devient un "volume" grâce au recalage.
4. **DICOM et NifTI** :
  - Les **WSI brutes** (après stitching, pour chaque canal) seront idéalement stockées dans des formats standardisés comme **DICOM** (DICOM WSI ayant des extensions pour gérer les structures pyramidales et éventuellement les multiples canaux).
  - Les **données finales après recalage des images hautement multiplexées** (surtout si elles sont considérées comme un volume multi-canaux 3D ou 4D, où le 4ème "D" serait les canaux) seraient très bien adaptées au format **NifTI** pour l'analyse en recherche, notamment avec des outils d'IA. NifTI est excellent pour les données volumétriques multi-canaux.

En somme, l'expression "Stitching and registering highly multiplexed whole-slide images of tissues and tumors" décrit une approche de pointe qui utilise la puissance des WSI pour aller au-delà de la simple observation 2D d'un tissu. Elle permet de cartographier de manière exhaustive et avec une précision spatiale incroyable la composition moléculaire et cellulaire des tissus, ouvrant la voie à des découvertes fondamentales et à des diagnostics plus précis en oncologie et dans d'autres domaines de la pathologie.

→Highly multiplexed-all slide images : C'est une excellente question qui nous plonge au cœur des avancées les plus complexes et passionnantes de la pathologie numérique, en combinant plusieurs des concepts que nous avons abordés !

L'expression "**Stitching and registering highly multiplexed whole-slide images of tissues and tumors**" décrit un processus avancé d'imagerie et de traitement de données pour obtenir une compréhension extrêmement détaillée et spatiale des tissus biologiques, en particulier dans le contexte du cancer.

→All sources :

→[Managing and Querying Whole Slide Images - PMC](#)

→[Whole Slide Imaging \(WSI\) in Pathology: Current Perspectives and Future Directions - PMC](#)

→[Les fondamentaux - Chapitre 10 - Traitement de l'image reconstruite - CNP MN](#)