

Intérêt de l'utilisation de la télépathologie dans le diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs : Expérience du Sénégal

ABIBATOU SALL (SUR LA PHOTO), HÉMATOLOGIE, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR, SÉNÉGAL; **JULIEN ILUNGA**, UNIVERSITÉ DE LUBUMBASHI, RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO; **NINA HIRWUTZ**, UNIVERSITÉ DE BÂLE, SUISSE; **AWA OUMAR TOURÉ**, HÉMATOLOGIE, UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP, DAKAR, SÉNÉGAL ET **MARTINE RAPHAËL**, ALLIANCE MONDIALE CONTRE LE CANCER (AMCC), UNIVERSITÉ PARIS SACLAY, FRANCE



Objectif : Évaluer la précision des diagnostics basés sur des images cytologiques transmises par télépathologie. **Méthodes :** Nous avons utilisé la plateforme IPATH, développée par l'université de Bâle (Suisse), pour la transmission d'images cytologiques. Trois experts ont donné leur avis et nous avons comparé leur avis avec le diagnostic de référence. **Résultats :** Les dossiers de 64 patients atteints de syndromes lymphoprolifératifs (SLP) B ou T ont été téléchargés dans la plateforme i-Path. Le coefficient de concordance globale entre les diagnostics de référence et ceux des auteurs était excellent avec $\kappa = 0,9$. **Conclusion :** La télépathologie est un outil intéressant d'aide au diagnostic.

La télépathologie est une application de la télémédecine qui peut être définie comme une transmission électronique d'images histologiques et/ou cytologiques à distance dans un but diagnostique, de recherche ou d'éducation. Les premières expériences de la télépathologie remontent aux années 1980 aux États Unis (1). Depuis le début des années 2000, elle est devenue un domaine en pleine croissance, de plus en plus pertinent. De nos jours, elle est acceptée comme faisant partie des services consultatifs de routine.

Le système i-Path développé par l'Université de Bâle (Suisse) est un serveur de télépathologie basé sur un logiciel Open Source et accessible depuis tout ordinateur disposant d'une connexion internet (2). Si cet outil est largement utilisé pour les images histologiques (3, 4, 5), très peu de données existent pour l'évaluation de la morphologie cellulaire des frottis sanguins. L'obtention d'images cytologiques de bonne qualité dépend de plusieurs paramètres à la fois humains (étalement du frottis en couche mince, bonne coloration) et techniques (microscope avec un fort grossissement, un bon éclairage et une très bonne résolution).

Dans cette étude, nous avons téléchargé des images cytologiques (mais aussi des graphes de cytométrie ou de FISH suivant leur disponibilité) dans la plateforme i-Path et trois experts ont donné leur avis. Nous nous sommes proposés d'étudier la fiabilité diagnostique basée sur les images, au-delà des limites de confection des frottis et des photographies.

Matériels et Méthodes

Patients

Les frottis sanguins des 64 patients inclus dans cette étude ont été confectionnés par le même technicien expérimenté. La qualité des frottis (étalement en couche mince, entièrement contenu dans la lame et distant des bords) a été vérifiée à chaque fois par le même biologiste. Les lames ont été colorées manuellement au May Grunwald Giemsa avec une procédure identique pour tous les patients. Pour chaque patient, 3 à 5 images cytologiques ont été capturées (x100) avec le microscope Motic Image Plus 2.0 (résolution de 150 dpi, taille 1024 x 768 pixels) puis téléchargées dans la plateforme i-Path accompagnées d'un résumé clinique (si disponible) ainsi que des valeurs de l'hémogramme.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux, disponibles chez tous les patients, a été effectuée avec le FACS Calibur 4 couleurs des laboratoires BD (Beckson Dickinson, USA). L'hybridation fluorescente in situ (FISH) a été effectuée avec les sondes Vysis (Abbott, USA).

Un dossier a été créé pour chaque patient, comportant : âge, sexe, résumé clinique, galerie d'images cytologiques, phénotypiques et cytogénétiques, lorsqu'elles étaient disponibles (figure 1).

Experts

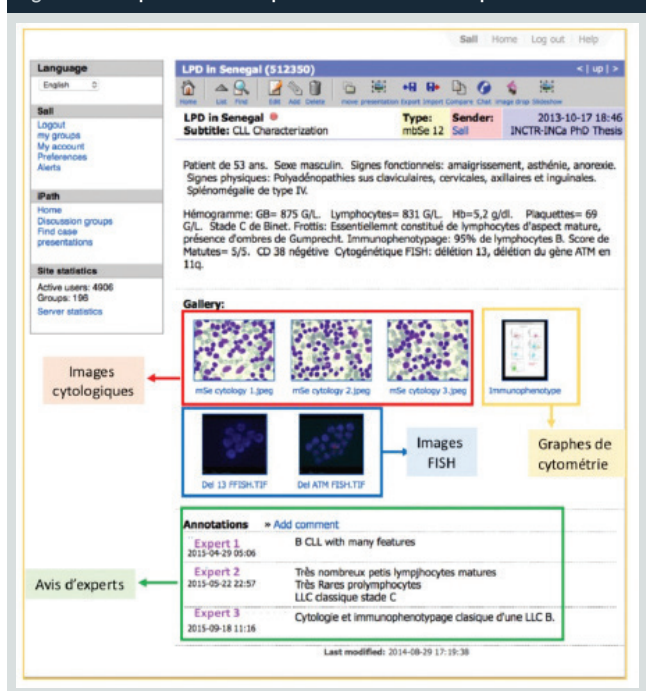
Trois experts ont participé à la revue des différents dossiers. L'expert 1, biologiste hématologiste et hémato-pathologiste,

Tableau 1: Diagnostic de référence et examens complémentaires disponibles

Diagnostic	Nombre	Cytologie	Cytométrie	Cytogénétique
		Syndromes Lymphoprolifératifs B		
LLC	42	42/42	42/42	25/42
LZM	3	3/3	3/3	ND
LSLV	2	2/2	2/2	ND
LP	2	2/2	2/2	ND
		Syndromes Lymphoprolifératifs T		
SS	6	6/6	6/6	ND
LPL T	2	2/2	2/2	ND
ATLL	6	6/6	6/6	ND
LT CD30+	1	1/1	1/1	ND
Total	64	64/64	64/64	25/64

LLC= Leucémie lymphoïde chronique, LZM= Lymphome de la zone marginale du ganglion, LSLV= Lymphome splénique à lymphocytes villeux, LP= Leucémie à plasmocytes, SS= syndrome de Sézary, LPLT= Leucémie pro-lymphocytaire T, Leucémie/Lymphome T de l'adulte, LTCD30= Lymphome T CD30+.

Figure 1: Exemple d'un dossier patient avec avis des 3 experts



faisait déjà partie de plusieurs groupes de discussion dans i-Path et avait déjà beaucoup d'expérience dans le diagnostic reposant sur les images.

L'expert 2 était biologiste hématologiste avec plusieurs années d'expérience en cytologie. L'expert 3 était un pathologiste avec une grande expérience en hémato-pathologie.

Lorsque toutes les images ont été téléchargées dans la plateforme, les experts ont eu accès aux dossiers des patients. Sur une période de 2 mois, ils ont revu tous les cas et effectué des commentaires pour chaque cas. Leur commentaire était libre sous forme de texte avec précision du diagnostic retenu (figure 1).

Analyses des données

Une fois les diagnostics des experts posés, les données ont été transférées dans un tableau Excel puis analysées avec le

logiciel statistique SPSS, afin d'effectuer une comparaison entre le diagnostic de référence et celui de chaque expert. Le coefficient de concordance kappa de Cohen a été utilisé afin d'évaluer le degré de concordance. Kappa est considéré comme :

- ➔ Excellent : si supérieur à 0,81
- ➔ Bon : entre 0,61 - 0,81
- ➔ Moyen : entre 0,41 - 0,60
- ➔ Médiocre : entre 0,21 - 0,40
- ➔ Mauvais : entre 0 - 0,20

Considérations éthiques

Cette étude a été autorisée par le comité d'Éthique et de la Recherche de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar. Tous les patients ont signé un consentement libre et éclairé avant le téléchargement des images dans la plateforme i-Path.

Résultats

Soixante-quatre (64) patients ont été inclus dans la plateforme. Dans chaque dossier de patient, figuraient : l'âge, le sexe, le résumé des signes cliniques ainsi que 3 à 4 images cytologiques. Les SLP B étaient plus représentés avec 49 cas dont 42 étaient des LLC. Les SLP T étaient dominés par le syndrome de Sézary et l'ATLL avec 6 cas chacun. La cytologie ainsi que les graphes de cytométrie étaient disponibles pour tous les patients alors que la FISH n'était disponible que chez 25 cas de LLC (tableau 1).

Le coefficient de concordance globale entre les diagnostics de référence et ceux des experts était excellent avec $k = 0,9$. Pour tous les types de syndromes lymphoprolifératifs, les experts ont proposé des diagnostics, à l'exception du lymphome splénique à lymphocytes villeux où l'expert 3 n'a pas voulu se prononcer.

Pris à part, les coefficients kappa des experts 1, 2, 3, étaient respectivement de 0,9 ; 0,75 et 0,81 (tableau 2).

Tableau 2: Concordance entre le diagnostic de référence et celui des experts

Coefficient de concordance k			
Diagnostic de référence	Expert 1	Expert 2	Expert 3
LLC	0,93	0,93	0,88
LZM	0,65	0,65	1
LSLV	1	1	*
LP	1	0,5	1
SS	0,81	0,78	0,81
LPL T	1	0,5	0,5
ATLL	0,81	0,81	0,68
LT CD30+	1	0,81	0,81
Total	0,9	0,75	0,81

*L'expert n'a pas donné de diagnostic

La LLC était le diagnostic le plus fréquent et le kappa de tous les experts était largement supérieur à 0,81, témoignant d'une excellente concordance avec les diagnostics de référence. Les k les plus faibles étaient observés pour la leucémie à plasmocytes (expert 2 : $k=0,5$) et pour la leucémie pro lymphocytaire T (expert 2 et 3 : $k=0,5$).

L'expert 1 avait une plus grande concordance avec les diagnostics de référence (tableau 2).

Discussion

Depuis la première démonstration à la fin des années 80 (1), la télépathologie est devenue un domaine en croissance permanente, surtout au cours de cette dernière décennie. Cette technologie ayant fait l'objet de plus d'un millier de publications, est de nos jours, de plus en plus utilisée et fait même partie de la routine de certains laboratoires.

Dans nos pays à moyens limités, la cytologie occupe encore une place de choix pour le diagnostic des hémopathies malignes. Très souvent, l'hématologiste a besoin d'un second avis voire d'autres avis (experts) pour conforter son diagnostic. L'avènement de la télépathologie a grandement facilité cette approche permettant la disponibilité en quelques heures de commentaires de spécialistes (6). La plate-forme de télépathologie i-Path a été développée à l'Institut de pathologie de l'hôpital universitaire de Bâle en Suisse, en tant qu'outil accessible permettant des échanges et des discussions en temps réel mais aussi servant de support pour la formation continue (6, 7).

Dans la littérature, très peu de données existent sur l'application générale de la télépathologie dans l'évaluation morphologique des frottis sanguins. Les obstacles majeurs relevés sont : la qualité des frottis sanguins (étalement comme coloration) nécessitant des techniciens expérimentés, la bonne résolution du microscope utilisé et des biologistes qualifiés afin d'obtenir des captures d'images claires et interprétables (8).

Dans notre étude, des images de frottis sanguins ainsi que des graphes de cytométrie ont été téléchargés dans la plateforme et analysés par 3 experts. La concordance entre les

diagnostics de référence était excellente avec un coefficient $k=0,90$. La précision diagnostique était meilleure avec l'expert 1, elle était parfaite pour la leucémie à plasmocytes, le lymphome splénique à lymphocytes villeux, la leucémie pro lymphocytaire T et la leucémie/lymphome T de l'adulte et excellente pour les autres syndromes lymphoprolifératifs avec un k supérieur à 0,81. Il faut souligner que comparé aux autres experts, l'expert 1 faisait déjà partie de plusieurs groupes de discussions dans i-Path et avait de ce fait de l'expérience dans le diagnostic basé sur des images digitales. La concordance de diagnostic était très bonne avec l'expert 2 ($k=0,75$) et à la limite de l'excellence pour l'expert 1 ($k=0,81$). Tous experts confondus, la bonne concordance pourrait être expliquée par le fait que les images de frottis sanguins étaient accompagnées par des graphes de cytométrie permettant d'apporter une précision supplémentaire. Concernant quelques cas de LLC, la FISH était même disponible. Les coefficients moyens ($k=0,5$) obtenus par les experts 2 et 3 pour certaines pathologies étaient expliqués par la taille de l'échantillon qui était faible (entre 1 et 3 patients par type de pathologies).

Les SLP T n'ont pas très souvent un phénotype typique, leur diagnostic devant être basé sur un faisceau d'arguments cliniques comme biologiques. Nous avons alors comparé la concordance globale des diagnostics entre les SLP T et SLP B, puis entre chaque expert. Toutefois, aucune différence significative n'a été retrouvée ($p=0,11$).

Malgré la très bonne concordance avec les diagnostics de référence, notre étude comporte des limites. Elle a été conduite dans un seul hôpital avec un nombre limité de cas pour un groupe nosologique de pathologies. Nous n'avons pas étudié le biais lié à l'opérateur, même si c'est le même technicien qui a effectué tous les frottis et le même biologiste, toutes les captures d'images ainsi que leur envoi dans la plateforme. Néanmoins, nous restons convaincus que la télécytologie, à travers la plateforme, i-Path est accessible et constitue un outil avec une bonne fiabilité.

Au cours de ces dernières années avec le développement de la technologie, les images statiques sont en train d'être supplantées par celles dynamiques avec l'utilisation des lames scannées permettant une vision panoramique et donc une meilleure précision des diagnostics (8, 9, 10).

Conclusion

Notre étude montre une très bonne concordance entre les diagnostics de référence et ceux des experts prouvant que la télépathologie à travers la plateforme i-Path est parfaitement adaptée et applicable aux frottis sanguins avec une bonne fiabilité. L'utilisation de cette technologie ne se limite pas aux avis diagnostiques mais pourrait également servir à l'éducation, avec la disponibilité de banques d'images, mais aussi à la

recherche surtout dans les pays en voie de développement.

Au Sénégal, le projet de création d'un centre de référence diagnostique des cancers de l'enfant (CRDCE) en partenariat avec la Fondation Sanofi Espoir dans le cadre du programme 'My Child Matters', bénéficiera de cette technologie afin de disposer rapidement d'avis d'experts pour une prise en charge rapide des patients. ■

Remerciements : Chaleureux remerciements à François Desbrandes pour son implication dans la rédaction de cet article.

Professeur Abibatou Sall, MD, PhD, Médecin Hématologue avec 15 ans d'expérience. Pr Assimilée en Hématologie Biologique à l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et Chef de service du Laboratoire d'Hématologie et de la Banque de sang de l'hôpital Dalal Jamm à Dakar. Son centre d'intérêt est l'oncohématologie spécialement les syndromes lymphoprolifératifs. Pr Sall est très impliquée dans le développement de la cytométrie en flux pour le diagnostic des lymphomes et leucémies au Sénégal.

Références

- Weinstein RS. Prospects for telepathology. *Hum Pathol* 1986 ;17 :433-4.
- Brauchli K, Oberholz M. The iPath telemedicine platform. *J Telemed Telecare* 2005;11 Suppl2: S3-7.
- Carey P, Fudzulani R, Scholfield D, Chagaluka G, Liombe G, Banda K et al. Remote and rapid pathological diagnosis in a resource challenged unit. *J Clin Pathol*. 2014 Jun;67(6):540-3
- Bernard C, Chandrakanth SA, Cornell IS, Dalton J, Evans A, Garcia BM et al. Guidelines from the Canadian Association of Pathologists for establishing a telepathology service for anatomic pathology using whole-slide imaging. *J Pathol Inform* 2014 Mar 28;5(1):15.
- Santiago TC, Jenkins JJ, Pedrosa, Billups C, Quintana Y, Ribeiro RC et al. Improving the Histopathologic Diagnosis of Pediatric Malignancies in a Low-Resource Setting by Combining Focused Training and Telepathology Strategies. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ;59 :221-225
- Hitchcock CL. The Future of Telepathology for the Developing World. *Arch Pathol Lab Med* 2011 ;135; 211-214.
- Dalquen P, PrinceSS, Spieler P, Neumann KDH, Eppenberger-Castori S et al. Making Cytological Diagnoses on Digital Images Using the iPath Network. *Acta Cytologica* 2014;58: 453-460.
- Goswami R, Pi D, Pal J, Cheng K, Hudoba De Bady M. Performance evaluation of a dynamic telepathology system (Panoptiq™) in the morphologic assessment of peripheral blood film abnormalities. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2015; 37; 365-371.
- Haninger DM, Nassiri M, Settembre ED, Zhang S, Zhou L. Live remote digital microscopy in peripheral blood smear evaluation: Intraobserver concordance and experience. *Int J Lab Hem.* 2018; 40:740-746.
- Bashshur RL, Krupinski AE, Weinstein RS, Dunn MR, Bashshur N. The empirical foundations of telepathology: evidence of feasibility and intermediate effects. *Telemed J E Health* 2017 Mar;23(3):155-191.