

ANNEE 2022

N°

---

**AUTOMATISATION PAR TECHNIQUE DE DEEP LEARNING DE  
L'ÉVALUATION DU DEGRÉ D'INFLAMMATION INTERSTITIELLE ET DE LA  
CAPILLARITE RENALE**

---

**THESE**

*Présentée*

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 16/06/2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par **Amélie JACQ**

Née le 29/03/1993

A Auxerre

## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

**ANNEE 2022**

N°

**AUTOMATISATION PAR TECHNIQUE DE DEEP LEARNING DE L’EVALUATION DU DEGRE  
D’INFLAMMATION INTERSTITIELLE ET DE LA CAPILLARITE RENALE**

**THESE**  
Présentée

à l’UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 16/06/2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Amélie JACQ  
Née le 29/03/1993  
A Auxerre

Année Universitaire 2021-2022  
au 1er Septembre 2021

Doyen :

**M. Marc MAYNADIÉ**

Assesseurs :

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

Mme Laurence DUVILLARD

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			<b>Discipline</b>
M.	Jean-Louis	<b>ALBERINI</b>	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	<b>BEDANE</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMA</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophtalmologie
Mme	Mary	<b>CALLANAN (WILSON)</b>	Hématologie type biologique
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophtalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	<b>GEORGES</b>	Pneumologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	<b>GUINOT</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Philippe	<b>KADHEL</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie

M.	Jean-François	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIÉ</b>	Hématologie – transfusion
M.	Marco	<b>MIDULLA</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	<b>PAGES</b>	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	<b>PHILIPPE</b>	Génétique
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAY</b>	Médecine d'urgence
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	<b>SIMON</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénérologie
(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)			
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			<b>Discipline Universitaire</b>
Mme	Lucie	<b>AMOUREUX BOYER</b>	Bactériologie
Mme	Louise	<b>BASMACIYAN</b>	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)			
M.	Mathieu	<b>BLOT</b>	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	<b>BOUILLET</b>	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	<b>CHRETIEN</b>	Hématologie
Mme	Vanessa	<b>COTTET</b>	Nutrition
M.	Damien	<b>DENIMAL</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	<b>DERANGERE</b>	Histologie
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	<b>GUENANCIA</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	<b>MARIET</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	<b>MARTZ</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	<b>MOUILLOT</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>PUTOT</b>	Gériatrie
Mme	Claire	<b>TINEL</b>	Néphrologie
M.	Antonio	<b>VITOBELLO</b>	Génétique
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

#### PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	<b>DIDIER</b>	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)

#### PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Jacques	<b>BEURAIN</b>	Neurochirurgie
----	---------	----------------	----------------

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	<b>MAZALOVIC</b>	Médecine Générale
Mme	Claire	<b>ZABAWA</b>	Médecine Générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	<b>CANNET</b>	Médecine Générale
M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

#### MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	<b>BEAUGRAND</b>	Médecine Générale
Mme	Anne	<b>COMBERNOUX -WALDNER</b>	Médecine Générale
M.	Benoit	<b>DAUTRICHE</b>	Médecine Générale
M.	Alexandre	<b>DELESVAUX</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale
M.	Olivier	<b>MAIZIERES</b>	Médecine Générale

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	<b>BERNARD</b>	Anglais
Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

#### PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	<b>EVRARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

#### PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais
----	----------	---------------------	---------

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	<b>CRANSAC</b>	Pharmacie clinique
M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

## **COMPOSITION DU JURY**

Président : Pr Jean-Michel REBIBOU

Membres :  
Dr Mathieu LEGENDRE  
Pr Laurent MARTIN  
Pr Hervé DEVILLIERS  
Dr Elise MARECHAL



## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

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

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

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

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

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

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

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

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

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

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

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

# REMERCIEMENTS

---

**Aux membres du jury,**

**A Monsieur le Professeur Jean-Michel Rebibou**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse mais aussi de m'avoir encadrée et soutenue au cours de mon internat.

**A Monsieur le Docteur Mathieu Legendre**, merci de m'avoir confié ce travail de thèse et de m'avoir fait l'honneur de le diriger. Je te suis reconnaissante de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de ce projet et pour ta patience. Je te remercie également d'être aussi présent et investi pour nous dans le service.

**A Monsieur le Professeur Laurent Martin**, merci de me faire l'honneur de prendre part à ce jury et de m'avoir permis de mener à bien mon travail grâce à votre collaboration au sein de votre service.

**A Monsieur le Professeur Hervé Devilliers**, merci de me faire l'honneur de participer à mon jury, de m'avoir épaulée pour la préparation des ECN et en particulier de la LCA, de m'avoir accueillie en médecine interne.

**A Madame le Docteur Elise Maréchal**, merci de me faire l'honneur de ta présence pour ton premier jury de thèse. Merci pour ta bienveillance, tes précieux conseils et pour me soutenir depuis le début de mon internat.

**Aux personnes ayant contribué à ce travail,**

**Au Docteur Georges Tarris** anatomopathologiste pour son aide précieuse au sein du laboratoire.

**A Madame Dullier Nathalie**, technicienne du laboratoire, pour avoir aussi contribué à ce travail.

Je remercie aussi **Monsieur Adrien Jaugey** pour avoir contribué au travail sur l'intelligence artificielle.

**Aux médecins que j'ai rencontrés et qui m'ont encadrée au cours de mon internat,**

**A l'équipe de néphrologie du CHU de Dijon**, où j'ai le plaisir d'apprendre à devenir une bonne petite néphrologue, qui j'espère deviendra grande. **Au Professeur Christiane Mousson** pour le partage de ses connaissances en transplantation. **A Claire**, merci de m'encadrer si bien comme interne de greffe. Merci pour ton implication pour les internes, l'équipe et tes nombreuses idées. **A Gilbert**, merci pour ta bienveillance, le partage de tes nombreuses connaissances notamment sportives et ton rythme de visite quelque peu soutenu pour les jeunes internes. **A Manue**, merci pour mon semestre à Gaffarel, pour m'avoir appris la gestion de l'hémodialyse mais surtout de leurs patients. Merci pour tous les autres

moments sympas de notre semestre, notamment tes bons petits plats du midi ! **A Pierre Henri**, fervent supporter de l'AJA, je me sens moins seule comme Icaunaise dans le service ! Merci de participer à ma formation, d'essayer de m'apprendre à rester calme et poser les choses. Merci pour tes blagues ! **A Zara**, merci pour ton aide et le partage de tes connaissances au cours des gardes effectuées ensemble. **A Samir**, pour m'avoir appris l'organisation au travail (et aussi de son bureau) et la ponctualité. **A Quentin**, merci pour ton dynamisme et ton enthousiasme à nous partager la néphrologie, qui perdure encore à Chalon sur Saône. **A Sabine**, pour la gestion de la nutrition au travail mais surtout pour les moments partagés lors des soirées jeux ou de nos sorties.

Merci à l'ensemble de **l'équipe paramédicale du service et de Gaffarel** avec qui c'est un plaisir de partager et de travailler. Merci à nos secrétaires, si sympas et bien organisées, **Isabelle, Ariane et Marielle**.

**A l'équipe de néphrologie de Macon, Jean-Simon, Hamid, Anne-Claire, Catherine et Alim.**

Je vous remercie de m'avoir accueillie et soutenue lors de mon premier semestre d'internat. Mention spéciale à **Allyriane**, merci de m'avoir si bien encadrée et apportée.

**A l'équipe de médecine interne 2,**

**Aux Professeurs Philip Bielefield et Hervé Devilliers, et aux Docteurs Géraldine Muller, Alin Turcu, Suzanne Mouries Martin et Romain Bouvet**, avec qui j'ai beaucoup appris et aimé travailler au sein d'une ambiance chaleureuse.

**A l'équipe de maladies infectieuses,**

**Au Professeur Chavanet** avec ses nombreuses connaissances et anecdotes que vous aimiez tant nous partager. **Au Professeur Lionel Piroth, aux Docteurs Arnaud Salmon Rousseau, François-Xavier Catherine, Sophie Mahy, Marielle Buisson et Michel Duong** pour nous avoir encadrés et soutenus dans une période difficile qu'était la pandémie.

**A l'équipe des soins intensifs de cardiologie,**

**Aux Professeurs Gabriel Laurent, Yves Cottin et Luc Lorgis, aux Docteurs Thibaut Pommier, Audrey Sagnard, Isabelle Lhuillier, Géraldine Bertaux, Marie Fichot, Hugo Debeaumarché, Estelle Ratheau, Carole Richard, Charles Guenancia, Fabien Garnier**, pour m'avoir enseignée la cardiologie et pour avoir fait confiance à une néphrologue. Je remercie aussi l'ensemble des internes de cardiologie présents dans le service au cours du semestre, **Antoine, Claire, Julie, Chan, Benjamin, Romain et aussi Arthur** (un des intrus de la cardiologie comme moi), pour avoir été présents et bienveillants avec moi !

**A l'équipe de réanimation de Chalon sur Saône,**

**Au Docteur Paul Simon Pugliesi**, pour ta motivation à nous enseigner. Je te remercie pour ce que tu m'as transmis au cours de ce stage mais aussi pour tes précieux conseils pour la suite. **Au Docteur Thomas Ribollet**, pour avoir partagé autant de gardes avec moi. C'était un plaisir ! **Aux Docteurs Maël Hamet, Baptiste Tuillon, Thomas Poussant, Nicolas Feuillet, Caroline Abdulmalak, Romain Ter Schiphorst, Martial Delorme** merci de nous avoir accompagnés et soutenus au sein de l'ensemble des prises en charge dont beaucoup étaient moralement difficiles.

**A ma famille,**

**A Axel**, ou l'homme le plus patient du monde (et pas que !). Merci de m'épauler et me supporter depuis plus de 12 ans, d'avoir tenu bon après la PACES, puis les ECN et enfin la thèse. Merci de tenter de me faire relativiser, d'égayer mon quotidien et de me rendre tout simplement heureuse. Promis, après ça je me concentre sur août 2023, je t'aime.

**A Archimède et Amox**, mes deux petits poilus tout mignons qui partagent mon quotidien depuis plusieurs années. Merci d'avoir débordé d'imagination pour me divertir quand je travaillais, pour ta ronronthérapie mon Archi et pour ton amour des bisous Amox.

**A mes parents**, qui me soutiennent depuis toujours. Je vous remercie d'avoir été patients, d'avoir séché mes larmes après chaque contrariété depuis toute petite (parce que oui ça dure encore un peu !). Merci pour la transmission de vos valeurs. Merci **Maman** de m'avoir permis de jouer au fashion victime grâce à ton repassage impeccable ! Merci **Papa**, mon plus fervent supporter de basket ! J'espère que vous serez fiers de moi.

**A ma petite sœur Maddy**, qui après m'avoir pas mal tourmentée enfant (ne t'inquiètes pas je m'en suis remise), tu as grandi et m'a permis de partager de précieux moments. Merci de me faire rire avec ton sale caractère. Tu me manques, je t'aime fort. Crois en toi !

**A ma belle-famille,**

**A Maryse** pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre bonne cuisine qui nous remonte toujours le moral. **A Jean-Marc**, toujours prêt à rendre service et à nous faire un beau papier peint ! **A Julien**,

merci de m'avoir aidée pour l'anglais de mon article, merci pour ta patience. **A Géraldine, Franck et Férouze**, merci d'être là pour nous.

#### **A mes amis, co-équipières et co-internes**

##### **A la Team Trop Top présente depuis le début de l'externat,**

**A Eléonore**, ma copine de stress (et pas que) qui m'a aidée à me dépasser, qui a toujours les bons mots pour me faire rire (même à ton insu et on ne t'en remerciera jamais assez), toujours présente notamment pour la mission shopping pour la robe de thèse et grâce à qui notre peau ne fera que mieux se porter. **A Pauline**, pour ta gentillesse, ta patience (sur nos longues conversations de médecine et aussi et surtout pour supporter Pierre !) et ta cuisine exceptionnelle, merci pour ces gâteaux d'anniversaire aussi beaux que délicieux ! **A Valou**, pour m'avoir supportée dans de nombreux stages, mais aussi en vacances, à se faire jeter des pions de jeux dessus. Qui aime bien, châtie bien hein, n'oublie pas ! **A Vincent**, pour nous avoir accueillis à Troyes avec les bonnes bouteilles de Philippe, m'avoir rappelé si souvent pendant que TU perdais au bad que je n'avais pas de mental, j'espère en avoir cette fois (plus qu'au BANG en tout cas) et pour m'avoir fait découvrir le all inclusive ! **A Pierrot** avec sa grosse voix, mon cardiologue préféré, toujours là pour me faire rager (et ça marche !), merci d'avoir quand même pris soin de moi durant 6 mois à l'USIC.

##### **A mes anciennes co-équipières de basket et précieuses copines,**

**Lisa et Steffy** pour me soutenir depuis de nombreuses années maintenant et dans les moments les plus importants de ma vie, mais aussi pour avoir toujours 3 mois de plus que moi et me faire sentir bien dans ma peau. Merci d'avoir pris sur vous pendant nos matches de basket, d'avoir remis ça transitoirement pour Lisa. Merci radio Steffy pour tous les potins et ton accent de chez nous !

##### **A mes copines Icaunaises,**

**Charlotte**, merci pour ces années folles au collège et au lycée (on se souvient encore de Huygens en TPE !) mais aussi pour le bonheur de s'être retrouvées de nouveau parce que tu m'avais manquée !

**A Mélanie**, pour ta gentillesse et ton calme (pour contraster avec Jérèm !), d'avoir toujours les bonnes paroles. Toujours une pensée pour vous dès que l'on traverse Villefargeau (la place du 30 octobre c'était quand même plus simple). **A Bérénice**, pour ta bienveillance et ces cours de latins que nous avons traversés ensemble, mais pas seulement ! J'ai hâte de découvrir toutes tes prouesses culinaires. Tes hommes ont bien de la chance. Je vous souhaite toutes les 3 plein de bonheur avec vos moitiés respectives et vos petits bambins pour les concernées. Une petite dédicace aussi **à Jérémy**, toujours aussi survolté que serviable ! On pensera à toi si on revient dans l'Yonne.

### **A mes co-équipières de basket,**

**A Célia**, merci pour cette première fois tardive et un peu amère (rien que d'y penser j'ai encore mal au ventre), pour ta folie, pour ton non-amour partagé des jeux de société, pour toutes tes blagues (qui savent me mettre à l'aise), pour ta passion dans ce que tu entreprends dont je suis admirative et aussi pour avoir sauvé ma mise en page et mon diaporama ! Je t'en remercie tellement ! Même si Besançon c'est la campagne, ce n'est pas si loin heureusement ! **A notre capitaine Maéva**, qui a le courage de diriger et soutenir cette équipe et qui le fait si bien ! Merci de me coacher et de nous faire un si bon brookie ! **A Steph'**, pour toujours penser à nous servir sur le terrain, dont j'admire la lecture de jeu et les nombreuses interceptions qui nous font tant de bien mais aussi ce joli jeu de jambes à l'échauffement au foot. **A Jadou**, ma petite sœur du basket et l'une de mes plus anciennes co-équipières dijonnaises et sa niaque et combattivité à toute épreuve. **A la grande**, pour ta bienveillance naturelle et les si hautes passes que l'on peut te faire en match. Pense à toi et prends soin de toi aussi. **A Emma alias Noopy**, pour donner de sa personne sur le terrain mais aussi nous faire autant rire quelle que soit la situation, ne change pas (et n'oublions pas de trinquer). **A Aude**, pour ta gentillesse et ta patience dans la vie comme sur le terrain, toi qui sais nous faire les bonnes passes au bon moment. **A Sarah**, toujours à fond sur le terrain, merci de ton soutien (promis j'arriverai à aller donner mon sang avec toi !) **A Momo**, notre petit cancre de l'entraînement, qui donne tout sur le terrain (merci de m'avoir laissée être ta kiné perso à DAD). **A Léna**, la force tranquille, toujours un plaisir de jouer au poste avec toi. **A Laure**, pour ta gentillesse, il faut qu'on arrive à s'imposer encore plus sur le terrain ! **A Mamie**, notre maman à toutes, j'admire que tu sois dans l'équipe (pendant que je me trainerai dans quelques années). **A Coco**, notre géante à tentacules, je te souhaite tout plein de bonheur, reviens nous vite ! **A Anaëlle**, quel plaisir de te retrouver sur le terrain, avec pleins de bonnes nouvelles ! **A Binbin** notre coach, ton sang-froid à gérer une équipe de filles et ton indulgence envers moi et mes horaires, merci !

### **A mes co internes de néphrologie actuels et plus anciens,**

**A Charline**, pour avoir été mon binôme de gardes pendant près de 6 mois, pour avoir partagé un semestre à Gaffarel avec nos chroniques qui nous sont si chers et pour partager aussi ce caractère de mauvaise perdante pendant les soirées jeux. Merci d'avoir été là et d'arriver à encore me rassurer ! Heureusement que tu n'es pas partie bien loin ! **A Elise**, pour ton calme, ta bienveillance et pour partager ton expérience et tes nombreuses connaissances avec nous. Je suis admirative ! Vivement les prochaines sessions de squash ! **A Imane**, avec ta voix toute douce, tu en imposes déjà en néphrologie ! Merci pour tous ces « retours d'expérience » partagés ensemble et pour ces moments filles. **A Kadia**, la première co interne de néphrologie avec qui j'ai partagé un semestre et avec qui je « termine » mon

internat en néphrologie, c'est un signe ! Merci d'être là et de m'épauler. **A Léa**, la corse de la bande ! Merci d'être présente pour moi, vivement le prochain CUEN ! **A Célia**, pour m'avoir coachée en néphrologie lorsque j'étais une toute petite troisième semestre. Il faut vraiment que je vienne voir ta nouvelle vie mâconnaise. **A Medhi**, notre premier DJ et pas n'importe lequel. Faute d'avoir pu être co-internes en stage, tu seras probable mon petit assistant au prochain semestre (tu prendras soin de nous hein !) **A Jean-Charles et Jean** qui sont maintenant devenus chefs et qui valent le coup d'avoir été croisés au cours de mon cursus. **A Mélanie, Coline, Mira et Bérangère**, mes plus jeunes co-internes, que j'ai pour l'instant un peu moins croisées en dehors de nos réunions de biblio du jeudi. Probablement à la prochaine au cours des semestres suivants !

#### **A mes rencontres mâconnaises,**

**A Chloé**, une autre de mes copines d'angoisse. Merci pour cette coloc' à Mâcon si riche en souvenirs (dont un que je t'épargne de citer ici), ton soutien et notre amitié qui perdure ! J'aime ce petit bout de femme que tu es ! **A Clémence**, la plus classe des gastro-entérologues. Merci d'être là pour moi, reviens vite à Dijon.

#### **A mes co-internes de médecine 2 et co-équipiers de badminton,**

**A Ines**, merci d'avoir pris soin de moi en médecine 2 et de m'entretenir avec nos sessions de badminton hebdomadaires qui sont devenues un vrai rituel. **A Najib**, toujours à fond, le sourire et surtout la bière. **A Abdes**, tu es l'interniste qui m'aura le plus poursuivi pendant mon internat mais c'était plutôt sympa (encore plus quand tu rages au bad parce que tu perds !)

#### **A tous les autres co-internes qui m'ont tous apporté pendant l'internat,**

**A Mimi** qui a été LA rencontre en maladies infectieuses, mon petit ninja inarrêtable, toujours de bonne humeur et accro aux jeux de société. Je te souhaite plein de bonheur ! **A Guigui**, toujours de la partie que ce soit pour visiter et goûter les bons vins de la province icaunaise, briller à l'échappée game ou te faire un peu secouer pendant notre séjour au ski. **A Moumoune**, le plus gentil des cardiologues. Merci de m'avoir soutenue et fait rire à l'USIC. **A la team réa Chalon**, merci **Thomas H** pour ces moments si précieux à rager et râler ensemble, ça me manque déjà. **A Loïc**, merci de me suivre en néphrologie pour m'entendre encore me plaindre un peu, promis après on va au bad ! **A Juliana**, pour le girl power dans cette équipe bien trop masculine. **A Lilian**, notre petit anesthésiste en puissance. Merci aussi à **Thomas B et Pierre** ! **A Isabelle et Thibault**, les deux infectiologues avec qui j'ai adoré partager un semestre en néphrologie. **A Adrien et Roman**, pour s'être soutenus en maladies infectieuses.

# TABLE DES MATIERES

---

I.	Introduction.....	18
II.	Matériel & méthodes.....	22
1.	Population.....	22
2.	Cohorte d’entraînement, de test et d’application .....	22
3.	Données clinico-biologiques .....	24
4.	Analyses histologiques.....	24
5.	Modèle des 3 entraînements de réseaux de neurones .....	26
6.	Entraînement spécifique du troisième réseau de neurones à la segmentation de l’inflammation rénale.....	27
7.	Evaluation et gradation des lésions parenchymateuses .....	27
8.	Evaluation des performances sur l’inflammation interstitielle totale et la capillarite .....	30
9.	Analyse statistique.....	30
III.	Résultats .....	32
1.	Caractéristiques des populations.....	32
2.	Segmentation de l’inflammation interstitielle et des capillaires péri-tubulaires.....	33
3.	Performances pour la reconnaissance de l’inflammation interstitielle et des capillaires péri-tubulaires.....	37
4.	Performances du réseau de neurones comparées au néphrologue entraîné.....	39
	Evaluation de l’inflammation interstitielle totale ti et de la capillarite cpt .....	39
5.	Performances du réseau de neurones comparées à l’interne en néphrologie .....	42
6.	Suivi des patients avec néphropathie à IgA .....	43
IV.	Discussion .....	47
V.	Conclusions signées .....	53
VI.	Références bibliographiques.....	54



## TABLE DES TABLEAUX

---

<b>Tableau 1</b> : Différentes formules utilisées pour les valeurs d'intérêt .....	29
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques cliniques et biologiques des populations de la cohorte test et de la cohorte d'application .....	33
<b>Tableau 3</b> : Données histologiques observées et prédites dans la cohorte IgAN.....	43
<b>Tableau 4</b> : Analyse de survie selon la survenue du critère de jugement principal composite : décès, transplantation, dialyse ou doublement de la créatinine de base .....	46

## TABLE DES FIGURES

---

<b>Figure 1</b> : Développement et entraînement du Deep Learning selon 3 techniques : classification, détection et segmentation d'objets.....	20
<b>Figure 2</b> : Entraînement, test et validation du troisième réseau de neurones pour la segmentation de l'inflammation interstitielle et des capillaires péri-tubulaires.....	23
<b>Figure 3</b> : Annotations manuelles (logiciel ASAP) de structures histologiques corticales et interstitielles à l'intérieur d'une région d'intérêt (ROI) .....	25
<b>Figure 4</b> : Annotations des cellules inflammatoires et des capillaires péri-tubulaires .....	25
<b>Figure 5</b> : Représentation du modèle des trois entraînements de réseaux de neurones .....	26
<b>Figure 6</b> : Détection du cortex à partir du premier réseau de neurones .....	34
<b>Figure 7</b> : Détection des structures corticales à partir du second réseau de neurones.....	34
<b>Figure 8</b> : Nettoyage des masques des objets précédents en noir .....	35
<b>Figure 9</b> : Etape de détection des cellules inflammatoires en rouge et des capillaires péri-tubulaires en vert .....	35
<b>Figure 10</b> : Images à plus fort grossissement issues du 3 <sup>ème</sup> réseau de neurones .....	36
<b>Figure 11</b> : Segmentation d'une biopsie entière .....	37
<b>Figure 12</b> : Matrice de confusion par pixels mesurant les performances du troisième réseau de neurones pour la détection des cellules inflammatoires et des capillaires péri-tubulaires dans la cohorte test....	38
<b>Figure 13</b> : Erreurs commises par le réseau de neurones .....	39
<b>Figure 14</b> : Corrélations entre l'inflammation interstitielle prédite et l'inflammation interstitielle totale observée (A) et évaluation de l'inflammation prédite selon le grade d'inflammation observée (B) .....	40
<b>Figure 15</b> : Analyse par groupes de capillarite entre la capillarite prédite selon le nombre maximal de cellules inflammatoires dans les capillaires péri-tubulaires et la capillarite évaluée visuellement par le néphrologue .....	40
<b>Figure 16</b> : Capacité de prédiction du réseau de neurones pour identifier les différents stades d'inflammation interstitielle totale $t_i$ : $t_i \geq 1$ (A), $t_i \geq 2$ (B), $t_i \geq 3$ (C) et les différents stades de capillarite : $cpt \geq 1$ (D), $cpt \geq 2$ (E) et $cpt \geq 3$ (F) .....	41
<b>Figure 17</b> : Evaluation prédite du score $t_i$ selon le grade d'inflammation visuel (A) et évaluation prédite du score $cpt$ selon le grade de capillarite visuel (B).....	42
<b>Figure 18</b> : Corrélations entre le score $t_i$ et l'occlusion inflammatoire des capillaires péri-tubulaires prédite par le réseau de neurones avec le DFG.....	44
<b>Figure 19</b> : Survenue du risque de décès, dialyse ou doublement de la créatinine selon le grade $t_i$ prédit .....	45

## LISTE DES ABBREVIATIONS

---

AUC	Area Under the Curve (aire sous la courbe)
CPT	Capillarite
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
IF/TA	Interstitial Fibrosis/Tubular Atrophy (Fibrose interstitielle et Atrophie tubulaire : FI/AT)
HTA	Hypertension artérielle
IgAN	IgA Nephropathy (Néphropathie à IgA)
LGM	Lésions glomérulaires minimes
NTI	Néphrite tubulo-interstitielle
TI	Total Cortical Inflammation (inflammation interstielle totale)
ROI	Région d'intérêt (Region Of Interest)

## I. INTRODUCTION

L'insuffisance rénale, définie par une diminution des capacités d'épuration du rein, est une pathologie sévère associée à une morbi mortalité significative. A titre d'exemple, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ont un taux de mortalité plus élevé, à 10,6% (1), par rapport aux individus d'âge équivalent indemnes de maladie rénale. On distingue classiquement l'insuffisance rénale aiguë et chronique par la durée d'évolution, et éventuellement par la possible réversibilité. Ces insuffisances rénales organiques peuvent résulter de nombreuses étiologies. Ainsi, chaque compartiment du néphron peut indépendamment être la cible d'une pathologie spécifique. On distingue les maladies du glomérule ou glomérulopathies, les maladies du tubule ou tubulopathies ou encore les maladies des vaisseaux rénaux ou néphropathies vasculaires (2,3). Les pathologies inflammatoires touchant le tissu de soutien, l'interstitium rénal, peuvent aussi être responsables d'insuffisances rénales aiguës et chroniques. Ces maladies se nomment néphrites tubulo-interstitielles (NTI).

De nombreuses maladies peuvent entraîner des NTI comme les infections (dont pyélonéphrites, tuberculose rénale, virus Hantaan), les maladies auto-immunes (dont sarcoïdose, Goujerot Sjogren, maladie associée aux IgG4, TINU syndrome), les allergies (néphrite interstitielle immuno-allergique), les toxiques (dont les médicaments, les métaux lourds, les cristaux), les rejets de transplantation, les causes génétiques et d'autres (4–7). Une NTI est aussi parfois observée dans un contexte de glomérulopathie comme c'est le cas dans la néphropathie lupique (8,9), les vascularites à ANCA ou encore la maladie de Berger. Selon certains auteurs, dans la maladie de Berger, le degré de NTI serait même associé au risque de développer une insuffisance rénale terminale (10–13).

Les NTI sont définies par la présence de cellules inflammatoires majoritairement mononuclées (monocytes et lymphocytes) dans l'interstitium cortical où elle peut être associée à d'autres lésions inflammatoires telles que la capillarite péri-tubulaire (présence de cellules inflammatoires dans plus de 10% des capillaires péri-tubulaires) ou la tubulite (présence de cellules inflammatoires mononuclées en exocytose dans les tubules) (14). Le diagnostic de NTI repose actuellement sur la réalisation d'une ponction biopsie rénale. Les données histologiques permettent ainsi de confirmer le diagnostic lorsqu'on observe une infiltration de l'interstitium par des cellules inflammatoires. Ces lésions histologiques peuvent être gradées en fonction du pourcentage de surface corticale atteinte. Outre sa fonction diagnostique, ce pourcentage est aussi fréquemment utilisé à visée pronostique (15,16). En effet, ces lésions histologiques conduisent à une dysfonction tubulaire puis une altération aiguë de la filtration rénale et donc à une insuffisance rénale. C'est également le cas en transplantation rénale où

la présence d'une infiltration tubulo-interstitielle du greffon par des lymphocytes T du receveur participe au diagnostic du rejet cellulaire (médié par les lymphocytes T) selon la classification de Banff (14,17). La présence de cellules inflammatoires au sein des capillaires péri-tubulaires induit des lésions de capillarite qui participent au diagnostic de rejet dit humoral (médié par les anticorps dirigés contre le greffon).

Bien que pertinente, l'évaluation de l'inflammation interstitielle ou au sein des capillaires péri-tubulaires est difficile et n'est réalisée que de façon semi-quantitative visuelle à l'aide de seuils arbitraires avec une importante variabilité inter et intra opérateur (11,18–20). En effet, le critère d'inflammation interstitielle est calculé en fonction du pourcentage de la surface qu'elle occupe dans le cortex rénal. Néanmoins, il est difficile pour un observateur d'estimer précisément une surface moyenne de manière objective, ce d'autant plus qu'il s'agit d'une tâche répétitive et fastidieuse (20,21). D'autres facteurs peuvent influencer cette évaluation comme la qualité de la coloration ou le degré d'expertise du pathologiste. Plusieurs études mentionnent que les classifications anatomopathologiques comme la classification de Banff, largement répandue et utilisée, ont une grande variabilité et un manque de reproductibilité (19,22).

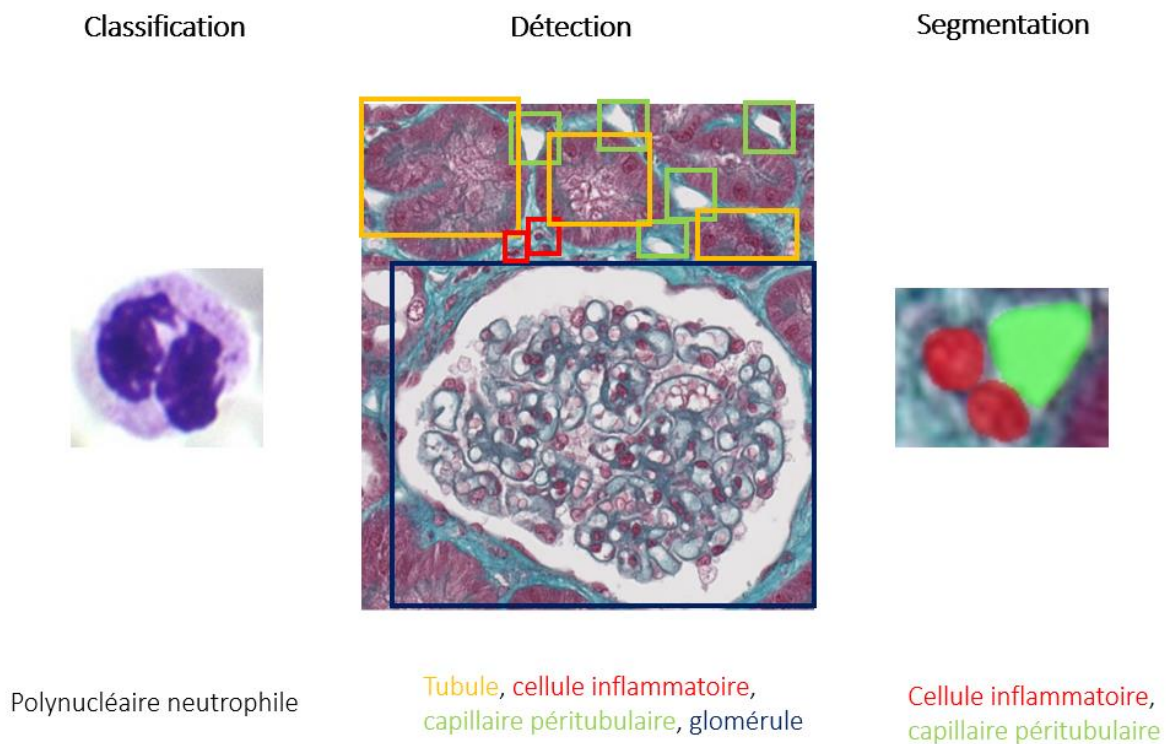
Afin d'améliorer l'appréciation de l'inflammation interstitielle, les techniques d'immunohistochimie permettent des marquages spécifiques des cellules inflammatoires (23). Il s'agit d'une méthode permettant la détection de protéines ou d'antigènes de façon directe ou indirecte dans un tissu à l'aide d'un anticorps spécifique. La plupart du temps, le couple antigène-anticorps est révélé par une production de couleur. Néanmoins ces techniques nécessitent d'utiliser des réactifs coûteux et de nouveaux marquages. Afin d'améliorer l'évaluation de l'infiltrat inflammatoire interstitiel, il existe des outils informatiques afin d'automatiser la détection des pigments de couleurs induite par l'immunohistochimie. Cependant, cette évaluation ne permet pas de délimiter les zones parenchymateuses infiltrées par ces cellules inflammatoires (dont vaisseaux, glomérules, tubules). Ainsi, l'évaluation du degré de néphrite est biaisée par le degré d'inflammation des autres structures histologiques au pourtour. De plus, ces techniques d'immunohistochimie ne permettent pas le marquage simultané de l'ensemble des types de cellules inflammatoires.

Une reconnaissance d'image automatisée de l'inflammation interstitielle, sans marquage par un anticorps spécifique, pourrait limiter son coût et permettre d'améliorer son estimation.

L'intelligence artificielle est une technologie en plein essor et développée dans de nombreux domaines médicaux (24). Actuellement, l'une des techniques d'apprentissage les plus utilisées est celle de l'apprentissage profond ou Deep Learning. Le Deep Learning repose sur l'utilisation de réseaux de neurones permettant la classification (image entière), la détection (région d'une image) et la

segmentation d'objets (pixels d'un objet) (Figure 1) (25). La segmentation est le processus le plus détaillé permettant de classifier chaque pixel d'une image en un label particulier.

Le Deep Learning est actuellement la technique de reconnaissance d'image la plus performante pour réaliser la segmentation d'images et fait l'objet d'un nombre croissant de travaux en néphrologie (22,26,27). La reconnaissance des différentes lésions anatomopathologiques rénales est chronophage et opérateur dépendant. Plusieurs études ont montré que l'utilisation d'algorithme de Deep Learning à partir d'images de biopsies rénales numérisées pouvait permettre une détection et une segmentation précises des structures rénales d'intérêt. Grâce à sa grande reproductibilité, cet outil permettait de limiter la variabilité inter et intra-observateur (19–21,28–30).



**Figure 1** : Développement et entraînement du Deep Learning selon 3 techniques : classification, détection et segmentation d'objets

Cependant, peu d'études ont été réalisées afin d'établir une relation entre ces mesures automatisées et les données cliniques comme l'évolution de la fonction rénale. De plus, la plupart d'entre elles sont centrées sur le glomérule (31,32) et la reconnaissance des pathologies associées, mais peu sur le compartiment tubulo-interstitiel (33), en particulier l'inflammation interstitielle. Néanmoins, un travail local récent (34), utilisant l'entraînement de 2 réseaux de neurones, permet d'obtenir à la fois une

mesure précise et reproductible de la fibrose interstitielle et de l'atrophie tubulaire ainsi que des facteurs histologiques à valeur pronostique. La poursuite de ce travail pourrait permettre la reconnaissance d'autres structures du compartiment interstitiel sur les biopsies, notamment l'inflammation interstitielle et les lésions de capillarite.

L'objectif de ce travail est d'obtenir une automatisation de la segmentation de l'inflammation interstitielle totale et de la capillarite péri-tubulaire en utilisant un réseau de neurones convolutif sur des lames de biopsie rénale, afin de permettre une mesure standardisée, fiable et exploitable en routine au sein d'une population diversifiée.

Secondairement, nous avons recherché à établir un rôle pronostique des lésions d'inflammation interstitielle totale et de capillarite chez les patients atteints d'une néphropathie à IgA.

## II. MATERIEL & METHODES

### 1. Population

Les lames de biopsie rénale étaient issues de tissu rénal analysé au centre hospitalier universitaire de Dijon du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 1<sup>er</sup> janvier 2021 ou au centre hospitalier universitaire de Besançon du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 1<sup>er</sup> janvier 2020.

Afin de garantir une diversité dans les types et les sévérités d'inflammation interstitielle, ont été incluses :

- Des biopsies de rein natif ayant reçu soit un diagnostic de néphropathie à IgA (IgAN), soit de NTI aiguë ou chronique, soit de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM).
- Des biopsies de greffon ayant soit un diagnostic de rejet cellulaire (aigu ou chronique), soit de rejet mixte avec composante humorale associée, au centre hospitalo-universitaire de Dijon entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 1<sup>er</sup> janvier 2021, soit des biopsies protocolaires de greffons réalisées dans la première année de greffe au centre hospitalo-universitaire de Besançon du 1<sup>er</sup> janvier 2018 au 1<sup>er</sup> janvier 2020.
- Des lames de néphrectomie issues de tissu rénal non tumoral obtenu lors de néphrectomies thérapeutiques réalisées dans le cadre de néoplasies rénales au centre hospitalo-universitaire de Dijon entre janvier 2016 et décembre 2018.

Du fait de la destruction de l'architecture du compartiment tubulo-interstitiel, les biopsies de pyélonéphrite aiguë xanthogranulomateuse, de lymphome rénal ou de cancer du rein et les transplantectomies ont été exclus. L'ensemble de ces néphropathies offre une diversité de diagnostics avec un compartiment tubulo-interstitiel plus ou moins pathologique. Les différents patients étaient répartis au sein de 3 cohortes distinctes.

### 2. Cohorte d'entraînement, de test et d'application

Au total, les échantillons rénaux provenant de 331 patients, ont été répartis au sein de 3 cohortes distinctes (Figure 2).

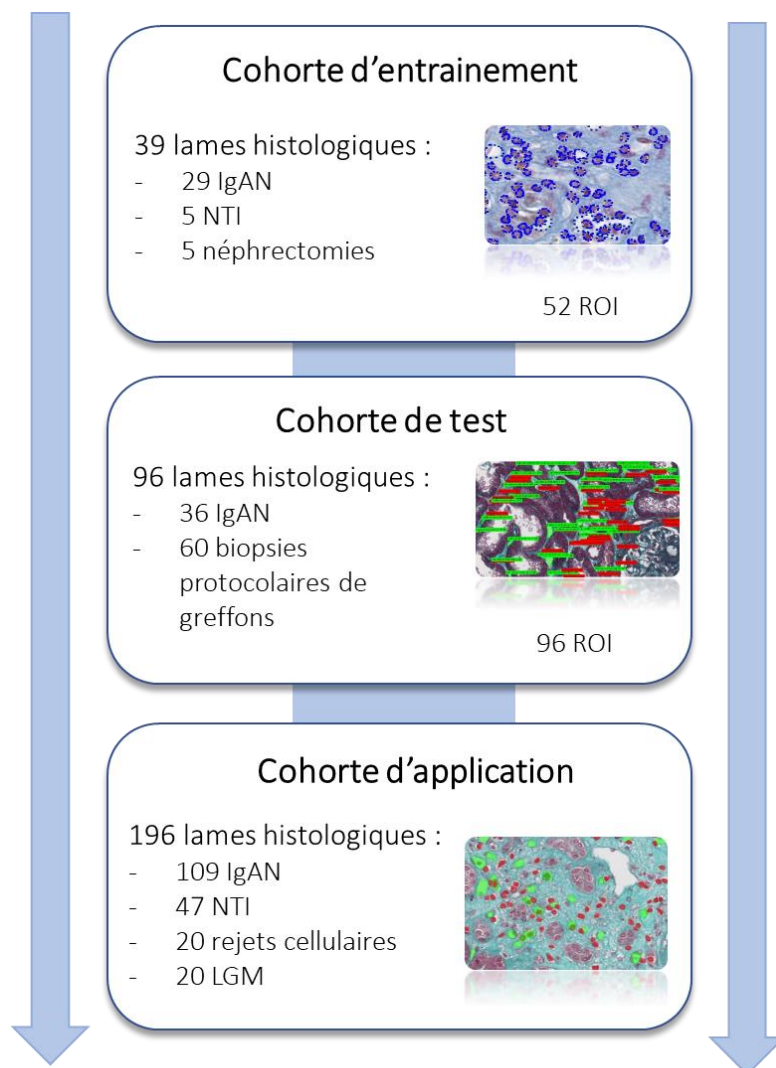
La première cohorte dite « cohorte d'entraînement » était utilisée pour entraîner le troisième réseau de neurones pour la reconnaissance des cellules inflammatoires situées dans l'interstitium et des capillaires péri-tubulaires, à l'aide des annotations manuelles.

Cette cohorte était constituée de 39 lames histologiques provenant du centre hospitalo-universitaire de Dijon dont 5 néphrectomies, 29 IgAN et 5 NTI.



La deuxième cohorte dite « cohorte de test » était utilisée pour valider les performances de la détection automatisée des cellules inflammatoires et des capillaires péri-tubulaires sur des zones d'intérêt représentant un échantillon de la biopsie. Elle permettait de comparer les annotations manuelles aux prédictions automatisées. Elle était constituée de 96 lames histologiques dont 36 sont associées au diagnostic d'IgAN et 60 issues de biopsies protocolaires de greffons réalisées entre 2 et 12 mois au centre hospitalo-universitaire de Besançon entre 2018 et 2020, ce qui permettait d'obtenir une validation externe.

Une dernière cohorte dite « cohorte d'application » était finalement constituée pour tester l'évaluation automatisée du degré de néphrite et de capillarite sur des biopsies rénales entières. Cette cohorte était constituée de 196 lames histologiques dont 109 biopsies d'IgAN, 47 NTI, 20 LGM et 20 biopsies de greffon associées à un diagnostic de rejet cellulaire ou mixte.



**Figure 2 :** *Entraînement, test et validation du troisième réseau de neurones pour la segmentation de l'inflammation interstitielle et des capillaires péri-tubulaires*  
 IgAN : Néphropathie à IgA, NTI : néphrite tubulo-interstitielle, LGM : lésions glomérulaires minimales ROI : Région d'intérêt (Region Of interest)

### 3. Données clinico-biologiques

Les données clinico-biologiques ont été collectées dans le dossier informatisé des patients, au moment du prélèvement anatomopathologique, de manière rétrospective. Elles incluent : l'âge, le sexe, les antécédents de diabète, d'hypertension artérielle (HTA), l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine, la mesure de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire (DFG) et la protéinurie. Le débit de filtration glomérulaire a été calculé à l'aide de la formule CKD-EPI.

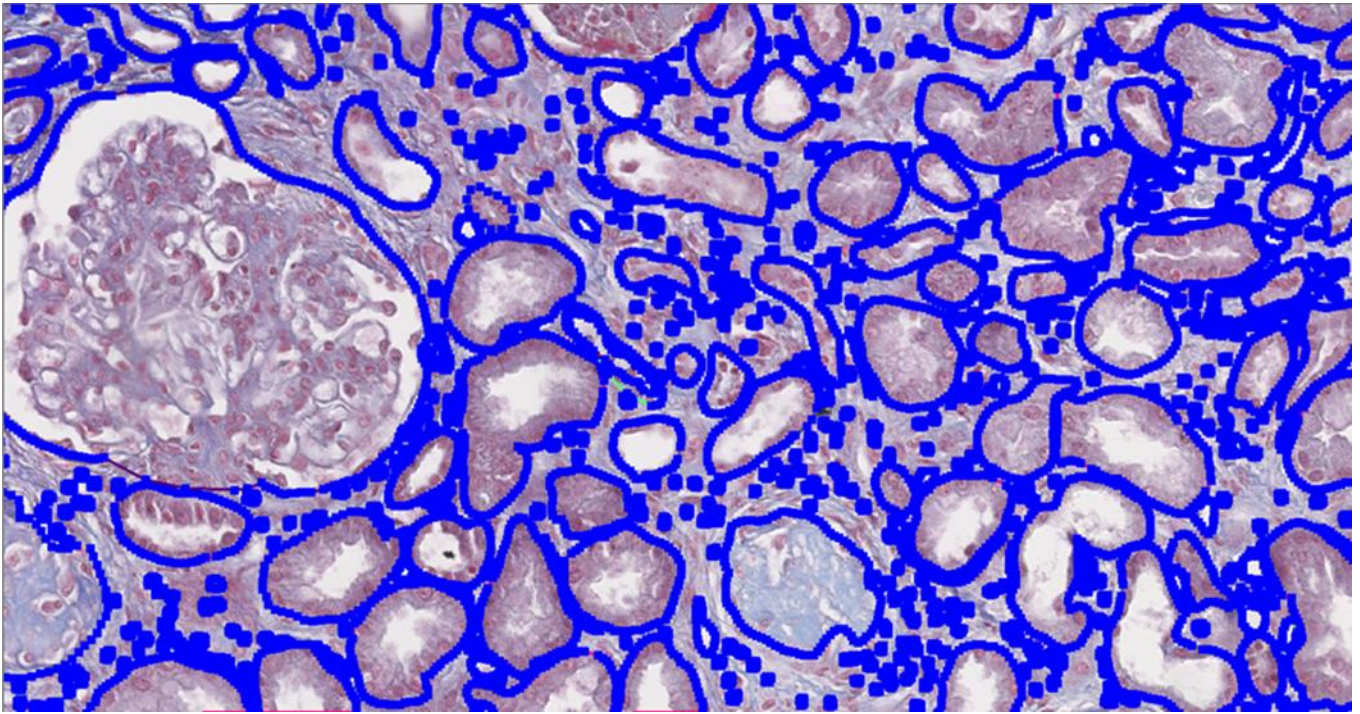
Afin, d'obtenir un suivi au sein d'une cohorte homogène de patients, le suivi n'était évalué que pour les patients ayant une IgAN au sein de la cohorte d'application. La date de fin de suivi était le 1<sup>er</sup> janvier 2022. La fin du suivi correspondait à la dernière consultation médicale, au décès, à la mise en dialyse, à la transplantation rénale ou au doublement du taux de créatinine. Le critère de jugement principal est composite et correspond à la survenue du décès, la mise en dialyse, la transplantation ou le doublement du taux de créatinine.

### 4. Analyses histologiques

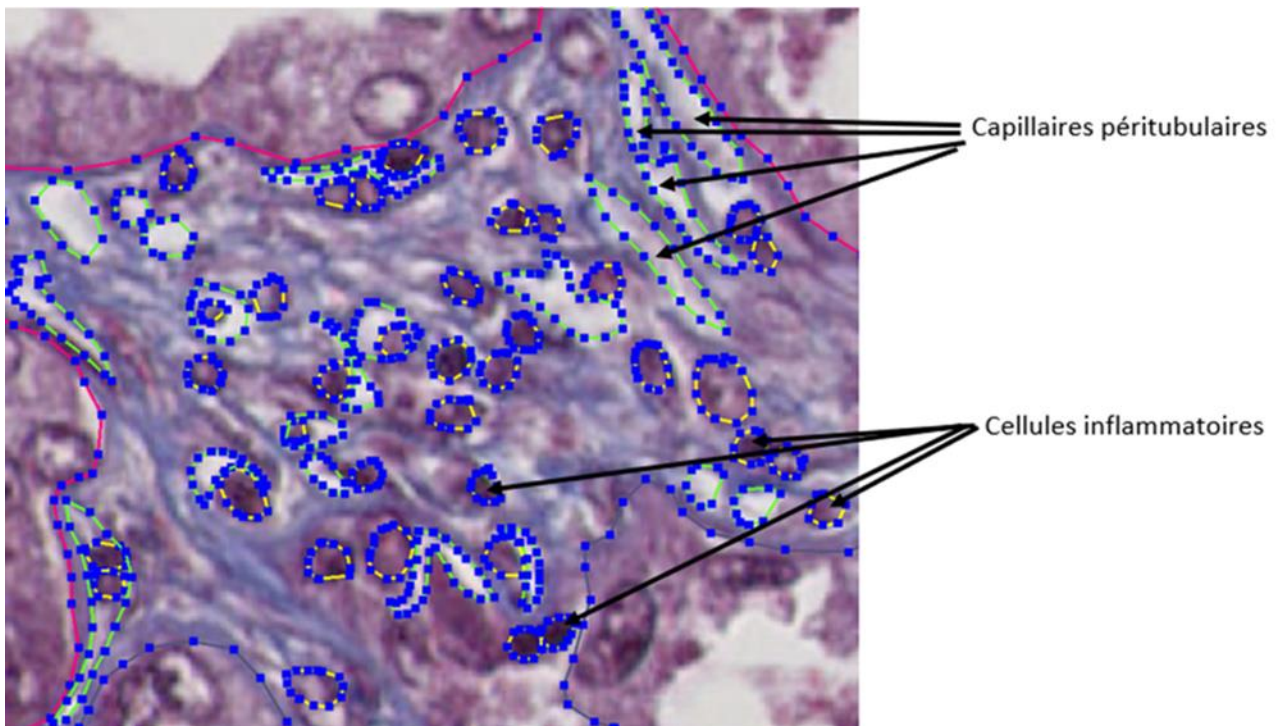
Les lames de biopsie rénale ou de néphrectomie étaient obtenues à partir de tissu fixé au formol et inclus en paraffine. Elles étaient coupées en sections de 2  $\mu\text{m}$ , puis colorées avec du trichrome bleu ou vert de Masson. Les lames ont été lues, analysées et annotées en aveugle du dossier médical. La digitalisation des lames de biopsie a été réalisée à l'aide du scanner Hamamatsu (modèle C9600-12) avec une lentille x20 pour une résolution de 454nm/pixel.

Les régions d'intérêt (ROI) étaient ensuite annotées manuellement de façon exhaustive à l'aide du logiciel d'annotation ASAP (ASAP, <https://github.com/computationalpathologygroup/ASAP>) par un interne de néphrologie, supervisé par un néphrologue ayant obtenu un diplôme français de néphropathologie. Les lames utilisées pour la cohorte d'entraînement avaient été préalablement annotées pour différentes structures rénales. Ces différentes structures annotées étaient les suivantes : le cortex puis à l'intérieur de celui-ci les tubules sains, les tubules atrophiques, les pains à cacheter, les glomérules perméables, les veines et les artères.

Puis, les structures correspondant aux cellules inflammatoires au sein de l'interstitium et les capillaires péri-tubulaires ont été annotées au cours de ce travail (Figure 3 et 4). Chaque annotation était ensuite représentée par un masque recouvrant l'ensemble de la surface de l'objet annoté.



**Figure 3** : Annotations manuelles (logiciel ASAP) de structures histologiques corticales et interstitielles à l'intérieur d'une région d'intérêt (ROI), coloration trichrome de Masson, zoom x 200



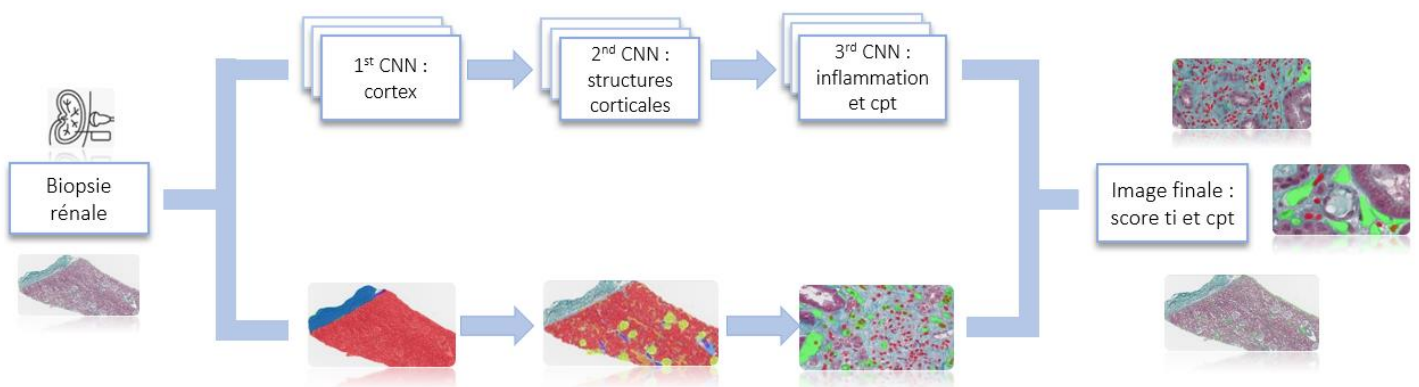
**Figure 4** : Annotations des cellules inflammatoires et des capillaires péritubulaires, coloration trichrome de Masson, zoom x 600

## 5. Modèle des 3 entraînements de réseaux de neurones

L'outil d'intelligence artificielle reposait sur un réseau de neurones convolutif préexistant type Mask-RCNN (35). Il a été mis au point lors d'un travail précédent (34) avec deux étapes et deux entraînements de réseaux de neurones. Le premier réseau de neurones consistait à segmenter le cortex en l'isolant de la capsule, de la médullaire et du fond. Le second réseau consistait à reconnaître les structures rénales d'intérêt suivantes dans la région corticale : glomérule perméable, pain à cacheter, tubule sain, tubule atrophique, artère, veine.

Après une phase de post traitement, l'algorithme générait une image avec sa résolution originale sur un fond noir. Les différents masques appliqués en transparence recouvrent chacune des structures d'intérêt de l'image. L'image originale ainsi que les masques issus des deux précédents réseaux de neurones sont transférés à un troisième niveau de neurones spécifiquement entraîné pour ce travail. Ce troisième réseau de neurones a été entraîné de façon indépendante afin de reconnaître des cellules inflammatoires et des capillaires péri-tubulaires. Ce réseau de neurones était entraîné sur une image de cortex rénal, dont les structures reconnues par le second réseau de neurones avaient été soustraites. Ainsi, les images utilisées pour l'entraînement, mais aussi pour les tests et inférences, ne contenaient que de l'interstitium et des capillaires péri-tubulaires. Cette méthode pouvait laisser espérer une optimisation de l'entraînement et des inférences.

Ainsi, les 3 réseaux de neurones sont exécutés de façon séquentielle (par un enchaînement automatisé) sur des images de biopsie rénale et permettent d'obtenir une reconnaissance des cellules inflammatoires au sein de l'interstitium et dans les capillaires péri-tubulaires et des capillaires péri-tubulaires seuls (Figure 5).



**Figure 5 :** Représentation du modèle des trois entraînements réseaux de neurones  
CNN : Convolutional Neural Network (réseaux de neurones convolutif). Cpt : capillaire péri-tubulaire  
Score ti : inflammation interstitielle totale. Score cpt : capillarite

## 6. Entraînement spécifique du troisième réseau de neurones à la segmentation de l'inflammation rénale

Plusieurs échantillons de cortex rénal d'intérêt à zoom x200, de 3840x2176 pixels, étaient choisis par l'examineur soit 52 régions d'intérêt différentes pour l'entraînement et 96 régions d'intérêt pour la cohorte de test.

Les catégories d'annotation étaient : inflammation (pour chaque cellule inflammatoire interstitielle et intra-capillaire) et capillaire péri-tubulaire. Chaque annotation correspondait à un masque recouvrant l'ensemble de la surface de la structure annotée. Au total, 13279 cellules inflammatoires et 5976 capillaires péri-tubulaires ont été annotés pour l'entraînement.

Un prétraitement des images était ensuite réalisé. L'image initiale était découpée en parties de 1024x1024 pixels avec au moins 33% de superposition entre chaque image adjacente. On obtenait ainsi 644 images qui étaient utilisées pour l'entraînement du réseau de neurones Mask-RCNN. Le réseau de neurones était entraîné sur 400 epochs (passage complet de jeu de données dans le réseau).

Afin d'augmenter artificiellement les données de l'entraînement, chaque image était aléatoirement pivotée à 90° à chaque epoch de l'entraînement.

Les différentes parties des images de la cohorte de test et de validation étaient traitées par le réseau de neurones qui détectait et annotait successivement les objets de chaque image. Puis, le processus de post traitement réalisait une fusion des masques appliqués aux différentes parties de l'image afin de reformer l'image initiale. On obtenait le nombre total de masques de chaque classe et l'aire cumulée de tous ces masques.

Une matrice de confusion était générée à partir de la cohorte test. Celle-ci permettait de comparer pixel par pixel les masques résultant des annotations manuelles et les masques prédits par le réseau de neurones.

## 7. Evaluation et gradation des lésions parenchymateuses

Le nombre d'annotation par catégorie et la surface totale de chaque catégorie (en pixels) étaient obtenus. Le tissu cortical sans autre annotation était considéré comme de l'interstitium et sa surface (en pixels) était calculée par le réseau de neurones. Concernant les capillaires péri-tubulaires, le nombre de capillaires péri-tubulaires contenant ou non des cellules inflammatoires ainsi que le nombre de cellules inflammatoires retrouvées au sein des capillaires péri-tubulaires étaient obtenus avec le réseau de neurones.

A partir de ces données, il a ensuite été calculé : le pourcentage d'inflammation interstitielle totale, le nombre de cellules inflammatoires dans l'interstitium, la surface moyenne d'une cellule inflammatoire, la surface des cellules inflammatoires au sein du capillaire péri-tubulaire et le pourcentage d'occlusion de la lumière des capillaires péri-tubulaires (tableau 1).

Nous avons fait l'hypothèse que chaque cellule inflammatoire était de taille équivalente. Un facteur multiplicatif de 10 a été appliqué au pourcentage d'inflammation interstitielle totale pour calibrer les résultats.

Nous pouvions donc classer les lésions d'inflammation interstitielle et de capillarite respectivement selon les scores « ti » et « cpt » de la classification de Banff (14) :

L'inflammation interstitielle totale (ti) correspond à la présence de cellules inflammatoires dans l'ensemble de l'interstitium cortical qu'il soit fibreux ou non fibreux. Elle est gradée en fonction du pourcentage de surface corticale atteinte :

- ti0: absence d'inflammation ou inflammation sur moins de 10% de la surface
- ti1: inflammation concernant 10 à 25% de la surface corticale
- ti2: inflammation concernant 26 à 50% de la surface corticale
- ti3: inflammation concernant plus de 50% de la surface corticale

La capillarite péri-tubulaire est définie par la présence de cellules inflammatoires dans la lumière des capillaires péri-tubulaires. Elle est gradée selon le pourcentage de capillaires atteints et le nombre de cellules inflammatoires dans le capillaire le plus atteint :

- cpt 0: moins de 10% des capillaires avec leucocytes et/ou moins de 3 leucocytes dans le capillaire le plus atteint
- cpt 1: au moins un leucocyte présent dans 10% des capillaires et 3 ou 4 cellules inflammatoires dans le capillaire le plus atteint
- cpt 2: comme dans le grade 1 mais avec 5 à 10 leucocytes dans le capillaire le plus atteint
- cpt 3: comme dans les grades 1 et 2 mais avec plus de 10 leucocytes dans le capillaire le plus atteint

Concernant la classification de la capillarite, nous avons arbitrairement augmenté le seuil de 10 à 11,5% des capillaires avec leucocytes pour obtenir un grade cpt1, car l'outil informatique tendait à compter par erreur des cellules endothéliales comme des cellules inflammatoires au sein du capillaire.

Lorsque moins de 11,5% des capillaires étaient atteints, le nombre maximal de cellules au sein du capillaire était fixé à deux pour l'analyse.

Le pourcentage de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire a aussi été évalué (comme une variable quantitative discrète avec une marge d'erreur de 5 pour l'évaluation visuelle et comme une variable quantitative continue pour l'analyse automatisée). Le pourcentage de fibrose interstitielle évalué par l'algorithme, correspondait au rapport entre la surface des zones corticales qui n'étaient pas annotées par le second réseau de neurones et la surface du cortex total. L'atrophie tubulaire était évaluée par le rapport entre la surface des tubules atrophiques et la surface totale de l'ensemble des tubules (34).

Élément	Formule
Pourcentage de la surface d'inflammation au sein de l'interstitium cortical total	$100 \times \frac{\text{Surface inflammation}}{\text{Surface cortex}}$
Surface moyenne d'une cellule inflammatoire	$\frac{\text{Surface de l'inflammation}}{\text{Nombre de cellules inflammatoires}}$
Surface des cellules inflammatoires dans le capillaire péritubulaire	$\text{Surface moyenne d'une cellule inflammatoire} \times \text{nombre de cellules inflammatoires dans le cpt}$
Nombre de cellules inflammatoires dans l'interstitium	$\text{nombre de cellules inflammatoires totales} - \text{nombre de cellules dans le cpt}$
Pourcentage d'occlusion de la lumière du capillaire péritubulaire imaginé pour ce travail	$100 \times \frac{\text{surface des cellules inflammatoires dans cpt}}{\text{surface des cpt}}$

**Tableau 1** : Différentes formules utilisées pour les valeurs d'intérêt

Cpt : capillaire péritubulaire

## 8. Evaluation des performances sur l'inflammation interstitielle totale et la capillarite

De manière concomitante, deux évaluateurs (un néphrologue senior entraîné avec diplôme de néphropathologie et un interne en néphrologie) ont classé les lésions d'inflammation interstitielle totale et de capillarite, selon la classification de Banff, des lames de biopsies de la cohorte d'application. Le pourcentage de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire a aussi été évalué, selon le score MEST-C (36,37). Ces critères sont les suivants :

- M : prolifération mésangiale dans plus de 50% des glomérules perméables
- E : prolifération endocapillaire dans au moins un capillaire glomérulaire
- S : glomérulosclérose segmentaire dans au moins un capillaire glomérulaire
- T : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire selon la surface corticale atteinte :
  - o T0 : 0 à 25% de l'aire corticale est atteinte
  - o T1 : 26 à 50% de l'aire corticale est atteinte
  - o T2 : plus de 50% de l'aire corticale est atteinte
- C : croissants cellulaires ou fibro-cellulaires dans au moins un glomérule perméable :
  - o C1 : présence dans moins de 25% des glomérules
  - o C2 : présence dans plus de 25% des glomérules

La classification réalisée par le néphrologue senior était ensuite utilisée comme gold standard afin d'évaluer les performances du réseau de neurones.

## 9. Analyse statistique

Les performances de l'algorithme pour la reconnaissance des cellules inflammatoires et des capillaires péri-tubulaires étaient évaluées à partir des résultats de la matrice de confusion, obtenus sur la cohorte test. Elle consiste à comparer les données réelles pour une variable cible à celles prédites par le troisième réseau de neurones. Ainsi, les prédictions justes et fausses sont révélées et réparties par classe. Cela permet donc d'estimer deux autres paramètres statistiques que sont la précision et le rappel, qui ont été calculés à partir du nombre d'éléments obtenus pour chacune des deux classes d'intérêt. La précision est le rapport entre le nombre d'objets prédits comme appartenant réellement à la classe d'intérêt sur le nombre total d'objets prédits comme appartenant à la classe d'intérêt.

Le rappel est le rapport entre le nombre d'objets prédits comme appartenant réellement à la classe d'intérêt sur le nombre total d'objets appartenant réellement à la classe d'intérêt. Le F-score,



permettant d'appréhender ces deux notions en même temps, était ensuite calculé pour chaque catégorie selon la formule suivante :  $2 \times (\text{précision} \times \text{rappel}) / (\text{précision} + \text{rappel})$

Les données quantitatives issues des tableaux des caractéristiques de populations sont exprimées en moyenne avec leur écart type.

Les données quantitatives étaient exprimées en moyenne avec leur écart type. Les données semi-quantitatives étaient exprimées en nombre et en pourcentage. La corrélation entre 2 variables quantitatives était calculée à l'aide du test de Spearman. Un test de régression linéaire multiple était utilisé pour évaluer l'effet de plusieurs variables quantitatives sur une variable cible. Les tests T de Student ou de Mann-Whitney comparaient 2 variables quantitatives selon que la répartition suivait ou non la loi normale.

La variabilité inter-observateur était évaluée avec le test Kappa de Cohen. Était considéré un Kappa < 0,40 comme pauvre, 0,40-0,59 comme modéré, 0,60-0,79 comme substantiel et 0,80 comme majeur.

Des courbes ROC ont été construites à partir des valeurs de sensibilité et de spécificité du modèle pour la prédiction de paramètres cliniquement pertinents. Le test Youden était utilisé pour déterminer les seuils ayant la meilleure sensibilité et spécificité. Les analyses de survie univariées ont été réalisées avec le test du log-rank. En analyse multivariée, la survie était évaluée à l'aide du modèle de Cox.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad PRISM 6.01 (GraphPad Software, La Jolla, CA) et du logiciel IBM SPSS 23 (IBM, Chicago).

### III. RESULTATS

#### 1. Caractéristiques des populations

Au total, les évaluations de performance du réseau de neurones ont été réalisées sur 292 biopsies différentes. Parmi les 96 patients ayant fourni une biopsie incluse dans la cohorte test, 36 (37,5%) avaient une IgAN et 60 (62,5%) avaient une biopsie protocolaire de greffon. Les patients étaient majoritairement des hommes (70%, n=67) et l'âge moyen était de 55±15ans. Le débit de filtration glomérulaire moyen était de 48±26,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Comme attendu, le débit de filtration glomérulaire était significativement plus bas en cas d'IgAN (42±36 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) comparativement aux biopsies protocolaires de greffon (51±21 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (p=0,0015).

Parmi les 196 patients ayant fourni une biopsie incluse dans la cohorte d'application, 47 patients avaient une NTI (dont 25% de causes auto immunes avec 13% de TINU Syndrome, 19% de causes médicamenteuses et 38% de causes inconnues), 109 patients avaient une IgAN, 20 (10%) avaient une LGM et 20 (10%) avaient un rejet cellulaire mixte (dont 70% de rejets cellulaires). Les patients étaient majoritairement des hommes (65%, n=127). Il est à noter que les patients souffrant de NTI étaient majoritairement des femmes (57%, n=27).

Le reste des caractéristiques de cette cohorte est présenté dans le tableau 2

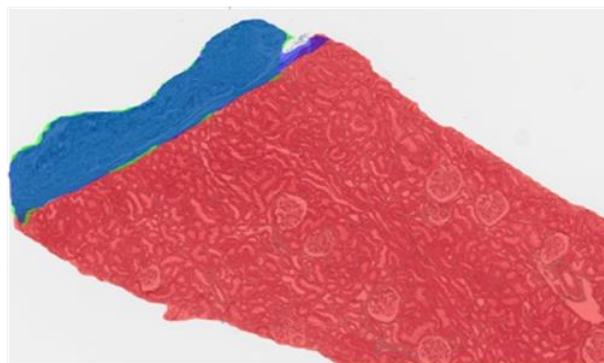
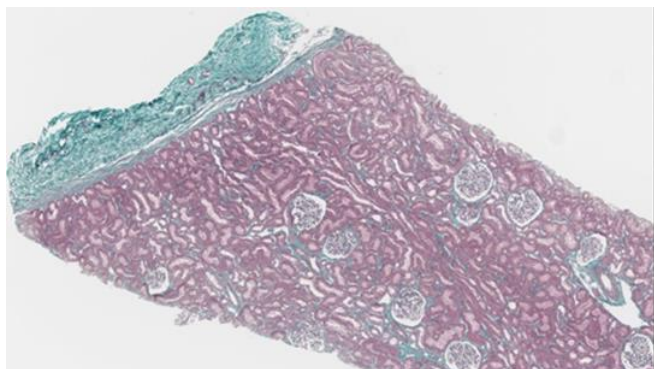
Caractéristiques	Cohorte test			Cohorte application				
	Total (n=96)	Biopsies protocollaires (n=60)	IgAN (n=36)	Total (n=196)	IgAN (n=109)	NTI (n=47)	Rejets cellulaires (n=20)	LGM (n=20)
Age (années)	55±15	57±14	52±17	51±19	49±20	59±18	49±15	44±17
Sexe masculin	67 (70%)	38 (63%)	29 (81%)	127 (65%)	82 (75%)	20 (43%)	12 (60%)	12 (65%)
Néphropathie IgA primaire					85 (77%)			
Diabète	24 (25%)	21 (36%)	3 (8%)	36/182 (20%)	18 (17%)	11/33 (33%)	6 (30%)	1 (5%)
HTA	86 (90)	56 (93%)	30 (83%)	118/183 (64%)	73 (67%)	21/34 (62%)	15 (75%)	9 (45%)
Bloqueurs SRAA				111/182 (61%)	71 (65%)	11/33 (33%)	9 (45%)	20 (100%)
DFG à la biopsie (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	176±124	132±38	42±36	210±198	63±41	27±20 (n=35/47)	27±19	90±22
Créatinine à la biopsie (µmol/L)	48±26	51±21	249±182	55±38	184±200	206±208 (n=35/47)	302±168	86±28
Hématurie microscopique					90%			
Hématurie macroscopique					15%			
Protéinurie (g/24h)	1,1±1,5	0,3±0,4	2,4±1,7	2,7±3,1	2,9±3,0	0,9±0,7 (n=32/47)	1,3±1,9	5,4±4,5

**Tableau 2 :** Caractéristiques cliniques et biologiques des populations de la cohorte test et de la cohorte d'application

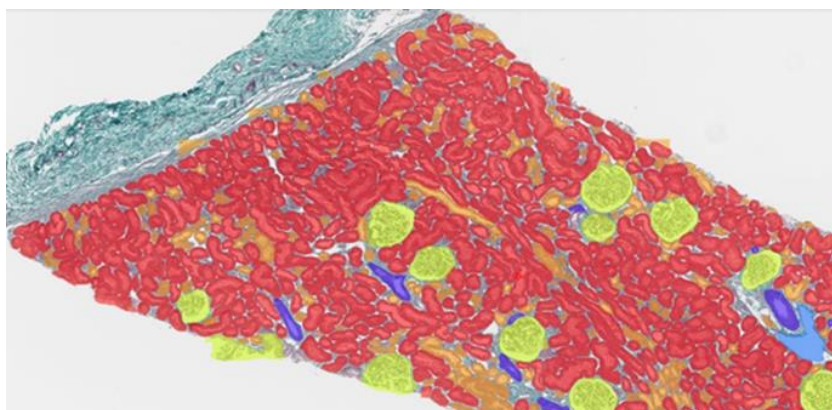
HTA : hypertension artérielle, SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone, DFG : débit de filtration glomérulaire

## 2. Segmentation de l'inflammation interstitielle et des capillaires péri-tubulaires

Les 2 premiers réseaux de neurones, issus d'un travail précédent, permettaient de segmenter le cortex rénal et l'ensemble des structures histologiques corticales rénales (34) (Figure 6 et 7).

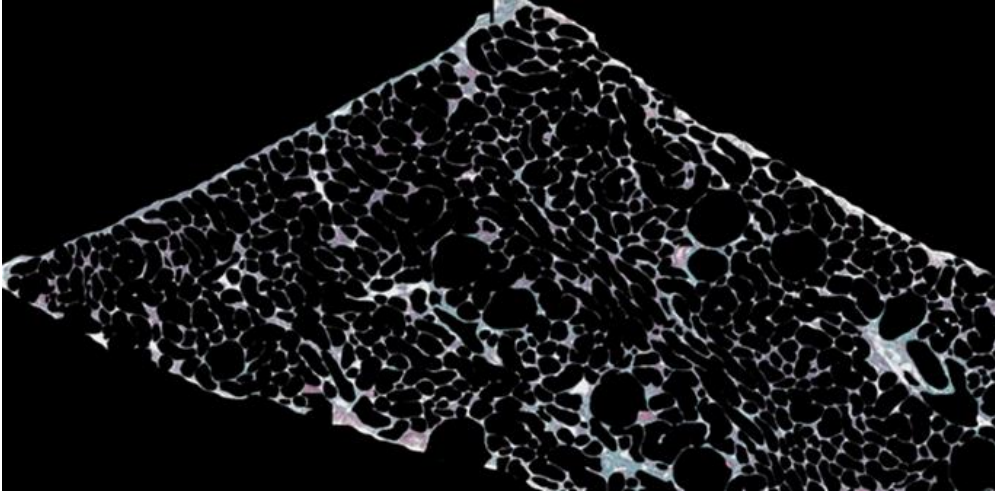


**Figure 6** : Détection du cortex à partir du premier réseau de neurones (cortex prédit en rouge, médullaire prédite en vert et capsule en bleu, zoom x25)

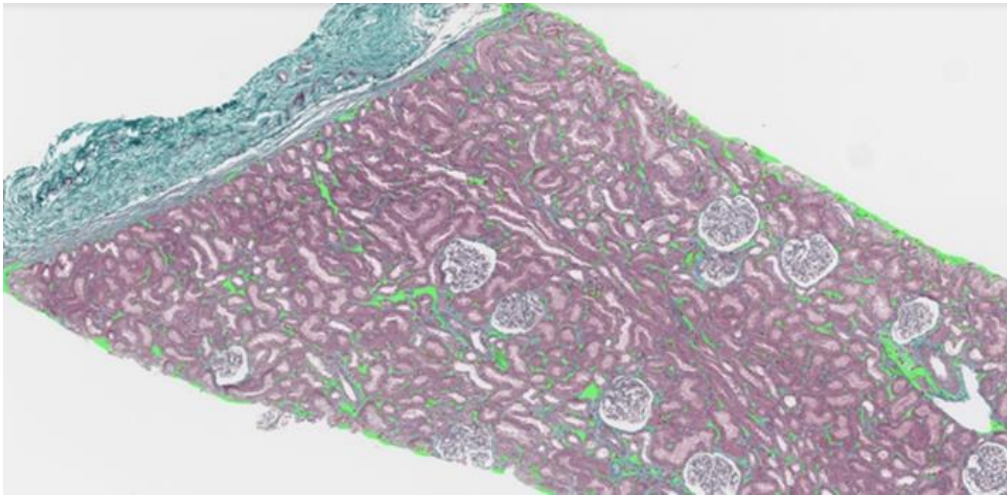


**Figure 7** : Détection des structures corticales à partir du second réseau de neurones : glomérules perméables en jaune, tubules sains en rouge, tubules atrophiques en orange, pains à cacheter en bleu clair, artères en bleu foncé, zoom x25

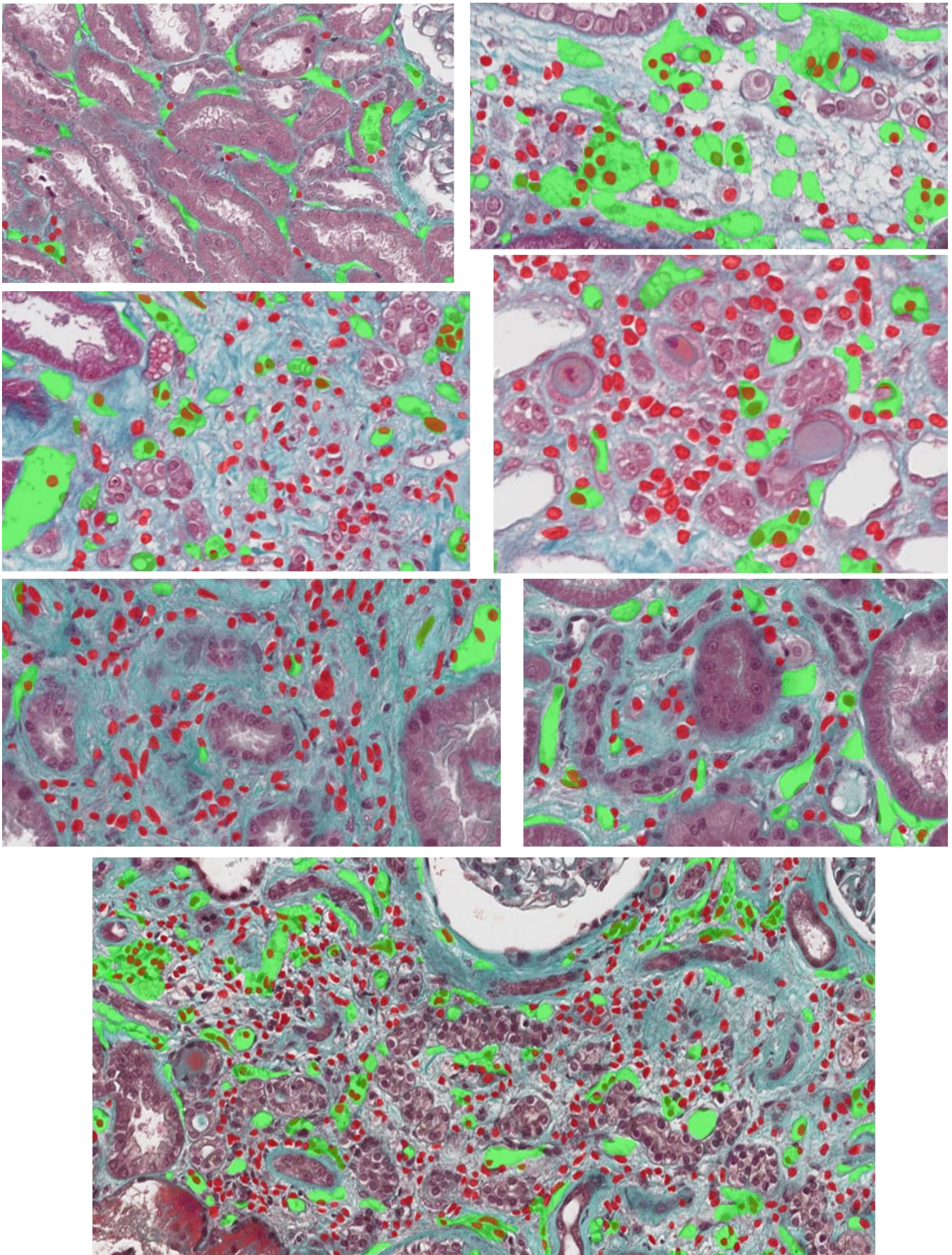
A partir des images générées à l'issue de l'enchaînement des deux premiers réseaux de neurones, l'image était nettoyée des masques des éléments détectés afin d'obtenir plus facilement les structures issues du compartiment interstitiel : cellules inflammatoires et capillaires péri-tubulaires. Il était obtenu une image finale avec des masques artificiellement colorés représentant les prédictions de l'algorithme (Figure 8, 9 et 10). La Figure 11 représente la segmentation de l'inflammation interstitielle et de la capillarite péri-tubulaire à partir d'une biopsie entière.



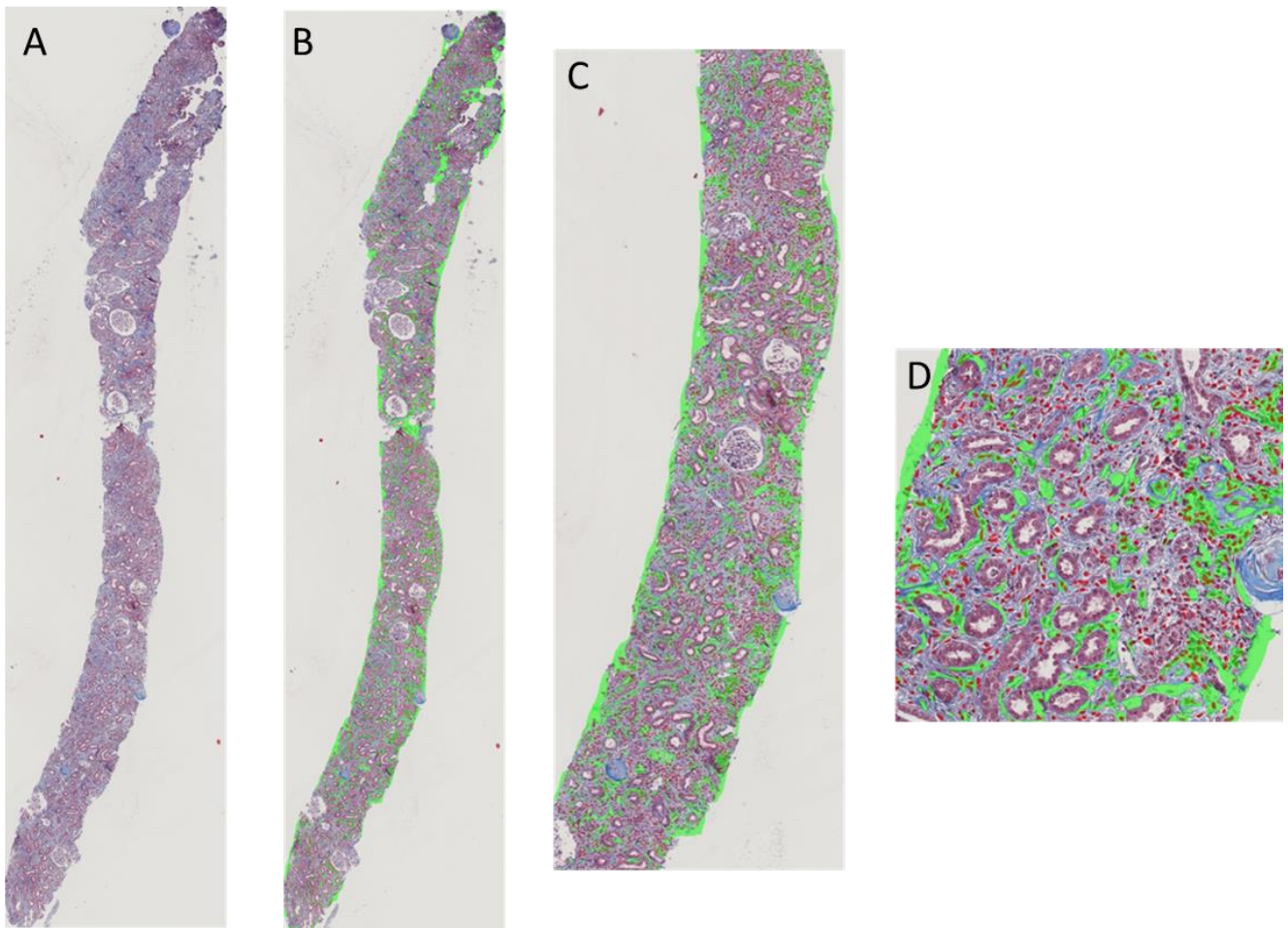
*Figure 8 : Nettoyage des masques des objets précédents en noir, zoom x25*



*Figure 9 : Etape de détection des cellules inflammatoires en rouge et des capillaires péricapillaires en vert, zoom x25*



**Figure 10** : Images à plus fort grossissement issues du 3<sup>ème</sup> réseau de neurones : cellules inflammatoires en rouge et capillaires péritubulaires en vert, zoom x400



**Figure 11** : Segmentation d'une biopsie entière

A : lame de biopsie entière numérisée et fournie à l'algorithme

B : image finale obtenue par l'algorithme

C et D : zoom pour visualisation des masques colorés : en rouge les cellules inflammatoires et en vert les capillaires péri-tubulaires

### 3. Performances pour la reconnaissance de l'inflammation interstitielle et des capillaires péri-tubulaires

Les performances de segmentation ont été évaluées à partir des résultats obtenus sur la cohorte de test.

La cohorte de test du troisième réseau de neurones se concentrait sur des régions limitées de cortex rénal (ROI). Cette cohorte permettait d'évaluer les performances du troisième réseau de neurones pour la reconnaissance des cellules inflammatoires et des capillaires péri-tubulaires. Respectivement, 70% et 95% des pixels des cellules inflammatoires et des capillaires péri-tubulaires étaient correctement identifiés par le réseau de neurones. La Figure 12 présente la matrice de confusion en pixels pour

l'identification de ces structures. La capacité de reconnaissance des cellules inflammatoires et des capillaires péri-tubulaires en tant qu'objets était respectivement de 70% et 95%.

Concernant l'inflammation, la précision était de 100%, le rappel de 75% et le F-score de 86%.

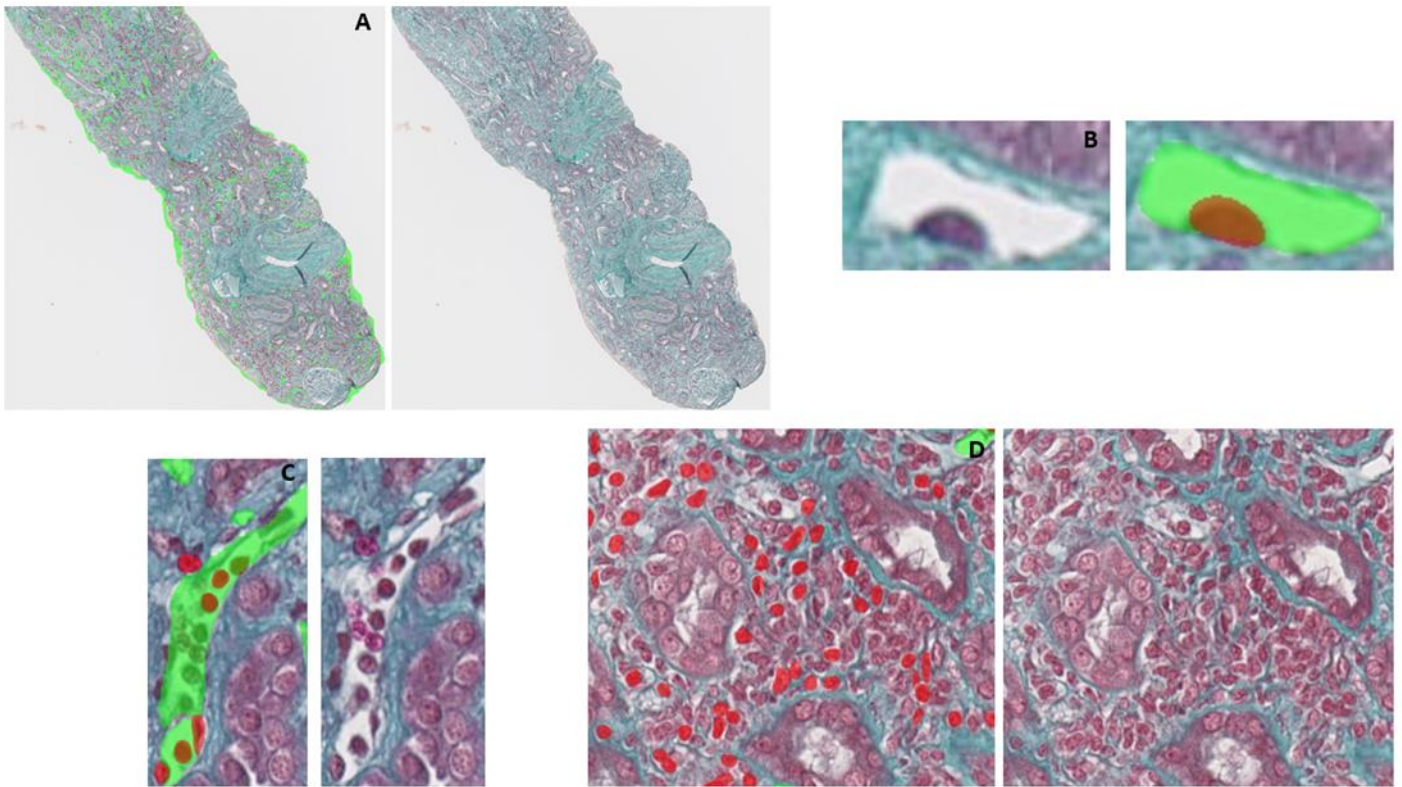
Concernant les capillaires péri-tubulaires, la précision était de 99%, le rappel de 95% et le F-score de 97%.

		Prédiction automatisée		
		Inflammation	Capillaire péri-tubulaire	Interstitium
Annotations manuelles	Inflammation	0,70	0,02	0,28
	Capillaire péri-tubulaire		0,95	0,05
	Interstitium			1

*Figure 12 : Matrice de confusion par pixels mesurant les performances du troisième réseau de neurones pour la détection des cellules inflammatoires et des capillaires péri-tubulaires dans la cohorte test*

Les erreurs fréquemment rencontrées sont présentées dans la Figure 13. L'outil informatique classait par erreur des cellules endothéliales comme des cellules inflammatoires au sein du capillaire péri-tubulaire ou les bordures de la biopsie comme des capillaires péri-tubulaires. Des cellules inflammatoires dans l'interstitium ou dans les capillaires péri-tubulaires n'étaient parfois pas segmentées.





**Figure 13** : Erreurs commises par le réseau de neurones :

A : Bordure de la biopsie reconnue comme un capillaire péritubulaire

B : Cellule endothéliale reconnue comme une cellule inflammatoire au sein du capillaire péritubulaire

C : Cellules inflammatoires au sein du capillaire péritubulaire non segmentées

D : Cellules inflammatoires dans l'interstitium non reconnues

#### 4. Performances du réseau de neurones comparées au néphrologue entraîné

##### Evaluation de l'inflammation interstitielle totale $ti$ et de la capillarite $cpt$

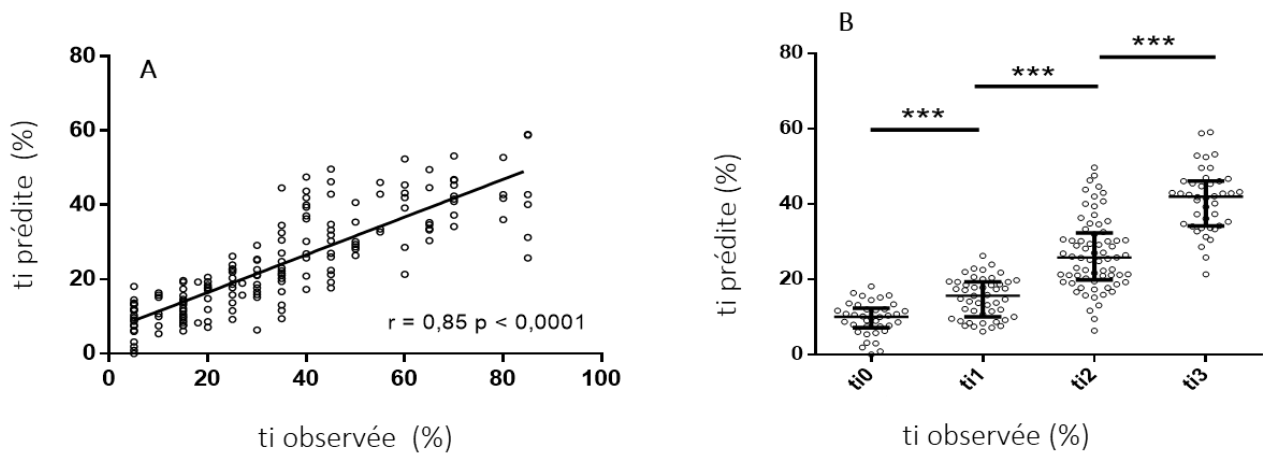
L'objectif était de comparer l'évaluation automatisée à celle du néphrologue entraîné sur les 196 biopsies de la cohorte d'application.

Le temps d'inférence séquentielle des trois réseaux de neurones était en moyenne de  $44 \pm 28$  minutes par biopsie.

L'inflammation interstitielle moyenne était de  $34 \pm 23\%$ , le grade moyen de capillarite était de  $1,6 \pm 1,1$  et le pourcentage moyen de fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (FI/AT) était de  $28 \pm 19\%$ . Concernant le réseau de neurones, l'outil détectait en moyenne  $12187 \pm 79814$  cellules inflammatoires par biopsie et  $2756 \pm 1461$  capillaires péritubulaires.

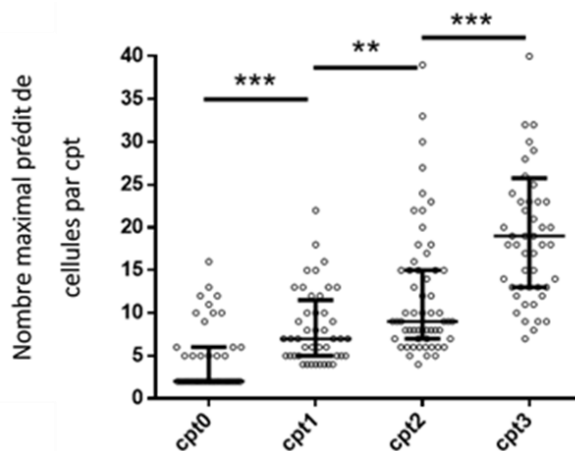
Il existait une forte corrélation entre les estimations du pourcentage de l'inflammation interstitielle totale évaluée par le néphrologue et par le réseau de neurones ( $r=0,85$ ,  $p < 0,0001$ ) (figure 14A).

La répartition du pourcentage prédit d'inflammation organisée en groupes selon le grade ti observé est présentée dans la Figure 14B.



**Figure 14** : Corrélation entre l'inflammation interstitielle prédite et l'inflammation interstitielle totale observée (A) et évaluation de l'inflammation prédite selon le grade d'inflammation observée (B) (\*\*\*) :  $p < 0,0001$ )

Une forte association s'observait entre le pourcentage d'inflammation et celui de la FI/AT, qu'elle soit évaluée par le réseau de neurones ou par le néphrologue (avec respectivement  $r=0,87$  et  $r=0,68$ , avec les  $p < 0,0001$ ). On observait une association significative entre les estimations visuelles de la capillarite et les prédictions du réseau de neurone ( $r=0,65$ ,  $p < 0,0001$ ). Des corrélations équivalentes étaient obtenues entre l'ensemble des estimations visuelles de l'interne et les prédictions automatisées (données non montrées). La répartition du nombre maximal de cellules inflammatoires prédit dans les capillaires péri-tubulaires selon le grade la capillarite est présentée dans la Figure 15.

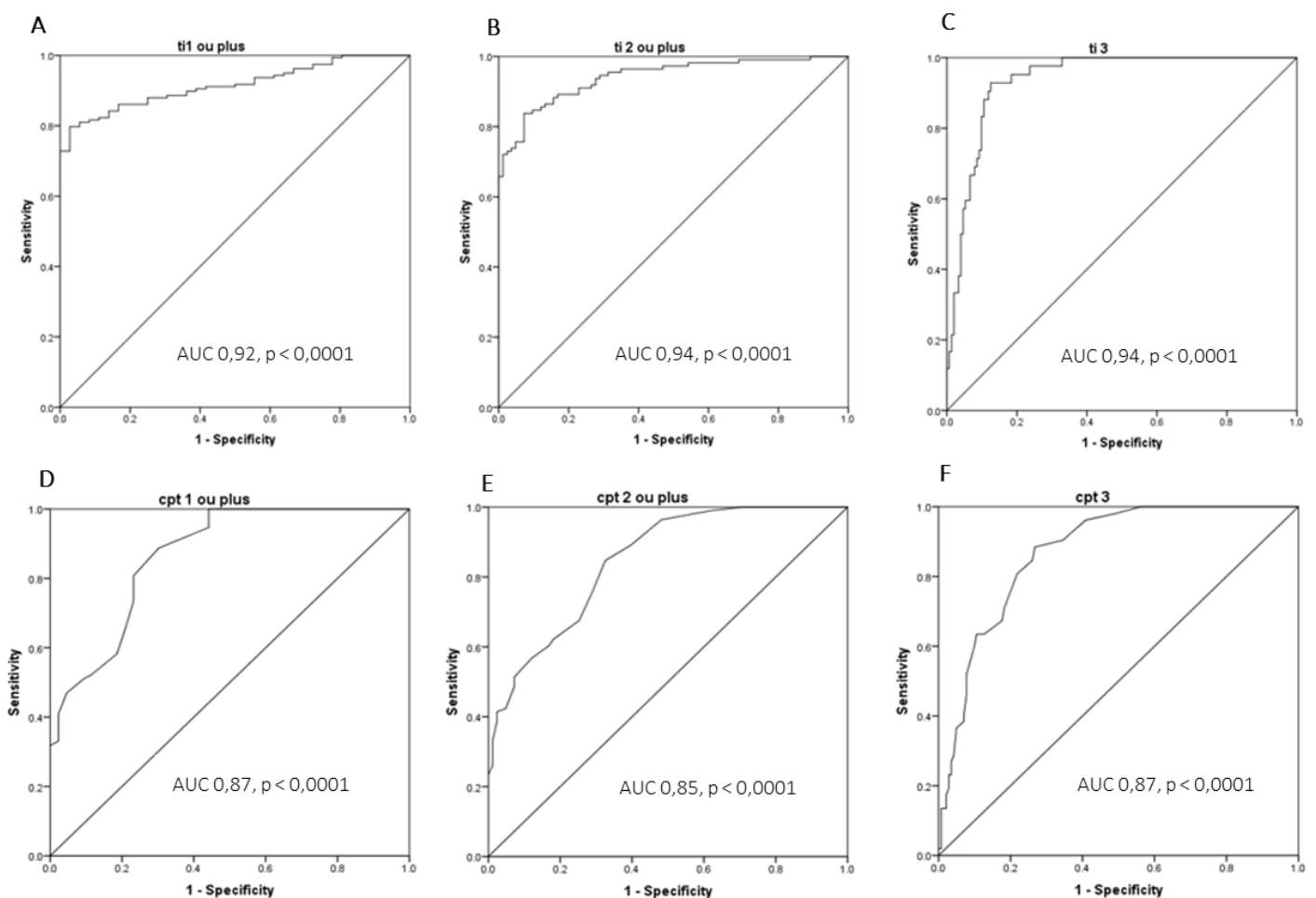


**Figure 15** : Analyse par groupes de capillarite entre la capillarite prédite selon le nombre maximal de cellules inflammatoires dans les capillaires péri-tubulaires et la capillarite évaluée visuellement par le néphrologue (\*\* :  $p < 0,001$  et \*\*\* :  $p < 0,0001$ )

Les performances de prédiction du réseau de neurones pour prédire un score  $ti \geq 1$ ,  $ti \geq 2$ ,  $ti \geq 3$  sont représentées dans la Figure 16. Les courbes ROC ont respectivement une aire sous la courbe (AUC) de 0,92 (IC95% [0,88-0,95]), 0,94 (IC95% [0,91-0,97]), 0,94 (IC95% [0,90-0,97]) avec un  $p < 0,0001$ .

Les performances de prédiction du réseau de neurones pour prédire un score  $cpt \geq 1$ ,  $cpt \geq 2$ ,  $cpt \geq 3$  sont représentées dans la Figure 16. Les courbes ROC ont respectivement une aire sous la courbe (AUC) de 0,87 (IC 95% [0,80-0,93]), 0,85 (IC 95% [0,79-0,90]), 0,87 (IC 95% [0,82-0,92]) avec un  $p < 0,0001$ .

Les coefficients  $\kappa$  pour l'évaluation de la fiabilité inter-observateur entre le néphrologue entraîné et le réseau de neurones étaient de 0,59, 0,76 et 0,71 pour respectivement un score  $ti \geq 1$ ,  $ti \geq 2$ ,  $ti \geq 3$  (tous les  $p < 0,0001$ ) et de 0,66, 0,40 et 0,52 pour respectivement un score  $cpt \geq 1$ ,  $cpt \geq 2$ ,  $cpt \geq 3$  (tous les  $p < 0,0001$ ).



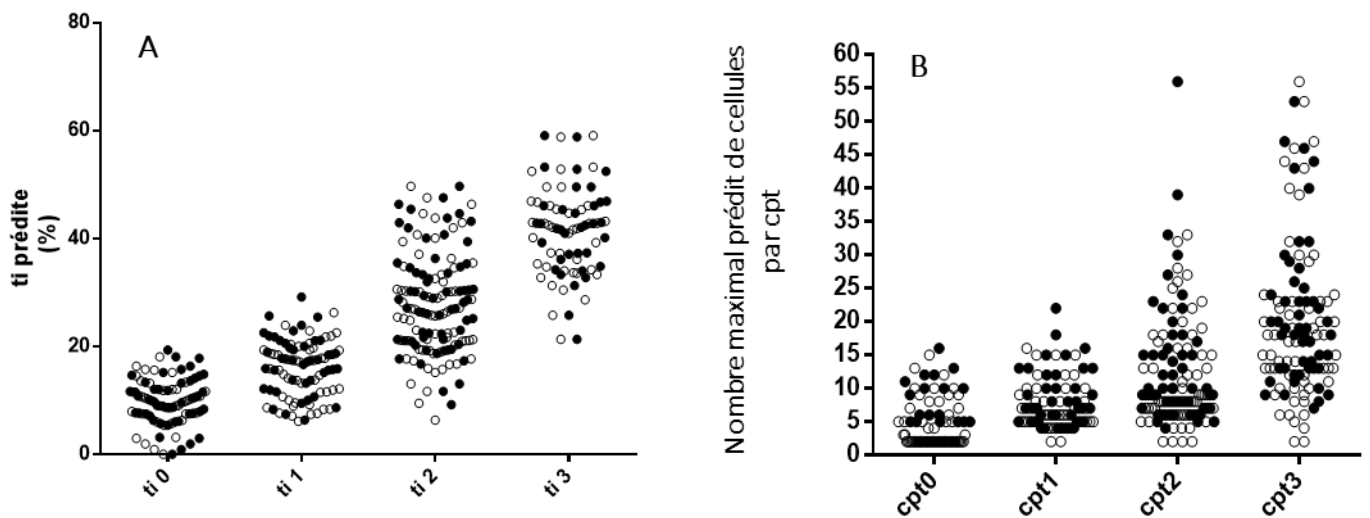
**Figure 16** : Capacité de prédiction du réseau de neurones pour identifier les différents stades d'inflammation interstitielle totale  $ti$  :  $ti \geq 1$  (A),  $ti \geq 2$  (B),  $ti \geq 3$  (C) et les différents stades de capillarite :  $cpt \geq 1$  (D),  $cpt \geq 2$  (E) et  $cpt \geq 3$  (F) (courbe ROC, AUC : Area under the curve)

## 5. Performances du réseau de neurones comparées à l'interne en néphrologie

La variabilité des scores d'inflammation et de capillarite a été évaluée entre l'interne en néphrologie et le réseau de neurones. Les coefficients  $\kappa$  étaient de 0,54, 0,76 et 0,64 pour respectivement un score  $t_i \geq 1$ ,  $t_i \geq 2$ ,  $t_i \geq 3$  (tous les  $p < 0,0001$ ) et de 0,42, 0,25 et 0,42 pour respectivement un score  $cpt \geq 1$ ,  $cpt \geq 2$ ,  $cpt \geq 3$  (tous les  $p < 0,0001$ ).

Par ailleurs, les coefficients  $\kappa$  entre l'interne et le néphrologue senior étaient supérieurs à 0,80, 0,82 et 0,84 pour respectivement un score  $t_i \geq 1$ ,  $t_i \geq 2$ ,  $t_i \geq 3$  (tous les  $p < 0,0001$ ) et de 0,57, 0,61 et 0,48 pour respectivement un score  $cpt \geq 1$ ,  $cpt \geq 2$ ,  $cpt \geq 3$  (tous les  $p < 0,0001$ ).

Les évaluations visuelles réalisées par le néphrologue et l'interne pour le score  $t_i$  et le score  $cpt$  en comparaison aux valeurs prédites par le réseau de neurones, sont représentées dans la Figure 17.



**Figure 17 :** Evaluation prédite du score  $t_i$  selon le grade d'inflammation visuel (A) et évaluation prédite du score  $cpt$  selon le grade de capillarite visuel (B). Les cercles blancs correspondent aux estimations du néphrologue senior et les cercles noirs à celles de l'interne de néphrologie

## 6. Suivi des patients avec néphropathie à IgA

Les patients de la cohorte d'application ayant une IgAN ont bénéficié d'une analyse en sous-groupe afin d'évaluer la capacité pronostique de l'évaluation automatisée de l'inflammation corticale.

Parmi cette cohorte de 109 patients, 75% (n=82) étaient des hommes, 80% (n=88) souffraient d'une IgAN primitive et 25% (n=27) d'un purpura rhumatoïde. Dans les trois mois après l'inclusion 37% (n=40/108) avaient été traités par immunosuppresseurs et 65% (n=71) par bloqueurs du système rénine angiotensine. Le taux moyen de créatininémie à l'inclusion était de  $184 \pm 200 \mu\text{mol/L}$ , le DFG moyen à  $63 \pm 41 \text{ml/min/1,73m}^2$  et la protéinurie de  $2,9 \pm 3 \text{g/j}$ .

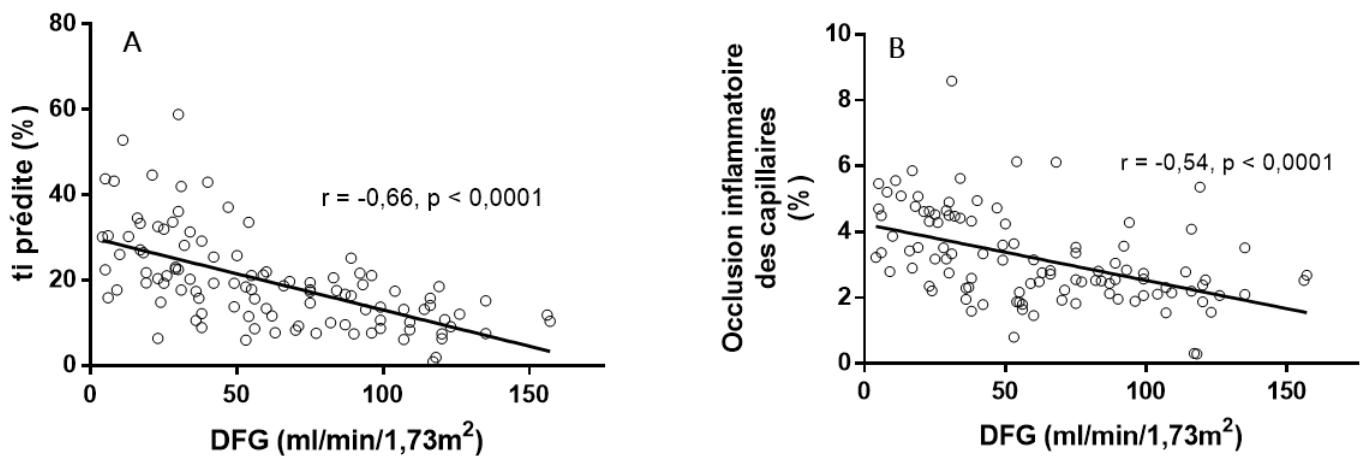
Le pourcentage d'inflammation moyen et le degré moyen de capillarite étaient respectivement de  $28 \pm 1,8\%$  et de  $1,4 \pm 1,1$ . Les données histologiques observées et prédites des patients ayant une IgAN sont décrites dans le Tableau 3.

Données	Cohorte IgAN (n=109)
FIAT (%)	23±16
<b>Pourcentage d'inflammation observée</b>	28±18
<b>Grade capillarite (nombre)</b>	1,4±1,1
<b>Glomérules perméables (nombre)</b>	25±11
<b>Glomérules sclérosés (nombre)</b>	17±8
<b>Pains à cacheter (nombre)</b>	5±8
<b>M1</b>	38 (35%)
<b>E1</b>	91 (83%)
<b>S1</b>	91 (83%)
<b>T1</b>	40 (37%)
<b>T2</b>	8 (8%)
<b>C1</b>	28 (26%)
<b>C2</b>	20 (18%)
<b>Pourcentage d'inflammation prédite</b>	20±11
<b>Score ti prédit</b>	1,1±0,7
<b>ti1</b>	60 (55%)
<b>ti2</b>	27 (25%)
<b>ti3</b>	2 (2%)
<b>Grade de capillarite prédit</b>	2,1±1,0
<b>Pourcentage d'occlusion capillaire</b>	3±1

**Tableau 3** : Données histologiques observées et prédites dans la cohorte IgAN

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne  $\pm$ écart type. Les données semi quantitatives sont exprimées en nombre (pourcentage)

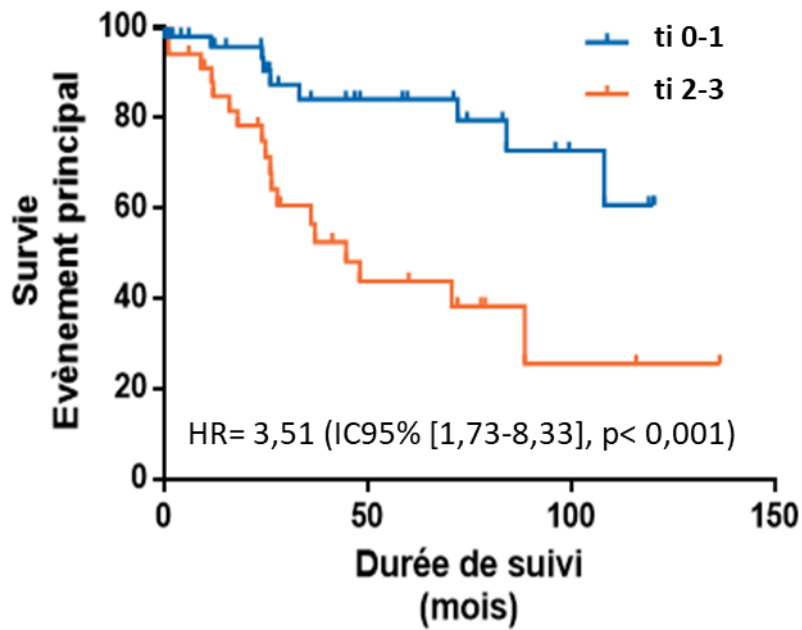
Le pourcentage d'inflammation interstitielle totale prédit et le pourcentage d'occlusion capillaire prédit présentait une corrélation inverse avec le DFG initial (respectivement,  $r=-0,66$  et  $r=-0,54$ ,  $p < 0,0001$ ) (Figure 18). La corrélation inverse avec la présence de capillarite évaluée par le réseau de neurones est plus modérée ( $r=-0,31$ ,  $p < 0,0001$ ). Les autres facteurs associés avec la valeur du DFG en univarié étaient l'âge, l'HTA, la protéinurie et les facteurs M, S, T et C de la classification d'Oxford.



**Figure 18 :** Corrélation entre le score ti et l'occlusion inflammatoire des capillaires péri-tubulaires prédite par le réseau de neurones avec le DFG

En régression linéaire multiple, seuls un âge avancé et un taux d'inflammation interstitielle totale élevé selon le réseau de neurones étaient associés significativement au DFG initial avec un score  $\beta$  standardisé respectivement à  $-0,39$ ,  $p < 0,0001$  et  $-0,27$ ,  $p < 0,014$ . L'HTA, la protéinurie, le score MEST-C, le pourcentage d'occlusion capillaire par les cellules inflammatoires et le score cpt n'ont pas d'impact significatif.

Au cours d'un suivi moyen de  $38 \pm 36$  mois, 7 (6%) des patients sont décédés, 17 (16%) des patients ont débuté la dialyse et 30 (28%) ont au moins présenté un des événements du critère de jugement principal (décès, dialyse, transplantation, doublement du taux de créatinine de base). En analyse de survie univariée, les score ti2 et cpt2 évalués par les réseaux de neurones étaient associés à un risque significatif de la survenue du critère composite principal (respectivement HR 3,51, IC95% [1,73-8,33],  $p < 0,001$  et HR 3,17, IC95% [1,06-9,47],  $p = 0,039$ ) (Figure 19). Les autres facteurs associés à la survenue du critère composite principal étaient : l'âge, les IgAN secondaires, la créatinine initiale, les scores histologiques M1, S1 et T1. Les critères de pourcentage d'occlusion capillaire et la protéinurie initiale n'atteignaient pas la significativité (Tableau 4).



*Figure 19* : Survenue du risque de décès, dialyse ou doublement de la créatinine selon le grade ti prédit

En modèle de Cox multivarié utilisant les facteurs ayant un  $p < 0,2$  en univarié, seuls le sexe masculin, le score histologique T1 et le fait d'avoir une IgAN secondaire s'associaient au risque de développer le critère composite principal (respectivement HR 2,56, IC95% [1,04-6,25],  $p = 0,039$ , et HR 4,72, IC95% [1,37-16,25],  $p = 0,014$ , et HR 2,52 IC95% [1,01-6,32],  $p < 0,027$ ). Ni les scores ti, ni cpt, ni le pourcentage d'occlusion ne s'associaient au risque de survenue du critère composite principal (Tableau 4).

Facteurs	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Hazard Ratio (IC95%)	P	Hazard Ratio (IC95%)	P
Age (en années)	1,04 (1,02 ; 1,07)	0,002	-	-
Sexe masculin	1,96 (0,81 ; 4,76)	0,152	2,56 (1,04 ; 6,25)	0,039
IgAN secondaire	2,77 (1,56 ; 10)	0,034	2,52 (1,01 ; 6,32)	<0,027
Créatinine (µmol/L)	1,00 (1,00 ; 1,01)	<0,0001	-	-
Protéinurie initiale (g/j)	1,09 (0,99 ; 1,22)	0,094	-	-
Traitement immunosuppresseur	1,54 (0,75 ; 3,33)	0,233	-	-
M1	2,85 (1,43 ; 6,27)	0,004	-	-
E1	1,47 (0,54 ; 4,04)	0,567	-	-
S1	7,54 (1,20 ; 7,01)	0,018	-	-
T1	5,39 (2,30 ; 12,62)	<0,0001	4,72 (1,37 ; 16,25)	0,014
C1	1,09 (0,70 ; 1,69)	0,700	-	-
ti2	3,51 (1,73 ; 8,33)	<0,001	-	-
cpt2	3,17 (1,06 ; 9,47)	0,039	-	-
Pourcentage d'occlusion capillaire	1,17 (0,95 ; 1,44)	0,130	-	-

*Tableau 5 : Analyse de survie selon la survenue du critère de jugement principal composite : décès, transplantation, dialyse ou doublement de la créatinine de base*



## IV. DISCUSSION

Dans ce travail, nous avons mis au point et évalué un outil d'intelligence artificielle de mesure automatique de l'inflammation interstitielle totale et de la capillarite péri-tubulaire. Les entraînements des réseaux de neurones présentaient une bonne capacité de détection des cellules inflammatoires interstitielles et des capillaires péri-tubulaires. Les données automatisées d'inflammation interstitielle et de capillarite corrélaient fortement avec celles observées. Néanmoins, la variabilité inter-observateur entre les réseaux de neurones et le néphrologue était importante pour l'évaluation du score de capillarite. Enfin, bien que le grade d'inflammation interstitielle et de capillarite semblait associé au pronostic rénal chez les patients ayant une IgAN en analyse univariée, cette association n'était plus observée en analyse multivariée.

L'automatisation de la mesure de l'inflammation interstitielle et du degré de capillarite obtenue dans ce travail permet une évaluation fiable et objective. Elle s'appuie sur plus de 300 lames de tissu rénal issues de reins natifs, de néphrectomies et de greffons, associées à différentes pathologies et provenant de 2 centres différents. Cela permet de s'affranchir en partie des variabilités existantes sur le conditionnement des biopsies rénales, leur protocole de coloration ou leur numérisation. Elles sont colorées au trichrome de Masson qui est une coloration largement répandue en pratique courante dans de nombreux centres français. Elle permet une bonne étude du compartiment interstitiel, en particulier dans les zones de fibrose (38). De plus, notre cohorte d'application est hétérogène. Elle contient à la fois du tissu rénal normalement peu inflammatoire comme dans les LGM et au contraire du tissu rénal très inflammatoire comme dans les biopsies de rejet et les NTI. Le niveau d'inflammation est variable au sein des néphropathies à IgA (10,11). Il s'agit donc d'un large panel permettant d'espérer une généralisation de l'outil pour la majorité des néphropathies.

Notre algorithme permet une reconnaissance précise des cellules inflammatoires dans l'interstitium après identification des autres structures rénales corticales, avec un temps d'inférence acceptable. L'estimation précise de l'inflammation interstitielle reste un véritable défi pour l'analyse visuelle et semble accessible à l'aide de notre algorithme. On pourrait imaginer à l'avenir que notre outil serve de base de travail pour l'évaluation du degré d'inflammation interstitielle dans les NTI afin d'aider à adapter les traitements étiologiques et prédire l'évolution de la maladie.

Il pourrait aussi être envisagé un travail coopératif et complémentaire entre l'anatomopathologiste et l'intelligence artificielle afin d'augmenter les performances diagnostiques et assurer une reproductibilité et une meilleure standardisation de l'évaluation de l'inflammation (25,39).

Nous avons choisi d'utiliser la même technique d'apprentissage profond (40) que dans un travail précédent (34). Ce réseau de neurones convolutif, Mask-RCNN (35), est un outil récent et performant dans la segmentation d'objets de petite taille. L'automatisation de la mesure de l'inflammation que nous proposons est disponible en ligne, non coûteuse, et permet l'obtention de résultats rapides. Cela offre la possibilité de contribuer à la standardisation de l'évaluation néphropathologique et d'en améliorer la performance diagnostique (39). Il n'est pas nécessaire d'avoir un équipement particulier en dehors d'un accès à l'ordinateur et à internet. Les lames histologiques doivent être préalablement numérisées ce qui est une pratique répandue et accessible en anatomopathologie. Elle pourrait éventuellement être utilisée dans des pays en développement avec des ressources médicales limitées afin de permettre un diagnostic précoce et l'introduction d'un traitement. Cependant, cette possibilité est discutée dans plusieurs articles du fait d'un manque de moyens matériels et humains limitant une intervention rapide (22,41).

Peu d'études se sont intéressées à une évaluation précise du compartiment tubulo-interstitiel en néphropathologie afin d'établir d'éventuels scores à visée pronostique. Cependant, *Hermesen et Al* (33) a développé un outil capable de segmenter différentes structures rénales et d'estimer la surface de l'interstitium. Cette surface interstitielle, reflet de la fibrose interstitielle (sans segmentation des cellules inflammatoires) a été comparée à l'évaluation du score ti de trois anatomopathologistes, sur 82 biopsies de greffons, avec une forte corrélation puisque le coefficient de corrélation de Spearman était de 0,71. Dans notre travail, la corrélation est plus importante (coefficient de Spearman à 0,85), et obtenue sur une population de plus grande taille avec 196 biopsies.

Cependant, leurs résultats n'étaient que le reflet de la corrélation entre le degré de fibrose interstitielle et d'inflammation interstitielle, comme nous l'avons observé dans ce travail. Or, notre algorithme permettait d'obtenir une mesure plus précise et plus fiable de l'inflammation interstitielle par la segmentation des cellules inflammatoires elles-mêmes. Ainsi, notre outil avait une bonne capacité à évaluer le score ti (AUC respectivement de 0,92, 0,94 et 0,94 pour  $ti \geq 1$ ,  $ti \geq 2$  et  $ti \geq 3$ ). Néanmoins, seules 70% des cellules inflammatoires étaient correctement reconnues par notre réseau de neurones. L'association à d'autres techniques de marquage pourrait permettre d'augmenter les performances de reconnaissance des cellules inflammatoires. *Hermesen et Al* (42) le propose dans une autre étude menée sur des biopsies de greffons en utilisant une nouvelle technique d'immunohistochimie encore plus performante appelée immunohistochimie multiplexe. Elle permet de réaliser de multiples immunomarquages séquentiellement pour détecter sur une même coupe plusieurs protéines d'intérêt en utilisant l'amplification du signal de la tyramide. Trois réseaux de neurones sont utilisés permettant la reconnaissance des marqueurs du cytoplasme des lymphocytes (CD3, CD4, CD8 et CD20), des

marqueurs nucléaires (Tbet et GATA3) des lymphocytes et la détection des macrophages (marquage CD68 et DC163). Les performances pour la reconnaissance de ces cellules sont bonnes avec une précision à 92%, un rappel à 73% et un F score à 81% et proches des valeurs obtenues dans notre travail. Elles sont globalement améliorées par l'utilisation de la tyramide. Les résultats obtenus sont d'autant plus précis en termes de densité cellulaire et les cellules doubles positives sont reconnues. Seulement, l'utilisation de cette immunohistochimie multiplexe nécessite un prélèvement histologique conséquent, une procédure longue avec plusieurs cycles et plusieurs étapes de marquage, incubation, lavage, un matériel spécifique et la conversion des images pour leur reconnaissance par les réseaux de neurones, ce qui peut limiter son utilisation en pratique courante. De plus, elle n'a été mise en place que sur une cohorte limitée de 22 patients.

Concernant la reconnaissance des capillaires péri-tubulaires, un travail a été mené par *Jayapandian et Al (27)* consistant en la segmentation de différentes structures corticales dont les capillaires péri-tubulaires, sur des biopsies ayant un diagnostic de lésions glomérulaires minimes. Les résultats obtenus sont similaires aux nôtres avec un taux de vrais positifs comparable à 87% , une valeur prédictive positive à 0,78 et un F-score à 0,81. Les lames ont seulement été colorées au PAS, qui a été retenue comme la meilleure coloration pour la segmentation des capillaires péri-tubulaires du fait d'une meilleure détection des membranes des différentes structures facilitant leur reconnaissance. Les lésions de capillarite n'ont pas été évaluées car le travail consistait en la reconnaissance de structures issues de parenchyme rénal sain (inclusions de LGM uniquement).

Il pourrait donc se discuter d'une part, la réalisation d'un travail complémentaire spécifiquement dédié à la reconnaissance des capillaires péri-tubulaires avec l'utilisation de différentes colorations telles que le PAS et le trichrome de Masson, mais aussi la reconnaissance de capillarite à partir de biopsies rénales avec des lésions spécifiques et inflammatoires comme dans le rejet humoral dont la capillarite fait partie du diagnostic histologique. Or, notre cohorte d'application est plus variée avec en plus des LGM, d'autres néphropathies notamment inflammatoires.

Un autre travail mené par *Kim et Al (43)* permet la reconnaissance des capillaires péri-tubulaires marqués positivement ou non par l'immunomarquage au C4d. Les mesures de précision obtenues pour un marquage positif et un marquage négatif sont respectivement de 0,9384 et 0,7108. Elles sont concordantes avec celle de notre travail. Leur estimation de la capillarite est effectuée directement via l'immunomarquage tandis que notre évaluation dépend à la fois de la reconnaissance automatisée des cellules inflammatoires et des capillaires péri-tubulaires. C'est le calcul du nombre de cellules inflammatoires par capillaire effectué par l'algorithme qui nous permet ensuite de déterminer le grade de capillarite. Cependant, nous obtenons une mesure quantitative plus précise nous permettant de

classer la capillarite en grade 1, 2 ou 3 ce qui n'est pas été fait dans le travail de *Kim et Al*, avec une bonne capacité (AUC respectivement de 0,87, 0,85 et 0,87 pour  $cpt \geq 1$ ,  $cpt \geq 2$  et  $cpt \geq 3$ ).

Enfin, notre réseau de neurones est capable d'identifier 95% des capillaires péri-tubulaires, de calculer la surface corticale qu'ils occupent mais aussi la surface des cellules inflammatoires dans la lumière de chacun des capillaires péri-tubulaires ce qui pourrait nous permettre d'extrapoler la valeur de la densité capillaire. Or, cette densité a récemment montré un intérêt pronostique en transplantation sur le risque de reprise retardée de fonction greffon (44). Il pourrait donc se discuter de l'intérêt de son évaluation sur des biopsies pré implantatoires dans des travaux complémentaires.

La fonction rénale au diagnostic dans notre sous-groupe de IgAN, est influencée par d'autres lésions que celles de la fibrose interstitielle ou de l'atrophie tubulaire, comme déjà décrit (45,46). En effet, le pourcentage d'inflammation interstitielle totale et le pourcentage d'occlusion des capillaires péri-tubulaires par les cellules inflammatoires ont une forte corrélation avec le degré d'insuffisance rénale initiale ( $r$  respectivement à -0,66 et -0,54). Une prolifération excessive et prolongée de cellules inflammatoires dans l'interstitium initie des dommages tissulaires conduisant à une dégradation de la fonction rénale. En effet, cela induit une dysrégulation de la réponse inflammatoire pouvant entraîner des lésions de fibrose (47,48). Mais, il semblerait aussi que la présence importante de cellules inflammatoires au sein de la lumière des capillaires péri-tubulaires entraîne une altération de leur fonctionnement aboutissant à une altération de la fonction rénale. On peut faire un parallèle avec ce qui est décrit dans les capillaires glomérulaires par l'évaluation de la prolifération endocapillaire par le critère E du score MEST-C (36). Il s'agit d'un facteur prédictif de la fonction rénale mais dont l'évaluation par les néphrologues est difficilement reproductible (12).

Néanmoins, en régression linéaire multiple, seul le taux d'inflammation interstitielle reste significatif. Concernant l'évolution de la fonction rénale au cours de la maladie évaluée par la survenue de notre critère de jugement principal composite, les résultats apparaissaient plus décevants. En effet, les scores  $ti_2$  et  $cpt_2$  n'obtenaient des résultats significatifs qu'au cours des analyses univariées. Seul, le critère histologique T1 du score MEST-C restait significatif. Les résultats obtenus sont donc à nuancer et peuvent notamment être expliqués par la proximité des critères histologiques FI/AT et score  $ti$ , puisque celui-ci prend en compte la présence des cellules inflammatoires au sein des zones de fibrose corticale. C'est en effet ce qui était suggéré par la forte association entre le pourcentage d'inflammation et les lésions de FI/AT, obtenue à la fois par le néphrologue et l'évaluation automatisée (respectivement  $r=0,87$  et  $r=0,68$ , avec les  $p < 0,0001$ ). On peut noter que ce résultat était concordant avec le fait que la réponse inflammatoire, via la présence d'inflammation et la prolifération des cellules inflammatoires au sein du compartiment tubulo-interstitiel (49), et la réaction du système immunitaire jouent un rôle

important dans la survenue et le développement de la néphropathie à IgA. Il a d'ailleurs été mis en évidence dans le travail de *Soares et Al* (12) que la présence d'un infiltrat tubulo-interstitiel de cellules marquées au CD68 corrélait avec le pourcentage d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle dans une cohorte de 147 patients atteints de néphropathie à IgA. Par ailleurs, l'étude de *Chai et Al* montrait quant à elle qu'il existe une relation étroite entre le ratio plasmatique neutrophile/lymphocyte et la présence de fibrose interstitielle et atrophie tubulaire. Ce ratio serait retenu comme un facteur prédictif de mauvais pronostic (50). De même, plusieurs études menées sur les greffons rénaux ont aussi montré que l'infiltration des macrophages est significativement associée à l'inflammation, et à la progression de l'atrophie tubulaire et de la fibrose (42,51,52).

Plusieurs biais au sein de notre travail ont pu masquer l'effet de l'inflammation sur le pronostic rénal. Notre cohorte d'IgAN était de petite taille et contenait 33% d'IgAN secondaires. La durée de suivi était limitée. Une cohorte plus importante avec un suivi plus long aurait été nécessaire pour gagner en puissance et mettre en évidence une association significative entre les marqueurs inflammatoires et la fonction rénale.

Notre travail présente plusieurs limites.

L'entraînement a été réalisé principalement sur des biopsies issues de néphropathies à IgA. L'ajout de néphropathies interstitielles ou de rejets cellulaires de greffons comme dans notre cohorte d'application aurait probablement permis d'augmenter considérablement le nombre d'annotations et donc d'obtenir une meilleure reconnaissance de l'inflammation.

Malgré la relecture de l'entraînement de notre base de données par un néphrologue entraîné, les annotations peuvent être subjectives. Celles-ci ont été réalisées avec un zoom important sur les lames mais les cellules inflammatoires sont des cellules de très petites tailles. Leur délimitation pouvait donc être floue, avec une confusion potentielle avec d'autres cellules interstitielles telles que les fibroblastes ou des cellules endothéliales. Il est donc possible qu'il existe des biais dans notre base de données ayant pu conduire à des résultats moins précis (53,54). Cette difficulté d'annotations est bien illustrée par les valeurs basses des coefficients  $\kappa$  en particulier pour la reconnaissance des lésions de capillarite.

Malheureusement, notre cohorte d'application comportait peu de patients greffés avec le diagnostic de rejet ce qui ne nous permettait pas d'étudier les lésions inflammatoires dans le domaine de la transplantation.

Enfin, il s'agit d'un travail innovant permettant une évaluation automatisée de l'inflammation interstitielle et de la capillarite au sein des biopsies rénales.

Il serait intéressant d'associer cet entraînement à de l'immunohistochimie (55) afin de permettre une reconnaissance spécifique des cellules inflammatoires en sous-groupes (lymphocytes, monocytes, macrophages) pour augmenter la précision et la performance de l'outil, mais aussi pour établir un score automatisé associant l'ensemble de ces données. Cela mériterait des travaux complémentaires pour évaluer un tel score à visée pronostique. En effet, des modèles de Deep Learning ont été spécialement entraînés pour la reconnaissance des lymphocytes à l'aide de la coloration spécifique de leur noyau (49).

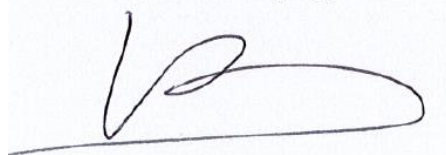
Afin de développer cet outil dans le domaine de la transplantation rénale, d'autres études devraient être menées avec une inclusion plus importante de biopsies de greffons associées au diagnostic de rejet. Enfin, il faudrait poursuivre la reconnaissance d'autres lésions inflammatoires au sein du compartiment tubulo-interstitiel comme les lésions de tubulite.

## V. CONCLUSIONS SIGNEES

L'inflammation interstitielle rénale a un intérêt diagnostique et pronostique majeur. Seulement, son évaluation est semi quantitative visuelle, subjective et opérateur dépendant.

Ce travail a consisté en la reconnaissance et la segmentation de l'inflammation interstitielle totale et des capillaires péri-tubulaires au sein de biopsies rénales par la technique de Deep Learning. Un réseau de neurones convolutif a été spécifiquement entraîné et permet d'obtenir automatiquement et de façon précise, fiable et reproductible le degré d'inflammation interstitielle totale ainsi que le degré de capillarite péri-tubulaire. Néanmoins, l'effet pronostique sur la fonction rénale de cette automatisation de la quantification de l'inflammation corticale rénale n'a pas été mis en évidence dans ce travail.

Le Président du jury,

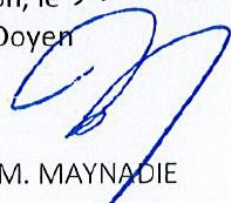


Pr. J.R. Reimbo

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 18 Mai 2022

Le Doyen



Pr. M. MAYNADIE

## VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Atlas de l'insuffisance rénale chronique terminale en (&hellip;) - Agence de la biomédecine [Internet]. 2018 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Atlas-de-l-insuffisance-renale>
2. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 14 janv 2012;379(9811):165-80.
3. Seccia TM, Caroccia B, Calò LA. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J Hypertens*. févr 2017;35(2):205-12.
4. Hadded S, Harzallah A, Chargui S, Hajji M, Kaaroud H, Goucha R, et al. [Etiologies and prognostic factors of acute interstitial nephritis]. *Nephrol Ther*. avr 2021;17(2):114-9.
5. Su T, Gu Y, Sun P, Tang J, Wang S, Liu G, et al. Etiology and renal outcomes of acute tubulointerstitial nephritis: a single-center prospective cohort study in China. *Nephrol Dial Transplant*. 1 juill 2018;33(7):1180-8.
6. Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. sept 2015;30(9):1472-9.
7. Caillard S, Lamy FX, Quelen C, Dantal J, Lebranchu Y, Lang P, et al. Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant*. mars 2012;12(3):682-93.
8. Chang A, Clark MR, Ko K. Cellular aspects of the pathogenesis of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1 mars 2021;33(2):197-204.
9. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 8 mai 2017;12(5):825-35.
10. Myllymäki JM, Honkanen TT, Syrjänen JT, Helin HJ, Rantala IS, Pasternack AI, et al. Severity of tubulointerstitial inflammation and prognosis in immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int*. févr 2007;71(4):343-8.



11. Rankin AJ, Kipgen D, Geddes CC, Fox JG, Milne G, Mackinnon B, et al. Assessment of active tubulointerstitial nephritis in non-scarred renal cortex improves prediction of renal outcomes in patients with IgA nephropathy. *Clin Kidney J.* juin 2019;12(3):348-54.
12. Soares MF, Genitsch V, Chakera A, Smith A, MacEwen C, Bellur SS, et al. Relationship between renal CD68+ infiltrates and the Oxford Classification of IgA nephropathy. *Histopathology.* mars 2019;74(4):629-37.
13. Pei G, Zeng R, Han M, Liao P, Zhou X, Li Y, et al. Renal interstitial infiltration and tertiary lymphoid organ neogenesis in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* févr 2014;9(2):255-64.
14. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell– and antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation.* 2020;20(9):2318-31.
15. Gomes MF, Mardones C, Xipell M, Blasco M, Solé M, Espinosa G, et al. The extent of tubulointerstitial inflammation is an independent predictor of renal survival in lupus nephritis. *J Nephrol.* déc 2021;34(6):1897-905.
16. Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL, Wang WK, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int.* mai 2010;77(9):820-9.
17. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Acute T-Cell–Mediated Rejection.* *American Journal of Kidney Diseases.* 1 mai 2016;67(5):e29-30.
18. Wilhelmus S, Cook HT, Noël LH, Ferrario F, Wolterbeek R, Bruijn JA, et al. Interobserver agreement on histopathological lesions in class III or IV lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 janv 2015;10(1):47-53.
19. Smith B, Cornell LD, Smith M, Cortese C, Geiger X, Alexander MP, et al. A method to reduce variability in scoring antibody-mediated rejection in renal allografts: implications for clinical trials - a retrospective study. *Transpl Int.* févr 2019;32(2):173-83.
20. Oni L, Beresford MW, Witte D, Chatzitoliou A, Sebire N, Abulaban K, et al. Inter-observer variability of the histological classification of lupus glomerulonephritis in children. *Lupus.* 1 oct 2017;26(11):1205-11.

21. Barisoni L, Troost JP, Nast C, Bagnasco S, Avila-Casado C, Hodgins J, et al. Reproducibility of the NEPTUNE descriptor-based scoring system on whole-slide images and histologic and ultrastructural digital images. *Mod Pathol*. juill 2016;29(7):671-84.
22. Becker JU, Mayerich D, Padmanabhan M, Barratt J, Ernst A, Boor P, et al. Artificial intelligence and machine learning in nephropathology. *Kidney International*. 1 juill 2020;98(1):65-75.
23. Ramos-Vara JA, Miller MA. When tissue antigens and antibodies get along: revisiting the technical aspects of immunohistochemistry--the red, brown, and blue technique. *Vet Pathol*. janv 2014;51(1):42-87.
24. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology - Acs - 2020 - Journal of Internal Medicine - Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13030>
25. Huo Y, Deng R, Liu Q, Fogo AB, Yang H. AI applications in renal pathology. *Kidney Int*. juin 2021;99(6):1309-20.
26. Hou J, Nast CC. Artificial Intelligence: The Next Frontier in Kidney Biopsy Evaluation. *CJASN*. 7 oct 2020;15(10):1389-91.
27. Jayapandian CP, Chen Y, Janowczyk AR, Palmer MB, Cassol CA, Sekulic M, et al. Development and evaluation of deep learning-based segmentation of histologic structures in the kidney cortex with multiple histologic stains. *Kidney International*. 1 janv 2021;99(1):86-101.
28. Sato N, Uchino E, Kojima R, Sakuragi M, Hiragi S, Minamiguchi S, et al. Evaluation of Kidney Histological Images Using Unsupervised Deep Learning. *Kidney International Reports*. 1 sept 2021;6(9):2445-54.
29. Zee J, Hodgins JB, Mariani LH, Gaut JP, Palmer MB, Bagnasco SM, et al. Reproducibility and Feasibility of Strategies for Morphologic Assessment of Renal Biopsies Using the Nephrotic Syndrome Study Network Digital Pathology Scoring System. *Arch Pathol Lab Med*. mai 2018;142(5):613-25.
30. Barisoni L, Gimpel C, Kain R, Laurinavicius A, Bueno G, Zeng C, et al. Digital pathology imaging as a novel platform for standardization and globalization of quantitative nephropathology. *Clin Kidney J*. avr 2017;10(2):176-87.

31. Kannan S, Morgan LA, Liang B, Cheung MG, Lin CQ, Mun D, et al. Segmentation of Glomeruli Within Trichrome Images Using Deep Learning. *Kidney Int Rep.* juill 2019;4(7):955-62.
32. Sheehan S, Mawe S, Cianciolo RE, Korstanje R, Mahoney JM. Detection and Classification of Novel Renal Histologic Phenotypes Using Deep Neural Networks. *Am J Pathol.* sept 2019;189(9):1786-96.
33. Hermsen M, Bel T de, Boer M den, Steenbergen EJ, Kers J, Florquin S, et al. Deep Learning–Based Histopathologic Assessment of Kidney Tissue. *JASN.* 1 oct 2019;30(10):1968-79.
34. Marechal E, Jaugey A, Tarris G, Paindavoine M, Seibel J, Martin L, et al. Automatic Evaluation of Histological Prognostic Factors Using Two Consecutive Convolutional Neural Networks on Kidney Samples. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3 déc 2021;CJN.07830621.
35. He K, Gkioxari G, Dollár P, Girshick R. Mask R-CNN. arXiv:170306870 [cs] [Internet]. 24 janv 2018 [cité 23 mars 2022]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1703.06870>
36. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* mai 2017;91(5):1014-21.
37. Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC, et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* nov 2013;62(5):891-9.
38. Recommended special stains / IHC for kidney biopsies [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneyspecialstainsforbiopsies.html>
39. Uchino E, Suzuki K, Sato N, Kojima R, Tamada Y, Hiragi S, et al. Classification of glomerular pathological findings using deep learning and nephrologist-AI collective intelligence approach. *Int J Med Inform.* sept 2020;141:104231.
40. Liu L, Ouyang W, Wang X, Fieguth P, Chen J, Liu X, et al. Deep Learning for Generic Object Detection: A Survey. arXiv:180902165 [cs] [Internet]. 22 août 2019 [cité 23 mars 2022]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1809.02165>
41. Xie G, Chen T, Li Y, Chen T, Li X, Liu Z. Artificial Intelligence in Nephrology: How Can Artificial Intelligence Augment Nephrologists' Intelligence? *Kidney Dis (Basel).* janv 2020;6(1):1-6.

42. Hermsen M, Volk V, Bräsen JH, Geijs DJ, Gwinner W, Kers J, et al. Quantitative assessment of inflammatory infiltrates in kidney transplant biopsies using multiplex tyramide signal amplification and deep learning. *Lab Invest.* août 2021;101(8):970-82.
43. Kim YG, Choi G, Go H, Cho Y, Lee H, Lee AR, et al. A Fully Automated System Using A Convolutional Neural Network to Predict Renal Allograft Rejection: Extra-validation with Giga-pixel Immunostained Slides. *Sci Rep.* 26 mars 2019;9(1):5123.
44. Doreille A, Azzi F, Larivière-Beaudoin S, Karakeussian-Rimbaud A, Trudel D, Hébert MJ, et al. Acute Kidney Injury, Microvascular Rarefaction, and Estimated Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 8 mars 2021;16(3):415-26.
45. Zhang J, Song H, Li D, Lv Y, Chen B, Zhou Y, et al. Role of clinicopathological features for the early prediction of prognosis in lupus nephritis. *Immunol Res.* 1 juin 2021;69(3):285-94.
46. Vanhove T, Goldschmeding R, Kuypers D. Kidney Fibrosis: Origins and Interventions. *Transplantation.* avr 2017;101(4):713-26.
47. Bernhardt A, Fehr A, Brandt S, Jerchel S, Ballhause TM, Philipsen L, et al. Inflammatory cell infiltration and resolution of kidney inflammation is orchestrated by the cold-shock protein Y-box binding protein-1. *Kidney Int.* nov 2017;92(5):1157-77.
48. Anders HJ, Ryu M. Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis. *Kidney Int.* nov 2011;80(9):915-25.
49. Swiderska-Chadaj Z, Pinckaers H, van Rijthoven M, Balkenhol M, Melnikova M, Geessink O, et al. Learning to detect lymphocytes in immunohistochemistry with deep learning. *Med Image Anal.* déc 2019;58:101547.
50. Chai L, Cai K, Wang K, Luo Q. Relationship between blood neutrophil-lymphocyte ratio and renal tubular atrophy/interstitial fibrosis in IgA nephropathy patients. *J Clin Lab Anal.* juin 2021;35(6):e23774.
51. Toki D, Zhang W, Hor KLM, Liuwantara D, Alexander SI, Yi Z, et al. The role of macrophages in the development of human renal allograft fibrosis in the first year after transplantation. *Am J Transplant.* sept 2014;14(9):2126-36.

52. Ikezumi Y, Suzuki T, Yamada T, Hasegawa H, Kaneko U, Hara M, et al. Alternatively activated macrophages in the pathogenesis of chronic kidney allograft injury. *Pediatr Nephrol.* juin 2015;30(6):1007-17.
53. Santo BA, Rosenberg AZ, Sarder P. Artificial intelligence driven next-generation renal histomorphometry. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* mai 2020;29(3):265-72.
54. Lindman K, Rose JF, Lindvall M, Lundström C, Treanor D. Annotations, Ontologies, and Whole Slide Images - Development of an Annotated Ontology-Driven Whole Slide Image Library of Normal and Abnormal Human Tissue. *J Pathol Inform.* 2019;10:22.
55. Moon A, Smith GH, Kong J, Rogers TE, Ellis CL, Farris ABB. Development of CD3 cell quantitation algorithms for renal allograft biopsy rejection assessment utilizing open source image analysis software. *Virchows Arch.* févr 2018;472(2):259-69.

Titre de la thèse : AUTOMATISATION PAR TECHNIQUE DE DEEP LEARNING DE L'ÉVALUATION DU DEGRÉ D'INFLAMMATION INTERSTITIELLE ET DE LA CAPILLARITE RENALE

Auteur : AMELIE JACQ

Résumé :

L'inflammation interstitielle rénale et la capillarite sont des critères diagnostique et pronostique de nombreuses néphropathies, dont l'évaluation est classiquement réalisée de façon semi quantitative visuelle. Celle-ci est peu précise, fastidieuse et difficilement reproductible. Or, l'intelligence artificielle et en particulier le Deep Learning permet d'obtenir une détection et segmentation précises des structures rénales d'intérêt à partir d'images de biopsie rénale préalablement scannées. Ainsi, nous avons cherché à obtenir une automatisation de la segmentation de l'inflammation interstitielle totale et de la capillarite péri-tubulaire en utilisant un réseau de neurones convolutif.

Les échantillons rénaux provenant de 331 patients, ont été répartis au sein de 3 cohortes distinctes. La « cohorte d'entraînement » était utilisée pour entraîner spécifiquement le réseau de neurones. La « cohorte test » était utilisée pour valider les performances pour la segmentation des cellules inflammatoires et des capillaires péri-tubulaires. La « cohorte d'application » permettait de tester l'évaluation automatisée du degré de néphrite et de capillarite sur des biopsies rénales entières.

L'algorithme permettait de segmenter l'inflammation et les capillaires péri-tubulaires avec de bonnes performances (70% des cellules inflammatoires et 95% des capillaires étaient détectés). Les données automatisées obtenues corrélaient fortement avec celles observées ( $r=0,85$  pour le pourcentage d'inflammation interstitielle totale et  $r=0,65$  pour le degré de capillarite,  $p < 0,0001$ ). Notre algorithme permet d'obtenir une estimation précise de l'inflammation interstitielle et pourrait servir de base de travail pour l'évaluation du degré d'inflammation interstitielle dans les NTI afin d'aider à adapter les traitements. Néanmoins, l'effet pronostique sur la fonction rénale de cette automatisation de la quantification de l'inflammation rénale n'a pas été mis en évidence dans ce travail et reste à explorer.

Mots-clés : Intelligence artificielle, Deep Learning, néphrologie, anatomopathologie, inflammation interstitielle, capillarite