

AMBASSADE DE FRANCE AUX ETATS-UNIS

MISSION SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE



Serge Hagege, serge.hagege@ambafrance-us.org
Attaché pour la Science et la Technologie

Washington le 1 juin 2001

Technologies et Méthodes en Analyse d'Images

En prenant comme point de départ l'organisation en France du 7thESACP (European Society for Analytical Cellular Pathology), et tenant compte d'un fort intérêt de la communauté américaine sur ce sujet, la MST a demandé à ses organisateurs (P. Herlin, J.L. Chermant) de lui faire un point sur les Technologies et Méthodes en Analyse d'Images. Les laboratoires français ont une reconnaissance très appréciée dans ce domaine et entretiennent des relations privilégiés avec leur collègues américains.

L'Imagerie est par essence une technologie multidisciplinaire qui prend sa source sur les concepts de la morphologie mathématique pour les appliquer à des domaines aussi variés que le médical, l'espace, l'agronomie ou la science des matériaux au travers de logiciels et d'équipements.

Cette note dont l'essentiel a été rédigée par J. L. Chermant comporte

- un compte rendu de la réunion de Caen en avril 2001, <http://rex.iutcaen.unicaen.fr/7esacp/>
- un point sur les intérêts de l'analyse d'images sur deux points particuliers (la pathologie cellulaire, le thème de la réunion de Caen et la science des matériaux, la spécialité du LERMAT)
- un compte rendu de mission aux Etats Unis sur leur potentialités en analyse d'images. Les laboratoires visités étaient universitaires, gouvernementaux et industriels.

Elle est complétée par un certain nombre d'information sur les trois experts américains subventionnés par la MST pour leur déplacement en France.

Cette action a été reconnue par les participants comme extrêmement utile et a permis de mieux évaluer les potentialités comparées des deux pays dans le domaine de l'Imagerie. Il serait intéressant d'envisager une prolongation de cette action sur un thème mieux focalisé comme la morphologie mathématique où, de l'avis de tous, les avantages français sont évidents ouvrant ainsi une opportunité de mieux faire connaître aux Etats Unis des logiciels développés en France.

SOMMAIRE

Les 5 textes suivants ont été rédigés par Jean Louis Chermant.
De plus amples renseignements pourront lui être demandés directement à
chermant@labolermat.ismra.fr

Le 7^{ème} Congrès de l'ESACP

Interet de l'analyse d'images en pathologie cellulaire analytique

Interet de l'analyse d'images dans le domaine des matériaux

Mission sur l'analyse d'images en Science des Matériaux dans quelques laboratoires
américains

Qu'en est-il ?

I. Le 7^{ème} Congrès de l'ESACP

Le 7^{ème} Congrès de l'ESACP (European Society for Analytical Cellular Pathology) s'est tenu à Caen, du 1^{er} au 5 Avril 2001, sous les auspices du Pôle Traitement et Analyse d'Images de Basse-Normandie (Pôle TAI) et du Groupe Régional d'Etudes sur le Cancer de Caen (GRECAN). Le Centre Régional de Lutte contre le Cancer François Baclesse, l'Université et l'Institut des Sciences de la Matière et du Rayonnement (ISMRA) étaient donc impliqués dans la préparation et le déroulement de cette importante manifestation.

Fondée en 1986 par un groupe de scientifiques européens, l'ESACP entend répondre au besoin sans cesse croissant de connaissances, tant fondamentales qu'appliquées à la clinique, dans le domaine de la pathologie cellulaire. Cette Société savante regroupe donc les chercheurs intéressés par la pathologie cellulaire analytique, c'est à dire la mise en œuvre de nouvelles techniques d'analyse (comme les puces à ADN, l'hybridation comparative des séquences de gènes, l'utilisation de nouvelles sondes fluorescentes pour l'identification de molécules intra-cellulaires et la cytogénétique, l'analyse automatique d'images microscopique en deux et trois dimensions des cellules et des tissus, ainsi que l'utilisation de réseaux électroniques pour le télédiagnostic). Ses domaines d'applications concernent aussi bien l'hématologie, la cytopathologie et l'histopathologie oncologiques humaines et animales, que la toxicologie.

La pathologie cellulaire analytique est donc placée au carrefour de différentes disciplines et implique une étroite collaboration entre des scientifiques d'horizons variés, orientés vers la recherche fondamentale et la recherche appliquée en biologie, en anatomie pathologique, en optique, en informatique, en traitement du signal, en analyse et traitement d'images.

Caen a été choisi pour accueillir ce 7^{ème} Congrès dans la mesure où les équipes de chercheurs du Centre François Baclesse, de l'ISMRA et de l'Université de Caen ont fait, de longue date, la preuve de leur aptitude à mettre en œuvre une collaboration pluridisciplinaire dynamique et efficace dans le domaine du traitement et de l'analyse automatique d'images biomédicales.

Le Congrès a eu lieu dans les locaux du Campus I de l'Université de Caen, avec l'appui de l'ISMRA et du CNRS. Quelques 315 participants, représentant 32 pays différents (Afrique du Sud, Algérie, Allemagne, Angleterre, Autriche, Belgique, Brésil, Canada, Corée, Crète, Croatie, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Inde, Irlande, Israël, Italie, Lettonie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Russie, Slovénie, Suède, Suisse, U.S.A.), y ont été accueillis durant ces cinq jours pour présenter leurs plus récents résultats, assister à des sessions de formation, animer des ateliers thématiques et visiter les 25 stands de l'exposition industrielle. Tous

se sont accordés à saluer la qualité, l'actualité et le haut niveau scientifique des présentations.

Lors de la cérémonie d'ouverture, le Professeur Jean-François Héron, directeur du Centre de Lutte contre le Cancer de Basse-Normandie, a souligné toute l'importance de ce Congrès et tout l'espoir que les cliniciens investissent dans ces travaux de recherche innovants, susceptibles d'aboutir à l'identification de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques en cancérologie. La conférence d'introduction a été présentée par le Docteur Bernard Sapoval de l'Ecole Polytechnique de Palaiseau sur le thème de l'imagerie fractale.

Durant la première journée quatre sessions de formation ont pu être organisées sur les thèmes suivants :

- Echantillonnage et tri cellulaire,
- Immunohistochimie quantitative,
- Traitement d'images et morphologie mathématique,
- Microdissection laser et puces à ADN

Ces enseignements ont été dispensés par des spécialistes du domaine de renommée internationale, citons en particulier le Docteur Fernand Meyer du Centre de Morphologie Mathématique de l'Ecole des Mines de Paris à Fontainebleau et le Docteur Ernest Heinemoller de l'Institut de Pathologie de Kassel en Allemagne.

Les quatre autres journées ont permis d'alterner des conférences plénières données par des conférenciers invités de renom, des sessions d'exposés thématiques plénières ou parallèles, des présentations de communications affichées et des ateliers et forum de discussion, soit au total 204 communications de résultats scientifiques, dont tous les résumés constituent le numéro de Janvier-Février 2001 de la Revue "Analytical Cellular Pathology" (2001, 22 n° 1-2, 1-101).

Les grands thèmes abordés la seconde journée concernaient les avancées dans le domaine de la cytométrie clinique et de la cytométrie par analyse d'images avec les conférences plénières du Professeur Jan Baak d'Alkmaar (Pays-Bas) et du Professeur Walter Giaretti de Gênes (Italie). Les sessions d'exposés ont permis de faire le point sur la cytométrie de l'ADN, les méthodes de diagnostic précoce, les méthodes d'étude de la sociologie cellulaire, les nouvelles méthodes de classification cellulaire et le contrôle de qualité de la mesure en traitement d'images.

La troisième journée a permis d'aborder l'intérêt de l'étude de la structure de la chromatine nucléaire avec le Docteur Fyodor Urnov de Sangamo à Richmond (USA), la quantification couleur et ses applications avec le Professeur Hans Tanke de l'Université de Leyden (Pays-Bas), la standardisation des méthodes d'hybridation in situ avec le

Professeur Christoph Cremer de l'Université d'Heidelberg (Allemagne), l'échantillonnage et l'application des techniques de stéréologie en pathologie avec le Professeur Paul van Diest de l'Université d'Amsterdam (Pays-Bas), et enfin la cytométrie en pathologie vétérinaire avec le Professeur Dominique Kerboeuf de l'INRA de Tours (France). Les sessions d'exposés ont concerné également la prolifération et la mort cellulaire, les nouveaux concepts d'analyse d'images, la cytométrie laser à balayage et les méthodes d'étude de la cytotoxicité.

Quatre ateliers thématiques ont été organisés concernant :

- La cytogénétique en pratique diagnostique : atelier animé par le Professeur Thomas Ried du National Institute of Health à Bethesda (USA) et le Professeur Christoph Cremer de l'Université d'Heidelberg (Allemagne),
- La cytométrie de l'ADN par analyse d'images pour le diagnostic : atelier animé par le Professeur Alfred Böcking de Düsseldorf et le Professeur Gunter Haroske de Dresden (Allemagne),
- La télépathologie, la télécytométrie et le téléapprentissage : atelier animé par le Professeur Ronald Weintein de Tucson (USA) et le Professeur Xavier Troussard de Caen.

La quatrième journée a été essentiellement consacrée à l'analyse des méthodes et des applications de la biologie moléculaire et de la cytogénétique en cancérologie, ainsi qu'aux apports de la télétransmission d'images. Cette journée s'est articulée autour de conférences plénières du Professeur Thomas Ried du National Institute of Health à Bethesda (USA) et du Docteur Evelin Schröck de Iena (Allemagne) concernant la cytogénétique, et du Professeur Ronald Weintein de Tucson (USA) concernant la télépathologie.

La dernière journée du Congrès a été consacrée à la présentation et à l'analyse des nouveaux concepts et des nouvelles méthodes et technologies. C'est ainsi qu'une conférence plénière sur les techniques et applications des puces à ADN a été donnée par le Docteur Catherine N'Guyen de Marseille (France), suivie de l'exposé du Professeur Olli Kallioniemi du National Institute of Health à Bethesda (USA), sur la microdissection laser et les puces tissulaires. Enfin une série d'exposés consacrés aux nouvelles méthodes de microscopie et d'imagerie, modérée par le Professeur Jean-Sébastien Ploem de Leiden (Pays-Bas), l'un des pères fondateurs de la cytométrie par analyse d'images, a clos ce Congrès.

Il convient de souligner le fait que cette manifestation s'est déroulée sous le signe de la jeunesse. Les organisateurs avaient en effet choisi d'encourager au maximum la présence de jeunes scientifiques. Dans cette optique, et grâce au soutien de nombreux

organismes dont en particulier la Direction Générale de l'Armement, le Comité Départemental de la Ligue de Lutte contre le Cancer du Calvados, les différents Départements Scientifiques du CNRS (Sciences pour l'Ingénieur, SPI, Sciences et Techniques de l'Information et de la Communication, STIC, Sciences Chimiques, SC, et Sciences de la Vie, SDV), l'IFREMER, le Conseil Régional de Basse-Normandie, Synergia de Caen, l'Université de Caen, le Conseil Général du Calvados, la Ville de Caen, une bourse a été attribuée à 51 d'entre eux, remarquables pour la qualité de leur contribution orale ou affichée. Cette bourse leur a permis d'assister gratuitement à l'ensemble de la manifestation, et ils ont bénéficié également d'un accueil à l'internat du Lycée Pierre Simon de Laplace de Caen. Tout ceci, assez exceptionnel, a été fortement apprécié non seulement par les directeurs des laboratoires, mais également par le comité Européen ESACP.

Les jeunes chercheurs et techniciens du GRECAN, du Pôle Traitement et Analyse d'Images, et plus particulièrement ceux du Service d'Anatomie Pathologique du Centre Anticancéreux F. Baclesse et du LERMAT de l'ISMRA, ont assuré, le bon déroulement des sessions scientifiques, en prenant la responsabilité technique des projections, de la sonorisation et de bien des problèmes ! Enfin les jeunes élèves des sections Boulangerie et Arts appliqués du Lycée Laplace, encadrés par leurs professeurs, ont également donné de leur temps pour permettre à nos hôtes de découvrir, outre la culture scientifique et technique, l'art de vivre en pays normand, ce qui a été également bien apprécié ainsi que le buffet normand, offert par le Conseil Régional de Basse-Normandie à l'Abbaye aux Dames.

INTERET DE L'ANALYSE D'IMAGES EN PATHOLOGIE CELLULAIRE ANALYTIQUE

Le 7^{ème} Congrès de l'ESACP a fait la preuve de l'intérêt croissant porté par les praticiens et les chercheurs à l'imagerie numérique et à son traitement.

Avec l'amélioration des performances des ordinateurs, la miniaturisation des capteurs, la diffusion et la simplification des logiciels de capture, de retouche et de traitement et analyse d'images, l'image numérique s'impose désormais de plus en plus en pratique de laboratoire.

L'image est un moyen d'échange rapide et simple d'information entre spécialistes (télétransmission d'images numériques uniques ou mosaïques pour avis diagnostique, téléenseignement de l'histo- et cyto-pathologie) : c'est une méthode unique pour visualiser et localiser avec précision les multimarquages à l'échelle cellulaire (images multimodales, visualisation 3D in situ des séquences géniques ou des métabolites). La sophistication et l'amélioration des performances des techniques de traitement d'images en font également un outil privilégié de mesure de la dynamique cellulaire normale et pathologique dans des domaines aussi variés que la biologie fondamentale, la pathologie cellulaire humaine et animale, et la toxicologie.

De nombreuses illustrations nous en ont été données au cours de ce Congrès. C'est ainsi que les cancérologues, à la recherche de nouveaux marqueurs d'évaluation du pronostic et de suivi thérapeutique, tirent bénéfice d'une mesure automatisée par analyse d'images du contenu en ADN des cellules tumorales pour mettre en évidence les clones cellulaires aneuploïdes et proliférants, cibles d'une thérapeutique antimitotique. L'analyse quantitative du compartiment cellulaire en apoptose et du compartiment de cellules en prolifération par immunohistochimie quantitative les renseigne par contre sur la dynamique et le potentiel métastasant des tumeurs analysées. L'analyse de la texture fine des noyaux cellulaires des cytologies d'épanchement ou des expectorations bronchiques jointe au tri cellulaire automatisé par analyse d'images est susceptible d'aider au dépistage de masse de la transformation cellulaire précoce sous l'effet d'agents cancérigènes (citons par exemple l'amiante). En toxicologie, des techniques simples d'analyse d'images permettent de mettre en place des tests sensibles d'altération du matériel génétique, engendrés par des substances clastogènes (test comet par exemple). Enfin la lecture des puces à ADN, méthode sensible et rapide de décryptage du code génétique et de ses altérations tire partie, elle aussi, de l'analyse d'images automatisée.

C'est dire toute l'importance et le vaste champ d'applications des méthodes de traitement et d'analyse des images numériques.

INTERET DE L'ANALYSE D'IMAGES DANS LE DOMAINE DES MATERIAUX

Il n'est pas question ici de faire un inventaire des applications de l'analyse automatique d'images et des différentes disciplines qui en sont ou qui peuvent en avoir besoin. Citons-en cependant quelques-unes.

Dans le domaine des céramiques, toute caractéristique qu'elle soit pour une application structurale ou fonctionnelle dépendra de la taille des grains et de la "qualité" des joints de grains. La connaissance des caractéristiques morphologiques de tout matériau que ce soit une céramique, un métal ou un alliage, ..., ne sera obtenue que par les méthodes d'analyse quantitative d'images. Par ailleurs la morphologie mathématique restera l'outil le plus puissant pour accéder à des informations sur l'homogénéité des matériaux et la dispersion des phases par exemple.

Dans le cas des matériaux à structure orientée, tels que les eutectiques, les composites à fibres, ..., selon leur nature on s'intéressera plus particulièrement aux caractéristiques d'anisotropie et de granulométrie.

Grâce aux différentes techniques d'acquisition (microscopies optiques, électroniques, confocales, ...) on pourra accéder aux différentes caractéristiques morphologiques des matériaux multi-échelles, tels que par exemple les bétons.

Les surfaces non planes sont également très étudiées par analyse d'images. On peut accéder ainsi aux états de surface à partir des fonctions $\mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}$, directement sur des images en niveaux de gris.

Un autre domaine très important qui émerge actuellement est celui de la quantification morphologique d'endommagement, pour permettre d'introduire dans les formalismes d'endommagement de Kachanov (1956) et Rabotnov (1966) des paramètres morphologiques d'endommagement. On peut également quantifier les types de rupture de renforcements (inter- ou trans-cristallin, ...).

Enfin les modèles probabilistes sont facilement testés par la morphologie mathématique (en se basant sur la capacité de Choquet). Selon la nature des modèles, on peut accéder soit directement aux caractéristiques 3D de ceux-ci à partir de paramètres 2D, soit indirectement via des simulations 3D.

MISSION SUR L'ANALYSE D'IMAGES EN SCIENCE DES MATERIAUX DANS QUELQUES LABORATOIRES AMERICAINS

Huit laboratoires travaillant plus particulièrement dans le domaine des matériaux pour applications structurales à hautes températures, ont été visités :

- United Technologies Research Center, Materials and Structures, Hartford CT,
- Massachusetts Institute of Technology, MIT, Department of Material Science and Engineering, Cambridge MA,
- Saint-Gobain, Northboro Research and Development Center, Northboro MA,
- Research Institute, The University of Dayton, Dayton OH,
- AFRL – MLLN – Ceramics and Metal Division, Wright-Patterson Air Force Base, Dayton OH,
- High Temperature Material Laboratory, HTLM, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge TN,
- National Institute of Science and Technology, NIST, Institut for Materials Science of Engineering, Gaithersburg MD,
- Princeton Materials Department, MIP, Princeton University, Princeton NJ.

L'accent de cette mission a porté aussi bien sur le développement et l'étude en comportement mécanique de céramiques et composites à matrices céramiques, que sur les études morphologiques par analyse d'images, et microstructurales par les microscopies électroniques. Nous n'aborderons ici que les travaux mettant en jeu l'analyse d'images.

Logiciel Image Pro : ce logiciel de traitement et d'analyse d'images est développé par la société Media Cybernetics (Silver Spring, MD, USA), qui a été la société pionnier dans le domaine des logiciels de traitement d'images pour PC sous Windows. Elle a d'ailleurs racheté il y a deux ans la société concurrente Optimas, qui avait un produit similaire, bien que plus complet et plus performant. Il est intéressant de noter que Media Cybernetics a préféré arrêter tout développement sur Optimas, et se concentrer sur Image Pro, nivelant encore un peu plus le marché par le bas. C'est de très loin le logiciel d'analyse d'images le plus vendu aux USA, avec plus de deux mille licences installées. Media Cybernetics commercialise Image Pro essentiellement par l'intermédiaire de revendeurs de microscopes optiques, et ceci explique pourquoi ce logiciel a été trouvé dans pratiquement tous les laboratoires visités. D'après l'avis des personnes ainsi équipées, Image Pro Plus est souvent considéré comme le plus simple à prendre en mains, mais il est très limité pour faire de l'analyse automatique en routine. C'est le logiciel d'analyse d'images le plus interactif et le plus intuitif, mais le plus pauvre au niveau des opérateurs de traitement d'images. On peut difficilement comparer les 100 opérateurs de base de traitement d'images disponibles dans Image Pro avec les 450

opérateurs proposés dans le logiciel Aphelion, allant des opérateurs les plus simples de filtrage et morphologie aux opérateurs très sophistiqués de segmentation et classification. Image Pro n'est pas non plus adapté au développement d'applications indépendantes (stand-alone) en Visual Basic ou VC++. En effet, il est impossible de lancer une application sans avoir à démarrer tout l'interface utilisateur, et sans retrouver le « look and feel » Image Pro. Aphelion (logiciel développé par ADCIS à Caen, France) ou Optimas sont préférés à Image Pro dans ce cas. D'ailleurs, comme Optimas est maintenant officiellement abandonné, des grandes sociétés telles que Procter & Gamble sont passées d'Optimas à Aphelion, plutôt que de devoir travailler avec Image Pro Plus. En fait, Image Pro Plus sera plutôt choisi par ceux qui cherchent un outil d'archivage d'images et d'analyse d'images interactif simple à prendre en mains (les mesures sont faites à partir de ce que l'on dessine sur l'image).

Il est intéressant de noter que le logiciel Aphelion, qui a longtemps été considéré par les Américains comme un logiciel fort complexe, et haut de gamme, a maintenant réussi à s'imposer auprès de grands groupes comme 3M, Procter and Gamble, Ford, etc. La nouvelle version d'Aphelion propose des composants ActiveX, appelés « Aphelion ActiveX components », qui permettent de développer rapidement de complexes applications en métallurgie à partir d'environnements comme Visual Basic. Le principal intérêt est de s'affranchir de l'interface utilisateur d'Aphelion et de développer une interface dédiée à une application donnée. Il semblerait, de plus, que le logiciel Aphelion soit maintenant commercialisé avec la possibilité de suivre un cours de traitement d'images, enseigné par des spécialistes qui souvent viennent d'ailleurs de France.

Pour les laboratoires équipés, cités précédemment, tous n'utilisent les techniques d'analyse d'images que pour réaliser soit des mesures de taille de grains (mais dans ce cas il faut avoir la possibilité de révéler les joints de grains, ce qui est l'une des difficultés majeures dans le cas des céramiques, mais qui a déjà été solutionné plus ou moins bien), soit des mesures de porosités. A voir ces résultats on doit considérer que tous ces laboratoires Américains n'utilisent cette technique qu'au strict minimum, ce qui est fort regrettable pour l'avancement de leurs travaux.

Trois des laboratoires visités suivent particulièrement tous les travaux Français dans ce domaine : NIST, ORNL, et PMI à l'Université Princeton. Mais ces chercheurs considèrent avant tout qu'ils "n'ont pas le bagage nécessaire ni un niveau suffisant", et qu'ils préfèrent alors développer des microstructures stochastiquement plutôt qu'à partir, par exemple, de modèles probabilistes mettant en jeu la morphologie mathématique (citation de Edwin Fuller, NIST, et Tony Evans, PMI-Princeton).

Edwin Fuller est en train de développer, par exemple, un logiciel accessible sur le web pour simuler et accéder aux propriétés macroscopiques de microstructures complexes de matériaux. Il l'appelle "OOF : Objectif Oriented Finite Element Analysis for Materials

Science and Engineering" : il s'agit de déterminer les propriétés macroscopiques d'un matériau d'après la connaissance de sa structure microscopique, développée à partir de toutes les données microstructurales pertinentes et connues : à titre d'exemple les caractéristiques thermiques des barrières d'oxydation réalisées par la méthode de flash laser ont pu être simulées et les résultats expérimentaux ont ainsi été confirmés (travaux réalisés avec General Electric). Cette orientation est apparue très intéressante et importante, et l'on sent une certaine volonté d'Edwin Fuller d'en savoir plus sur la morphologie mathématique (il a un besoin actuellement d'informations précises sur le squelette !) et les modèles probabilistes, et éventuellement de les utiliser également.

Tony Evans (MPI-Princeton), Ron Kerans (WP-AFB), Edgar Lara-Curzio et Paul Becher (ORNL), et d'autres chercheurs connaissent bien les travaux des laboratoires français utilisant l'analyse d'images et la morphologie mathématique. Mais ils disent tous ne pas avoir la formation ad hoc en morphologie mathématique dans le domaine des matériaux, et du coup préfèrent utiliser des méthodes plutôt basées sur les distributions de probabilité, les générateurs de nombres au hasard, les variables aléatoires, les processus de Monte-Carlo, les processus stochastiques,...., plutôt que les modèles probabilistes qui permettent très aisément d'accéder aux paramètres morphologiques 3D via la morphologie mathématique.

Qu'en est-il ?

Au vu d'une part des travaux et tables rondes du 7th Congress of the European Society for Analytical Cellular Pathology, d'autre part des équipements et travaux réalisés dans quelques laboratoires matériaux aux USA, on peut tirer quelques points généraux, relatifs à ces domaines (biologie et matériaux de structure) :

si beaucoup de laboratoires matériaux ont à leur disposition un équipement d'analyse d'images, peu l'utilisent à bon escient, et les travaux ne concernent, pour la plupart des cas, que des mesures de taille de grains ou de porosité, c'est à dire des mesures de base,

dans le domaine de la biologie, quelques équipes, essentiellement allemandes, hollandaises et des ex-pays de l'Est, connaissent et utilisent la morphologie mathématique ; par exemple Paul Van Diest lors de sa conférence à 7 ESACP sur les procédures d'échantillonnage en pathologie ("Sampling procedures in pathology") a bien précisé et insisté sur l'importance des méthodes de morphologie mathématique et de géostatistique, même si trop peu de laboratoires les utilisent,

dans le domaine des matériaux (de structure), les travaux français sont connus, leurs résultats sont considérés comme importants ; malgré les conclusions que nous en tirons, le manque de bagage en morphologie mathématique des collègues étrangers fait que ces méthodes ne sont que très peu utilisées (ou bien sont-ils un peu rebutés par les formalismes et certains aspects mathématiques ?).

Professor Olli P. Kallioniemi

National Institutes of Health
The National Human Genome Research Institute
Bldg 49, Rm 4A24
49 Convent Drive
MCS 4470
Bethesda, MD 20892-4470
okalli@nhgri.nih.gov
[spécialité: cytogénétique appliquée au diagnostic]

TISSUE MICROARRAY ("TISSUE CHIP") TECHNOLOGY FOR HIGH-THROUGHPUT MOLECULAR PROFILING OF CANCER

Tissue microarray (TMA) technology allows rapid visualization of molecular targets in thousands of tissue specimens at a time, either at the DNA, RNA or protein level. The technique facilitates rapid translation of molecular discoveries to clinical applications. By revealing the cellular localization, prevalence and clinical significance of candidate genes and proteins, TMAs are ideally suitable for large-scale molecular profiling of cancer and other diseases.

TMAs have a number of advantages as compared to conventional molecular pathological techniques. The speed of molecular analyses is increased by more than a hundred fold, precious tissues are not destroyed, and a large number of genes and proteins can be analyzed from consecutive TMA sections. The ability to study archival tissue specimens is an important advantage as such specimens are usually not suitable for other high-throughput microarray technologies, such as cDNA microarrays and protein arrays. Thousands of archival specimens are readily available for TMA construction and often come with associated demographic, clinico-pathological, treatment and follow-up information. Construction and analysis of TMAs can be automated, increasing the throughput even further. Most of the applications of the TMA technology have come from the field of cancer research. Examples include analysis of the frequency of molecular alterations in large tumor materials, exploration of tumor progression, identification of predictive or prognostic factors and validation of newly discovered genes as diagnostic and therapeutic targets. TMAs provide a high-throughput methodology for microscopic examination of tissue specimens in the post-genome era.

Professor Thomas Ried

National Institutes of Health
National Cancer Institute
Genetics Department
Division of Clinical Sciences
Bldg 9, Rm 1N105
9 Memorial Drive
Bethesda, MD 20892-0913
riedt@mail.nih.gov

[spécialité: puces à ADN appliquées aux tissus, microdissection laser]

CHROMOSOMES IN CANCER CELLS

Chromosomal aberrations are key events in the initiation and progression of cancer and can be detected in virtually all tumors. We will discuss novel molecular cytogenetic tools for the visualization of both balanced, reciprocal as well as numerical chromosomal aberrations that induce aneuploidy in cancer cells. Such recent improvements of molecular cytogenetic techniques include comparative genomic hybridization (CGH) and spectral karyotyping (SKY). CGH analyses of large series of carcinomas revealed a pattern of chromosomal aberrations that is (i) highly specific for the different tumors, (ii) specific for discrete stages during progression, and (iii) indicates increased genetic instability during tumor progression. We will discuss the value of SKY for the identification of patterns of chromosomal aberrations in hematological malignancies and solid tumors and explore the usefulness of cytogenetics techniques for the validation of mouse models of human cancer. Indeed, the comparison of chromosomal gains and losses and chromosomal breakpoints may assist in the identification of genomic alterations that are relevant for tumorigenesis across species boundaries. Because the predominance of numerical chromosomal aberrations in solid tumors of epithelial origin (carcinomas) suggest that aneuploidy and therefore the acquisition of genomic imbalances are the premier cytogenetic abnormality in solid tumors the role of chromosome segregation errors and the involvement of abnormalities of the centrosome as the major organizer of the mitotic spindle apparatus will be discussed.

Professor Ronald S. Weinstein

Arizona Health Sciences Center
Department of Pathology
5th Floor, Rm 5205
1501 N. Campbell Avenue
Tucson, Arizona 85724-5043
ronaldw@u.arizona.edu
[spécialité: télépathologie]

TELEPATHOLOGY: THEORY AND PRACTICE

Telepathology is the practice of pathology at a distance, viewing images on a video monitor rather than directly through a light microscope. A current classification lists 7 classes of telepathology systems. Human performance studies and diagnostic efficiency data show that HDSF telepathology (hybrid dynamic store-forward) telepathology may be the system of choice. Options for telecommunications systems include T1 and ISDN linkages. Dynamic-interactive telepathology is carried out using ATM or IP (Internet) telecommunications protocols.

Proven applications of telepathology include: routine surgical pathology; intraoperative frozen section services; teleconsultation; telemicrobiology; telehematology; tele-electron microscopy; and telementoring. Additional applications being evaluated include telecytology, teleimmunohistochemistry, and the use of telepathology for assessing adequacy of FNAs, proficiency testing, "virtual" tumor boards, and others.

The diagnostic accuracy of telepathology is statistically equivalent to the diagnostic accuracy of conventional light microscopy. There are some problem diagnoses for telepathology that are currently being catalogued including some cases of invasive lobular carcinoma of breast and diffuse adenocarcinoma of stomach. Identification of atypical mitoses may be problematic with some low-resolution telepathology systems.

Advanced uses of telepathology include second generation applications such as diagnostics and quality assurance for complex molecular pathology laboratory testing. Use of telepathology within specimen analytical production lines may expedite throughput and reduce costs for complex testing. The technology may prove useful for implementing the laboratory component of tailored therapy strategies for the treatment of cancer patients and others.

GLOBALIZATION OF TELEPATHOLOGY AND TELELEARNING

Globalization of telepathology will enable individual pathologists to render diagnoses for patients in many countries, develop and expand subspecialized clinical practices, and rapidly implement new diagnostic technologies.

Globalization of telelearning promises to increase accessibility to high level expertise through direct interactions with experts, including telementoring, participating in "virtual classroom" activities, and increased availability of video-streamed courseware, tutorials, and professional meeting proceedings. Novel activities such as multi-site tumor boards, virtual autopsies, and telepathology-based proficiency testing and case simulations have been validated in test-of-concept demonstrations and could become commonplace.

Globalization of telehealth and teledistance education is being fostered by the rapid build out of broad band Internet, competition among health care service providers to participate in international telemedicine practices, and the endorsement of telemedicine by many governmental agencies including the European Union, the United Nations, NATO, and departments of defense in many countries. Numerous funding agencies sponsor telemedicine/telepathology research.

Some barriers to globalization of telehealth include issues regarding patient privacy and information security, regulatory issues including multinational physician licensing, hospital credentialing and "impaired physician" supervision, legal issues such as vicarious liability and malpractice exposure, reimbursement issues, and standard-of-care issues. Infrastructure issues include standards, bandwidth requirements, network scalability, and equipment interoperability. Provider and user acceptance of telepathology is variable but improving.

For pathologists and their patients, there are many potential benefits from globalization of telepathology and telelearning.

Paulette Herlin

p.herlin@baclesse.fr

Ingénieur Biologiste

Docteur de 3^{ième} cycle en biologie

Habilité à diriger des Recherches

Laboratoire de Cytométrie par Analyse d'images

Service d'anatomie pathologique et groupe régional d'Etudes sur le Cancer

Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse

Route de Lion sur Mer

F- 14076 Caen Cedex

Tel 33 2 31 45 51 37

Jean-Louis CHERMANT

chermant@labolermat.ismra.fr

Directeur de Recherche 1^{ère} Classe CNRS

Doctorat d'Etat es Sciences

LERMAT, URA CNRS 1317, ISMRA

14050 Caen

Tel : 2 31 45 26 64

Fax: 2 31 93 08 73