

La gastro-entérologie en transit vers un nouvel avenir

Sans aucun doute possible, l'écosystème dans lequel nous travaillons doit changer. Nous avons déjà tous conscience de la fragilité de notre système de soins, confronté un manque en matière de ressources financières et humaines. La crise sanitaire n'a rien arrangé car elle a mis à mal l'accessibilité aux soins de santé, dès le moment où ceux-ci étaient réservés quasi exclusivement à la prise en charge de patients COVID, pendant les vagues successives de la pandémie mondiale qui semble bien perdurer.

Philippe COUCKE, chef du Service de Radiothérapie (Centre Hospitalier Universitaire de Liège)



Pr Philippe Coucke

Sans aucun doute possible, l'écosystème dans lequel nous travaillons doit changer. Nous avons déjà tous conscience de la fragilité de notre système de soins, confronté à un manque en matière de ressources financières et humaines. La crise sanitaire n'a rien arrangé car elle a mis à mal l'accessibilité aux soins

de santé, dès le moment où ceux-ci étaient réservés quasi exclusivement à la prise en charge de patients COVID, pendant les vagues successives de la pandémie mondiale qui semble bien perdurer.

Le monde des soins – notoirement conservateur et frileux face à des changements abrupts – a pourtant fait face à cette nécessité impérieuse de changer, et ce en un laps de temps record. Pour assurer la prise en charge des patients « non désirés » dans nos structures hospitalières réservées aux besoins de la crise sanitaire, il a fallu être inventif et réactif. Un élément clé de la réponse est le changement du lieu de soins (POC = point of care), rendu possible par l'automatisation, la miniaturisation des techniques et l'introduction du concept de « patient connecté dans l'IoMT » (Internet of Medical Things). Voici un bref aperçu de quelques innovations technologiques en gastro-entérologie qui permettent potentiellement d'envisager une modification en profondeur de l'écosystème, d'après un choix délibérément restreint et incomplet.

Des tests à domicile pour détecter un cancer colorectal : fiction ou réalité ?

Quand le gouvernement fédéral prend la décision d'arrêter les programmes de dépistage en matière de cancers du sein et du colon au printemps 2020, pendant la première vague de l'épidémie COVID-19 dans notre pays, il soustrait une partie importante de la population à une approche préventive, notoirement plus efficace que curative, et par ailleurs largement recommandée en 2020 dans la littérature entre 50 et 75 ans⁽¹⁾. Aux USA par exemple, la pandémie a provoqué un déficit de 9,4 millions de gestes de dépistage pour le cancer du sein,

du colon et de la prostate en 2020. Il y a bien entendu des variations importantes en fonction des régions géographiques, de l'index socio-économique de la population visée, mais aussi de l'accessibilité à des solutions de téléconsultation (plus de dépistage si cette option est disponible)⁽²⁾. Ce retard de diagnostic se paiera indéniablement en termes de survie.

Toutefois, on peut imaginer faire appel immédiatement aux tests de dépistage à domicile. Des alternatives existent effectivement comme le test immunochimique fécal (TIF), à la recherche de petites quantités de sang dans les selles, ou des tests basés sur l'analyse de l'ADN (Cologuard®), devenus tous les deux par la force des alternatives très populaires pendant la pandémie.

Pour le TIF, on avait déjà pu démontrer que si l'on veut booster une campagne de détection précoce en particulier chez les franges de la population à risque classiquement concernées, ceux-ci répondent plus facilement présents comparativement à une invitation à se soumettre à une colonoscopie⁽³⁾. Reste toutefois à démontrer que le TIF est équivalent à la colonoscopie en matière de détection. Une étude randomisée qui compare TIF à la colonoscopie est en cours (étude CONFIRM), et les résultats sont attendus en septembre 2028 (ClinicalTrials.gov NCT01239082). Le but et d'y inclure 50 126 participants.

Le test Cologuard® est également un test à effectuer à domicile. Il est destiné à identifier des traces d'ADN anormal et du sang occulte dans les selles, les deux liés à la présence d'un adénome ou d'un cancer colo-rectal (CRC). Une étude prospective longitudinale a été menée entre avril 2015 et avril 2020, pour tester la valeur de Cologuard (ClinicalTrials.gov NCT02419716) incluant 2404 participants, mais à ce jour les résultats n'ont pas été rendus publics. Donc, si ces tests à domicile sont pratiques et généralement bien acceptés par les bénéficiaires, il serait toutefois utile de pouvoir se baser sur des études randomisées publiées pour déclarer ce type de screening équivalent à la colonoscopie.

Dans l'attente, la colonoscopie reste le « standard » en matière de dépistage. Se pose dès lors la question suivante : peut-on imaginer changer le POC si la visualisation de la muqueuse colorectale est incontournable pour la détection de polypes et de CRC ?

Si la colonoscopie reste (encore actuellement) le standard, peut-on changer le POC ?

Y a-t-il un moyen de visualiser la muqueuse sans avoir recours à un gastro-entérologue diplômé ? Nous évoquerons deux concepts : la capsule vidéo endoscopique et la robotisation/automatisation de l'acte de colonoscopie, qui permettent tous deux la délocalisation de l'examen.

• La capsule vidéo

Ces capsules endoscopiques équipées d'une caméra vidéo, avalées par le patient, transitent grâce au péristaltisme. Leur mouvement ne peut pas être contrôlé, même si certaines équipes travaillent sur le concept du contrôle du mouvement par un genre de propulseur incorporé comme les travaux de recherche conduits au département de Computer Science au Colorado School of Mines (University of Colorado, USA)⁽⁴⁾, ou par l'effet d'un champ électro-magnétique externe⁽⁵⁾.

Pour le cancer CRC, une première méta-analyse regroupant 1077 publications et 12 études randomisées, fait l'état des connaissances sur l'approche par CCE de seconde génération (Colon Capsule Endoscopy, ou plus généralement WCE = Wireless Capsule Endoscopy)⁽⁶⁾. Tant la sensibilité que la spécificité sont élevées.

« L'idée générale est d'utiliser le concept de « vision machine » pour développer des dispositifs autonomes permettant à des non-experts d'effectuer l'acte »

Une deuxième méta-analyse sur des études multicentriques arrive à la même conclusion⁽⁷⁾. Toutefois l'examen est considéré comme réellement complet dans 57 à 100 % des cas pour la première méta-analyse, et dans 80 à 100 % des cas pour la deuxième. La préparation intestinale est correcte dans respectivement 40 à 100%, et chez 70 à 90% des patients. Les auteurs estiment par conséquent que la colonoscopie dans le contexte du dépistage du cancer colorectal n'est pas détrônée⁽⁷⁾.

Hormis la préparation du patient, il y indéniablement une autre difficulté majeure : la visualisation des images provenant d'un examen chez un patient représente une charge de travail considérable pour le gastro-entérologue en charge du dossier. Quand on utilise par exemple une capsule vidéo, le film contient en moyenne 50'000-60'000 images cadrées, ce qui requiert 30 à 120 minutes de lecture par le médecin spécialiste⁽⁸⁾. Fort heureusement, comme pour les autres domaines d'imagerie médicale, l'intelligence artificielle (IA) permet de recourir au CAD (Computer Aided Diagnostics). Récemment, c'est surtout

la méthode basée sur des réseaux de neurones convolutifs (CNN Convolutional Neural Networks) qui donne les meilleurs résultats, en particulier dans le domaine de l'œsophage⁽⁹⁾, l'estomac⁽¹⁰⁾, et colo-rectal⁽¹¹⁾. Il reste indéniablement beaucoup de défis à relever. Pour l'instant les différents algorithmes sont assez spécifiques pour une application précise (par exemple la détection d'une lésion ulcéreuse), mais les travaux sont en cours afin de permettre au système CAD de détecter automatiquement différentes anomalies morphologiques simultanément^(12, 13). Mais plus important encore, il faut maintenant évoluer des études essentiellement rétrospectives (avec de multiples biais possibles), vers une approche prospective et multicentrique⁽¹⁴⁾, en utilisant différents systèmes de capsules endoscopiques.

• La colonoscopie robotisée

Puisque pénurie d'experts il y a en matière de gastro-entérologues expérimentés dans le domaine de l'endoscopie, en particulier de la colonoscopie, qu'est-ce qui empêche aujourd'hui de la robotiser ? La réponse est lapidaire : rien. Est-ce que quelqu'un d'autre pourrait effectuer cette colonoscopie ? L'idée générale est d'utiliser le concept de « vision machine » pour développer des dispositifs autonomes permettant à des non-experts d'effectuer l'acte⁽¹⁵⁾.

On peut dès à présent citer plusieurs applications d'IA disponibles qui prêtent main forte aux gastro-entérologues pour améliorer la qualité du geste. Un premier exemple est Cerebro, un produit d'Endovision (Hong-Kong, Hong Kong). L'IA contrôle et standardise la prise de vue, et s'assure qu'il n'y a eu aucun angle

mort pendant l'examen. Même si nous avons à portée de main un gastro-entérologue expérimenté, il n'est pas à l'abri de ce type d'erreur. La technologie de l'analyse d'images par de l'IA permet donc de réduire ce risque. Une solution similaire, celle de Medtronic (GI-Genius™), a été approuvée par le Food and Drug Administration aux USA en avril 2021. La décision de la FDA est certainement inspirée par des études qui ont utilisé des enregistrements vidéo de colonoscopies effectuées par des gastro-entérologues aguerris, qui ont annoté ces séquences afin de permettre l'apprentissage supervisé du modèle algorithmique, et qui – par la suite – l'ont testé dans une étude randomisée^(16, 17). L'avantage du produit Genius™ c'est qu'il s'adapte à n'importe quel système de colonoscopie.

Dans ce même esprit d'optimisation de la qualité de l'endoscopie, il y a le produit ENDOANGEL, qui améliore l'efficacité de la détection d'adénomes à la colonoscopie, en optimisant la vitesse de rétraction du scope et en aidant l'examineur à éviter les possibles angles morts⁽¹⁸⁾. Une autre étude comparative est

intéressante (EndoBrain). Il s'agit d'une étude internationale et multicentrique qui vise à évaluer la performance diagnostique d'EndoBrain® (Cybernet Systems, Tokyo, Japan), d'une IA destinée à aider les gastro-entérologues pour déterminer s'il est utile d'enlever un polype pendant la colonoscopie. Le système a été entraîné sur base de 69'142 images d'endoscopie. Il a été capable - avec succès (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative) - de différencier des lésions malignes des bénignes⁽¹⁹⁾. Ce concept de « biopsie optique » ou « histologie virtuelle », est rendu possible par le facteur d'agrandissement mis à disposition (520x), ce qui permet la visualisation optique de noyaux et micro-vaisseaux, et le couplage à l'IA⁽²⁰⁾.

C'est dans les besoins que l'on reconnaît ...

Et oui, même si l'idée est saugrenue, les chercheurs du MIT (Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA) ont créé une initiative assez détonante. Ils se sont adressés aux internautes afin que ceux-ci mettent à disposition volontairement des photos de leurs selles. La start-up collabore avec Auggi et Seed Health. Auggi (New York, USA) s'intéresse au développement d'un coach virtuel et d'établir le lien entre le régime alimentaire et les symptômes intestinaux. Ces données sont rentrées sur le/la smartphone/tablette du patient, et l'algorithme embarqué établit des liens de corrélation, afin de mieux expliquer la santé intestinale au principal intéressé et de modifier donc éventuellement ses habitudes alimentaires. Seed Health (Venice, CA, USA) pour sa part se concentre sur le microbiome, partant du principe que les probiotiques peuvent fondamentalement changer l'état de santé d'un individu (ils commercialisent DS-O1™ Daily Synbiotic). De façon amusante on se rappelle le travail du médecin du roi Louis XIV, qui au lever du seigneur « analysait » visuellement les selles et adaptait le régime alimentaire en conséquence (scène dépeinte dans de multiples tableaux). La coutume voulait effectivement qu'au grand lever le roi s'installa sur sa « chaise d'affaires » entouré du médecin et chirurgien ordinaire parmi d'autres valets et dignitaires. Finalement, l'approche du MIT ne contient rien de neuf, sauf l'application à plus large échelle et l'utilisation de l'IA pour l'analyse visuelle des selles. Et si l'on s'en tient à l'analyse du microbiome et le possible lien avec l'état de santé et donc la maladie, il faudra indubitablement de l'IA pour établir d'éventuelles corrélations. D'ores et déjà il est possible de faire appel à des sociétés comme Viome, qui utilise la technique du séquençage méta-transcriptomique (Viome Gut Intelligent Test) pour cartographier les constituants du microbiome individuel (bactéries, phages, levures, parasites et virus) et de son algorithme intelligent Vie pour donner des conseils diététiques personnalisés. En Europe, il y a MyBioma, également un test envoyé au domicile du patient et à renvoyer au laboratoire pour analyse. Ce qui est frappant c'est que le nombre de publications en la matière a explosé ces dernières années. N'oublions pas que la flore intestinale est constituée de 100 trillions de bactéries, et 1000 différentes espèces, sans évoquer les autres éléments qui peuplent nos anses intestinales⁽²¹⁾. La diversité génétique du microbiome est selon des chercheurs canadiens ahurissante, et ils la comparent aux nombres d'étoiles observables dans l'univers⁽²²⁾.



Des chercheurs à l'Université Purdue (West Lafayette, IN, USA) ont développé une capsule imprimée en 3D que l'on peut aisément avaler. Cette capsule s'ouvre en fonction d'un certain pH. Le liquide présent dans l'intestin fait ensuite gonfler l'hydrogel présent dans la capsule, et ce phénomène referme la capsule hermétiquement. Ainsi scellée, elle est expulsée, et une fois récupérée son contenu est analysé⁽²³⁾. Cette approche non-invasive permet de récolter des échantillons du microbiome dans des segments de l'intestin que l'on ne peut pas atteindre par endoscopie. Tout récemment, on a - en effectuant une analyse du microbiome et de son expression génique - établi la corrélation avec certaines pathologies, comme les maladies coronariennes, les maladies inflammatoires de l'intestin et la cirrhose hépatique⁽²⁴⁾. L'étude du microbiome ouvre donc largement la voie à une meilleure compréhension de l'incidence de certaines maladies, de leur évolution et offre des possibilités d'interventions individuelles pour moduler l'efficacité thérapeutique de certains médicaments et/ou de réduire leurs effets secondaires⁽²⁵⁾.

Conclusion

Tous les domaines d'activité sont aujourd'hui soumis à l'accélération du développement technologique. On observe de plus en plus l'impact majeur de la convergence de trois domaines : le big-data, l'intelligence artificielle et la robotique flexible. Ces trois éléments-clés de la quatrième révolution industrielle sont aussi présents en gastro-entérologie. Ils vont sans aucun doute profondément modifier la manière dont nous prenons en charge les patients (de façon curative, mais plus intéressant encore de façon prédictive/préventive). Que les choses soient claires, nous n'en sommes qu'aux balbutiements de ces changements radicaux et disruptifs. Il y a fort à parier que les spécialistes actifs dans ce domaine - comme dans tous les autres - n'auront pas d'autre choix que de s'y adapter. 🌐

Références :

- Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2021; 326(8): 773-783. DOI: 10.1001/jama.2021.12404
- Chen RC, Haynes K, Du S, Barron J, Katz AJ. Association of cancer screening deficit in the United States with the COVID-19 pandemic. *JAMA Oncol* 2021; 7(6):878-884. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0884
- Gupta S, Halm EA, Rockey DC, Hammons M, Koch M, Crter E, et al. *JAMA Intern Med* 2013;173(18):1725-1732. Comparative effectiveness of fecal immunochemical test outreach, colonoscopy outreach, and usual care for boosting colorectal cancer screening among the underserved. A randomized clinical trial. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.9294
- Prendergast JM, Formosa GA, Fulton MJ, Heckman CR, Rentschler ME. A real-time state dependent region estimator for autonomous endoscope navigation. *IEEE Transactions on Robotics* 2021; 37(3):918-934. DOI: 10.1109/TRO.2020.3038709
- Cheng C-S, Sun T-J, Zhang H-d. Human gastric magnet-controlled capsule endoscopy conducted in a standing position. The phase I study. *BMC Gastroenterology* 2019; 19:184. https://doi.org/10.1186/s12876-019-1101-2
- Kjellhede T, Ølholm AM, Kidholm K, Qvist N, Bastrup G. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy compared with colonoscopy for polyp detection: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2021; 53(7): 713-721. DOI: 10.1055/a-1249-3938
- Hassam A, Pamarthy, R, Sarfraz S, Ali E. Diagnostic accuracy for per-patient polyp detection of second-generation capsule endoscopy compared to colonoscopy: a meta-analysis of multicenter studies. *Cureus* 2021; 13(8):e17560 doi: 10.7759/cureus.17560
- Yang YJ. The future of capsule endoscopy: the role of artificial intelligence and other technical advancements. *Clin Endosc* 2020; 53(4):387-394. https://doi.org/10.5946/ce.2020.133
- Horie Y, Yoshio T, Aoyama K, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, et al. Diagnostic outcomes of esophageal cancer by artificial intelligence using convolutional neural networks. *Gastrointest Endosc* 2019; 89(1):25-32; DOI: 10.1016/j.gie.2018.07.037
- Cho BJ, Bang CS, Park SW, yang YJ, Seo SI, Lim H, et al. Automated classification of gastric neoplasms in endoscopic images using a convolutional neural network. *Endoscopy* 2019; 51(12):1113-1114.
- Wang P, Berzin TM, Glissen Brwon JR, Bhardawaj S, Becq A, Xiao X, et al. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomized controlled study. *Gut* 2019; 68:1913-1819. https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317500
- Amiri Z, Hassanpour H, Behghdadi A. Feature extraction for abnormality detection in capsule endoscopy images. *Biomedical Signal Processing and Control* 2022; 71; https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103219
- Amiri Z, Hassanpour H, Behghdadi A. A computer-aided method for digestive system abnormality detection in WCE images. *J Healthc Eng* 2021; 7863113. DOI: 10.1155/2021/7863113
- Soffer S, Klang E, Shimon O, Nachmias N, Eliakim R, Ben-Horin S, et al. Deep learning for wireless capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Endosc* 2020; 92(4):831-839; DOI: 10.1016/j.gie.2020.04.039
- Martin JW, Scaglioni B, Norton JC, Subramanian V, Arezzo A, Obstein JL et al. Enabling the future of colonoscopy with intelligent and autonomous magnetic manipulation. *Nature Machine Intelligence* 2020; 2:595-606
- Hassan C, Wallace MB, Sharma P, Maselli R, Craviotto V, Spadaccini M, et al. New artificial intelligence system: first validation study versus experienced endoscopist for colorectal polyp detection. *Gut* 2020; 69:799-800. https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319914
- Repici A, Badalamenti M, Maselli R, Correale L, Radaelli F, Rondonotti E, et al. Efficacy of real-time computer-assisted detection of colorectal neoplasia in a randomized trial. *Gastroenterology* 2020; 159(2): 512-520. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.062
- Gong D, Wu L, Zhang J, Mu G, Shen L, Liu J, et al. Detection of colorectal adenomas with a real-time computer-aided system (ENDOANGEL): a randomized controlled study. *The Lancet* 2020; 5(4): 352-361. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30413-3
- Kudo S-E, Misawa M, Mori Y, Hotta K, Ohtsuka K, Ikemitsu H, et al. Artificial intelligence-assisted system improves endoscopic identification of polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(8): 1874-1881. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.009
- Barua I, Mori Y, Bretthauer M. Colorectal polyp characterization with endocytoscopy: ready for widespread implementation with artificial intelligence? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2021; 52-53: 101721. DOI: 10.1016/j.bpg.2020.101721
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function, and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2021; 486(7402): 207-214. DOI: 10.1038/nature12344
- Tierney BT, Yang Z, Luber JM, Beaudin M, Wibowo MC, Baek C, et al. The landscape of genetic content in the gut and oral human microbiome. *Cell Host Microbe* 2019; 14(26):283-295 DOI: 10.1016/j.chom.2019.07.008
- Waimin JF, Najati S, Jiang H, Qiu J, Wang J, Verma MS, et al. Smart capsule for non-invasive sampling and studying of the gastro-intestinal microbiome. *RSC Adv* 2020; 10:16313. DOI: 10.1039/c9ra10986b
- Tierney BD, Tan Y, Kostic AD, Patel CJ. Gene-level metagenomic architectures across diseases yield high-resolution microbiome diagnostic indicators. *Nature Com* 2021; 12, 2907. http://doi.org/10.1038/s41467-021-23029-8
- Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Strausman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. The microbiome and human cancer. *Science* 2021; 371, 1331. DOI: 10.1226/science.abc4552