

# L'intelligence artificielle maîtrisée, utile et démystifiée dans la pathologie cancéreuse pulmonaire

**Marius Ilié**

Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale

Biobanque BB-0033-00025

Équipe 4, CNRS UMR7284 Inserm U1081, IRCAN

CHU de Nice, FHU OncoAge

Université Côte d'Azur



# Conflits d'intérêt

AstraZeneca

Bristol-Myers Squibb

Roche

Janssen-Cilag

Boehringer-Ingelheim

MSD

Merck & Co.

Thermo Fisher Scientific

Qiagen

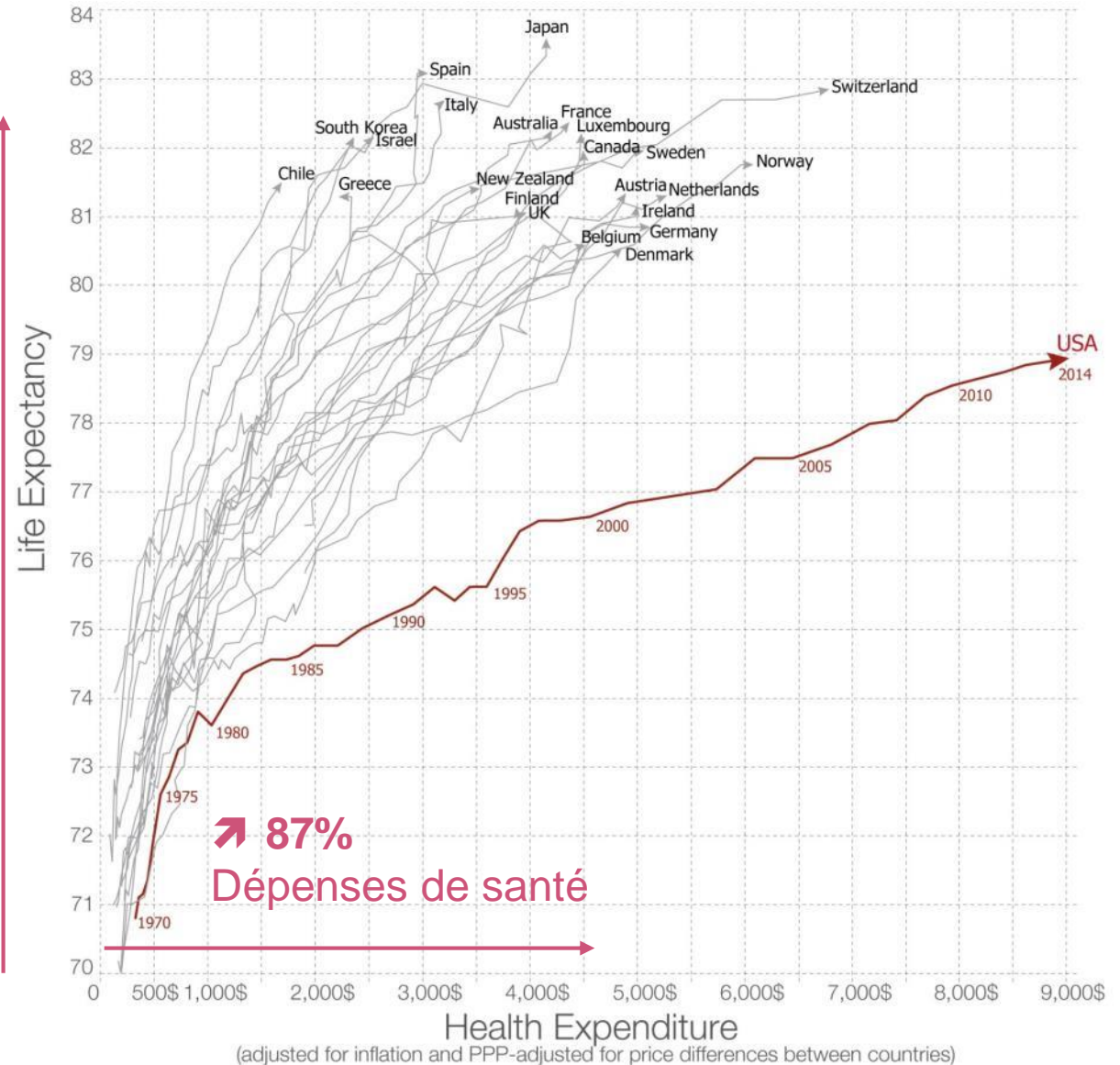
<https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/rechercheBeneficiaires?execution=e2s4>

# Besoins actuels

- Améliorer les systèmes de santé
  - Erreurs diagnostiques graves
  - Erreurs de traitement
  - Gaspillage de ressources
  - Inefficacité dans le déroulement du travail
  - Temps insuffisant pour de multiples tâches

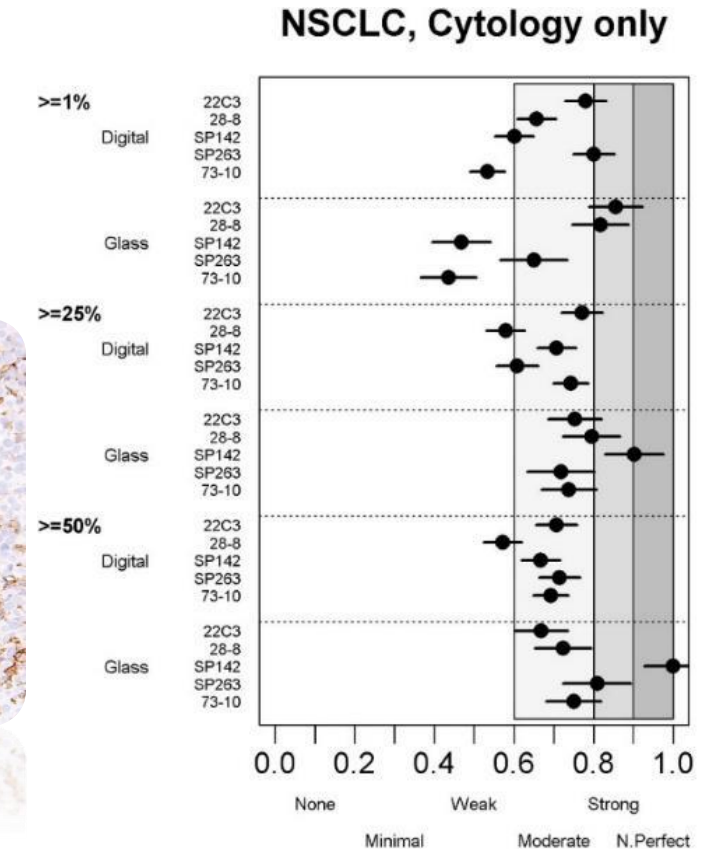
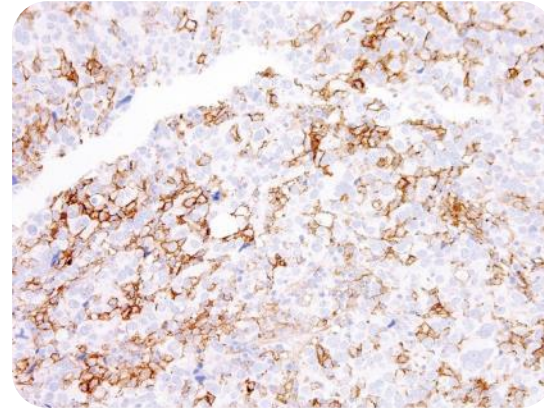
↗ 10%  
Espérance de vie

↗ 87%  
Dépenses de santé

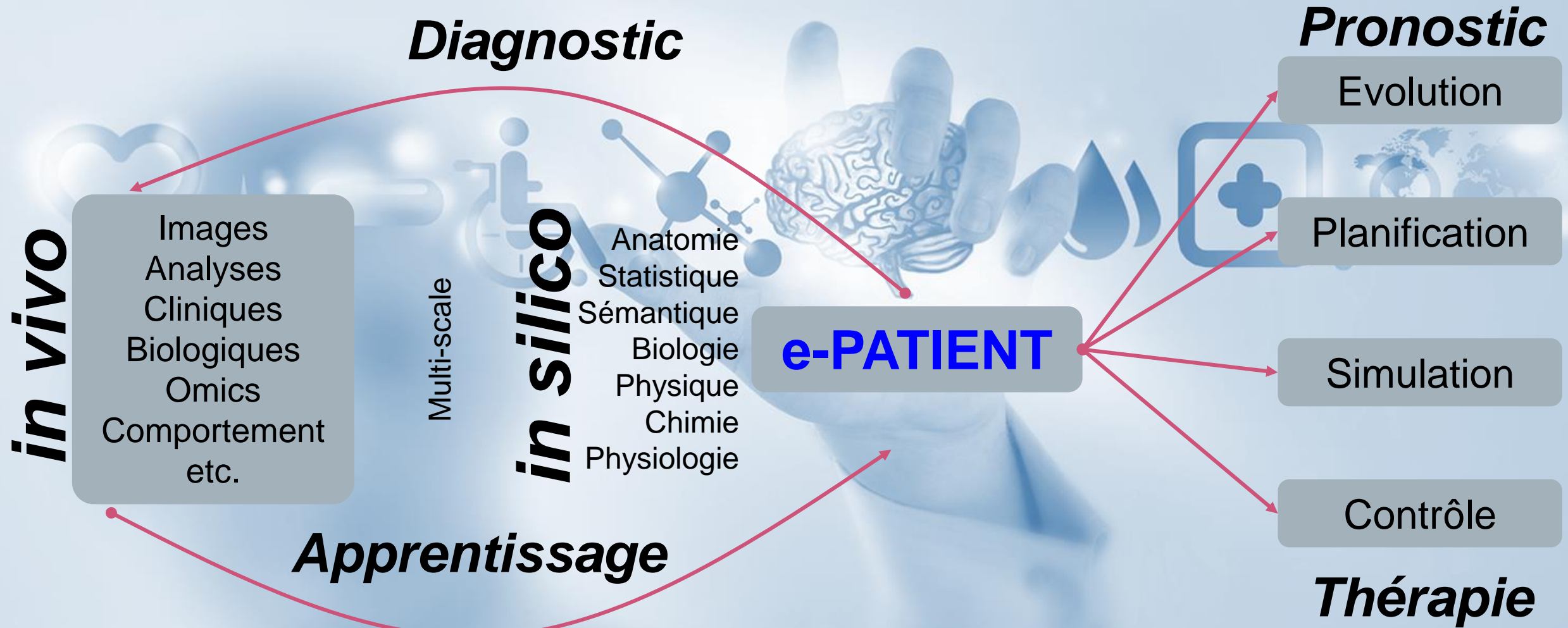


# Besoins actuels

- Génération de données en quantité massive
  - Imagerie médicale à haute résolution
  - Séquençage génome
  - Dossiers médicaux électroniques
  - Images histologiques
- Analyse limitée de ces données
- Variabilité inter-observateurs
- Démographie médicale



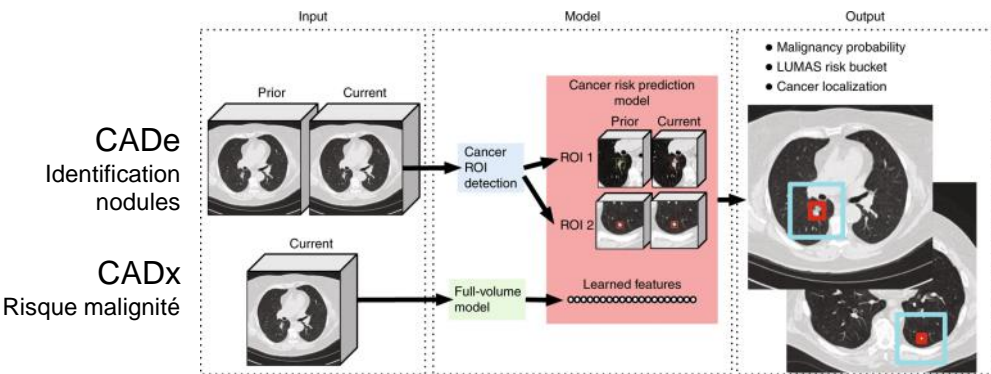
# Promesses de l'IA





# Preuves de concept – *Radiologie pulmonaire*

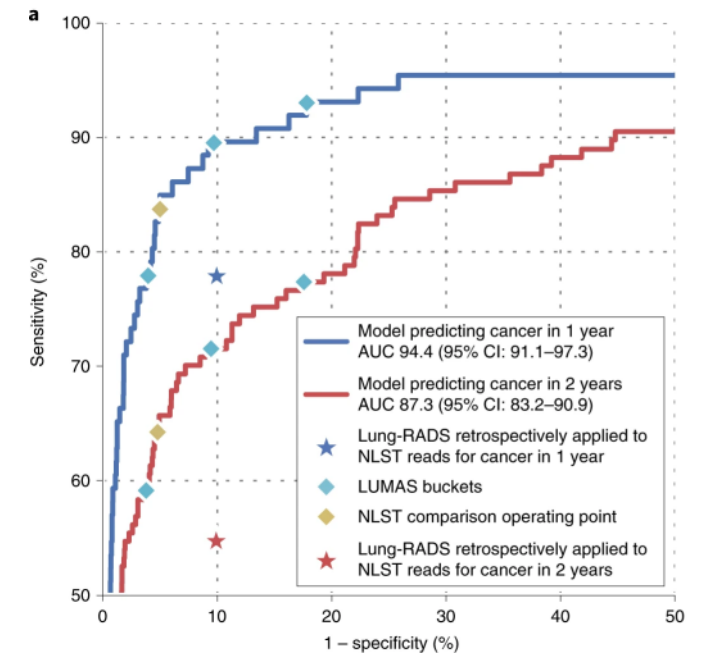
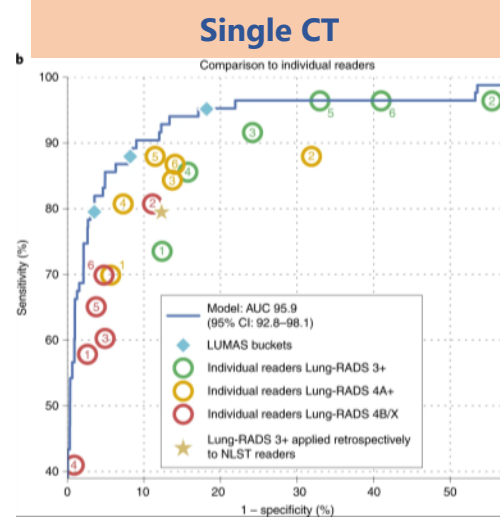
## End-to-end deep learning



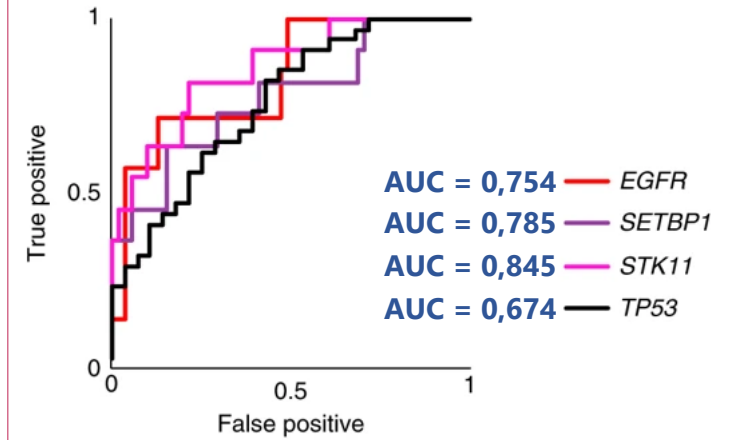
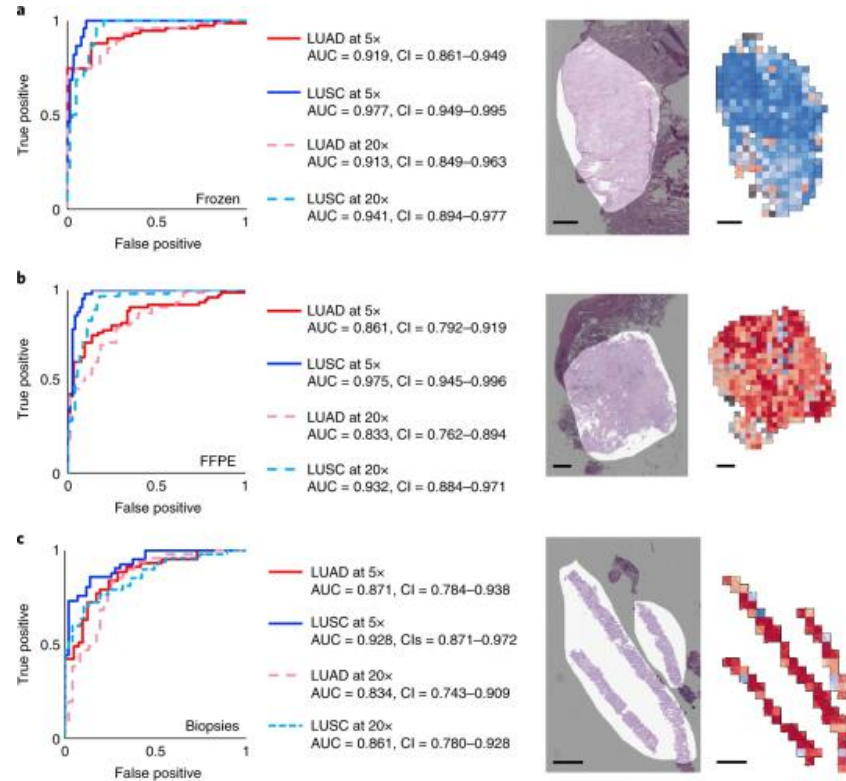
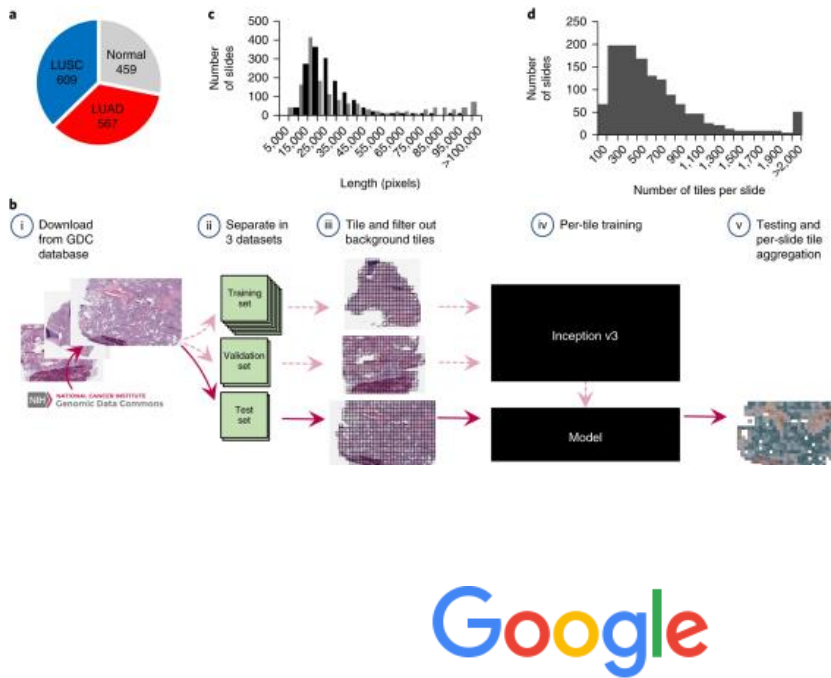
14,581 patients (NLST)  
 70% Training set  
 15 % Tuning set  
 15% Test set (6,716 pts)



Ardila D, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med.* 2019 Jun;25(6):954-961.



# Preuves de concept – *Pathologie cancéreuse pulmonaire*

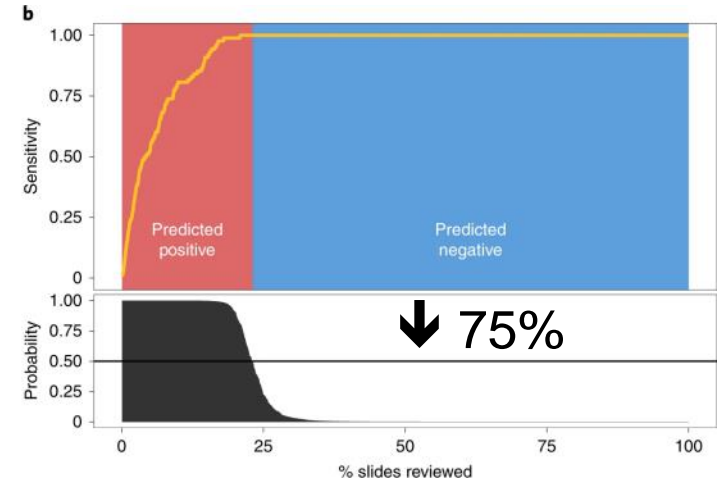
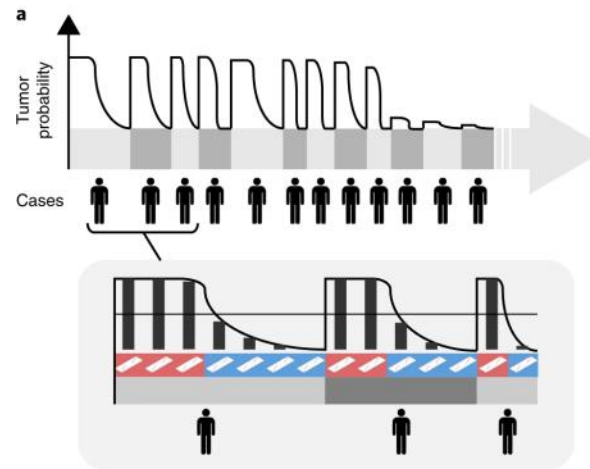
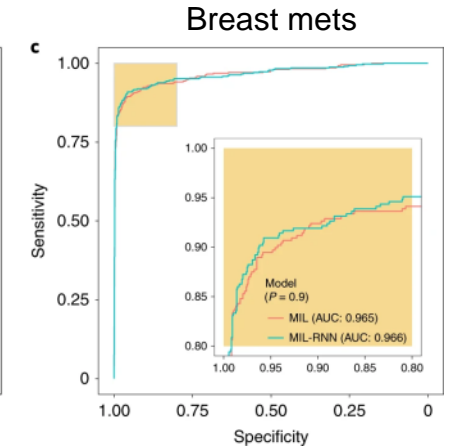
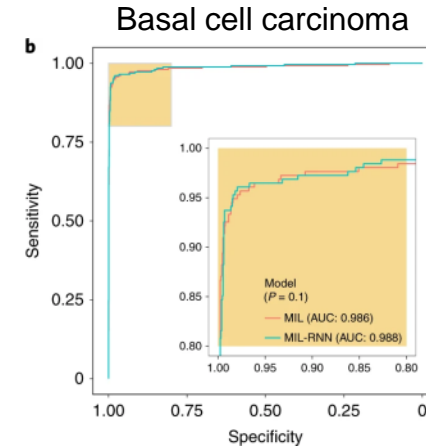
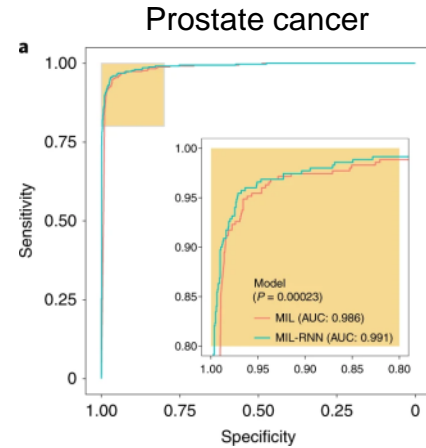
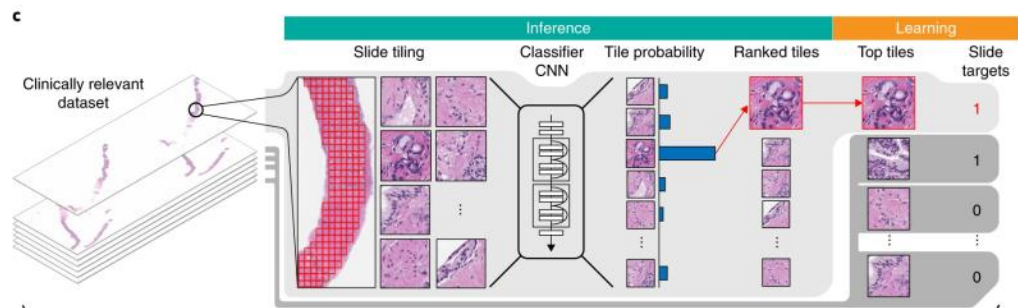
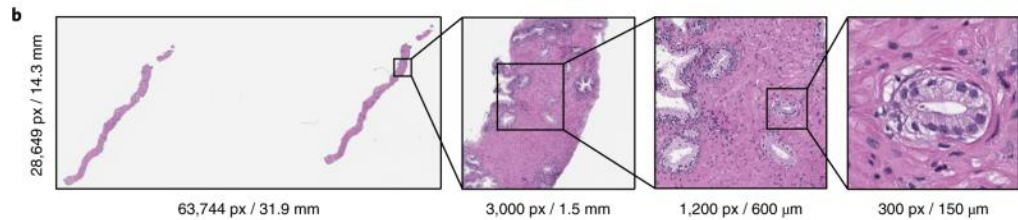


Coudray N, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. Nat Med. 2018 Oct;24(10):1559-1567.

# Preuves de concept – *Pathologie cancéreuse*

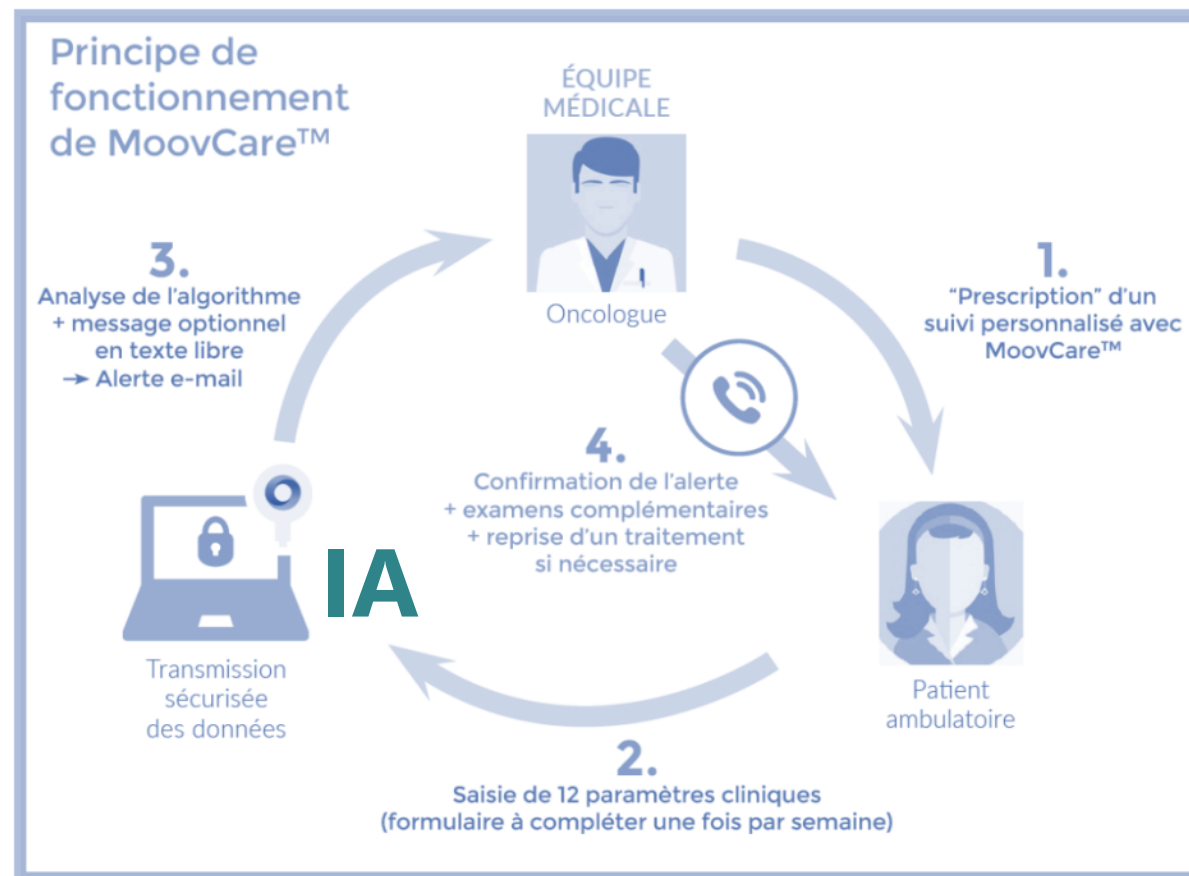
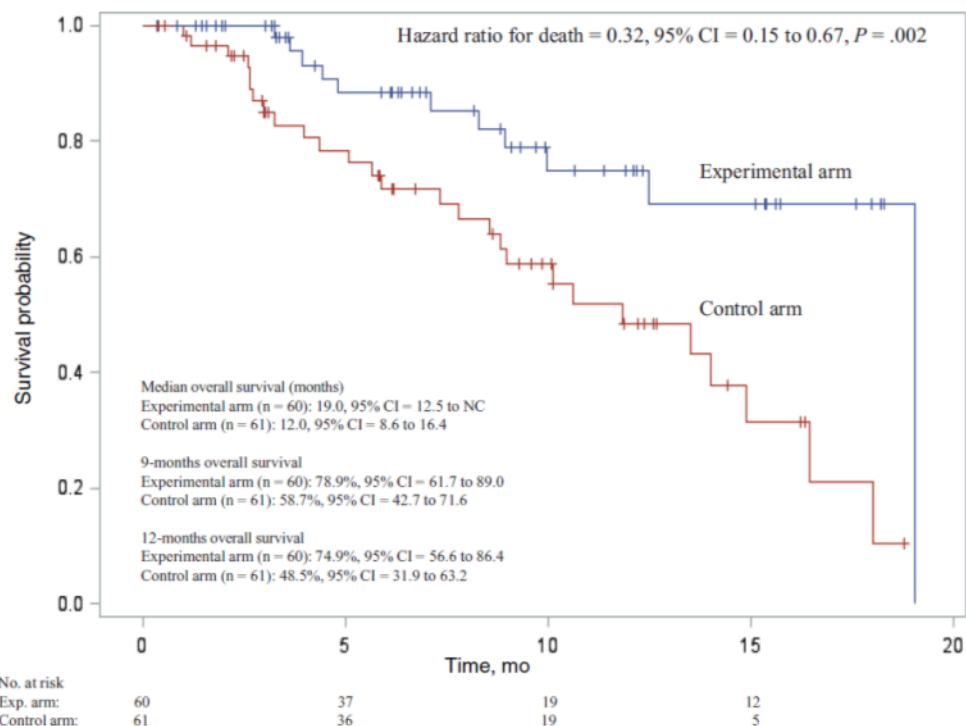
**a**

Dataset	Years	Slides	Patients	Positive slides	External slides	ImageNet
Prostate in house	2016	12,132	836	2,402	0	19.8x
Prostate external	2015–2017	12,727	6,323	12,413	12,727	29.0x
Skin	2016–2017	9,962	5,325	1,659	3,710	21.4x
Axillary lymph nodes	2013–2018	9,894	2,703	2,521	1,224	18.2x
Total		44,732	15,187			88.4x





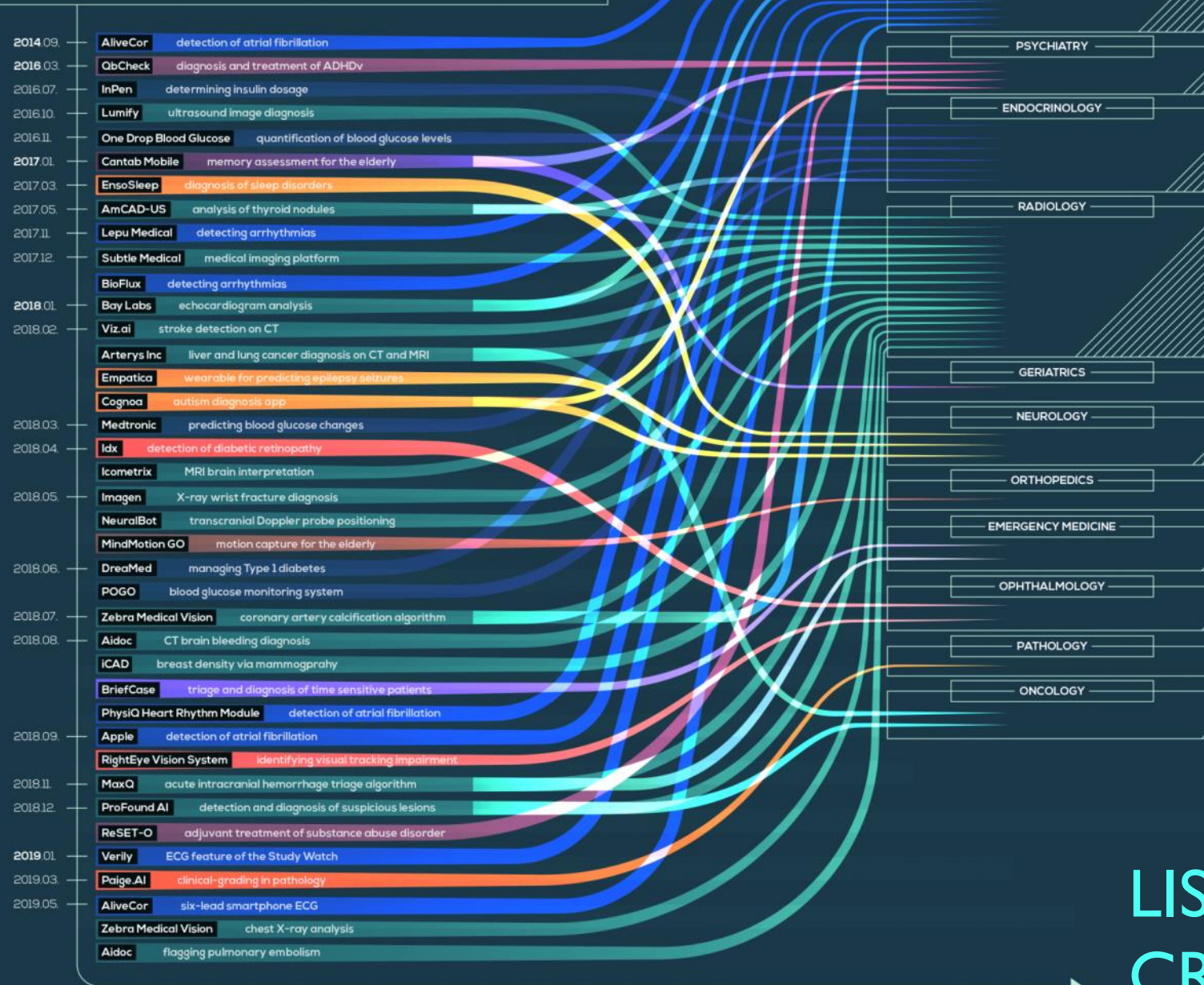
# En France – Une application de télémédecine IA prolonge la survie des patients avec un cancer bronchique



1. Denis F, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Sep 1;109(9).
2. Denis F, et al. Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer. *JAMA.* 2019 Jan 22; 321(3): 306–307.

**Avis favorable HAS avril 2019**  
 Prix en négociation avec la CPAM

# FDA APPROVALS FOR ARTIFICIAL INTELLIGENCE-BASED ALGORITHMS IN MEDICINE



2 Avril 2019

La FDA a proposé un cadre réglementaire pour les logiciels basés sur l'IA/ML en tant que dispositif médical

"Algorithmes" verrouillés

Mais certains peuvent s'adapter avec le temps

LISTE  
CROISSANTE



# Critiques et inquiétudes







- « Serons-nous aidés par l'intelligence artificielle ou mis de côté, ou encore détruits par elle ? »
- « L'intelligence artificielle pourrait mettre 50 % de l'humanité au chômage »

*Stephen Hawking*

# Limites actuelles

- **Qualité des données**

- L'approche numérique nécessite des données parfaitement propres et bien annotées
- La plupart des données médicales n'ont pas été recueillies dans l'objectif que se fixe le concepteur de logiciel
- Nombreux problèmes pour leur exploitation

- **Protéger les données personnelles**

- Le traitement de ces données est conditionné au consentement éclairé du patient concerné
- Prévention contre le piratage informatique délibéré

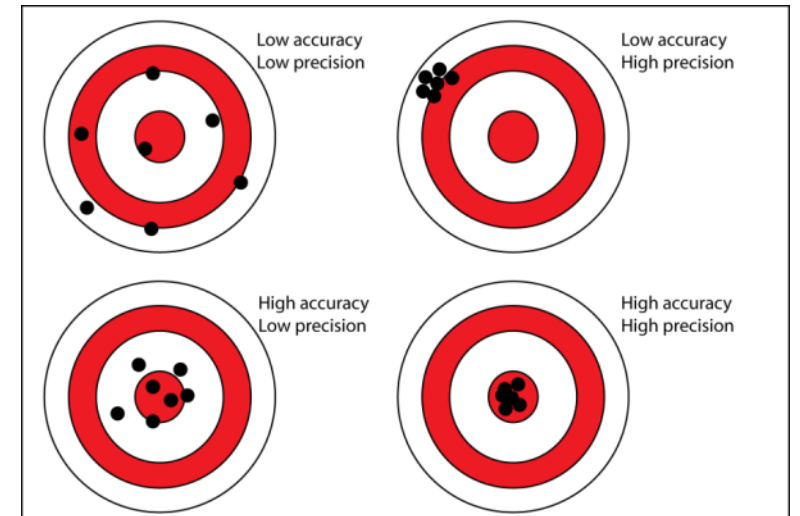
- **Croiser les multiples données textuelles relatives aux patients**

- 80% des informations sur les patients sont textuelles
- Logiciels manquent de fiabilité



# Limites actuelles

- Apporter une réelle aide à la pratique médicale quotidienne
  - Il ne suffit pas que l'IA rende le service qu'on lui demande
  - Il faut également que le système soit **commode** !



# Limites actuelles

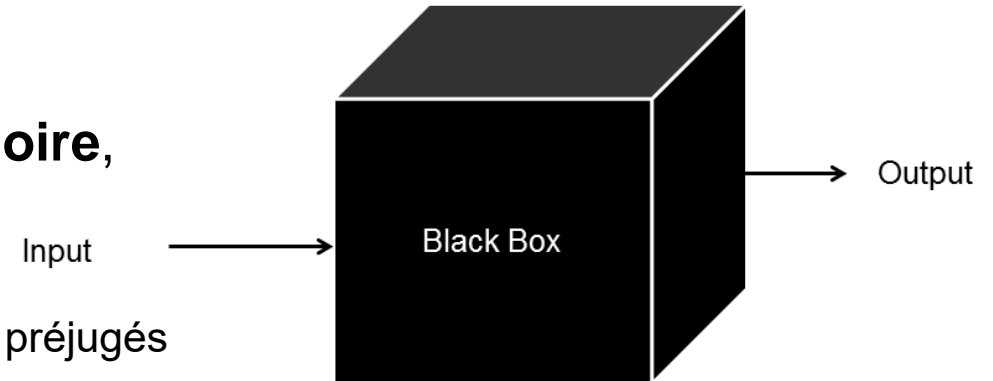
- **Donner les moyens de comprendre la décision**

- Pour être acceptables ou légitimes, voire pour être écartées car jugées non pertinentes, les décisions de l'algorithme doivent pouvoir être **comprises**, donc **expliquées**

- Les approches numériques s'apparentent à une **boîte noire**, incapable de justifier ses décisions

- Les données d'apprentissage sont en particulier biaisées par les préjugés de l'époque et ceux des concepteurs.
- L'algorithme tend donc à reproduire, voire renforcer, ces mêmes préjugés.

- **Comment endosser la responsabilité de la décision médicale ?**



*Internal behavior of the code is unknown*

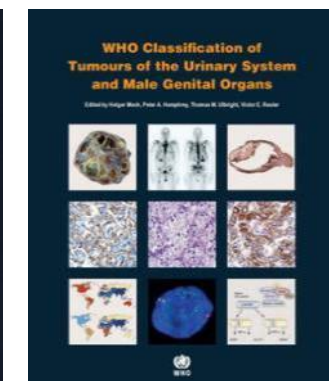
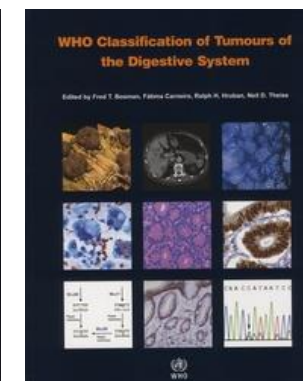
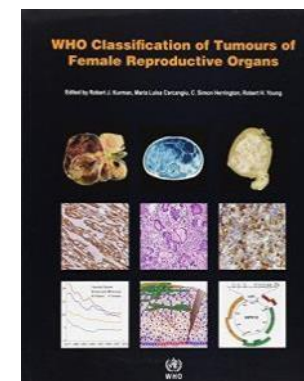
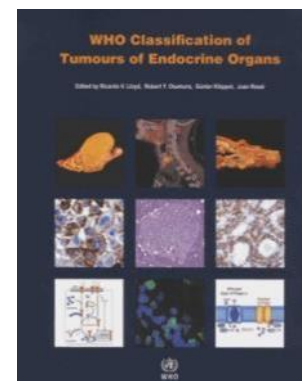
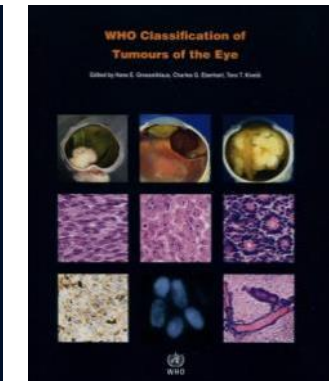
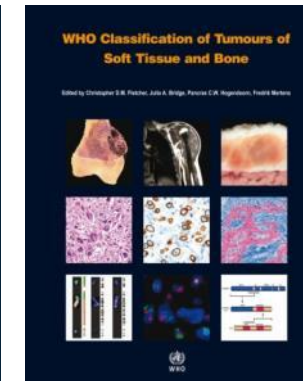
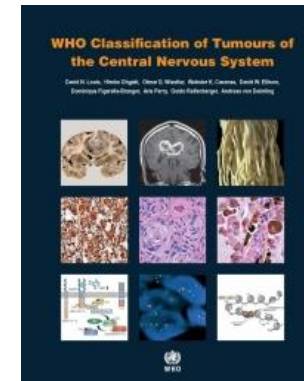
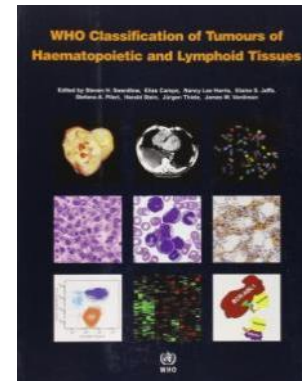
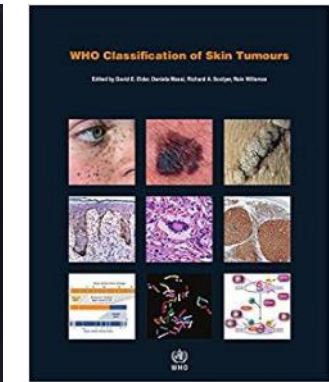
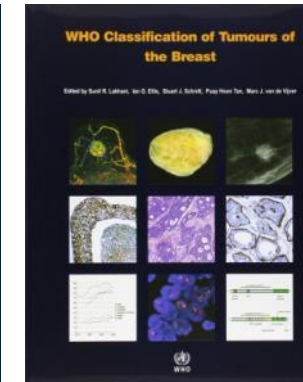
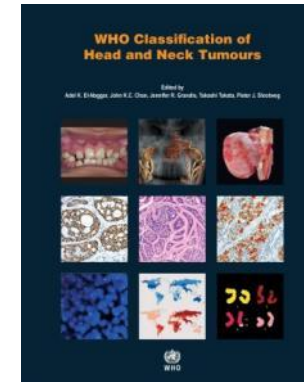
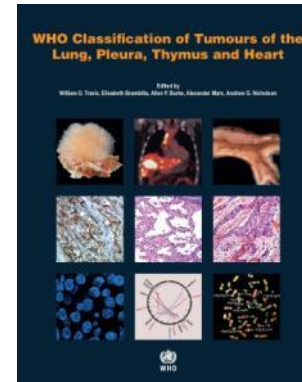
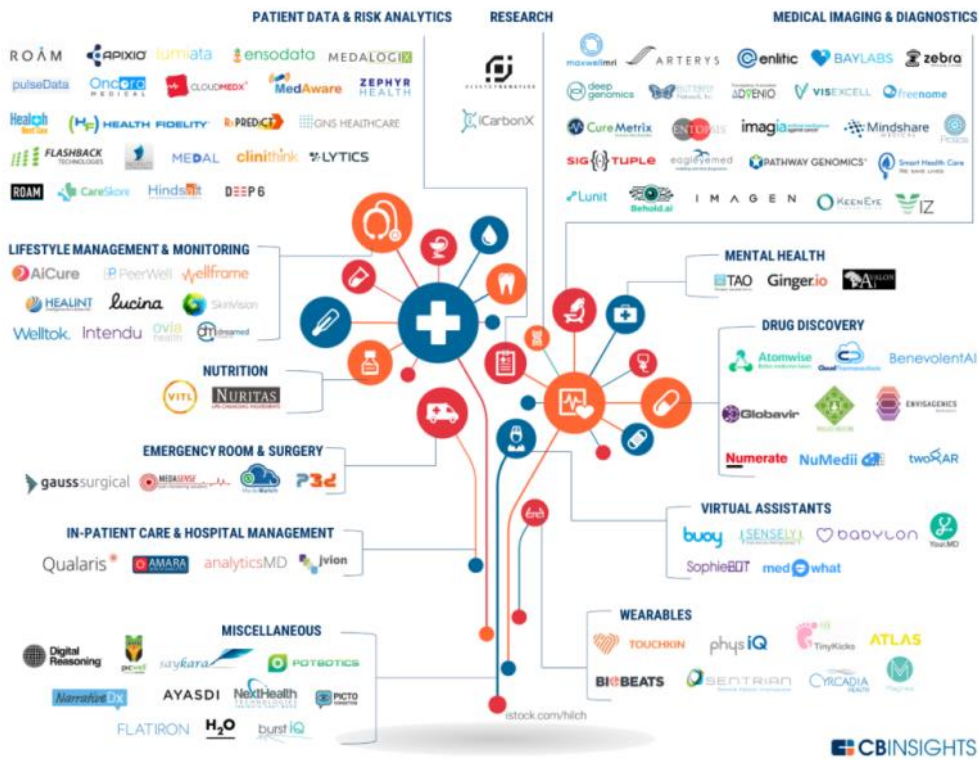
# Limites actuelles

- Absence de charte sur l'éthique des machines IA
- Absence de normes internationales pour les utilisateurs et les fabricants
- Géants de l'Internet (GAFA) s'intéressent à l'IA



# Limites actuelles

## 106 STARTUPS TRANSFORMING HEALTHCARE WITH AI





# Proof-of-concept *versus* réalité en pratique clinique

## Proof-of-concept

- Etudes limitées (moyenne  $\approx 400$  lames)
- Annotations parfaites
- Sélection biaisée



## Réalité clinique

- Hétérogène
- Surprenante
- « Bordélique »

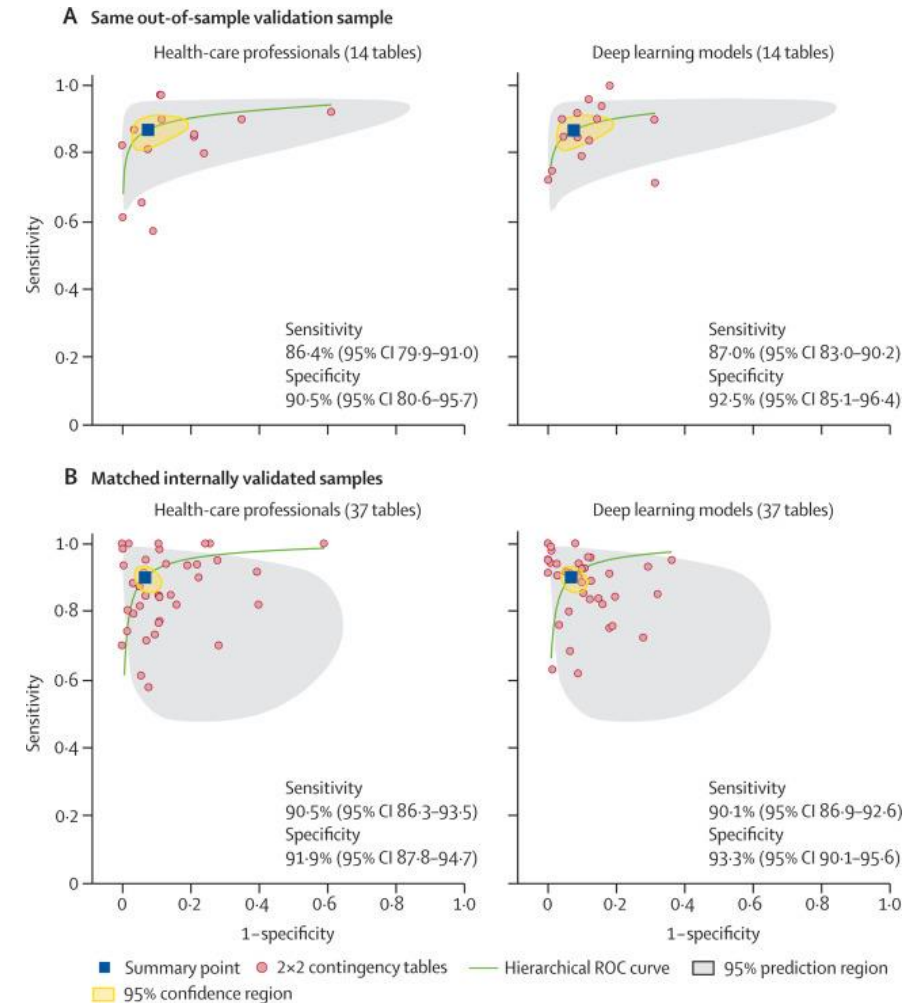




# Proof-of-concept *versus* réalité en pratique clinique

## Méta-analyse IA

- 20 500 articles
- 1% méthodologie robuste
  - « *Deep learning* » : détection effective aussi précisément que les professionnels de santé
  - A noter que l'IA n'a pas surpassé de loin le diagnostic humain
- Véritable puissance diagnostique du « *deep learning* » demeure **incertaine**
  - Manque d'études
  - Qui comparent directement le rendement des « humains » et des machines,
  - Qui valident le rendement de l'IA dans des environnements cliniques réels



# Limites actuelles

- **Enseigner la Pathologie « IA » aux futures générations de pathologistes**
  - Il est envisageable de réutiliser des réseaux CNN pré-entraînés sur d'autres problématiques (technique de « *transfer learning* »)
  - Librairies d'images permettent de coder en quelques lignes
  - Bases simples de codage devront être enseignés aux pathologistes
  - **Pathologistes « computationnels » ?**
  - **Informaticiens / mathématiciens « pathologistes » ?**
  - Les algorithmes ne peuvent être conçus ni apprendre sans la participation active des médecins
  - « L'IA ne remplacera pas les pathologistes, mais les pathologistes qui utilisent l'IA pourraient remplacer ceux qui ne l'utilisent pas ! »



# Perspectives



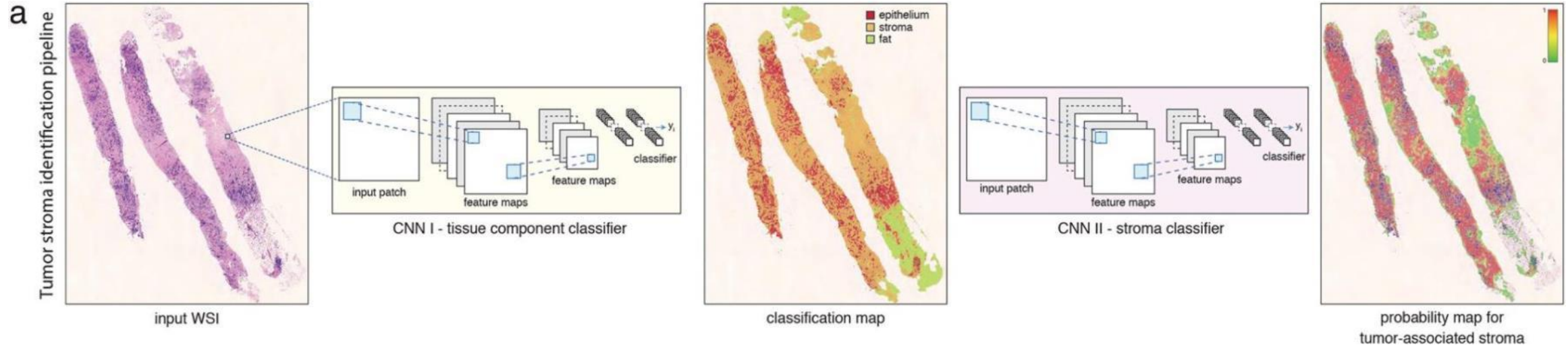
**3IA**

Institut interdisciplinaire  
d'intelligence artificielle (3IA)

Côte d'Azur

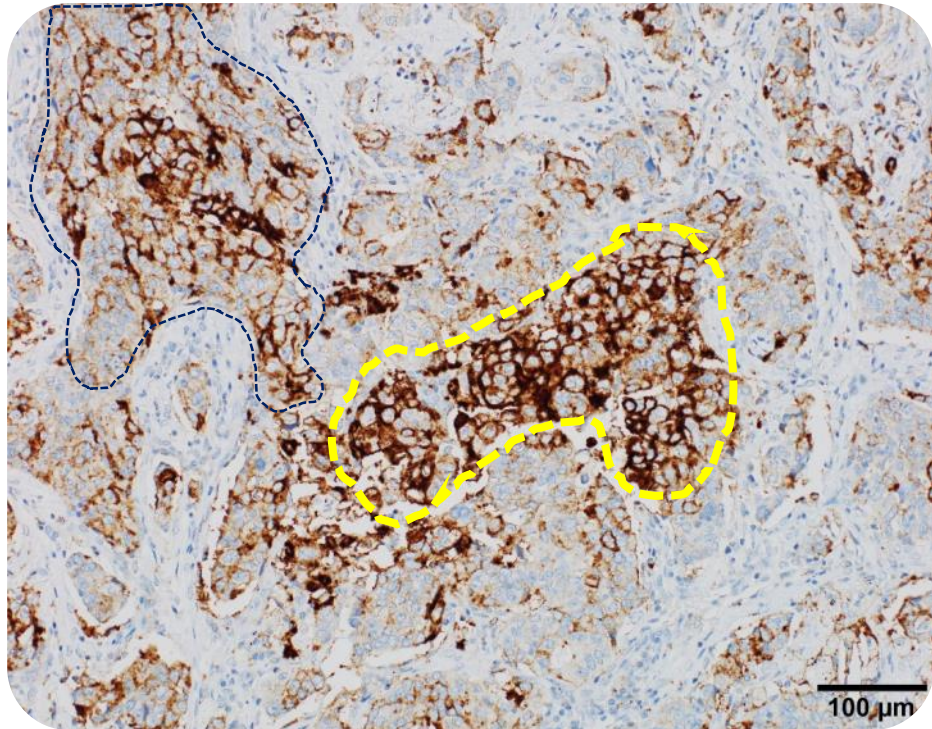


# Segmentation IA / ML – détection des compartiments tumoraux

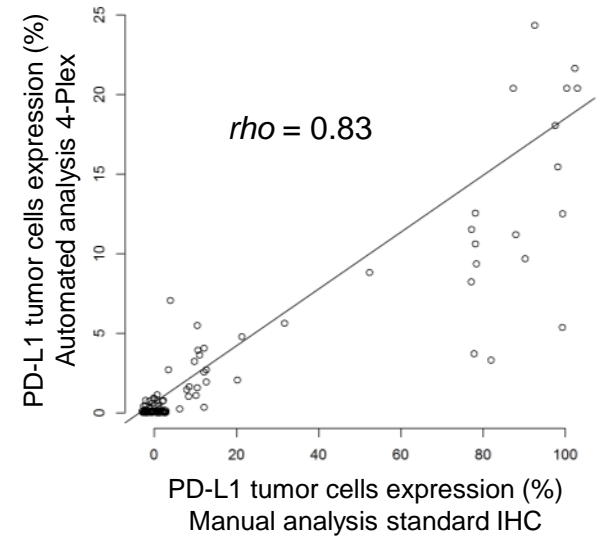
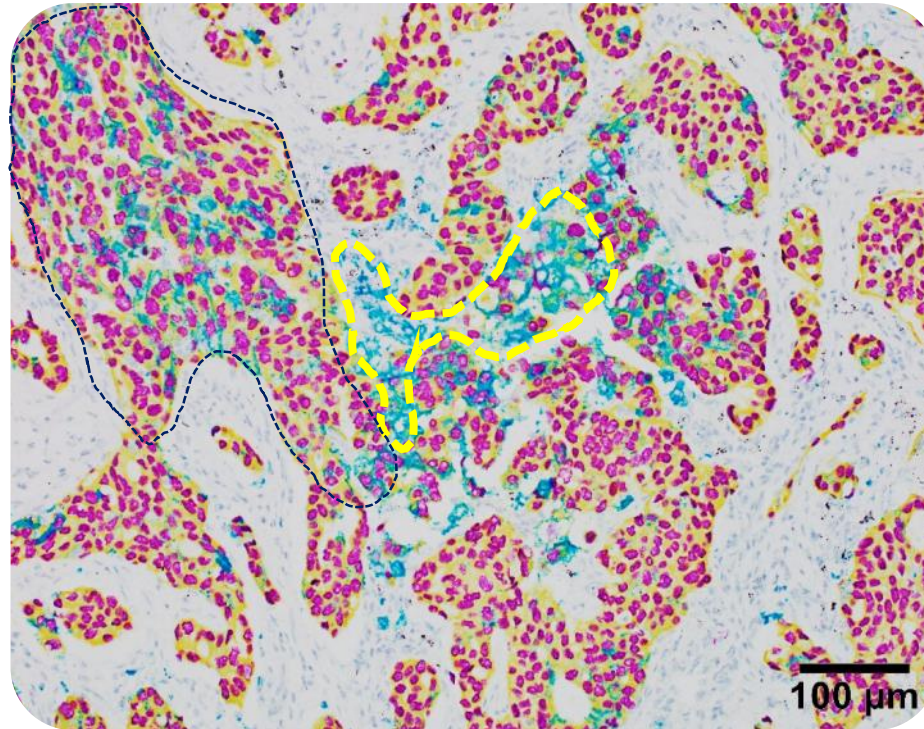


# Interprétation marquage PD-L1 Multiplex

PD-L1 DAB



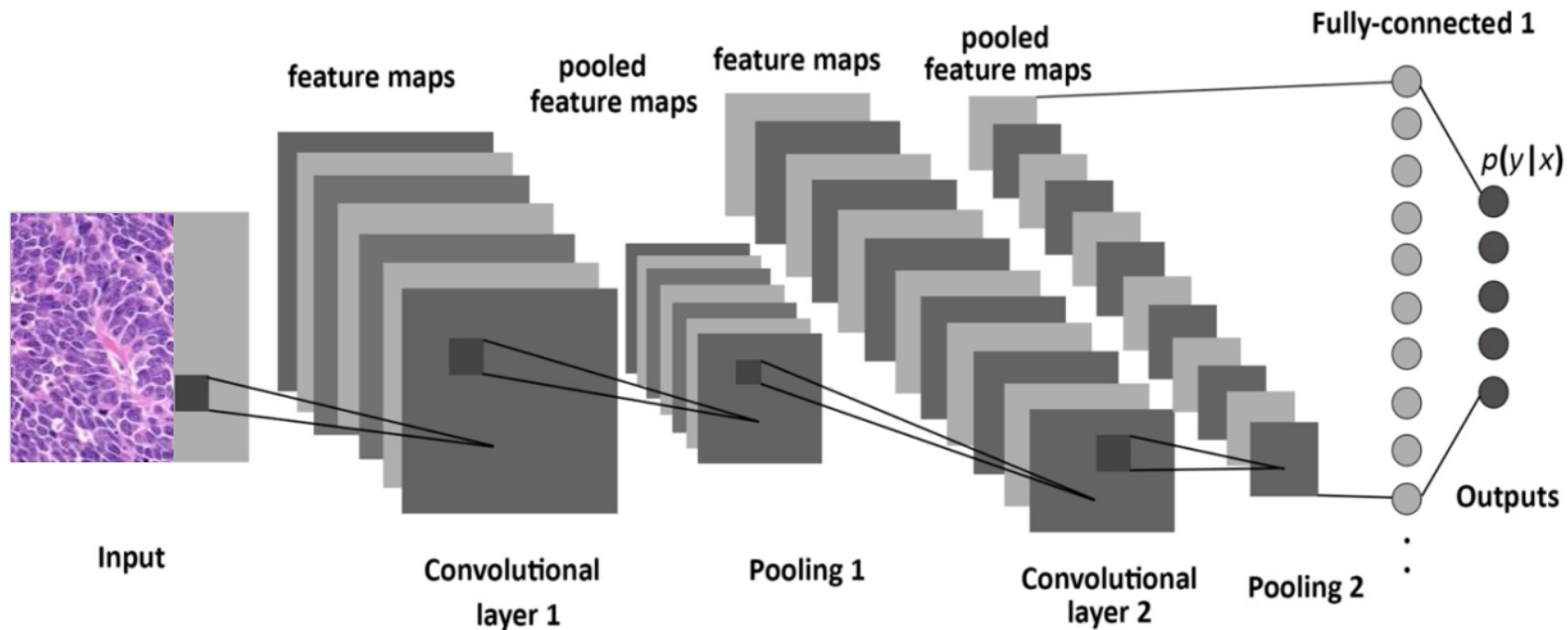
Multiplex PD-L1 Teal





# « Deep learning » pourrait distinguer avec précision les sous-types histologiques des tumeurs neuroendocrines pulmonaires sur lames virtuelles entières

- Deep learning classifier equipped with convolutional neural network (CNN)



Computer-aided differentiation of histologic subtyping

- ➔ SCLC
- ➔ LCNEC
- ➔ combined SCLC/LCNEC
- ➔ atypical carcinoids

# Quelques limites

Des interfaces graphiques non intuitives  
conçues pour les informaticiens  
Contrôle visuel limité

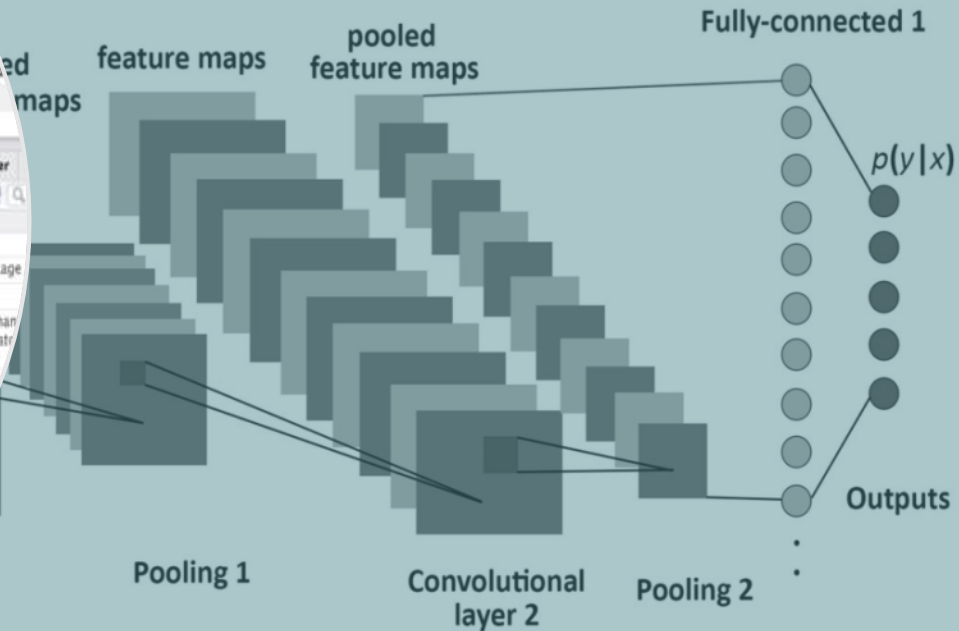
The screenshot shows the RStudio interface. The script editor contains R code for training a neural network model. The console shows the output of the training process, including a confusion matrix and accuracy metrics.

```
train_hex[,785])
test_hex[,785])

x=1:784, y=785, training_frame=train_hex,
validation=test_hex, hidden=c(1000,1000,1000),
epochs=1, l1 = 0.00001, activation="Tanh")

x=1:784, y=785, training_frame=train_hex,
validation=test_hex, hidden=c(1024,1024,2048),
epochs=10, l1 = 0.00001, activation="RectifierWithDropout",
input_dropout_ratio = 0.2,classification_stop=1)
0.8322, 22m
```

across: predicted:	vertical:	actual:	across: predicted	
7	8	9	Error	Rate
2	0	2	0.0143 =	14 / 980
0	1	0	0.0079 =	9 / 1,135
5	12	1	0.0455 =	47 / 1,032
8	4	3	0.0228 =	23 / 1,010
1	1	19	0.0346 =	34 / 982
1	4	2	0.0415 =	37 / 892
0	1	0	0.0177 =	17 / 958
992	0	10	0.0350 =	36 / 1,028
5	924	4	0.0513 =	50 / 974
10	7	954	0.0545 =	55 / 1,000
0.8322	0.8322			= 322 / 10,000



The screenshot shows a code editor with TypeScript code. A diagnostic message is displayed, indicating a type incompatibility error. The message states: "This type is incompatible with the expected return type of boolean : boolean".

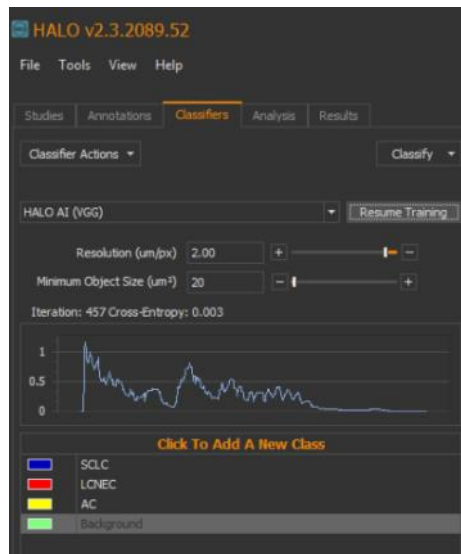
```
firstOfIterable<T>(iterable: Iterable<T>): ?T {
  ...
  return true;
}

export function iterableIsEmpty<T>(iterable: Iterable<T>): boolean {
  // eslint-disable-next-line no-unused-vars
  for (const element of iterable) {
    return false;
  }
  return true;
}

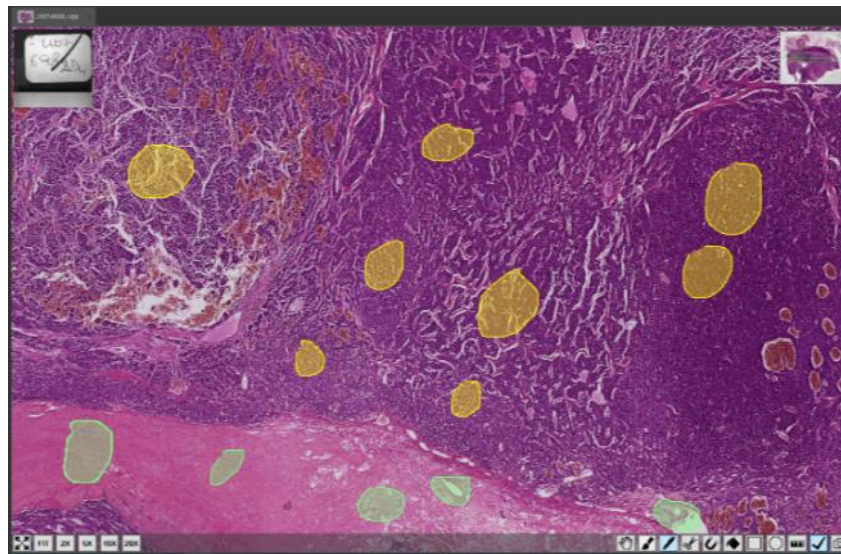
export function filterIterable<T>(iterable: Iterable<T>, predicate: (element: T) => boolean): Iterable<T> {
  // eslint-disable-next-line no-unused-vars
  for (const element of iterable) {
    ...
  }
}
```

# Méthodologie

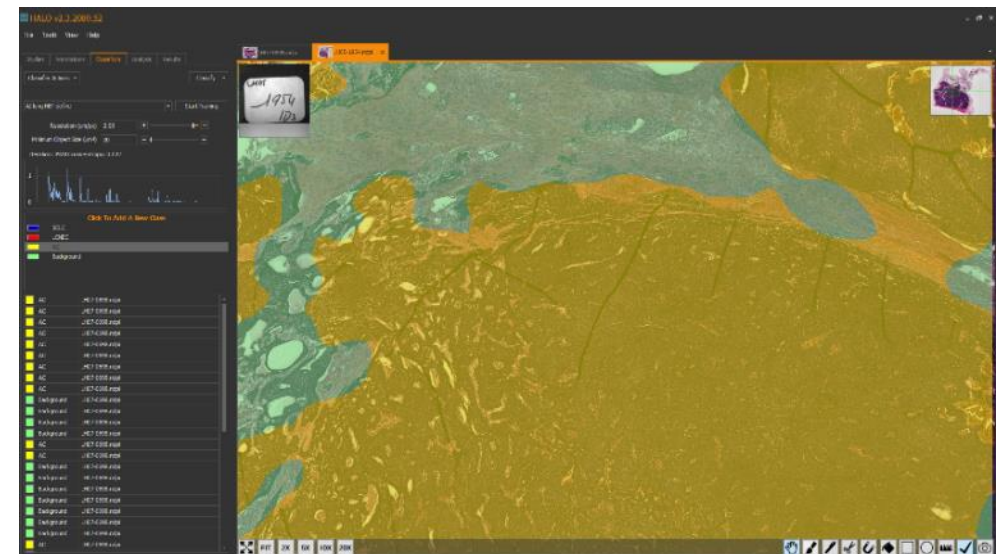
## 1 DEFINE CLASSES



## 2 TRAIN CNN MODEL



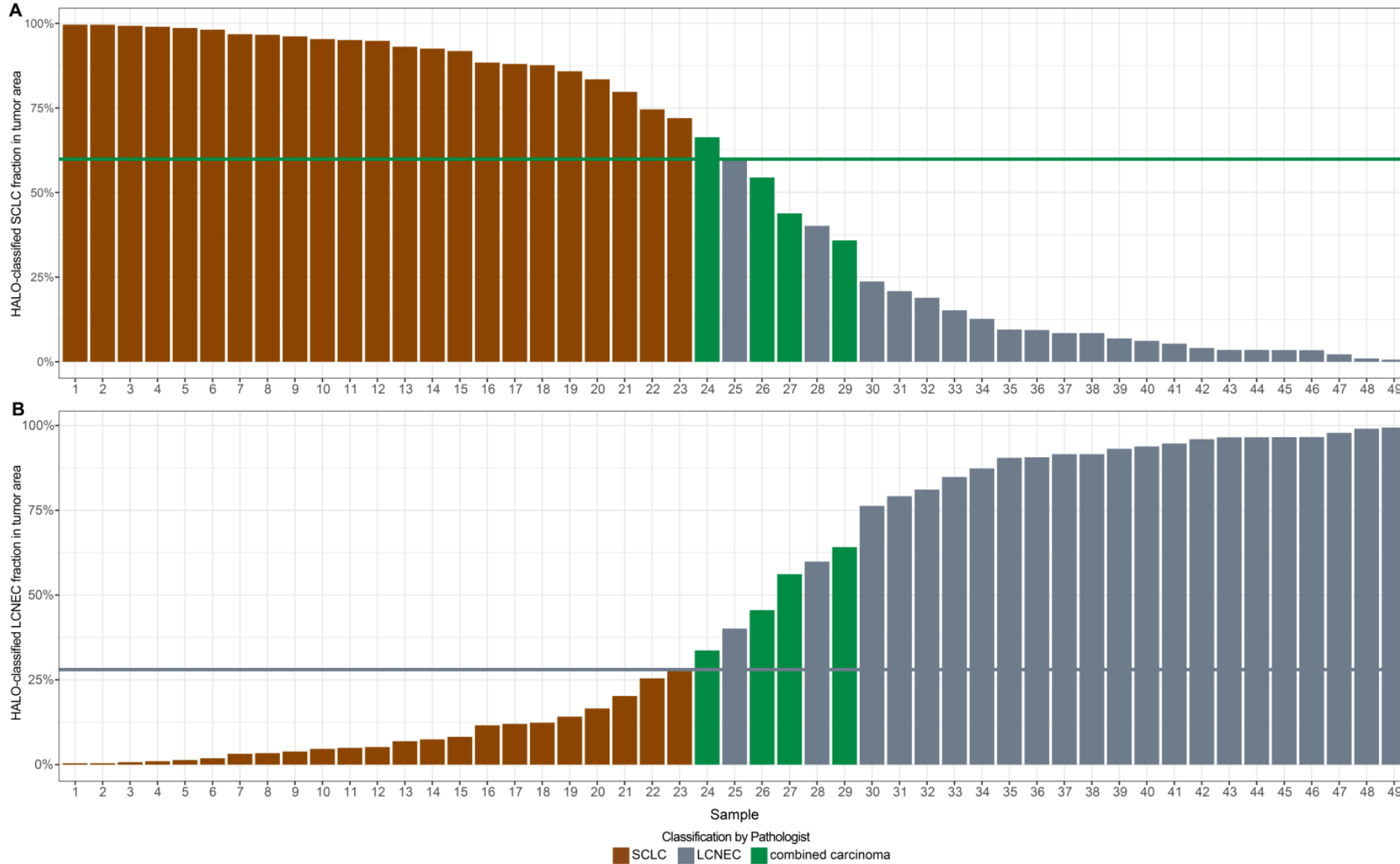
## 3 APPLY CLASSIFIER



- HALO AI module (Indica Labs, Inc.)
- Train-by-example tissue classification tool
- Underpinned with 3 advanced deep learning neural networks (VGG, DenseNet and MiniNet)
- The outcome of the CNN is subsequently converted into **probability maps** of SCLC, LCNEC and AC
- The diagnosis of the whole-slide image is obtained according to the ratio % of different maps



# Résultats



F1-score = 1

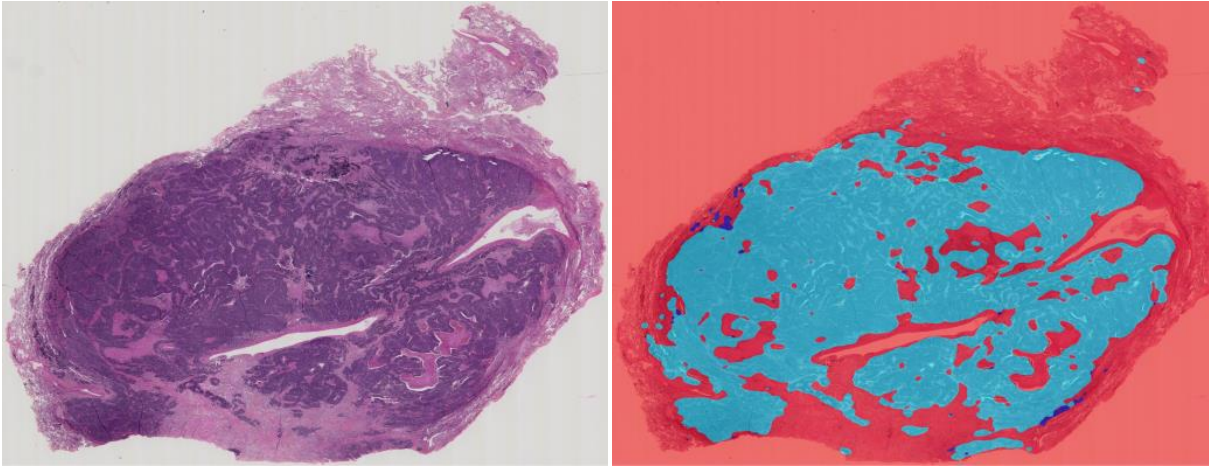
F1-score = 1



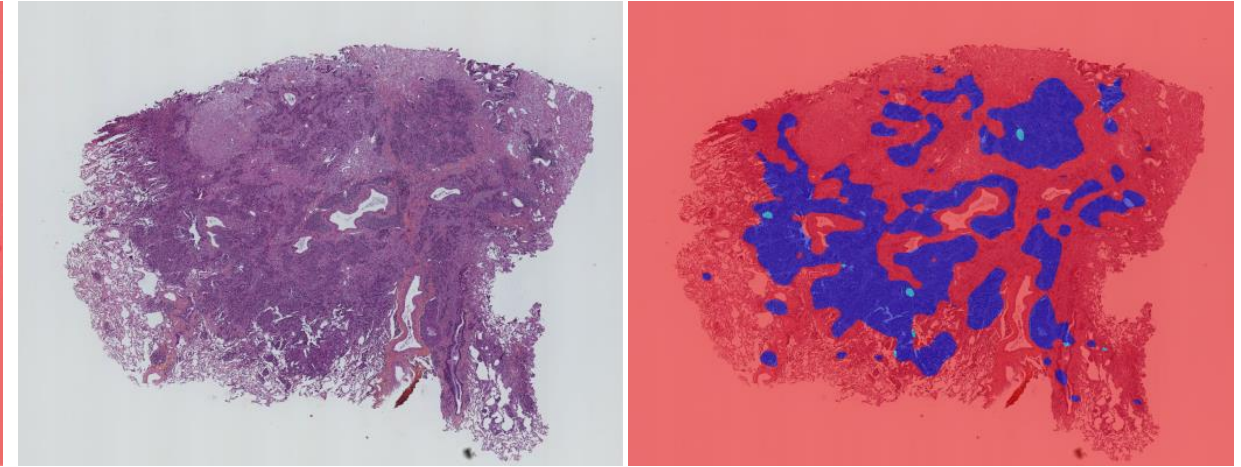


# Probabilities maps

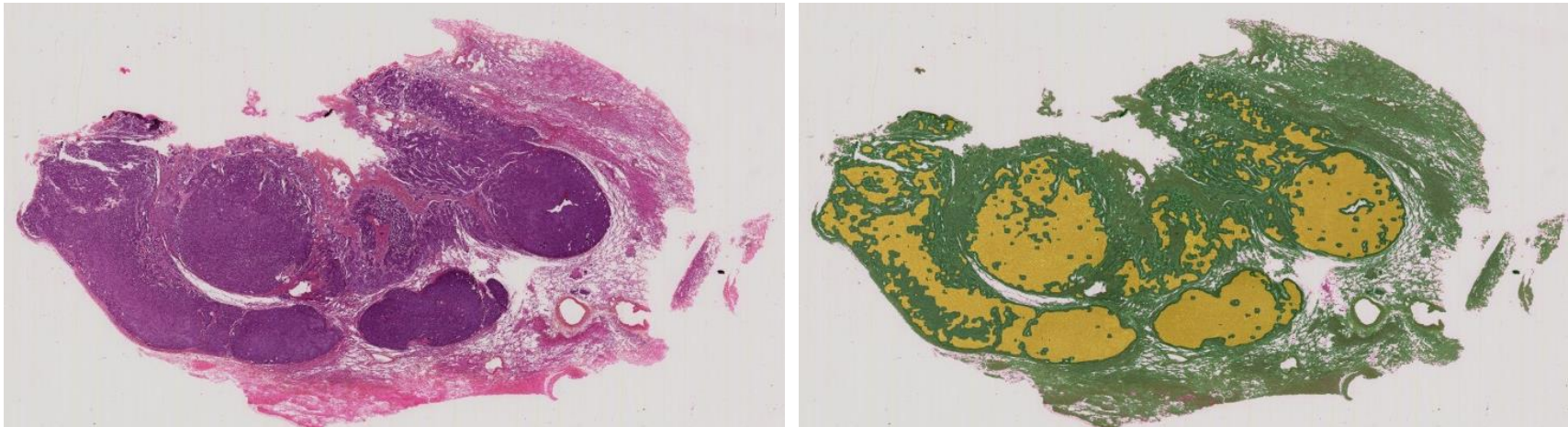
SCLC



LCNEC



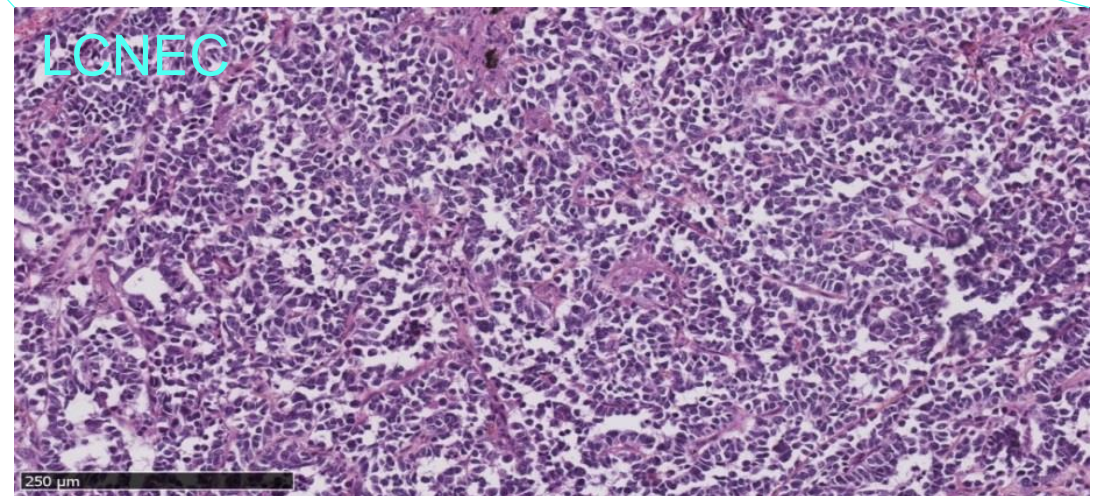
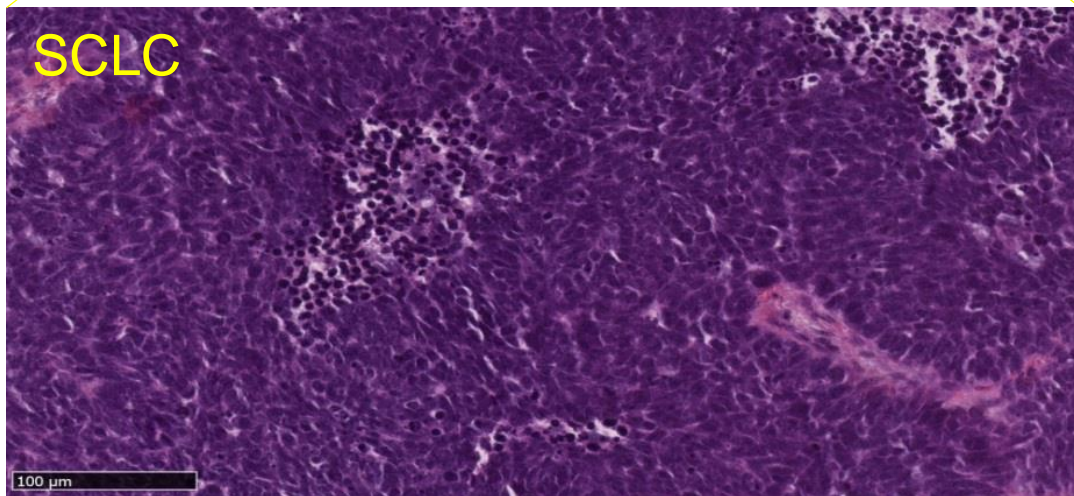
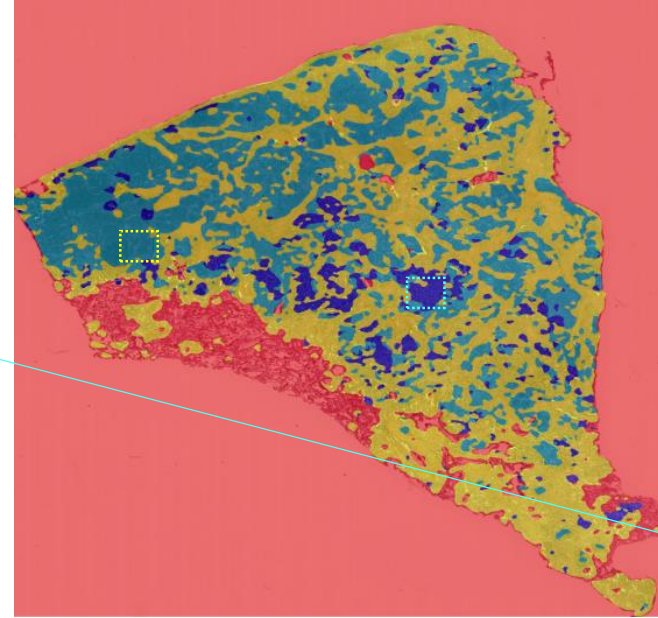
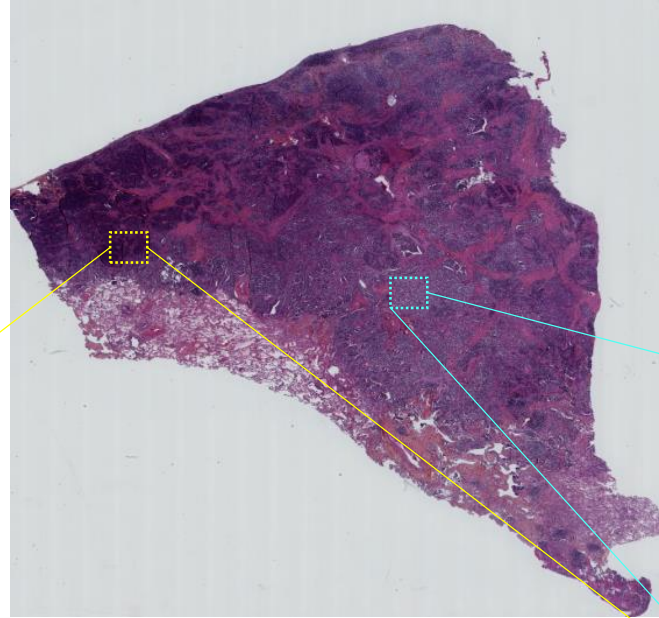
Atypical carcinoid





# Probabilities maps

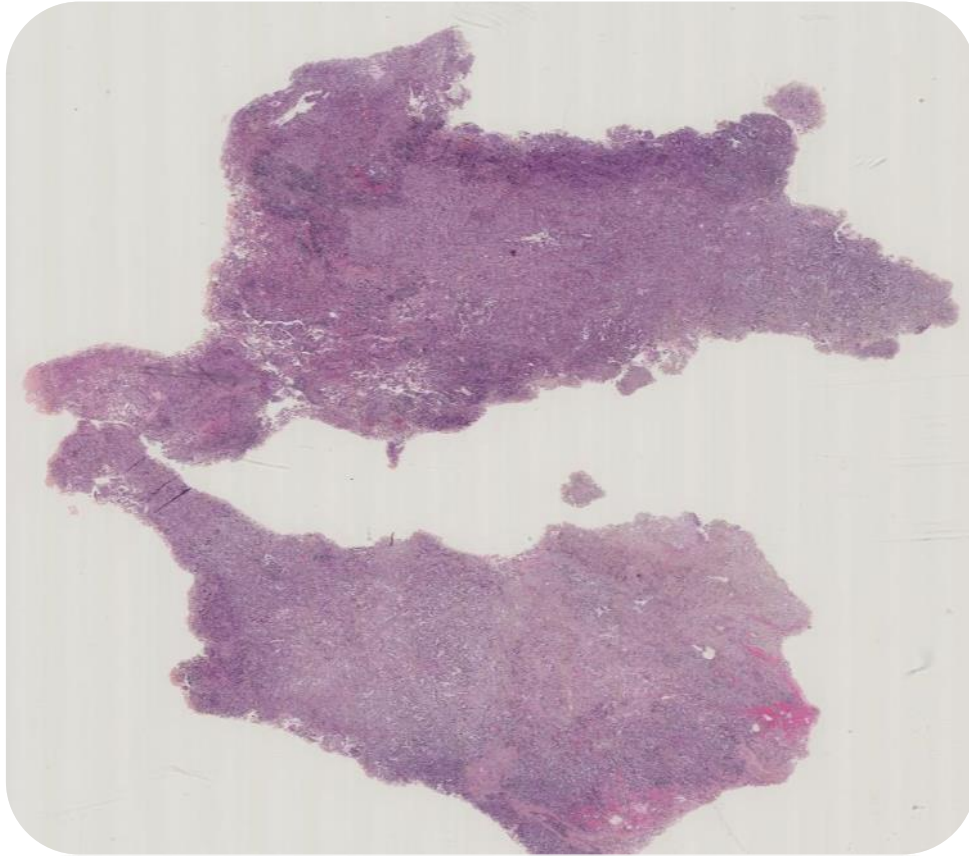
Combined





# Probabilities maps

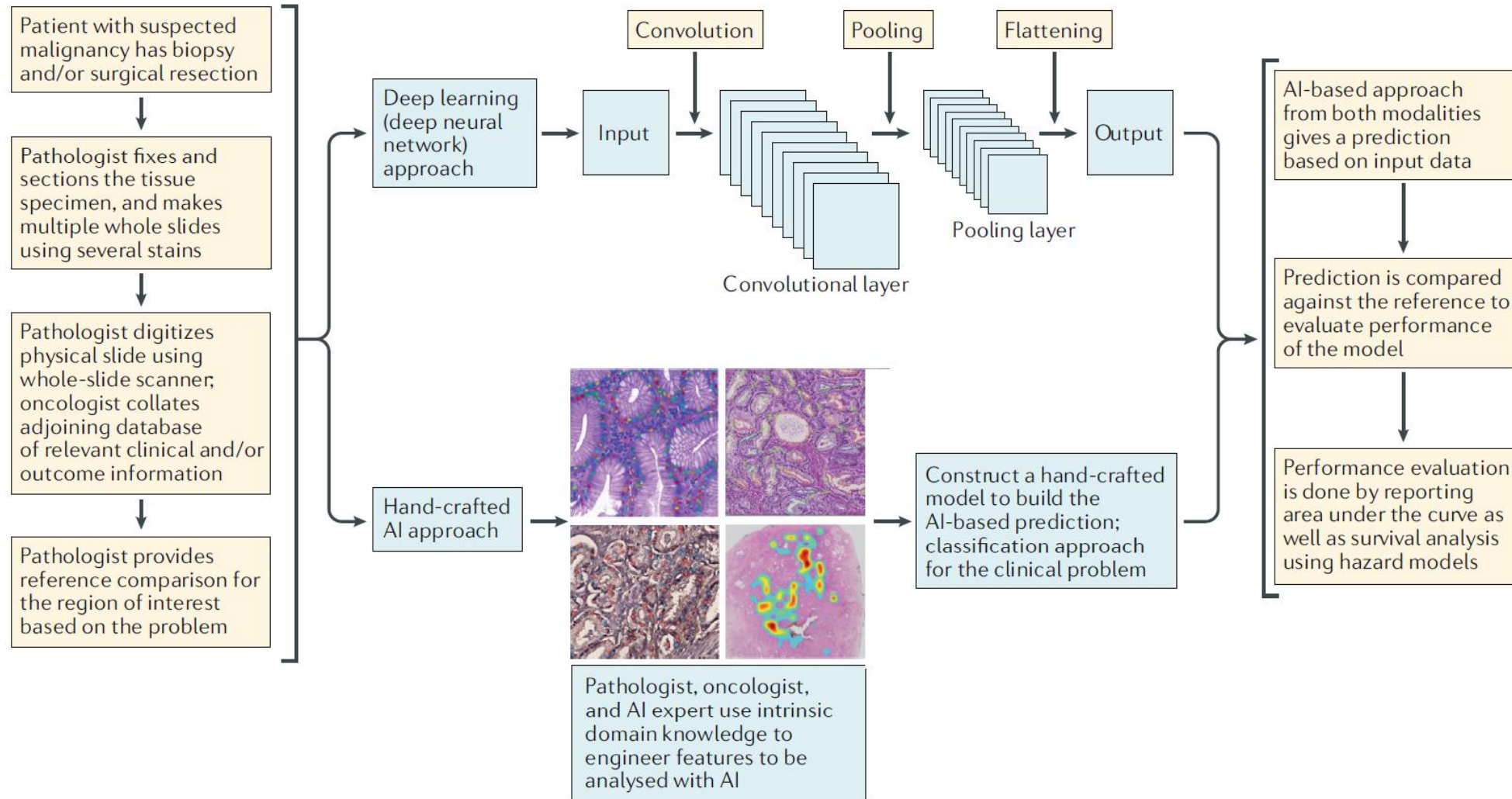
NSCLC (poor diff. ADC)



Negative control



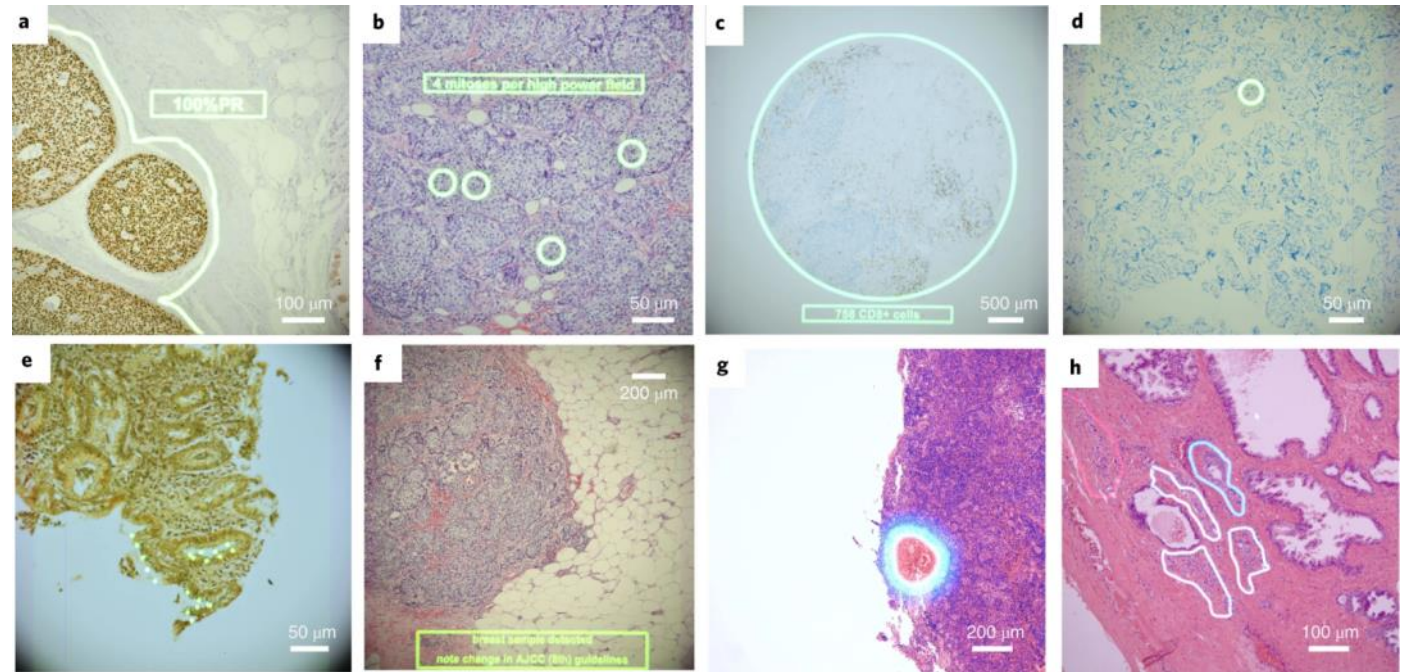
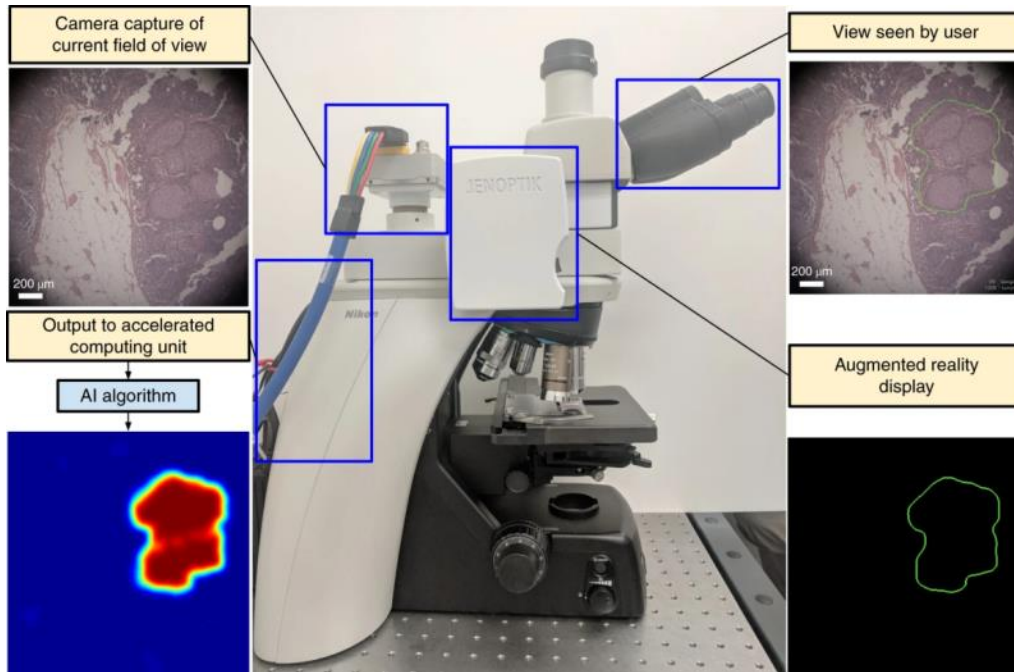
# Implémentation potentielle en routine





# Implémentation potentielle en routine

## ARM (augmented reality microscope)



Chen PC, Gadepalli K, MacDonald R, Liu Y, Kadowaki S, Nagpal K, Kohlberger T, Dean J, Corrado GS, Hipp JD, Mermel CH, Stumpe MC. An augmented reality microscope with real-time artificial intelligence integration for cancer diagnosis. Nat Med. 2019 Aug 12.



# Conclusions

- Utilisation exponentielle en recherche translationnelle en pathologie cancéreuse pulmonaire
- Nombreuses limites (qualité, protection données, responsabilité, etc.)
- Pas (encore !) de mise en œuvre de manière pratique pour le transfert en routine clinique
- Nécessité d'un cadre réglementaire/accréditation et de bonnes pratiques
- Application potentielle avec déploiement rapide
  - Recherche et récupération d'images pour le screening d'images et aide au diagnostic sur des questions cliniques précises



# L'intelligence artificielle maîtrisée, utile et démystifiée dans la pathologie cancéreuse pulmonaire

**Marius Ilié**

Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale

Biobanque BB-0033-00025

Équipe 4, CNRS UMR7284 Inserm U1081, IRCAN

CHU de Nice, FHU OncoAge

Université Côte d'Azur

