



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

L'utilisation de l'intelligence artificielle en oncologie :
l'apprentissage profond, nouvel outil dans le diagnostic et
l'optimisation des traitements

Présenté par

Kaidi Yanis

Soutenu le 27/11/2023 devant le jury constitué de

Dr. Godet, Président

Pr. Kellenberger, Directeur de thèse

Dr. Coliat, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Pr. Kellenberger, pour avoir accepté d'encadrer ma thèse mais aussi de m'avoir aidé, accompagné et soutenu tout au long de la réalisation de celle-ci.

Je remercie également les membres du Jury, Dr. Godet et Dr. Coliat, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir pris le temps de lire ma thèse.

J'aimerais ensuite remercier ma famille et mes amis.

À mes parents,

À ma mère, Saliha, qui a sacrifié ses études pour les nôtres. Ce diplôme, c'est avant tout le tien.

À mon père, Rachid, qui m'a toujours poussé dans ma curiosité et m'a tant appris.

Il n'y a pas assez de mots pour vous remercier. Merci de m'avoir toujours soutenu dans ma vie et dans mes études. Merci d'avoir fait en sorte qu'on ne manque jamais de rien. Merci pour tout...

À mes frère et soeur,

Sami et Imène, merci d'avoir été toujours là pour moi.

À mes grands-parents,

À ma grand-mère Khedidja, dont sa générosité et son altruisme ont été un modèle pour moi.

À mes tantes, oncles et cousins,

Merci à toute ma famille.

À mes meilleurs amis d'enfance, Nassim, Soufiane, Karim, Jaimy, Ilyes, Abdou, Wassim,

À la team 7, Luca, Ryad, Nassim, Walid, Sofiane,

À mes camarades de promo, Cem, Yecine, Siham, Salim, Burçin, Ahmet.

À mon enseignant de primaire M. N'guyen... Et à tous ceux que j'ai oublié de citer...

Merci à vous tous pour tous ces moments de joies, de rires et d'entraide. Mais aussi pour votre soutien quasi quotidien qui m'a permis, grâce à vous, de vivre ces années compliquées de la meilleure façon possible.

“À côté de la difficulté est, certes, une facilité !”

Je tiens aussi à remercier la Fondation Pierre et Jeanne SPIEGEL de Mulhouse qui m'a soutenue financièrement au cours de cette 6ème année de Pharmacie.

Remerciements	3
Liste des abréviations	8
I. Introduction	10
II. L'intelligence artificielle	11
1. Histoire et définition	11
2. Le Machine Learning	11
3. Le Deep Learning	12
A. Le neurone biologique	13
B. L'unité logique de seuil, le neurone formel	14
C. Le Perceptron	15
D. Le Perceptron Multicouche et apprentissage profond	16
E. Les réseaux de neurones convolutionnels	19
4. Évaluation des performances des modèles d'IA	22
A. Modèle de classification	22
B. Modèle de régression	24
C. Segmentation d'images	25
D. Les données	25
5. Conclusion	26
III. Le DL, nouvel outil dans la lutte contre le cancer	26
1. Introduction	26
2. L'IA dans le cancer du sein	27
A. Le cancer du sein	27
i. Introduction	27
ii. Rappel anatomique	27
B. L'IA dans l'imagerie : aide au dépistage et au diagnostic	28
i. La mammographie	28
ii. Sémiologie	30
iii. Utilisation de l'IA pour la détection d'anomalies à la mammographie	31
1. L'ère du diagnostic assisté par ordinateur : CAD (Computer aided diagnosis)	31
2. État de l'art de l'utilisation du DL en mammographie	34
a. Introduction	34
b. Digital Mammography DREAM : le début	34
c. Performances actuelles	35
d. Les défis futurs	45
C. L'IA dans l'anatomopathologie : aide au diagnostic et pronostic	47
i. Introduction	47
ii. Les différents types histologiques et immunohistochimiques du cancer du sein	48
iii. L'utilisation de l'intelligence artificielle en anatomopathologie dans le cancer du sein	49
1. La pathologie digitale	49
2. État de l'art	50
a. Diagnostic	50
b. Sous-typage	51

c. Grade histopronostique	51
d. Évaluation des caractéristiques immunohistochimiques	52
e. Pronostic	52
f. Défis	53
3. Conclusion	53
IV. L'IA dans l'optimisation et la découverte de traitements	54
1. Introduction	54
2. L'IA dans l'optimisation des traitements oncologiques	54
A. Médecine de précision et prédiction de la réponse aux traitements	54
a. Immunothérapies	54
b. Chimiothérapies	55
c. Radiothérapies	56
B. Repositionnement et synergie	58
a. Repositionnement du médicament, faire du neuf avec du vieux	58
b. Synergie médicamenteuse	60
C. Recherche et développement du médicament en oncologie	61
a. Identifier de nouvelles cibles	61
b. De la cible au médicament	62
c. Développement préclinique et clinique	63
i. Étude préclinique	63
ii. Étude clinique	64
3. Conclusion	65
V. Les limites et challenges de l'IA	66
1. Introduction	66
2. Une technologie basée sur les données	66
3. Les couches profondes : la boîte noire du DL	69
4. La place de l'IA en société, enjeu éthique	71
A. Questionnement, principe et recommandation éthique	71
B. L'IA face à l'Homme	71
C. Législation et responsabilité, l'exemple européen	73
VI. Conclusion	74
Bibliographie	76

Liste des abréviations

ADME-Tox	Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité
AUC	Aire sous la courbe
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting And Data System
CPNPC	Cancer du Poumon Non à Petites Cellules
NOS	Carcinomes infiltrants de type non spécifique
TMB	Charge Tumorale Mutationnelle
NAC	Chimiothérapie Néoadjuvante
CAM	Class Activation Mapping
DSC	Coefficient de Similarité de Dice
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CAD	Computer aided diagnosis
CNN	Convolutional Neural Networks
CVBS	Criblage Virtuel Basé sur la Structure
CVBL	Criblage Virtuel Basé sur les Ligands
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DNDD	De Novo Drug Design
DL	Deep Learning
FDA	Food Drug Administration
RF	Forêts Aléatoires
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MSI	Instabilité des Microsatellites
IA	Intelligence Artificielle
CDK20	Kinase dépendantes des cyclines 20
ML	Machine Learning
SVM	Machines à Vecteur de Support
MORLD	Molecule Optimization by Reinforcement Learning and Docking
OAR	Organes À Risque

PPSE	Potentiel postsynaptique excitateur
PPSI	Potentiel postsynaptique inhibiteur
PPS	Potentiels postsynaptiques
PdS	Professionnel de Santé
PD-1	Programmed Cell Death 1
PSM	Projection de Suspicion Maximale
DDR1	Récepteur à Domaine Discoïdine 1
ER	Récepteurs à l'Œstrogène
PR	Récepteurs à la Progestérone
RL	Régression Logistique
QSAR	Relations Quantitatives Structure-Activité
GCNN	Réseaux Convolutifs Graphiques
TSM	Tomosynthèse Mammaire
NLP	Traitement du Langage Naturel
UE	Union Européenne
ReLU	Unité Linéaire Rectifiée
WSI	Whole-Slide Imaging

I. Introduction



Écris-moi une introduction courte et concise pour ma thèse !



L'intelligence artificielle (IA) a révolutionné notre monde, s'insérant de manière discrète mais profonde dans divers aspects de notre vie, de la recommandation de contenus en ligne à la prédiction des tendances météorologiques. Au cœur de cette transformation se trouve la médecine, où l'IA offre des perspectives nouvelles et excitantes. Cette thèse explore comment l'IA s'infiltré dans le domaine de l'oncologie, révolutionnant la manière dont nous abordons le diagnostic et le traitement du cancer.

Pourtant, avant d'aborder ce sujet spécifique, il est essentiel de reconnaître le rôle généralisé de l'IA dans notre société. De l'analyse de données massives à l'automatisation des tâches, l'IA a redéfini les possibilités de la technologie...

1

Le lancement de Chat-GPT le 30 novembre 2022 a eu l'effet d'une bombe dans le monde. Pour beaucoup, ce nouvel agent conversationnel d'IA génératif a marqué une prise de conscience des avancées importantes dans cette technologie. En effet, jusque-là, les agents conversationnels basés sur l'IA étaient très sommaires et ne pouvaient répondre à des tâches complexes. Mais l'application de nouvelles méthodes d'IA et notamment de l'apprentissage profond (une sous-catégorie de l'IA) a permis un bon exponentiel dans ce domaine. Entre 2018 et 2022, le nombre de publications sur l'IA a plus que triplé au sein du moteur de recherche PubMed. Ainsi, nous nous demandons quid de la santé ? Cette technologie, qui en réalité n'est pas si récente que l'on pense, a-t-elle sa place dans le domaine médical et pharmaceutique ? Comment s'y intègre-t-elle et de quelle façon ?

Tout d'abord nous présenterons l'IA, son histoire ainsi que son fonctionnement général. Ensuite, nous allons voir comment cette technologie a la possibilité de jouer un rôle majeur dans le domaine de l'oncologie et en particulier dans le diagnostic, le pronostic et l'optimisation des traitements. Nous étudierons plus précisément le cancer du sein, premier cancer chez la femme, où l'IA semble y être très prometteuse.

Mais cette technologie ne vient pas sans risques et limitations. Nous traiterons ainsi les défis et les challenges liés à son application dans le domaine de la santé.

¹ Prompt généré par Chat-GPT 3.5 disponible sur chat.openai.com (2023)

II. L'intelligence artificielle

1. Histoire et définition

L'Homme, de tout temps, a souhaité construire des machines dotées d'intelligence. Dans la mythologie grecque, Héphaïstos est assisté par deux servantes faites d'or pouvant se mouvoir, parler et penser. Au cours du Moyen-Âge, le polymathe arabe Geber (Jabir ibn Hayyan) évoque la génération d'être artificielle (takwin) par l'alchimie. La création d'automates anthropomorphes ou animaux dans toutes les civilisations, qu'on croyait pourvu d'émotions et de sagesse, témoignent de ce souhait. Mais les véritables fondements de l'intelligence artificielle se sont développés tout au long des siècles par l'hypothèse que le processus de pensée humaine est mécanisable : c'est le raisonnement formel.

Des philosophes et mathématiciens de l'antiquité comme Aristote, Euclide, Al-Khawarizmi en passant par les penseurs du XVIIème comme Thomas Hobbes (disant que "la raison, en ce sens, n'est rien d'autre que le fait de calculer") et René Descartes ont étudié l'idée que la pensée rationnelle soit aussi systématique que l'algèbre. On note au cours du XIXème siècle, les avancées en logique mathématique par George Boole et Gottlob Frege qui seront des piliers à la réalisation d'intelligence artificielle.

Au XXème siècle, la machine de Turing qui est un modèle abstrait de machine à calculer et la thèse de Church qui postule que tout problème de calcul fondé sur une procédure algorithmique peut être résolu par une machine de Turing seront les bases de l'informatique et de l'intelligence artificielle d'aujourd'hui.

Le terme intelligence artificielle (IA) est créé en 1956 par John McCarthy, définissant celle-ci comme "la science et l'ingénierie de la fabrication de machines intelligentes, en particulier de programmes informatiques intelligents".(1)

2. Le Machine Learning

Le *Machine Learning* (ML) est un domaine de l'intelligence artificielle qui consiste à programmer une machine à "apprendre" par l'étude de données. L'apprentissage en général est défini comme la modification d'un comportement à la suite d'une expérience. Pour un programme informatique, on dit que celui-ci apprend lorsqu'il s'améliore à la résolution d'une tâche à partir d'une expérience.

Programmer une machine à apprendre revient en d'autres termes à créer un modèle utilisant un algorithme cherchant à minimiser les erreurs entre le modèle et les données (représentant ici l'expérience).

L'apprentissage automatique est catégorisé principalement en trois familles. L'apprentissage supervisé, non supervisé et par renforcement. Dans le cas de l'apprentissage supervisé, les données utilisées pour faire apprendre à l'algorithme sont étiquetées. C'est-à-dire qu'on associe aux données les réponses attendues par l'algorithme dans le but de l'entraîner. L'apprentissage supervisé est aujourd'hui la méthode la plus répandue. Ces algorithmes peuvent résoudre deux types de problèmes. Selon les

valeurs attendues, l'algorithme peut suivre un modèle de régression. Dans ce cas, l'algorithme prédit des variables continues (exemple d'un algorithme déterminant le prix d'un objet). Il peut aussi suivre un modèle de classification. Ici, l'algorithme prédit des valeurs discrètes (exemple d'un algorithme de reconnaissance d'objets présents sur une photographie).

L'apprentissage non supervisé consiste à faire apprendre à l'algorithme à partir de données non étiquetées. L'algorithme doit donc pouvoir discriminer de lui-même les données entre elles.

L'apprentissage par renforcement quant à lui désigne un algorithme capable d'apprendre en absence de données mais plutôt en fonction de son interaction avec son environnement. L'action de l'algorithme sur son environnement induit un rétrocontrôle positif ou négatif selon le résultat souhaité.

Pour toutes ces familles, il existe plusieurs types de modèle d'algorithmes. On peut citer notamment la régression linéaire, la régression logistique (RL), les machines à vecteur de support (SVM), les forêts aléatoires (RF), la méthode des k plus proches voisins, les algorithmes génétiques et finalement les réseaux de neurones.

Les réseaux de neurones artificiels posent la base du *Deep Learning* (apprentissage profond). Pour résumer brièvement; le *Deep Learning* (DL) est un domaine du machine learning, lui-même, un domaine de l'intelligence artificielle (voir *Figure 1*).

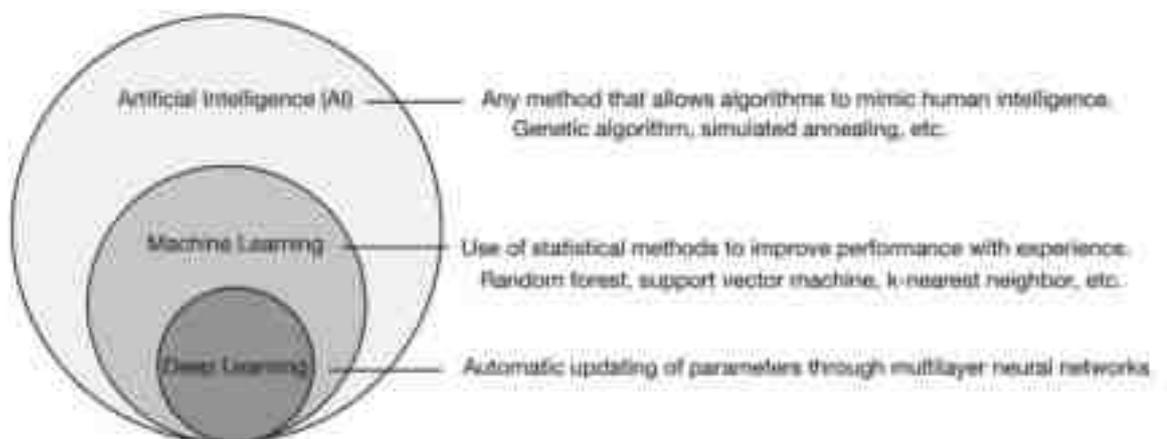


Figure 1 : Schéma résumant la place du Deep Learning dans le monde de l'intelligence artificielle.(2)

3. Le Deep Learning

C'est en 1943 que le neurologue Warren McCulloch et le mathématicien Walter Pitts parlent pour la première fois de neurones artificiels. En effet, ils décrivent dans leur papier "A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity" la programmation d'un neurone artificiel basé sur un neurone biologique.(3)

A. Le neurone biologique

Le neurone est l'unité fonctionnelle du système nerveux central. Il est constitué de plusieurs structures : le corps cellulaire, les dendrites et l'axone (voir *Figure 2*).

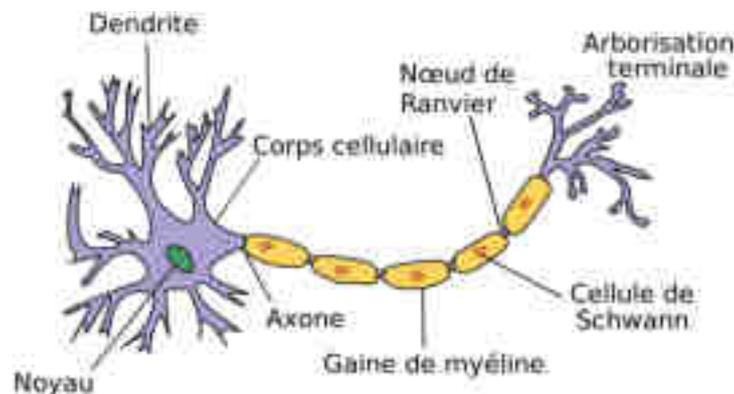


Figure 2 : Schéma d'un neurone biologique.

Le corps cellulaire (soma, péricaryon) est la partie vitale de la cellule. C'est la portion centrale du neurone d'où émergent l'axone et les dendrites. Un des rôles majeurs du corps cellulaire est la synthèse d'une grande partie des constituants nécessaires à la structure et aux fonctions du neurone.

Les dendrites sont des prolongements fins du péricaryon. Les dendrites présentent à leurs extrémités des épaissements membranaires, appelés épines dendritiques, où sont détectés les signaux synaptiques provenant d'autres neurones qui permettront ou non la formation du potentiel gradué.

L'axone est un prolongement unique, fin, homogène, relativement linéaire. Il prend naissance au niveau du cône d'émergence qui est également le lieu d'où part le potentiel d'action. Les terminaisons axonales sont composées de boutons synaptiques.

Les neurones sont des cellules excitables permettant de transmettre des influx nerveux.

Au niveau des synapses neuro-neurales, le neurone présynaptique sous l'influence de son propre potentiel d'action libère des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ces neurotransmetteurs se fixent ensuite à leurs récepteurs présents aux extrémités des dendrites post-synaptiques. Après fixation, il y a ouverture de canaux ioniques post-synaptique, en fonction de la nature des neurotransmetteurs. S'il y a entrée de cations dans le neurone post-synaptique, il y aura une dépolarisation de la membrane (une réduction du potentiel de repos de la membrane qui est de -70mV) : c'est le Potentiel postsynaptique excitateur (PPSE). Au contraire, s'il y a entrée d'anions, il y aura alors une hyperpolarisation de la membrane : c'est le Potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI). Il y a ensuite une sommation de ces différents potentiels postsynaptiques. Lorsque ces PPS dépassent un certain seuil d'activation (autour de -50mV) il y a alors création d'un potentiel d'action. C'est la loi du tout ou rien. (voir *Figure 3*)

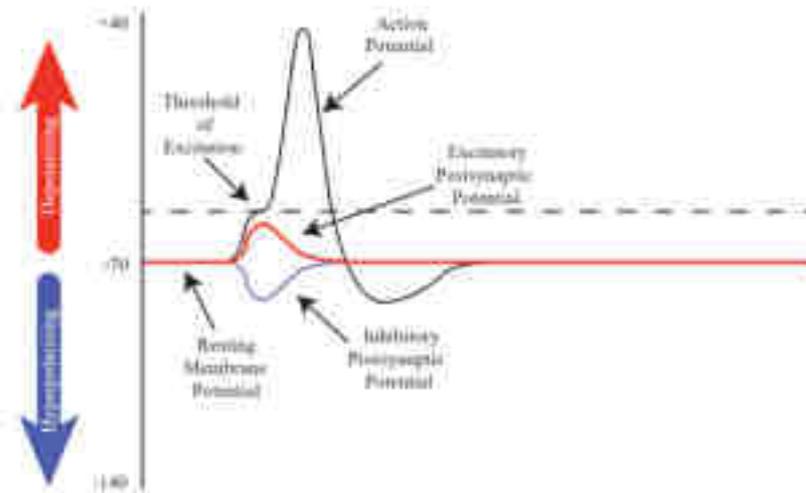


Figure 3 : Représentation de l'émergence d'un potentiel d'action et de son seuil d'activation.(4)

B. L'unité logique de seuil, le neurone formel

Le neurone artificiel est une modélisation d'un neurone biologique (5) (voir Figure 4) Ce neurone, appelé neurone formel, est considéré comme une fonction de transfert qui prend en entrée des signaux x et qui retourne une sortie y . On associe à chaque entrée x , un coefficient noté w qui modélise le PPS. En effet, tout comme le PPS, ce coefficient w (aussi appelé poids) peut être excitateur (positif ici) ou inhibiteur (négatif).

Cette fonction de transfert est composée de deux étapes. La première est une étape d'agrégation. Dans cette étape, on effectue une somme pondérée des entrées du neurone. C'est une modélisation de la sommation qui a lieu dans les neurones biologiques.

$$f(x) = \sum_{i=1}^m w_i x_i$$

Suite à cela, il y a l'étape d'activation. Lorsque le résultat de la somme pondérée dépasse un certain seuil, par exemple $f(x) \geq 0$, il y a alors "activation" du neurone artificiel qui retourne en sortie $y = 1$. Sinon, il retourne $y = 0$.

Ces premiers neurones artificiels seront par la suite nommés "Threshold Logic Unit" pour unité logique de seuil. Ils seront l'unité de base des réseaux de neurones artificiels.(6)



Figure 4 : Schéma représentant l'analogie entre un neurone biologique et un neurone formel.

Mais ce modèle n'est pas parfait. En effet, ce modèle ne permet pas l'apprentissage.(7)

C. Le Perceptron

C'est en 1957 que le psychologue Frank Rosenblatt inventa le Perceptron. Celui-ci est considéré comme le premier algorithme d'apprentissage de *Deep Learning*. Le Perceptron se base sur le neurone formel de McCulloch et Pitts mais possède, contrairement à lui, un algorithme d'apprentissage permettant de trouver les valeurs de w par lui-même.

Cette découverte est encore une fois inspirée des neurones biologiques et plus précisément par la théorie de Hebb. Son postulat est le suivant : « Quand un axone d'une cellule A est assez proche pour exciter une cellule B de manière répétée et persistante, une croissance ou des changements métaboliques prennent place dans l'une ou les deux cellules ce qui entraîne une augmentation de l'efficacité de A comme cellule stimulant B ». Autrement dit, deux neurones excités conjointement créent ou renforcent leurs connexions : c'est la plasticité synaptique.

Mathématiquement, cela se traduit ainsi :

$$W'_i = W_i + \alpha(Y_t - Y)X_i$$

où W'_i est le poids i corrigé

W_i est le poids i

α est le taux d'apprentissage

Y_t est la sortie attendue

Y est la sortie observée

X_i est l'entrée i

Tant que $Y_t \neq Y$, le poids continue d'évoluer jusqu'à atteindre la valeur attendue de Y . Ainsi, avec ce poids corrigé, le Perceptron peut "apprendre". Mais malheureusement, le Perceptron reste un modèle linéaire et cela ne lui permet donc pas de résoudre des problèmes complexes.(8)

D. Le Perceptron Multicouche et apprentissage profond

Pour remédier aux problèmes auxquels le Perceptron faisait face, il a fallu attendre l'invention de la rétropropagation et du Perceptron multicouche. C'est ainsi que naquit le réseau neuronal et l'apprentissage profond.

Le Perceptron multicouche est tout simplement un réseau de Perceptrons connectés les uns aux autres. En effet, les valeurs d'entrées (sauf pour la couche d'entrée bien évidemment) proviennent de la sortie d'autres Perceptrons jusqu'à atteindre la couche de sortie (voir l'architecture Figure 5). Plus un réseau neuronal possède de neurones et plus celui-ci sera dit "profond" et donc complexe.

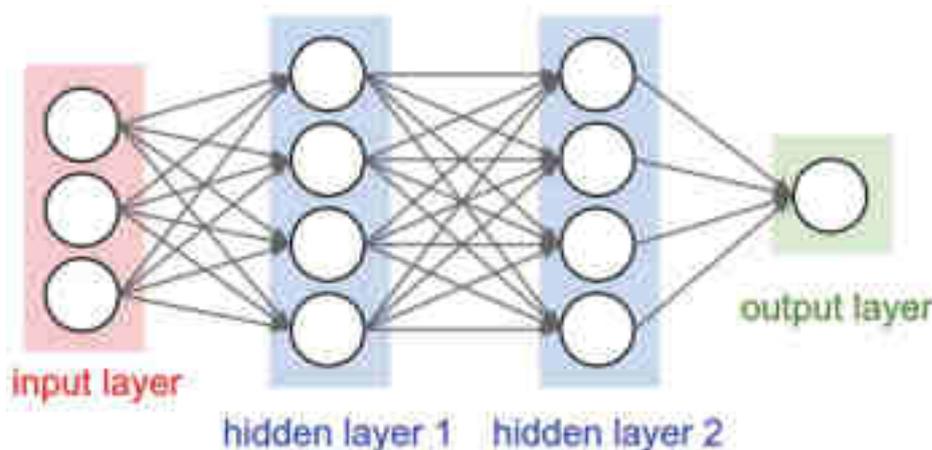


Figure 5 : représentation de l'architecture d'un réseau neuronal avec une couche d'entrée, les couches cachées et la couche de sortie.

Il existe plusieurs types de réseaux neuronaux. Les plus utilisés sont les réseaux de neurones convolutionnels et les réseaux de neurones récurrents. Les réseaux de neurones convolutionnels (CNN pour *Convolutional Neural Networks*), inspirés par le fonctionnement du cortex visuel, sont principalement utilisés pour la reconnaissance d'image et vidéo. Les réseaux de neurones récurrents sont, eux, utilisés majoritairement dans les domaines du traitement automatique du langage naturel et de la reconnaissance vocale. Néanmoins pour les deux, le principe de fonctionnement de base est le même.

Il y a d'abord l'étape d'initialisation. Cette étape consiste à générer les poids W et les biais B . Ensuite, on crée la sortie Z à partir des entrées X et des poids et biais précédemment générés. Ici, comme on s'occupe d'une plus grande quantité de données, on utilise des vecteurs pour représenter nos variables dans le but de faciliter le calcul informatique. Ainsi, la sortie est de formule :

$$Z = W.X + B$$

A cela, on procède à l'étape d'activation. En *Deep Learning*, il existe plusieurs fonctions pour réaliser cette étape. Les plus courantes étant la sigmoïde, la tangente hyperbolique et l'unité linéaire rectifiée (ReLU) (exemple Figure 6).

$A = g(z)$ où $g(z)$ correspond à une des fonctions précédemment mentionnées. Cette étape permet d'introduire des complexités non linéaires au modèle. De plus, cette étape fait écho au principe biologique du seuil minimum d'activation et de la Loi du tout ou rien.

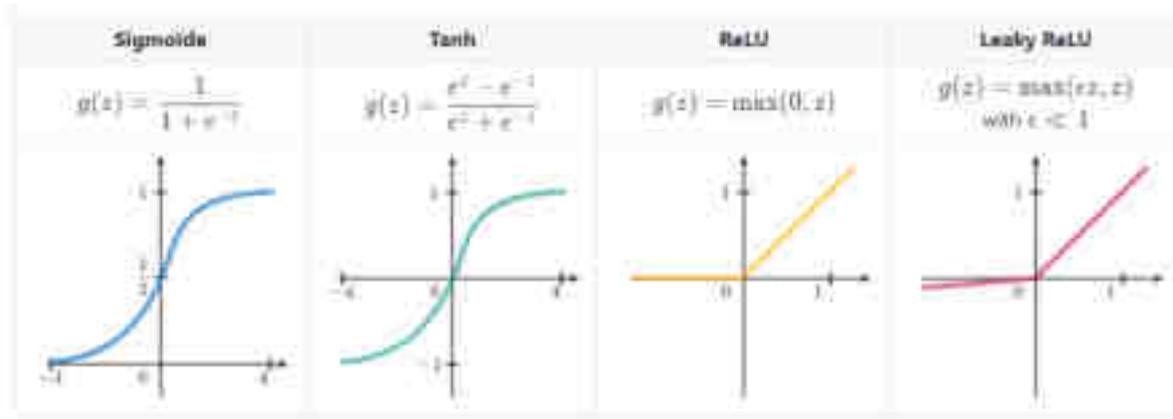


Figure 6 : Représentation graphique des différentes fonctions utilisées pour l'étape d'Activation (9)

Une fois cette étape d'activation réalisée, on calcule la fonction coût. La fonction coût est une fonction mathématique évaluant la performance de notre modèle. Pour cela, on compare la sortie A aux données attendues Y . La fonction coût la plus utilisée est la fonction de l'Entropie croisée notée ci-dessous :

$$L(A, Y) = -\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m Y_i \times \ln(A_i) + (1 - Y_i) \times \ln(1 - A_i)$$

Elle a comme paramètre la fonction d'activation A et la sortie attendue Y et nous permettra de quantifier les erreurs effectuées par le modèle. Ainsi, il sert de marqueur d'apprentissage. En effet, si notre modèle "apprend" cela signifie qu'il fait moins d'erreur et donc diminue la valeur retournée par la fonction coût (exemple Figure 7).

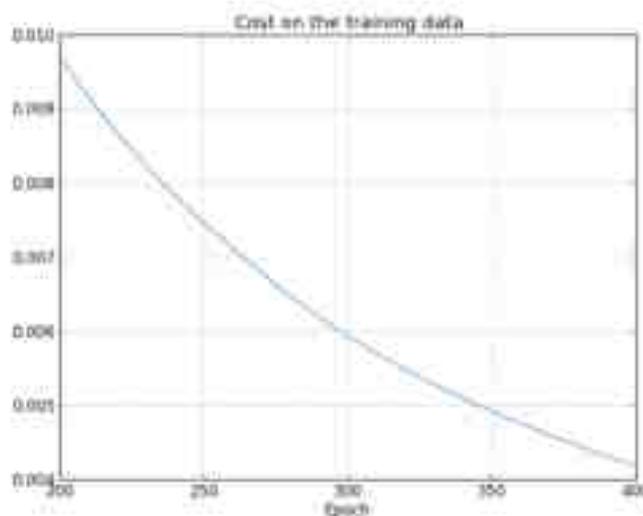


Figure 7 : Représentation de la fonction coût en fonction de l'epoch (nombre d'itération). On observe ici que plus on réalise d'itération et moins le modèle fait d'erreurs : il apprend.

On cherche donc à minimiser cette fonction coût. C'est donc dans cette approche qu'on effectue la descente de gradient (représentation de cette approche Figure 8). Le gradient, représenté par la dérivée partielle de la fonction coût, nous indique dans quelle direction celle-ci varie en fonction des différents paramètres (ici les poids et les biais). L'algorithme de la descente de gradient nous permet donc de converger vers le minimum de cette fonction coût. Ainsi, selon la descente de gradient, les poids et les biais seront mise à jours de la sorte :

$$W' = W - \alpha \frac{\partial L(A,Y)}{\partial W} \quad \text{et} \quad B' = B - \alpha \frac{\partial L(A,Y)}{\partial B}$$

W' = le poids corrigé

B' = le biais corrigé

α = le taux d'apprentissage (il représente ici le pas de mise à jour des variables)

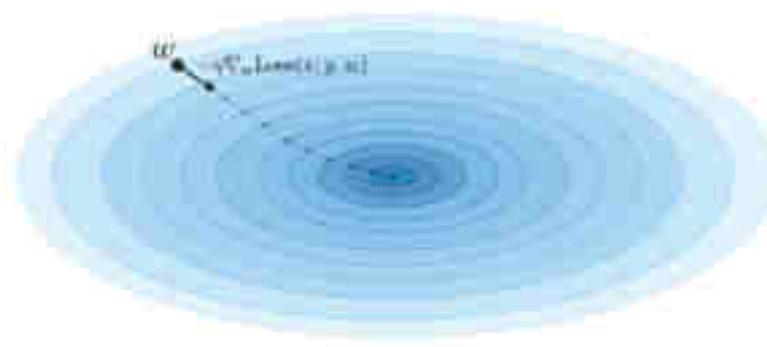


Figure 8 : Représentation de la descente du gradient qui minimise la fonction coût (10)

Cette opération de mise à jour commence à partir de la couche de sortie (dernière couche du réseau) vers la couche d'entrée (voir schéma récapitulatif Figure 9) C'est ce phénomène qu'on nomme la *backpropagation* ou rétropropagation. Elle s'oppose au phénomène dit de *feedforward* (propagation vers l'avant) où les neurones transmettent l'information de la couche d'entrée à la couche de sortie (schéma Figure 10)

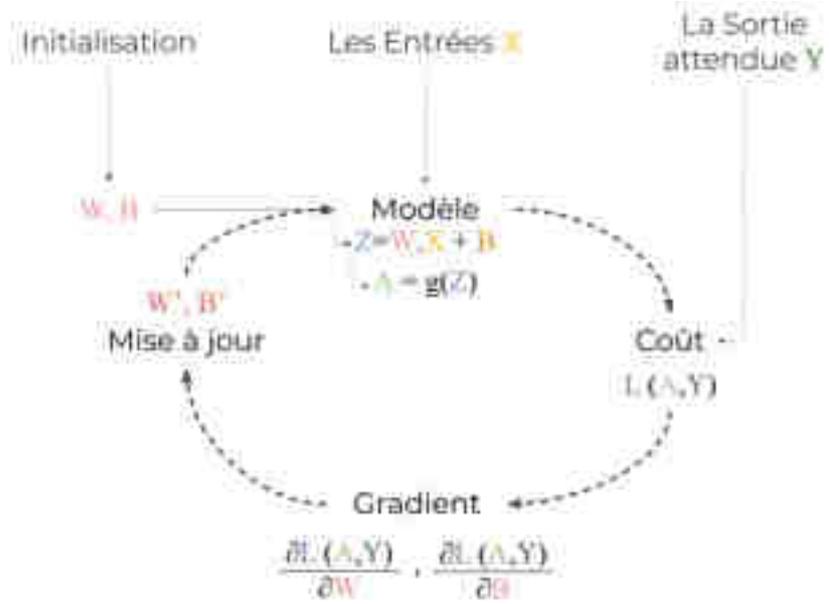


Figure 9 : Schéma résumant les différentes étapes de l'algorithme d'apprentissage profond

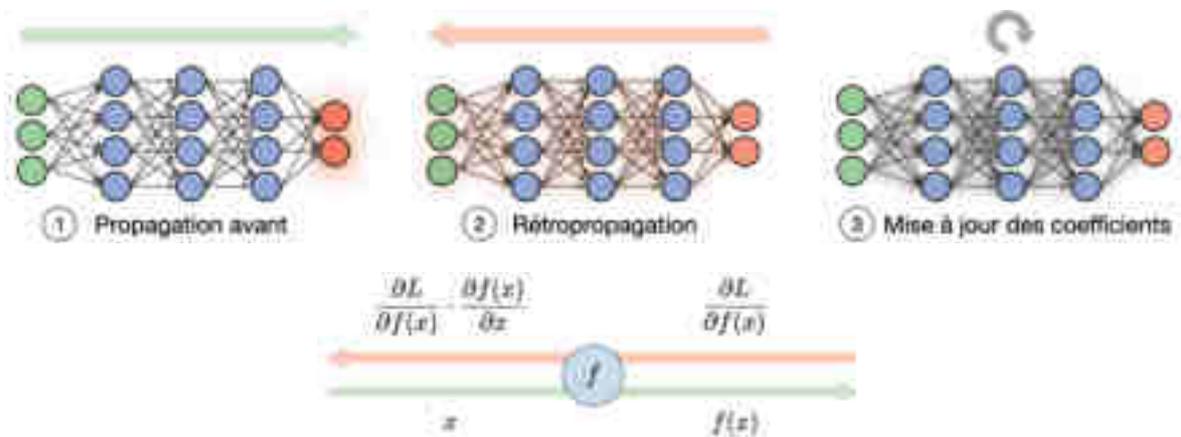


Figure 10 : Schéma récapitulatif de la Propagation Avant et de la Rétropropagation (9)

Pour résumer, le DL est une méthode d'apprentissage automatique utilisant des neurones artificiels. Ces neurones structurés en plusieurs couches profondes sont donc capables à l'aide d'algorithmes, d'apprendre à partir de données.

E. Les réseaux de neurones convolutionnels

Comme susmentionné, les réseaux de neurones convolutionnels (CNN) sont le type de réseau neuronal le plus utilisé en analyse d'images (Figure 11)

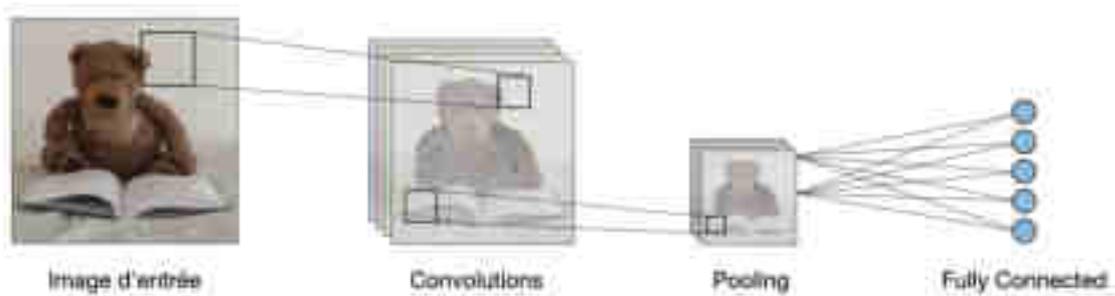


Figure 11 : Représentation d'une architecture d'un CNN. On y observe une couche d'entrée, une couche de convolutions, une couche de *pooling* et une couche de *fully connected* (ces 3 couches faisant partie de la couche cachée).(11)

Le principe de fonctionnement des CNN est la détection de motifs dans une image. Une image, du point de vue informatique, n'est rien d'autre qu'un tableau qui a pour dimension *longueur (en nombres de pixels) × largeur (en nombre de pixels)*. Chaque pixel est une variable pouvant prendre une valeur allant de 0 à 255 représentant les nuances d'une couleur (Figure 12). Or, pour pouvoir constituer toutes les couleurs, il faut des nuances de rouge, de bleu et de vert. Ainsi, l'image est encodée par 3 tableaux de même dimension, codant chacun pour des nuances de couleurs. Il existe en réalité d'autres types d'encodages de photo mais le RVB est le plus courant.

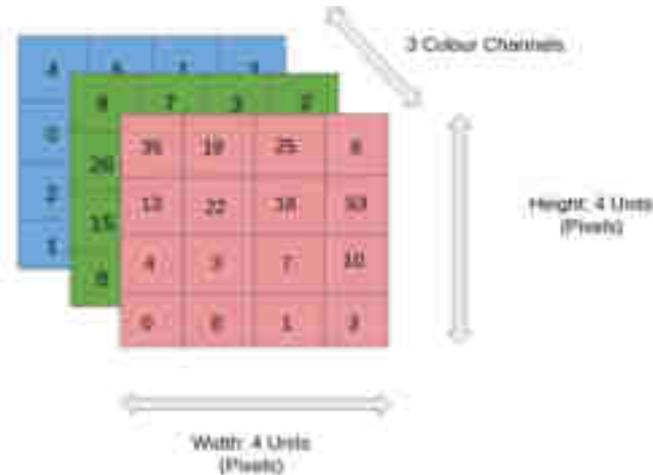


Figure 12 : Représentation d'une image RVB 4x4x3 (longueur × largeur × dimension). (10)

Le CNN prend donc en entrée les pixels d'une image. Le CNN se différencie des réseaux neuronaux classiques (comme vu auparavant) par le fait que tous les neurones ne sont pas tous connectés les uns aux autres. En effet, l'étape de convolution permet de réduire le nombre de paramètres de l'image sans réduire ou perdre de ses caractéristiques. Une image de haute résolution nécessiterait un nombre trop important de neurones. Pour cela, lors de cette étape, les entrées sont scannées par des filtres. Ces filtres permettent de réduire la taille de l'entrée mais aussi d'extraire des caractéristiques. La résultante de cette opération est appelée *Feature Map* (schéma Figure 13)

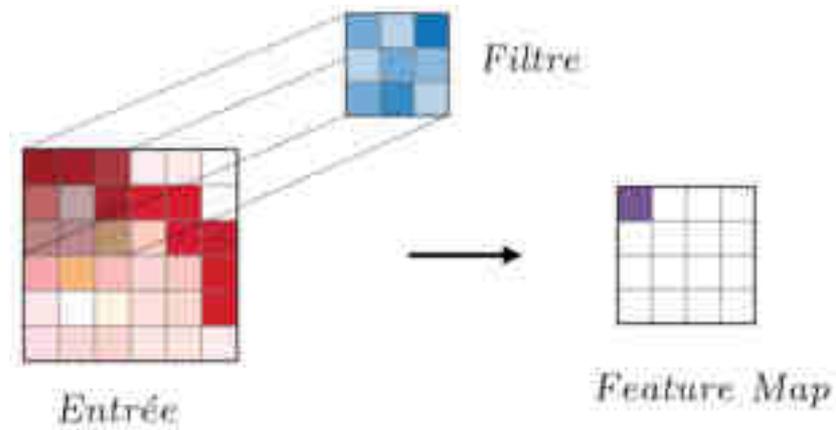


Figure 13 : Schéma d'une Entrée (I) passant par un filtre (F) pour devenir une Feature Map (O).(11)

Les premières opérations de convolution extraient des caractéristiques dites de bas niveau comme les bords, l'orientation du dégradé, la couleur de l'image. Plus on avance dans les couches de convolutions et plus l'extraction pourra capturer des fonctionnalités de haut niveau (contours, formes, parties d'un objet/corps, objets entiers)(Figure 14).

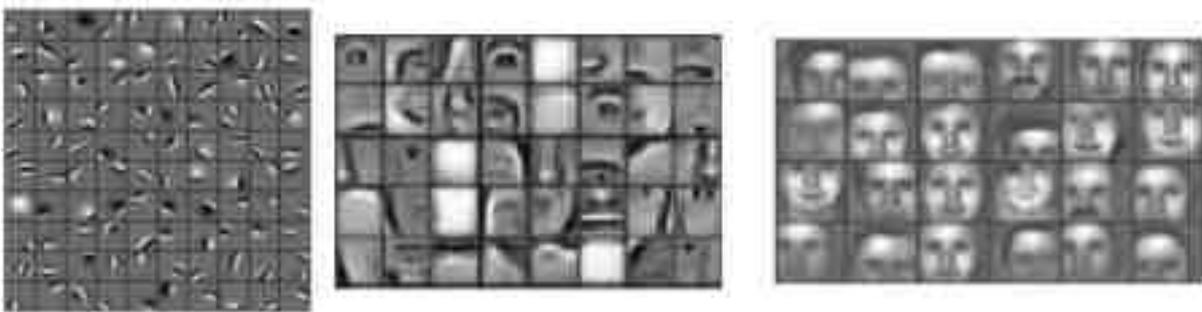


Figure 14 : Visualisation de feature maps de bas niveau (à gauche) à haut niveau (à droite) d'un CNN pouvant détecter des visages.(13)

S'ensuit l'étape de *pooling* (figure 15). Cette étape est dite de sous-échantillonnage. Elle permet de réduire encore une fois les paramètres de l'image tout en maximisant ou pondérant les caractéristiques extraites.

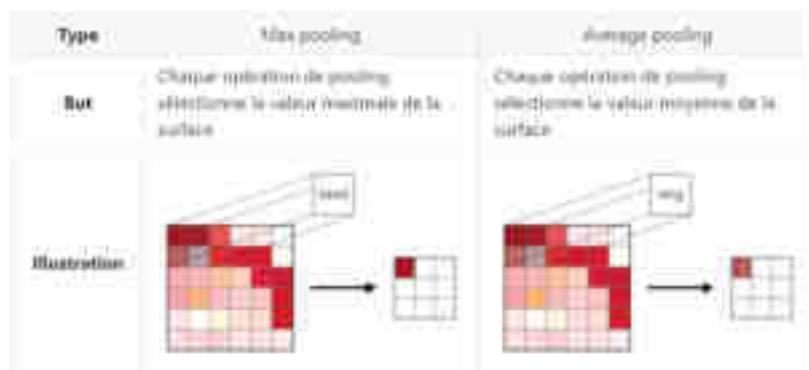


Figure 15 : Illustration de deux techniques de pooling suivant une couche de convolution.(11)

Suite à la couche de *pooling*, il y a la couche de *fully connected* qui permettra de reconnecter l'ensemble des entrées à l'ensemble des neurones pour enfin arriver à la couche de sortie (*Figure 16*).

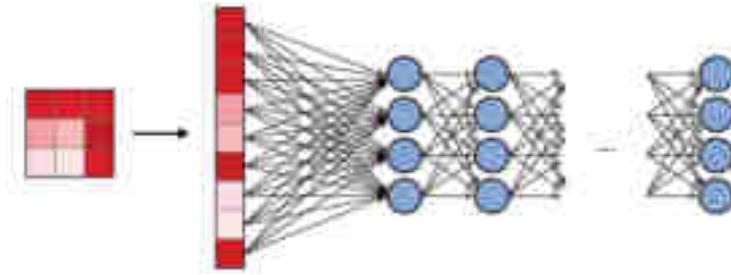


Figure 16 : Schéma de la couche de fully connected et de la couche de sortie.(11)

Tout comme le Perceptron multicouche, il y a entre chaque couche des poids et des biais permettant l'apprentissage ainsi que des fonctions d'activations (ReLU) permettant la non-linéarité.

4. Évaluation des performances des modèles d'IA

Lors de la création de modèles d'IA, il est nécessaire de pouvoir évaluer leurs performances. Les mesures de ces performances sont dépendantes du type de modèle utilisé. Comme expliqué auparavant, les algorithmes suivent un modèle de régression ou de classification. Dans le cas d'un modèle de régression, l'algorithme corrèle les données d'entrées et prédit des variables continues. Un modèle de classification, quant à lui, prédit la classe des données d'entrées de façon binaire (appartenance à une classe ou non).

A. Modèle de classification

Un modèle de classification est évalué à l'aide de plusieurs mesures. Tout d'abord, on établit une matrice de confusion (*voir Figure 17*) permettant d'obtenir une vision globale des performances du modèle.

		Classe réelle	
		+	-
Classe Prédite	+	VP Vrai Positif	FP Faux positif
	-	FN Faux négatif	VN Vrai Négatif

Figure 17 : Matrice de confusion

-Les vrais positifs (VP) indiquent les cas où les prédictions et les valeurs réelles sont positives (l'algorithme classe donc correctement les entrées dans le jeu de données comme ayant la propriété à prédire).

-Les vrais négatifs (VN) indiquent par contre les cas où les prédictions et les valeurs réelles sont toutes les deux négatives (l'algorithme classe correctement les entrées dans le jeu de données comme n'ayant pas la propriété à prédire).

-Les faux positifs (FP) indiquent une prédiction positive contraire à la valeur réelle qui est négative (appelés aussi erreurs de type 1). L'algorithme, dans ce cas, classe incorrectement les entrées dans le jeu de données comme ayant la propriété à prédire.

-Les faux négatifs (FN), quant à eux, sont les prédictions négatives alors que les valeurs réelles sont positives (erreurs de type 2). Ici, l'algorithme classe incorrectement les entrées dans le jeu de données comme n'ayant pas la propriété à prédire.

À partir des mesures apportées par la matrice, on peut calculer plusieurs métriques :

- Sensibilité (aussi appelé en ML le Rappel ou Taux de Vrais Positifs) ; $Se = \frac{VP}{VP+FN}$
- Spécificité (Taux de Vrais Négatifs) ; $Sp = \frac{VN}{VN+FP}$
- Précision ou Valeur Prédicative Positive ; $VPP = \frac{VP}{VP+FP}$
- Exactitude (accuracy) ; $A = \frac{VP+VN}{VP+VN+FP+FN}$

La sensibilité mesure, dans un modèle de classification, le nombre de vrais positifs sur le nombre d'entrées dans le jeu de données possédant la propriété à prédire. La spécificité, elle, mesure le nombre de vrais négatifs sur le nombre d'entrées dans le jeu de données ne possédant pas la propriété à prédire. La précision correspond au rapport entre les vrais positifs et le nombre d'entrées dans le jeu de données, prédit comme possédant la propriété. L'exactitude est ici la proportion de prédictions correctes parmi l'ensemble du jeu de données.

À partir de ces métriques, on peut représenter la fonction d'efficacité du récepteur aussi appelé Courbe ROC ou Courbe sensibilité/spécificité. Cette courbe (représentée *Figure 18*) donne le taux de vrais positifs (Sensibilité) en fonction du taux de faux positif ($1 - Sp$).

- Lorsqu'on lit la courbe ROC en (0, 0) le classificateur classe tout négatif et donc il n'y a ni faux positif ni vrai positif.
- En (1, 1) le classificateur classe tout positif donc il n'y a ni vrai négatif, ni faux négatif.
- En (0, 1) le classificateur n'a aucun faux positif et faux négatif. L'algorithme est parfait et ne se trompe jamais.

- En (1, 0) le classificateur n'a aucun vrai négatif et vrai positif. Ainsi, l'algorithme est parfaitement inexact et se trompe toujours. En réalité, il suffit d'inverser ce classificateur pour obtenir une prédiction parfaite.

Le calcul de l'air sous cette courbe ROC, appelé AUC ROC, nous donne une métrique permettant d'évaluer la performance globale d'un modèle. En (0, 1), l'AUC est égal à 100% et en (1, 0) à 0%. Lorsque le modèle classifie de façon aléatoire, la courbe trace une droite allant de (0, 0) à (1, 1) avec une AUC égale à 50%. On dit alors que ce modèle est non-informatif. La performance d'un modèle de ML se situe donc entre 50% et 100% (en-dessous de 50% il suffit d'inverser le classificateur pour obtenir une valeur supérieure à 50%).

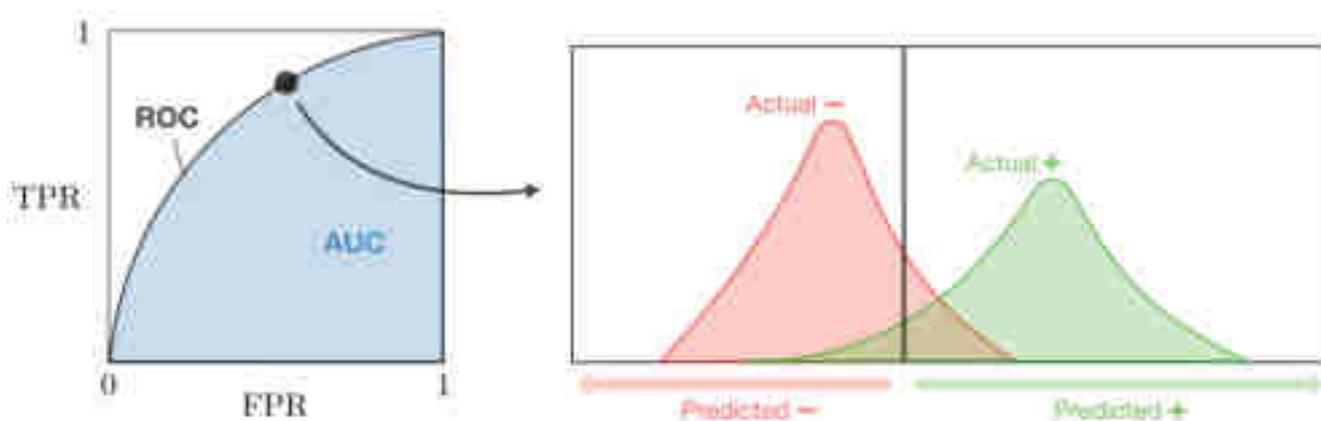


Figure 18 : Représentation graphique de la courbe ROC et de son AUC.(10)

B. Modèle de régression

Dans le but d'évaluer un modèle de régression, on utilise certaines mesures (calculant la distance entre les valeurs prédites et les valeurs réelles) telles que :

- la somme des carrés des résidus $RSS = \sum_{i=1}^m (f(x_i) - y_i)^2$; où on calcule, pour chaque point x_i du jeu de données, la distance entre sa valeur réelle et la valeur prédite puis en faire la somme.
- l'erreur quadratique moyenne $MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^m (f(x_i) - y_i)^2$; qui est la moyenne de la RSS.
- la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne $RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^m (f(x_i) - y_i)^2}$.

Plutôt de calculer la distance, on peut préférer calculer la corrélation entre valeurs prédites et vraies valeurs :

- Coefficient de détermination $R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^m (f(x_i) - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^m (f(x_i) - \bar{y}_i)^2}$

Le R^2 peut être vu comme l'erreur d'un modèle divisé par l'erreur d'un modèle basique qui prédit tout le temps la moyenne de la variable à prédire. Plus le R^2 est élevé et plus le modèle est performant (1 étant le maximum). Un modèle prédisant tout le temps la valeur moyenne a un R^2 égale à 0. Il n'y a pas de minimum mais un R^2 négatif signifie que les prédictions sont moins bonnes que si l'on prédisait toujours la valeur moyenne.

C. Segmentation d'images

Pour mesurer les performances d'algorithmes de segmentation d'images et notamment la segmentation d'images médicales, on utilise l'indice de Sørensen-Dice ou coefficient de similarité de Dice (DSC) qui permet de mesurer la similarité de deux ensembles et donc de calculer une mesure du recouvrement entre la réponse de l'algorithme et le résultat attendu. Mathématiquement, il se traduit par la formule suivante :

$$DSC = \frac{2|X \cap Y|}{|X| + |Y|}$$

D. Les données

Lorsqu'on sélectionne un modèle, on divise généralement les données en deux (voir Figure 19) :

- Le jeu de données pour l'apprentissage, lui-même divisé en deux
 - le jeu de données pour l'entraînement (environ 80% du jeu de données) ; ici il est utilisé pour ajuster les paramètres de bases (poids, biais) du modèle et donc l'apprentissage.
 - le jeu de données pour la validation (environ 20%) ; il permet de régler les hyperparamètres d'un modèle (ex : le nombre de couches profondes pour des réseaux de neurones artificiels).
- Le jeu de données pour le test est un jeu de données indépendant du jeu pour l'apprentissage mais suivant la même distribution de probabilité que celui-ci. Il comporte des données qui n'ont jamais été vues par le modèle et permet d'évaluer les performances (c'est-à-dire la généralisation) de celui-ci.



Figure 19 : représentation de la répartition des données.(10)

5. Conclusion

Pour résumer, nous avons vu le fonctionnement de base et l'évaluation des performances des réseaux de neurones artificiels qui constituent le pilier du *Deep Learning* et donc de l'intelligence artificielle d'aujourd'hui. Nous avons aussi vu comment fonctionnent les CNN, algorithmes de prédilection pour la reconnaissance d'image, dont l'un des domaines d'applications est l'imagerie et le diagnostic médical.

III. Le DL, nouvel outil dans la lutte contre le cancer

1. Introduction

Les cancers sont des maladies très diverses ayant en commun la transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse. Malgré les avancées en termes de traitements et de prises en charges médicales, le cancer reste la première cause de mortalité en France.(14)

Lorsqu'il y a suspicion d'un cancer chez un patient, des examens complémentaires sont prescrits dans le but d'infirmier ou de confirmer ce diagnostic. Parmi ces examens, on retrouve l'imagerie médicale, utilisée en première intention dans le dépistage de certains cancers (e.g. le cancer du sein par mammographie). L'imagerie médicale rassemble l'ensemble des différentes techniques d'acquisition et de restitution d'images du corps humain par le biais de phénomènes physiques différents comme la résonance magnétique nucléaire (IRM), l'absorption aux Rayons X (CT-scan), les ultrasons (échographie), la radioactivité (PET-scan, scintigraphie)...(15) Ils permettent donc de poser le premier diagnostic et chaque technique a ses indications, ses spécificités et ses limites.(16)

Toutes ces techniques reposent néanmoins sur l'expertise des radiologues, anatomopathologistes, médecins nucléaires, dermatologues...

C'est dans ce désir d'amélioration de ces examens que l'intelligence artificielle semble être un outil prometteur. La quasi-totalité des tâches de radiologie par imagerie dépend de la quantification et de l'évaluation des caractéristiques radiographiques des images. Ces caractéristiques peuvent être importantes pour la détection, la caractérisation ou le suivi des maladies.

Dès le début des années 1960, on a proposé d'appliquer la logique et la reconnaissance statistique de formes, aux problèmes de la médecine. Avec la démocratisation des ordinateurs dans les années 1980, l'automatisation de nombreuses tâches cliniques par l'IA a fait passer la radiologie d'un domaine de perception subjective à un domaine quantitativement calculable. Le rythme auquel l'IA fait évoluer la radiologie est comparable à celui d'autres domaines d'application et est proportionnel à la croissance rapide des données (*big data*) et de la puissance de calcul.

2. L'IA dans le cancer du sein

A. Le cancer du sein

i. Introduction

En France, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme, représentant plus de 50 000 nouveaux cas par an et causant 12 000 décès.(17) Dans le monde, en 2020, il est le cancer le plus diagnostiqué, avec environ 2,26 millions de cas et 685 000 décès.(18)

Le diagnostic est réalisé dans deux situations : suite à un dépistage (par mammographie) ou suite à des signes cliniques présents au niveau mammaire.

Le recours au dépistage dans le cadre du cancer du sein est justifié par la sensibilité et la non-invasivité de la technique utilisée (mammographie) mais aussi dû à l'incidence de la maladie et de l'impact du dépistage sur la morbidité et la mortalité. Au niveau national, il est recommandé de réaliser le dépistage en l'absence de signe clinique, par mammographie bilatérale, avec minimum deux incidences radiologiques (face et oblique externe), avec double lecture et tous les deux ans entre 50 et 74 ans.

Le diagnostic du cancer du sein est affirmé par l'anatomo-pathologie. Il nécessite une biopsie avec examen histopathologique devant toute anomalie radiologique et/ou clinique. Ainsi, l'examen nous renseigne sur le type de cancer du sein, le grade histopronostique, l'expression immunohistochimique des récepteurs hormonaux et le statut HER2. Les indications thérapeutiques dépendent des facteurs pronostiques et prédictifs (voir Tableau 1).(17)

Facteurs pronostiques	Facteurs pronostiques et prédictifs
Enveloppement ganglionnaire (N) Facteur pronostique principal (N1-N3 = mauvais pronostic)	Récepteurs hormonaux (aux œstrogènes et à la progestérone) (+ bon pronostic)
Grade (grade III = mauvais pronostic)	HER2 (+ mauvais pronostic)
Taille (T) (≥ T2 = mauvais pronostic)	
Âge (≥ 55 ans = mauvais pronostic)	
Inflammation (+ mauvais pronostic)	
Embryons (+ mauvais pronostic)	

Tableau 1 : Facteurs pronostiques et prédictifs des formes localisées(17)

ii. Rappel anatomique

Le sein est composé (voir Figure 20) de l'avant à l'arrière de la peau (tégument), le tissu conjonctif sous-cutané abritant la glande mammaire et le tissu conjonctif lâche qui permet au corps mammaire de se déplacer sur le plan musculaire du grand pectoral. Il y a une dizaine de pores galactophoriques au niveau du mamelon. La glande mammaire est un système ramifié de canaux galactophores.

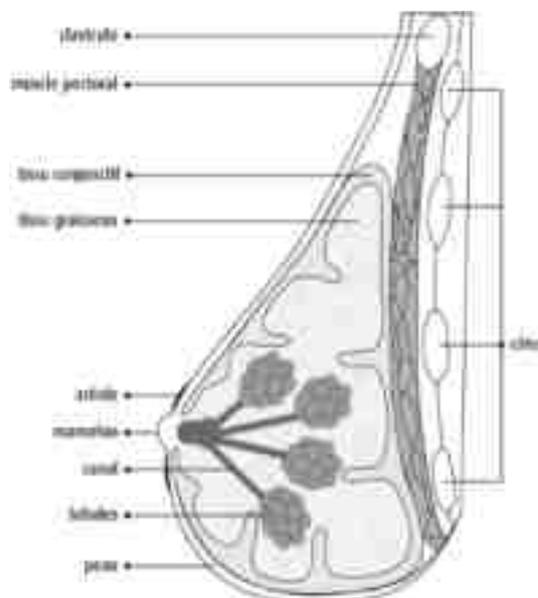


Figure 20 : Schéma anatomique du sein (19)

Les galactophores se divisent en canaux de plus en plus étroits jusqu'aux unités terminales ducto-lobulaires (voir Figure 21). Elles comportent les canaux extra- et intralobulaires qui se finissent par les acini, fonctionnels surtout lors de la grossesse et de la lactation.(20)

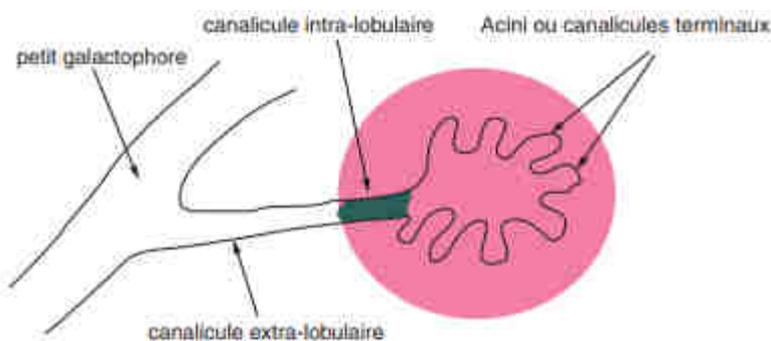


Figure 21 : Schéma anatomique d'unité terminale ducto-lobulaire (20)

B. L'IA dans l'imagerie : aide au dépistage et au diagnostic

i. La mammographie

Dans le cancer du sein l'imagerie médicale participe au dépistage, au diagnostic et au suivi post-thérapeutique. La mammographie est l'examen d'imagerie médicale de prédilection dans le cadre des tumeurs du sein. La mammographie consiste en une radiographie mammaire (par rayons X). Comme évoqué précédemment, l'examen doit être bilatéral et comparatif (sein à sein et avec les examens antérieurs), avec deux incidences pour chaque sein (face et oblique externe).(21)

La classification BI-RADS (*Breast Imaging-Reporting And Data System*) de l'*American College of Radiology* est utilisée pour classer les images en sept catégories (22,23) (voir Tableau 2).

Catégorie	Imagerie	Risque de cancer	Conduite
0	Investigation incomplète		Investigation à compléter ou comparer avec films antérieurs
1	Normal	0%	Retour au dépistage
2	Anomalie bénigne	0%	Retour au dépistage
3	Anomalie probablement bénigne	> 0 % mais ≤ 2%	Suivi 6 mois
4 4A 4B 4C	→ Anomalie demandant une biopsie → Faiblement suspecte → Modérément suspecte → Très suspecte	→ > 2 % mais < 95 % → > 2 % à ≤ 10 % → > 10 % à ≤ 50 % → > 50 % à < 95 %	Biopsie
5	Anomalie fortement suspecte d'un cancer	≥ 95 %	Biopsie
6	Cancer prouvé à la biopsie	100%	Chirurgie

Tableau 2 : Les mammographies de catégories BI-RADS ACRI et BI-RAD ACR2 doivent être relues par un second lecteur.

ii. Sémiologie

Lors de la lecture radiologique (exemple *Figure 22*), on peut retrouver au niveau des seins et des aires axillaires :

- une opacité stellaire (avec spicules)
- une opacité hétérogène, irrégulières à contours flous
- des microcalcifications
 - irrégulières ou vermiculaires
 - topographie canalaire ou segmentaire (suivant l'arbre galactophorique)
- un œdème péri-tumoral
- une rétraction de la peau ou du mamelon
- un épaissement cutané en regard de la tumeur
- des distorsions architecturale
- des asymétries de densité. (24)

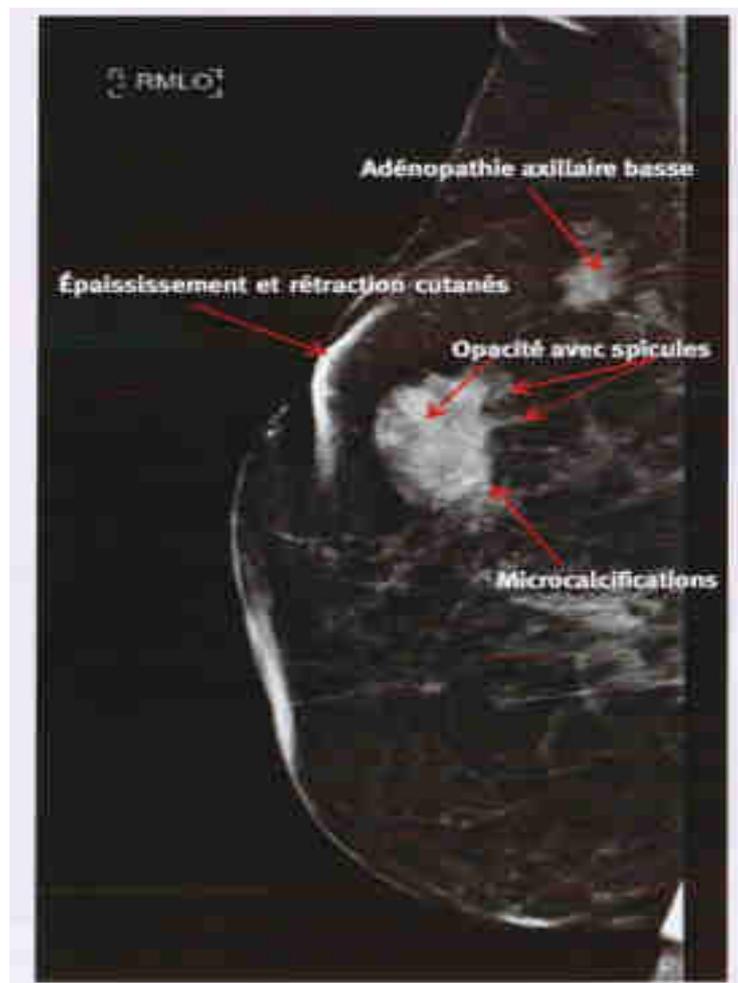


Figure 22 : Mammographie vue médio-latérale oblique droite (17)

Les incidences du dépistage de masse sont le cliché de face (aussi appelé crânio-caudal) et le cliché oblique (aussi appelé oblique externe ou médio-latéral oblique) (voir *Figure 23*)

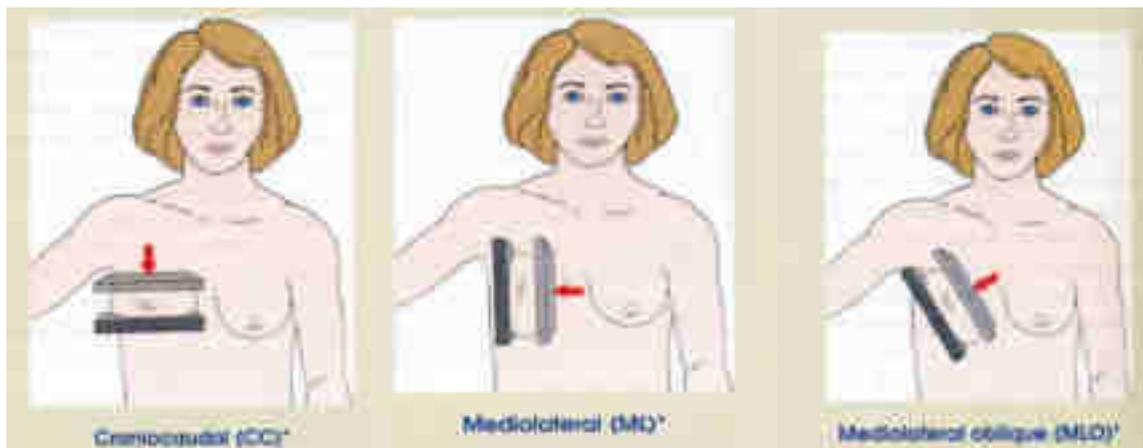


Figure 23 : Représentation des incidences utilisées pour la mammographie (25)

iii. Utilisation de l'IA pour la détection d'anomalies à la mammographie

1. L'ère du diagnostic assisté par ordinateur : CAD (Computer aided diagnosis)

Lors de la deuxième ère de l'intelligence artificielle (à partir des années 1980), nombreux ont imaginé la possible révolution de l'IA dans le domaine médical et notamment dans l'aide au diagnostic. Mais cet espoir s'est rapidement résolu en une désillusion. En effet, cette période est considérée comme "l'hiver de l'IA" caractérisée par une baisse d'intérêt et un désappointement vis-à-vis de la technologie. Cela correspond aussi à la période où les premiers algorithmes d'aide au diagnostic sont développés.(26) Ces systèmes de CAD (Computer aided diagnosis) sont composés d'un ensemble d'algorithmes ayant pour but chacun d'effectuer une tâche concise pour la détection d'anomalie. Ces méthodes de ML décomposent ainsi les critères définis par les radiologues qui sont transformés en problèmes de reconnaissance des formes (*voir diagramme Figure 24*). (27)

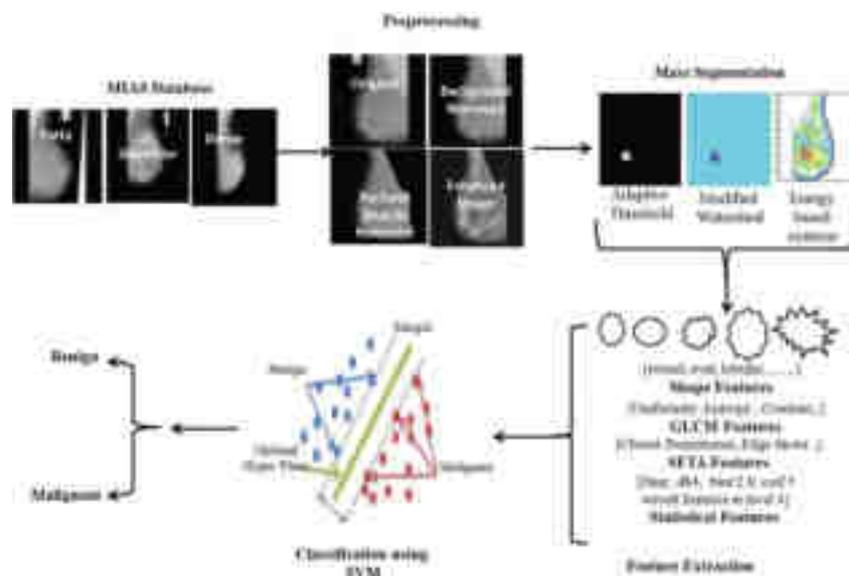


Figure 24 : Diagramme du fonctionnement d'un CAD dans le cadre du cancer du sein (27)

Le premier système de CAD commercialisé et approuvé par la FDA a été le “R2 ImageChecker M1000” en 1998.(28) D’autres CAD ont été commercialisés par la suite et ont été utilisés en clinique. Mais leurs bénéfices ont été remis en question par de nombreuses études. Les CAD auraient au mieux eu aucun bénéfice et au pire altéré la justesse des radiologues augmentant ainsi le taux de rappel et de biopsies. Ici le taux de rappel signifie la fréquence pour un radiologue à interpréter une mammographie comme positive, et donc, son augmentation induit une élévation du nombre de faux-positifs, d’une baisse de spécificité; et peut ainsi conduire à une aggravation des coûts médicaux, de l’anxiété pour les patientes et au surtraitement. Outre les résultats peu prometteurs, la présence des CAD aurait aussi augmenté le temps d’interprétation d’environ 20% en conséquence du temps perdu par le radiologue à évaluer les fausses alertes provoquées par le système.(29)

Cependant, il y a eu récemment un regain d’intérêt pour l’IA en radiologie, impulsé par le développement du DL et ses applications en imagerie médicale.

Comparé aux techniques de CAD traditionnels, le DL est une méthode dite de bout en bout. En effet, cette méthode ne requiert pas une ingénierie manuelle des caractéristiques de l’image (nécessitant un travail d’expert) mais nécessite une quantité de données importantes (ici les mammographies) dans le but de découvrir automatiquement les représentations nécessaires pour détecter ou classifier les caractéristiques souhaitées (voir Figure 25 et Figure 26).

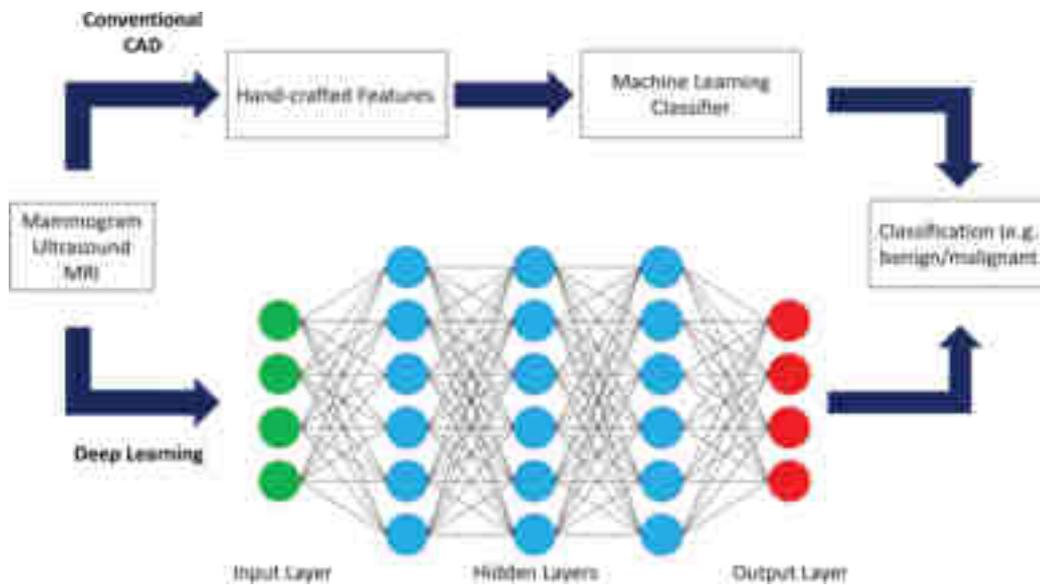


Figure 25 : Comparaison entre un CAD “traditionnel” et de DL (30)

Ainsi, cette approche pilotée par les données permet, à l’aide de suffisamment d’exemples, de pouvoir identifier automatiquement les anomalies sans avoir recours à l’intervention d’un expert pour effectuer la segmentation du tissu malades et par la suite le classifier.

Étant donné sa capacité à apprendre des représentations de données complexes, le DL est souvent robuste contre les variations indésirables, telles que la variabilité entre lecteurs, et peut donc être appliqué à une grande variété de paramètres et conditions cliniques. À bien des égards, le DL peut refléter ce que font les radiologues formés, c'est-à-dire identifier les paramètres de l'image mais aussi évaluer l'importance de ces paramètres sur la base d'autres facteurs pour parvenir à une décision clinique.(2)

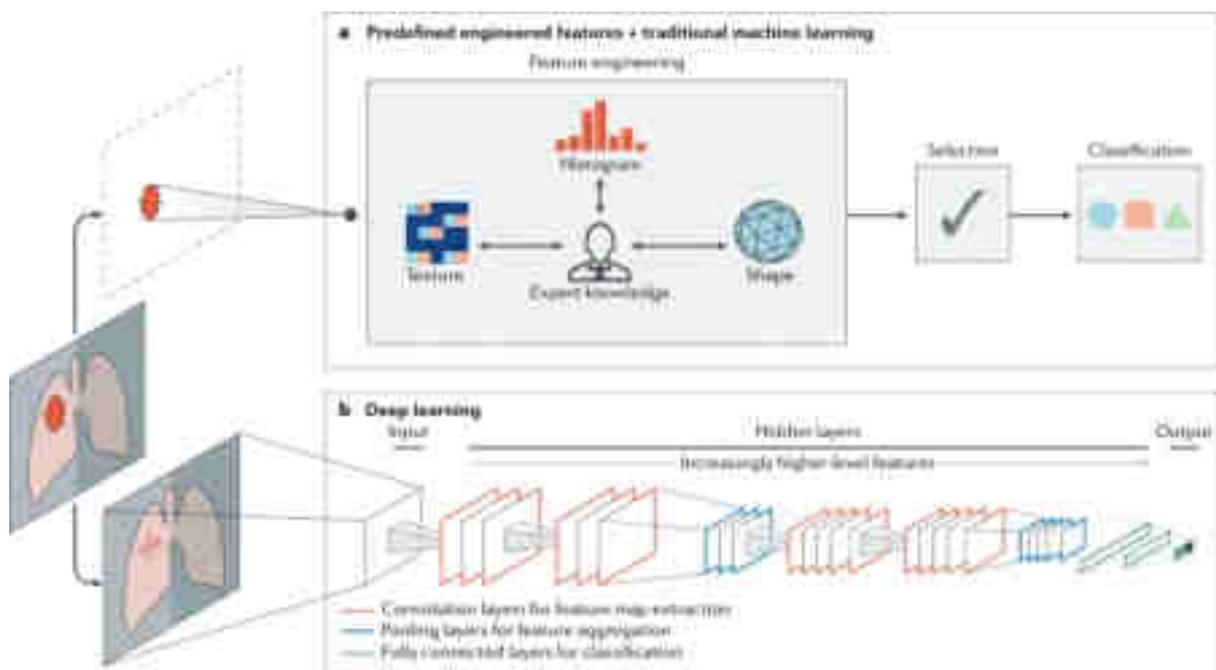


Figure 26 : Différence dans le processus entre un CAD “traditionnel” et de DL (31)

2. État de l'art de l'utilisation du DL en mammographie

a. Introduction

Comme susmentionné, les techniques de CAD actuellement utilisées sont basées sur la description d'une image radiographique (avec des caractéristiques conçues manuellement) et sur le ML pour la classification de ces caractéristiques.

Dans le domaine de la vision par ordinateur, depuis 2012, les réseaux de neurones convolutifs (CNN) ont largement dépassé ces méthodes traditionnelles. En effet en 2012, lors du défi annuel d'IA ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge, l'équipe SuperVision a remporté la compétition en introduisant un algorithme de DL. Il s'agit d'un tournant dans la reconnaissance des objets en IA.(30) Depuis, les CNN profonds ont atteint, voire surpassé, les performances humaines en matière de classification d'images et de détection d'objets. Ces modèles ont un énorme potentiel dans l'analyse des images médicales. Plusieurs études ont tenté d'appliquer le DL à l'analyse des mammographies.

b. Digital Mammography DREAM : le début

Ainsi, de nombreux concours ou défis sont organisés sous formes de “*Hackathon*” pour inciter la communauté scientifique internationale à résoudre des problèmes scientifiques complexes. Le projet *Dialogue on Reverse Engineering Assessment and Methods* (DREAM) a lancé des dizaines de défis biomédicaux, établissant des benchmarks informatiques robustes et objectives dans de nombreux domaines thérapeutiques et pour de multiples modalités de données. Le *Digital Mammography DREAM* a été conçu entre 2016 et 2017 pour développer et valider des algorithmes de détection du cancer du sein afin de déterminer si les méthodes de ML appliquées aux données de mammographie peuvent améliorer la précision du dépistage. (31) Lors de ce défi, les participants avaient comme jeu de données pour l'apprentissage les données issues de Kaiser Permanente Washington (KPW) et comme jeu de données pour le test ceux du Karolinska Institute (KI). Ces données comportent les données d'imageries mammaires, les interprétations des radiologues et les résultats des biopsies de tumeurs liées aux informations sur les facteurs de risque des patientes. Chaque donnée a été étiquetée comme positive (si résultat positif à la biopsie pour un cancer invasif ou un carcinome canalaire in situ dans l'année suivant l'examen de dépistage) ou négative. Les images ont été faiblement étiquetées, c'est-à-dire, seul la présence ou l'absence de cancer était signalée pour chaque examen de dépistage sans sa localisation sur l'image.

Les jeux de données ont été répartis comme suit :

KPW		KI
Entraînement	Validation	Test
100 974	43 257	166 578

L'algorithme vainqueur de ce Hackathon fut Therapixel, un réseau neuronal profond conçu pour ce défi, obtenant une AUC de 0,858 sur le jeu d'entraînement KPW et plus de 0,903 sur le jeu de test KI (voir résultats Figure 27). Bien qu'aucun algorithme d'IA ne se soit avéré plus performant que les radiologues, l'ensemble des 8 meilleurs algorithmes combiné à l'évaluation des radiologues a permis d'obtenir une AUC de 0,942 sur les données KI, surpassant la lecture seule des radiologues. Cette étude a pu démontrer le potentiel de l'utilisation des méthodes de DL pour améliorer l'interprétation du dépistage par mammographie.(32)

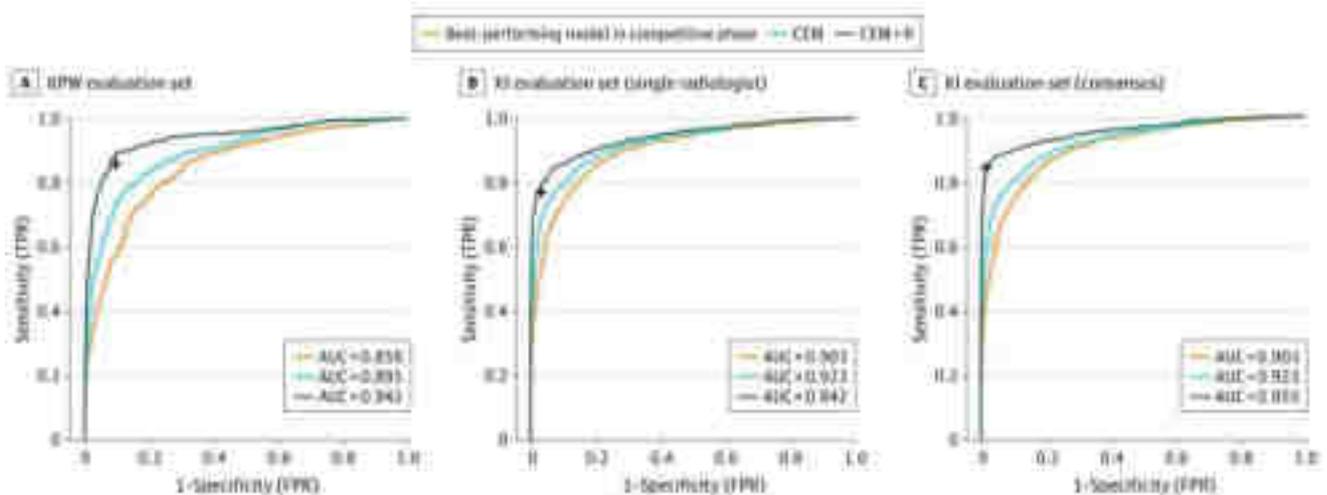


Figure 27 : Courbes ROC des performances (33) :

- en orange, la courbe ROC du meilleur algorithme de la compétition
 - en bleu clair, la courbe ROC regroupant l'ensemble des 8 meilleurs algorithmes de la compétition
 - en bleu foncé, la courbe ROC regroupant l'ensemble des 8 meilleurs algorithmes de la compétition combiné à l'évaluation des radiologues
 - la croix noir note la sensibilité et spécificité réalisées par les radiologues seuls
- a) Les données Kaiser Permanente Washington (KPW)
- b) Les données Karolinska Institute (KI) + une lecture unique
- c) Les données Karolinska Institute (KI) + un consensus radiologique

c. Performances actuelles

- i. *International evaluation of an AI system for breast cancer screening, McKinney et al.*

En 2020, une étude a démontré pour la première fois l'utilisation d'un algorithme de DL surpassant les performances des radiologues dans la détection du cancer du sein à partir de mammographies. Cette étude de l'équipe de McKinney, publiée dans Nature et financée par Google, a évalué la performance de ce nouvel algorithme pour la prédiction du cancer du sein en utilisant deux grands ensembles de données cliniquement représentatifs du Royaume-Uni et des États-Unis.

Ces données ont été constituées à partir de trois centres de dépistage au Royaume-Uni et d'un centre aux États-Unis (*Figure 28*). Les résultats ont été obtenus à partir du dossier de biopsie et du suivi longitudinal des patientes. Un algorithme de DL a été entraîné à identifier la présence d'un cancer du sein à partir d'un ensemble de mammographies de dépistage, et a été évalué de trois manières :

- en comparant les prédictions de l'IA aux décisions cliniques de l'historique des patientes
- en évaluant la généralisation à d'autres populations
- en comparant la performance de l'algorithme à celle de six radiologues indépendants.

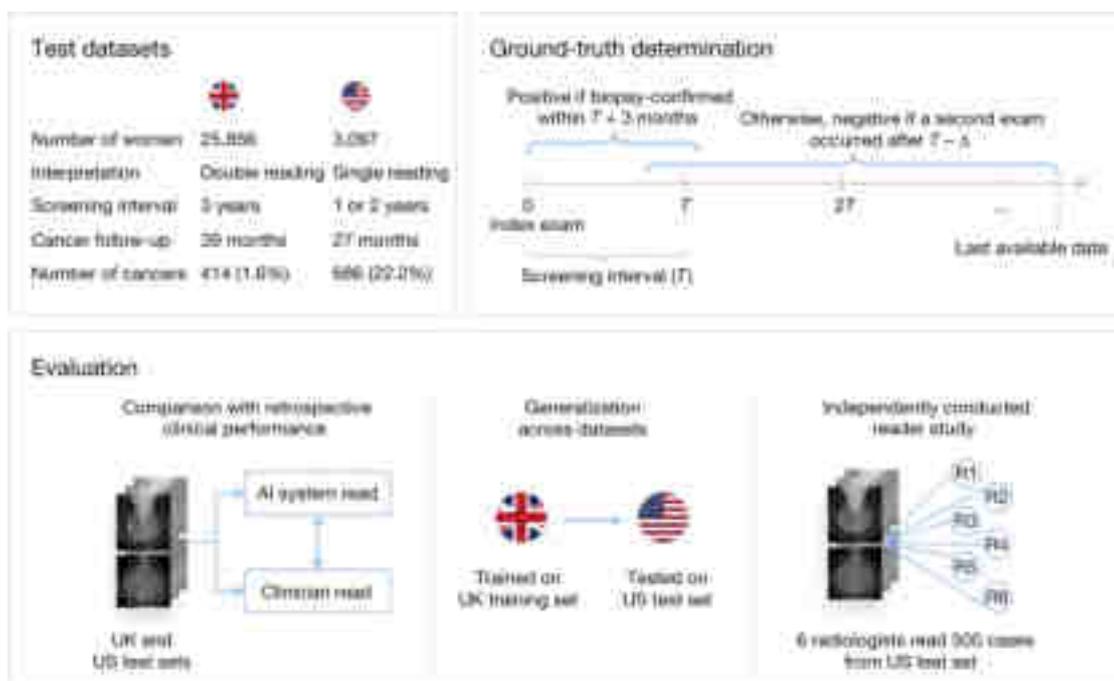


Figure 28 : Résumé du déroulement de l'étude (34)

L'algorithme

Le système d'IA utilisé ici est constitué d'un ensemble de trois modèles de DL, chacun opérant à un niveau d'analyse différent.

- Le premier niveau
 - Analyse des lésions
 - Le modèle de détection des lésions identifie les régions suspectes dans les quatre vues de la mammographie. Les résultats du classificateur pour les 10 régions sont finalement agrégés pour produire le score du cas. (*voir Figure 29*)
- Le deuxième niveau
 - Analyse de chaque sein
 - Le modèle de détection mammaire applique un extracteur de caractéristiques partagé pour chaque sein indépendamment afin de générer quatre caractéristiques d'image. Les deux caractéristiques de chaque sein sont

concaténées et envoyées à un classificateur partagé. Les résultats du classificateur pour les deux seins sont agrégés pour produire le score au niveau du cas. (voir Figure 30)

- Le troisième niveau
 - Analyse du cas dans sa globalité
 - Le modèle d'analyse du cas applique un extracteur de caractéristiques partagé sur les 4 vues de l'image. Les caractéristiques aplanies sont concaténées puis envoyées à un classificateur pour produire le score du cas.(voir Figure 31)

Chaque modèle produit un score de risque de cancer compris entre 0 et 1 pour l'étude d'un cas. La prédiction finale du système est la moyenne des prédictions des trois modèles indépendants.

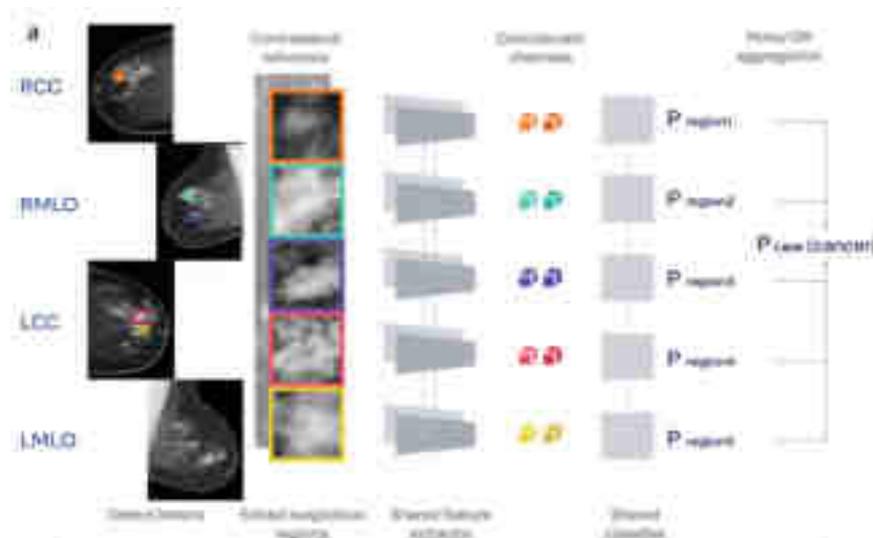


Figure 29 : modèle de détection des lésions (34)

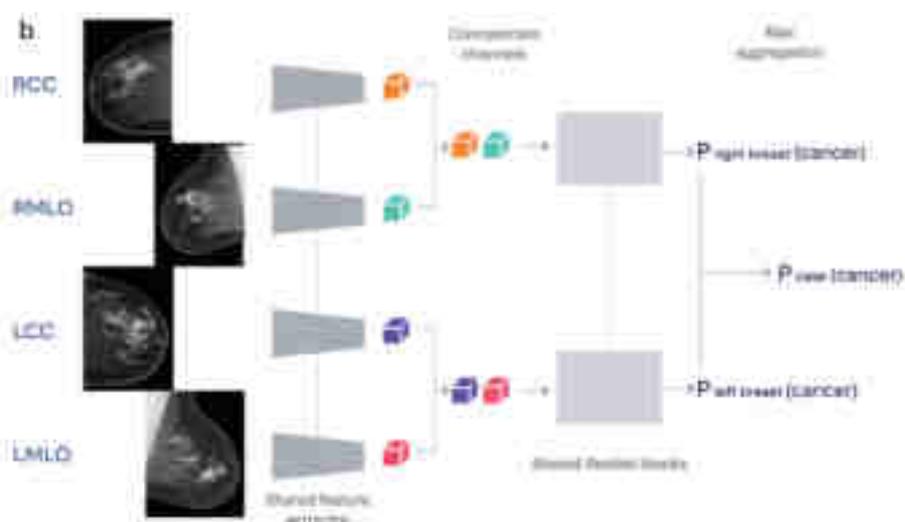


Figure 30 : Le modèle de détection mammaire (34)

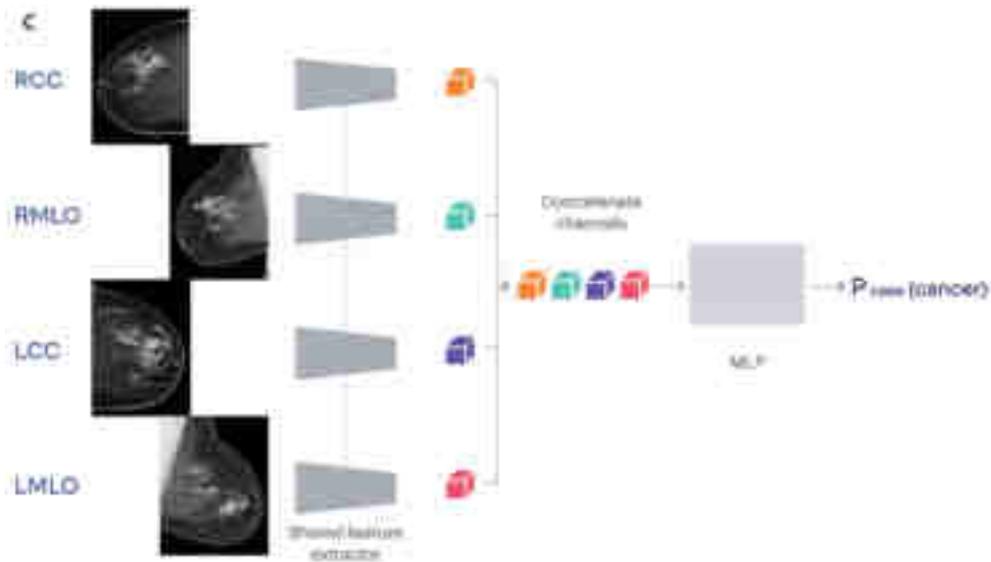


Figure 31 : Le modèle d'analyse du cas (34)

Prédiction de l'IA vs décisions cliniques

La courbe ROC de l'algorithme sur les données de dépistage du Royaume-Uni (Figure 32) nous montre les performances du modèle avec une AUC égale à 0,889 surpassant la lecture moyenne effectuée par un radiologue seul avec une meilleure spécificité (+1,18%) et sensibilité (+2,7%). La courbe ROC de l'algorithme sur les données de dépistage américaines, quant à elle, nous révèle que lorsque le modèle est entraîné sur les deux ensembles de données (courbe pleine), celui-ci obtient une AUC de 0,8107 et surpasse la lecture moyenne d'un radiologue avec une meilleure sensibilité (9,4 %) et spécificité (5,7 %).

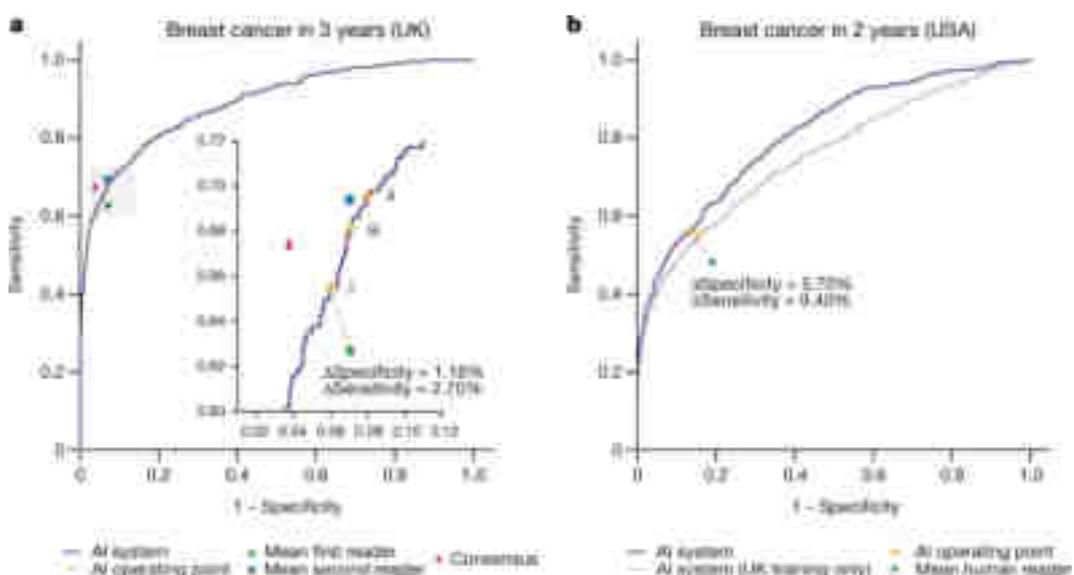


Figure 32 : Courbes ROC comparant les prédictions de l'IA aux décisions cliniques (34) sur les données de dépistage du Royaume-Uni (a) et américaines (b) .

Généralisation à d'autres populations

Pour évaluer la capacité de l'algorithme à être généralisé, c'est-à-dire à être performant sur d'autres populations et dans d'autres contextes de dépistage, les chercheurs ont formé la même architecture en utilisant uniquement l'ensemble de données du Royaume-Uni pour l'apprentissage et l'ont appliquée à l'ensemble des données tests des États-Unis. Même sans exposition aux données d'entraînement américaines, la courbe ROC du système d'IA englobe le point qui indique la performance moyenne des radiologues américains. Là encore, le système d'IA a montré une meilleure spécificité (+3,5 %) et une meilleure sensibilité (+8,1 %) par rapport aux radiologues

Performance de l'algorithme vs radiologues indépendants

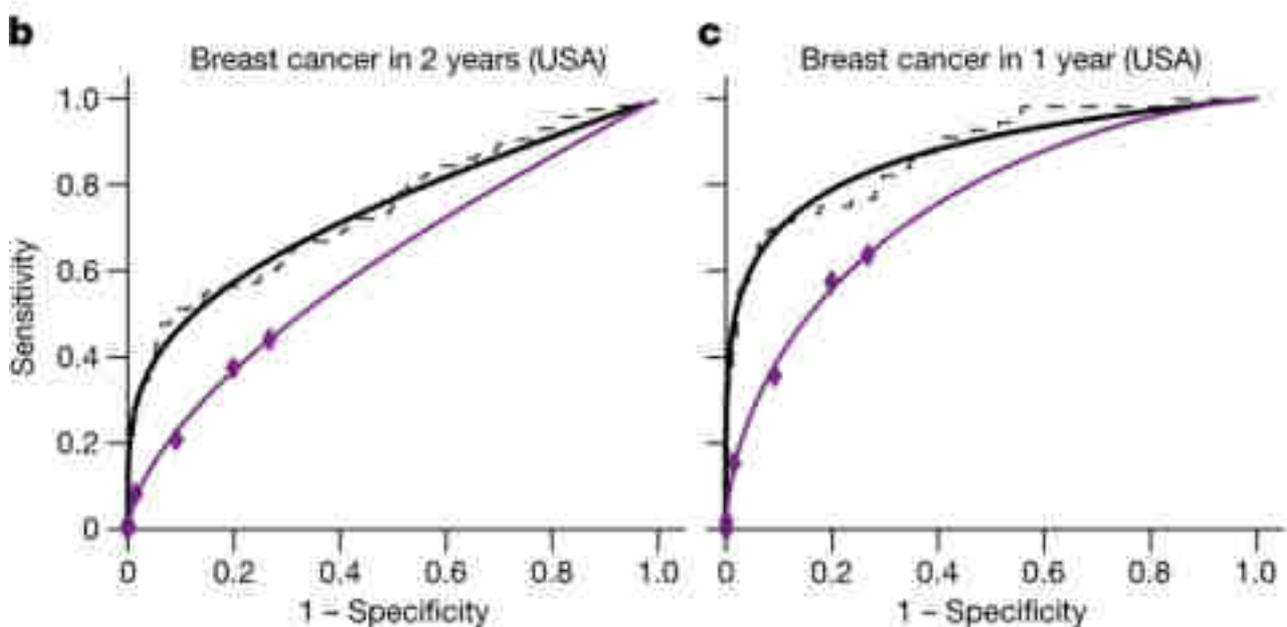


Figure 33 : Courbes ROC comparant les performances de l'IA (en noir) aux lectures de radiologues indépendants (en violet) (34)

Le système d'IA a surpassé les performances moyennes des radiologues avec une marge significative (changement de l'aire sous la courbe (ΔAUC) = +0,115).

Applications cliniques potentielles

Il reste encore à déterminer l'utilisation optimale de cet algorithme en clinique. L'avantage de spécificité affiché par l'IA suggère qu'il pourrait contribuer à réduire les taux de rappel et les biopsies

superflues. L'amélioration de la sensibilité présentée dans les données américaines montre que le système d'IA pourrait être capable de détecter les cancers à un stade plus précoce. Une analyse de la performance de localisation du système d'IA suggère qu'il peut être prometteur de signaler les régions suspectes pour qu'elles soient examinées par des experts (l'algorithme excelle davantage dans la détection des cancers invasifs plutôt que celle des cancers *in situ*).

Un exemple de cas de cancer qui a été omis par les six lecteurs de l'étude américaine, mais correctement identifié par l'algorithme. La tumeur maligne, encadrée en jaune (voir Figure 34), est une petite masse irrégulière accompagnée de microcalcifications dans la partie inférieure interne du sein droit.

Au-delà de l'amélioration des performances des lecteurs, la technologie décrite ici peut avoir un certain nombre d'autres applications cliniques. Ainsi, il pourrait éviter la nécessité d'une double lecture dans 88% des cas de dépistage au Royaume-Uni, tout en maintenant un niveau de précision similaire à celui du protocole standard. Les seuils de confiance élevés peuvent être utilisés pour classer les cas à haut risque et écarter les cas à faible risque. L'étude souligne donc le potentiel de cette technologie pour aider les radiologues dans le dépistage du cancer du sein.(34)

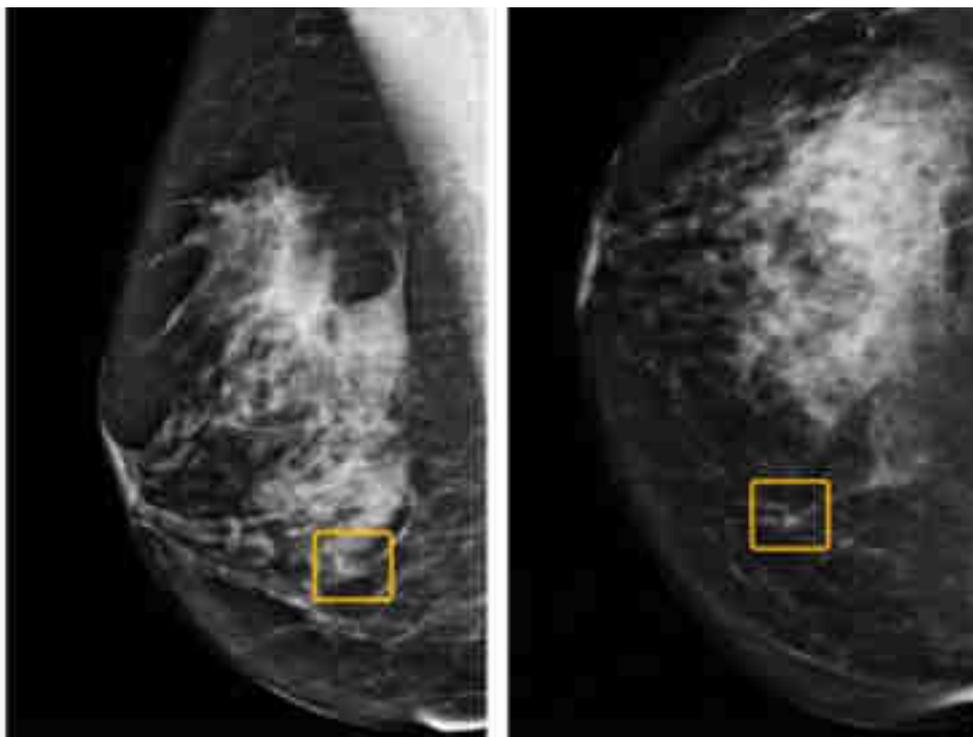


Figure 34 : Sortie de l'algorithme (34)

- ii. *Robust breast cancer detection in mammography [...] using an annotation-efficient deep learning approach, Lotter et al.*

Cette étude, publiée en 2021 dans Nature Medicine par l'équipe de Lotter, part du postulat que l'une des principales motivations du développement d'applications d'IA pour la mammographie résiderait dans l'amélioration de l'accès au dépistage. Il faudrait donc démontrer que les performances de l'IA se généralisent aux populations dont les taux de dépistage sont actuellement faibles ce qui contribuerait à créer un outil capable de pallier la pénurie de spécialistes dans ces régions. En outre, l'IA devrait idéalement montrer qu'elle permet d'accroître la période pendant laquelle de nombreux cancers peuvent être détectés. Enfin, compte tenu de l'augmentation rapide de l'utilisation de la tomosynthèse mammaire (ou mammographie 3D) pour le dépistage et de ses difficultés d'interprétation supplémentaires, le développement de systèmes d'IA pour la tomosynthèse mammaire (TSM) aurait un impact considérable. Ainsi, une robustesse et une généralisation accrues de l'IA sont nécessaires pour parvenir à une véritable utilité clinique.

Comme résumé dans la *Figure 35 (a)*, l'algorithme, qui est basé sur un CNN, est entraîné en 3 étapes. La première étape consiste à entraîner le CNN pour déterminer si des lésions sont présentes dans des zones d'images rognées.

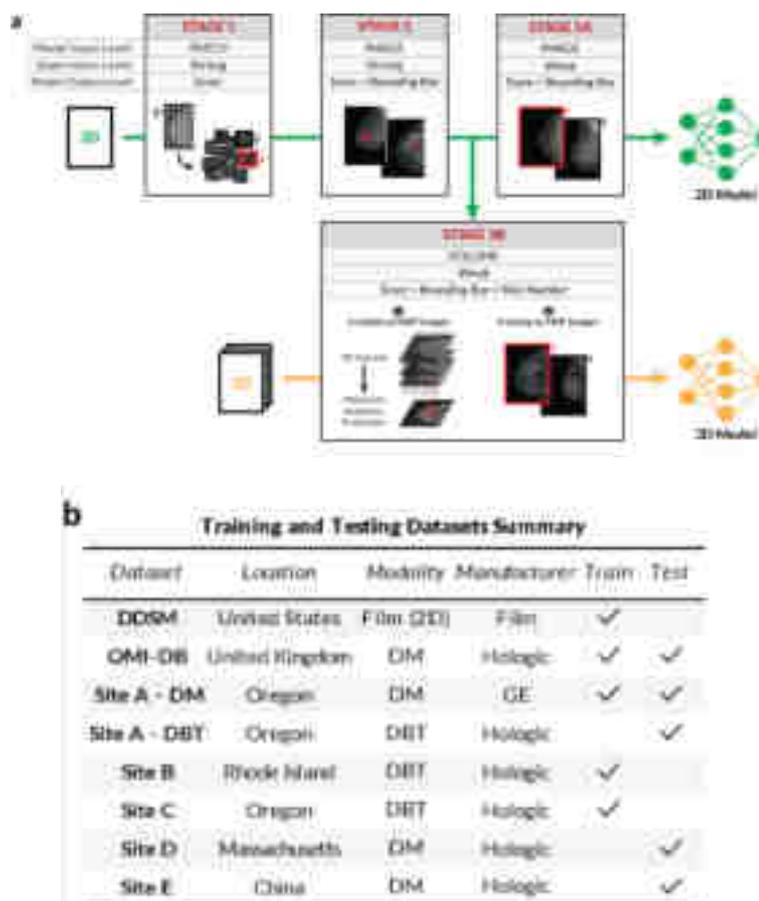


Figure 35 : Résumé (a) du déroulement de l'apprentissage du modèle de DL divisé en trois étapes et (b) des données utilisées pour entraîner et tester l'algorithme (32)

Ensuite, le CNN est utilisé pour initialiser la fondation d'un modèle basé sur la détection qui prend en entrée une image entière et sort des encadrés des régions suspectes avec des scores correspondants, où chaque score indique la probabilité que la région incluse représente une malignité. Ces deux premières étapes utilisent toutes deux des données fortement étiquetées. Dans l'étape 3A, le modèle est entraîné à détecter sur des données 2D faiblement étiquetées à l'aide d'une méthode d'apprentissage dite "d'apprentissage multi-instances" où un maximum est calculé à partir de tous les scores des encadrés des régions. Il en résulte un score d'image unique qui correspond intuitivement à la région d'intérêt la plus suspecte de l'image. Il est important de noter que même si le modèle à ce stade n'est entraîné qu'avec des étiquettes au niveau de l'image, il conserve sa capacité d'explicabilité basée sur la localisation, ce qui atténue l'aspect "boîte noire" des modèles de DL standard. L'étape 3B consiste en une approche de formation faiblement supervisée pour la TSM. Pour une TSM donnée, le modèle 2D fortement supervisé est évalué sur chaque coupe pour encadrer l'ensemble des régions suspectes qui sont ensuite filtrés pour retenir l'encadré au score le plus élevé à chaque emplacement. Les zones d'image définies par les encadrés sont ensuite fusionnées en une seule image 2D, appelée une image de "projection de suspicion maximale" (PSM). Après avoir créé les images PSM, le modèle de détection 2D fortement supervisé de l'étape 2 est ensuite entraîné sur ces images en utilisant la même formulation d'apprentissage multi-instances que celle décrite ci-dessus.

Les données utilisées *Figure 35 (b)* pour entraîner le modèle sont des données issues de :

- Digital Database of Screening Mammography (DDSM), base de données américaine, comportant des images de mammographies numérisées et divisées en trois catégories (732 malins, 743 bénins, et 807 négatifs)
- OPTIMAM Mammography Imaging Database (OMI-DB), base de données britannique, comportant des images de mammographies digitales dont 5 233 classées comme malins, 1 276 bénins, et 16 887 négatifs.
- Site A provenant d'un hôpital en Oregon comportant des mammographies digitales et des images de TSM (uniquement utilisé pour le test)
- Site B provenant d'un centre médical hospitalier à Rhode Island et comportant des images de TSM réparties en 13 767 négatifs, 379 bénins et 263 malins
- Site C provenant d'un centre de soin en Oregon comportant des images de TSM
- Site D (Massachusetts) et E (Chine) ont uniquement été utilisés pour le test.

Étude de lecture : IA vs Radiologues

La première partie de l'étude se consacre à comparer les performances de lectures entre l'IA et les radiologues en utilisant les examens de cancer "index" et "pré-index" (*voir Figure 36*). Les examens dits "index" sont définis comme étant des mammographies acquises jusqu'à trois mois avant une

biopsie prouvant la malignité. Les chercheurs définissent les examens dits de “pré-index” comme étant ceux qui ont été acquis 12 à 24 mois avant les examens d’index et interprétés comme négatifs dans la pratique clinique.

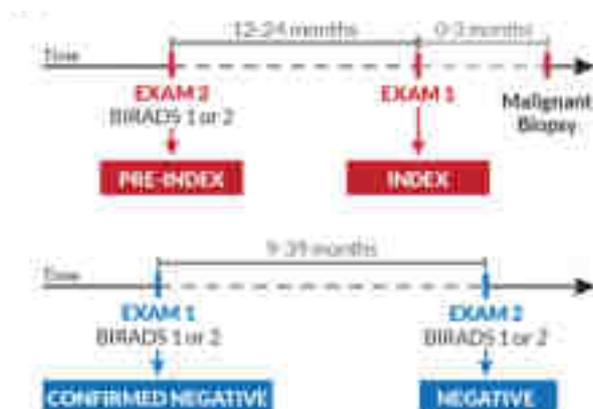


Figure 36 : Représentation des examens “index” et “pré-index” (32)

Suivant la norme BIRADS, ils considèrent un score BIRADS de 1 ou 2 comme une interprétation négative et définissent en outre un "négatif avéré" comme un examen négatif suivi d'un dépistage BIRADS 1 ou 2 supplémentaire. Tous les négatifs utilisés dans cette étude de comparaison des performances de lectures sont des négatifs avérés.

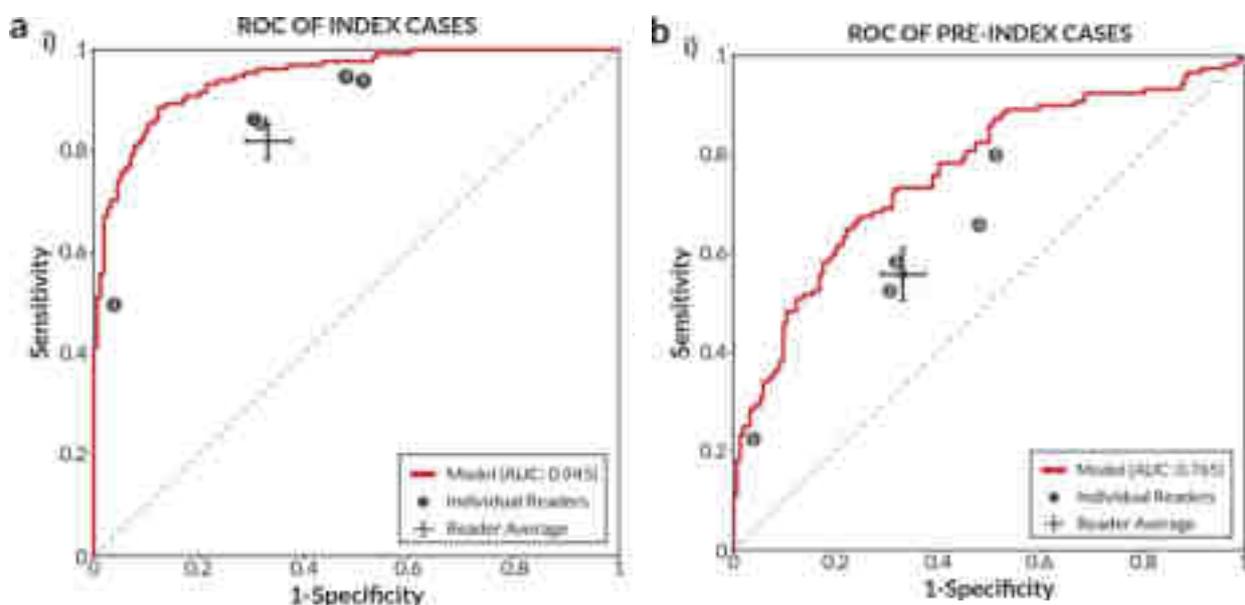


Figure 37 : Courbes ROC comparant les performances du modèle d’IA (en rouge) aux performances des radiologues (en noir). La croix noire représente la performance moyenne des 5 radiologues. (32)

- a) Dans la comparaison des examens “index”, les points représentant la performance de chaque radiologue se situent tous sous la courbe ROC du modèle d’IA. Cela indique que le modèle est plus performant que les cinq radiologues. À la spécificité moyenne des radiologues, le modèle

a obtenu une augmentation absolue de la sensibilité de 14,2 %. Pour la sensibilité moyenne des radiologues, le modèle a permis une augmentation absolue de la spécificité de 24,0 %.

- b) Dans la comparaison des examens pré-index (considérés comme des faux négatifs difficiles à détecter) le modèle de DL a surpassé les cinq lecteurs dans la détection précoce. Les performances absolues des radiologues et du modèle sont inférieures aux examens “index”, ce qui est attendu étant donné la difficulté de ces cas. Néanmoins, le modèle a démontré une augmentation de la sensibilité de 17,5 % à la spécificité moyenne des radiologues, et une augmentation de la spécificité de 16,2 % à la sensibilité moyenne des radiologues.

Le modèle de DL a ainsi démontré sa performance dans le dépistage et la détection précoce du cancer du sein à partir de mammographies et de TSM (voir Figure 38).

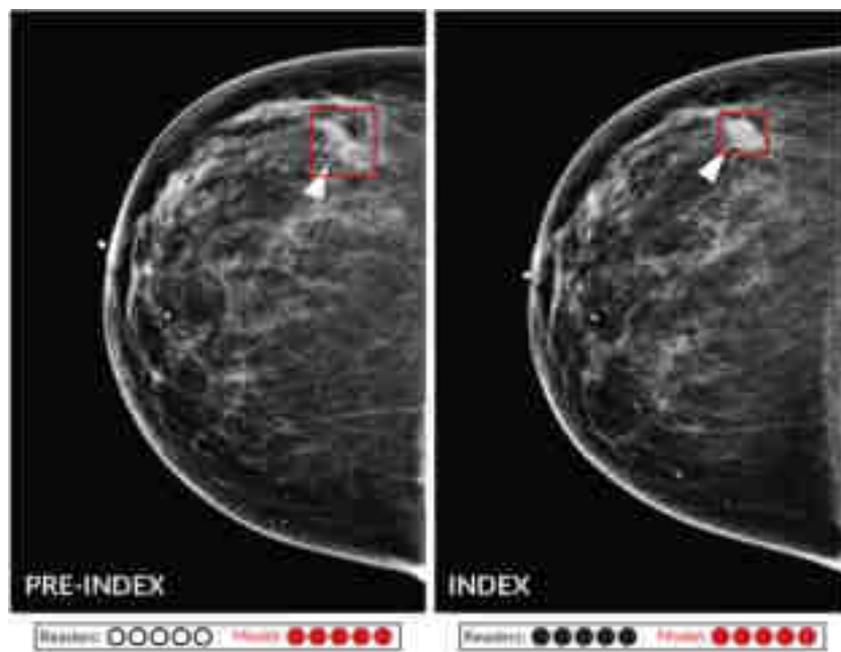


Figure 38 : Exemple de détection précoce du modèle à travers un couple d'image pré-index/index (32)
Cancer correctement classé par tous les radiologues et le modèle de DL dans le cas de l'index mais seulement détecté par le modèle dans le cas du pré-index. La flèche blanche indique la localisation de la lésion maligne, et le contour rouge, la sortie de l'algorithme.

Généralisation

Pour tester si le modèle était applicable à d'autres données ou contextes, les auteurs ont évalué les performances indépendantes de l'algorithme sur des ensembles de données plus importants et diversifiés couvrant différentes populations, équipements et modalités.

Par exemple, la performance du modèle a été évaluée sur un ensemble de données de mammographie recueillies dans un hôpital urbain chinois (voir Figure 39, Site E). Tester la performance du modèle sur

ce jeu de données est particulièrement intéressant étant donné les faibles taux de dépistage en Chine (35) et les différences biologiques connues (et potentiellement inconnues) trouvées dans les mammographies entre les populations occidentales et asiatiques.(36) Le modèle d'apprentissage profond, qui a été évalué localement à l'hôpital chinois, s'est bien comporté sur cette population, produisant une AUC égale à $0,971 \pm 0,005$.

Enfin, la performance du modèle sur les TSM donne de bons résultats. La méthode, qui génère une image PSM optimisée à partir des coupes de TSM et classe ensuite cette image, donne une AUC égale à $0,947 \pm 0,012$.

Additional DM & DBT Evaluation					
Dataset	Location	Manufacturer	Model	Input Type	AUC
OMI-DB	UK	Hologic	2D	DM	0.963 ± 0.003
Site A - DM	Oregon	GE	2D	DM	0.927 ± 0.008
Site E	China	Hologic	2D	DM	0.971 ± 0.005
Site E (resampled)	China	Hologic	2D	DM	0.956 ± 0.020
Site A - DBT	Oregon	Hologic	2D	DBT manufacturer synthetics	0.922 ± 0.016
Site A - DBT	Oregon	Hologic	3D	DBT slices	0.947 ± 0.012
Site A - DBT	Oregon	Hologic	2D + 3D	DBT manufacturer synthetics + slices	0.957 ± 0.010

Figure 39 : Résumé des évaluations supplémentaires du modèle.(32)

Conclusion

En résumé, les auteurs ont développé un algorithme de DL qui exploite efficacement les données fortement et faiblement étiquetées tout en maintenant une interprétabilité basée sur la localisation. Leur approche s'étend également à la TSM, ce qui est particulièrement intéressant au vu de son utilisation croissante comme nouvel outil de dépistage mais du temps supplémentaire nécessaire à son interprétation.

Dans une étude de comparaison IA vs radiologues, le système d'IA a obtenu de meilleurs résultats que ceux des cinq spécialistes. Cet écart de performance s'est vérifié à la fois sur les examens dans lesquels des cancers ont été découverts en clinique et sur les examens antérieurs à ces cas de cancer.

En somme, les résultats sont très prometteurs pour une détection plus précoce des cancers et un meilleur accès aux mammographies de dépistage grâce au DL.

d. Les défis futurs

Ces études qui présentent des résultats prometteurs sont toutefois confrontées à de nombreux défis qui restreignent leur utilisation en clinique. L'un des principaux freins à la mise en place d'un outil robuste

basé sur le DL est le coût de la collecte des images médicales. Les images médicales utilisées pour les algorithmes DL doivent contenir des images annotées fiables provenant de différentes patientes. Un plus grand nombre d'images permettrait de rendre les algorithmes de DL plus robustes et plus fiables. L'effort dans la collecte vise en particulier à obtenir un nombre suffisant de données contenant des anomalies. Les algorithmes de DL doivent être entraînés sur un grand ensemble de données pour obtenir de bonnes performances. Parmi les pistes possibles pour accéder à un volume suffisant de données, il peut être envisagé de combiner les données issues de différents centres médicaux. Cependant, cette démarche peut se heurter à des difficultés, en particulier en lien avec les politiques de confidentialité des patients.

De nombreuses études ont utilisé l'apprentissage par transfert pour surmonter le problème des petits ensembles de données. Certaines de ces études ont utilisé un modèle pré-entraîné pour extraire les caractéristiques des images médicales, puis elles ont utilisé les caractéristiques extraites pour entraîner un modèle DL pour les tâches cibles. Cependant, d'autres études ont initialisé leur modèle avec des poids de modèle pré-entraînés et ont ensuite affiné leurs modèles avec les ensembles de données d'images médicales. Certaines études ont utilisé l'augmentation des données plutôt que l'apprentissage par transfert pour augmenter artificiellement la taille de l'ensemble de données et améliorer les performances du modèle. Toutefois, il convient de noter que l'augmentation des données n'apporte pas beaucoup de nouvelles connaissances au modèle de DL par rapport à de nouvelles images indépendantes.

Un autre défi est le manque de données entièrement étiquetées et annotées. La plupart des méthodes de DL sont des algorithmes supervisés, qui nécessitent des ensembles de données entièrement étiquetés/annotés. Cependant, la création d'un grand ensemble de données entièrement annotées est une tâche très difficile car l'annotation des images médicales prend du temps et peut comporter des erreurs humaines. Pour éviter de recourir à des ensembles de données annotées, on peut utiliser des algorithmes non supervisés, mais avec des résultats moins précis que les algorithmes supervisés.

La généralisation des algorithmes de DL est un autre enjeu. La plupart des approches proposées fonctionnent sur les ensembles de données obtenus avec des caractéristiques d'imagerie spécifiques et ne peuvent pas être utilisées pour des ensembles de données obtenus à partir de populations différentes, de contextes cliniques différents ou d'équipements et protocoles d'imagerie différents. L'applicabilité limitée des modèles constitue un réel obstacle à l'utilisation dans les centres médicaux des méthodes d'IA pour la détection du cancer.

Une autre limite des modèles issus des algorithmes de DL est leur faible interprétabilité. En effet, ces modèles peuvent être vus comme des boîtes noires, qui ne fournissent pas d'explication sur la décision conduisant à la prédiction, en particulier sur la sélection des caractéristiques sur lesquelles sont basées

cette décision. Les radiologues, pour avoir confiance en l’algorithme, doivent comprendre la signification des décisions prises par l’IA et savoir quelles parties des images sont hautement discriminantes. Par conséquent, pour accroître la confiance et la fiabilité des décisions prises par les outils de DL, l'utilisation d'approches interprétables et une explication adéquate des algorithmes de DL sont nécessaires pour aider au déploiement des applications de l’IA en cliniques et donc dans le dépistage du cancer du sein.

En résumé, les algorithmes de DL présentent des performances remarquables dans l'analyse des mammographies, cependant ils doivent encore relever de nombreux défis avant leur démocratisation en clinique. (37)

C. L’IA dans l’anatomopathologie : aide au diagnostic et pronostic

i. Introduction

Les lésions mammaires peuvent être suspectées par la clinique (découverte d’un nodule palpable ou signe d’appel) ou par dépistage (dépistage national en France). Il existe plusieurs conduites diagnostiques possibles en fonction de la situation (*Figure 40*). Dans le cancer du sein, le diagnostic de certitude est histologique (20). L’ensemble de la clinique, des résultats d’imageries et d’anatomopathologie détermine la conduite thérapeutique à suivre. Lors d’une suspicion d’une tumeur du sein et de la présence d’une anomalie classifiée BI-RADS 4 ou 5 à l’imagerie, une biopsie des lésions suspectes est réalisée et une vérification anatomopathologique est indispensable.

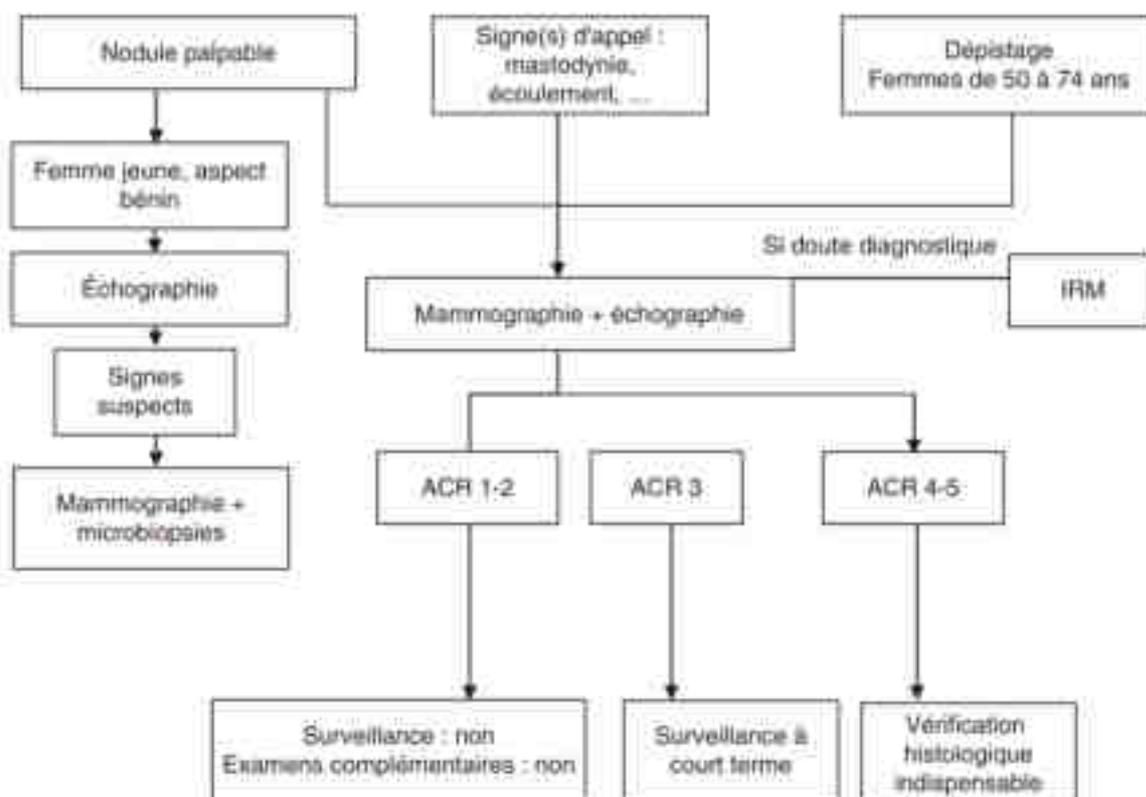


Figure 40 : Arbre de décision au diagnostic du cancer du sein. (20)

ii. Les différents types histologiques et immunohistochimiques du cancer du sein

Dans la majorité des cas, les cancers du sein sont des adénocarcinomes (tumeurs malignes d'un épithélium glandulaire). Ceux-ci sont principalement des carcinomes infiltrants de type non spécifique (NOS) et des carcinomes lobulaires infiltrants (*voir Figure 41*). On parle de carcinome non infiltrant ou cancer in situ en présence de cellules cancéreuses sans rupture de la membrane basale. Il peut être de type canalaire (le plus fréquent) ou lobulaire.

D'autres types histologiques d'adénocarcinomes plus rares existent comme les carcinomes tubuleux, mucineux, micropapillaires, adénoïdes kystiques...

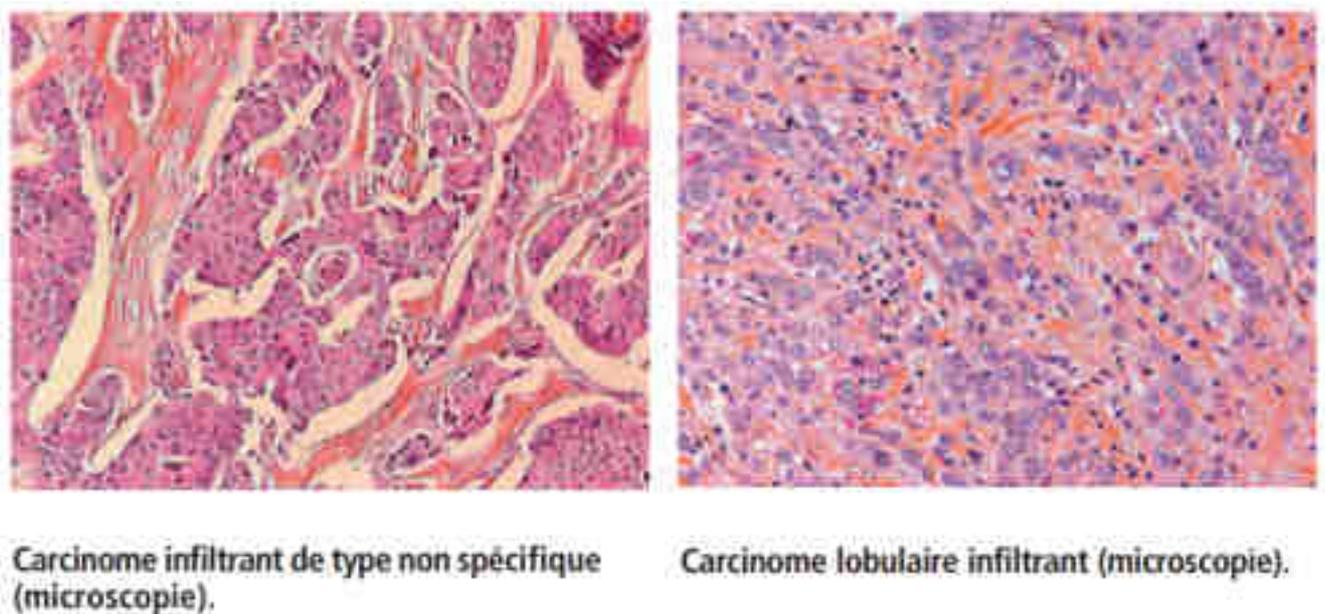


Figure 41 : Observation au microscope optique de carcinome.(20)

Le grade Elston et Ellis (aussi appelé Nottingham) est le grade histopronostique actuellement le plus utilisé. Celui-ci comprend trois grades obtenus par addition de trois critères qui sont l'architecture glandulaire, les atypies cytonucléaires et le nombre de mitoses (*voir Tableau 3*). Les trois critères sont cotés de 1 à 3. Le grade est déduit de la somme totale :

- Grade I : score total de 3, 4 ou 5
- Grade II : score total de 6 ou 7
- Grade III : score total de 8 ou plus.

	EE	
Formation de glandes (architecture)	> 75 %	Score 1
	10 à 75 %	Score 2
	< 10 %	Score 3
Pléomorphisme (nucléaire)	Léger	Score 1
	Modéré	Score 2
	Marqué	Score 3
Nombre de mitoses	Score de 1 à 3 (nombre dépendant du modèle de microscope)	

Tableau 3 : *Grade histopronostique de Elston et Ellis (20)*

Les cancers du sein ont aussi été classifiés selon leurs caractéristiques immunohistochimiques lors de la conférence de consensus de St Gallen en 2011 en quatre catégories qui sont Luminal A, Luminal B, HER2-positif et triple négatif (Tableau 4).(38) Plus précisément, les caractéristiques immunohistochimiques considérées concernent les récepteurs à l'oestrogène (ER), les récepteurs à la progestérone (PR), les récepteurs HER2 et le marqueur de prolifération Ki67.

Classe	Critères immunohistochimiques
Luminal A	ER+ PR+ HER2- Ki67 bas
Luminal B	ER+ PR ± HER2 ± Ki67 élevé
HER2-positif	ER- PR- HER2+
Triple négatif	ER- PR- HER2-

Tableau 4 : *Classification des cancers du sein selon leurs caractères immunohistochimiques*

iii. L'utilisation de l'intelligence artificielle en anatomopathologie dans le cancer du sein

1. La pathologie digitale

Les stratégies modernes de traitement du cancer du sein nécessitent un bon diagnostic et un traitement adapté. Ces stratégies sont principalement basées sur l'interprétation manuelle des lames de pathologie, un processus qui nécessite un temps considérable et possédant une grande variabilité entre les spécialistes. La transition vers une numérisation de l'anatomopathologie permet l'utilisation de

solutions d'analyse d'images informatisées qui ont le potentiel de fournir des examens de lames plus objectifs et plus précis. C'est la pathologie digitale : le processus de transformation des lames d'histopathologie en images numériques à l'aide de scanners de lames entières et l'analyse a posteriori de ces images numérisées. Cette idée émerge dès l'année 1966 avec les premiers scans de lame de microscope et évolue dans les années 1990 grâce aux avancées en imagerie microscopique et aux systèmes logiciels pour stocker, servir et afficher de grandes images. Les techniques de numérisation de lames entières actuelles (WSI pour "whole-slide imaging") permettent, aujourd'hui, de numériser toute une lame à une résolution comparable à la microscopie optique. Ainsi, les techniques de WSI ont permis l'application de l'IA dans le domaine de l'histopathologie.(39)

2. État de l'art

a. Diagnostic

L'anatomopathologiste se doit de discriminer les tumeurs des autres lésions et de différencier les tumeurs malignes des tumeurs bénignes car cela impacte les stratégies thérapeutiques.

Araújo et al.(40) ont développé un algorithme d'IA basé sur un CNN (Figure 42) classant des images WSI du sein en deux catégories (adénocarcinome et non-adénocarcinome) avec une exactitude de 83,3% et en quatre catégories (tissu normal, lésions bénignes, adénocarcinome *in situ* et adénocarcinome invasif) avec une exactitude de 77,8 %.

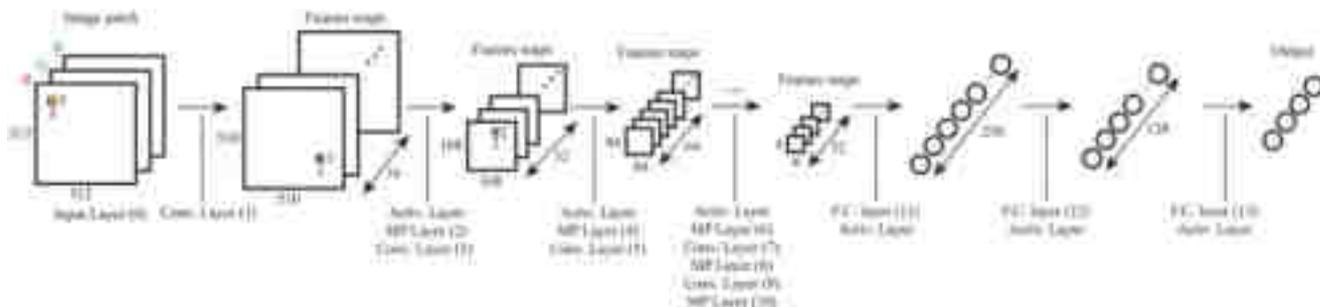


Figure 42 : Architecture du CNN utilisé dans cette étude (40)

Bejnordi et al.(41) ont mis au point un CNN qui a d'abord été entraîné à reconnaître les caractéristiques de niveau inférieur, puis utilisé comme données d'entrée pour entraîner le réseau multicouche suivant à reconnaître les caractéristiques de niveau supérieur. En utilisant ce CNN, ils ont obtenu une aire sous la courbe ROC égale à 0,962 dans la classification des tumeurs malignes des lésions non malignes et une exactitude de 81,3 % dans la classification des lésions bénignes, des carcinomes canaux *in situ* et des carcinomes canaux invasifs.

Mercan et al.(42) ont développé un algorithme de DL faiblement supervisés (permettant ainsi de considérablement réduire la charge de travail d'étiquetage) pour classifier des lésions mammaires en non proliférantes, proliférantes, hyperplasies atypiques, carcinomes *in situ* et carcinomes invasifs avec une précision de 81 % à partir d'échantillons de biopsie mammaire.

b. Sous-typage

Yun Jiang et al.(43) ont élaboré un CNN permettant de sous-typier les tumeurs après les avoir classifiées en bénin ou malin. Les lésions bénignes ont été classées en 4 sous-types : adénose, fibroadénome, adénome tubuleux et tumeur phyllodes. Les lésions malignes, elles, ont été classées en 4 sous-types : carcinome canalaire, carcinome lobulaire, carcinome mucineux et carcinome papillaire. L'algorithme a atteint une exactitude entre 98,87% et 99,34% pour la classification bénigne/maligne et une exactitude entre 90,66% et 93,81% dans le sous-typage des lésions.

c. Grade histopronostique

L'équipe de Ronnachai Jaroensri (44) a travaillé sur la réalisation d'un système composé de plusieurs algorithmes de DL (Figure 43) pouvant estimer à partir de WSI le grade histopronostique Elston et Ellis des tumeurs du sein.

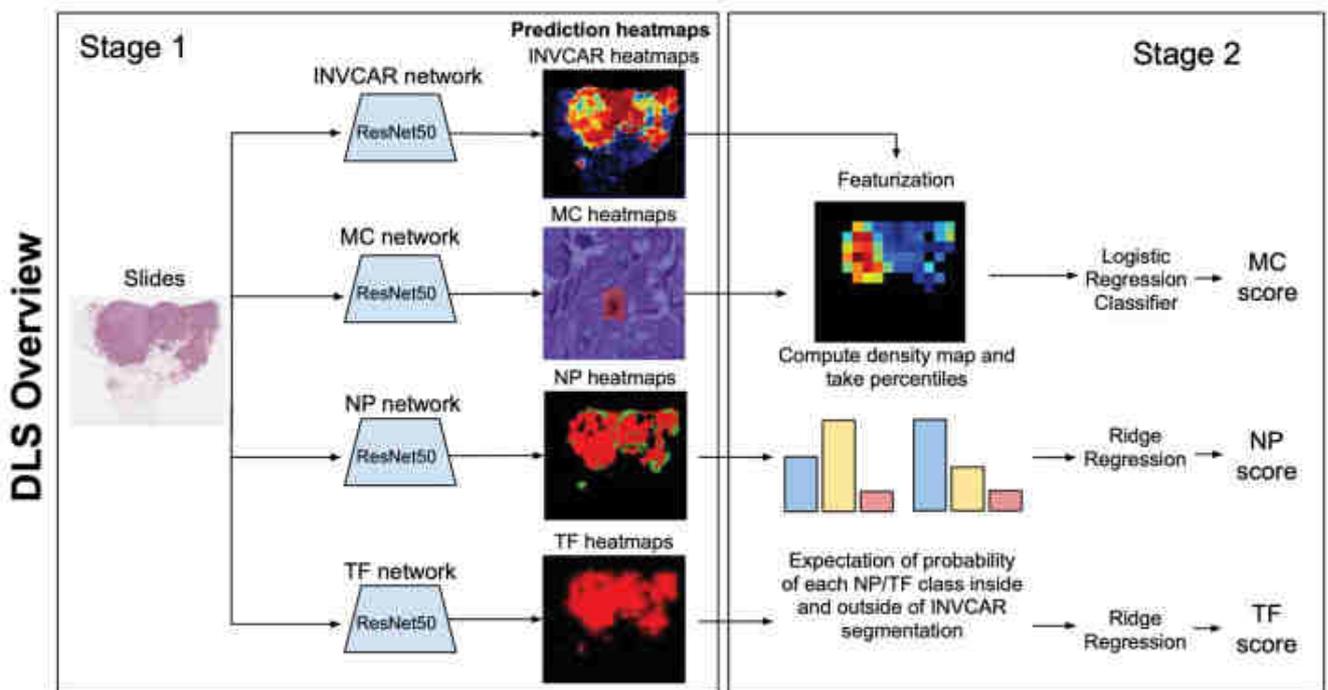


Figure 43 : Vue d'ensemble du système de DL : des CNN ont été développés pour évaluer l'invasivité du carcinome (INVCAR) ainsi que pour les trois composantes du grade histologique (architecture glandulaire, atypies cytonucléaires et index mitotique). Ces modèles ont été utilisés comme entrée dans les modèles de l'étape 2 pour fournir un score au niveau de la lame pour chacune des caractéristiques.

Les grades prédits par l'algorithme sont statistiquement non-inférieurs à la moyenne des grades établis par les anatomopathologistes. De plus, ce système de DL, étant l'addition de plusieurs algorithmes évaluant chacun une composante du grade histologique, permet d'obtenir un résultat plus transparent et plus homogène que celui des pathologistes pouvant être très variables entre eux.

d. Évaluation des caractéristiques immunohistochimiques

Le statut HER2 permet de classifier les cancers du sein et ainsi de déterminer la conduite thérapeutique. Une meilleure évaluation de ce statut implique donc une meilleure prise en charge des patientes. C'est pour cela que l'équipe de Monjoy Saha (45) a développé Her2Net. Her2Net est un algorithme de DL pouvant segmenter, classifier et évaluer des WSI avec immunomarquage de HER2. L'algorithme est composé d'une partie de convolution et d'une autre de déconvolution (voir figure 44).

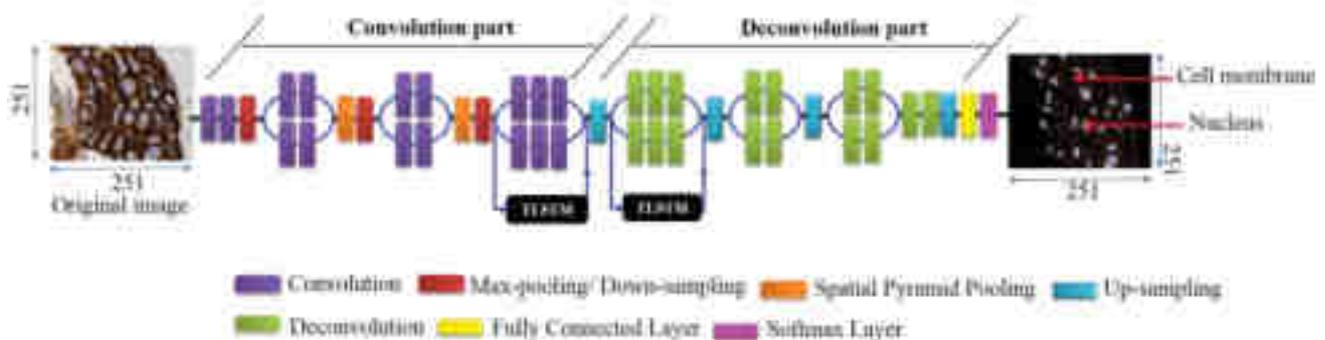


Figure 44 : Vue d'ensemble de la structure de l'algorithme Her2Net(45)

Avec une exactitude de 98,33%, Her2Net se place en tête des autres méthodes d'IA dans l'évaluation du statut HER2.

e. Pronostic

Dans le cadre du cancer, le pronostic permet d'estimer comment le cancer affectera le patient et sa réponse au traitement. Ainsi, comme vu auparavant, une meilleure estimation permet une meilleure prise en charge des patientes. Sun D. et al.(46) décrivent dans leur publication un algorithme (Figure 45) composé de trois modèles de DL exploitant les données génomiques (expression des gènes, variabilité du nombre de copies des gènes) et les données cliniques pour prédire le taux de survie au cancer du sein. L'algorithme a été entraîné et évalué sur des données multidimensionnelles issues de l'essai clinique METABRIC comportant des données génomiques et cliniques de 1 980 patientes atteintes d'un cancer du sein. L'algorithme a aussi été testé sur des données issues de "The Cancer Genome Atlas (TCGA)" comportant lui aussi des données génomiques et cliniques de 1 054 patientes atteintes d'un cancer du sein.

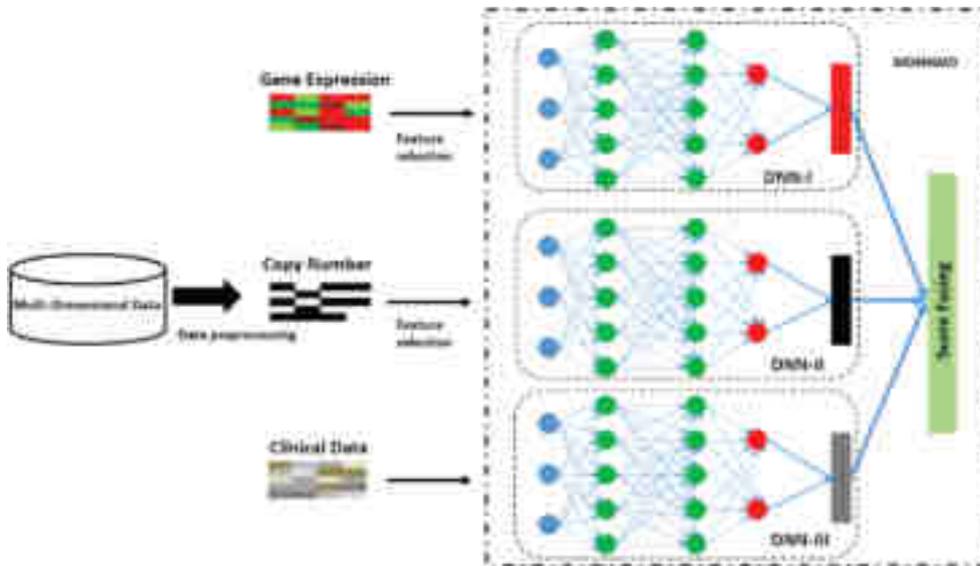


Figure 45 : Vue d'ensemble de la structure de l'algorithme dit MDNNMD

L'algorithme a été comparé à des algorithmes de ML (SVM, RF et LR) et les a surpassés avec une AUC égale à 0.938 contre 0.890, 0.908 et 0.888 respectivement dans la prédiction du pronostic du cancer du sein.

f. Défis

Les mêmes défis sont attendus en anatomopathologie qu'en imagerie médicale. En effet, il y a nécessité d'avoir des algorithmes robustes et ainsi validés sur une grande quantité de données. L'interprétabilité semble essentielle pour obtenir une confiance en l'algorithme de la part des utilisateurs (les pathologistes) mais aussi des patients.

Le potentiel des approches d'IA basées sur la DL pour la pathologie digitale est néanmoins prometteur.(47)

3. Conclusion

L'IA est un outil prometteur dans la lutte contre le cancer. Bien que nous ayons vu que l'utilisation de l'IA en médecine n'est pas nouvelle, les récents développements technologiques (notamment en DL) ont permis des avancées significatives dans la détection, le diagnostic, le pronostic des patients atteints de cancer. Dans le cas particulier du cancer du sein, l'IA a déjà démontré sa capacité à améliorer la détection précoce et l'exactitude du diagnostic. Les outils d'IA basés sur le DL ont montré des résultats prometteurs en radiologie (analyse d'images de mammographie) et en anatomopathologie (analyse des WSI, données génomiques et cliniques) pour la détection d'anomalies, le diagnostic et la prédiction de l'évolution du cancer du sein.

Cependant, malgré ces avancées, des défis persistent dans l'utilisation de l'IA en oncologie. Le manque de données standardisées, la complexité des modèles d'IA et son explicabilité, les questions de

confidentialité et d'éthique, ainsi que la nécessité d'une formation continue pour les professionnels de santé sont autant de défis à relever pour une utilisation optimale de l'IA dans la lutte contre le cancer.

IV. L'IA dans l'optimisation et la découverte de traitements

1. Introduction

Nous avons constaté que l'IA a la possibilité de jouer un rôle important dans l'amélioration du dépistage, du diagnostic et du pronostic des patients atteints de cancer. En plus de ces applications en radiologie et pathologie, l'IA pourrait également être utilisée dans le domaine pharmaceutique pour optimiser les traitements déjà existants, leurs utilisations, et aussi, potentiellement aider au développement de nouveaux traitements.

2. L'IA dans l'optimisation des traitements oncologiques

A. Médecine de précision et prédiction de la réponse aux traitements

a. Immunothérapies

Les anticancéreux traditionnels, tels que les agents cytotoxiques, ciblent les cellules cancéreuses à forte prolifération et limitent leur survie. Ces agents sont généralement limités par des toxicités non spécifiques. Depuis la fin des années 1980, la thérapie ciblée est à l'origine d'une nouvelle génération de traitement du cancer. Cette méthode utilise généralement de petites molécules pour s'attaquer aux nœuds des voies de signalisation auxquels les cellules cancéreuses sont dépendantes à la suite de mutations génétiques.

De nombreux inhibiteurs enzymatiques disponibles en clinique font partie de cette catégorie. Bien que relativement sélectifs, ces agents souffrent parfois d'une résistance acquise rapidement par des cellules tumorales fortement mutées et à la nature hétérogène de la maladie.

Au cours de ces dernières décennies, l'immunothérapie est rapidement devenue une stratégie anticancéreuse des plus prometteuses. Les agents de cette catégorie sont entrés en clinique rapidement, car ils présentent deux avantages clés dans le traitement du cancer par rapport aux chimiothérapies traditionnelles et aux thérapies ciblées : elle ne repose pas sur la dépendance oncogénique des cellules cancéreuses à l'égard de certaines voies de signalisation et elle a des effets durables par rapport aux thérapies traditionnelles en étant cliniquement validée comme hautement tolérable.(48)

Dans le microenvironnement tumoral, les lymphocytes T, qui sont les acteurs centraux de l'immunité à médiation cellulaire, attaquent les cellules cancéreuses qui expriment des antigènes spécifiques de la tumeur. Ces antigènes sont présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules, ce qui permet aux lymphocytes T de les reconnaître. Les cellules T activées sont capables d'exprimer des récepteurs inhibiteurs de surface tels que CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) et PD-1 (Programmed Cell Death 1). En se liant à leurs ligands respectifs, ces récepteurs dits de points de contrôle ("checkpoints") transmettent un signal "STOP" aux

lymphocytes T et atténuent leur activation. De nombreuses cellules tumorales profitent donc de ce processus pour échapper à la destruction médiée par les lymphocytes T en exprimant des ligands tels que PD-L1, qui est reconnu par le récepteur PD-1 des cellules T. Ainsi l'inhibition de ces points de contrôle à l'aide d'anticorps monoclonaux permet la réactivation des cellules T, libérant ainsi les effets antitumoraux médiés par ces dernières.(48) Ces immunothérapies, appelées inhibiteurs de points de contrôle, ont été approuvées pour le traitement du mélanome métastatique, du cancer du poumon et d'autres tumeurs malignes. Cependant, plus de 50 à 80 % des patients atteints de cancer ne répondent pas à cette thérapie. Actuellement, la prédiction de la réponse aux immunothérapies est basée sur des biomarqueurs du microenvironnement tumoral immunogène, tels que l'expression de PD-L1, la charge tumorale mutationnelle (TMB pour « tumour mutational burden »), l'instabilité des microsatellites (MSI) et les altérations du nombre de copies somatiques. Cependant, ces biomarqueurs sont obtenus par biopsie donc invasif et difficile à réaliser de manière longitudinale et limité à une seule région de la tumeur. La valeur prédictive des biomarqueurs est ainsi limitée.

Pour parvenir à une médecine de précision, de nombreux chercheurs tentent d'établir des modèles de DL pour prédire les biomarqueurs des patients liés à l'immunothérapie en utilisant des données de radiologie et de pathologie. Johannet et al.(49) ont développé un système qui intègre un algorithme de DL sur des échantillons histologiques avec des données cliniques pour prédire la réponse à l'immunothérapie dans le cas de mélanomes avancés. Les résultats ont montré que l'algorithme classait avec précision les patients selon qu'ils présentaient un risque élevé ou faible de progression de la maladie avec une AUC de 0,80.

Quant à Arbour et al. (50), ils ont développé un modèle de DL qui prédit directement la meilleure réponse globale (signifiant la meilleure réponse tumorale rapportée depuis le début du traitement jusqu'à progression de la maladie en prenant pour référence, pour définir une progression tumorale, la plus petite mesure rapportée depuis le début du traitement) et la survie sans progression (durée pendant laquelle la maladie ne s'aggrave pas post-traitement) en utilisant des rapports de texte radiologiques (compte-rendu des radiologues qui transcrivent en termes clairs et sans ambiguïté les indications, techniques de réalisation, résultats, synthèse et conclusion médicale des différentes étapes de l'examen radiologique) pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) traités avec un inhibiteur de la PD-1. Ces études mettent en évidence la capacité potentielle de l'IA à identifier les personnes susceptibles de bénéficier d'une immunothérapie sans les inconvénients des biopsies mentionnés plus haut.

b. Chimiothérapies

En complément de l'immunothérapie, la thérapie ciblée (traitement cherchant à inhiber la croissance tumorale ainsi que sa propagation en interférant avec des voies de signalisation auxquels les cellules cancéreuses sont dépendantes à la suite de mutations génétiques) et la chimiothérapie néoadjuvante

(traitement précédant un traitement principal dont le but est de diminuer la taille de la tumeur pour faciliter une opération chirurgicale ou une radiothérapie) ont obtenu des succès cliniques importants dans des populations spécifiques. Ceci rend nécessaire la mise en place de tests prédictifs précis pour orienter la sélection des patients et cette nécessité peut être comblée par l'IA. Des modèles prédictifs de DL peuvent identifier des phénotypes en imagerie qui sont associés à une mutation ciblée permettant d'identifier le statut de cette mutation de manière non invasive (e.g. par l'utilisation d'images radiologiques) et de façon reproductible.(51) Nous avons vu auparavant que l'utilisation du DL dans le cancer du sein et notamment l'évaluation des caractéristiques immunohistochimiques et le pronostic permettent une meilleure conduite thérapeutique et donc une meilleure prise en charge des patientes. Richard Ha. et al. (52) se sont demandés s'il était possible de prédire la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (NAC) en amont de l'initiation du traitement en utilisant un CNN sur des données d'IRM mammaires. Les patientes ont été classées en trois groupes en fonction de leur réponse à la NAC confirmée lors de la pathologie chirurgicale finale : complète, partielle et absence de réponse/progression. Le CNN a obtenu une précision de 88 % dans la prédiction en trois classes de la réponse au NAC. Les modèles de prédiction de la réponse au traitement sont susceptibles d'avoir un impact sur la prise en charge clinique des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé, notamment en permettant d'orienter le traitement approprié chez les non-répondeurs, de minimiser la toxicité due à des traitements inefficaces et de faciliter l'utilisation initiale d'un nouveau traitement. Toujours dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients et dans le cadre de la médecine personnalisée, il est intéressant de vouloir utiliser l'IA pour répondre aux défis auxquels sont confrontés les cliniciens lorsqu'il s'agit de déterminer le traitement et la posologie appropriés pour les patients. CURATE.AI (53) est un algorithme de DL proposant une approche appelée médecine personnalisée phénotypique qui utilise des données collectées (réponses du patient à des médicaments donnés à des doses données) auprès de la personne traitée pour trouver une combinaison de médicaments et une stratégie posologique appropriées au fil du temps. Cette approche aurait été validée cliniquement dans une étude prospective en optimisant les doses dans le traitement du cancer de la prostate, le myélome multiple et en immunosuppression.

c. Radiothérapies

La radiothérapie par rayons X est l'une des principales stratégies de traitement employées pour lutter contre les cancers chez l'Homme notamment dans les cancers du sein, les cancers gynécologiques (utérus, col de l'utérus, vagin) et urogénitaux (vessie, prostate), les cancers de la sphère ORL (nez, oreilles, pharynx, larynx), de la bouche, certains cancers digestifs (rectum, estomac), les tumeurs cérébrales, les cancers du poumon, les cancers du sang, de la moelle osseuse et des ganglions (leucémies, maladies de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens).(54) Environ 50 % des patients atteints de cancer reçoivent une radiothérapie. Le principal inconvénient de la radiothérapie est que,

pour délivrer une dose létale aux cellules cancéreuses, des effets secondaires indésirables à court et à long terme sont inévitables en raison de l'irradiation des tissus sains et normaux environnants, pouvant avoir de graves répercussions sur la santé et la qualité de vie des patients atteints de cancer. En effet, la radiothérapie utilise un faisceau de radiation dont la dose diminue de manière exponentielle accumulant l'énergie dans les tissus du patient. Ainsi, dans le cas de tumeurs profondes, le tissu normal sain situé devant la tumeur reçoit une forte dose de rayonnements ionisants. De plus, il est possible que le tissu normal sain situé derrière la tumeur reçoive une dose de rayonnement de sortie si le faisceau traverse la tumeur. Ce phénomène peut présenter des risques considérables pour les tissus sensibles et les organes à risque, tels que le cerveau et la moelle épinière. Les avancées des techniques modernes de délivrance de la radiothérapie et d'imagerie, telles que la radiothérapie guidée par l'image, la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité et l'arthérapie volumétrique modulée, ainsi que les pharmacothérapies combinatoires ciblées et l'immunothérapie, ont augmenté l'index thérapeutique de la radiothérapie.

Ainsi, la radiothérapie fait partie des traitements de référence contre les cancers dont le cadre constitue une excellente base pour le développement d'algorithmes d'IA et leur intégration dans les flux de travail. L'IA a le potentiel de faciliter la radiothérapie pour la délimitation du volume cible et des organes à risque (OAR) et la planification automatisée du traitement.(55,56)

La délimitation du volume cible et des OAR est un processus qui demande beaucoup de travail et dont la précision dépend fortement de l'expérience des radio-oncologues. La segmentation sémantique basée sur les CNN (consistant à attribuer à chaque pixel d'une image une étiquette de classe) s'est imposée comme un outil de pointe pour la délimitation automatique des OAR dans les régions de la tête et du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis. L'OAR est généralement délimité sur des images de tomodensitométrie et le temps d'exécution pour chaque patient ne dure que quelques secondes. La précision de segmentation des organes de grand volume, de forme rigide et régulière est assez élevée, comme celle de la mandibule (DSC= 0,94), de la parotide (DSC = 0,84), du rein (DSC = 0,96) et du foie (DSC = 0,97). Pour les organes de petit volume, mobiles et de forme irrégulière, les précisions de segmentation diminuent, comme celles du nerf optique (DSC = 0,69), du chiasma (DSC = 0,37), de l'intestin (DSC = 0,65) et de l'œsophage (DSC = 0,83). Des études préliminaires ont montré que les différences de paramètres dosimétriques entre les délimitations automatiques et manuelles étaient faibles et que les segmentations automatiques étaient suffisamment performantes pour la planification du traitement.(51) Le contournement automatique par DL reste un grand défi mais il pourrait accélérer le processus et améliorer la cohérence entre les radio-oncologues. Lin et al. (57) ont construit un outil de contournement automatisé dans le carcinome du nasopharynx en appliquant un modèle CNN 3D aux données d'IRM. Ils ont constaté une concordance acceptable entre l'outil d'IA et les experts humains, avec une précision de 79 %. Aussi, lors d'un test multicentrique impliquant huit

radio-oncologues de sept hôpitaux, l'outil de DL (DSC de l'IA = 0.79) a surpassé la moitié des médecins (DSC de 0.71, 0.71, 0.72, 0.74) et a été égal aux quatre autres (DSC de 0.80, 0.79, 0.78, 0.78) dans le contournement de tumeur primitive. Avec l'aide de l'IA, on a observé une amélioration substantielle de la précision des contours chez cinq des huit médecins, ainsi qu'une réduction significative de la variation inter-observateur (de 54,5 %) et du temps de contournage (de 39,4 %).

Une autre application importante de l'IA en radiothérapie est la planification automatisée du traitement. La planification de la radiothérapie est un processus complexe, réalisé par tâtonnements, basé sur les critères subjectifs des physiciens pour atteindre des objectifs dosimétriques spécifiques. Par conséquent, la qualité de la planification du traitement dépend fortement de l'expérience des physiciens cliniciens. Fan et al.(58) ont développé une stratégie de planification de traitement automatisée basée sur un algorithme de DL pour obtenir une prédiction de dose 3D précise et une optimisation de la dose voxel par voxel (un voxel étant l'équivalent d'un pixel en 3D) pour les cancers de la tête et du cou. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les plans cliniques prédits et les plans cliniques réels.

L'IA pourrait avoir d'autres applications en radiothérapie comme la prédiction des toxicités induites par les rayonnements, la reconstruction d'images, la génération de tomodensitométries synthétiques, l'enregistrement d'images et la surveillance des mouvements intra- et inter-fraction. En résumé, l'IA a le potentiel d'améliorer la précision, l'efficacité et la qualité de la radiothérapie.(51)

B. Repositionnement et synergie

a. Repositionnement du médicament, faire du neuf avec du vieux

Le développement d'un médicament est très souvent long et coûteux. On estime qu'il faut en moyenne dix ans et au moins un milliard de dollars pour mettre un médicament sur le marché. Compte tenu du temps et des dépenses nécessaires au développement de médicaments de novo, les industriels s'intéressent également à la recherche de nouvelles indications pour les molécules déjà mises sur le marché : c'est le repositionnement du médicament.

Trouver une nouvelle indication pour une molécule déjà existante a de nombreux avantages. Les données des études pharmacologiques, d'efficacité et de toxicité étant déjà présentes au vu de l'autorisation de mise sur le marché pour une indication spécifique font gagner du temps et de l'argent. Ainsi, les médicaments repositionnés sont susceptibles d'être approuvés dans des délais plus courts et à un coût moindre (environ 60% du coût habituel).

Historiquement, le repositionnement des médicaments était la conséquence de sérendipité, c'est-à-dire lorsqu'on découvrait un effet hors-cible ou un effet sur des cibles précédemment non connues.

L'exemple le plus célèbre est celui du sildénafil, développé à l'origine comme antihypertenseur et repositionné dans le traitement de la dysfonction érectile.(59)

Aujourd'hui, les progrès réalisés en pharmacologie, physiopathologie et en bioinformatique offrent la possibilité aux chercheurs de concevoir de nouvelles approches de repositionnement des médicaments par le biais d'une compréhension globale des données et non plus par "accident". C'est dans cette optique que l'IA peut jouer un rôle majeur dans la nouvelle façon de concevoir le repositionnement.

Identifier un analogue d'une molécule d'un médicament et partageant des mécanismes d'action avec ce même médicament fait partie des stratégies de repositionnement. Des médicaments appartenant à des classes thérapeutiques différentes mais ayant des structures chimiques similaires auraient de fortes chances d'avoir des indications similaires. Ce principe permettrait de trouver d'autres cibles pour les médicaments existants et de découvrir des effets hors-cible potentiels pouvant être étudiés en vue d'applications cliniques. Une autre stratégie est de chercher, indépendamment de la similarité des structures des médicaments, une "signature transcriptomique" similaire entre deux médicaments qui pourraient avoir la même indication. La signature transcriptomique d'un médicament donné s'obtient en comparant le profil d'expression génique d'un matériel biologique (cellule ou tissu par exemple) avant et après traitement par ledit médicament. La signature d'expression génique différentielle qui en résulte est la signature moléculaire du médicament. L'étendue de la corrélation négative (une corrélation négative signifie que les gènes régulés à la hausse dans la maladie sont régulés à la baisse avec le médicament et vice versa) entre la signature moléculaire du médicament et celle de la maladie permet de déduire le potentiel du médicament sur la maladie.(60–62)

Dans leur article, Li et al.(60) tentent d'utiliser les deux approches de façon concomitante et avec l'aide d'un algorithme de DL. L'algorithme a été entraîné sur de grands ensembles d'échantillons de signatures moléculaires de médicaments provenant de la Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures (LINCS) et les a classifiés en 6 catégories thérapeutiques dérivées des catégories d'utilisation thérapeutique des Medical Subject Headings (MeSH). Ensuite, les médicaments antinéoplasiques qui étaient mal classés ont été comparés par similarité de structure chimique avec des médicaments approuvés dans le CPNPC. Cela a permis d'identifier le pimozide, un antipsychotique neuroleptique, comme potentiel traitement dans le CPNPC. Le possible repositionnement du pimozide a été étayé par des expériences *in vitro*, qui ont validé sa cytotoxicité contre les lignées cellulaires A549.

Ainsi, l'utilisation de l'IA permet d'identifier des relations complexes entre les médicaments et les maladies, pouvant ne pas être apparentes à l'aide des méthodes statistiques traditionnelles, et identifier de nouvelles utilisations thérapeutiques potentielles de médicament déjà sur le marché. Dans la lutte contre le cancer, cela pourrait permettre d'avoir une plus grande panoplie de traitements, plus rapidement, moins chère et d'avoir la possibilité d'une médecine plus personnalisée.

b. Synergie médicamenteuse

L'administration de plusieurs médicaments au lieu de traitements uniques peut améliorer l'efficacité du traitement de diverses maladies notamment le cancer ainsi que les infections virales, fongiques et bactériennes. Dans le cadre du cancer, les polychimiothérapies se sont révélées plus efficaces qu'une monothérapie par leur capacité à agir sur plusieurs cibles différentes et ainsi obtenir une synergie d'effet, améliorer la tolérance, réduire la toxicité pour l'hôte et les effets secondaires indésirables (les doses des associations de médicaments étant généralement inférieures aux doses des monothérapies). Aussi, l'action des polythérapies sur plusieurs cibles permet de diminuer voire même surmonter les résistances tumorales ce qui en fait un domaine de recherche important en oncologie.

Cependant, les effets des associations de médicaments peuvent également être indésirables et réduire la survie sans progression des patients atteints de cancer. Il y a donc nécessité de trouver de manière robuste des paires de médicaments synergiques pour un type de cancer particulier. Auparavant, les associations thérapeutiques efficaces étaient formulées sur la base d'expériences cliniques. Cependant, ces tâtonnements requièrent beaucoup d'efforts. De plus, les patients peuvent être exposés à des traitements inutiles, voire nocifs. L'identification de nouvelles combinaisons de médicaments synergiques peut s'avérer difficile en raison de la taille de l'espace combinatoire possible mais les approches informatiques telles que le DL sont apparues comme un moyen rentable et rapide de hiérarchiser les combinaisons à tester notamment en utilisant les bases de données de criblage à haut débit déjà disponibles.(63,64)

Preuer K. et al. ont utilisé un algorithme de DL surnommé DeepSynergy et l'ont comparé à d'autres méthodes d'apprentissage automatique pour prédire la synergie des médicaments anticancéreux. Celui-ci aurait nettement surpassé les autres méthodes (avec une amélioration de 7,2 % de l'erreur quadratique moyenne par rapport à la deuxième meilleure méthode) pour prédire avec grande précision des scores de synergie de combinaisons de médicaments sur des lignées cellulaires cancéreuses. Leur méthode nécessite la description des lignées cellulaires cancéreuses par leurs profils génomiques et la représentation des composés par leurs descripteurs chimiques. De plus, la hiérarchisation des combinaisons de médicaments sur la base des prédictions de DeepSynergy (avec une AUC de 0,90) pourrait déjà réduire le temps et les coûts consacrés à la validation expérimentale. Ainsi, les auteurs suggèrent que leur algorithme pourrait être un outil précieux pour sélectionner de nouvelles combinaisons de médicaments synergiques.(63)

L'un des principaux inconvénients du DL est que la plupart des méthodes manquent d'interprétabilité en ce qui concerne les mécanismes biologiques sous-jacents à l'origine de la prédiction. Pour y remédier, Kuenzi et al.(65) ont développé DrugCell, un modèle de DL interprétable qui utilise un "réseau neuronal visible" pour s'assurer que la hiérarchie du réseau neuronal sous-jacent ressemble aux processus biologiques connus. Le modèle a été formé sur les réponses de 1 235 lignées cellulaires tumorales à 684 médicaments et intègre les génotypes tumoraux à la structure du médicament afin de

prédire la réponse au traitement (avec une corrélation de Spearman de 0,80 en comparant l'efficacité prédite à l'efficacité réelle) et d'apprendre les mécanismes biologiques sous-jacents à la réponse au médicament. L'article décrit également la validation du modèle en identifiant des mécanismes d'actions synergiques. La délétion (par CRISPR/Cas9) de cibles pharmacologiques et de gènes participants à ces mécanismes d'actions synergiques prédits a induit une diminution de la viabilité cellulaire dans une lignée cellulaire A549 comparé à une délétion unique. L'algorithme a aussi prédit, avec une AUC égale à 0,75, les meilleures combinaisons thérapeutiques augmentant la survie sans progression des modèles de xénogreffes dérivées de patients.

En conséquence, la prédiction précise et robuste de combinaisons de médicaments par le biais de l'IA pourrait permettre d'identifier des polythérapies possibles pour la médecine personnalisée en oncologie, accélérant ainsi son développement pour lutter contre les résistances aux médicaments, améliorer l'efficacité et réduire les effets indésirables.

C. Recherche et développement du médicament en oncologie

a. Identifier de nouvelles cibles

Les possibilités de traitement d'une grande partie des cancers restent limitées et la productivité des outils existants pour développer de nouveaux médicaments n'a cessé de diminuer malgré des années de recherche biomédicale. Cela s'expliquerait par le fait que les efforts actuels dans le développement du médicament se concentrent principalement sur des familles de protéines "droguables" déjà validées délaissant un potentiel de protéines inexploité pour la recherche de nouveaux traitements anticancéreux. Il est donc urgent d'identifier et de valider de nouvelles cibles pertinentes. L'identification de cibles dans le cadre de la recherche de nouveaux médicaments vise à identifier des protéines pouvant moduler l'avancée d'une pathologie si leur activité est modifiée. Les algorithmes de DL pourraient donc analyser différents types de données (notamment les profils d'expression génétique, les réseaux d'interaction protéine-protéine, les données génomiques et protéomiques) afin d'identifier des cibles potentielles susceptibles d'être impliquées dans des voies de signalisation de la maladie. Sur les quelque 20 000 protéines du protéome humain, environ 3 000 ont été identifiées comme des cibles thérapeutiques potentielles. Les connaissances futures pourraient nous permettre de mieux comprendre quelles protéines pourraient devenir des cibles thérapeutiques.(66,67)

Une approche originale a été expérimentée par Bravo et al.(68) consistant à utiliser un algorithme (nommé BeFree) de traitement du langage naturel (NLP). Ces modèles d'algorithmes sont capables d'analyser un texte et d'y extraire les informations les plus pertinentes. Le DL a aussi permis une avancée considérable dans ce domaine de l'IA rendu célèbre auprès du grand public avec notamment la création de chatbot (agent conversationnel en français) tel que le fameux Chat-GPT. En exploitant les informations morpho-syntaxiques des textes issus de la littérature biomédicale, BeFree est capable d'identifier des liens entre les gènes et les maladies, les médicaments et les maladies et les

médicaments et les cibles. L'algorithme a été utilisé dans une étude de cas sur la dépression. Les résultats obtenus indiquent que BeFree a pu identifier des gènes associés à cette pathologie qui n'étaient pas répertoriés dans les bases de données publiques, et ainsi, pourraient soutenir de nouvelles hypothèses dans la pathophysiologie de la maladie.

Cette approche, combinée à de l'analyse des données Omics par des algorithmes de DL, a permis la création d'une plateforme de bioinformatique, PandaOmics, capable d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Cette plateforme a permis à Ren et al.(69) de développer un potentiel nouveau traitement dans le carcinome hépatocellulaire en ciblant la kinase dépendantes des cyclines CDK20.

b. De la cible au médicament

Après avoir identifié la cible et sa "droguabilité", il faut rechercher la molécule qui s'y liera. C'est l'étape du criblage. Classiquement, cette étape consiste à tester *in vitro* une multitude de composés (issus de chimiothèque) avec la cible identifiée. Suite à cela, les molécules qui agiront sur la cible seront dénommées les "hits" et participeront à la prochaine étape du développement du médicament. Pour rendre cette étape plus rapide, plus efficace et moins onéreuse, les industries pharmaceutiques ont automatisé et miniaturisé ce processus. Ainsi est né le criblage à haut débit. Mais toujours dans le but d'améliorer les rendements, de réduire le temps et le coût de production, les industriels ont cherché à virtualiser ce processus. C'est le criblage virtuel : le produit des avancées scientifiques dans les domaines de la modélisation moléculaire, de la chimie combinatoire et de la biologie moléculaire.

Au lieu de tester physiquement chaque composé d'une bibliothèque donnée, le criblage virtuel consiste en la simulation des composés afin de prédire lesquels seront les plus aptes à se lier à la cible souhaitée. Il existe deux types de criblage virtuel : le criblage virtuel basé sur la structure (CVBS) et le criblage virtuel basé sur les ligands (CVBL). Le CVBS utilise la structure 3D d'un composé pour prédire son affinité de liaison avec la cible du médicament. L'une des méthodes les plus courantes est le docking, dans lequel le composé et la cible sont placés ensemble dans une simulation. Quant au CVBL, il utilise les propriétés moléculaires et chimiques pour vérifier la similarité entre un composé testé et un ligand connu de la cible. Le CVBL repose sur l'idée que les composés ayant des propriétés similaires auront une activité de liaison à la cible similaire.(70)

Wallach et al. ont présenté AtomNet, le premier CNN de CVBS, conçu pour prédire la bioactivité des petites molécules dans le cadre de la recherche du médicament. L'architecture convolutionnelle profonde permet au système de modéliser les phénomènes complexes et non linéaires des liaisons moléculaires en combinant de manière hiérarchique des caractéristiques chimiques de base à des caractéristiques plus complexes. En incorporant des informations structurales sur les cibles, AtomNet peut prédire de nouvelles molécules actives. AtomNet a obtenu des résultats considérables sur un benchmark commun de CVBS (PDBbind v2016) qui comprend des structures cristallographiques et

des valeurs expérimentales d'affinités pour des paires ligand/protéine, avec une AUC supérieure à 0,9 pour 57,8 % des cibles de ce benchmark, surpassant de loin les méthodes de docking antérieures.

AtomNet a permis à Chen et al.(71) de découvrir un inhibiteur potentiel de la protéine déubiquitinase OTUD7B, qui est dérégulée dans de nombreux cancers, notamment du sein et du poumon. L'algorithme a criblé 4 millions de composés à la recherche d'inhibiteurs potentiels. Ils ont ainsi identifié un composé qu'ils ont surnommé 7Bi, inhibant expérimentalement l'activité de l'OTUD7B à la fois *in vitro* et *in vivo*, réduisant ainsi la prolifération des cellules cancéreuses. Le 7Bi pourrait donc être une molécule prometteuse dans le traitement de cancers présentant une expression accrue de l'OTUD7B. À l'instar des CNN 3D utilisés pour des applications en radiothérapie, DeepAtom(72) repose sur l'utilisation des voxels. Cette architecture d'algorithme a permis d'améliorer la prédiction de l'affinité d'un ligand pour sa protéine cible à partir de données de la structure tridimensionnelle du complexe.

Pour le CVBL, l'équipe de Berrhail(73) a aussi utilisé un modèle de CNN prenant pour entrée une représentation matricielle de l'empreinte 2D des molécules criblées. L'algorithme aurait surpassé les autres méthodes de CVBL testées sur le dataset MDDR.

c. Développement préclinique et clinique

i. Étude préclinique

La détermination de la pharmacocinétique et de la toxicité des médicaments est une étape importante de la conception des médicaments et implique l'identification des effets indésirables des substances chimiques sur les êtres humains, les animaux et l'environnement. Les études précliniques sont indispensables pour éviter que des médicaments toxiques n'atteignent les essais cliniques. Cependant, la toxicité élevée reste l'un des principaux facteurs d'échec des médicaments, puisqu'elle est à l'origine de deux tiers des retraits de médicaments après leur mise sur le marché et d'un cinquième des échecs au cours des essais cliniques. Des estimations précises et fiables de la pharmacocinétique et de la toxicité sont donc nécessaires pour garantir la sécurité des médicaments et peuvent contribuer à réduire le coût et la durée du développement de nouveaux médicaments. Les expériences sur les animaux ont depuis toujours constitué l'approche la plus classique pour évaluer ces données. Cependant, ces études sont limitées par le coût, le temps et les considérations éthiques. De nombreuses approches *in silico* ont démontré leur utilité dans l'estimation des propriétés ADME-Tox (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) des médicaments candidats. Ces approches prédisent ces propriétés en évaluant diverses caractéristiques du médicament et notamment les prédictions basées sur les cibles et les relations quantitatives structure-activité (QSAR). (74)

En 2015, le Tox21 Data Challenge avait été le plus grand effort de la communauté scientifique pour comparer les méthodes informatiques de prédiction de la toxicité. Ce défi comprenait 12 000 produits

chimiques et médicaments qui avaient été mesurés pour 12 effets toxiques différents à l'aide de tests spécialement conçus à cet effet. Le système DeepTox, qui était composé principalement de réseaux neuronaux profonds, avait nettement surpassé tous les autres systèmes concurrents en termes de performances. Il a remporté un total de 9 des 15 défis et n'a pas été classé plus bas que la cinquième place dans aucun des sous-défis. Il a donc été déclaré vainqueur du Tox21 Data Challenge. Les auteurs de ce système avaient conclu par la suite que le DL était très adapté à la prédiction de la toxicité et serait capable d'influencer significativement ce domaine à long terme.(75)

D'autres modèles de DL appliqués à la prédiction de la toxicité ont vu le jour par la suite. Xu et al.(76) ont mis au point des modèles de DL dans la prédiction de lésions hépatiques induites par médicament. Le meilleur modèle a correctement prédit la toxicité hépatique iatrogène avec une *accuracy* de 86,9 % et une AUC de 0,955. Ces résultats seraient supérieurs aux performances des modèles de prédiction des lésions hépatiques précédemment décrites dans la littérature. De plus, grâce à une analyse approfondie, les auteurs ont également pu identifier des caractéristiques moléculaires importantes liées aux lésions hépatiques induites.

Les changements cytotoxiques induits par les médicaments provoquent des changements morphologiques cellulaires et nucléaires qui sont caractéristiques des voies de mort cellulaire spécifiques impliquées. On identifie généralement ces changements en se basant sur la visualisation des noyaux à l'aide de différentes approches microscopiques. Tox_(R)CNN(77) est un nouvel outil qui a été conçu pour détecter la cytotoxicité à partir d'images microscopiques de noyaux colorés par fluorescence, sans utiliser de marquage spécifique de la toxicité. Le système est composé de deux modèles CNN. Tox_CNN, qui s'appuie sur une segmentation préalable des cellules et un découpage des images de noyaux, et Tox_RCNN, qui effectue une détection et une classification entièrement automatisées des cellules. Ces deux CNN fournissent des résultats de criblage significatifs qui ont détecté la toxicité pré-létale, ce qui rend l'outil extrêmement utile et abordable et voire applicable à d'autres indications de toxicité *in vitro*. Le modèle constituerait un outil de dépistage robuste dans les études précliniques selon les auteurs. D'autres modèles de DL ont pu être développés dans le cadre des études précliniques afin notamment de prédire la formation de métabolites mais aussi la biodisponibilité orale.(78)

ii. Étude clinique

La moitié du temps, des ressources humaines et des dépenses au cours du processus de découverte de médicaments sont consacrées aux phases d'essais cliniques. L'un des principaux obstacles au cours du cycle de développement des médicaments est le taux d'échec élevé de cette phase. Les raisons de ce taux d'échec élevé seraient dû à une mauvaise sélection des cohortes de patients, un mécanisme de recrutement imparfait pour recruter les patients les mieux adaptés mais aussi le manque de moyens techniques pour affronter la complexité des phases avancées de ces essais (comme l'absence de

système fiable et efficace pour contrôler l'observance, le suivi des patients et la surveillance des paramètres cliniques). Des recherches ont mis en évidence le fort potentiel de l'IA et d'autres outils d'analyse avancée pour automatiser les processus des essais cliniques, ce qui en ferait une approche particulièrement efficace en termes de coûts.(79)

Dans un article paru dans Nature(80), deux start-up utilisant l'IA pour améliorer les études cliniques sont décrites. La première, Trials.ai, est une start-up qui aide à la conception de protocoles d'essais cliniques en utilisant des modèles de NLP. Le système recueille et analyse des données provenant de différentes sources, telles que des revues, des étiquettes de médicaments et des données privées provenant d'hôpitaux avec lesquels l'entreprise est en relation. Ces données sont ensuite utilisées pour étudier les essais proposés, la rigueur des critères d'éligibilité et la manière dont ils affectent les résultats des essais cliniques (tels que le coût, la participation, la rétention, ...).

La deuxième, AiCure, se veut de vouloir étudier les données liées au comportement des participants. En effet, le succès de protocoles bien conçus dépend du respect des instructions par les participants et une petite erreur, comme l'oubli d'une pilule, peut avoir un impact négatif sur les résultats de l'étude. Ainsi, AiCure utilise l'IA pour aider les participants aux essais cliniques à être observant en leur faisant enregistrer avec leur smartphone des vidéos d'eux lors de la prise des médicaments. À l'aide d'algorithmes de DL, l'application peut prédire la prise ou non du médicament par le patient. Une étude menée auprès de personnes atteintes de schizophrénie a montré qu'environ 90 % des personnes utilisant la plateforme AiCure prenaient leurs médicaments conformément à la posologie prescrite, contre environ 72 % des personnes qui étaient surveillées régulièrement par une tierce personne lors de la prise. Cet outil pourrait également analyser l'expression faciale de la personne afin de déterminer sa réaction à la prise du traitement, ce qui pourrait guider au développement de celui-ci .

3. Conclusion

Nous avons ainsi vu que l'IA, qui n'est pas nouvelle dans l'univers de la recherche pharmaceutique, a subi un renouveau par les avancées récentes en ML et plus précisément en DL. Ces avancées semblent pouvoir s'intégrer dans toutes les étapes du médicament et permettre une amélioration dans la recherche et dans le développement de nouvelles thérapies. Ces nouvelles thérapies sont essentielles à la lutte contre le cancer où il y a une nécessité d'avoir plus d'outils, eux-mêmes, davantage personnalisés. Mais de nombreux problèmes peuvent être soulevés par la démocratisation de cette technologie.

V. Les limites et challenges de l'IA

1. Introduction

L'utilisation de l'IA n'a eu de cesse de croître dans tous les domaines cette dernière décennie et le secteur de la santé n'y a pas été épargné (voir *Figure 46*). Encore méconnu ou du moins mal compris par la société, l'IA interpelle et fait couler beaucoup d'encre.

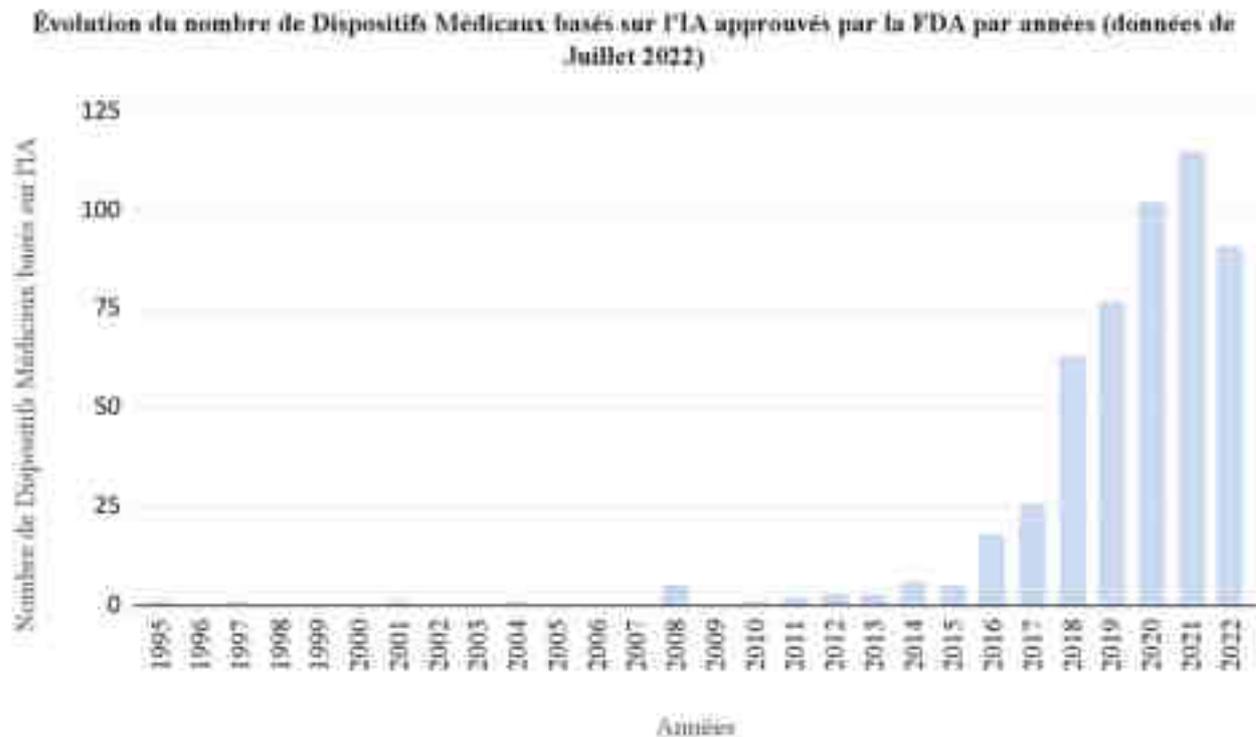


Figure 46 : Évolution du nombre de dispositifs médicaux basés sur l'IA approuvés par la FDA par années (Juillet 2022)(81)

2. Une technologie basée sur les données

A. Quantité de donnée et *Big Data*

Comme mentionné auparavant, les théories d'IA autour du ML et du DL existaient déjà au milieu du XXème siècle mais leur implémentations n'a pu être possible que très récemment dû à l'amélioration des puissances de calculs en informatique mais surtout de la quantité de données disponibles et utilisables pour entraîner les algorithmes. Cette quantité de données très importantes, nommée en anglais *Big Data* (mégadonnées), a pu naître grâce aux évolutions de l'informatique, de l'ère du numérique et de l'information. Le *Big Data* dénote non seulement une importante quantité mais aussi une importante vitesse à laquelle ces données sont traitées et une variété de ces données.

Le DL est extrêmement gourmand en données puisqu'il implique également l'apprentissage de représentations. Le DL exige une quantité de données considérable pour obtenir un modèle avec une performance satisfaisante. En effet, plus le volume des données augmente, plus il est possible d'obtenir

un modèle performant (*Figure 47*). Il arrive ainsi que l'on manque de données pour utiliser directement le DL. (82) Dans le domaine de la santé, les faibles ensembles de données peuvent représenter un problème plus important que dans les autres domaines. En effet, en raison des politiques de protection de la vie privée des patients, et ainsi, de leurs données à caractères personnelles, il n'est souvent pas possible pour les chercheurs et développeurs de partager ces informations. Certaines approches seraient susceptibles de résoudre ce problème telles que l'apprentissage fédéré (où l'algorithme est entraîné par des données restant localisées) ou même l'apprentissage en essaim (où tous les participants contribuent à la fois à la collecte des données et au développement de l'algorithme). Toutefois, jusqu'à présent, ces approches n'ont pas été largement mises en œuvre.(83)

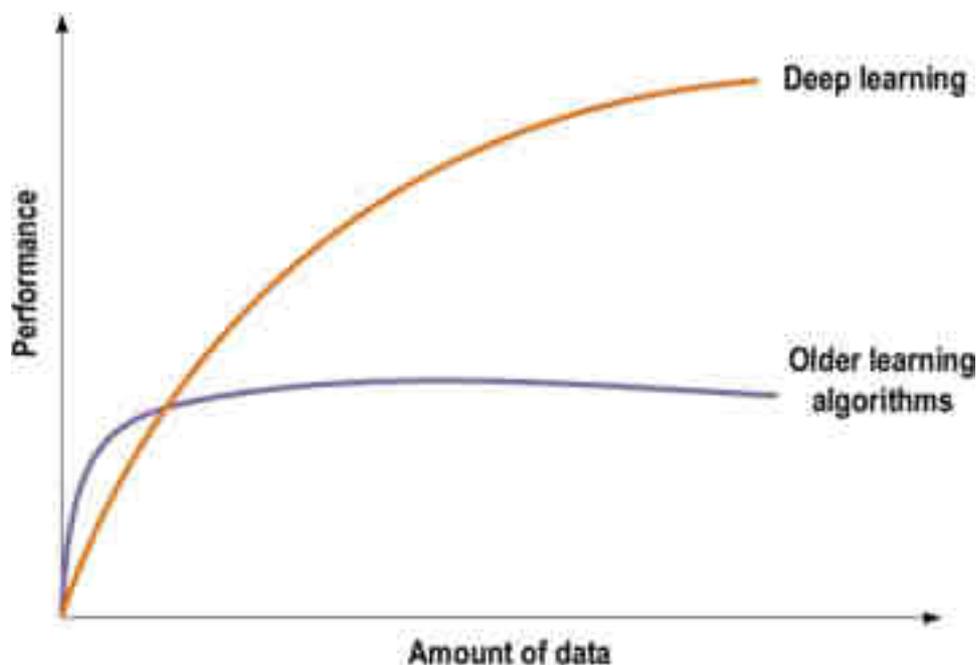


Figure 47 : Schéma représentant les performances du DL en fonction de la quantité de données comparées à celles des algorithmes d'apprentissage plus anciens.(82)

Pour pallier le manque de données, il existe plusieurs solutions informatiques dont l'apprentissage par transfert et l'augmentation des données.

L'apprentissage par transfert est une méthode très utilisée pour les CNN. Elle consiste à pré-entraîner des couches antérieures sur des données très importantes mais non ciblées puis d'affiner l'algorithme en l'entraînant sur les données voulues. Par exemple, un CNN basé sur la reconnaissance d'image (disons dans le cas du diagnostic de cancer du sein sur mammographie) peut être d'abord pré-entraîné sur une base de données considérable d'images (exemple ImageNet contenant des images de tous types comme des animaux, des fruits ou des objets). L'algorithme sera donc "formé" à la reconnaissance d'image et pourra transférer ses connaissances pour reconnaître une tâche différente, et cela, sans devoir repartir de zéro. Dans les cas où les données ne sont pas très nombreuses, cette méthode est très

utile. D'autres raisons justifient l'utilisation d'un modèle pré-entraîné comme réduire la puissance de calcul nécessaire et réduire le temps d'entraînement. L'apprentissage par transfert est davantage plus efficace si les données de pré-entraînement sont proches des données à entraîner.

L'augmentation des données se base sur une autre stratégie dans le but d'augmenter artificiellement la quantité de données. Pour cela, on fait subir à notre base de données des transformations informatiques. Par exemple pour les images on peut les inverser (axe horizontal plus courant que sur l'axe vertical), modifier les canaux de couleurs mais aussi la luminosité, le rognage, la rotation, la translation et l'injection de bruit. Ainsi, les systèmes de DL peuvent être plus performants lorsque ces techniques sont employées.(82)

B. Qualité, variété et biais

Les résultats d'un algorithme sont corrélés à la qualité des données qui lui ont été fournies. Par exemple, il est difficile d'obtenir des ensembles de données de haute qualité sur des tissus cancéreux (faisant l'objet d'un profilage omique) dans un contexte clinique en raison du coût, de la disponibilité et de la qualité des échantillons. De plus, ces échantillons de tumeurs peuvent être de taille trop petite et sont généralement conservés sous forme de blocs fixés au formol et inclus dans la paraffine entraînant la dégradation de l'ARN et la réticulation de l'ADN et donc qui ne se prêtent pas à un profilage moléculaire complet.

Un autre problème est d'avoir une bonne variabilité de données. La variabilité des données est un défi majeur pour l'application du DL à l'oncologie. Dans le cas de l'immunohistochimie, par exemple, l'intensité et/ou la qualité de la coloration peut varier d'un laboratoire à l'autre. La manière dont les systèmes de DL peuvent gérer cette variabilité inter- et intra-laboratoire n'est pas encore claire.

Il est de plus en plus évident que les différences ethniques, de sexe, ainsi que les disparités socio-économiques, ont un impact sur le risque de maladie et sa récurrence parmi les individus. Dans le cas du cancer, des variations spécifiques à l'ethnie ont été rapportées en termes d'occurrence et de fréquence d'aberrations génétiques. En effet, il a été démontré que des différences spécifiques à l'ethnie existaient jusqu'au niveau morphologique des tissus (donc de l'agressivité de la maladie) entre les hommes euro-américains et afro-américains atteints d'un cancer de la prostate. Ainsi, les ensembles de données existants qui sont couramment utilisés pour former et tester les modèles d'IA en oncologie sont encore intrinsèquement biaisés en faveur de certains groupes ethniques. À titre d'exemple, le TCGA, le plus grand référentiel de données sur le cancer, est principalement composé d'individus blancs d'ascendance européenne. D'autres biais existent également dans les grands ensembles de données couramment utilisés. Par exemple, les cohortes du TCGA sont principalement composées de tumeurs primaires, avec une disponibilité très limitée de tumeurs métastatiques. De plus, les lignées cellulaires, qui sont les outils de travail du développement préclinique des médicaments et qui peuplent fréquemment les grands ensembles de données génomiques, ne reflètent pas avec précision les profils

des patients du monde réel, car elles sont sujettes à des problèmes tels que les dérives génétiques.(62,84)

3. Les couches profondes : la boîte noire du DL

Le principe même du DL est la présence de couches profondes. L'algorithme après apprentissage est capable de nous donner une réponse en sortie à partir d'une entrée mais que se passe-t-il entre? Sommes-nous sûrs que l'IA a bien compris ce qu'elle devait apprendre?

Le domaine de l'IA qui cherche à répondre à ces questions se nomme l'explicabilité. L'explicabilité des modèles de DL, qui se focalise sur la fourniture d'explications compréhensibles des résultats de ces modèles, peut influencer la possibilité de les adopter dans leur utilisation clinique. En effet, le DL est présent dans de nombreuses applications aujourd'hui où l'explicabilité n'est pas un enjeu important. Prenons l'exemple d'une traduction réalisée par l'IA, si celle-ci échoue il n'y aura pas de conséquences majeures. Or, dans le domaine médical, il y a une nécessité d'avoir une transparence de l'algorithme et une confiance en celui-ci, ainsi l'explicabilité joue un rôle majeur et est décisive pour le déploiement d'une telle technologie en clinique. Pour comprendre comment un modèle d'IA fait des prédictions, nous devons savoir comment il fonctionne et sur quelles preuves il prend ses décisions. Les méthodes d'explicabilité fournissent des outils qui peuvent aider à résoudre ces problèmes. Ces méthodes sont définies selon plusieurs typologies. La méthode peut être agnostique ou spécifique. Les Interprétations agnostiques ont la capacité d'expliquer des algorithmes indépendamment du modèle utilisé. Par rapport aux méthodes spécifiques à un modèle, elles présentent l'avantage d'être flexibles et universelles. Ces méthodes peuvent être utilisées pour un large éventail de modèles d'apprentissage automatique dont les réseaux neuronaux profonds. Mais les interprétations spécifiques peuvent être intéressantes dans des domaines précis comme la vision par ordinateur avec des méthodes spécifiques aux CNN. C'est le cas de CAM (pour *Class Activation Mapping*). CAM représente l'une des méthodes de référence dans le domaine visuel. D'autres méthodes sont également basées sur son principe comme Grad-CAM.

Il s'agit d'une généralisation de CAM, qui peut être appliquée à n'importe quel type de CNN. Elle permet d'obtenir des "cartes thermiques" qui mettent en évidence les régions importantes de l'image d'entrée pour une classe cible sélectionnée (voir *Figure 48*). (85)

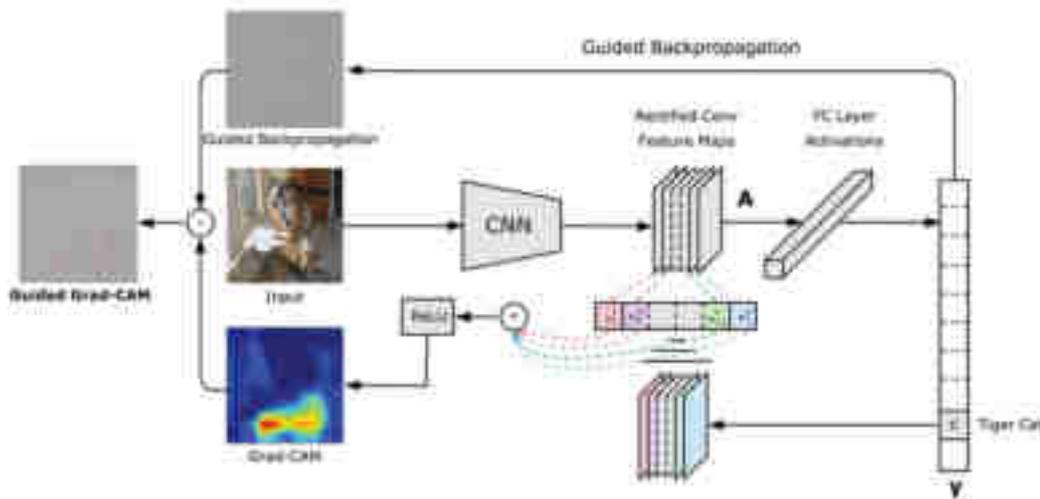


Figure 48 : Représentation schématique du fonctionnement de la méthode d'interprétation Grad-CAM.(86)

Les méthodes de visualisation telles que Grad-CAM peuvent aider à identifier des biais dans des modèles entraînés. Par exemple, Grad-CAM a été utilisé sur un CNN classant des radiographies thoraciques pour détecter si un patient est atteint d'une pneumonie virale, de COVID-19 ou n'a rien. Les “cartes thermiques” produites par la méthode d'interprétation ont montré que le CNN utilise principalement le bord de l'image pour prendre sa décision, au lieu de chercher des informations pertinentes à l'intérieur des poumons (voir Figure 49)(87)

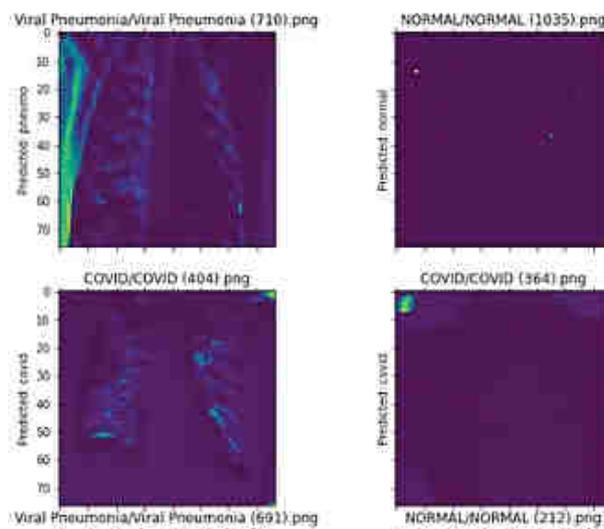


Figure 49 : Illustration de biais dans un modèle CNN classant des radiographies thoraciques. Les zones vertes/jaunes sont les régions d'intérêt sur lesquelles l'algorithme prend sa décision, les zones bleues sont les régions sans intérêt.(87)

Comme nous avons pu le voir, l'application d'approches d'IA explicables dans le domaine médical est un sujet de recherche très actif et il subsiste plusieurs problèmes à résoudre dans le futur. L'un des problèmes réside dans l'absence d'une mesure qualitative pour les explications. L'approche la plus courante actuellement dans le domaine médical consiste à obtenir un retour des cliniciens (à l'aide de questionnaires par exemple). Mais cela est chronophage et dans le cas d'interprétations visuelles, cette approche est subjective. En effet, les avis des experts sur les explications fournies peuvent être biaisés. Ainsi, il y a une nécessité d'évaluer entièrement et de façon automatisée les explications des modèles à l'aide de métriques objectives.(85) Ces lacunes en termes d'explicabilité des modèles d'IA soulèvent la question de confiance en la machine d'une part pour les praticiens mais d'une autre part pour les patients.

4. La place de l'IA en société, enjeu éthique

A. Questionnement, principe et recommandation éthique

Comme nous l'avons vu précédemment, l'IA présente des limites qui posent à de nombreux scientifiques, avocats et psychologues des questions éthiques liées à cette technologie grandissante. En effet, avec les possibilités croissantes que nous offre l'IA, de nouveaux problèmes ou questions se présentent et en particulier dans la santé. Ainsi, comment peut-on s'assurer que l'IA est juste et exempte de préjugés ? Comment garantir son équité et sa transparence ? Quand peut-elle décider seule et quand est-il nécessaire de conserver la supervision d'un responsable ? Et donc, qui sera responsable si une vie est menacée en raison d'une décision de l'IA ?(85)

Pour pouvoir répondre à ces questions, Fjeld et al.(88) ont analysé des documents relatifs aux exigences de l'IA provenant de différentes sources, tels que d'organismes, de textes gouvernementaux ou des recommandations en matière d'IA, et ont défini, sur la base de ces éléments, huit principes clés de l'IA contemporaine. Ces huit principes sont la protection de la vie privée, responsabilité, sûreté et sécurité, transparence et explicabilité, équité et non-discrimination, contrôle humain de la technologie, responsabilité professionnelle et promotion des valeurs humaines. L'Unesco(89) a aussi publié ses recommandations sur l'éthique de l'intelligence artificielle avec dix principes assez similaires mais dont, en plus, le principe de proportionnalité et d'innocuité, la durabilité, la sensibilisation ainsi que l'éducation et la gouvernance. Ces recommandations peuvent permettre, selon eux, d'aider au "développement et à l'utilisation des technologies de l'IA pour qu'elles soient guidées par des recherches scientifiques de qualité ainsi que par une analyse et une évaluation éthiques". On peut appréhender ces principes sous deux angles, l'un sociologique et l'autre législatif.

B. L'IA face à l'Homme

Les soins de santé reposent sur des relations entre individus. L'interaction entre le professionnel de santé (PdS) et le patient y est centrale. Or l'IA risque de s'immiscer dans cette relation et constituer

une interface supplémentaire entre les Pds mais aussi entre le Patient (voir *Figure 50*). La relation PdS-Patient est basée sur des valeurs de confiance, de transparence, de respect mutuelle et d'empathie permettant à l'aide d'une communication ouverte d'améliorer ce rapport et ainsi les services de soin. Mais la présence de l'IA peut perturber ce rapport notamment par la méconnaissance de celle-ci, son opacité et par conséquent le manque de confiance relatif. Selon un sondage(90), 45% des adultes au Royaume-Uni pensent que l'IA devrait être utilisée pour le diagnostic (34% pensent qu'elle ne devrait pas et 21% en n'ont pas d'opinions) mais 63% pensent que l'IA ne devrait pas remplacer les Pds dans certaines tâches comme la proposition d'un traitement.

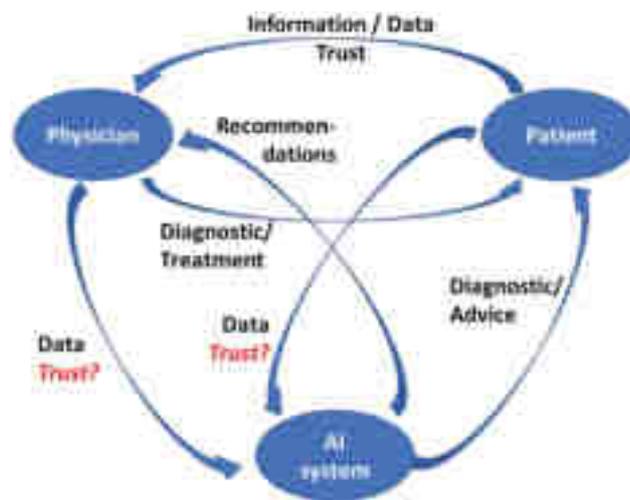


Figure 50 : Schéma montrant la relation PdS-patient-AI.(91)

Dans une certaine mesure, ce manque d'acceptation en la machine est justifié. En effet, l'un des principes éthiques fondamentaux de la santé est l'autonomie. Cela exige des Pds une compréhension plus approfondie de la validation clinique de l'IA étayée par des études scientifiques. Les Pds opèrent sur la base de leur propre expertise et de leur sens clinique. Lorsque leurs compétences décisionnelles sont altérées, en acceptant aveuglément un pronostic, un diagnostic ou un traitement fournis par une IA, ils pourraient être considérés comme allant à l'encontre de leur déontologie. Ce manque de transparence et d'explicabilité, essentiel dans le rôle de la santé, y limite son utilisation.(92) On se demande ainsi si le patient a peur de la machine ou du Pds contrôlé aveuglément par celle-ci ? Et quel niveau de contrôle doit-on avoir sur elle ? Le Pds peut-il être remplacé par l'algorithme ?

Parmi un sondage effectué auprès de radiologues, d'informaticiens et d'industriels, seuls 25% des répondants ont confiance dans les résultats de l'IA et seuls 17% pensent que la médecine deviendra plus humaine grâce à son utilisation. Mais ils pensent à 86% que la médecine gagnera en efficacité avec l'IA si validation obligatoire de celle-ci (91%).(93) Une autre étude constate chez les radiologues la crainte d'être remplacés dans 38 % des cas. La crainte était significativement plus fréquente chez les participants ayant des connaissances basiques en matière d'IA. Les raisons les plus fréquentes de cette

crainte étaient la prévision que le rôle du radiologue serait modifié, sans toutefois être remplacé (82 %), la crainte d'un remplacement complet (10 %) et la crainte d'un remplacement partiel entraînant une baisse de la demande de radiologues (6 %).(94)

Au vu de toutes ces préoccupations et selon les principes éthiques recommandés, il serait judicieux d'espérer de l'IA d'être un outil pour les PdS qui continuent d'opérer selon leur expertise. Ces outils devraient être explicables et validés dans le but unique d'aider et d'améliorer les soins. Cet outil permettrait aux PdS de gagner du temps et ainsi en consacrer davantage au patient permettant, paradoxalement, une amélioration de la relation humaine. De plus, il serait intéressant d'éclairer le patient sur son utilisation, mais aussi, lui laisser le choix d'y être ou non assujéti. Il faut néanmoins poser un cadre juridique clair, et cela, pour résoudre des questionnements liés à la responsabilité notamment. En effet, si l'IA se trompe, doit-on tenir le PdS comme responsable ?

C. Législation et responsabilité, l'exemple européen

La commission européenne a proposé, en avril 2021, le premier cadre réglementaire de l'Union Européenne (UE) pour l'IA.(95) Cette proposition, surnommée *EU AI Act*, est considérée comme une première mondiale en termes de législation encadrant cette technologie. Ce texte a pour objectif d'établir "un cadre juridique uniforme, en particulier pour le développement, la commercialisation et l'utilisation de l'IA dans le respect des valeurs de l'Union" et ainsi garantir aux Européens une confiance en l'IA.

Le Parlement Européen a comme priorité de veiller aux respects de certains principes similaires à ceux vus précédemment. Ainsi selon l'UE, l'IA doit être centrée sur l'humain et développée par l'homme; sûre, transparente et responsable; garantie contre les préjugés et la discrimination; tout en assurant le droit de recours, la responsabilité sociale et environnementale et le respect de la vie privée et de la protection des données. De plus, il préconise que ces systèmes d'IA doivent être supervisés par des personnes plutôt que par l'automatisation pour éviter des conséquences préjudiciables.

Selon la commission européenne, les lois actuelles fournissent déjà une certaine protection mais seraient insuffisantes pour relever les défis spécifiques liés aux IA. Un règlement est proposé visant à traiter les risques spécifiques aux applications de l'IA en proposant une liste d'applications à haut risque et y définir des exigences concises. Aussi, de définir des obligations précises pour les utilisateurs d'IA et les fournisseurs d'applications à haut risque. Pour cela, il est proposé d'évaluer la conformité avant et après que le système d'IA ne soit mis sur le marché par des structures de gouvernance aux niveaux européen et national.

L'approche de ce cadre réglementaire est donc fondée sur les risques. Il y définit quatre niveaux de risque en matière d'IA : risque inacceptable (e.g. notation sociale, identification biométrique, police prédictive, ...), risque élevé (e.g. atteinte à la santé (inclut les dispositifs médicaux), à la sécurité et aux droits fondamentaux des personnes ou à l'environnement), risque limité et risque minimal ou nul.

On peut donc constater que tout dispositif médical doté d'IA sera évalué avant sa mise sur le marché et tout au long de son cycle de vie.

Le parlement européen avait déjà, en amont de ce cadre réglementaire, publié un rapport en octobre 2020 pour des recommandations en matière d'éthique, de responsabilité civile et de propriété intellectuelle concernant l'IA.(96) En termes de responsabilité, il souhaiterait mettre en place un cadre de responsabilité civile "tourné vers l'avenir". Ainsi, les opérateurs de systèmes d'IA à haut risque seront strictement "responsables de tout dommage" résultant de son utilisation. De plus, le parlement s'accorde à offrir une sécurité juridique aux entreprises pour stimuler l'innovation mais en protégeant les citoyens et en renforçant leur confiance à cette technologie. En conséquence, les députés considèrent que, dans le futur, les opérateurs de systèmes d'IA à haut-risque devront souscrire une assurance obligatoire.

Concernant l'utilisation en santé, des lignes directrices ont été mises en place par un texte adopté en janvier 2021(97). Ce texte souligne que l'utilisation de l'IA "ne devrait pas remplacer le contact humain et ne devrait pas entraîner de discrimination". Aussi, les députés estiment que "les citoyens devraient toujours être informés s'ils sont soumis à une décision fondée sur l'IA", qu'ils devraient pouvoir y faire appel et que leurs données personnelles seraient protégées.

L'Agence européenne des médicaments quant à elle a entamé des discussions sur la rédaction de lignes directrices sur l'utilisation de l'IA dans le cycle de vie des médicaments. Elle organisera pour cela un atelier en novembre 2023 avec des acteurs et experts de l'IA au sujet des applications potentielles de celle-ci dans le domaine de la technologie, de la politique de la réglementation des médicaments.

En somme, nous avons pu voir que les progrès soudains de cette technologie peuvent poser énormément de questions notamment éthico-juridiques. L'exemple de cette ambition de loi européenne se place dans une volonté mondiale d'anticiper ces enjeux et de répondre aux problématiques qui en découlent.

VI. Conclusion

L'idée de l'IA n'est pas nouvelle. En effet, sa conceptualisation a accompagné l'Homme depuis l'antiquité. Mais grâce à l'évolution des technologies, la création de machines capables de réaliser des tâches, jusque-là réservées aux Hommes, ont pu voir le jour. Ce domaine a connu une évolution fulgurante depuis cette dernière décennie dû aux avancées en ML et notamment à l'avènement de l'apprentissage profond. Dans cette thèse, nous avons tenté d'explorer le rôle de l'IA, et plus précisément du DL, en tant que nouvel outil dans la lutte contre le cancer. Le cancer, de par sa complexité et sa variabilité, nécessite des approches médicothérapeutiques novatrices. C'est dans ce contexte-là que nous avons analysé les nouvelles avancées en IA dans le cadre du dépistage, diagnostic, pronostic, traitement et de la recherche et du développement en oncologie.

Nous avons pu voir que dans le cas particulier du cancer du sein, l'IA améliore la détection précoce et l'exactitude du diagnostic, montre des résultats prometteurs en radiologie et en anatomopathologie pour la détection d'anomalies, le diagnostic et la prédiction de l'évolution du cancer du sein. Mais aussi, l'IA a la possibilité d'améliorer et d'optimiser les traitements oncologiques et leurs mise en place. La recherche pharmaceutique profite aussi des avancées récentes en DL, s'intégrant dans toutes les étapes du médicament, et permettra très probablement l'essor de nouvelles thérapies, essentielles à la lutte contre le cancer.

Mais cette technologie ne vient pas sans limite. Rappelons que malgré ces avancées, des défis existent dans l'utilisation de l'IA en oncologie comme le manque quantitatif et qualitatif de données, l'explicabilité, les questions juridiques, de confidentialité et d'éthique, ainsi que la nécessité d'une formation continue pour les professionnels de santé. Voilà un aperçu des enjeux à surmonter pour parvenir à optimiser l'utilisation de l'IA dans la lutte contre le cancer.

Nous sommes à l'aube d'une nouvelle ère. Il est ainsi de notre devoir, en tant que professionnel de santé, de se former davantage aux nouvelles technologies dans le but tant espéré d'améliorer les soins et la vie des patients.

Bibliographie

1. McCarthy J. What is artificial intelligence ? [Internet]. Disponible sur: <http://jmc.stanford.edu/articles/whatisai.html>
2. Shimizu H, Nakayama KI. Artificial intelligence in oncology. *Cancer Sci.* mai 2020;111(5):1452-60.
3. McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull Math Biophys.* 1 déc 1943;5(4):115-33.
4. Furtak S. Noba. [cité 4 juill 2022]. *Neurons*. Disponible sur: <https://nobaproject.com/modules/neurons>
5. Lettvin J, Maturana H, McCulloch W, Pitts W. What the Frog's Eye Tells the Frog's Brain. *Proc IRE.* nov 1959;47(11):1940-51.
6. Introduction au Machine Learning [Internet]. *Machine Learnia*. 2019 [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://machinelearnia.com/machine-learning-introduction/>
7. Mitchell TM. *Machine Learning*. New York: McGraw-Hill; 1997. 414 p. (McGraw-Hill series in computer science).
8. Azencott CA. *Introduction au Machine Learning*. 2018;180.
9. Amidi A, Amidi S. CS 229 - Deep Learning Cheatsheet [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://stanford.edu/~shervine/teaching/cs-229/cheatsheet-deep-learning>
10. Amidi A, Amidi S. CS 229 - Supervised Learning Cheatsheet [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://stanford.edu/~shervine/teaching/cs-229/cheatsheet-supervised-learning>
11. Amidi A, Amidi S. CS 230 - Convolutional Neural Networks Cheatsheet [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://stanford.edu/~shervine/teaching/cs-230/cheatsheet-convolutional-neural-networks>
12. Saha S. *Medium*. 2018 [cité 4 juill 2022]. A Comprehensive Guide to Convolutional Neural Networks — the ELI5 way. Disponible sur: <https://towardsdatascience.com/a-comprehensive-guide-to-convolutional-neural-networks-the-eli5-way-3bd2b1164a53>
13. Lee H, Grosse R, Ranganath R, Ng AY. Convolutional deep belief networks for scalable unsupervised learning of hierarchical representations. In: *Proceedings of the 26th Annual International Conference on Machine Learning* [Internet]. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2009 [cité 3 juill 2022]. p. 609-16. (ICML '09). Disponible sur: <https://doi.org/10.1145/1553374.1553453>
14. SPF. Principales évolutions de la mortalité par cause médicale sur la période 2000-2016 en France métropolitaine. [cité 11 août 2022]; Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/principales-evolutions-de-la-mortalite-par-cause-medecale-sur-la-periode-2000-2016-en-france-metropolitaine>
15. *Manuels MSD pour le grand public* [Internet]. [cité 11 août 2022]. Diagnostic du cancer - Cancer. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/cancer/pr%C3%A9sentation-des-cancers/diagnostic-du-cancer>
16. *Fondation pour la Recherche Médicale* [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Cancers : du dépistage au diagnostic, au plus tôt ! Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancer-depistage-diagnostic>
17. Giraud P, Trédaniel J. *Cancérologie: R2C*. 3e éd. actualisée. Paris: Med-Line éditions; 2021. (Le référentiel).
18. Breast cancer – IARC [Internet]. [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.iarc.who.int/cancer-type/breast-cancer/>
19. Lee S. *Canadian Cancer Society*. [cité 27 nov 2022]. What is breast cancer? Disponible sur: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer>
20. Wendum D. *Anatomie et cytologie pathologiques: rôle clé dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement réussit ses ECNi*. 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.

(Les référentiels des collèges).

21. Collège des enseignants de radiologie de France, Collège national des enseignants de biophysique et de médecine nucléaire, éditeurs. *Imagerie médicale: radiologie et médecine nucléaire*. 2e éd. [revue et augmentée]. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. (Les référentiels des collèges).
22. Classification BI-RADS - [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.depistagesein.ca/classification-bi-rads/#.Y3FjMnbMLwN>
23. Breast Imaging Reporting & Data System [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
24. Pr. Graichi R. *Sémiologie du sein* [Internet]. Faculté de Médecine Oran 1; Disponible sur: https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3276.pdf
25. Frank ED, Long BW, Smith BJ, Merrill V. *Merrill's atlas of radiographic positioning & procedures*. 11th ed. St. Louis, Mo: Mosby/Elsevier; 2007. 3 p.
26. Oakden-Rayner L. The Rebirth of CAD: How Is Modern AI Different from the CAD We Know? *Radiol Artif Intell*. mai 2019;1(3):e180089.
27. Halalli B, Makandar A. Computer Aided Diagnosis - Medical Image Analysis Techniques [Internet]. *Breast Imaging*. IntechOpen; 2017 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/state.item.id>
28. Premarket Approval (PMA) [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P970058>
29. Lee CS, Parise C, Burlison J, Seidenwurm D. Assessing the Recall Rate for Screening Mammography: Comparing the Medicare Hospital Compare Dataset With the National Mammography Database. *Am J Roentgenol*. juill 2018;211(1):127-32.
30. Russakovsky O, Deng J, Su H, Krause J, Satheesh S, Ma S, et al. ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge. *Int J Comput Vis*. 1 déc 2015;115(3):211-52.
31. Ribli D, Horváth A, Unger Z, Pollner P, Csabai I. Detecting and classifying lesions in mammograms with Deep Learning. *Sci Rep*. 15 mars 2018;8(1):4165.
32. Lotter W, Diab AR, Haslam B, Kim JG, Grisot G, Wu E, et al. Robust breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis using an annotation-efficient deep learning approach. *Nat Med*. févr 2021;27(2):244-9.
33. Schaffter T, Buist DSM, Lee CI, Nikulin Y, Ribli D, Guan Y, et al. Evaluation of Combined Artificial Intelligence and Radiologist Assessment to Interpret Screening Mammograms. *JAMA Netw Open*. 2 mars 2020;3(3):e200265.
34. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. janv 2020;577(7788):89-94.
35. Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, St Louis J, Finkelstein DM, Yu KD, et al. Breast cancer in China. *Lancet Oncol*. juin 2014;15(7):e279-289.
36. Habel LA, Capra AM, Oestreicher N, Greendale GA, Cauley JA, Bromberger J, et al. Mammographic density in a multiethnic cohort. *Menopause N Y N*. oct 2007;14(5):891-9.
37. Madani M, Behzadi MM, Nabavi S. The Role of Deep Learning in Advancing Breast Cancer Detection Using Different Imaging Modalities: A Systematic Review. *Cancers*. 29 oct 2022;14(21):5334.
38. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 1 août 2011;22(8):1736-47.
39. Ibrahim A, Gamble P, Jaroensri R, Abdelsamea MM, Mermel CH, Chen PHC, et al. Artificial intelligence in digital breast pathology: Techniques and applications. *Breast Off J Eur Soc Mastology*. 19 déc 2019;49:267-73.
40. Araújo T, Aresta G, Castro E, Rouco J, Aguiar P, Eloy C, et al. Classification of breast cancer histology images using Convolutional Neural Networks. *PLoS ONE*. 1 juin 2017;12(6):e0177544.
41. Bejnordi BE, Zuidhof G, Balkenhol M, Hermsen M, Bult P, van Ginneken B, et al. Context-aware stacked convolutional neural networks for classification of breast carcinomas in whole-slide histopathology images. *J Med Imaging*. oct 2017;4(4):044504.

42. Mercan C, Aksoy S, Mercan E, Shapiro LG, Weaver DL, Elmore JG. Multi-instance Multi-label Learning for Multi-class Classification of Whole Slide Breast Histopathology Images. *IEEE Trans Med Imaging*. janv 2018;37(1):316-25.
43. Jiang Y, Chen L, Zhang H, Xiao X. Breast cancer histopathological image classification using convolutional neural networks with small SE-ResNet module. *PLoS ONE*. 29 mars 2019;14(3):e0214587.
44. Jaroensri R, Wulczyn E, Hegde N, Brown T, Flament-Auvigne I, Tan F, et al. Deep learning models for histologic grading of breast cancer and association with disease prognosis. *NPJ Breast Cancer*. 4 oct 2022;8:113.
45. Saha M, Chakraborty C. Her2Net: A Deep Framework for Semantic Segmentation and Classification of Cell Membranes and Nuclei in Breast Cancer Evaluation. *IEEE Trans Image Process*. mai 2018;27(5):2189-200.
46. Sun D, Wang M, Li A. A Multimodal Deep Neural Network for Human Breast Cancer Prognosis Prediction by Integrating Multi-Dimensional Data. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. mai 2019;16(3):841-50.
47. Jiang Y, Yang M, Wang S, Li X, Sun Y. Emerging role of deep learning-based artificial intelligence in tumor pathology. *Cancer Commun*. 11 avr 2020;40(4):154-66.
48. Li B, Chan HL, Chen P. Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges. *Curr Med Chem*. 26(17):3009-25.
49. Johannet P, Coudray N, Donnelly DM, Jour G, Bochaca II, Xia Y, et al. Using machine learning algorithms to predict immunotherapy response in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 janv 2021;27(1):131-40.
50. Arbour KC, Luu AT, Luo J, Rizvi H, Plodkowski AJ, Sakhi M, et al. Deep learning to estimate RECIST in patients with NSCLC treated with PD-1 blockade. *Cancer Discov*. janv 2021;11(1):59-67.
51. Chen Z, Lin L, Wu C, Li C, Xu R, Sun Y. Artificial intelligence for assisting cancer diagnosis and treatment in the era of precision medicine. *Cancer Commun*. 6 oct 2021;41(11):1100-15.
52. Ha R, Chin C, Karcich J, Liu MZ, Chang P, Mutasa S, et al. Prior to Initiation of Chemotherapy, Can We Predict Breast Tumor Response? Deep Learning Convolutional Neural Networks Approach Using a Breast MRI Tumor Dataset. *J Digit Imaging*. oct 2019;32(5):693-701.
53. Blasiak A, Khong J, Kee T. CURATE.AI: Optimizing Personalized Medicine with Artificial Intelligence. *SLAS Technol*. avr 2020;25(2):95-105.
54. Indications - Radiothérapie [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Indications>
55. Moding EJ, Kastan MB, Kirsch DG. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. *Nat Rev Drug Discov*. juill 2013;12(7):526-42.
56. Hughes JR, Parsons JL. FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy. *Int J Mol Sci*. 5 sept 2020;21(18):6492.
57. Li L, Qi D, Yue-Ming J, Guan-Qun Z, Yi-Qiang T, Wl C, et al. Deep Learning for Automated Contouring of Primary Tumor Volumes by MRI for Nasopharyngeal Carcinoma. *Radiology* [Internet]. juin 2019 [cité 10 août 2023];291(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30912722/>
58. Fan J, Wang J, Chen Z, Hu C, Zhang Z, Hu W. Automatic treatment planning based on three-dimensional dose distribution predicted from deep learning technique. *Med Phys*. janv 2019;46(1):370-81.
59. Drug Repurposing and Repositioning: Workshop Summary [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2014 [cité 13 août 2023]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/18731>
60. Li B, Dai C, Wang L, Deng H, Li Y, Guan Z, et al. A novel drug repurposing approach for non-small cell lung cancer using deep learning. *PLoS ONE*. 11 juin 2020;15(6):e0233112.
61. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. janv 2019;18(1):41-58.
62. Bhinder B, Gilvary C, Madhukar NS, Elemento O. Artificial Intelligence in Cancer Research and Precision Medicine. *Cancer Discov*. avr 2021;11(4):900-15.

63. Preuer K, Lewis RPI, Hochreiter S, Bender A, Bulusu KC, Klambauer G. DeepSynergy: predicting anti-cancer drug synergy with Deep Learning. *Bioinformatics*. 1 mai 2018;34(9):1538-46.
64. *Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
65. Kuenzi BM, Park J, Fong SH, Sanchez KS, Lee J, Kreisberg JF, et al. Predicting Drug Response and Synergy Using a Deep Learning Model of Human Cancer Cells. *Cancer Cell*. 9 nov 2020;38(5):672-684.e6.
66. Jeon J, Nim S, Teyra J, Datti A, Wrana JL, Sidhu SS, et al. A systematic approach to identify novel cancer drug targets using machine learning, inhibitor design and high-throughput screening. *Genome Med*. 30 juill 2014;6(7):57.
67. Qureshi R, Irfan M, Gondal TM, Khan S, Wu J, Hadi MU, et al. AI in drug discovery and its clinical relevance. *Heliyon*. 26 juin 2023;9(7):e17575.
68. Bravo À, Piñero J, Queralt-Rosinach N, Rautschka M, Furlong LI. Extraction of relations between genes and diseases from text and large-scale data analysis: implications for translational research. *BMC Bioinformatics*. 21 févr 2015;16:55.
69. Ren F, Ding X, Zheng M, Korzinkin M, Cai X, Zhu W, et al. AlphaFold accelerates artificial intelligence powered drug discovery: efficient discovery of a novel CDK20 small molecule inhibitor. *Chem Sci*. 8 févr 2023;14(6):1443-52.
70. Carpenter KA, Cohen DS, Jarrell JT, Huang X. Deep learning and virtual drug screening. *Future Med Chem*. nov 2018;10(21):2557-67.
71. Chen J, Bolhuis DL, Laggner C, Kong D, Yu L, Wang X, et al. AtomNet-Aided OTUD7B Inhibitor Discovery and Validation. *Cancers*. 14 janv 2023;15(2):517.
72. Rezaei MA, Li Y, Wu D, Li X, Li C. Deep Learning in Drug Design: Protein-Ligand Binding Affinity Prediction. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2022;19(1):407-17.
73. Berrhail F, Belhadef H, Haddad M. Deep Convolutional Neural Network to improve the performances of screening process in LBVS. *Expert Syst Appl*. 1 oct 2022;203:117287.
74. Basile AO, Yahi A, Tatonetti NP. Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety. *Trends Pharmacol Sci*. sept 2019;40(9):624-35.
75. Mayr A, Klambauer G, Unterthiner T, Hochreiter S. DeepTox: Toxicity Prediction using Deep Learning. *Front Environ Sci* [Internet]. 2 févr 2016 [cité 24 août 2023];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fenvs.2015.00080/abstract>
76. Xu Y, Dai Z, Chen F, Gao S, Pei J, Lai L. Deep Learning for Drug-Induced Liver Injury. *J Chem Inf Model*. 26 oct 2015;55(10):2085-93.
77. Jimenez-Carretero D, Abrishami V, Fernández-de-Manuel L, Palacios I, Quílez-Álvarez A, Díez-Sánchez A, et al. Tox_(R)CNN: Deep learning-based nuclei profiling tool for drug toxicity screening. *PLoS Comput Biol*. 30 nov 2018;14(11):e1006238.
78. Nag S, Baidya ATK, Mandal A, Mathew AT, Das B, Devi B, et al. Deep learning tools for advancing drug discovery and development. *3 Biotech*. mai 2022;12(5):110.
79. Harrer S, Shah P, Antony B, Hu J. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. *Trends Pharmacol Sci*. 1 août 2019;40(8):577-91.
80. Woo M. An AI boost for clinical trials. *Nature*. 25 sept 2019;573(7775):S100-2.
81. Health C for D and R. Artificial Intelligence and Machine Learning (AI/ML)-Enabled Medical Devices. FDA [Internet]. 10 mai 2022 [cité 26 août 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-ai-ml-enabled-medical-devices>
82. Alzubaidi L, Zhang J, Humaidi AJ, Al-Dujaili A, Duan Y, Al-Shamma O, et al. Review of deep learning: concepts, CNN architectures, challenges, applications, future directions. *J Big Data*. 31 mars 2021;8(1):53.
83. Balkenende L, Teuwen J, Mann RM. Application of Deep Learning in Breast Cancer Imaging. *Semin Nucl Med*. 1 sept 2022;52(5):584-96.
84. Tran KA, Kondrashova O, Bradley A, Williams ED, Pearson JV, Waddell N. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Med*. 27 sept 2021;13:152.

85. Kolarik M, Sarnovsky M, Paralic J, Babic F. Explainability of deep learning models in medical video analysis: a survey. *PeerJ Comput Sci.* 14 mars 2023;9:e1253.
86. Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, Vedantam R, Parikh D, Batra D. Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks via Gradient-Based Localization. In: 2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV). 2017. p. 618-26.
87. Moreau B. Medium. 2021 [cité 27 août 2023]. Bias in your datasets: COVID-19 case study. Disponible sur:
<https://towardsdatascience.com/bias-in-your-datasets-covid-19-case-study-d065aa698b74>
88. Fjeld J, Achten N, Hilligoss H, Nagy A, Srikumar M. Principled Artificial Intelligence: Mapping Consensus in Ethical and Rights-Based Approaches to Principles for AI [Internet]. Rochester, NY; 2020 [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3518482>
89. Recommandation sur l'éthique de l'intelligence artificielle | UNESCO [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur:
<https://www.unesco.org/fr/legal-affairs/recommendation-ethics-artificial-intelligence>
90. Fenech M, Strukelj N, Buston O. Ethical, Social, and Political Challenges of Artificial Intelligence in Health - Future Advocacy [Internet]. 2018 [cité 29 août 2023]. Disponible sur:
<https://futureadvocacy.com/publications/ethical-social-and-political-challenges-of-artificial-intelligence-in-health/>,
<https://futureadvocacy.com/publications/ethical-social-and-political-challenges-of-artificial-intelligence-in-health/>
91. Denecke K, Baudoin CR. A Review of Artificial Intelligence and Robotics in Transformed Health Ecosystems. *Front Med.* 6 juill 2022;9:795957.
92. Khan AA, Ibad H, Ahmed KS, Hoodbhoy Z, Shamim SM. Deep learning applications in neuro-oncology. *Surg Neurol Int.* 30 août 2021;12:435.
93. Jungmann F, Jorg T, Hahn F, Pinto Dos Santos D, Jungmann SM, Düber C, et al. Attitudes Toward Artificial Intelligence Among Radiologists, IT Specialists, and Industry. *Acad Radiol.* juin 2021;28(6):834-40.
94. An international survey on AI in radiology in 1,041 radiologists and radiology residents part 1: fear of replacement, knowledge, and attitude - PMC [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC8379099/>
95. European Commission, Directorate-General for Communications Networks, Content and Technology. Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL LAYING DOWN HARMONISED RULES ON ARTIFICIAL INTELLIGENCE (ARTIFICIAL INTELLIGENCE ACT) AND AMENDING CERTAIN UNION LEGISLATIVE ACTS [Internet]. 2021. Disponible sur:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52021PC0206>
96. Textes adoptés - Cadre pour les aspects éthiques de l'intelligence artificielle, de la robotique et des technologies connexes [Internet]. 2020 [cité 31 août 2023]. Disponible sur:
https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0275_FR.html
97. IA: lignes directrices pour les usages militaires et non militaires | Actualité | Parlement européen [Internet]. 2021 [cité 31 août 2023]. Disponible sur:
<https://www.europarl.europa.eu/news/fr/press-room/20210114IPR95627/ia-lignes-directrices-pour-les-usages-militaires-et-non-militaires>



Annexe 5

FICHE SIGNALÉTIQUE

(à rédiger en une page)

Nom : Kaidi Prénom : Yanis

Nom d'usage (marital ou autre) : _____

Né(e) le : 29/10/1997 à Mulhouse

TITRE DE LA THÈSE :

L'utilisation de l'intelligence artificielle en oncologie :
l'apprentissage profond, nouvel outil dans le diagnostic et l'optimisation des traitements

Date et lieu de la soutenance : 27/11/2023

N° d'ordre : _____

RÉSUMÉ :

(10 lignes)

Cette thèse explore l'impact de l'intelligence artificielle (IA), en particulier du
Deep Learning (DL), dans la lutte contre le cancer. En se concentrant sur le
cancer du sein, la thèse examine l'utilisation de l'IA dans l'imagerie médicale,
l'anatomopathologie et son rôle dans l'optimisation des traitements.

This thesis explores the impact of artificial intelligence (AI), specifically
Deep Learning (DL), in the fight against cancer. Focusing on breast cancer,
the thesis investigates the use of AI in medical imaging, anatomopathology,
and its role in treatment optimization.

MOTS-CLÉS :

(5 à 10)

Oncologie | IA | Intelligence Artificielle | Deep Learning | Cancer du Sein
Drug Development | Radiologie | Anatomopathologie | Diagnostic | Algorithme

Nom du Directeur de Thèse : Pr. Kellenberger