

Titre de la thèse/Thesis title :

Contributions au diagnostic et au pronostic des Hyperparathyroïdies basées sur la fusion des connaissances des experts et l'intelligence artificielle.

Contribution to diagnostics and prognostics of Hyperparathyroids based on expert knowledge and artificial intelligence data fusion.

Laboratoire d'accueil / Host Laboratory : Femto-st

Spécialité du doctorat préparé/Speciality : Informatique / computer science

Mots-clefs / Keywords:

Pronostic, diagnostic, science des données, hyperparathyroïdie, intelligence artificielle, imagerie nucléaire, traitement d'images, apprentissage machine, apprentissage profond.

Prognostics, diagnostics, data science, hyper parathyroid, artificial intelligence, nuclear imaging, image processing, machine learning, deep learning.

Descriptif détaillé de la thèse

1. Contexte et motivation

Au cours de ces 20 dernières années, les techniques d'intelligence artificielle (IA) ont connu un développement significatif qui ont boosté les méthodes de PHM et ont permis d'étendre les domaines d'application. Parmi ces applications, le pronostic et diagnostic au service de la médecine (PHM médical). Grâce à la collecte massive de données médicales doublée de la connaissance des médecins, le PHM médical ouvre des perspectives prometteuses pour l'aide au diagnostic et pour le pronostic de l'évolution des pathologies et de l'efficacité des traitements chez le patient. On parle quelque fois de planification d'une thérapie à ce sujet.

En général, il existe différents types d'information pour établir une thérapie. Ces données peuvent venir des analyses de sang, de l'imagerie, des images radiographiques ou nucléaires, des électrocardiogrammes, etc.

Dans le cadre de cette thèse, nous proposons une aide au diagnostic des pathologies des parathyroïdes pour lesquelles il n'existe pas de processus automatique de localisation, de visualisation et de détection. Les praticiens ont recours à l'imagerie nucléaire grâce à l'usage de deux radios traceurs avec différentes opérations de reconstruction 3D puis de soustraction avec mise en évidence des parathyroïdes après un recalage des niveaux de gris. Le traitement laborieux demande encore aujourd'hui un réglage manuel des paramètres utilisés avec à l'issu un résultat qui dépend du manipulateur avant l'interprétation des images. Il s'agit alors de recourir à des techniques de machine learning pour identifier le bon paramétrage, différent à chaque acquisition pour automatiser le processus. Ainsi, grâce à la connaissance des nombreux cas cliniques connus (plusieurs centaines) au CHRU de Besançon dans le service de médecine nucléaire du pôle cœur poumon, il sera possible d'entraîner un modèle issu de l'intelligence artificielle pour faire ce travail d'aide au diagnostic, sous le contrôle des praticiens du service. De nombreux travaux récents illustrent les nombreux challenges à relever dans ce domaine de la médecine [3, 5].

Parmi les outils d'IA pouvant être déployés pour accompagner les médecins dans leur prise en charge des patients, le machine learning en général et le deep learning en particulier (l'apprentissage profond) [1, 4] est aujourd'hui l'outil le plus déployé pour ce domaine. Il permet d'extraire des informations pertinentes qui échappent aux modèles physiques ou physiologiques classiques que les

médecins praticiens n'auraient pu identifier seuls. Cette approche dirigée par les données ouvre des perspectives particulièrement prometteuses dans le domaine de la médecine nucléaire où l'assistance par des traitements d'images complexes est déjà très présente. La multiplicité des modalités des acquisitions ne fait que renforcer la complexité des images et donc la demande de traitements automatiques et d'extraction des connaissances associées aux algorithmes d'intelligence artificielle [2].

2. Positionnement

Dans la littérature, il existe plusieurs travaux sur l'introduction de l'intelligence artificielle pour l'imagerie médicale. Dans [7], les auteurs ont développé une méthodologie d'amélioration de la qualité des images basée sur les réseaux de neurones pour la suppression du bruit (denoising) présent dans les images. D'autre part, dans [8], ils considèrent le bruit comme une source d'incertitude et utilisent la combinaison des réseaux de neurones avec des algorithmes génétiques pour s'affranchir du bruit dans les images. En parallèle, d'autres travaux sont orientés sur le traitement d'image grâce à des outils d'intelligence artificielle pour le diagnostic et le pronostic des pathologies. À titre d'exemple, dans le cadre de la détection et du pronostic du cancer du sein [5], les auteurs ont recours à l'apprentissage profond à partir des images brutes associé aux annotations des experts. D'autres approches consistent à combiner des équations statistiques avec le modèle d'apprentissage profond pour isoler des cellules tumorales et créer un modèle de diagnostic [8].

Un survol des travaux liant les domaines de l'apprentissage profond et de l'imagerie médicale dans une revue de littérature [3] met en évidence le potentiel de cette association qui surclasse tous les autres modèles sur des jeux de tests connus. Ainsi, le sujet proposé participe à l'effort de la recherche médicale dans ce domaine avec des réponses innovantes à des problèmes difficiles.

Outre les résultats obtenus dans les travaux mentionnés ci-dessus, on constate que ces travaux abordent séparément l'étape de traitement des images, la construction du modèle de diagnostic/pronostic et l'aide à la décision. Les points suivants résument les limites existantes dans ces travaux présents dans la littérature :

- Difficulté à traiter l'incertitude dans les images pour améliorer leur qualité avec une perte d'information négligeable ;
- Manque d'approches d'annotation automatique des images pour le diagnostic et pronostic des pathologies ;
- Rareté des travaux qui formalisent la liaison entre la quantité des images, leur méthode de traitement et le modèle d'IA pour le diagnostic/pronostic et l'aide à la décision.

3. Verrous scientifiques

Sur la base de la synthèse ci-dessus, la Figure 1 montre les étapes du PHM pour la santé avec le positionnement proposé. Les principaux verrous à lever sont :

- Amélioration de la qualité d'image : l'image doit répondre à un cahier de charge pour permettre aux médecins de prononcer une thérapie. Dans la réalité, les images sont soumises à des distorsions lors de la collecte, de la compression, du stockage, de la transmission et de la reproduction. La conséquence de ces actions est l'augmentation de l'incertitude dans la sortie des modèles de diagnostic/pronostic. Par exemple, dans la médecine nucléaire, il est très fréquent de combiner deux images, ce qui cumulent leur bruit et augmente l'incertitude et l'erreur. Dans ce cas il est souhaitable de développer une méthode efficace de filtrage qui conserve au maximum le contenu de l'information ;
- Annotation automatique des images pour le diagnostic et le pronostic des pathologies : l'amélioration de la qualité des images précédentes ne suffit pas toujours pour fournir un diagnostic ou un pronostic. Cette difficulté est due à la complexité du corps humain, aux

différences d'un corps à l'autre et aux comportements dynamiques. Par conséquent, il est souhaitable d'intégrer préalablement les connaissances du praticien pour annoter automatiquement les zones d'intérêts, reflet d'une possible pathologie du patient ;

- Formalisation de la démarche pour l'aide à la décision : le résultat du diagnostic ou du pronostic obtenu ci-dessous est utilisé par le médecin pour une possible prise en charge médicale du patient. Or ce processus n'est pas efficace et des erreurs sont possibles si l'amélioration de la qualité et l'annotation automatique ne sont pas présentes dans les informations présentées au praticien lorsqu'il doit rendre un avis médical. Pour cela, il sera important de formaliser une démarche qui relie la qualité de l'image, le modèle IA du diagnostic/ pronostic et l'aide à la décision.

La complexité des traitements associés aux pathologies des parathyroïdes ou hyperparathyroïdies, notamment en ce qui concerne sa localisation qui préfigure toute recherche d'hyperfixation pouvant entraîner une parathyroïdectomie, explique pourquoi ces verrous n'ont pas encore été levés et que trop peu de travaux existent dans la littérature sur ce sujet. Il s'agit pourtant d'un enjeu majeur [9].

4. Approche proposée

Dans cette thèse les différentes étapes à traiter sont les suivantes :

- Amélioration de la qualité des images par le développement d'un nouveau modèle de réseaux de neurones qui inclut des fonctions floues pour quantifier l'incertitude présente dans les images, en particulier celle associée à la modalité d'acquisition propre à la médecine nucléaire et qui montrent un niveau élevé de bruit, notamment dans le cas de de la recherche des parathyroïdes ;
- Diagnostic/ pronostic de l'hyperparathyroïdie par le développement d'un modèle IA qui combine traitements d'image et expertise du praticien dans le but d'une annotation automatique des images pour une meilleure prise en charge du patient ;
- Aide à la décision du praticien par le développement d'un ensemble d'indicateurs pertinents à lui présenter afin d'éviter les biais d'interprétation des images.

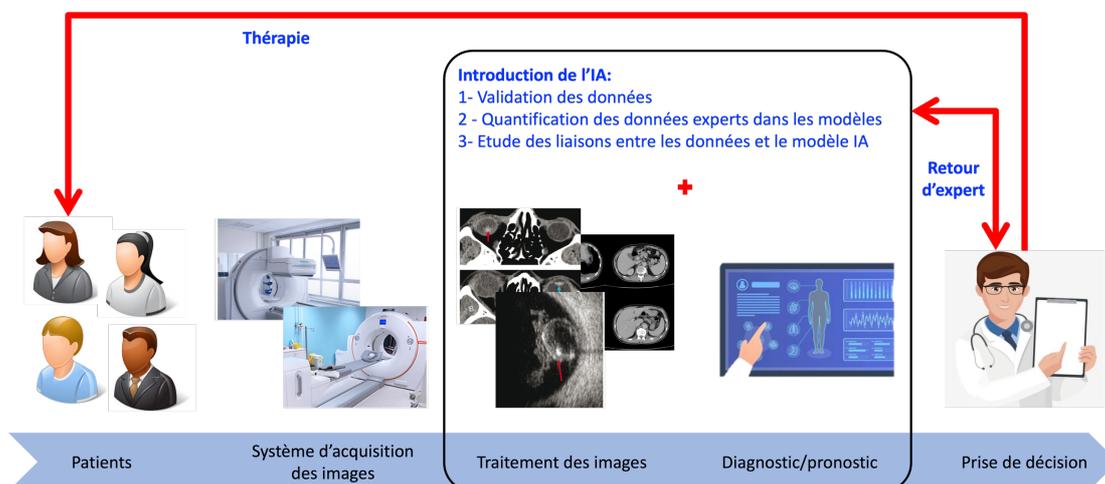


Figure 1: Synthèse du positionnement du sujet de thèse

Supervision et équipe de recherche

La thèse sera encadrée par Moncef Soualhi (UFC Besançon), Jean-Marc Nicod (ENSMM Besançon), Noureddine Zerhouni (ENSMM Besançon), Laurent Comas (CHU Besançon) et Hatem Boulahdour (CHU Besançon). Ainsi, l'équipe d'encadrement est composée de chercheurs en automatisation et data scientist dans le domaine du PHM dans des projets multidisciplinaires. De plus, la thèse sera développée avec d'un professeur hospitalier et d'un informaticien qui accordent une place importante aux algorithmes de traitement d'images et d'intelligence artificielle dans ce domaine.

Job description

1. Context and motivation

Over the last 20 years, artificial intelligence (AI) techniques have developed significantly, boosting PHM methods and extending their application areas. Among these applications, prognostics and diagnostics in the medical field (medical PHM). Thanks to the large amount of medical data collected and the doctors' knowledge, medical PHM offers promising perspectives for diagnosis and prognosis of the evolution of pathologies and the effectiveness of therapies on patients. This is sometimes referred to as therapy planning.

In general, there are different types of data available to plan a therapy. These data can be from blood tests, imaging, radiographic or nuclear images, electrocardiograms, etc. In this thesis, we deal with the diagnosis of parathyroid pathologies for which there is no automatic process of localization, visualization and detection of these diseases. Practitioners have to use Nuclear Imaging with the use of two X-ray tracers with different operations of 3D reconstruction then subtraction with highlighting of the parathyroids after a grey level shift. The treatment is still requiring manual adjustment of the parameters used, with the result depending on the operator before the images are interpreted. It is then necessary to use machine learning techniques to identify the right parameters, different for each acquisition to automate the process. Thus, thanks to the knowledge of the many known clinical cases (several hundred) at the Besançon University Hospital in the nuclear medicine department of the heart-lung unit, it will be possible to train a model derived from artificial intelligence (AI) to do this diagnostic assistance work, under the control of the department's practitioners. Numerous recent works illustrate the many challenges to be met in this field of medicine [3, 5].

Among the AI tools that can be deployed to support doctors in their patient care, machine learning in general and deep learning in particular [1, 4] is today the most deployed tool for this domain. It allows the extraction of relevant information that eludes classical physical or physiological models that practitioners could not have identified on their own. This data-driven approach opens up particularly promising perspectives in the field of nuclear medicine, where assistance through complex image processing is already very present. The large amount of acquisition modalities only increases the complexity of the images and thus the demand for automatic processing and knowledge extraction associated with artificial intelligence algorithms [2].

2. Positioning

In the literature, there are several works on the introduction of artificial intelligence for medical imaging. In [7], the authors developed a methodology for improving the quality of images based on neural networks for the removal of noise present in images. On the other hand, in [8], they consider noise as a source of uncertainty and use the combination of neural networks with genetic algorithms to get rid of noise in images. In parallel, other works are oriented towards image processing using artificial intelligence tools for the diagnosis and prognosis of pathologies. For example, in the context of breast cancer detection and prognosis [5], the authors use deep learning from raw images associated with expert annotations. Other approaches involve combining statistical equations with the deep learning model to isolate it from tumor cells and create a diagnostic model [8].

A survey of work linking the fields of deep learning and medical imaging in a literature review [3] highlights the potential of this combination to outperform all other models on known test sets. Thus, the proposed topic participates in the medical research effort with innovative answers to challenging problems.

In addition to the results obtained in the above-mentioned works, we note that these works address separately the image processing step, the construction of the diagnostic/prognostic model and the decision support. The following points summarize the existing limitations in these works present in the literature:

- Difficulty in dealing with uncertainty in images to improve their quality with negligible information loss;
- Lack of automatic image annotation approaches for diagnosis and prognosis of pathologies;
- Scarcity of works that formalize the link between the quantity of images, their processing method and the AI model for diagnosis/prognosis and decision support.

3. Scientific issues and challenges

Based on the above synthesis, Figure 1 shows the steps of the medical PHM f with the proposed positioning. The main issues to be overcome are:

- Image quality improvement: the image must satisfy a specific requirement to allow doctors to make a therapy decision. In reality, images are exposed to distortions during collection, compression, storage, transmission and reconstruction. The consequence of these actions is an increase in uncertainty in the output of diagnostic/prognostic models. For example, in nuclear medicine, it is very common to combine two images, which cumulates their noise and increases the uncertainty and error. In this case it is important to develop an efficient preprocessing method that keeps the information content as much as possible.
- Automatic annotation of images for diagnosis and prognosis of pathologies: improving the quality of previous images is not always enough to provide a diagnosis or prognosis. This difficulty is due to the complexity of the human body, the differences from one body to another and the dynamic behaviors. Therefore, it is necessary to integrate the practitioner's knowledge to automatically annotate the areas of interest, reflecting a possible pathology of the patient.
- Formalization of the approach for decision support: the result of the diagnosis or prognosis obtained below is used by the doctors for a possible medical management of the patient. However, this process is not efficient, and errors are possible if quality improvement and automatic annotation are not present in the information presented to the practitioner when he has to give a medical opinion. For this, it will be important to formalize an approach that links image quality, the AI model of diagnosis/prognosis and decision support.
The complexity of the therapies associated with parathyroid pathologies or hyperparathyroidism, particularly with regard to its localization, which appear at any search for hyperfixation that may lead to parathyroidectomy, explains why these barriers have not yet been resolved and why few work exists in the literature on this subject [9].

4. Proposed approach

In this thesis the different parts to be treated are the following:

- Improvement of image quality by developing a new neural network model that takes into account fuzzy functions to quantify the uncertainty present in the images, especially those associated with the acquisition modality specific to nuclear medicine and which show a high level of noise, also in the case of the search for parathyroids;
- Diagnosis / prognosis of hyperparathyroidism through the development of an AI model that combines image processing and medical expertise in order to automatically annotate images for better patient health management and therapy scheduling;
- Decision support for the practitioner by developing a set of relevant indicators to avoid image interpretation bias.

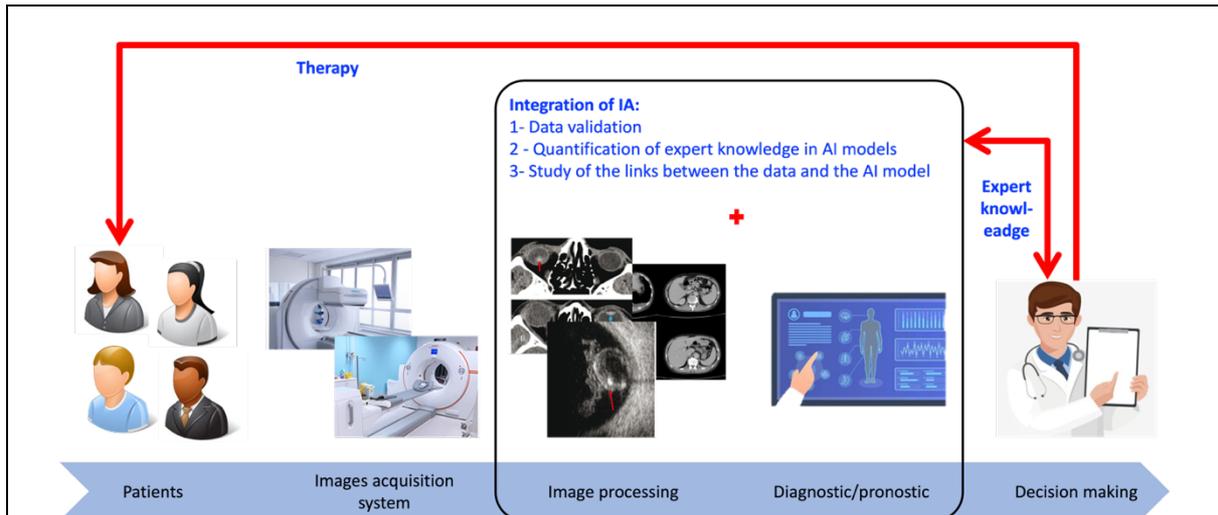


Figure 2: Synthesis and positioning of the thesis

Supervision and research team

The PhD will be supervised by Moncef Soualhi (UFC Besançon), Jean-Marc Nicod (ENSMM Besançon), Noureddine Zerhouni (ENSMM Besançon), Laurent Comas (CHU Besançon) and Hatem Boulahdour (CHU Besançon). Thus, the supervision team is composed by automation and data scientist researchers in PHM field in multidisciplinary projects. Moreover, the thesis will be developed within hospital professor and informatic experts give significance to the image processing and artificial intelligence algorithms in this field.

Références bibliographiques / Bibliography

- [1] Barragán-Montero, A., Javaid, U., Valdés, G., Nguyen, D., Desbordes, P., Macq, B., ... & Lee, J. A. (2021). Artificial intelligence and machine learning for medical imaging: A technology review. *Physica Medica*, 83, 242-256.
- [2] Haleem, A., Javaid, M., & Khan, I. H. (2019). Current status and applications of artificial intelligence (AI) in medical field: An overview. *Current Medicine Research and Practice*, 9(6), 231-237.
- [3] Lundervold, A. S., & Lundervold, A. (2019). An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 29(2), 102-127.
- [4] Sahiner, B., Pezeshk, A., Hadjiiski, L. M., Wang, X., Drukker, K., Cha, K. H., ... & Giger, M. L. (2019). Deep learning in medical imaging and radiation therapy. *Medical physics*, 46(1), e1-e36.
- [5] Cooke, C. D., Faber, T. L., & Galt, J. R. (2021). Fundamentals of image processing in nuclear medicine. In *Basic Sciences of Nuclear Medicine* (pp. 361-407). Springer, Cham.
- [6] Sadhukhan, S., Upadhyay, N., & Chakraborty, P. (2020). Breast cancer diagnosis using image processing and machine learning. In *Emerging Technology in Modelling and Graphics* (pp. 113-127). Springer, Singapore.
- [7] Laves, M. H., Tölle, M., & Ortmaier, T. (2020). Uncertainty estimation in medical image denoising with bayesian deep image prior. In *Uncertainty for Safe Utilization of Machine Learning in Medical Imaging, and Graphs in Biomedical Image Analysis* (pp. 81-96). Springer, Cham.
- [8] Liu, P., El Basha, M. D., Li, Y., Xiao, Y., Sanelli, P. C., & Fang, R. (2019). Deep evolutionary networks with expedited genetic algorithms for medical image denoising. *Medical image analysis*, 54, 306-315.
- [9] Ignat, M., Pérouse, M., Lefebvre, F., Kadoche, D., Imperiale, A., Swanstrom, L., ... & Mutter, D. (2021). Original Preoperative Localization Technique of Parathyroid Adenomas by 3-Dimensional Virtual Neck Exploration. *Surgical Innovation*, 28(3), 261-271.

Profil demandé / Applicant profile

Le candidat titulaire d'un master en informatique, en science des données, en application mathématique, en automatisation doit avoir une connaissance étendue du traitement des images, notamment des techniques d'apprentissage profond et de leur mise en œuvre dans les logiciels et le matériel. Des notions fondamentales en exploration des données sont également requises. La maîtrise de l'anglais est essentielle. L'autonomie, la rigueur scientifique et une forte motivation pour le sujet proposé seront des atouts indéniables pour mener à bien la thèse. Le langage de programmation Matlab, Python, C++.

The candidate with a Master's degree in computer science, data science, mathematical application, automation should have a broad knowledge of image processing, including deep learning techniques and their implementation in software and hardware. Fundamental notions in data explore are also required. Fluency in English is essential. Autonomy, scientific rigor and a strong motivation for the proposed subject will be undeniable assets to successfully complete the thesis. The programming language can be with Matlab, Python, C++.

Financement : MESRI Etablissement

Dossier à envoyer pour le/ Candidate to be sent on 23th May 2022

Début du contrat/ Thesis start : 1st Octobre 2022

Salaire mensuel brut/ Raw salary : 1975€

Direction de la thèse:/ Thesis Supervisor

Prof. Zerhouni Noureddine / noureddine.zerhouni@femto-st.fr

Encadrement de la thèse : co-directeur(s) et co-encadrant(s)

Prof. Nicod Jean-Marc / (Co-supervisor) jm.nicod@femto-st.fr

Dr. Soualhi Moncef / (Co-supervisor) moncef.soualhi@femto-st.fr

Les candidats sont invités à soumettre leur candidature aux directeurs de thèse.

La candidature doit contenir les documents suivants :

- CV
- Lettre de motivation + notes de master
- Au moins 1 lettre de référence et de recommandation

Applicants are invited to submit their application to the PhD supervisors.

Application must contain the following documents:

- CV
- Cover letter + Master Grades
- At least 1 reference letter and recommendation