

## FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Ligue+BM/CDE
Titre de la thèse : <b>Nouveaux réseaux de neurones spatiaux pour une radiomique performante et explicable en oncologie (novel Spatial nEural Networks for improved and Explainable Radiomics, SLENDER)</b>	3 mots-clés : oncologie radiomique réseaux de neurones	
Unité/équipe encadrante : <b>LaTIM (INSERM UMR 1101) / ACTION (groupe radiomique et modélisation multiparamétrique)</b>		
Directrice ou Directeur de thèse : <b>Mathieu Hatt, directeur de recherche INSERM ; responsable du groupe « radiomique et modélisation multiparamétrique en oncologie » de l'équipe ACTION du LaTIM</b>  Co-directeur de thèse en co-tutelle : <b>László Papp, responsable du groupe « Applied Quantum Computing Group », Center for Medical Physics and Biomedical Engineering Université de médecine de Vienne, Autriche</b>	N° de tél : 02 98 01 81 11 E-Mail : <a href="mailto:mathieu.hatt@inserm.fr">mathieu.hatt@inserm.fr</a>  <a href="mailto:laszlo.papp@meduniwien.ac.at">laszlo.papp@meduniwien.ac.at</a>	
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> L'amélioration et la personnalisation de la prise en charge des patients en oncologie passent par l'intégration de nombreuses sources d'informations différentes. Parmi celles-ci, les images médicales acquises dans le cadre de la routine clinique sont aujourd'hui sous-exploitées, encore majoritairement à des fins diagnostiques et non prédictives, et le plus souvent manuellement/visuellement. La radiomique désigne le cadre scientifique visant à optimiser l'exploitation de l'information contenue dans ces images de façon automatique, quantitative et robuste, pour le développement de modèles prédictifs. Nos travaux se focalisent sur les types de cancer dont les taux de récurrence et d'échec thérapeutique sont encore élevés (par ex. cancer du poumon, tête et cou, rectum, cervix), et pour lesquels un bénéfice potentiel peut être espéré par une meilleure exploitation des informations disponibles, notamment les images, pour mettre au point des outils d'aide au diagnostic ou au pronostic (prédiction de récurrence, de réponse thérapeutique, etc.). Malgré ses résultats prometteurs dans la littérature, la radiomique n'a pas encore percé en routine clinique, essentiellement du fait de limites méthodologiques, notamment la faible robustesse face à la grande hétérogénéité et variabilité des images médicales, le manque de données suffisantes pour un apprentissage performant et l'interprétabilité des modèles, limitée voire inexistante. Nous proposons ici d'évaluer la capacité d'une nouvelle architecture de réseaux de neurones (RN) innovante à lever ces verrous et faciliter l'adoption et le transfert de l'exploitation des images médicales en routine clinique pour l'aide à la décision en oncologie.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Le processus de radiomique consiste à collecter et pré-traiter les images, repérer et segmenter les objets d'intérêt (tumeurs et lésions), en extraire des caractéristiques quantitatives pré-définies (forme géométrique, intensité, textures), sélectionner parmi celles-ci les plus pertinentes et non redondantes pour la tâche visée (par ex. différencier tumeurs bénignes et malignes, ou prédire la réponse sans récurrence) et les combiner (avec d'autres variables cliniques) dans un modèle multiparamétrique à l'aide de techniques d'apprentissage (par ex. régression logistique, forêts aléatoires ou RN). Ces dernières années, les RN dits « profonds », notamment « convolutionnels » pour les images, ont bousculé ce processus par le changement de paradigme qu'ils induisent, notamment sur leur capacité à modéliser des relations non-linéaires complexes entre les données d'entrée et le critère à prédire grâce au très grand nombre de paramètres (~millions), et pour les RN convolutionnels, à déterminer par eux-mêmes via leur processus d'apprentissage, les informations pertinentes pour la tâche au sein des images d'entrée. Bien que constituant clairement l'avenir de la radiomique, les RN profonds ont un certain nombre d'inconvénients : 1) la nécessité de disposer de grandes bases de données, ce qui est bien plus difficile en imagerie médicale que pour des images naturelles, 2) les capacités de calculs et de mémoires nécessaires, et 3) leur aspect « boîte noire » qui rend leur interprétabilité auprès des radiothérapeutes, médecins nucléaires, radiologues et oncologues, complexe voire impossible. L. Papp (co-directeur de la thèse en co-tutelle) propose une nouvelle architecture de RN, dits « spatiaux » (RNS), où les neurones sont caractérisés par leur position en trois dimensions, et l'entraînement optimise ces positions 3D (les poids entre neurones deviennent la distance qui les sépare). Là où dans un RN profond usuel, le nombre de paramètres à entraîner augmente en fonction polynomiale du nombre de neurones, il augmente linéairement dans le cas des RNS. Les résultats préliminaires suggèrent que les RNS peuvent atteindre les mêmes performances avec significativement moins de paramètres à entraîner (même pour des architectures de RN relativement petites et pour des petits jeux de données), des ressources de calcul et de mémoire significativement réduites, et devrait également pouvoir être plus faciles à interpréter de par leur structure tri-dimensionnelle qui peut être visualisée directement.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> La thèse consistera à évaluer l'avantage de ces nouveaux RNS par rapport aux RN, dans un premier temps en comparant les deux sur la base des ressources requises (mémoire, temps de calcul) pour une performance équivalente, et sur la capacité à améliorer la performance en augmentant les ressources nécessaires mais sans atteindre le niveau requis par les RN. Dans un deuxième temps, on évaluera l'avantage des RNS pour l'interprétabilité des modèles via des approches innovantes de visualisation de la structure 3D du RNS. La première étape de la thèse, après une exploration bibliographique complémentaire, consistera à évaluer le bénéfice des RNS dans le cadre d'un processus de radiomique « classique », pour l'étape de modélisation (sélection et combinaison de paramètres de radiomique dans un modèle), en comparant avec un RN. La deuxième étape consistera à développer une version « convolutionnelle » des RNS afin de pouvoir placer des images médicales (2D ou 3D) en entrée, et la comparer (sur la même base de ressources et de performance) avec les réseaux de neurones convolutionnels de l'état de l'art en imagerie, sur plusieurs applications : d'abord la plus simple, l'étape de détection/segmentation d'objets d'intérêt (les tumeurs et ganglions) dans les images, puis les plus complexes, comme le développement de modèles diagnostiques, pronostiques et prédictifs. La dernière étape consistera à développer des approches d'interprétabilité spécifiques aux RNS en s'inspirant de celles existantes pour les RN (convolutionnels ou non), et à les évaluer en collaborant avec les cliniciens utilisateurs. L'ensemble de ces développements seront validés à l'aide de nombreuses cohortes cliniques déjà disponibles et prêtes pour l'analyse, représentant un large éventail de modalités d'imagerie (TEP/TDM, TEP/IRM, IRM multiparamétrique, TDM injectée ou non), de types de cancer (tête et cou, poumon, rectum, cervix, prostate) et de traitement associés (chirurgie, chimio et/ou radiothérapie), et de nombre de centres/patients (d'environ 100 patients d'un seul centre, à plus de 1500 de 15 centres)</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat.e (2 lignes) :</u></p>		

Formation en mathématiques appliquées et/ou informatique (master et/ou ingénieur)  
Expertise en apprentissage automatique et réseaux de neurones, de préférence pour les applications d'imagerie (médicale est un plus mais pas obligatoire)  
Bonne maîtrise de l'anglais indispensable (car co-tutelle internationale).

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

M. Hatt, et al. **Joint EANM/SNMMI Guideline on Radiomics in Nuclear Medicine**, *Eur J Nuc Med Mol Imaging* 2022

P. Papadimitroulas, (...), M. Hatt. **Artificial Intelligence: Deep Neural Networks in interpretability and harmonization of oncological radiomic biomarkers**, *Eur J Med Phys - Physica Medica* 2021

L. Papp, et al. **DEBI-NN: Distance-Encoding Biomorphic-Informational Neural Networks for Minimizing the Number of Trainable Parameters** 2023 (paper accepted in *Neural Networks*) <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2384764/v1>

Collaborations nationales et internationales :

Co-tutelle internationale avec László Papp, responsable du groupe de recherche *Applied Quantum Computing Group, Center for Medical Physics and Biomedical Engineering*, Université de médecine de Vienne, Autriche

Autres collaborations prévues au niveau national, notamment avec les partenaires du projet structurant du Cancéropole Grand Ouest dédiée à l'harmonisation multicentrique (HARMONY, avec P. Chauvet au LARIS à Angers, T. Carlier au CRCINA à Nantes et C. Tauber à l'U930 à Tours).

Autres collaboration internationales prévues avec l'équipe d'A. Depeursinge à Lausanne (Suisse) dans le cadre de la compétition internationale MICCAI HECKTOR (prédiction de survie dans le cancer tête et cou), avec le groupe de travail de l'AAPM TG363 (sur la segmentation automatique, dont M. Hatt est chair), et avec les équipes de N. Chung à l'Université de Warsaw en Pologne, et de P. Papadimitroulas (Bioemtech) à Athènes en Grèce, dans le cadre du projet européen INFORM dédiée à l'interprétabilité des RN pour la radiomique.