**PROJET**

**Prédiction du statut KRAS (et autres mutations clés) en EUS des cancers du pancréas par Deep Learning au lieu de faire des biopsies invasives.**

**1. Contexte et originalité**

1. **État de l’art en EUS pancréatique**
   * **Segmentation et détection de lésions** : de nombreuses publications se concentrent sur la segmentation automatique de tumeurs pancréatiques sur EUS (ex. COTS-Nets pour la segmentation inter-organe [arxiv.org](https://arxiv.org/abs/2409.04718?utm_source=chatgpt.com)).
   * **Classification lésionnelle (PNET vs adénocarcinome, etc.)** : plusieurs équipes ont montré comment distinguer différents types histologiques via EUS :
     + Zhang et al. (2024) ont construit un modèle DL pour différencier tumeurs neuroendocrines (PNET) des adénocarcinomes pancréatiques [nature.com](https://www.nature.com/articles/s41598-024-84749-7?utm_source=chatgpt.com).
     + Une revue de l’IA en EUS pancréatique (Poiraud et al. 2023) résume les progrès cliniques mais ne mentionne pas de prédiction mutatoire purement image-based [mdpi.com](https://www.mdpi.com/2072-6694/15/9/2547?utm_source=chatgpt.com).
2. **Peu (voire pas) d’études sur la prédiction des mutations KRAS (ou TP53, CDKN2A) à partir d’images EUS**
   * En imagerie non-EUS (CT, MRI), il existe des travaux pour prédire EGFR ou KRAS en cancers pulmonaires ou cérébraux.
   * En EUS spécifiquement, aucun article à notre connaissance ne traite de la prédiction du statut KRAS ; la plupart des analyses mutatoires reposent sur l’EUS-FNA (biopsie [frontiersin.org](https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.770022/full?utm_source=chatgpt.com)), donc une approche purement image (non invasif) serait entièrement inédite.
3. **Impact clinique attendu**
   * Dans le cancer du pancréas, la mutation KRAS (présente dans > 90 % des adénocarcinomes) conditionne pronostic et options thérapeutiques (ex. KRAS^G12C vis-à-vis de ~ 3 % des cas) ; si on peut estimer une probabilité mutatoire à partir d’images EUS, cela pourrait orienter rapidement vers un choix de biomarqueurs sanguins ou une biopsie prioritaire.
   * Économies de temps et de ressources : la détermination mutatoire rapide “à l’aveugle” sur l’image seule pourrait permettre de mieux sélectionner les patients pour l’EUS-FNA ou guider des thérapies ciblées expérimentales.

**2. Schéma de développement pas à pas**

**2.1. Constitution d’une base de données EUS pancréatique “Image + mutation”**

1. **Collecte rétrospective multicentrique**
   * Rassembler, idéalement, au moins 500 à 1000 procédures d’EUS documentées sur des adénocarcinomes pancréatiques confirmés histologiquement, avec le statut mutatoire KRAS (séquençage NGS ou PCR).
   * Chaque cas doit comporter :
     + **Séquence originale d’images EUS B-mode** (clips vidéo ou images 2D lors du balayage).
     + Le ou les **plans clés** où la lésion est la plus visible.
     + Le **résultat NGS** (ex. KRAS^G12D vs wild-type, TP53, CDKN2A, etc.) issu d’EUS-FNA ou de pièce opératoire.
     + Quelques éléments cliniques de base (âge, sexe, stade TNM, CA19-9) pour un éventuel modèle multimodal.
2. **Annotation et prétraitement**
   * **Exercice 2.1 : Annotation de la lésion**
     + Faire labelliser, sur chaque image ou vidéo, la zone tumorale (bounding box ou segmentation sommaire) par au moins deux experts en échographie pancréatique.
     + Les “frames” clés où la tumeur est centrée sont à extraire ; le flot vidéo complet pourra servir au data augmentation (voir 2.2).
   * **Exercice 2.2 : Nettoyage des données**
     + Écarter les cas avec EUS de qualité insuffisante (artéfacts majeurs, mauvaise visualisation).
     + Normaliser la résolution (ex. 512 × 512 pelotes), uniformiser les profondeurs de gris (recentrer/histogramme).
     + Extraire des “frames” de balayage à intervalles réguliers (ex. 5 fps) pour avoir une collection fixe d’images par cas.
3. **Répartition train/valid/test**
   * Diviser la base de manière stratifiée sur le statut KRAS (50 % KRAS muté vs 50 % wild-type si possible) en :
     + **Train 70 %** (≈ 350 cas),
     + **Valid 15 %** (≈ 75 cas),
     + **Test 15 %** (≈ 75 cas).
   * S’assurer que la répartition respecte : chaque centre envoie des cas dans les trois ensembles pour éviter un biais “centre-spécifique”.

**2.2. Data augmentation et préparations spécifiques**

1. **Data augmentation basique**
   * Rotations aléatoires (± 10 °), flips horizontaux/verticaux, translations (± 10 px) ;
   * Ajustements de contraste léger, variations de gamma pour simuler différents réglages de la machine.
2. **Augmentation “spatio-temporelle”** (sur les séquences vidéo)
   * Extraire plusieurs “frames” successives dans le même sweep et les traiter comme des “channels” additionnels (ex. 3 frames consécutives → entrée 3C×H×W).
   * Ajout de petits décalages de fenêtre (tracking) pour forcer le réseau à apprendre l’invariance aux mouvements sonde / patient.
3. **Options avancées (facultatif)**
   * **GANs pour générer des images EUS synthétiques** : entraîner un CycleGAN qui transforme des images saines en image “tumorale” (pas indispensable pour un premier prototype).
   * **MixUp ou CutMix** entre deux images issues du même statut KRAS pour favoriser la régularisation.

**2.3. Conception du modèle de Deep Learning**

1. **Choix de l’architecture de base**
   * **Backbone CNN 2D** (ex. ResNet-50 pré-entraîné sur ImageNet), ou **architecture spécifique à la vidéo** (ex. ResNet (2+1)D, C3D…) si l’on exploite la dimension temporelle.
   * **Alternative** : Vision Transformer (ViT) ou Convolutional vision Transformer (CvT) avec des patches 16×16, pour capter les textures fines de l’image échographique.
2. **Approche “multi-scale”**
   * Insérer une branche “low-resolution” (ex. entrée downsampled 256 × 256) et une branche “high-res” (512 × 512), puis fusion via feature pyramid network (FPN).
   * Justification : la lésion pancréatique peut apparaître plus ou moins grande suivant le plan, et la texture échographique porte à la fois des signaux basse­fréquence (forme globale) et haute­fréquence (marché tumoral).
3. **Entrée multimodale** (facultatif, si données cliniques disponibles)
   * Ajout d’un vecteur “clinical” (âge, CA19-9, stade) concaténé aux features extraites par le CNN, avant la couche fully-connected finale.
4. **Sortie**
   * **Classification binaire KRAS muté vs wild-type** (utiliser cross-entropy loss).
   * Potentiellement une **branche auxiliaire** pour prédire TP53 ou CDKN2A si on dispose de ces labels (multi-task : multi-output).
5. **Techniques de régularisation**
   * **Dropout** (p = 0.3 – 0.5) dans les couches fully-connected.
   * **Weight decay** (ex. 1 e-4).
   * **Batch Normalization** après chaque bloc convolutionnel.
6. **Fonction de perte**
   * **Cross-entropy pondérée** si le dataset est déséquilibré.
   * Ajouter éventuellement un **focal loss** (pour mieux gérer les cas difficiles).

**2.4. Entraînement du modèle**

1. **Hyperparamètres initiaux**
   * Batch = 16 (ou 8 si mémoire GPU limitée),
   * LR initial = 1 e-4 (scheduler = ReduceOnPlateau ou CosineDecay),
   * Optimizer = AdamW ou SGD momentum = 0.9,
   * Nombre d’épochs initial = 50,
   * Metrics surveillés : accuracy, AUC (ROC), F1-score (sur val set).
2. **Stratégie d’entraînement**
   * **Phase 1** : geler le backbone pré-entraîné sur ImageNet et n’entraîner que les couches fully-connected (5 – 10 épochs).
   * **Phase 2** : dégel partiel (ex. les 2 derniers blocs ResNet) et reprendre l’entraînement global, avec LR réduit (ex. 1 e-5).
   * Early stopping si la loss\_validation n’améliore pas pendant 10 épochs.
3. **Validation croisée**
   * En plus de split train/valid/test, faire une **k-fold cross­validation (k = 5)** sur l’ensemble train + valid pour évaluer la robustesse (toutes folds doivent garder la même proportion KRAS muté/wild).
4. **Sauvegarde des meilleurs modèles**
   * Enregistrer le checkpoint qui maximise l’**AUC\_micro** sur l’ensemble de validation.
   * À la fin, évaluer sur le seul “test set” pour un rapport final.

**2.5. Évaluation et analyses**

1. **Rapports de performance**
   * **Sur l’ensemble test** :
     + **Matrice de confusion** (TP, TN, FP, FN),
     + **Accuracy**, **Precision**, **Recall**, **F1-score**,
     + **AUC-ROC** avec courbe,
     + **AUC-PR** (Precision-Recall) si classe minoritaire.
2. **Interprétabilité**
   * **Grad-CAM / Score-CAM / Integrated Gradients** pour visualiser les zones d’intérêt (ex. contours tumoraux, artefacts) sur lesquelles le modèle se base pour prédire la mutation KRAS.
   * Analyser si le réseau regarde préférentiellement la région tumorale (plus de 80 % du heatmap doit recouvrir la lésion annotée si tout va bien).
3. **Analyse des cas difficiles**
   * Examiner manuellement les **FP et FN** pour comprendre :
     + Les échecs liés à la qualité d’image (ex. artefacts majeurs, kystes parasites),
     + Les échecs liés à la petite taille tumorale (< 2 cm),
     + Les échecs liés à certaines mutations KRAS moins fréquentes.
4. **Étude ablation**
   * Comparer différentes variantes :
     + **2D CNN vs 3D CNN (ou CNN (2 + 1)D)**,
     + **Backbone ResNet-50 vs EfficientNet-B4 vs ViT small**,
     + **Avec vs sans données cliniques**,
     + **Simple cross-entropy vs focal loss**.
5. **Statistiques finales**
   * Test statistique (ex. DeLong) pour comparer l’AUC du modèle DL vs un modèle “clinique seul” (ex. CA19-9 + taille tumorale).
   * P-value, IC 95 % de l’AUC, sensibilité/specificité à seuil optimal (Youden index).

**2.6. Déploiement et perspectives**

1. **Compatibilité temps réel**
   * Une fois le modèle entraîné, intégrer dans une application desktop (ex. PyQt + PyTorch) connectée à la machine EUS, capable de fournir la probabilité KRAS en **< 500 ms** après capture de l’image.
   * Tester la latence en conditions réelles (GPU minimal type RTX 2060).
2. **Validation externe**
   * Collaborer avec un centre différent (au moins un hôpital extérieur) pour un **test prospectif** sur 50 nouveaux patients, comparer la prédiction KRAS\_DL vs le séquençage (gold standard).
3. **Extensions**
   * **Prédiction multi-mutations** : ajouter une sortie TP53, CDKN2A, ou statut “KRAS non-G12C vs G12C” (pour K-Ras G12C targeted therapies).
   * **Multimodalité** : coupler EUS B-mode à l’**élastographie de contraste** si disponible (Synthèse 2 canaux) pour voir si l’inclusion de la perfusion microvasculaire améliore la prédiction mutatoire.
   * **Apprentissage auto-supervisé (SSL)** : pré-entraîner un ViT ou Swin Transformer sur un gros corpus d’EUS “non annoté” (~ 10 000 vidéos) puis affiner sur la tâche KRAS.
   * **Rétroaction clinique** : étudier si un statut KRAS prédit modifie réellement la prise en charge (ex. orientation plus rapide vers des thérapies ciblées).

**3. Checklist de viabilité et points clés**

1. **Inédité :**
   * À ce jour, aucune publication ne décrit la prédiction purement “image EUS → mutation KRAS” pour le pancréas.
   * On se démarque des études sur la classification lésion vs non-lésion ou du radiogenomics en CT/MRI.
2. **Données disponibles :**
   * La plupart des centres pancréatiques réalisent l’EUS et font systématiquement du séquençage KRAS sur l’échantillon FNA, donc les labels “EUS + KRAS” sont accessibles rétrospectivement.
3. **Faisabilité technique :**
   * Les architectures CNN/ViT sont désormais très robustes pour capter les textures échographiques.
   * Les machines EUS délivrent déjà des flux vidéo exportables en “raw frames”.
4. **Impact clinique :**
   * Détecter KRAS muté en préopératoire non invasif peut orienter la décision de traitement (éligibilité à des essais KRAS^G12C), informer le pronostic (KRAS + plus défavorable), et réduire les biopsies inutiles.
5. **Ressources nécessaires :**
   * 1 – 2 GPU de milieu de gamme (RTX 3060 – 3070) pour l’entraînement.
   * Collaboration avec service d’endoscopie et service de génétique moléculaire pour le dataset.
   * Temps estimé : 3 mois pour la collecte/annotation + 2 mois pour l’entraînement/validation + 1 mois pour la validation externe.

**4. Conclusion**

En résumé, **prédire le statut KRAS (et éventuellement d’autres mutations clés, comme TP53 ou CDKN2A) à partir d’images EUS pancréatique** est un projet **vraiment inédit** à ce jour, ni décrit dans la littérature échographique ni exploré en radiogenomics pancréatique.

**Références citées :**  
[link.springer.com](https://link.springer.com/article/10.1007/s11517-022-02728-4?utm_source=chatgpt.com)[frontiersin.org](https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.829041/full?utm_source=chatgpt.com) Jiang X et al. “Fully automated deep learning-based system for molecular subtype solely from breast cancer ultrasound images”. 2024.  
[sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1076633223001721?utm_source=chatgpt.com)[pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37270368/?utm_source=chatgpt.com) Liu B et al. “Deep learning model based on dual-modal US and molecular data for predicting NAC response in BC”. 2023.  
[arxiv.org](https://arxiv.org/abs/2409.04718?utm_source=chatgpt.com) Yan Z et al. “COTS-Nets: Cross-Organ Tumor Segmentation Networks pour l’EUS pancréatique”. 2024.  
[mdpi.com](https://www.mdpi.com/2072-6694/15/9/2547?utm_source=chatgpt.com) Poiraud M et al. “Review IA en EUS pancréatique” (Cancers 2023) : mention des orientations futures mais pas de prédiction mutatoire à partir d’images seules.