

Médecine assistée par intelligence artificielle



Prof. Dr. med. Alexander Leichtle

Les données de laboratoire sont le nouveau "sang"



Comment

Is health-care data the new blood?

Last year, an article published in *The Economist* declared that the world's most valuable resource was no longer oil but data.¹ The piece describes the emergence of a highly

The rapid pace of connected medical products has regulators and policy experts struggling to understand this extremely diverse and technically complex



"Dans [...] d'énormes quantités de données se cachent des informations qui pourraient changer la vie d'un patient ou le monde.

Atul Butte, Stanford School of Medicine

La statistique est la base de l'IA

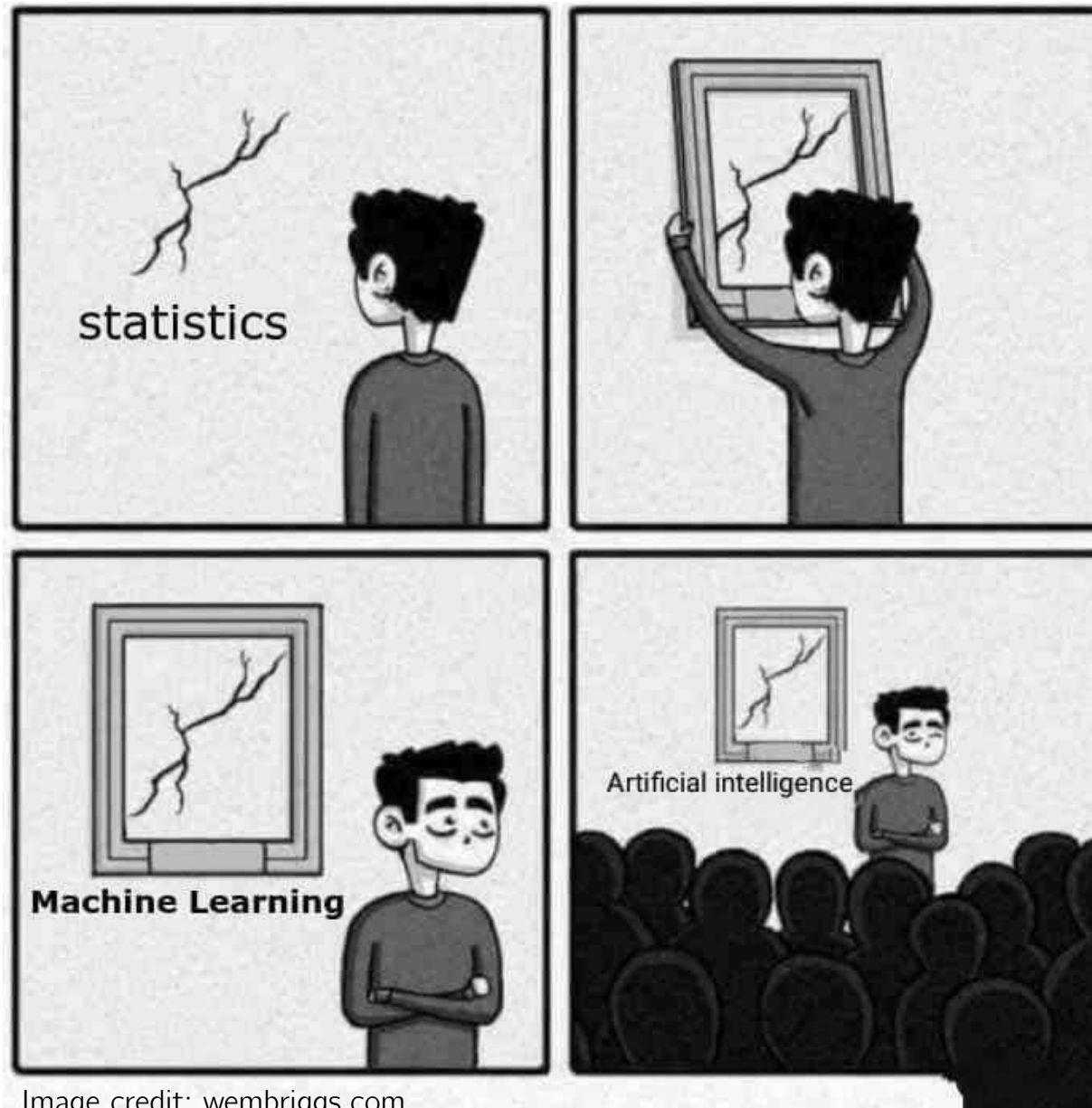
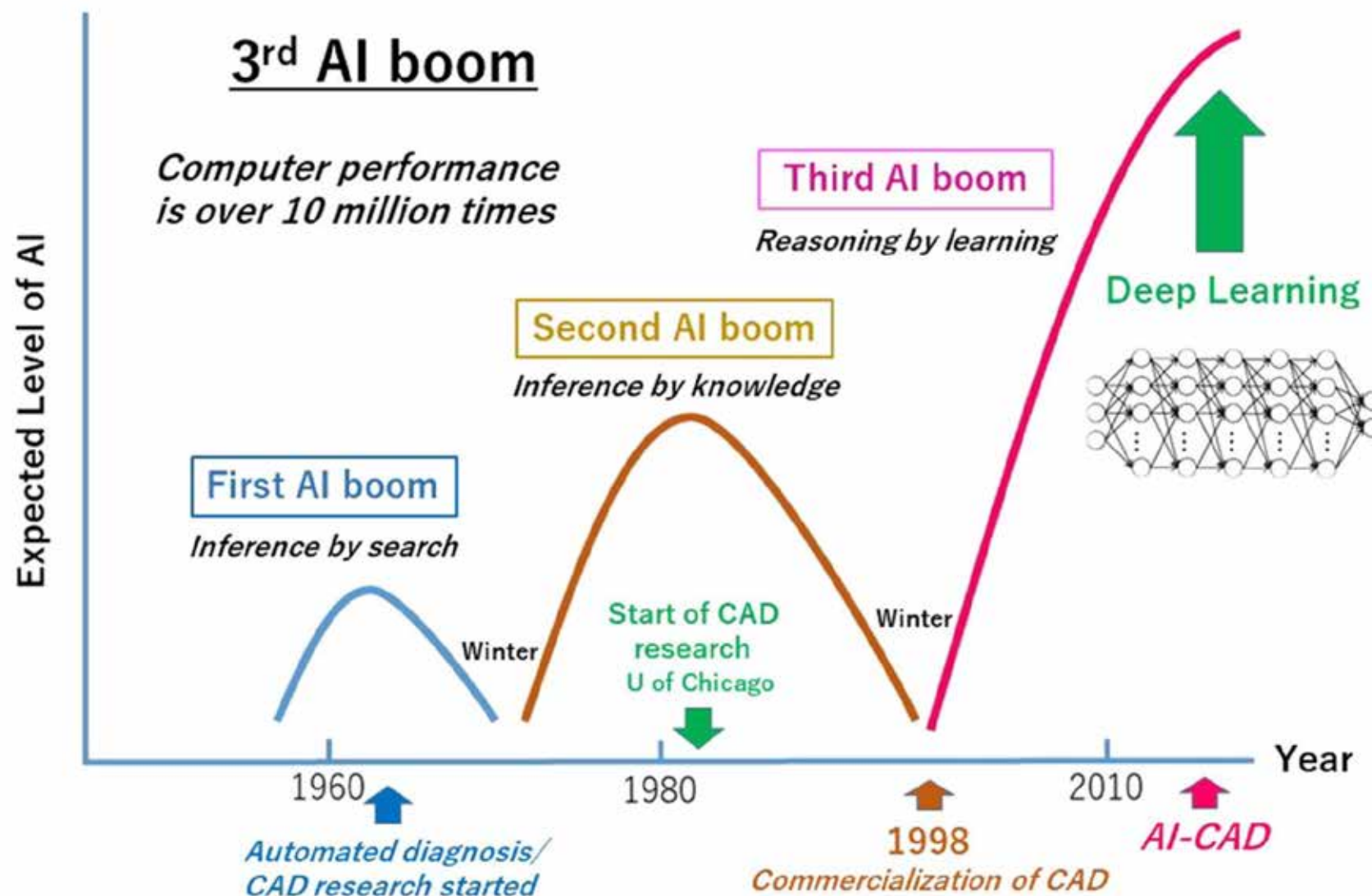


Image credit: wembriggs.com

«The overestimation of the power of AI may also have detrimental effects on science»

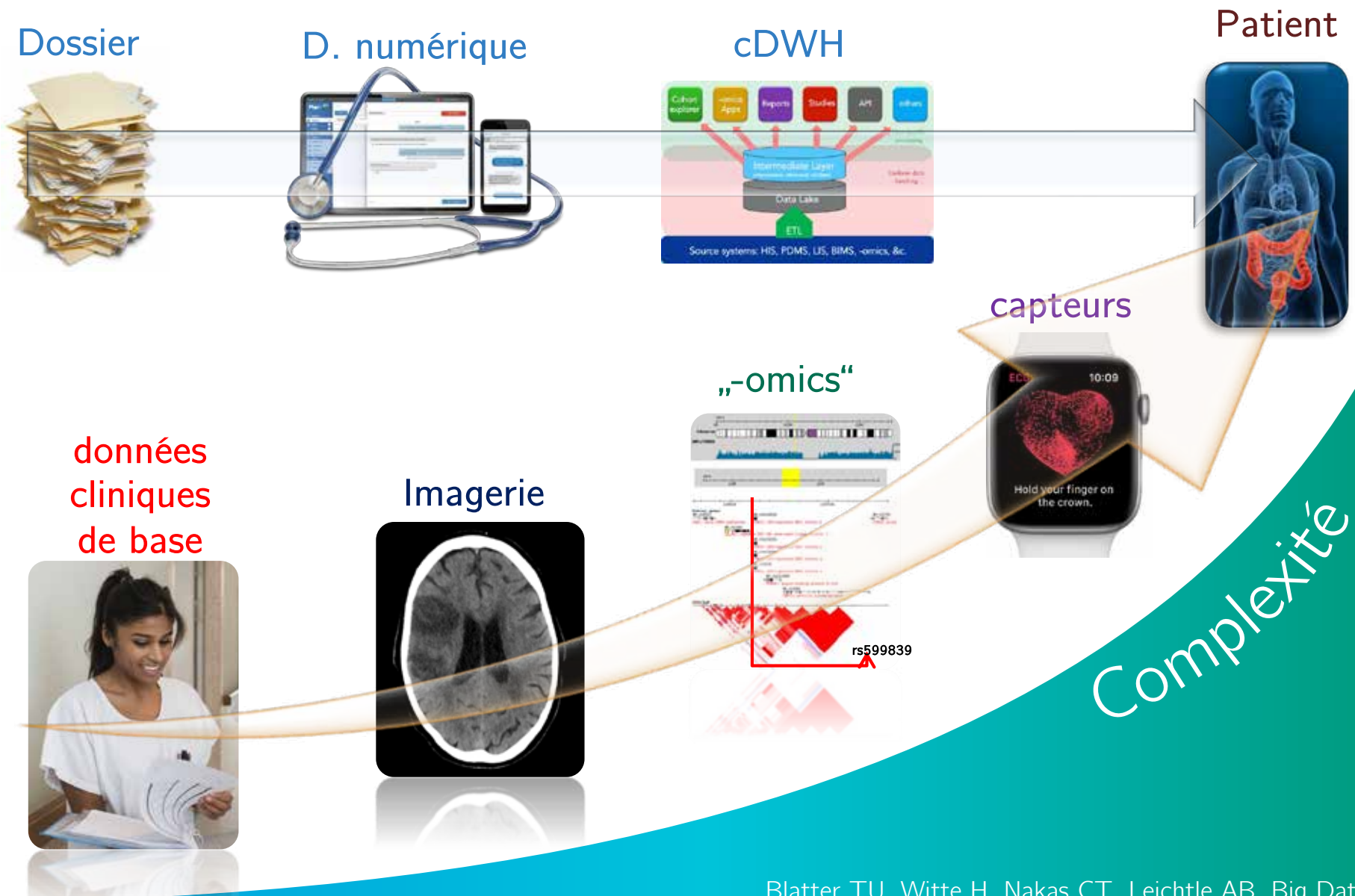
Fjelland, R. Why general artificial intelligence will not be realized. *Humanit. Soc. Sci. Commun.* 7, 10 (2020).

AI-based computer-aided diagnosis (AI-CAD)



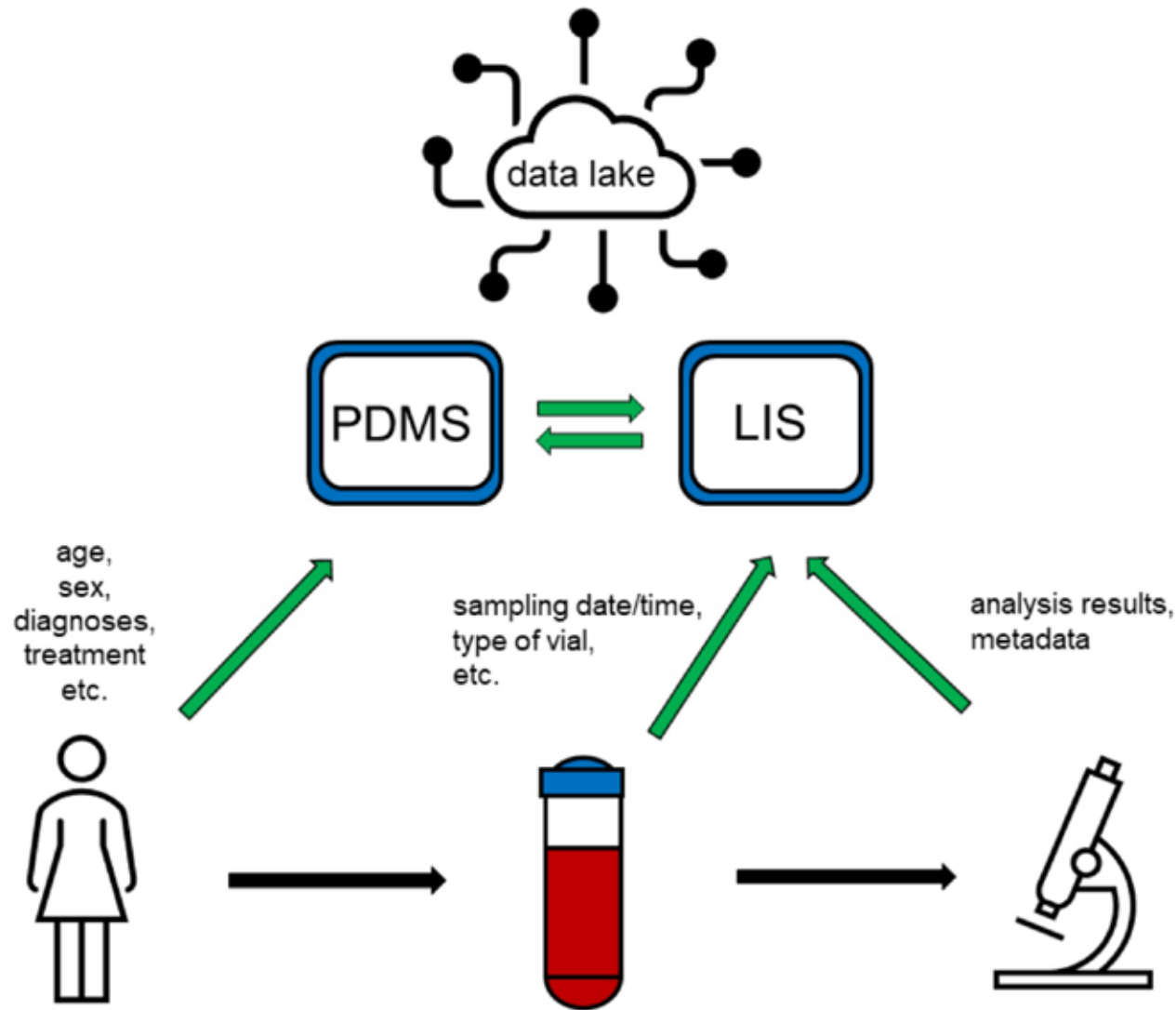
Fujita, H. AI-based computer-aided diagnosis (AI-CAD): the latest review to read first. *Radiol. Phys. Technol.* **13**, 6–19 (2020).

Données multimodales en médecine



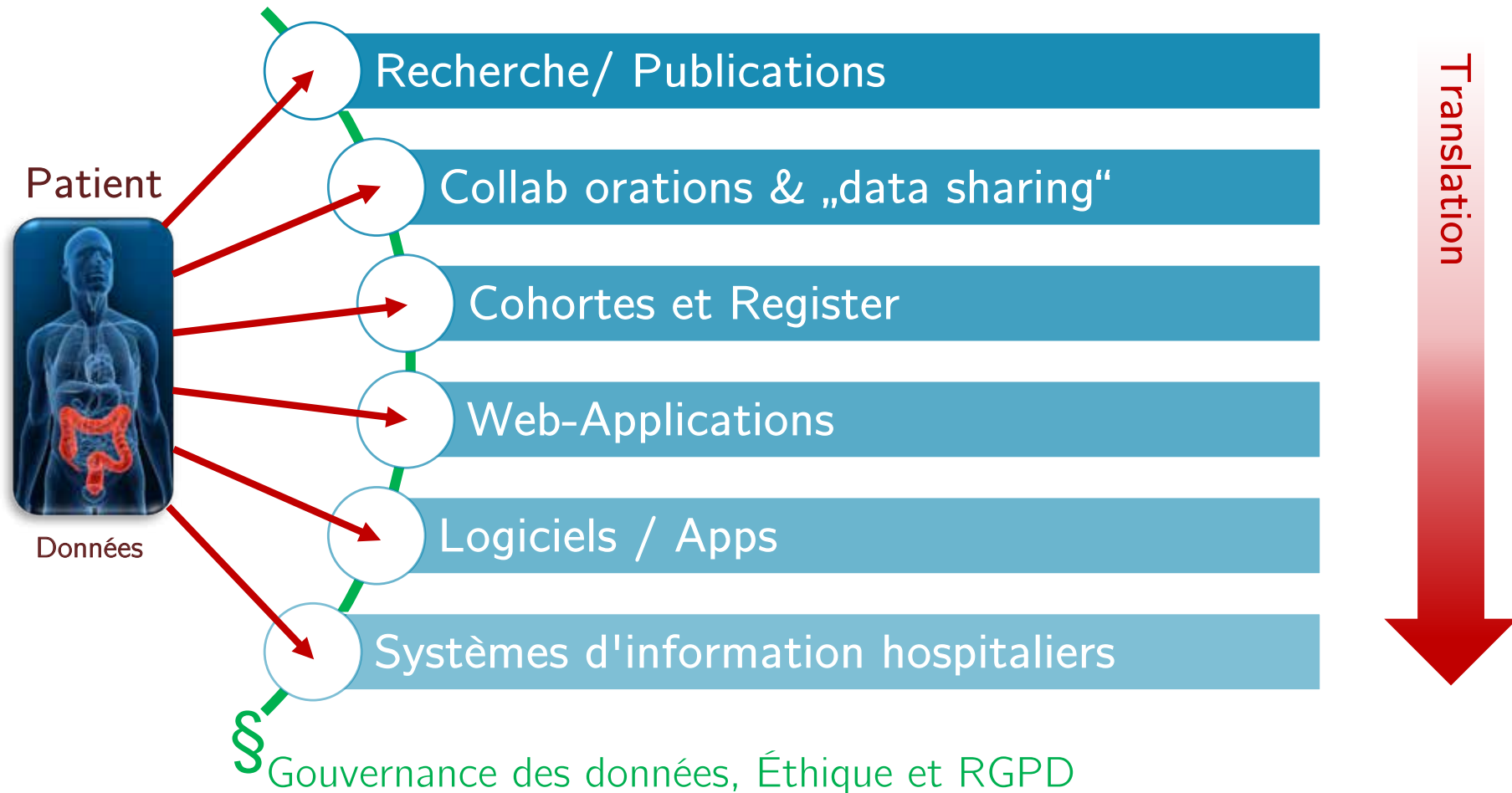
Blatter TU, Witte H, Nakas CT, Leichtle AB. Big Data in Laboratory Medicine—FAIR Quality for AI? *Diagnostics*. 2022; 12(8):1923. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081923>

Les flux de données qui rendent les applications IA possibles



Blatter, T. U., Witte, H., Nakas, C. T. & Leichtle, A. B. Big Data in Laboratory Medicine—FAIR Quality for AI? *Diagnostics* 12, 1923 (2022).

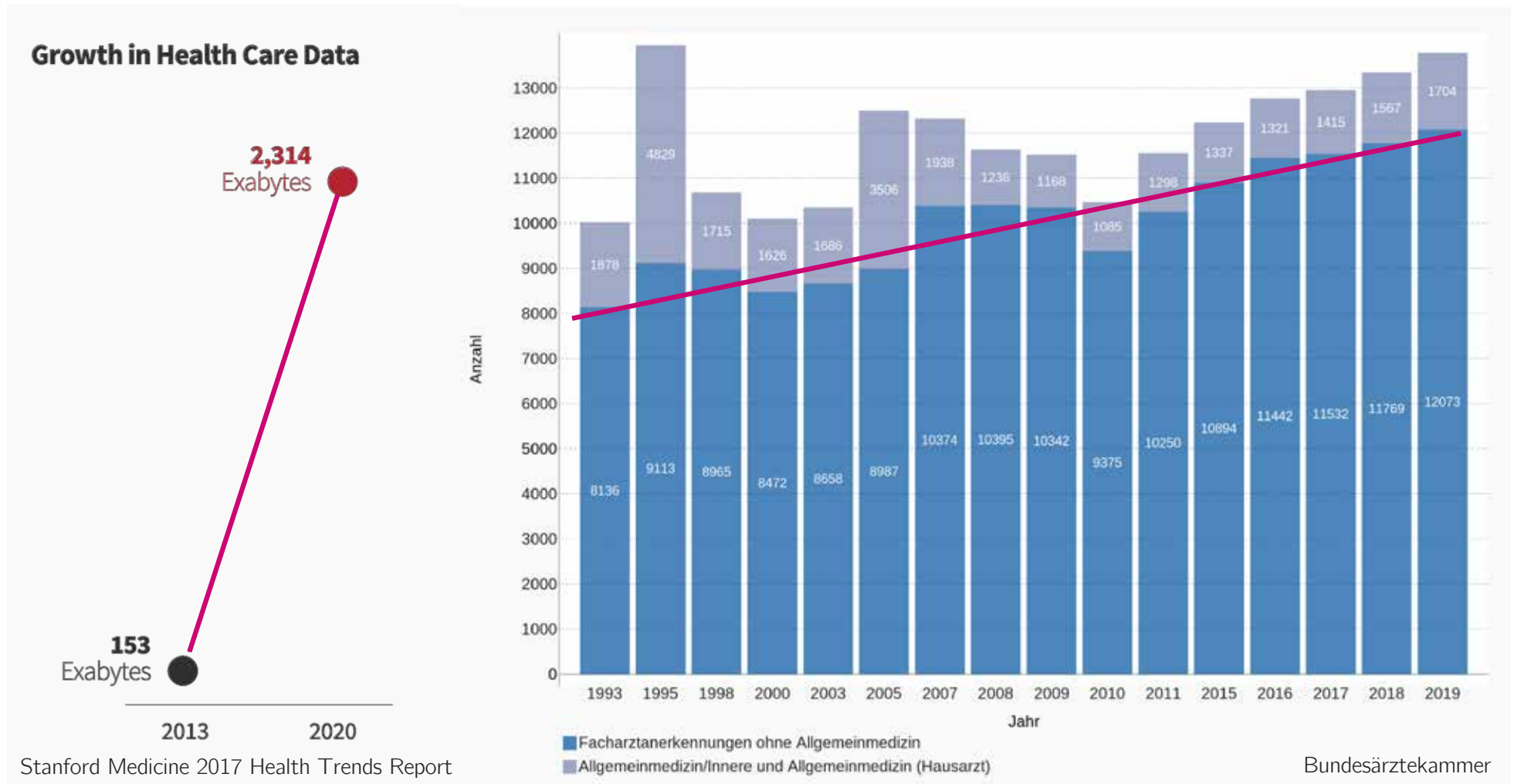
Données des patients - "utilisation secondaire"



Quel est le coût des projets de science des données avec utilisation secondaire des données de cohorte ?

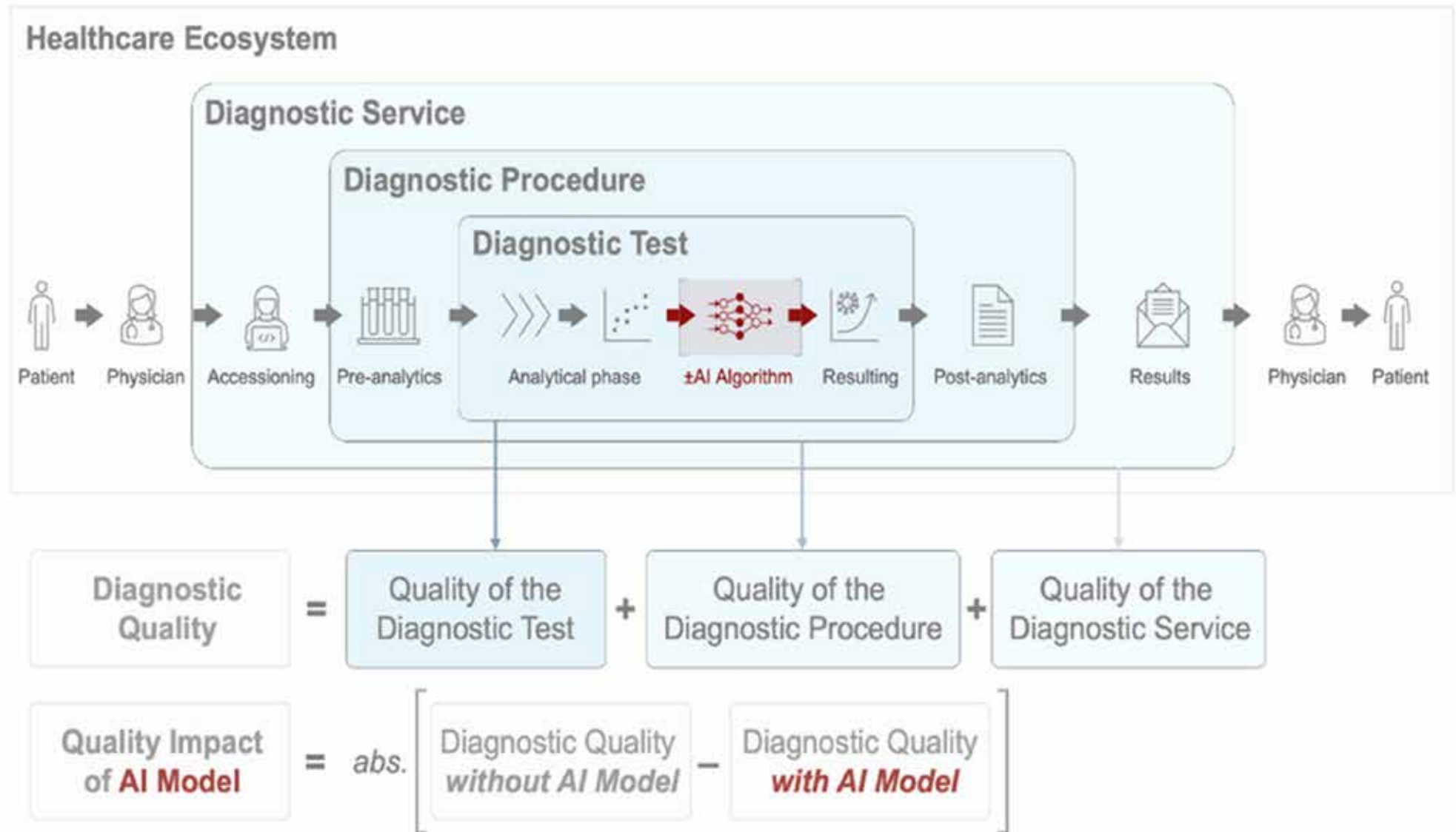
Franchini F, Kusejko K, Marzolini C, Tellenbach C, Rossi S, Stampf S, Koller M, Stoyanov J, Möller B, Leichtle AB. Collaborative Challenges of Multi-Cohort Projects in Pharmacogenetics. JMIR Form Res. 2022 Sep 29;6(9):e36759. doi: 10.2196/36759. PMID: 35976179; PMCID: PMC9562084.

Plus de données, mais pas plus de médecins



L'IA transforme (dans le meilleur des cas) des quantités de données en insights

Les modèles d'IA dans l'écosystème de la santé



Carobene, A. et al. Where is laboratory medicine headed in the next decade? Partnership model for efficient integration and adoption of artificial intelligence into medical laboratories. Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM) 61, 535–543 (2023).

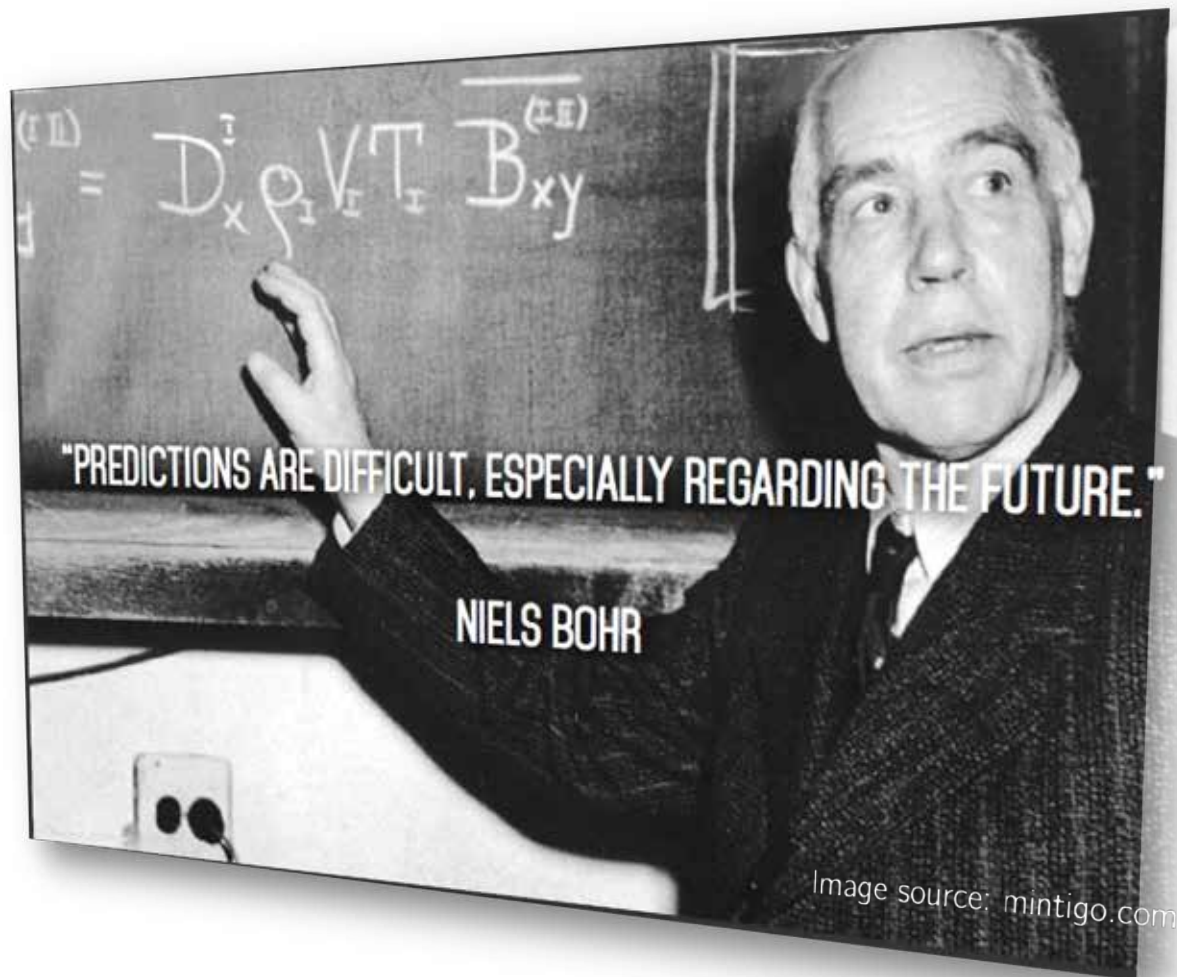
Prévoir l'avenir - Big Data, Machine Learning et médecine clinique.

Ziad Obermeyer, M.D., and Ezekiel J. Emanuel, M.D., Ph.D.

By now, it's almost old news: big data will transform medicine. It's essential to remember, however, that data by themselves are useless. To be useful, data must be analyzed, interpreted, and acted on.



Les modèles préemptifs sont basés sur des données, identifient avec précision les patients à haut risque et préviennent les événements indésirables.



Prédiction de la mortalité pour les patients hospitalisés-

Le problème des modèles (additifs) trop simples

ALaRMS

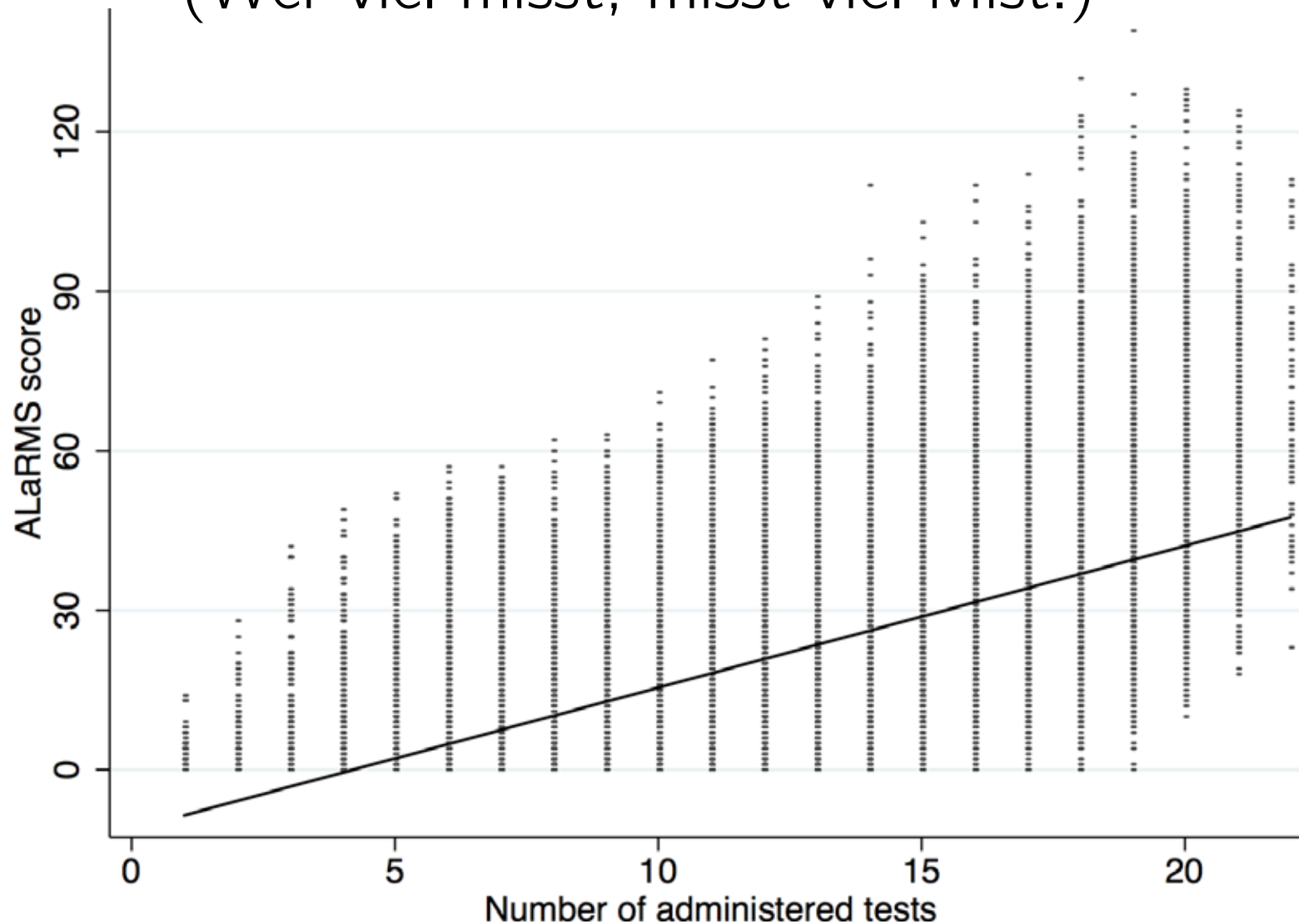
Score de sommation à partir de données des admissions cliniques

Les méthodes d'analyse traditionnelles ne sont plus adaptées à la complexité des données.

Tabak YP, Sun X, Nunez CM, et al.
J Am Med Inform Assoc 2014;
21: 455–463.

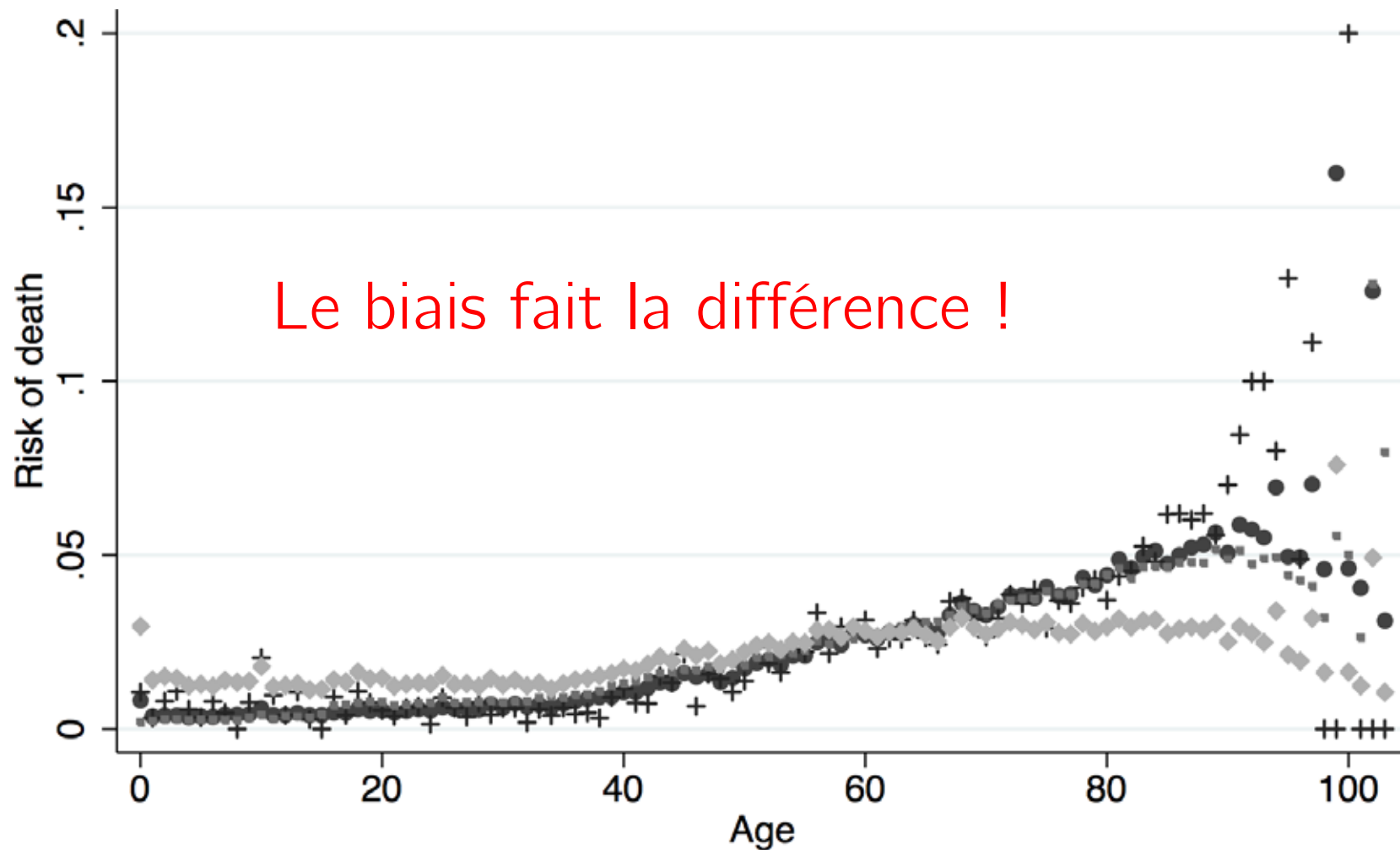
Table 2 Acute Laboratory Risk of Mortality Score (ALaRMS)														
Age	18–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85–89	>89
Score	0	3	10	13	17	20	23	25	27	30	32	35	38	42
Gender	Female		Male											
Score	0		2											
Albumin (g/dL)	≤2.4		2.5–2.7		2.8–3		3.1–3.3		>3.3					
Score	14		7		4		1		0					
AST (U/L)	≤30		31–40		41–60		61–100		>100					
Score	0		2		4		6		9					
Total bilirubin (mg/dL)	≤1.4		1.5–2		>2.0									
Score	0		1		4									
Calcium (mg/dL)	≤7.9		8–8.4		8.5–10.1		>10.1							
Score	4		1		0		3							
Creatinine (mg/dL)	≤2.0		>2.0											
Score	0		1											
pro-BNP (pg/dL)	≤8000		8001–18 000		>18 000									
Score	0		5		10									
BNP	≤1200		1201–2400		>2400									
Score	0		2		4									
Glucose (mg/dL)	≤70		71–135		136–165		>165							
Score	7		0		2		5							
K (mEq/L)	≤3.2		3.3–4.9		5–5.3		>5.3							
Score	3		0		2		3							
Na (mEq/L)	≤130		131–135		136–143		144–145		>145					
Score	4		1		0		4		9					
Alkaline phos (U/L)	≤115		116–220		221–630		>630							
Score	0		2		5		8							
BUN (mg/dL)	≤25		26–30		31–40		41–55		>55					
Score	0		4		6		8		10					
pH Arterial	≤7.2		7.21–7.3		7.31–7.35		7.36–7.48		>7.48					
Score	21		13		10		0		8					
PO2 Arterial (mm Hg)	≤50		50.1–55		55.1–140		>140							
Score	12		9		0		12							
pCO2 Arterial (mm Hg)	≤35		36–50		>50									
Score	9		0		7									
PTT	≤22		23–45		45.1–55		>55							
Score	3		0		3		4							
PT INR	≤1.1		1.11–1.4		1.41–2		2.1–5		>5					
Score	0		4		7		5		8					
Bands (%)	≤6		7–13		14–32		>32							
Score	0		6		9		12							
Hemoglobin (g/dL)	≤10		11–18		>18									
Score	2		0		4									
Platelets (10 ⁹ /L)	≤115		115.1–150		150.1–420		>420							
Score	10		2		0		2							
WBC (1000/mm ³)	≤4.3		4.4–10.9		11–14.1		14.2–19.8		>19.8					
Score	4		0		4		7		12					
Troponin I (ng/mL)	≤0.04		0.05–0.1		0.11–0.2		0.21–0.3		>0.3					
CPK MB (ng/mL)*	≤2		3–5		6–10		11–34		>34					
Score	0		2		4		8		13					

Qui mesure beaucoup, mesure beaucoup de conneries.
(Wer viel misst, misst viel Mist.)



— Nakas, C. T., Schütz, N., Werners, M. & Leichtle, A. B. Accuracy and Calibration of Computational Approaches for Inpatient Mortality Predictive Modeling. *Plos One* 11, e0159046 (2016).

Des algorithmes différents - des résultats similaires

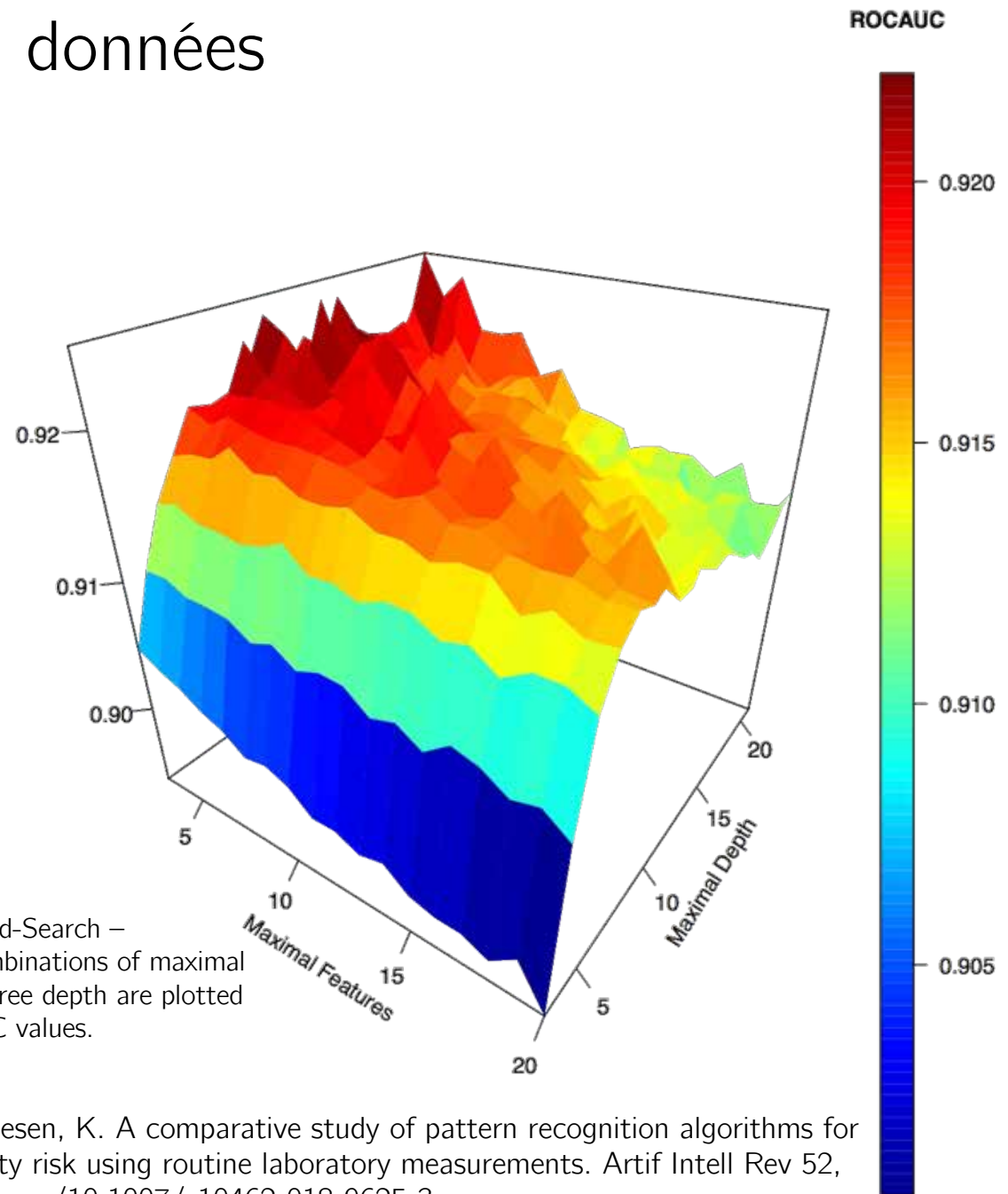


Nakas CT, Schütz N, Werners M, Leichtle AB
(2016) Accuracy and Calibration of
Computational Approaches for Inpatient
Mortality Predictive Modeling. PLOS ONE
11(7): e0159046.

● GLM after MI	+ Observed
■ GEE	◆ ALaRMS

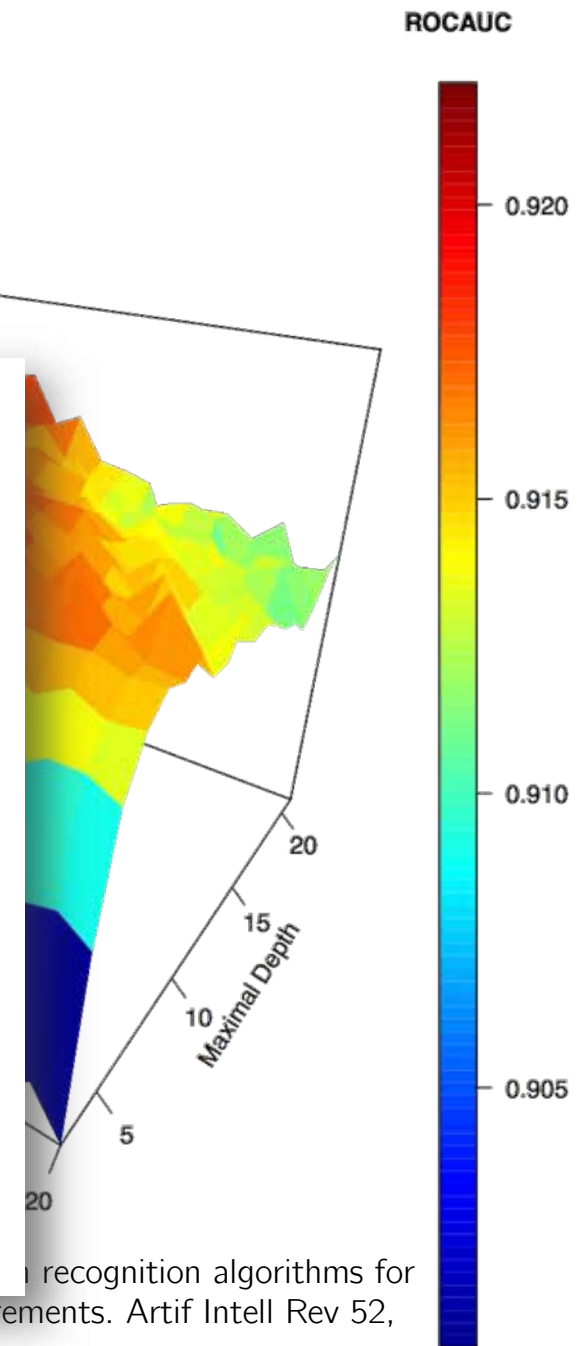
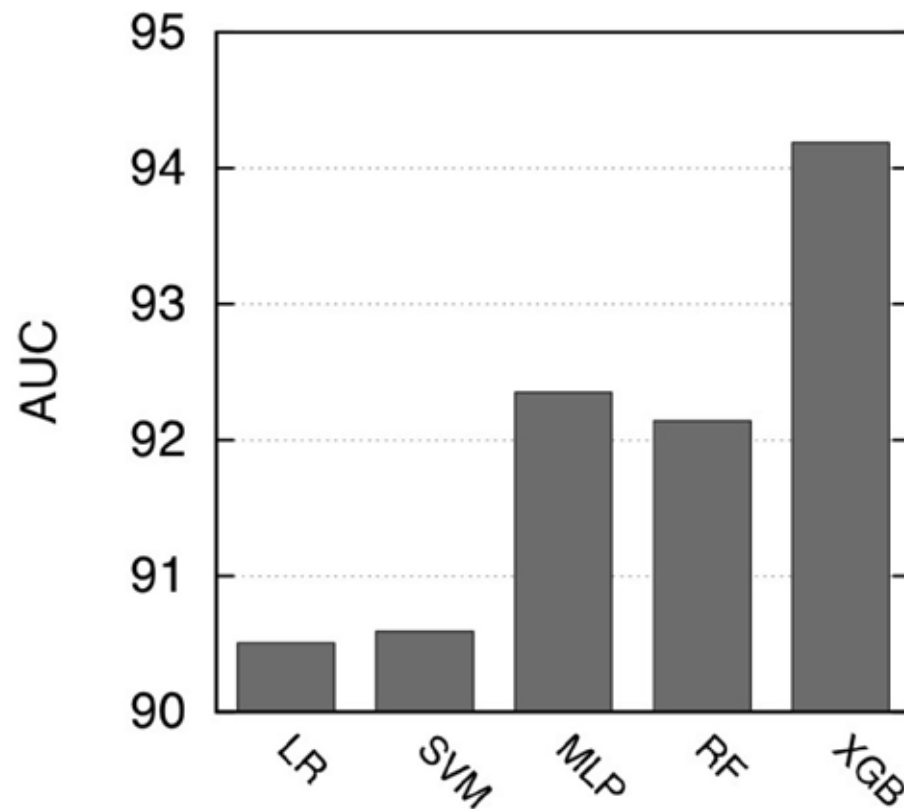
Machine Learning pour de grandes quantités de données

Plus de "caractéristiques"
≠
Meilleure prédiction !



Surface Plot of RF Parameter Grid-Search – Classification. The parameter combinations of maximal number of features and maximal tree depth are plotted with their corresponding ROCAUC values.

Machine Learning pour de grandes quantités de données



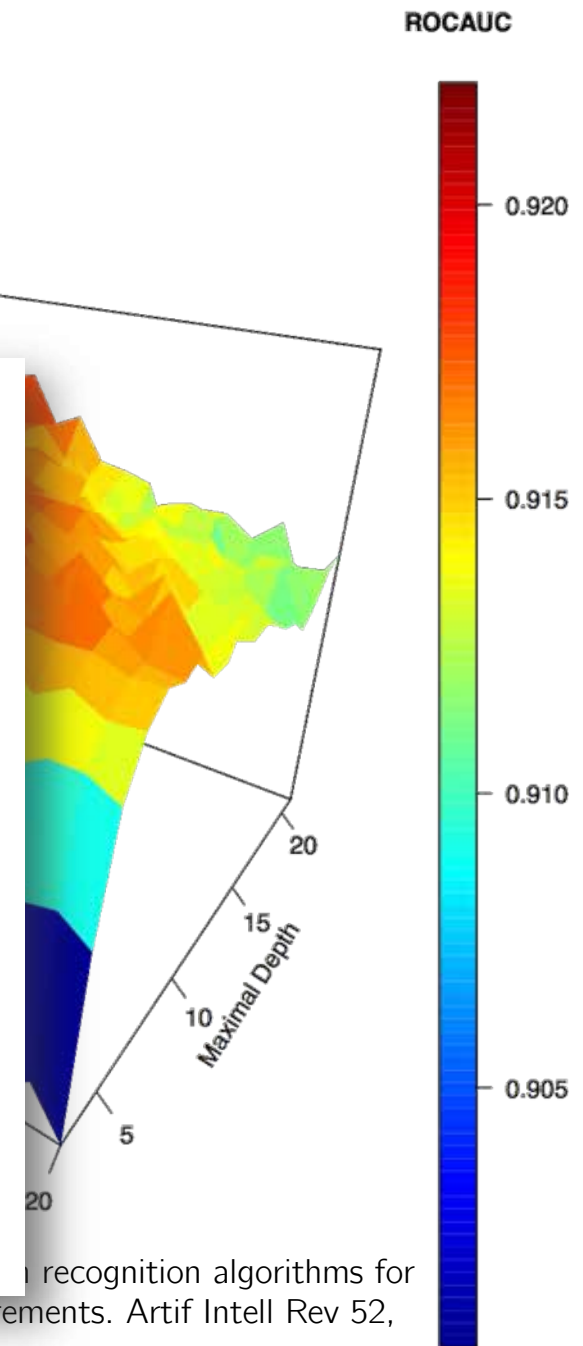
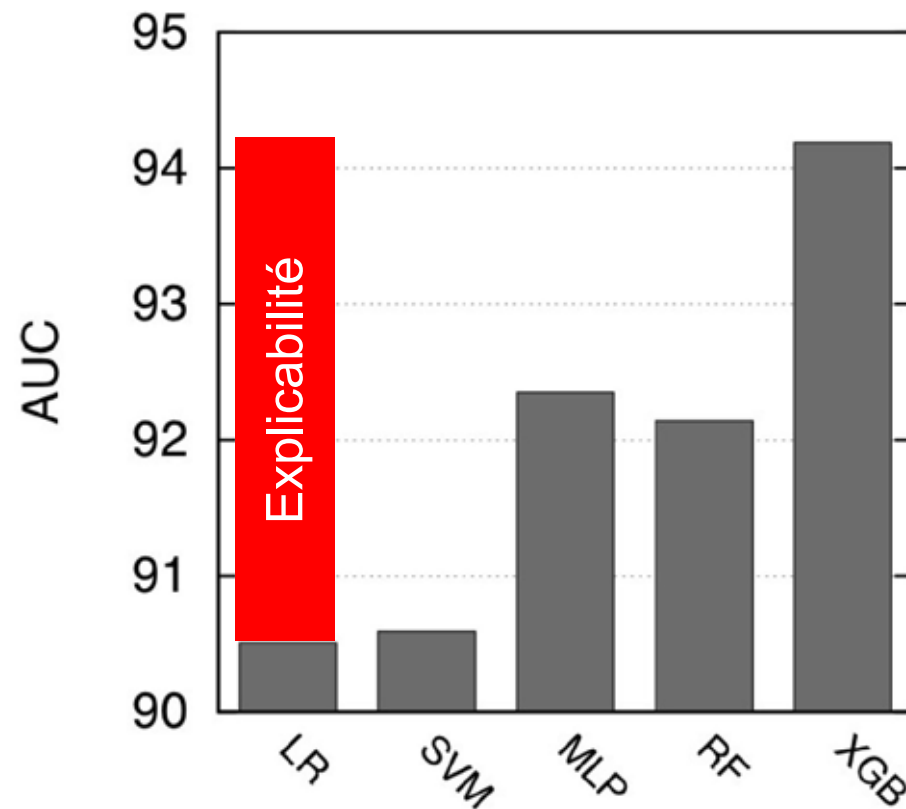
u^b

UNIVERSITÄT
BERN

hochschule
Ingenieurwissenschaften

prediction algorithms for predicting the inpatient mortality risk using routine laboratory measurements. Artif Intell Rev 52, 2559–2573 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10462-018-9625-3>

Machine Learning pour de grandes quantités de données



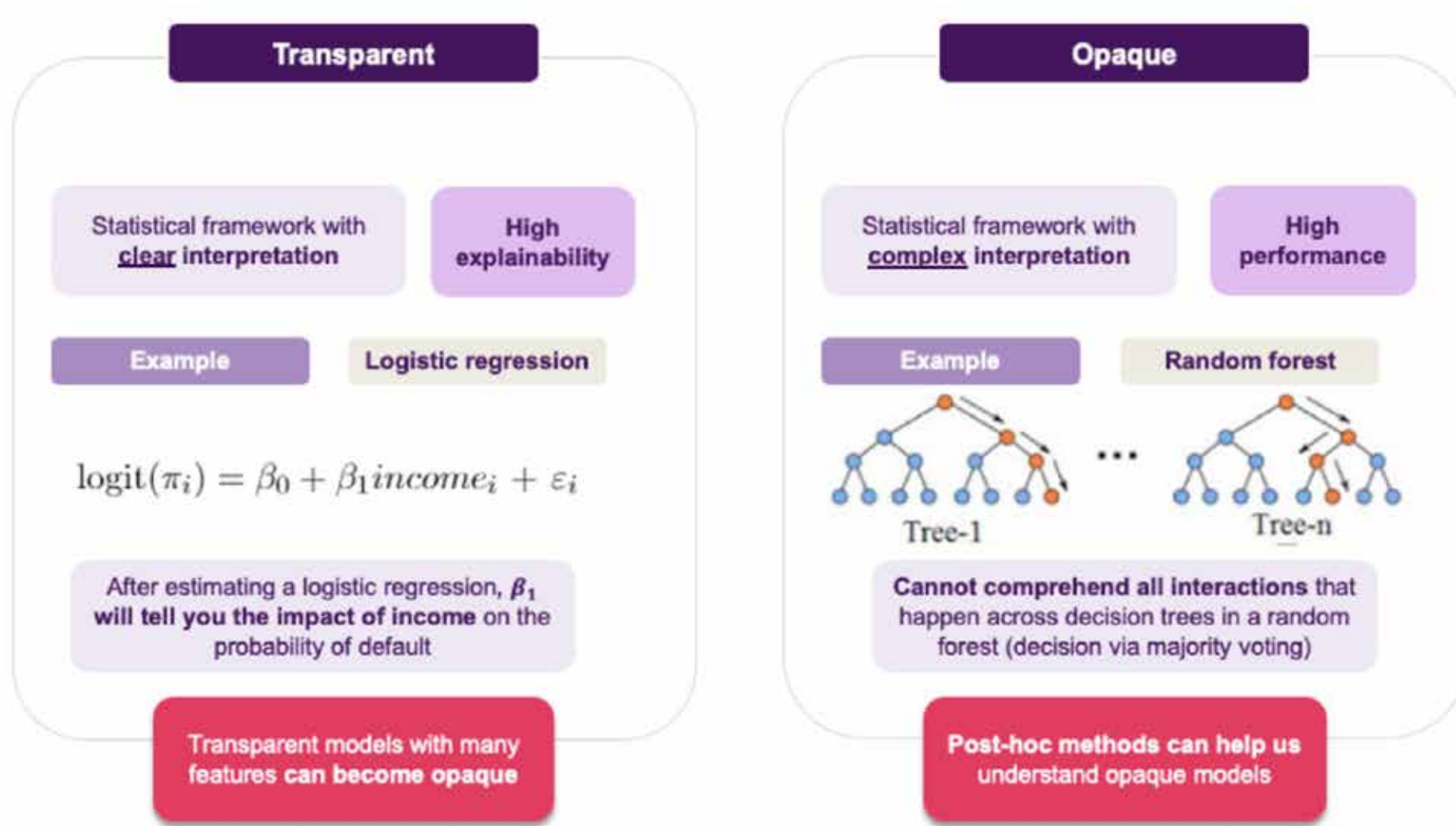
u^b

UNIVERSITÄT
BERN

hochschule
Ingenieurwissenschaften

prediction algorithms for predicting the inpatient mortality risk using routine laboratory measurements. Artif Intell Rev 52, 2559–2573 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10462-018-9625-3>

Le dilemme de la sélection des algorithmes



Risque de mortalité - calculé simplement

Input your values below

Age (Years)
42

Sex (m or f)
m

Creatinin (plasma, $\mu\text{mol/L}$)
90

Glucose (plasma, mmol/L)
5.8

C-reactive Protein (blood, mg/L)
0.3

Quick venous (plasma, %)
100

Lactate (blood, mmol/L)
1

Leukocytes (G/L)
10

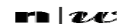
SUBMIT

Probability of Death 0.08%



u^b

UNIVERSITÄT
BERN

Input your values below

Age (Years)
75

Sex (m or f)
m

Creatinin (plasma, $\mu\text{mol/L}$)
200

Glucose (plasma, mmol/L)
15

C-reactive Protein (blood, mg/L)
30

Quick venous (plasma, %)
30

Lactate (blood, mmol/L)
15

Leukocytes (G/L)
20

SUBMIT

Probability of Death 76.85%

Risque de mortalité - calculé simplement

Input your values below

Age (Years)

42

Sex (m or f)

m

Creatinin (plasma, $\mu\text{mol/L}$)

90

Glucose (plasma, mmol/L)

5.8

C-reactive Protein (blood, mg/L)

0.3

Quick venous (plasma, %)

100

Lactate (blood, mmol/L)

1

Leukocytes (G/L)

Input your values below

Age (Years)

75

Sex (m or f)

m

Creatinin (plasma, $\mu\text{mol/L}$)

200

Glucose (plasma, mmol/L)

15

C-reactive Protein (blood, mg/L)

30

Quick venous (plasma, %)

30

Lactate (blood, mmol/L)

15

Leukocytes (G/L)



Embryo
selection
for IVF



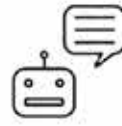
Genome
interpretation
sick newborns



Voice medical
coach via a smart
speaker (like Alexa)



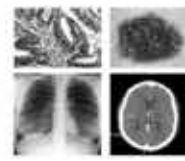
K⁺



Mental
health



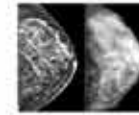
Paramedic
dx of heart
attack, stroke



Assist reading
of scans,
slides, lesions



Prevent
blindness



Classify
cancer, identify
mutations



Promote
patient safety



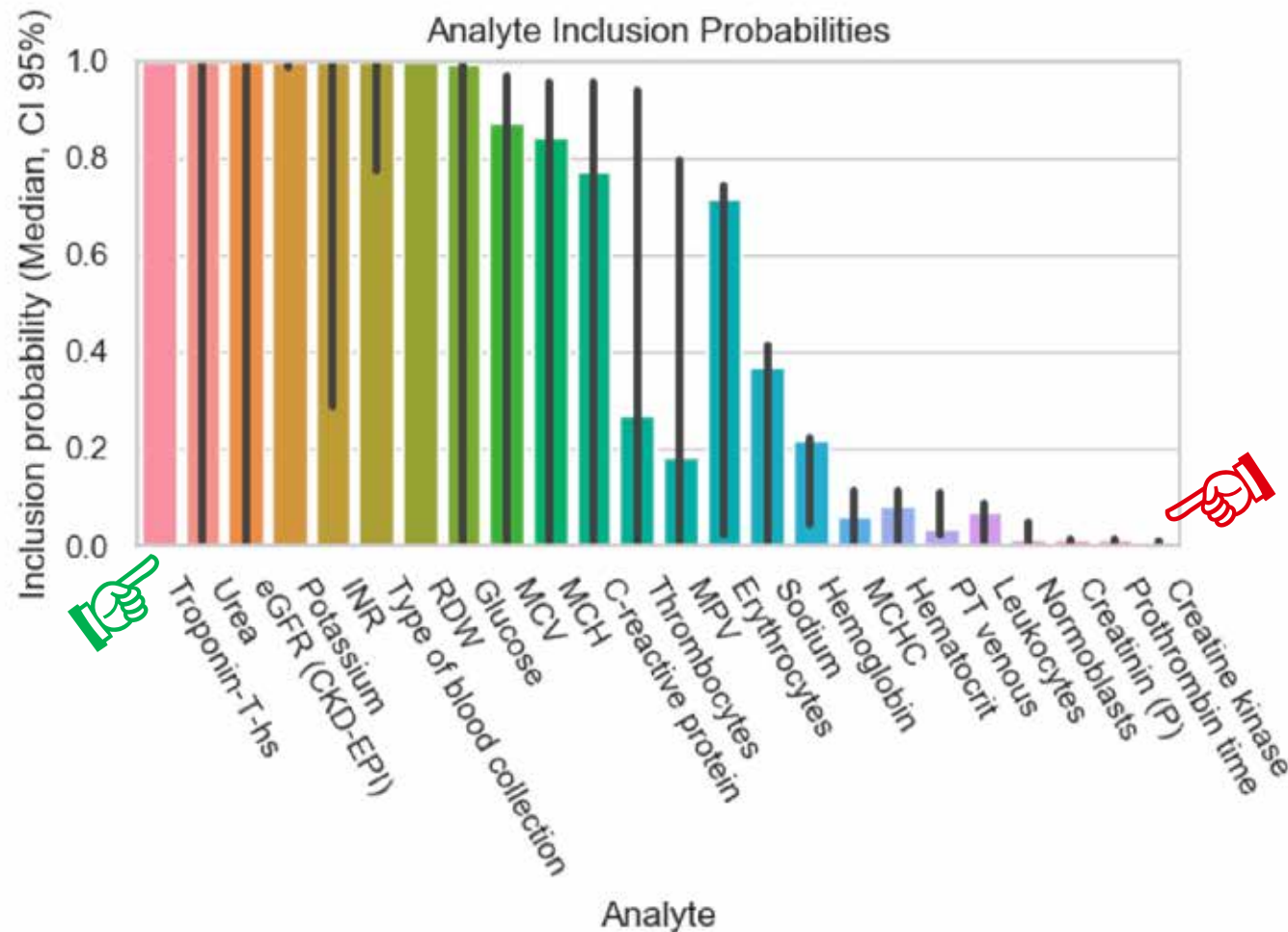
Predict
death
in-hospital

Rule Engines : Insuffisance rénale en temps réel



Triep K, Leichtle AB, Meister M, Fiedler GM, Endrich O. Real-world Health Data and Precision for the Diagnosis of Acute Kidney Injury, Acute-on-Chronic Kidney Disease, and Chronic Kidney Disease: Observational Study. JMIR Med Inform. **2022** Jan 25;10(1):e31356. doi: 10.2196/31356. PMID: 35076410; PMCID: PMC8826149.

Prédiction de l'ischémie myocardique dans le panel d'admission



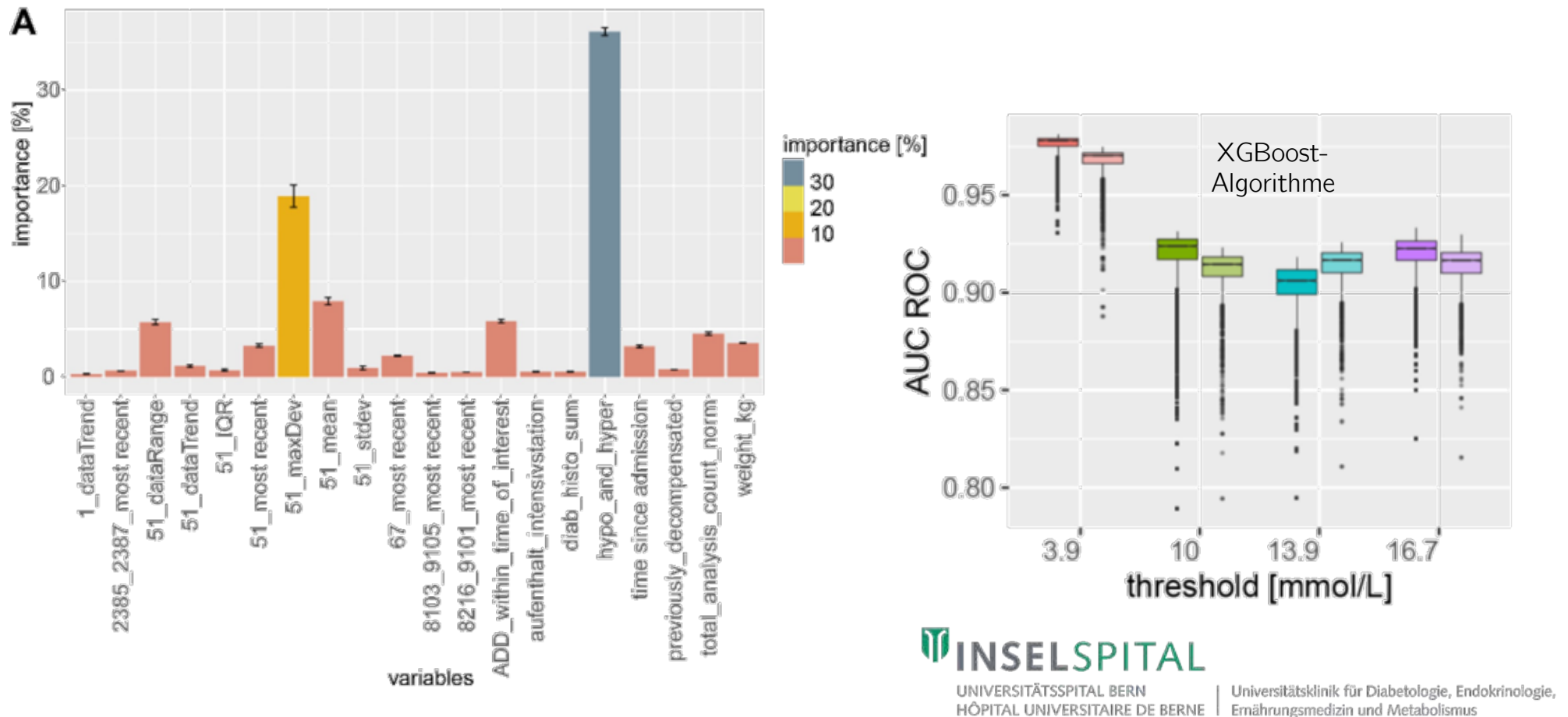
Surprise est le changement d'attente dû à l'arrivée de nouvelles données (New Scientist).

n = 207'874

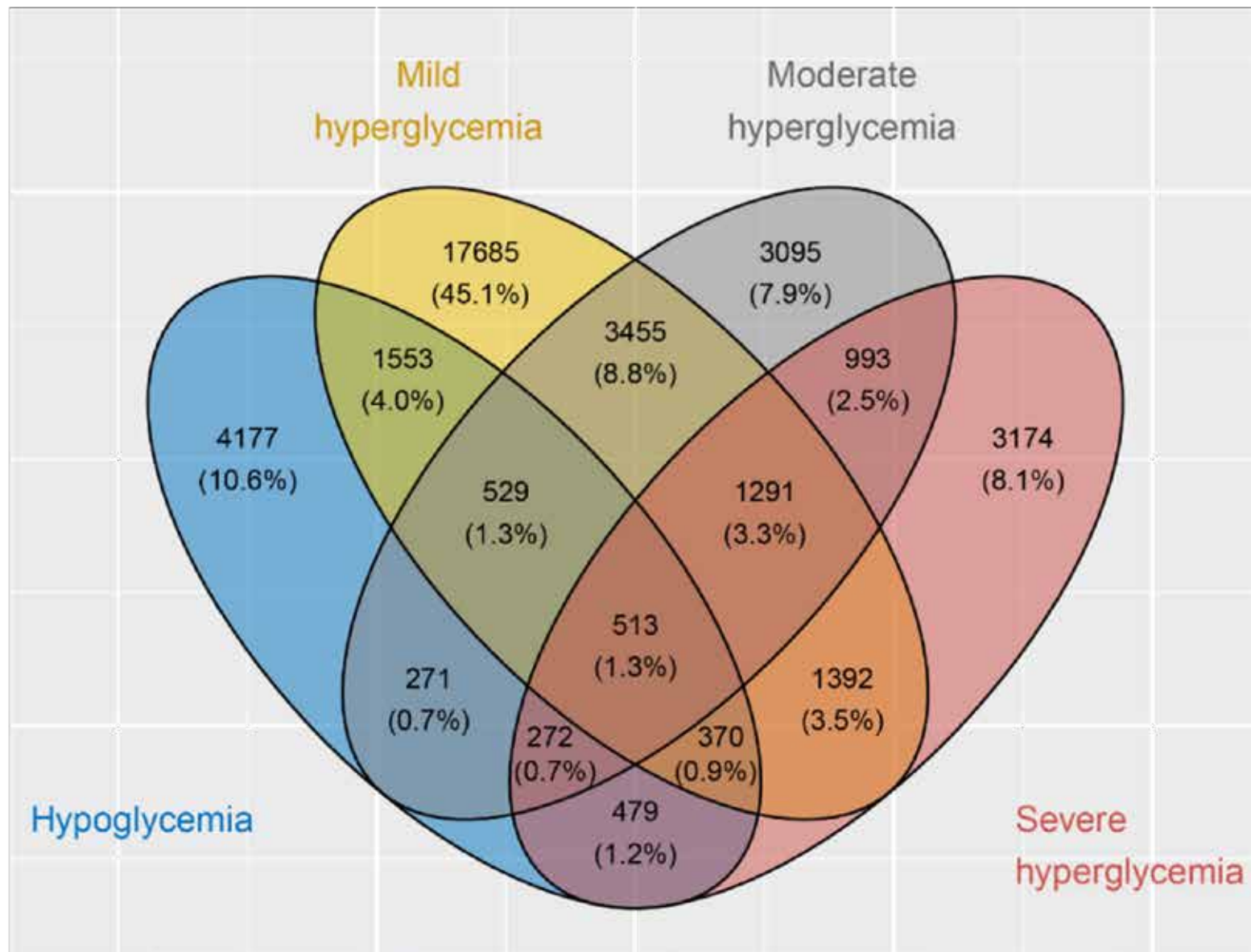
Liniger, Z.; Ellenberger, B.; Leichtle, A.B. Computational Evidence for Laboratory Diagnostic Pathways: Extracting Predictive Analytes for Myocardial Ischemia from Routine Hospital Data. *Diagnostics* 2022, 12, 3148.

Prédiction de la décompensation glycémique

Données plus précises = meilleure prédiction

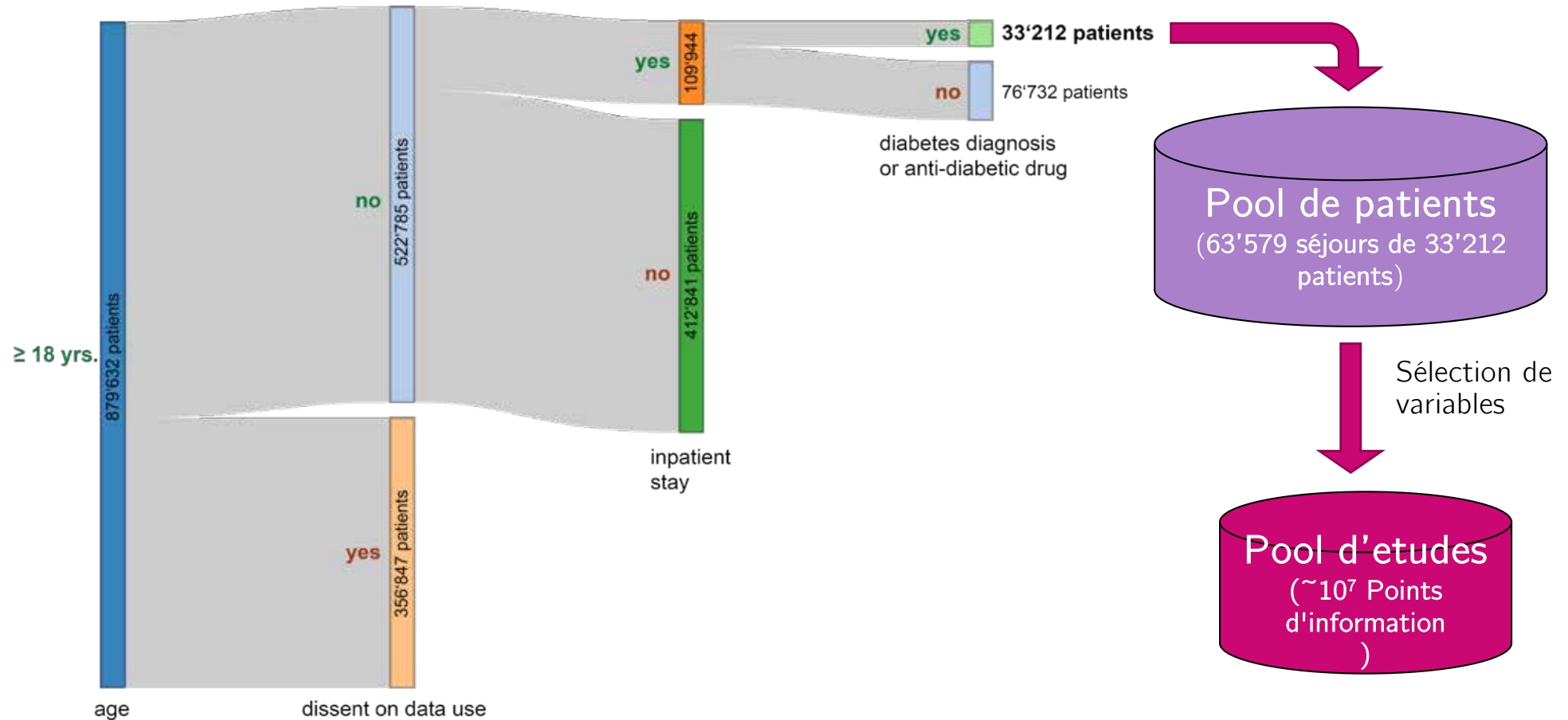


"Un malheur n'arrive jamais seul" - des développements complexes

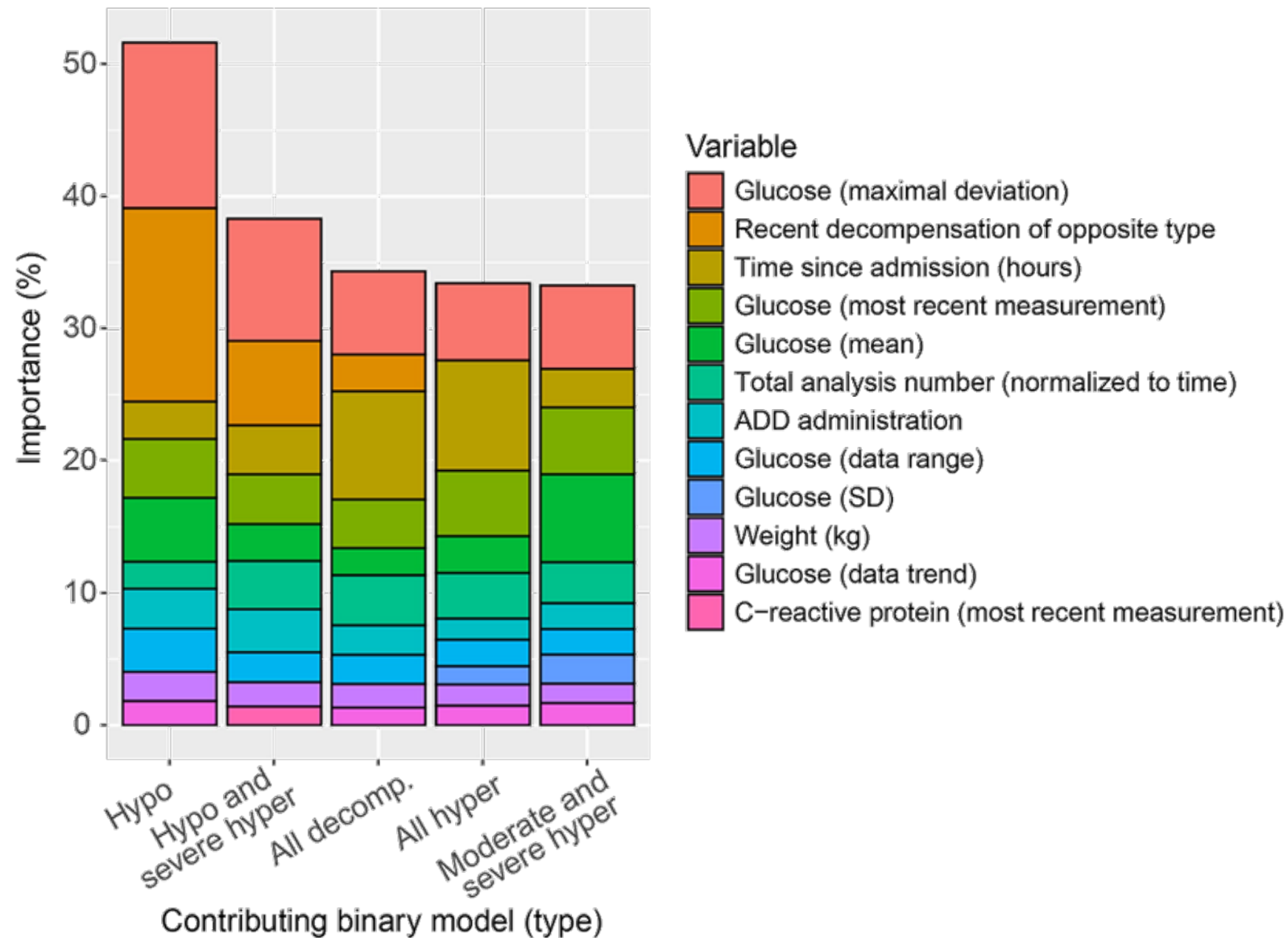


Witte H, Nakas C, Bally L, Leichtle AB., JMIR Form Res 2022;6(7):e36176

Disponibilité et consentement : des données qui fondent



xAI – explicable intelligence artificielle



xAI – explicable intelligence artificielle

Explanation class	Definition
Feature based	Provides the importance of each feature to model predictions
Example based	Explains model predictions with reference to other examples
Concept based	Explains model predictions with reference to human-defined concepts
Model based	Explains model predictions via auxiliary meta-models
Counterfactual	Explains model predictions by generating synthetic examples that are similar but produce a different prediction

Imrie, F., Davis, R. & Schaar, M. van der. Multiple stakeholders drive diverse interpretability requirements for machine learning in healthcare. Nat. Mach. Intell. 5, 824–829 (2023).

Prédiction à trois classes des résultats de culture d'urine avec la cytométrie de flux

		True status		
		Mixed	Positive	Negative
Predicted status	Mixed	1.5% 14 11.1%	1.7% 16 7.7%	0.7% 7 1.1%
	Positive	6.9% 66 52.4%	16.1% 154 74%	1.7% 16 2.6%
	Negative	4.8% 46 36.5%	4% 38 18.3%	62.8% 602 96.3%

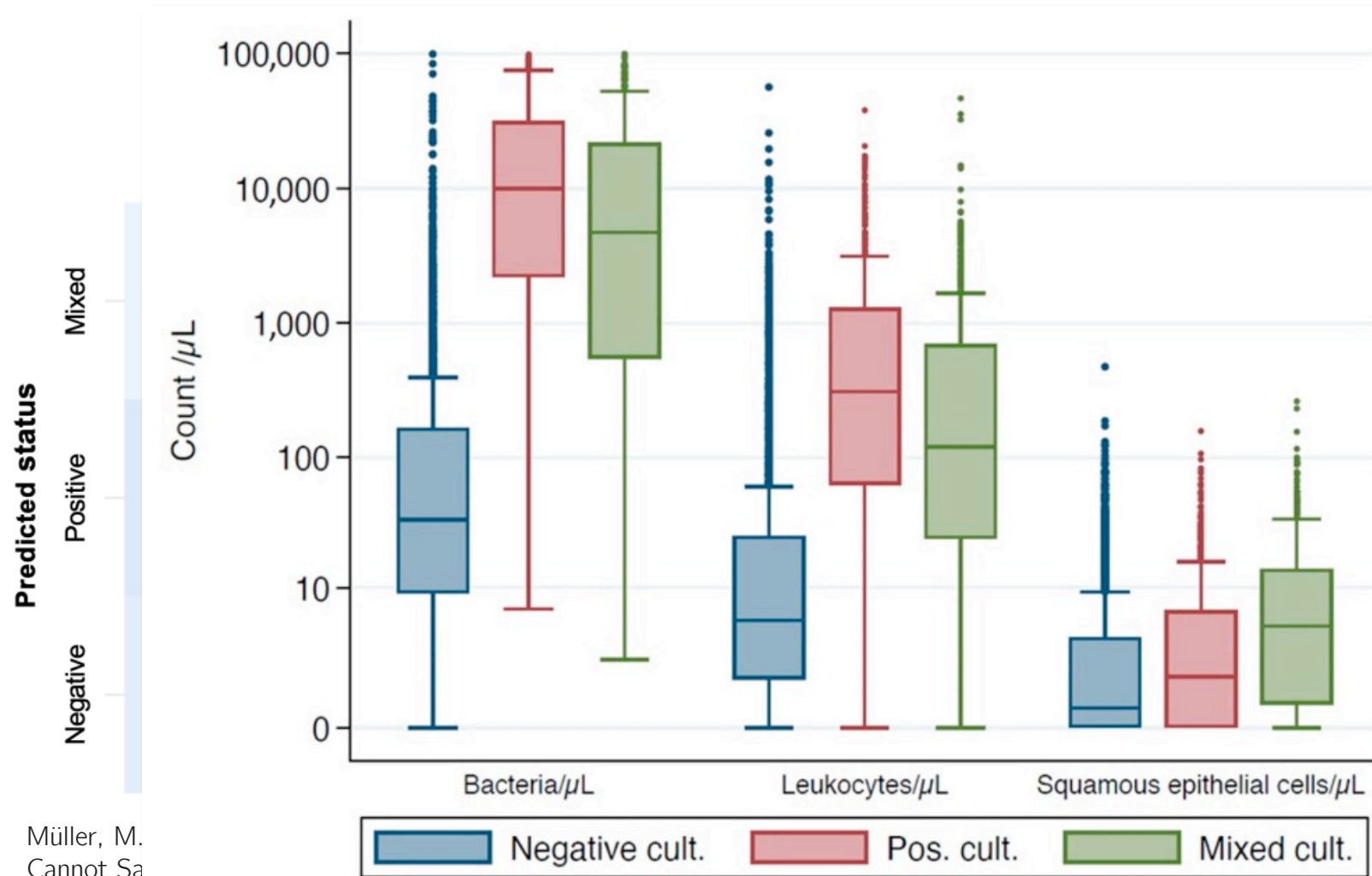
Précision de la prédiction: 80%
mais sensibilité: 11%

Prediction of Mixed Cultures		(%)
Sensitivity (SE)		11.1
Specificity (SP)		97.2
Positive Predictive Value (PPV)		37.8
Negative Predictive Value (NPV)		87.9
Prediction of Positive Cultures		(%)
Sensitivity (SE)		74.0
Specificity (SP)		89.1
Positive Predictive Value (PPV)		65.3
Negative Predictive Value (NPV)		92.5
Prediction of Negative Cultures		(%)
Sensitivity (SE)		96.3
Specificity (SP)		74.9
Positive Predictive Value (PPV)		87.8
Negative Predictive Value (NPV)		91.6

Müller, M., Sägesser, N., Keller, P. M., Arampatzis, S., Steffens, B., Ehrhard, S., & Leichtle, A. B. (2022). Urine Flow Cytometry Parameter Cannot Safely Predict Contamination of Urine-A Cohort Study of a Swiss Emergency Department Using Machine Learning Techniques. *Diagnostics* 12(4), 1008.

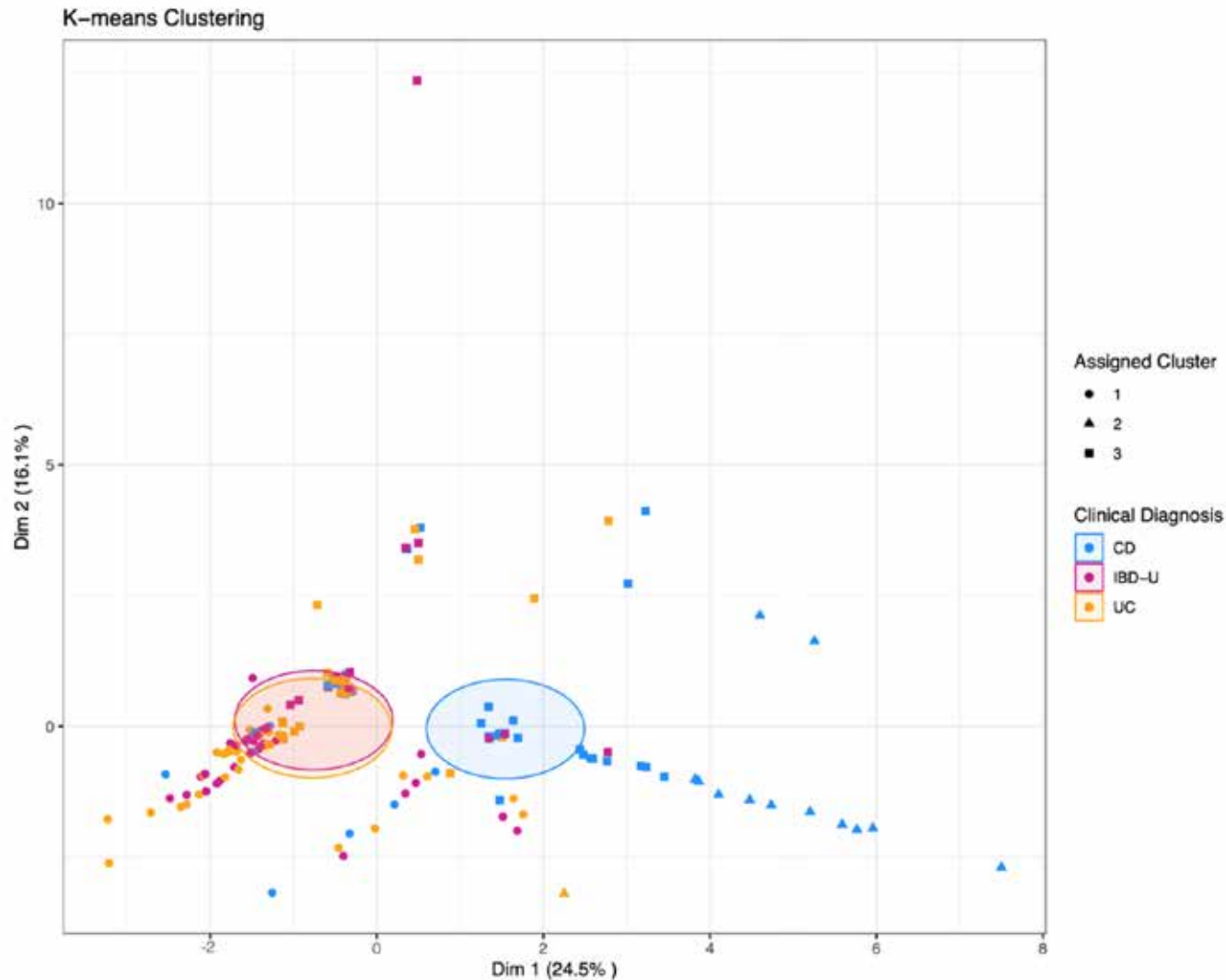
Il n'y a pas d'information sans données, mais il y a des données sans contenu informatif.

Daniel Keys Moran



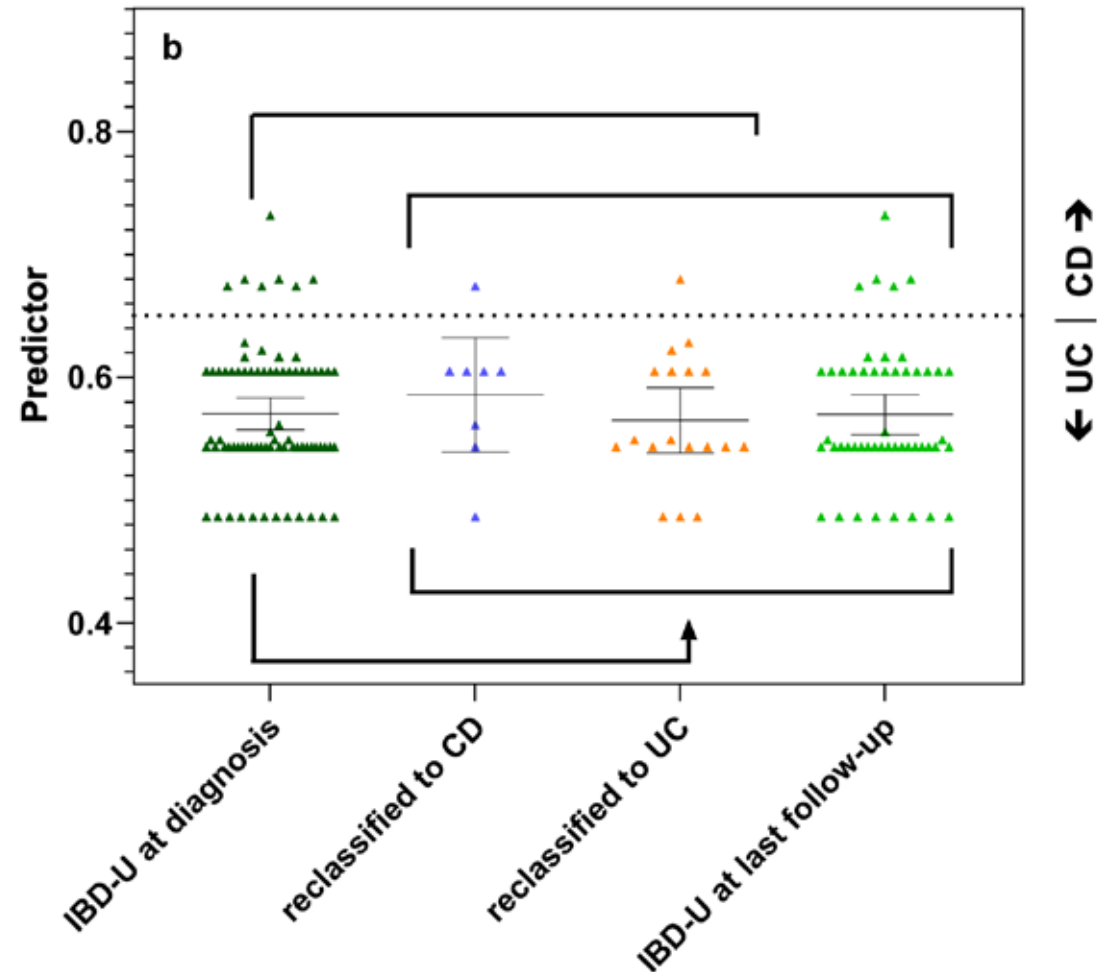
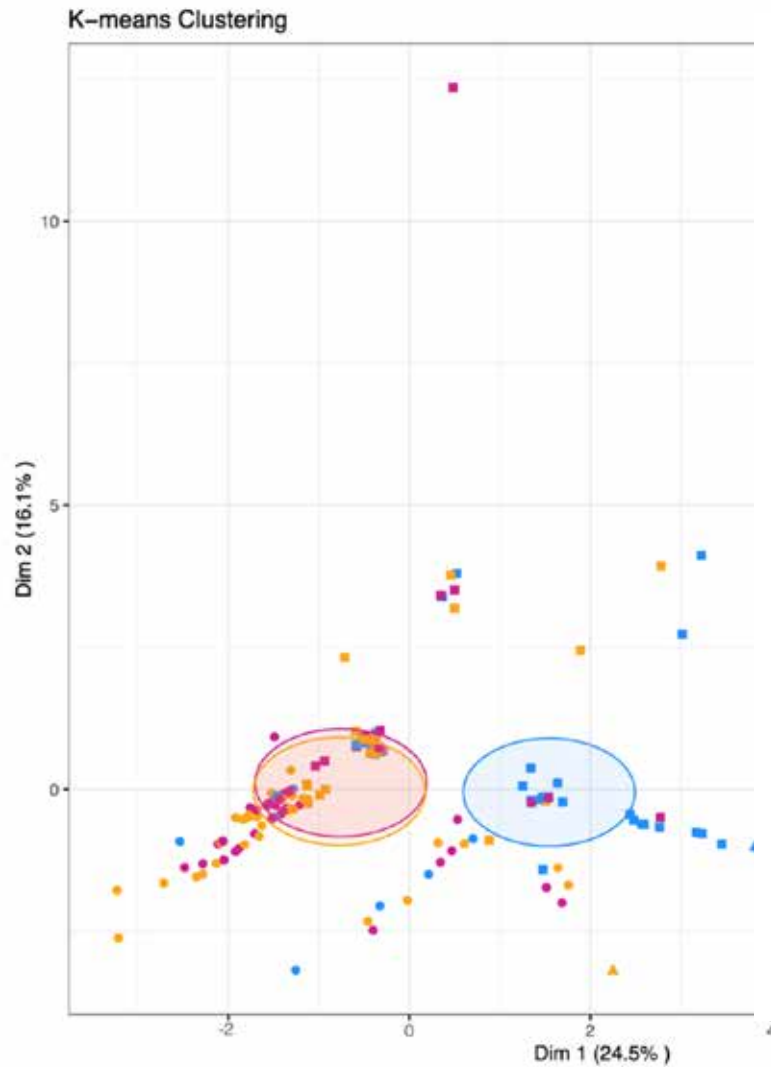
Müller, M.
Cannot Sa
Technique

Classification de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn et des IBD-U

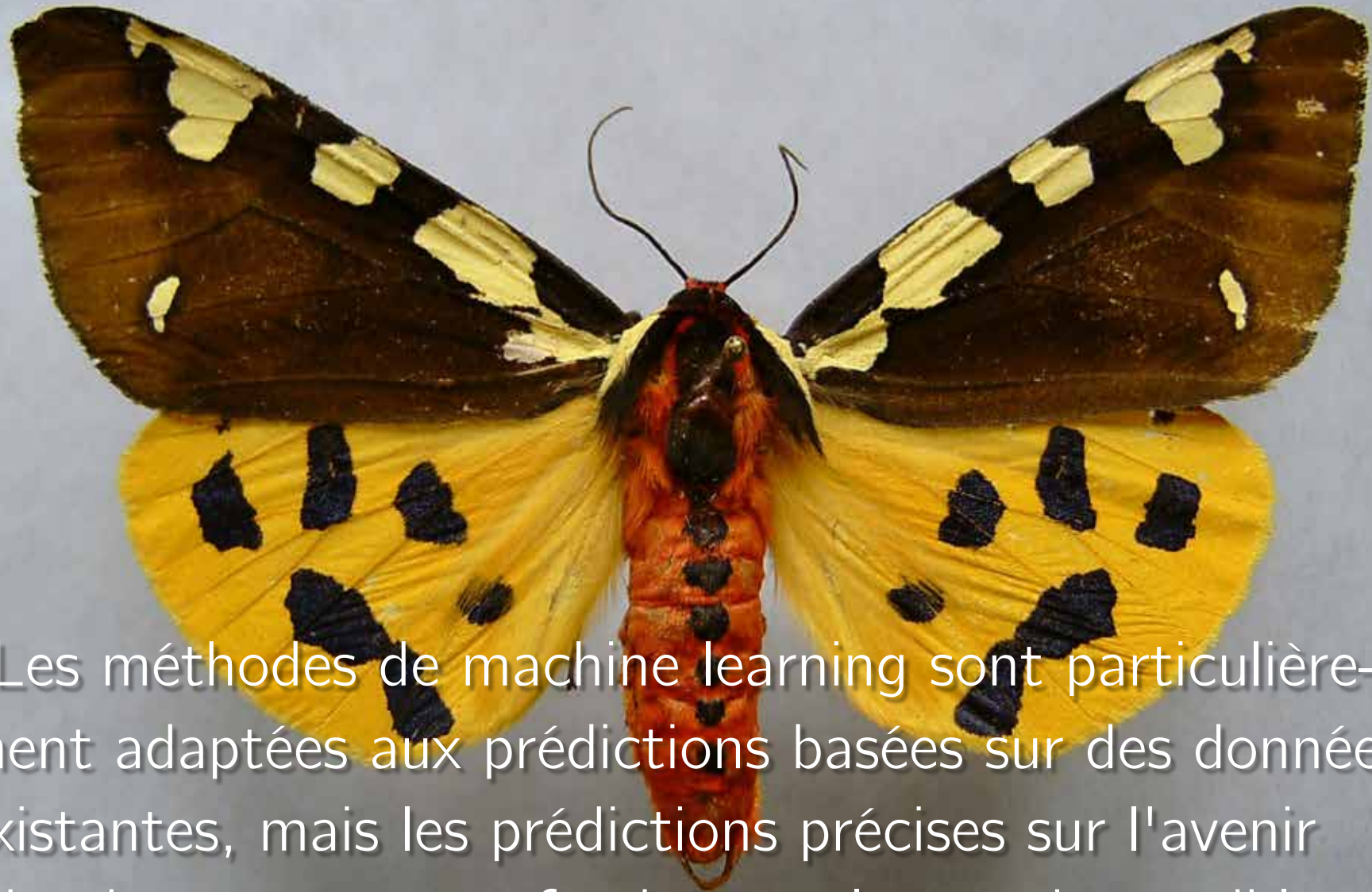


Sokollik, C., Mortanges, A. P. de, Leichtle, A. B., Juillerat, P. & Horn, M. P. Machine Learning in Antibody Diagnostics for Inflammatory Bowel Disease Subtype Classification. *Diagnostics* **13**, 2491 (2023).

Classification de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn et des IBD-U

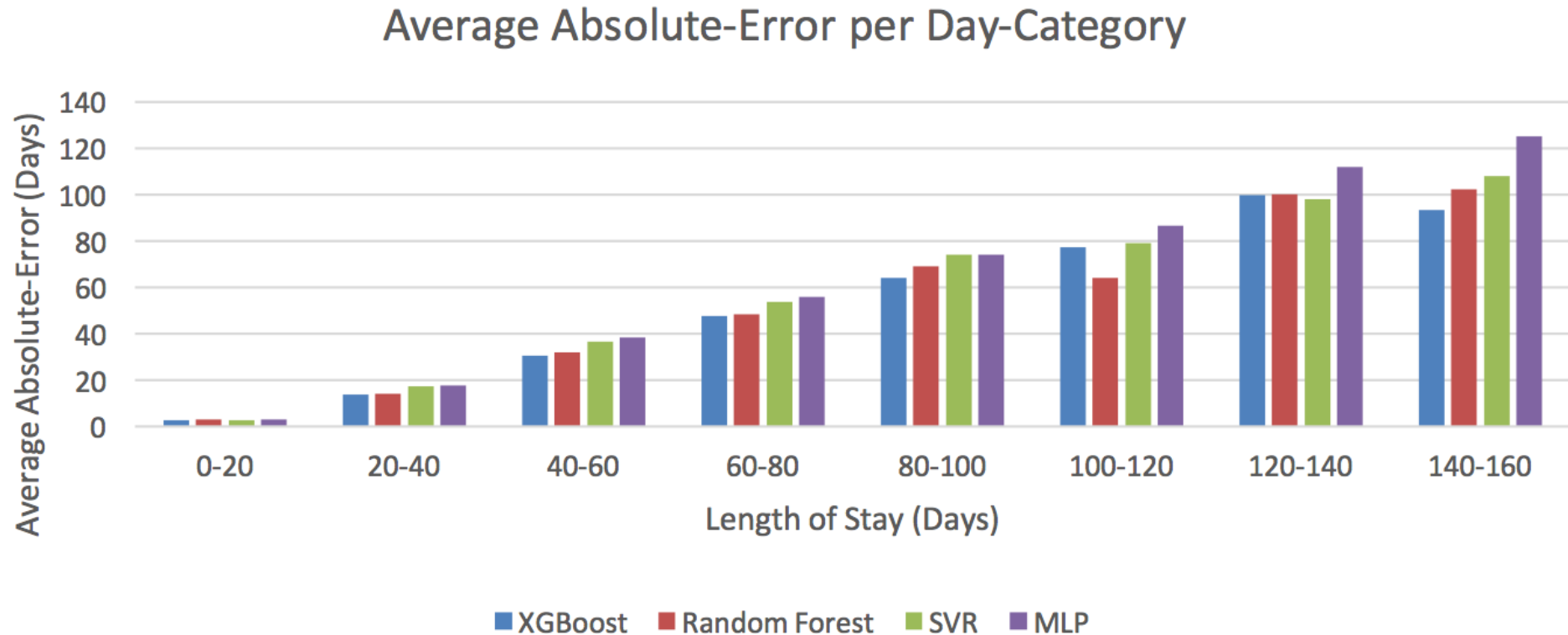


Sokollik, C., Mortanges, A. P. de, Leichtle, A. B., Juillerat, P. & Horn, M. P. Machine Learning in Antibody Diagnostics for Inflammatory Bowel Disease Subtype Classification. *Diagnostics* **13**, 2491 (2023).



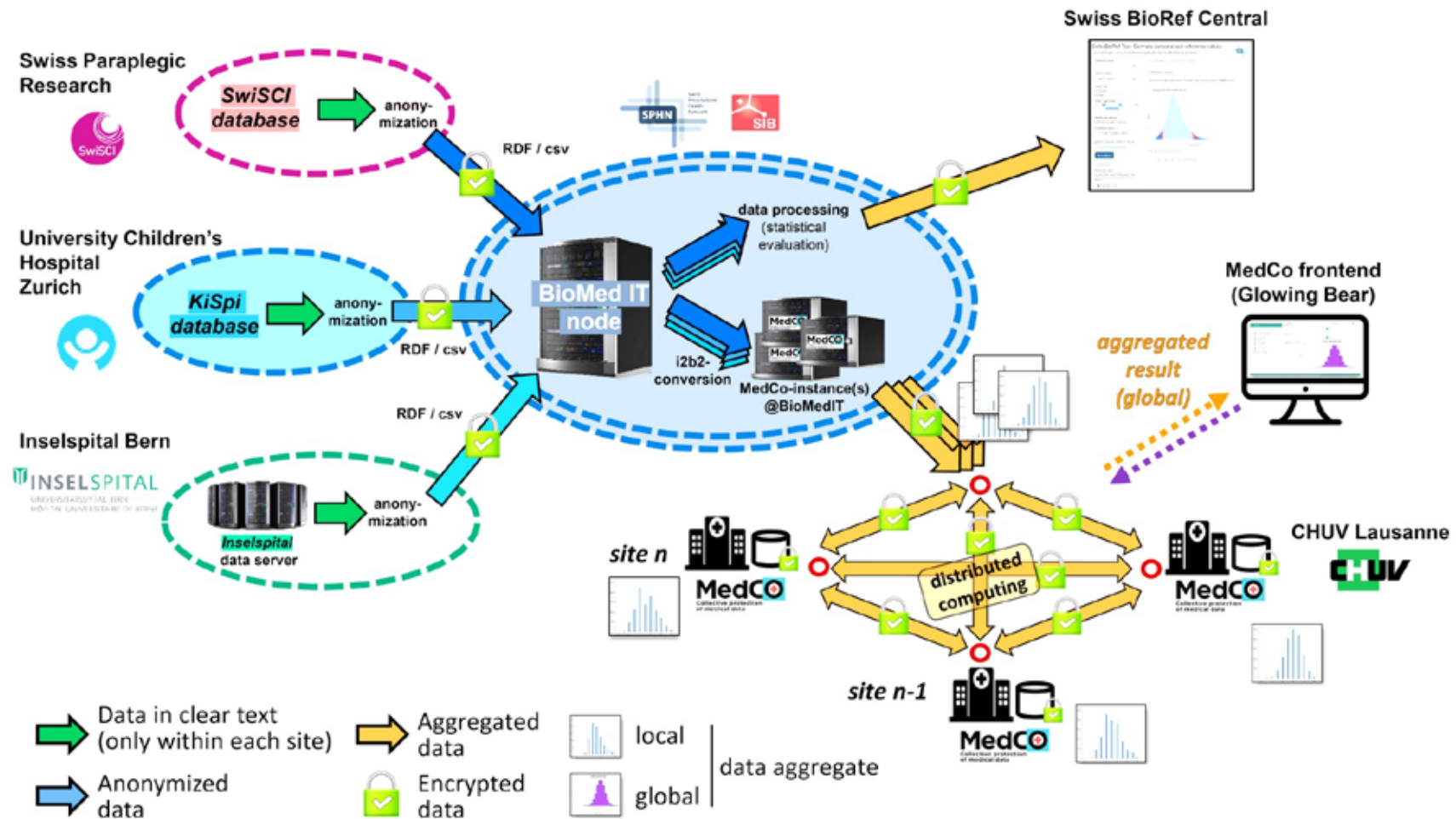
"Les méthodes de machine learning sont particulièrement adaptées aux prédictions basées sur des données existantes, mais les prédictions précises sur l'avenir lointain sont souvent fondamentalement impossibles" *.

Durée du séjour - Prédiction



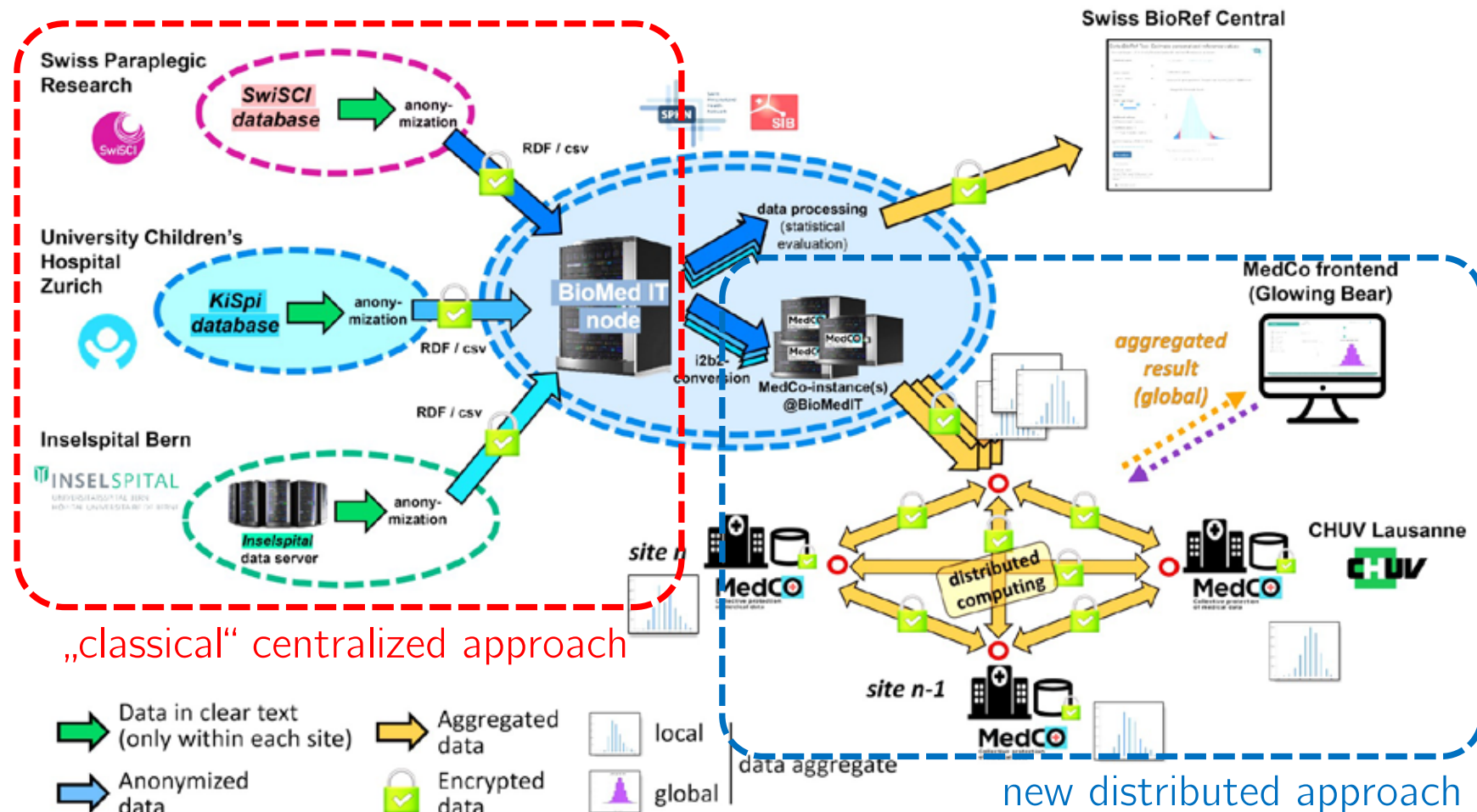
Prévoir l'avenir lointain est difficile !

Tendances futures : Les algorithmes viennent aux données L'informatique distribuée avec le cryptage homomorphique



Blatter, T. U., Witte, H., Fasquelle-Lopez, J., Raisaro, J. L. & Leichtle, A. B. Cohort Profile: Swiss BioRef: The building blocks of a nationwide IT infrastructure in Switzerland for generating precise reference intervals. *JMIR* 2023, in press.

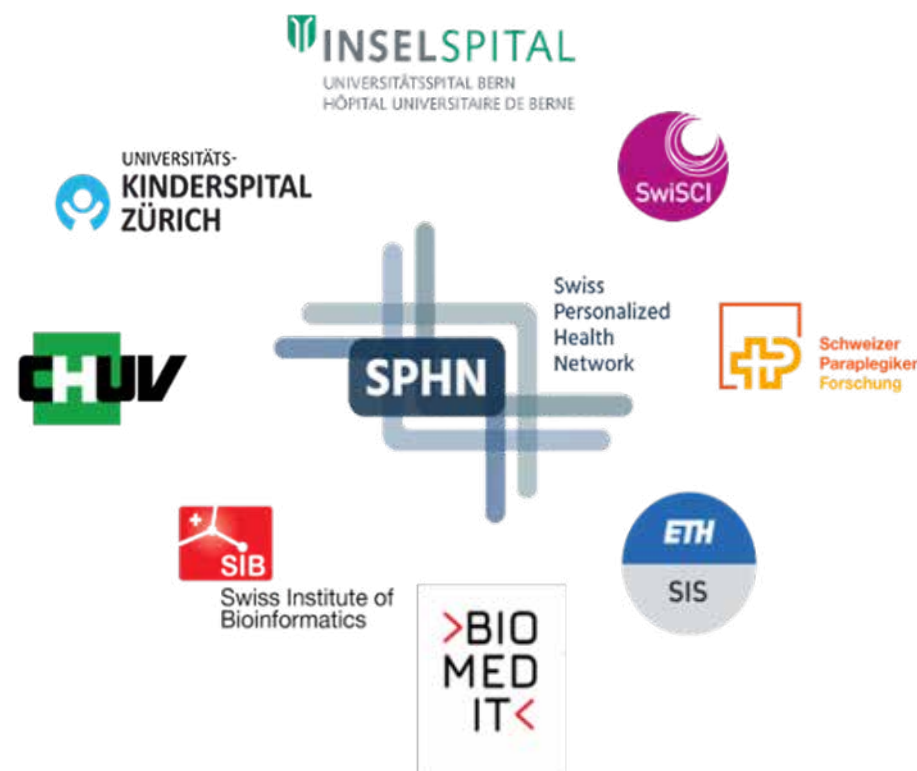
Tendances futures : Les algorithmes viennent aux données L'informatique distribuée avec le cryptage homomorphique



Blatter, T. U., Witte, H., Fasquelle-Lopez, J., Raisaro, J. L. & Leichtle, A. B. Cohort Profile: Swiss BioRef: The building blocks of a nationwide IT infrastructure in Switzerland for generating precise reference intervals. *JMIR* 2023, in press.

BioRef- informatique distribuée pour des intervalles de référence personnalisés

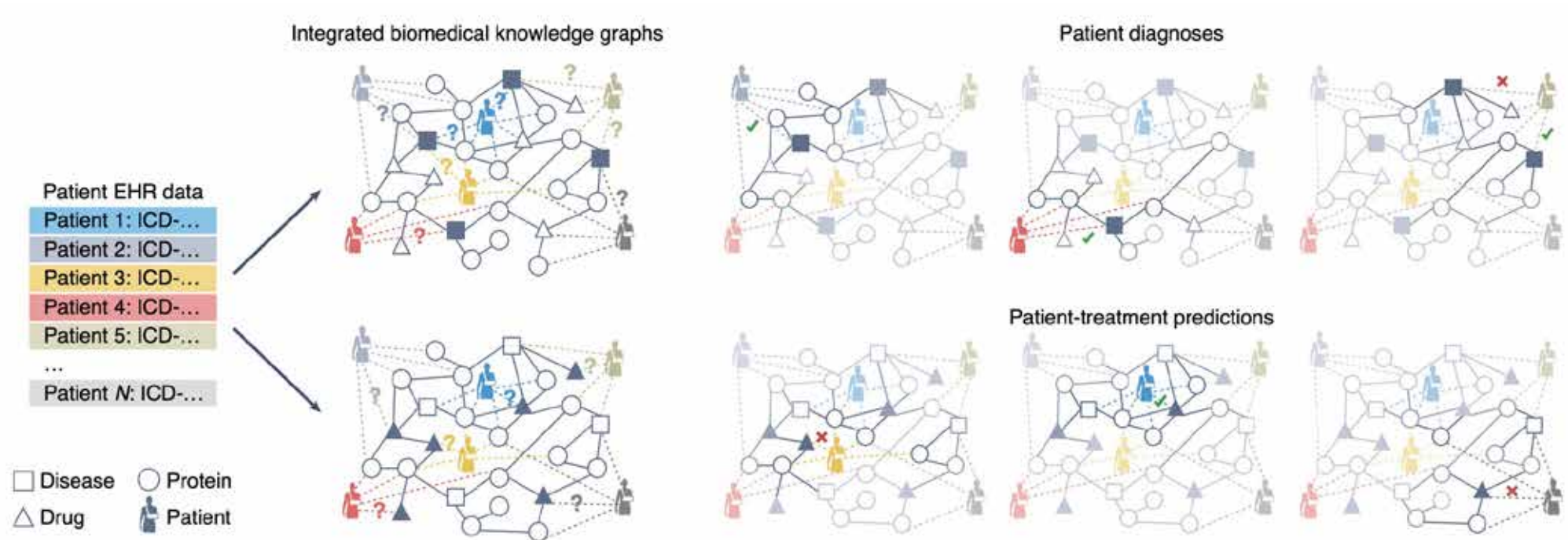
SWISSBIOREF		Einheit	Referenzber.	
Blut: Elektrolyte				
Natrium	mmol/L	136 - 145		
Kalium	mmol/L	3.5 - 4.5		
Calcium gesamt	mmol/L	2.15 - 2.50		2.33
Blut: Metabolite				
Glucose	mmol/L	4.11 - 5.89		4.71
Creatinin (P)	µmol/L	59 - 104		83
Creatinin ABL	µmol/L	59 - 104		
eGFR nach CKD-EPI	mL/min	> 59		> 90 ^①
Harnsäure	µmol/L	202 - 416		330
C-reaktives Protein	mg/L	< 5		
Bilirubin gesamt	µmol/L	< 17		41 !
Bilirubin direkt	µmol/L	< 5		10 !
Blut: Herzparameter				
Creatin-Kinase	U/L	< 190		90
hs CRP (Kardio)	mg/L	^②		0.15
Blut: Enzyme				
ASAT	U/L	< 50		
ALAT	U/L	< 50		17
G-Glutamyltransferase	U/L	< 60		26



Blatter, T. U., Witte, H., Fasquelle-Lopez, J., Raisaro, J. L. & Leichtle, A. B. Cohort Profile: Swiss BioRef: The building blocks of a nationwide IT infrastructure in Switzerland for generating precise reference intervals. *Medrxiv* 2022.08.30.22279391 (2022) doi:10.1101/2022.08.30.22279391.

Info & cohortes : bioref.ch

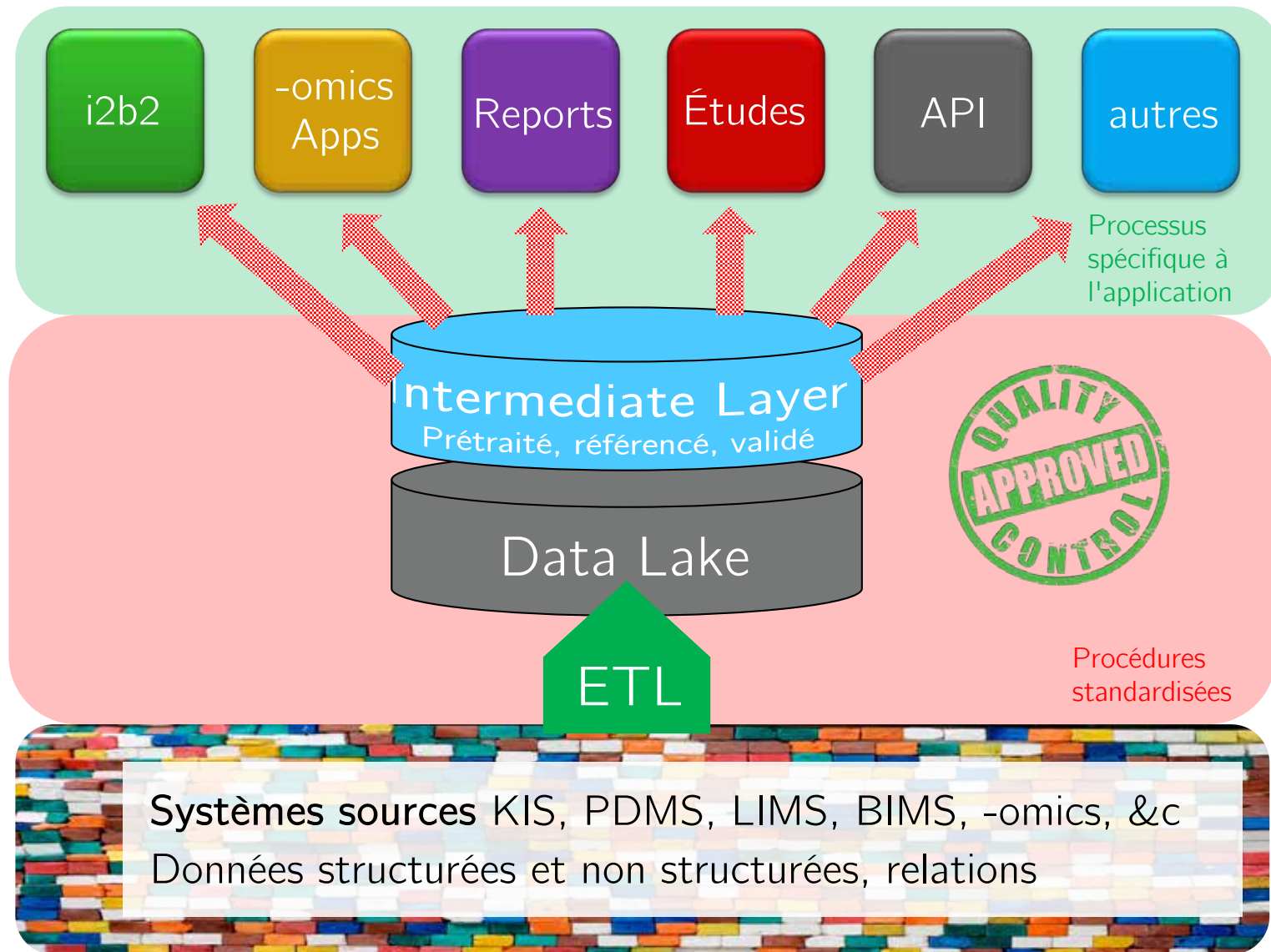
Nouvel hype : Machine Learning basé sur les Graphes



Intégration des données de santé dans des graphes de connaissances pour prédire les diagnostics ou les traitements des patients via la Régression Edge.

Li, M. M., Huang, K. & Zitnik, M. Graph representation learning in biomedicine and healthcare. *Nat. Biomed. Eng.* 6, 1353–1369 (2022).

Les données ne sont pas toutes structurées !



Les données ne sont pas toutes structurées !

ECG de 7 jours

Ci-dessous, l'évaluation de l'examen ECG à long terme enregistré pendant la neuroréhabilitation par *****-*****.

Indication

St. après un AVC ischémique avec occlusion M1 à gauche**.**.* et nouvelle occlusion M1 à gauche sur *****.

Traitement actuel

Aspirine	100mg	1-0-0
Cipralex	10mg	1-0-0
Lioresal	0-0-1	
Clexane	40	1x par jour.

Résultats

Rythme globalement sinusal, continu, fréquence cardiaque moyenne 67BPM, fréquence cardiaque maximale à court terme 150BPM, fréquence cardiaque minimale 46BPM.

Aucun signe de tachyarythmie supraventriculaire, quelques ESV isolées, généralement monotones, survenant au maximum dans le couplet.

Aucun signe d'ischémie cérébrale d'origine cardiaque.

Perspective - Aperçu



Je demande pour un proche.

Il a 60 ans, est légèrement obèse avec un IMC de 30, a une tension artérielle d'environ 160/95 et un LDL de 280 mg/dl.

Faut-il agir ?



Je ne suis pas un professionnel de la santé, mais les chiffres que vous avez mentionnés pour votre proche indiquent plusieurs facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires et d'autres problèmes de santé. Voici quelques points d'inquiétude :

1. Obésité (IMC de 30) : L'obésité est un facteur de risque pour plusieurs conditions, notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, et l'hypertension.
2. Tension artérielle élevée (160/95) : Une tension artérielle à ce niveau est considérée comme très élevée et nécessite une attention médicale immédiate. Une tension artérielle élevée augmente le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), de crise cardiaque et d'insuffisance cardiaque.
3. LDL élevé (280 mg/dl) : Un taux de LDL (le "mauvais" cholestérol) aussi élevé est également très préoccupant et augmente considérablement le risque de maladie cardiovasculaire.

Il est crucial que votre proche consulte un médecin le plus rapidement possible pour une évaluation complète et pour discuter des options de traitement, qui pourraient inclure des médicaments, des changements alimentaires, et un programme d'exercice physique. Le traitement sera probablement une combinaison de plusieurs approches pour aborder tous ces facteurs de risque.

Généré par ChatGPT-4

Perspective - Aperçu

Pros:

- All the lab tests provided were known and commented on (high relevance)
- Always recommend to check back with a doctor (high safety)
- Never recommends treatment options
- In one case a diabetes was identified correctly
- Good teaser for laymen to get familiar with laboratory medicine and life science in general

Cons:

- The underlying cause for result deviations is not always fully correct (e.g. GGT elevation=liver dysfunction or injury) (medium correctness)
- Does not differentiate between slightly and severely deviated results (low safety in alert results)
- Does not synoptically evaluate and interpret results (low helpfulness)
- Does not take preanalytical issues into account
- Does not recommend any follow-up diagnostics
- Some answers were misleading (e.g. normal lymphocytes=normal immune system)

Cadamuro, J. *et al.* Potentials and pitfalls of ChatGPT and natural-language artificial intelligence models for the understanding of laboratory medicine test results. An assessment by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group on Artificial Intelligence (WG-AI). *Clin Chem Laboratory Medicine Cclm* 0, (2023).



Les 10 commandements de la machine learning

1. - 4. [...]

5. Les chercheurs devraient s'engager à développer des algorithmes ML **interprétables et transparents**, qui peuvent être soumis à des contrôles et à des contre-mesures.

6. Les ensembles de données devraient être examinés pour détecter les **sources de distorsion (biais)** et les mesures nécessaires devraient être prises pour corriger ces distorsions.

7. - 8. [...]

9. Les chercheurs cliniques devraient viser à obtenir et à utiliser de grands ensembles de **données harmonisés, multicentriques ou internationaux** avec des données à haute résolution, si cela est réalisable.

[...]

Volovici, V., Syn, N. L., Ercole, A., Zhao, J. J. & Liu, N. Steps to avoid overuse and misuse of machine learning in clinical research. *Nat. Med.* **28**, 1996–1999 (2022). Übersetzt mit Chat-GPT4

Que peuvent faire les laboratoires pour rendre l'IA possible ?

Requirements	Implementation
Findability	- Assign PIDs meaningfully. • Each PID should uniquely identify a single patient, which needs to be consistent between branch laboratories with parallel systems. • Develop solutions for unknown emergency patients, which allow correct assignment of test results when personal data is identified later on. • Develop solutions for analyses conducted for research purposes. Avoid cumulative PIDs. - Record actual sampling time instead of planned sampling time. - Connect all analytical devices to the lab IT system to avoid manual entries. - Connect the lab IT system to the hospital's central IT system to enable searches by clinicians and researchers.
Accessibility	- Protect lab data adequately with: • secure data storage solutions. • careful data governance. - Design ETL processes efficiently. - Consider the general consent status of patients and allow access to data accordingly. - Employ modern technical solutions such as multiparty computing and homomorphic encryption for merging data from different sites.
Interoperability	- Code analyses in a standardized manner, e.g., with LOINC codes. - Additionally, code the device manufacturer and kit version in a standardized way. - Code newly developed analyses in a homogenous way, even if no standardized codes are available yet. - Enable consolidation of data from different labs.
Reusability	- Provide detailed metadata to maximize reproducibility, including: • LOINC codes. • batch numbers. • quality management data. • SPREC codes.
+	- Offer your laboratory medicine expertise to clinicians and researchers, as no one knows the intricacies of your laboratory data better than you.

Abbreviations: ETL: extract—transform—load; lab: laboratory; LOINC: Logical Observation Identifiers Names and Code; PID: patient identifier; SPREC: Standard Preanalytical Code. + signifies the additional human resource (laboratory expertise).



François Bocion (Lausanne)



Dall-e2



Tobias Blatter
Harald Witte
Priyanka Nagabushana
Zara Liniger
Nadine Sägesser
Janshah Veettuvakappil
Janic Hofmann
Nenad Torbica
Narayan Schütz
Daniel Lienhardt
Marcia Heinzmann
James Ackermann
Dave Schär



u^b
ID 2022

^b
UNIVERSITÄT
BERN