

SPECTR

Serum Protein Electrophoresis Computer-assisted Recognition

**Intelligence artificielle d'interprétation automatisée
des électrophorèses des protéines sériques**

Floris Chabrun, Xavier Dieu, Marc Ferré, Olivier Gaillard,
Anthony Mery, Juan Manuel Chao de la Barca, Audrey Taisne,
Geoffrey Urbanski, Pascal Reynier, Delphine Mirebeau-Prunier



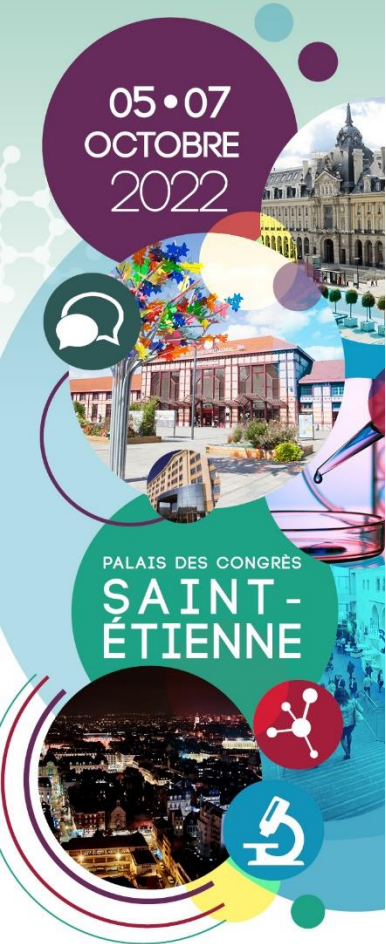
DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION RÉALISÉES POUR L'ACNBH

Dr CHABRUN Floris, Dr DIEU Xavier
Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Angers

déclarent sur l'honneur

avoir un intérêt direct ou indirect (financier), avec des entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier notre jugement ou nos propos, concernant les sujet et/ou les DMDIV présentés.

Motif : collaboration avec l'entreprise SEBIA (Lisses, France)



ACNBH

www.jfbm.fr

Contexte : pourquoi SPECTR ?

Limites de l'électrophorèse des protéines sériques

- ▶ Temps d'interprétation important :
 - ▶ Partie analytique : ≈ 100 échantillons / heure
 - ▶ Interprétation : $\approx 2-4$ heures / 100 échantillons
- ▶ Interprétation manuelle :
 - ▶ Opérateur-dépendant
 - ▶ Nécessité d'une expérience technique et d'une expertise biologique
 - ▶ Difficulté d'harmonisation inter-opérateurs et inter-laboratoires

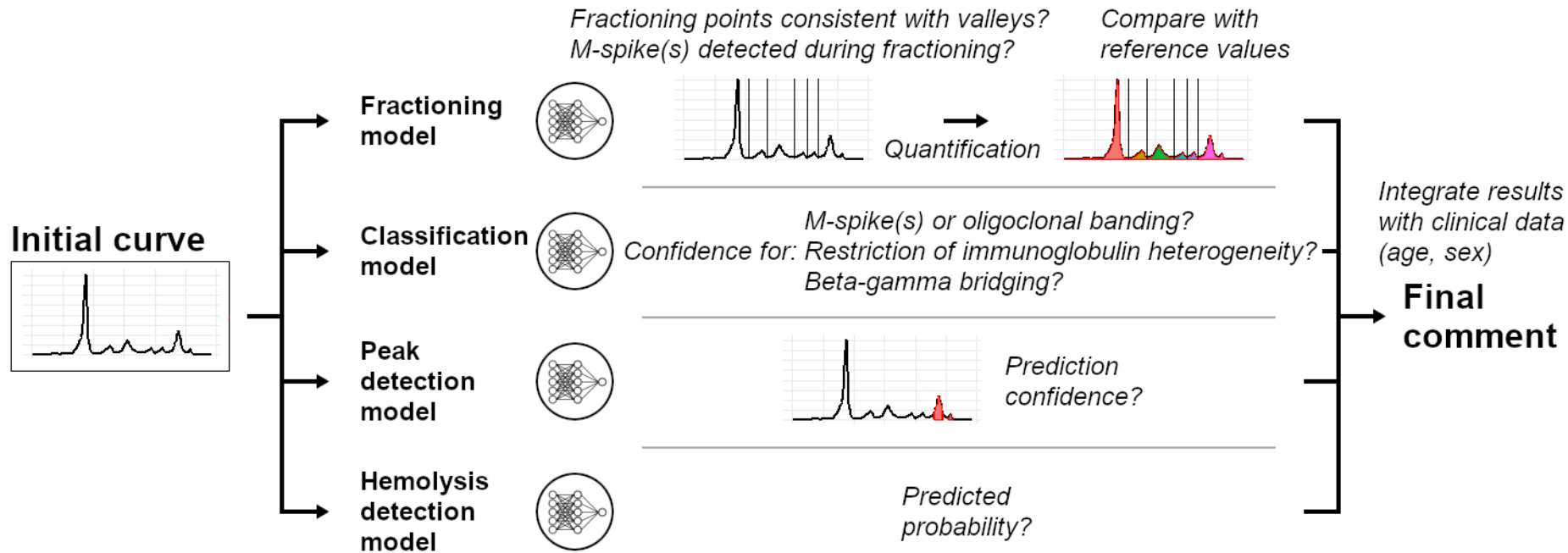
Objectifs

- ▶ Automatiser **intégralement** l'étape d'interprétation des électrophorèses des protéines sériques via une **intelligence artificielle**
- ▶ Conserver une **complète transparence** et permettre au biologiste de **reprendre la main** sur toutes les étapes de l'interprétation
- ▶ Objectifs à long terme :
 - ▶ **Economie de temps** (limiter l'intervention humaine à la validation et la correction si besoin) afin de se concentrer sur les profils les plus atypiques
 - ▶ **Assistance à la validation** pour les cas rares/particuliers grâce à une IA entraînée sur la base d'avis de différents biologistes
 - ▶ **Harmonisation inter-opérateurs et inter-laboratoires** dans un processus d'accréditation

Matériels et méthodes

The background of the slide is white with abstract blue geometric shapes on the right side. These shapes include overlapping triangles and polygons in various shades of blue, ranging from light sky blue to dark navy blue. The shapes are layered, creating a sense of depth and movement.

Construction de SPECTR

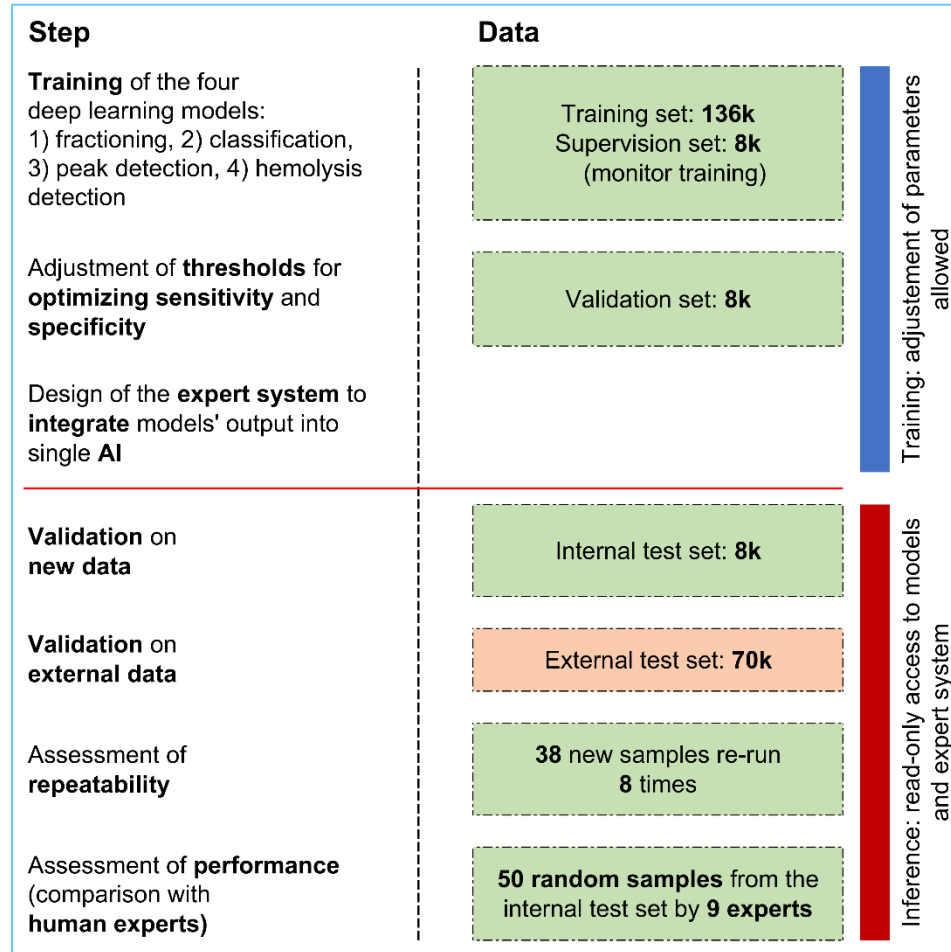


Processus et données utilisées

159,969 échantillons du CHU d'Angers entre 2008 et 2018

70,362 échantillons du CH du Mans entre 2011 et 2019

- Analysés sur automate **Capillarys 2 (SEBIA)**, interprétation selon **Szymanowicz et al. (2006)**
- Tous les patients ont été inclus, sans restriction d'âge, de sexe ou de pathologie
- Echantillons **normaux**, ainsi que tous types d'anomalies incluant notamment : **pics d'aspect monoclonal**, aspect **oligoclonaux** ou de **restriction d'hétérogénéité**, **blocs bêta-gamma**, **syndromes néphrotiques**, **inflammatoires**, **dénutrition**, **produits de contraste iodés** ou profils avec **hémolyse in-vitro**



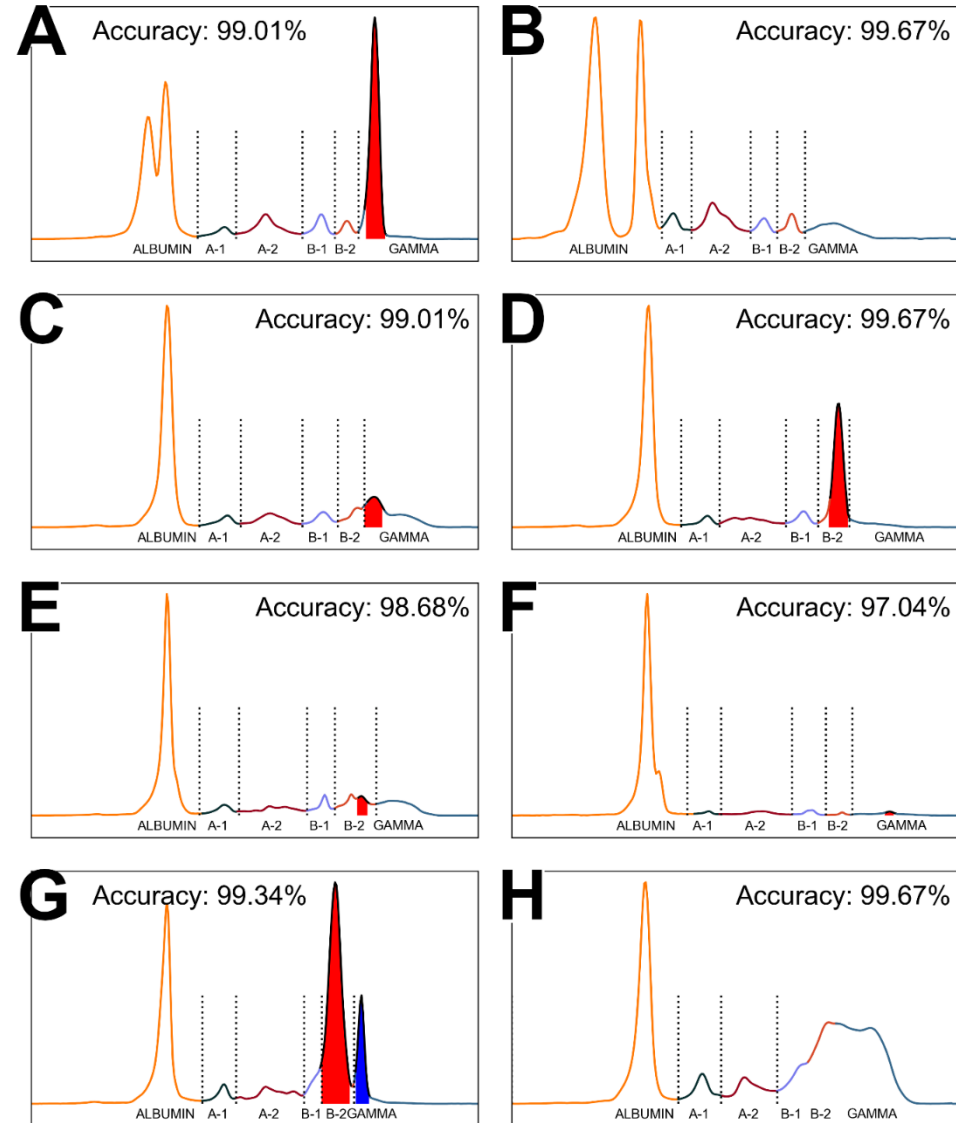
Résultats

The background features a white space with abstract blue geometric shapes on the right side. These shapes include overlapping triangles and polygons in various shades of blue, ranging from light sky blue to dark navy blue. The shapes are layered, creating a sense of depth and movement.

Modèle de fractionnement

- IoU moyenne :
 - 99%
- Erreur de quantification moyenne :
 - $< 0.01 \pm 1.00$ g/L

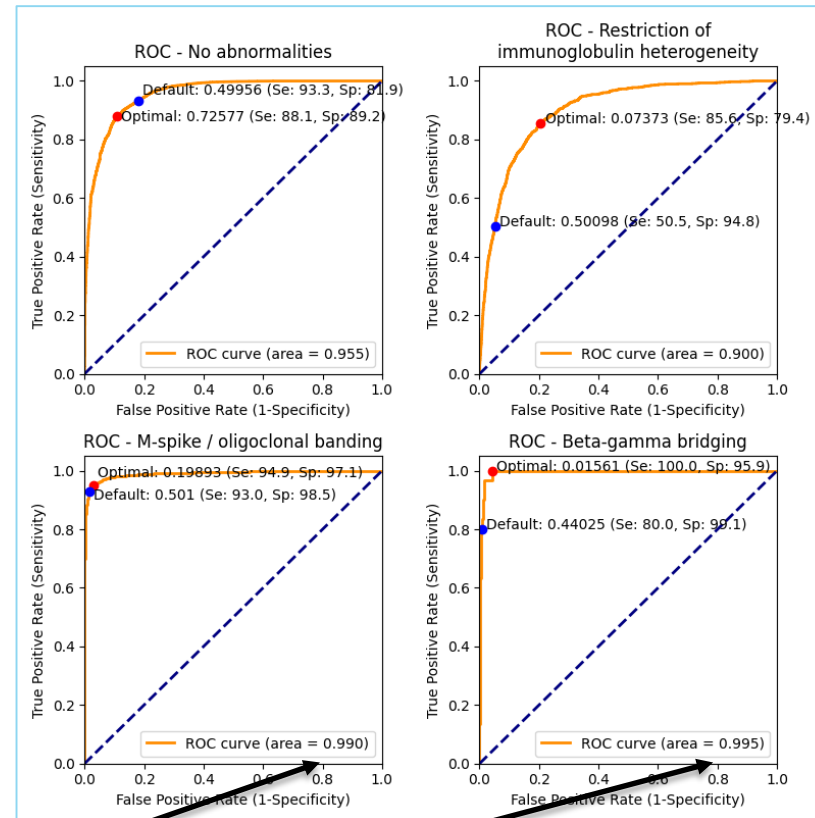
- Robustesse aux anomalies fréquentes gênant le fractionnement automatique
- Préviend d'autres erreurs en aval du pipeline d'IA



Modèle de classification

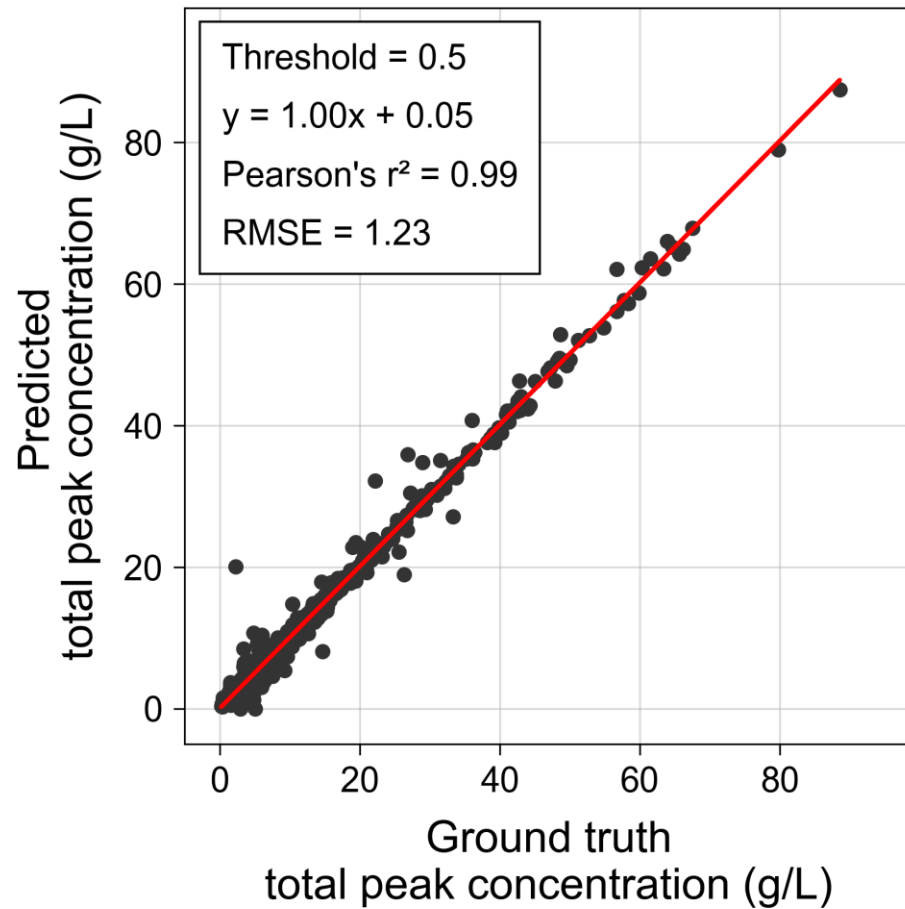
Echantillons	Précision
Normaux	92.0 %
Aspect de restriction	73.2 %
Pic(s) / oligoclonaux	87.8 %
Blocs bêta-gamma	83.3 %
Tous	89.4 %

- AUC-ROC (0,99) >>> précision globale
- Possibilité de renvoyer une alerte avec une haute sensibilité (> 95%) quand une anomalie cliniquement significative est suspectée

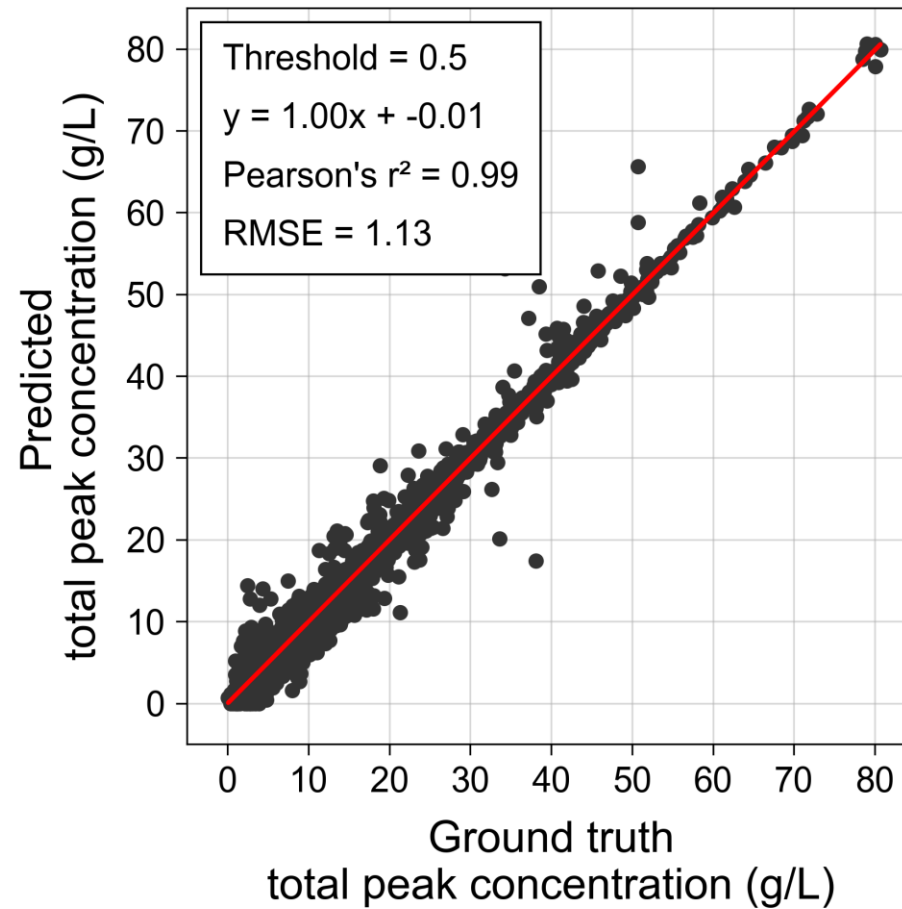


Modèle de localisation des pics

A. Internal test set



B. External test set



Validation de l'IA globale

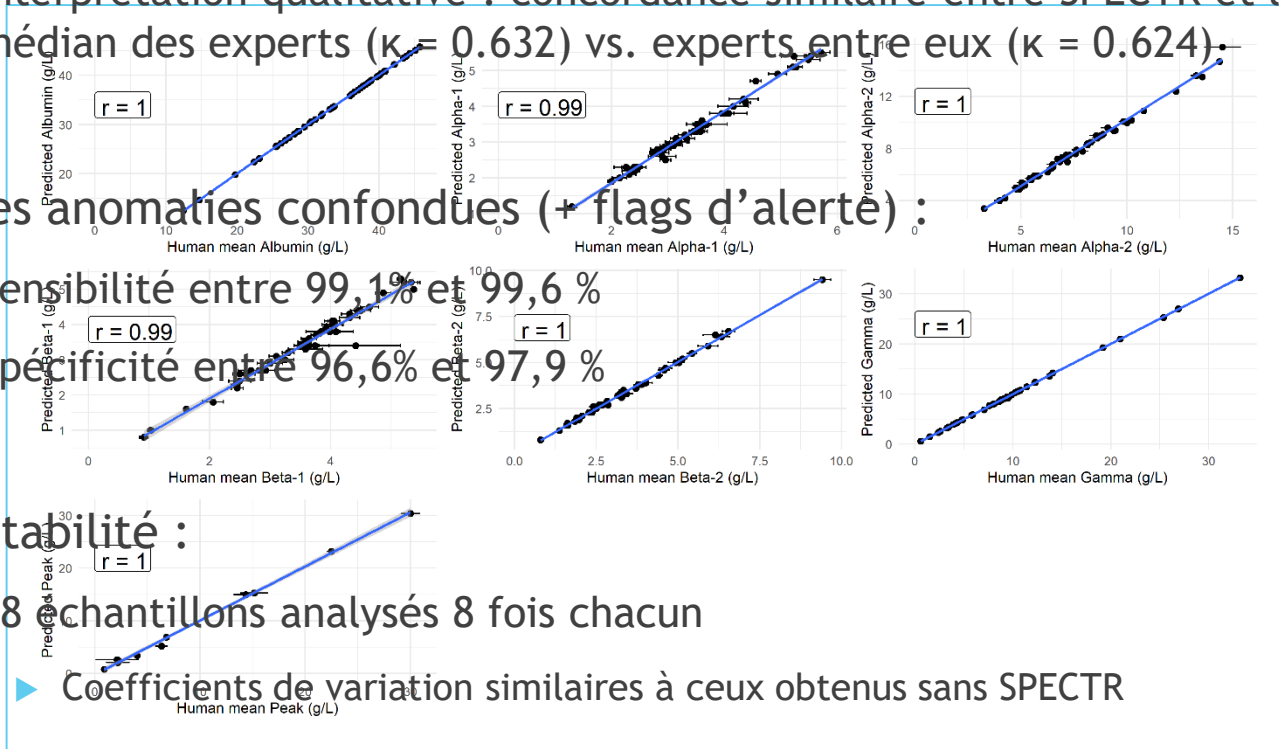
- ▶ Confrontation à 9 experts indépendants de divers centres hospitaliers :
 - ▶ Quantification : r^2 entre 0,99 et 1 pour toutes les fractions/pics d'aspect monoclonal
 - ▶ Interprétation qualitative : concordance similaire entre SPECTR et le choix médian des experts ($\kappa = 0.632$) vs. experts entre eux ($\kappa = 0.624$).

- ▶ Toutes anomalies confondues (+ flags d'alerte) :

- ▶ Sensibilité entre 99,1% et 99,6 %
- ▶ Spécificité entre 96,6% et 97,9 %

- ▶ Répétabilité :

- ▶ 38 échantillons analysés 8 fois chacun
- ▶ Coefficients de variation similaires à ceux obtenus sans SPECTR



Application : SPECTR

SPECTR

Using recommendations from **Szymanowicz et al., 2006**. **For research use only.**
[View the open access original publication](#)
[E-mail the corresponding author](#)

CNN map visualization:
None

4/8: peak-6983 (M, 58)
<< < 4 > >> Reset

Qualitative abnormality:
Normal (0%)

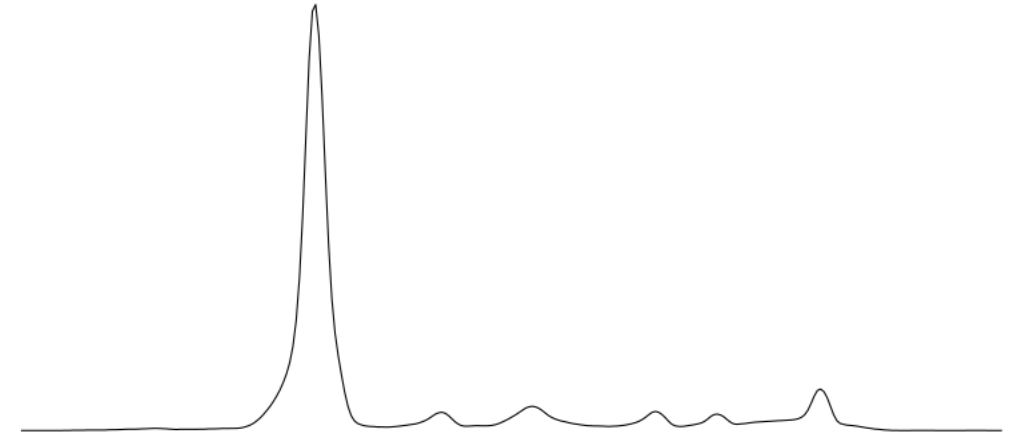
Hemolyzed serum

Automated analysis output:
Analysis flags:

Batch Sample

Sample ID: peak-6983
Age: 58
Sex: M
Total protein: 48 g/L

Fraction	Pct.	Ref. (%)	Conc.	Ref. (g/L)
?	100.0 %	-	48.0 g/L	-



Not fractionned yet

Automatic interpretation:
• Interpretation impossible.

SPECTR

Using recommendations from **Szymanowicz et al., 2006**. **For research use only.**
[View the open access original publication](#)
[E-mail the corresponding author](#)

CNN map visualization:
None

4/8: peak-6983 (M, 58)
<< < 4 > >> Reset

Qualitative abnormality:
Clonal anomaly (100%)

Hemolyzed serum

Automated analysis output:
• Fractioning confidence: 100.00%
• **Classified as: Clonal anomaly (100%)**
• **Monoclonal spike? (96.72 %)**

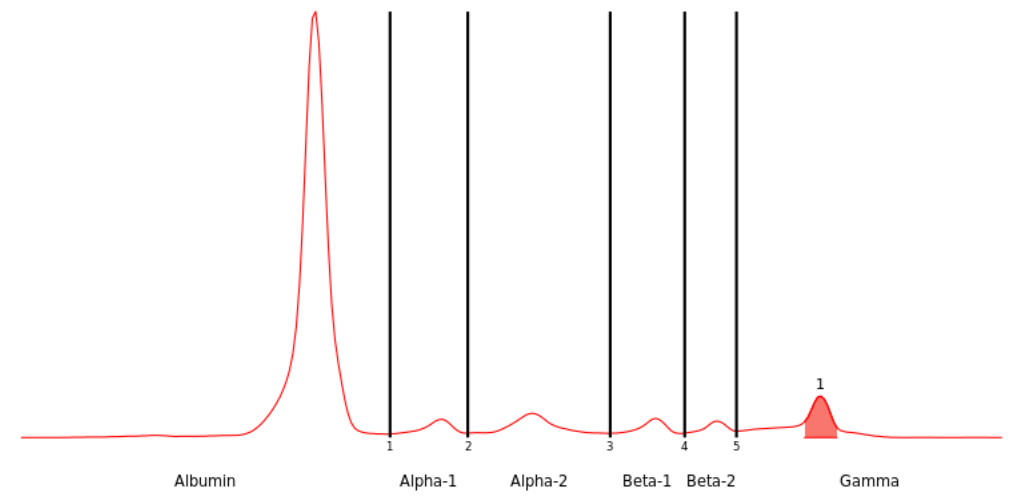
Analysis flags:
• **Clonal anomaly**
• Age > 45
• Male
• **Plasmapheresis?**
• Total protein < 55 g/l
• Albumin < 35 g/l
• Beta-2-globulins < 2 g/l
• **Gamma (res.) < 8 g/l**
• **1 spike(s) in gamma**

Batch Sample

Sample ID: peak-6983
Age: 58
Sex: M
Total protein: 48 g/L

Fraction	Pct.	Ref. (%)	Conc.	Ref. (g/L)
Albumin	72.5 %	55.8-66.1	34.8 g/L	40.2-47.6
Alpha-1	3.8 %	2.9-4.9	1.8 g/L	2.1-3.5
Alpha-2	7.8 %	7.1-11.8	3.8 g/L	5.1-8.5
Beta-1	3.7 %	4.7-7.2	1.8 g/L	3.4-5.2
Beta-2	2.7 %	3.2-6.5	1.3 g/L	2.3-4.7
Gamma	9.4 %	11.1-18.8	4.5 g/L	8-13.5
Gamma (res.)	4.5 %	11.1-18.8	2.1 g/L	8-13.5

Spike	Pct.	Conc.
1	5.0 %	2.4 g/L



Automatic interpretation:
• Suspected M-spike in gammaglobulins.
• Global decrease of globulins: plasmapheresis?

SPECTR

Using recommendations from **Szymanowicz et al., 2006**. **For research use only.**
[View the open access original publication](#)
[E-mail the corresponding author](#)

CNN map visualization:

None

4/8: peak-6983 (M, 58)

<< < 4 > >> Reset

Qualitative abnormality:

Clonal anomaly (100%)
Normal (0%)
Heterogeneity restriction aspect (0%)
Clonal anomaly (100%)
Beta-gamma bridge (0%)

• Monoclonal spike? (96.72 %)

Analysis flags:

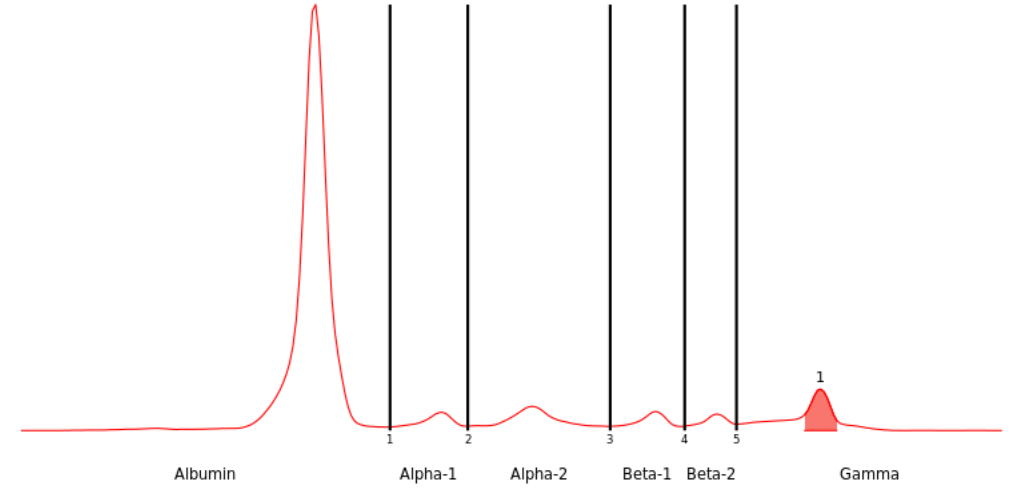
- Clonal anomaly
- Age > 45
- Male
- Plasmapheresis?
- Total protein < 55 g/l
- Albumin < 35 g/l
- Beta-2-globulins < 2 g/l
- Gamma (res) < 8 g/l
- 1 spike(s) in gamma

Batch Sample

Sample ID: peak-6983
Age: 58
Sex: M
Total protein: 48 g/L

Fraction	Pct.	Ref. (%)	Conc.	Ref. (g/L)
Albumin	72.5 %	55.8-66.1	34.8 g/L	40.2-47.6
Alpha-1	3.8 %	2.9-4.9	1.8 g/L	2.1-3.5
Alpha-2	7.8 %	7.1-11.8	3.8 g/L	5.1-8.5
Beta-1	3.7 %	4.7-7.2	1.8 g/L	3.4-5.2
Beta-2	2.7 %	3.2-6.5	1.3 g/L	2.3-4.7
Gamma	9.4 %	11.1-18.8	4.5 g/L	8-13.5
Gamma (res.)	4.5 %	11.1-18.8	2.1 g/L	8-13.5

Spike	Pct.	Conc.
1	5.0 %	2.4 g/L



Automatic interpretation:

- Suspected M-spike in gammaglobulins.
- Global decrease of globulins: plasmapheresis?

SPECTR

Using recommendations from **Szymanowicz et al., 2006**. **For research use only.**
 View the open access original publication
 E-mail the corresponding author

CNN map visualization:

- Fractions
- None
- Fractions
- Spikes

Qualitative abnormality:

Clonal anomaly (100%)

Hemolyzed serum

Automated analysis output:

- Fractioning confidence: 100.00%
- **Classified as: Clonal anomaly (100%)**
- **Monoclonal spike? (96.72 %)**

Analysis flags:

- Clonal anomaly
- Age > 45
- Male
- **Plasmapheresis?**
- Total protein < 55 g/l
- Albumin < 35 g/l
- Beta-2-globulins < 2 g/l
- **Gamma (res) < 8 g/l**
- **1 spike(s) in gamma**

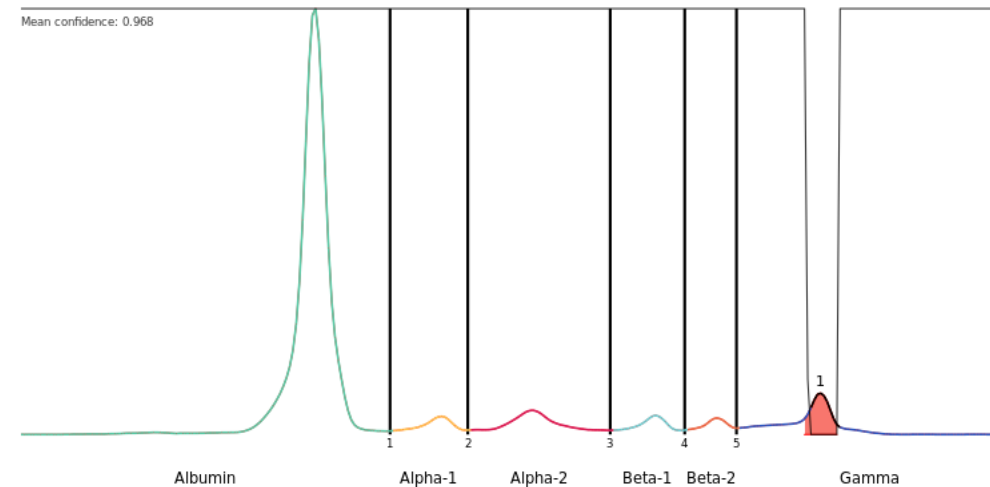
Batch | Sample

Sample ID: peak-6983
 Age: 58
 Sex: M
 Total protein: 48 g/L

CNN map visualization
 Select a model (**fractioning** model or **peak detection** model) to **overlay the output predictions on the curve**

	Ref. (%)	Conc.	Ref. (g/L)
	55.8-66.1	34.8 g/L	40.2-47.6
	2.9-4.9	1.8 g/L	2.1-3.5
Alpha-2	7.8 %	7.1-11.8	3.8 g/L
Beta-1	3.7 %	4.7-7.2	1.8 g/L
Beta-2	2.7 %	3.2-6.5	1.3 g/L
Gamma	9.4 %	11.1-18.8	4.5 g/L
Gamma (res.)	4.5 %	11.1-18.8	2.1 g/L

Spike	Pct.	Conc.
1	5.0 %	2.4 g/L



Automatic interpretation:

- Suspected M-spike in gammaglobulins.
- Global decrease of globulins: plasmapheresis?

SPECTR

Using recommendations from **Szymanowicz et al., 2006**. **For research use only.**
[View the open access original publication](#)
[E-mail the corresponding author](#)

CNN map visualization:

Spikes|
 None
 Fractions
 Spikes

Qualitative abnormality:

Clonal anomaly (100%)

Hemolyzed serum

Automated analysis output:

- Fractioning confidence: 100.00%
- **Classified as: Clonal anomaly (100%)**
- **Monoclonal spike? (96.72 %)**

Analysis flags:

- **Clonal anomaly**
- Age > 45
- Male
- **Plasmapheresis?**
- Total protein < 55 g/l
- Albumin < 35 g/l
- Beta-2-globulins < 2 g/l
- **Gamma (res) < 8 g/l**
- **1 spike(s) in gamma**

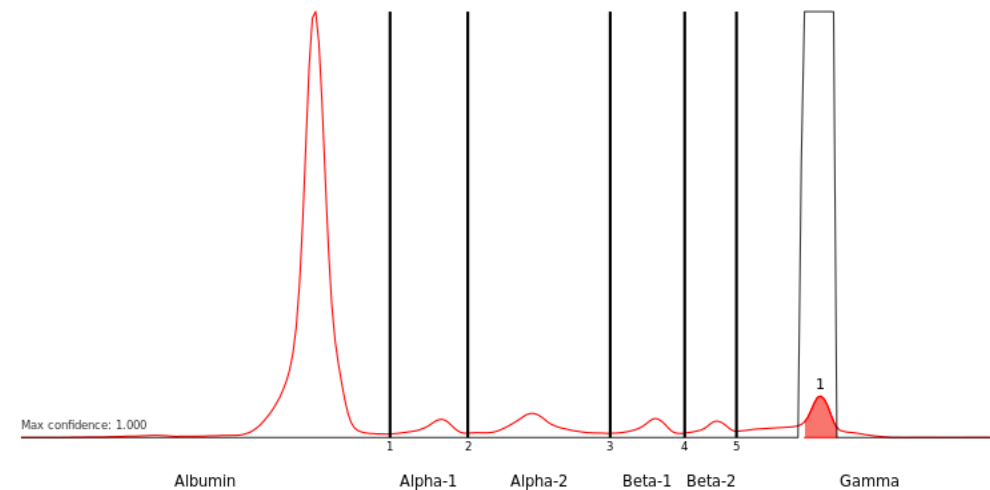
Batch | Sample

Sample ID: peak-6983
Age: 58
Sex: M
Total protein: 48 g/L

CNN map visualization
 Select a model (**fractioning** model or **peak detection** model) to **overlay the output predictions on the curve**

	Ref. (%)	Conc.	Ref. (g/L)
	55.8-66.1	34.8 g/L	40.2-47.6
	2.9-4.9	1.8 g/L	2.1-3.5
Alpha-2	7.8 %	7.1-11.8	3.8 g/L
Beta-1	3.7 %	4.7-7.2	1.8 g/L
Beta-2	2.7 %	3.2-6.5	1.3 g/L
Gamma	9.4 %	11.1-18.8	4.5 g/L
Gamma (res.)	4.5 %	11.1-18.8	2.1 g/L

Spike	Pct.	Conc.
1	5.0 %	2.4 g/L



Automatic interpretation:

- Suspected M-spike in gammaglobulins.
- Global decrease of globulins: plasmapheresis?

SPECTR

Using recommendations from **Szymanowicz et al., 2006**. **For research use only.**
[View the open access original publication](#)
[E-mail the corresponding author](#)

CNN map visualization:

Spikes

4/8: peak-6983 (M, 58)

<< < 4 > >> Reset

Qualitative abnormality:

Clonal anomaly (100%)

Hemolyzed serum

Automated analysis output:

- Fractioning confidence: 100.00%
- **Classified as: Clonal anomaly (100%)**
- **Monoclonal spike? (96.72 %)**

Analysis flags:

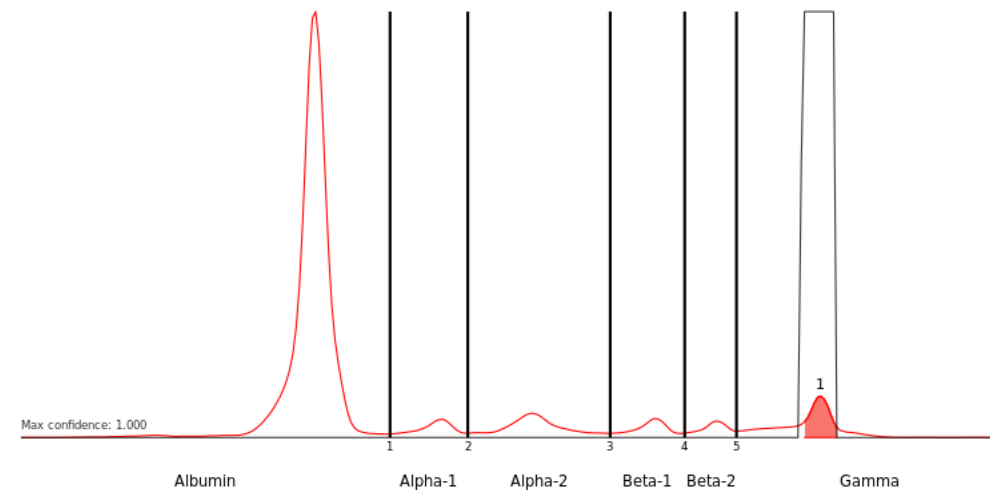
- **Clonal anomaly**
- Age > 45
- Male
- **Plasmapheresis?**
- Total protein < 55 g/l
- Albumin < 35 g/l
- Beta-2-globulins < 2 g/l
- **Gamma (res) < 8 g/l**
- **1 spike(s) in gamma**

Batch Sample

Sample ID: peak-6983
 Age: 58
 Sex: M
 Total protein: 48 g/L

Fraction	Pct.	Ref. (%)	Conc.	Ref. (g/L)
Albumin	72.5 %	55.8-66.1	34.8 g/L	40.2-47.6
Alpha-1	3.8 %	2.9-4.9	1.8 g/L	2.1-3.5
Alpha-2	7.8 %	7.1-11.8	3.8 g/L	5.1-8.5
Beta-1	3.7 %	4.7-7.2	1.8 g/L	3.4-5.2
Beta-2	2.7 %	3.2-6.5	1.3 g/L	2.3-4.7
Gamma	9.4 %	11.1-18.8	4.5 g/L	8-13.5
Gamma (res.)	4.5 %	11.1-18.8	2.1 g/L	8-13.5
		Pct.	Conc.	
		5.0 %	2.4 g/L	

Deep learning analysis output
 This section lists **all abnormalities** automatically detected by **deep learning models**



Automatic interpretation:

- Suspected M-spike in gammaglobulins.
- Global decrease of globulins: plasmapheresis?

SPECTR

Using recommendations from **Szymanowicz et al., 2006**. **For research use only.**
View the open access original publication
E-mail the corresponding author

CNN map visualization:

Spikes

4/8: peak-6983 (M, 58)

<< < 4 > >> Reset

Qualitative abnormality:

Clonal anomaly (100%)

Hemolyzed serum

Automated analysis output:

- Fractioning confidence: 100.00%
- Classified as: **Clonal anomaly (100%)**
- Monoclonal spike? (96.72 %)

Analysis flags:

- Clonal anomaly
- Age > 45
- Male
- Plasmapheresis?
- Total protein < 55 g/l
- Albumin < 35 g/l
- Beta-2-globulins < 2 g/l
- Gamma (res) < 8 g/l
- 1 spike(s) in gamma

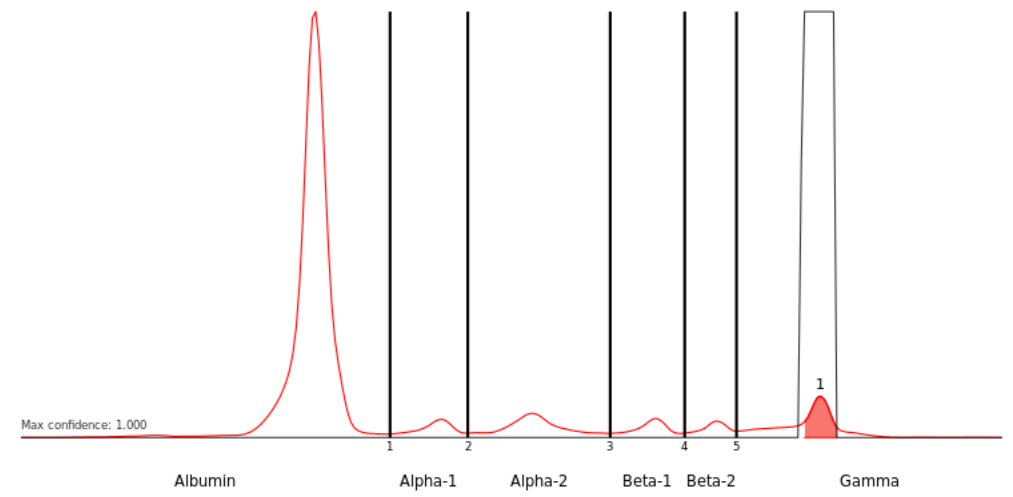
Batch Sample

Sample ID: peak-6983
Age: 58
Sex: M
Total protein: 48 g/L

Fraction	Pct.	Ref. (%)	Conc.	Ref. (g/L)
Albumin	72.5 %	55.8-66.1	34.8 g/L	40.2-47.6
Alpha-1	3.8 %	2.9-4.9	1.8 g/L	2.1-3.5
Alpha-2	7.8 %	7.1-11.8	3.8 g/L	5.1-8.5
Beta-1	3.7 %	4.7-7.2	1.8 g/L	3.4-5.2
Beta-2	2.7 %	3.2-6.5	1.3 g/L	2.3-4.7
Gamma	9.4 %	11.1-18.8	4.5 g/L	8-13.5
Gamma (res.)	4.5 %	11.1-18.8	2.1 g/L	8-13.5

Spike	Pct.	Conc.
1	5.0 %	2.4 g/L

Automatic analysis flags
This section lists **all flags detected by the expert system** (included based on the deep learning analysis output) and **used for computing the automatic interpretation**



Automatic interpretation:

- Suspected M-spike in gammaglobulins.
- Global decrease of globulins: plasmapheresis?

SPECTR

Using recommendations from **Szymanowicz et al., 2006**. **For research use only.**
[View the open access original publication](#)
[E-mail the corresponding author](#)

CNN map visualization:
None

5/8: bridge-853 (F, 51)
<< < 5 > >> Reset

Qualitative abnormality:
Beta-gamma bridge (92.34%)

Hemolyzed serum

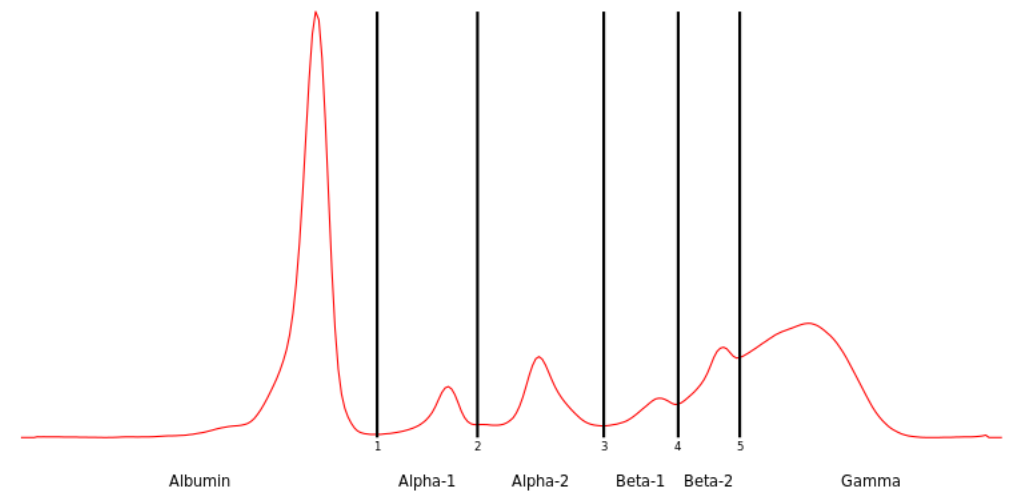
Automated analysis output:
• Fractioning confidence: 100.00%
• **Classified as: Beta-gamma bridge (92.34%)**

Analysis flags:
• **Beta-gamma bridging, b2+gamma > 20g/l**
• Age > 45
• Female
• Albumin < 30 g/l
• Beta-2-globulins > 5.5 g/l
• Beta-2-globulins > beta-1-globulins
• **Gammaglobulins > 20 g/l**

Batch Sample

Sample ID: bridge-853
Age: 51
Sex: F
Total protein: 71 g/L

Fraction	Pct.	Ref. (%)	Conc.	Ref. (g/L)
Albumin	39.2 %	55.8-66.1	27.8 g/L	40.2-47.6
Alpha-1	4.8 %	2.9-4.9	3.4 g/L	2.1-3.5
Alpha-2	10.1 %	7.1-11.8	7.1 g/L	5.1-8.5
Beta-1	4.8 %	4.7-7.2	3.4 g/L	3.4-5.2
Beta-2	9.9 %	3.2-6.5	7.0 g/L	2.3-4.7
Gamma	31.3 %	11.1-18.8	22.2 g/L	8-13.5



Automatic interpretation:

- Major beta-gamma bridging.
- Major hypoalbuminemia.

SPECTR

Using recommendations from [Szymanowicz et al., 2006](#). **For research use only.**
[View the open access original publication](#)
[E-mail the corresponding author](#)

CNN map visualization:

None

5/8: bridge-853 (F, 51)

<< < 5 > >> Reset

Qualitative abnormality:

Heterogeneity restriction aspect (0.18%)

Hemolyzed serum

Automated analysis output:

- Fractioning confidence: 100.00%
- Classified as: **Beta-gamma bridge (92.34%)**

Analysis flags:

- Heterogeneity restriction aspect
- Age > 45
- Female
- Albumin < 30 g/l
- Beta-2-globulins > 5.5 g/l
- Beta-2-globulins > beta-1-globulins
- Gammaglobulins > 20 g/l

Batch Sample

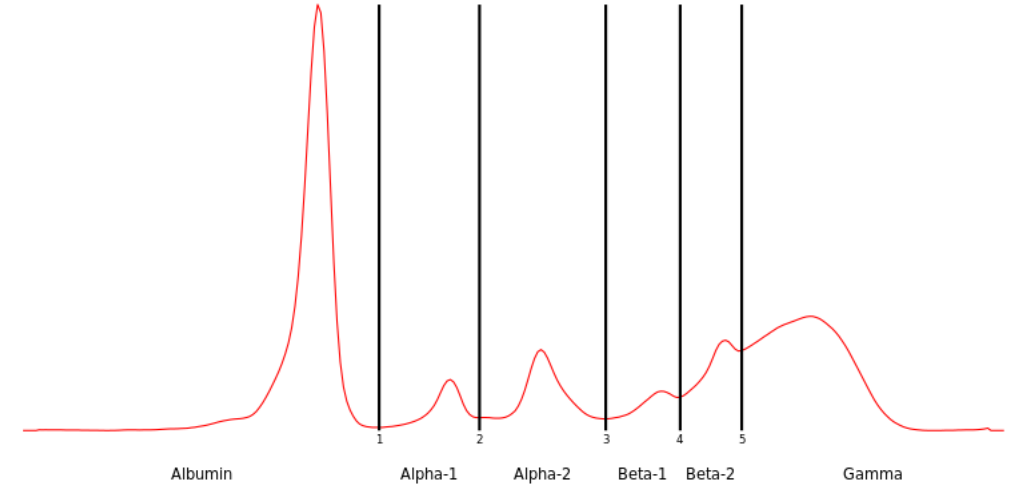
Sample ID: bridge-853

Age: 51

Sex: F

Total protein: 71 g/L

Fraction	Pct.	Ref. (%)	Conc.	Ref. (g/L)
Albumin	39.2 %	55.8-66.1	27.8 g/L	40.2-47.6
Alpha-1	4.8 %	2.9-4.9	3.4 g/L	2.1-3.5
Alpha-2	10.1 %	7.1-11.8	7.1 g/L	5.1-8.5
Beta-1	4.8 %	4.7-7.2	3.4 g/L	3.4-5.2
Beta-2	9.9 %	3.2-6.5	7.0 g/L	2.3-4.7
Gamma	31.3 %	11.1-18.8	22.2 g/L	8-13.5



Automatic interpretation:

- Restriction of immunoglobulin heterogeneity with major hypergammaglobulinemia. Evolution to be monitored. Immunological identification is recommended as appropriate to the clinical context.
- Major hypoalbuminemia.

Conclusion et perspectives

The background of the slide is white with abstract blue geometric shapes on the right side. These shapes include overlapping triangles and polygons in various shades of blue, ranging from light sky blue to dark navy blue. The shapes are layered, creating a sense of depth and movement.

Conclusion

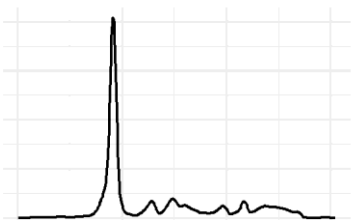
- ▶ Extrêmement rapide : < 100 millisecondes par échantillon pour l'IA complète (sur un ordinateur portable standard)
 - ▶ Permet l'analyse en temps réel et la mise à jour automatique en cas de modification par l'opérateur
- ▶ Entièrement transparent et paramétrable par l'opérateur
 - ▶ Toutes les valeurs prédites par les modèles sont affichées à l'opérateur
 - ▶ Tous les seuils sont configurables selon les pratiques du laboratoire
 - ▶ Adaptable à différentes recommandations nationales/régionales :
 - ▶ Szymanowicz et al., 2006
 - ▶ Moss, 2016

Perspectives

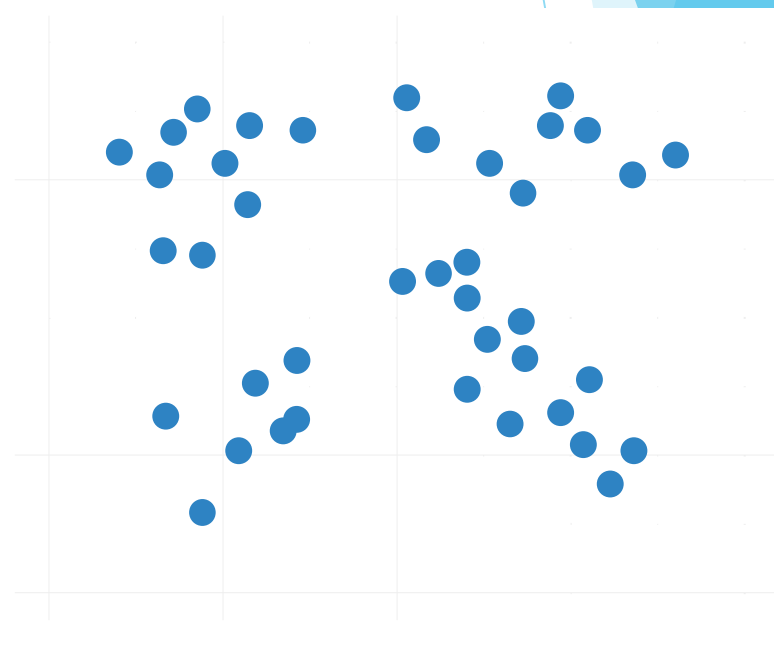
- ▶ Apport d'autres données clinico-biologiques, traitements, antécédents...
- ▶ SPECTR v1 : application en routine ?
 - ▶ Stade actuel : preuve de concept
 - ▶ **Validation prospective nécessaire** sur des populations à l'échelle nationale et internationale
 - ▶ Recommandations internationales harmonisées ?
 - ▶ **Réglementation complexe** de l'IA dans le secteur médical
- ▶ Limites ?
 - ▶ Volume de données nécessaire pour l'entraînement important +++
 - ▶ Méthodologie peu adaptée aux anomalies rares/sans connaissance humaine préalable pour guider l'IA
 - ▶ → Parfait pour les EPS, mais intérêt limité pour les autres analyses

SPECTR v2

Entraînement sans
annotation



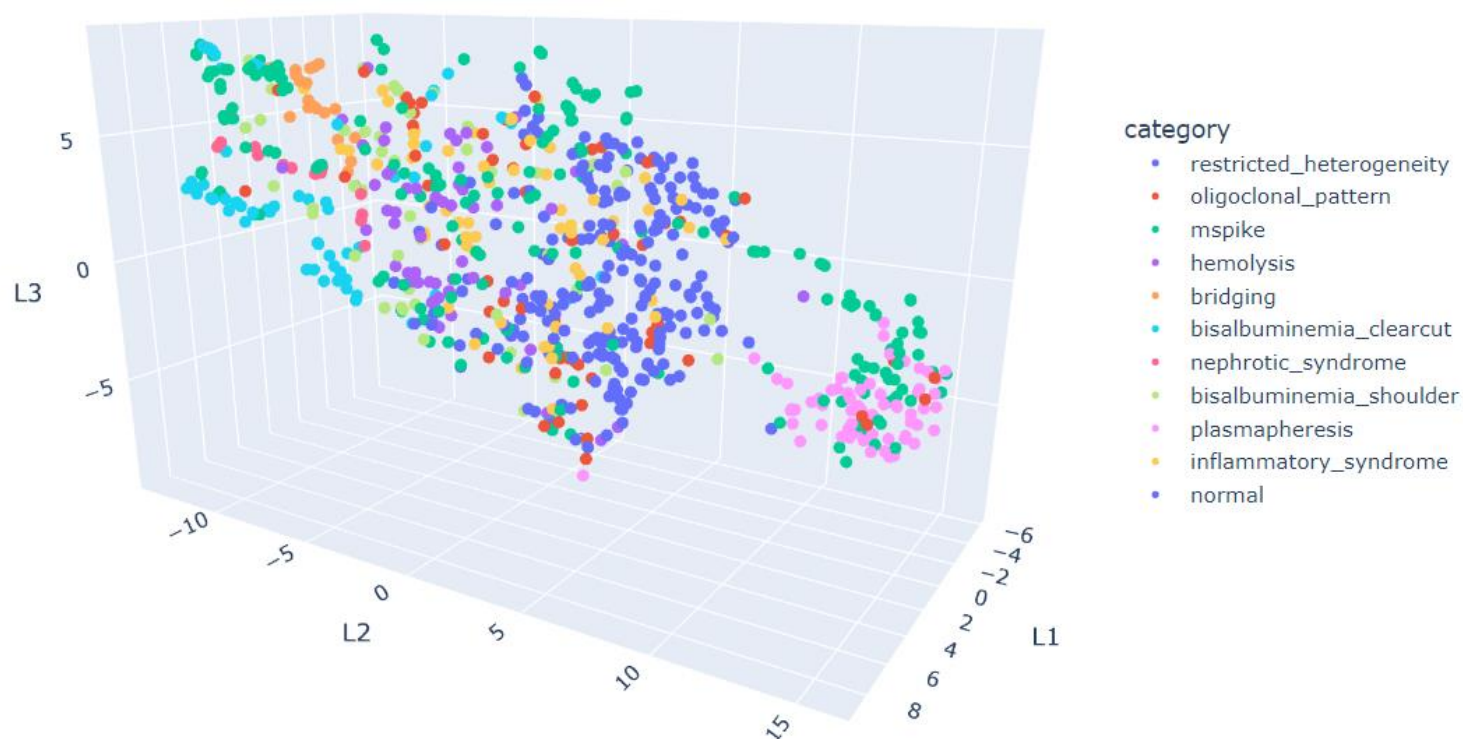
L'IA apprend à déterminer les
similitudes et **dissimilarités** entre
les tracés observés, sans **a priori**



SPECTR v2

Anomalie	AUC-ROC
Bisalbuminémie congénitale	>0,99
Cirrhose	>0,99
Syndrome néphrotique	>0,99
Normal	0,96
Bisalbuminémie acquise	>0,99
Hémolyse	>0,99
Gammopathie monoclonale	0,99
Syndrome inflammatoire	0,97
Aspect de restriction d'hétérogénéité	0,95
Profil oligoclonal	0,96

Résultats performants avec 30 à 50 échantillons à comparer



Sans connaissance biologique des anomalies présentes sur le tracé

SPECTR v2 vs SPECTR v1

- ▶ Performance similaire, mais adaptable à de très faibles volumes de données
- ▶ Meilleure détection des anomalies rares
- ▶ Vers la détection de nouvelles pathologies sans intervention humaine et sans a priori ?
- ▶ Application à d'autres analyses, dont immunotypages

Merci de votre attention

- ▶ **Ressources supplémentaires en ligne :**

- ▶ <https://SPECTRonline.fr/spectr>

- ▶ Chabrun F, Dieu X, Ferre M, Gaillard O, Mery A, Chao de la Barca JM, Taisne A, Urbanski G, Reynier P, Mirebeau-Prunier D. **Achieving Expert-Level Interpretation of Serum Protein Electrophoresis through Deep Learning Driven by Human Reasoning.** Clinical Chemistry. 2021. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab133>

- ▶ **Remerciements :**

- ▶ Tiffany Bousser, Hélène Kerspern, Clément Capaldo, Emmanuelle Plée-Gautier, Isabelle Benz-de Bretagne, Jean-Claude Monboisse, Stéphane Allouche, Anne Fogli, Caroline Moreau