



# Détection de la sensibilité aux corticoïdes des patients atteints de sepsis grâce à une approche personnalisée de data mining : une étude clinique

**Zaineb Chelly-Dagdia**

*Maître de Conférences (HDR)*



16 Novembre 2023

# Sepsis & corticostéroïdes

« Le sepsis est une affection grave qui survient lorsque le système immunitaire de l'organisme présente une réaction extrême à une infection. La réaction de l'organisme cause des dommages à ses propres tissus et organes. »



13%

Réduction relative de la mortalité

Les corticostéroïdes (CS) sont un traitement potentiel pour le sepsis.

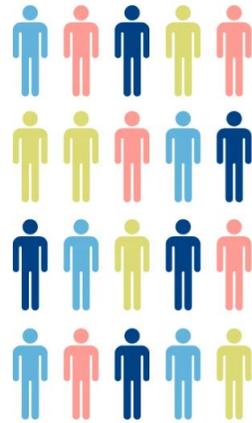
Les patients réagissent différemment au traitement par CS.  
! Certains sont **répondeurs/sensibles**, tandis que d'autres sont **non-répondeurs/résistants**.

# Objectives

- Prédire la réponse aux corticostéroïdes dès le jour 0 (*Day\_0 : avant l'administration du traitement par corticostéroïdes*).
- Développer un modèle de prédiction (*signature*) pour prédire la sensibilité aux corticostéroïdes.
- Etudier les effets du traitement au niveau individuel et au niveau de la population à travers une analyse statistique et via le modèle prédictif.
- Déployer la signature au sein de l'APHP.

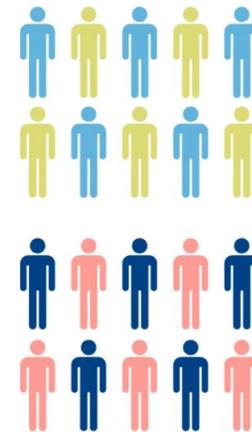
# Cohortes : Données cliniques

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS



**APROCCHSS**

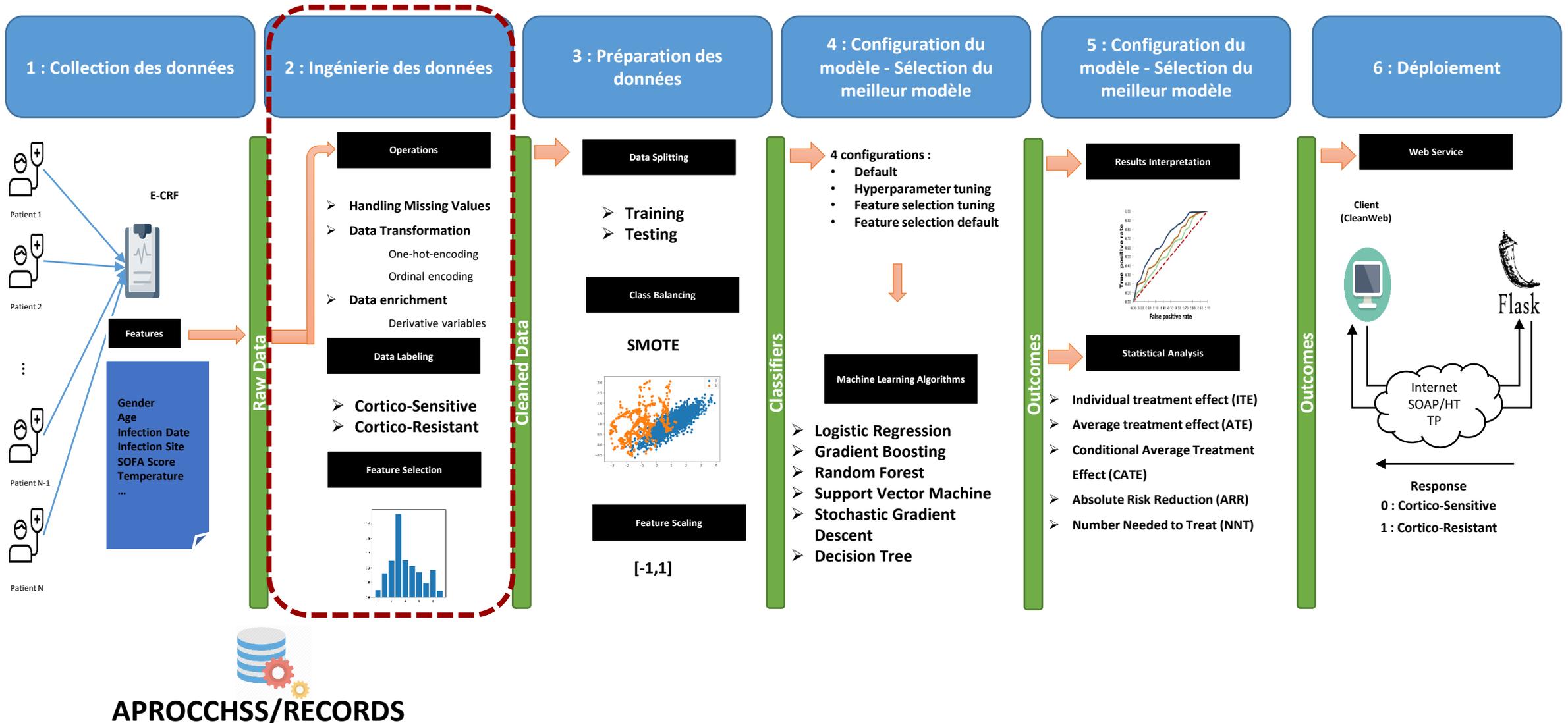
Essai randomisé contrôlé



**RECORDS (observationnelle)**

Majorité de patients COVID-19

# Le process du data mining

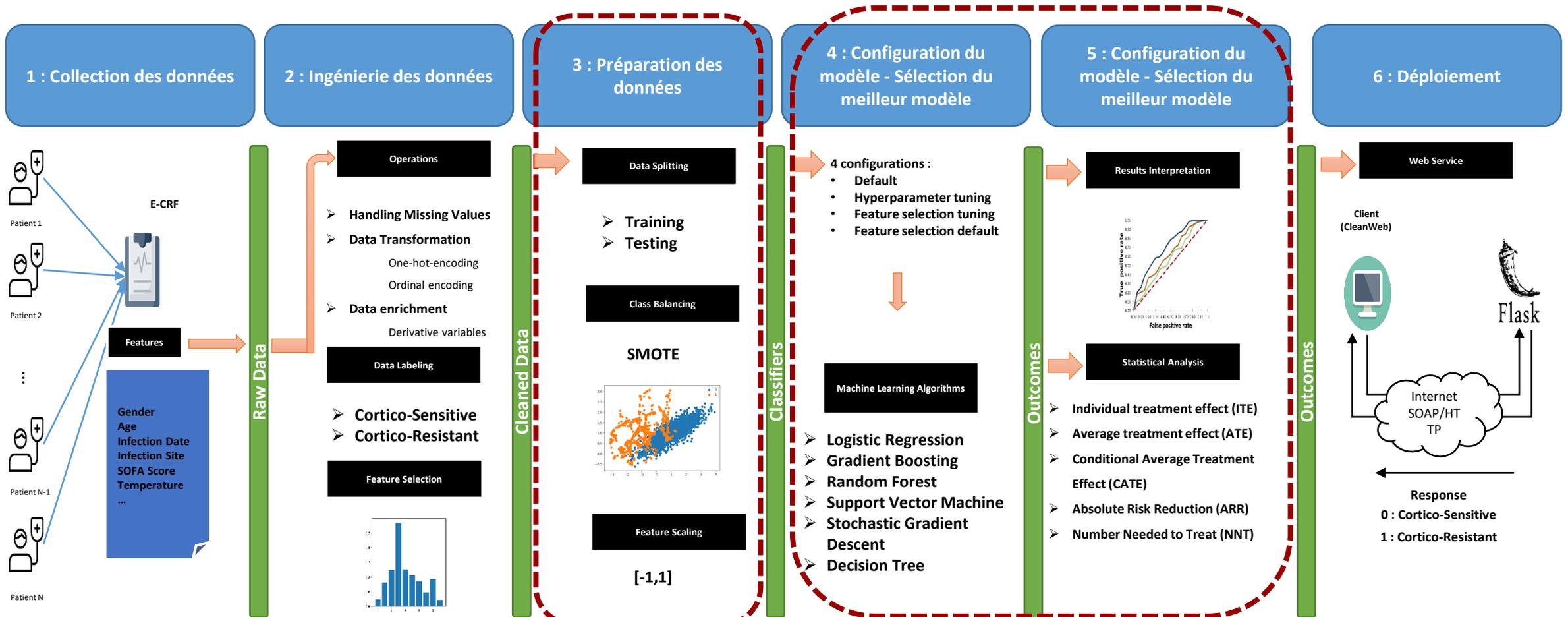


# Caractéristiques des cohortes

Cohortes	APROCCHSS					RECORDS OBSERVATIONALE				
Groupe	Variables	Variables finales	Sensible	Résistant	Total	Variables	Variables finales	Sensible	Résistant	Total
Corticostéroïde	5645 (Day_0 – Day_90)	127 (Day_0)	233	379	612	21388 (Day_0 – Day_90)	89 (Day_0)	235	311	546
Placebo			213	409	622			81	120	201
<b>Total</b>	5645	127	446	788	1234	21388	89	311	431	747
<b>Caractéristique</b>	<b>Essai randomisé contrôlé</b>					<b>Patients touchés par COVID-19</b>				

Afin d'optimiser la **détection précoce**, cette étude se concentre sur l'utilisation des **caractéristiques au jour 0 de l'hospitalisation** pour prédire la sensibilité des patients à la corticothérapie.

# Le process du data mining



APROCCHSS/RECORDS

# Étude clinique

Du point de vue clinique et de l'exploration de données, notre objectif est de répondre aux questions fondamentales suivantes :

- **Q1** : Les modèles prédictifs peuvent-ils reconnaître les répondeurs et les non-répondeurs au traitement par corticostéroïdes ?
- **Q2** : Comment les caractéristiques des patients peuvent-elles affecter la performance du modèle prédictif ?
- **Q3** : Quel est l'effet du traitement par corticothérapie au niveau individuel et au niveau de l'ensemble des patients traités ?
- **Q4** : Le modèle appris (la signature) peut-il être généralisé à différentes cohortes de patients atteints de sepsis ?

# Protocole expérimental

**Étude expérimentale 1** : déterminer le meilleur modèle prédictif en termes de précision (appelé le "meilleur modèle") :

- Chaque modèle est entraîné sur les **caractéristiques du jour 0**, pour les patients sous traitement uniquement (à **l'exclusion du placebo**).
- Chaque modèle est testé sur **quatre versions de données** : originale, normalisée (Scaled), équilibrée (Balanced), normalisée/équilibrée (Scaled/Balanced).
- Chaque modèle est testé sur **quatre variantes** : par défaut (sans hyperparamétrage ni importance des caractéristiques), hyperparamétrage (Hyper\_Tuning), importance des caractéristiques et hyperparamétrage (Feat\_Imp\_Tuning), et importance des caractéristiques par défaut (Feat\_Imp\_Default).

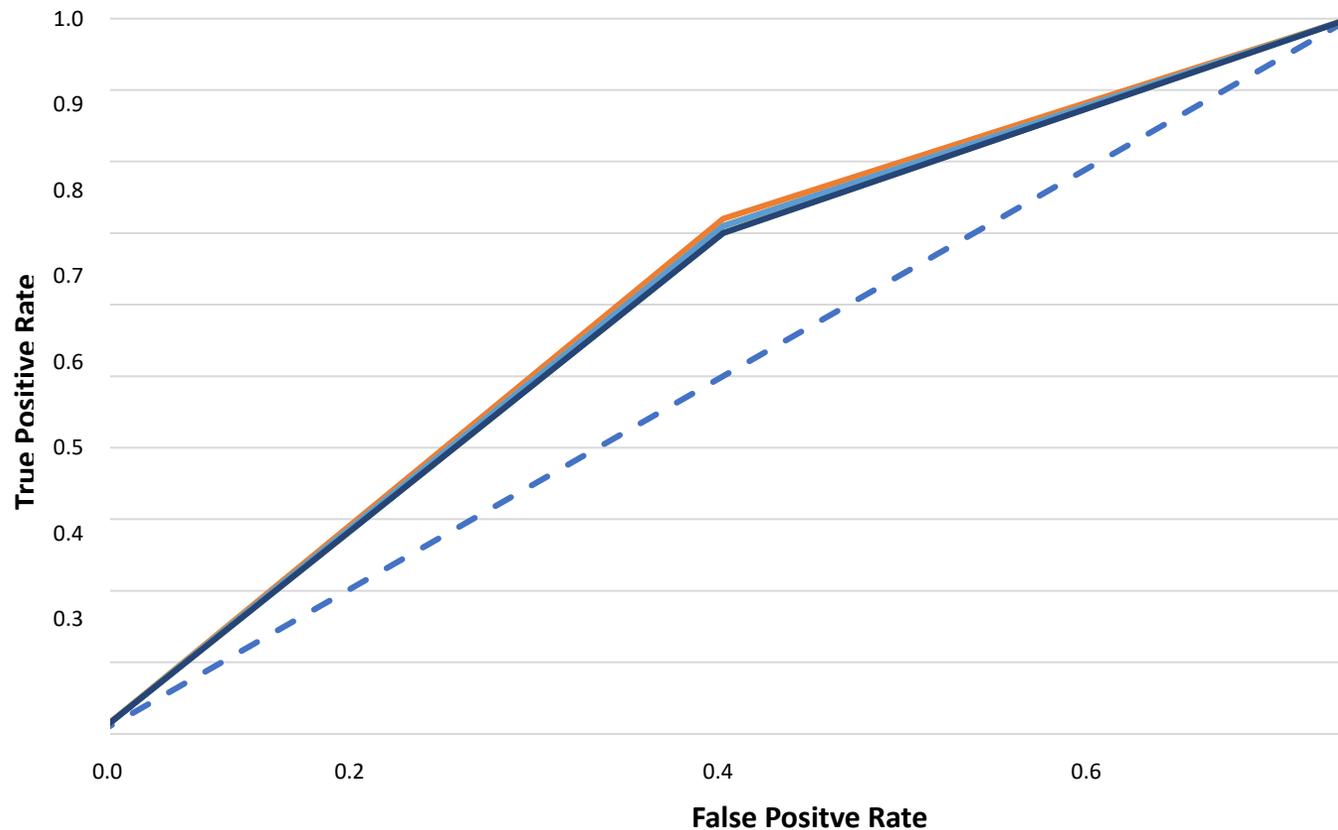
# Protocole expérimental

**Étude expérimentale 2** : tester les performances du "meilleur modèle" avec un ensemble différent de caractéristiques lors des phases d'apprentissage et/ou de test.

- Différentes cohortes utilisées pour l'entraînement et le test (APROCCHSS et RECORDS).

	Variables	Training		Testing	
		APROCCHSS	RECORDS	APROCCHSS	RECORDS
Mod1	Day0	X		X	
Mod2	Day0 & Day1	X		X	
Mod3	Day0 & Day1 & Day2 & Diff(Day2,Day1)	X		X	
Mod4	Day0		X		X
Mod5	Day0	X			X

# Étude expérimentale 1



**Q1** : Les modèles prédictifs peuvent-ils reconnaître les répondeurs et les non-répondeurs au traitement par corticostéroïdes ?

✓ La Logistique Regression a réussi à distinguer les répondeurs et les non-répondeurs au traitement par corticostéroïdes avec une AUC de 72%.

# Étude expérimentale 2

## Meilleur modèle : Logistic Regression

- Importance des caractéristiques par défaut (Feat\_Imp\_Default)
- Équilibrage (Balancing)

**Objectif** : évaluer le gain/perte de performance lors de l'incorporation de caractéristiques supplémentaires connues au jour 1 et/ou au jour 2, ou lors de l'application de la **Logistic Regression** à différentes caractéristiques de patients (APROCCHSS vs RECORDS).

	Variables	Training		Testing	
		APROCCHSS	RECORDS	APROCCHSS	RECORDS
Mod1	Day0	X		X	
Mod2	Day0 & Day1	X		X	
Mod3	Day0 & Day1 & Day2 & Diff(Day2,Day1)	X		X	
Mod4	Day0		X		X
Mod5	Day0	X			X

# Étude expérimentale 2

**Q2** : Comment les caractéristiques des patients peuvent-elles affecter la performance du modèle prédictif ?

*Évaluation des variantes de modèle appliquées aux cohortes APROCCHSS et RECORDS basée sur les valeurs moyennes générées sur 30 exécutions.*

Mod	Default					Hyper_Tuning					Feat_Imp_Tuning					Feat_Imp_Default					P-value	P_value Gobal
	Auc.	Ac.	Pr.	Re.	F1	Auc.	Ac.	Pr.	Re.	F1	Auc.	Ac.	Pr.	Re.	F1	Auc.	Ac.	Pr.	Re.	F1		
Mod1	0.69	0.73	0.70	0.70	0.70	0.64	0.67	0.68	0.67	0.68	<b>0.72</b>	<b>0.72</b>	<b>0.75</b>	<b>0.72</b>	<b>0.73</b>	0.63	0.64	0.62	0.63	0.62	1.267057943824278 E-25	3.334325930239449 E-31
Mod 2	0.68	0.69	0.67	0.69	0.66	0.68	0.68	0.66	0.68	0.65	<b>0.75</b>	<b>0.74</b>	<b>0.73</b>	<b>0.76</b>	<b>0.73</b>	<b>0.75</b>	<b>0.74</b>	<b>0.73</b>	<b>0.76</b>	<b>0.73</b>	1.26705794382425 E-25	
Mod 3	0.69	0.68	0.67	0.69	0.67	0.65	0.65	0.64	0.66	0.63	<b>0.76</b>	<b>0.75</b>	<b>0.73</b>	<b>0.76</b>	<b>0.73</b>	0.74	0.74	0.72	0.75	0.72	1.2670579438242684 E-25	
Mod 4	0.67	0.67	0.67	0.68	0.67	0.67	0.67	0.68	0.68	0.67	<b>0.69</b>	<b>0.69</b>	<b>0.69</b>	<b>0.7</b>	<b>0.69</b>	0.68	0.65	0.69	0.69	0.69	1.267057943824278 E-25	
Mod 5	<b>0.54</b>	<b>0.52</b>	<b>0.56</b>	<b>0.55</b>	<b>0.5</b>	<b>0.54</b>	<b>0.52</b>	<b>0.56</b>	<b>0.55</b>	<b>0.5</b>	0.49	0.52	0.48	0.49	0.41	0.52	0.55	0.54	0.52	0.46	1.2670579438242684 E-25	

- ✓ Mod 3 présente une performance supérieure avec une AUC de 76% par rapport à Mod 2 et Mod 1.
- ✓ Entraîner le modèle avec plus de caractéristiques augmente sa performance.

# Étude expérimentale 2

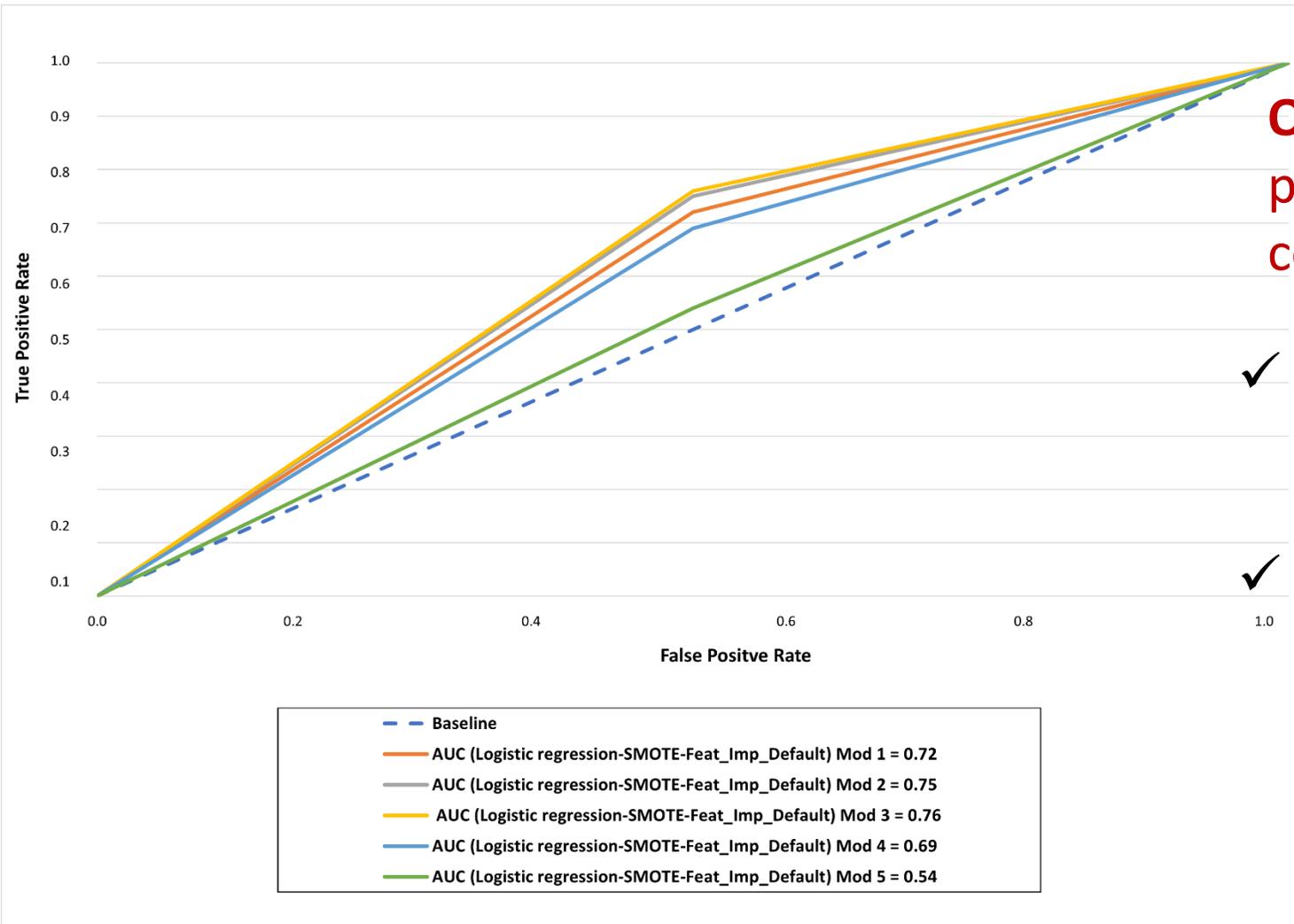
**Q2** : Comment les caractéristiques des patients peuvent-elles affecter la performance du modèle prédictif ?

*Performance du test de Dunn - valeurs p basées sur les valeurs moyennes de l'AUC générées sur 30 exécutions.*

	Mod1	Mod2	Mod3	Mod4	Mod5
Mod1	1.0	4.789919835201660E-07	0.0634364490986529	0.0634364490986529	4.789919835201660E-07
Mod2	4.789919835201660E-07	1.0	0.0634364490986529	2.647075928862760E-15	9.468492290506880E-27
Mod3	0.0634364490986529	0.0634364490986529	1.0	4.789919835201660E-07	2.647075928862760E-15
Mod4	0.0634364490986529	2.647075928862760E-15	4.789919835201660E-07	1.0	0.0634364490986529
Mod5	4.789919835201660E-07	9.468492290506880E-27	2.647075928862760E-15	0.0634364490986529	1.0

- ✓ Différence statistique entre Mod 1 et Mod 2 lors de l'ajout de caractéristiques supplémentaires.
- ✓ Pas de différence statistique entre Mod 3 et Mod 2.
  - Nécessite une investigation approfondie.
  - Analyser les caractéristiques ajoutées par jour à un stade initial, puis améliorer le modèle en tenant compte de la différence dans les valeurs des caractéristiques entre les jours consécutifs.

# Étude expérimentale 2



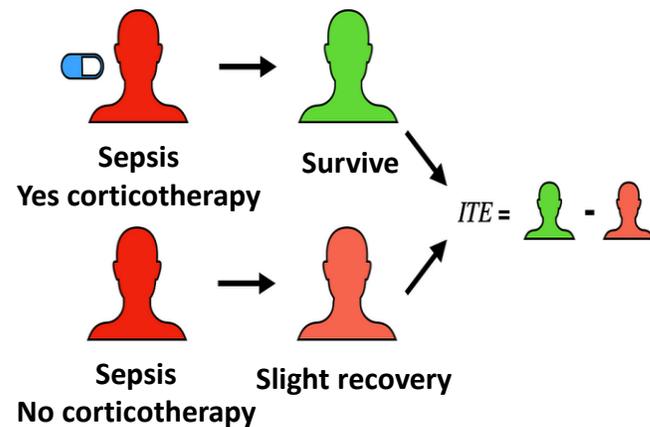
**Q4** : Le modèle appris (la signature) peut-il être généralisé à différentes cohortes de patients atteints de sepsis ?

- ✓ Mod 5 présente des résultats moins précis par rapport aux autres variantes.
- ✓ Une généralisation peut ne pas s'appliquer à différentes cohortes; d'autres facteurs pourraient influencer le comportement du modèle d'apprentissage automatique.

# Évaluation de l'efficacité du traitement

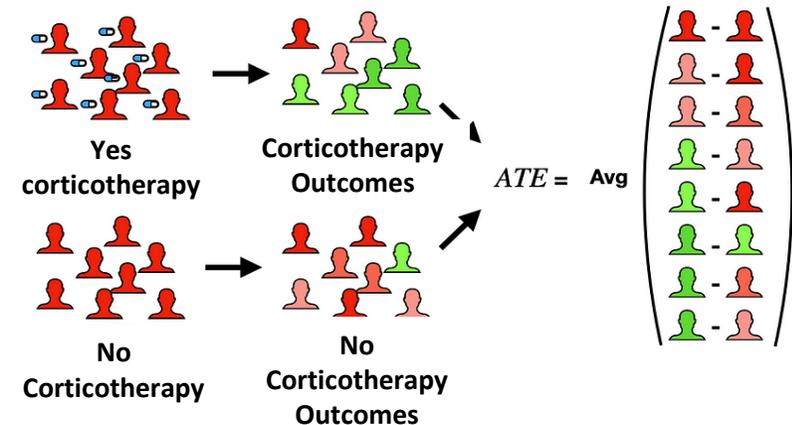
**Q3** : Quel est l'effet du traitement par corticothérapie au niveau individuel et au niveau de l'ensemble des patients traités ?

## Individual Treatment Effect (ITE)



La différence entre le résultat observé d'un individu traité et le résultat potentiellement observé s'il n'avait pas été traité.

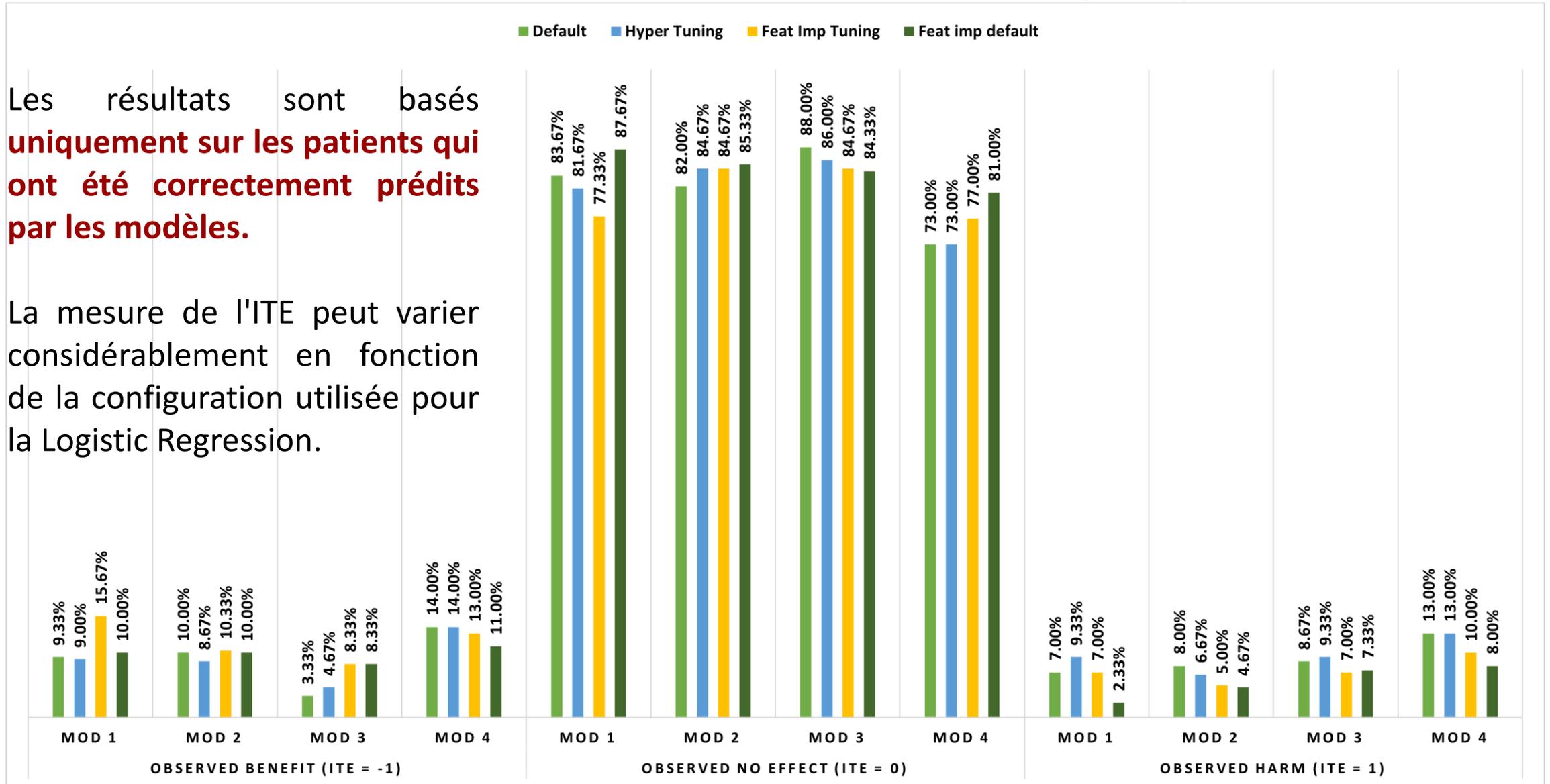
## Average Treatment Effect (ATE)



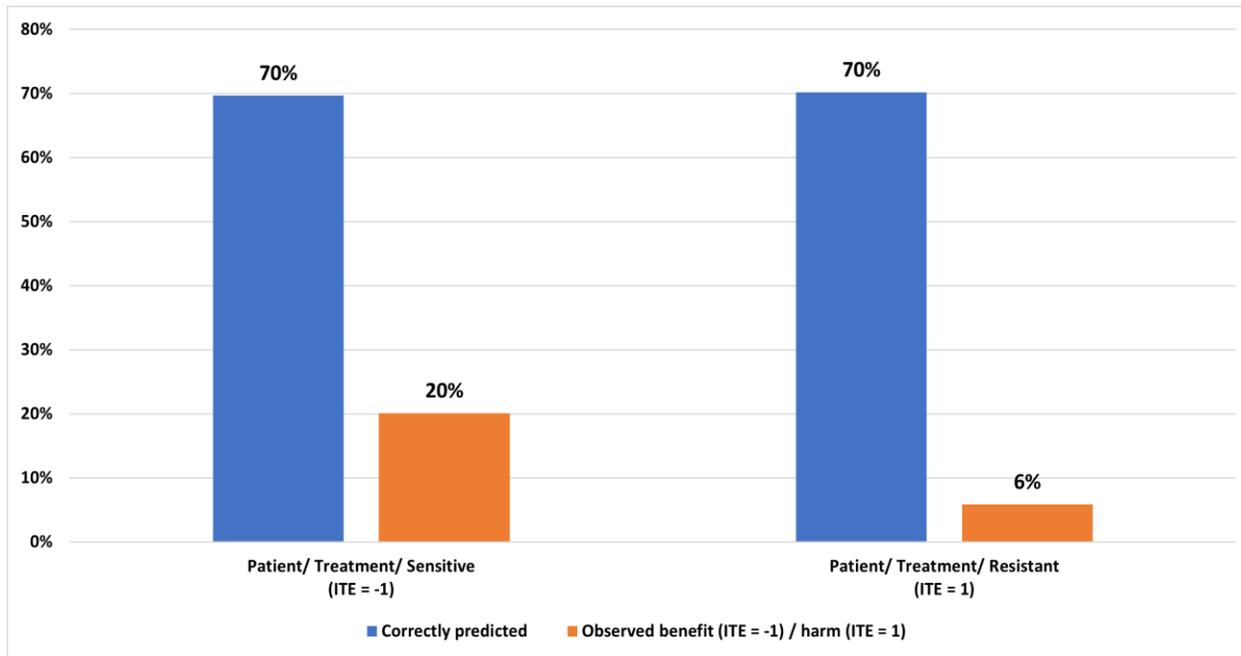
La différence entre les résultats observés pour un groupe traité et un groupe de contrôle.

# Évaluation de l'efficacité du traitement (ITE)

- ✓ Les résultats sont basés **uniquement sur les patients qui ont été correctement prédits par les modèles.**
- ✓ La mesure de l'ITE peut varier considérablement en fonction de la configuration utilisée pour la Logistic Regression.



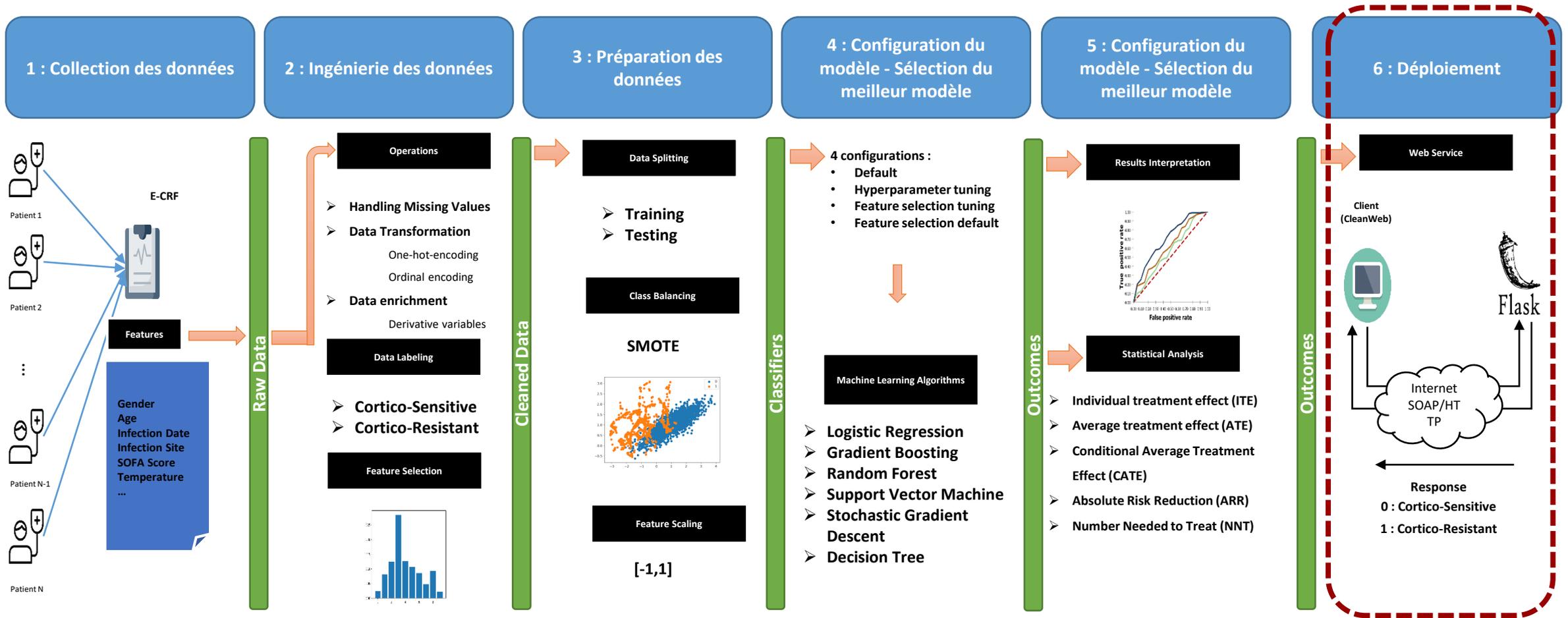
# Évaluation de l'efficacité du traitement (ITE)



Performance prédictive de la signature pour la réponse au traitement pour APROCCHSS.

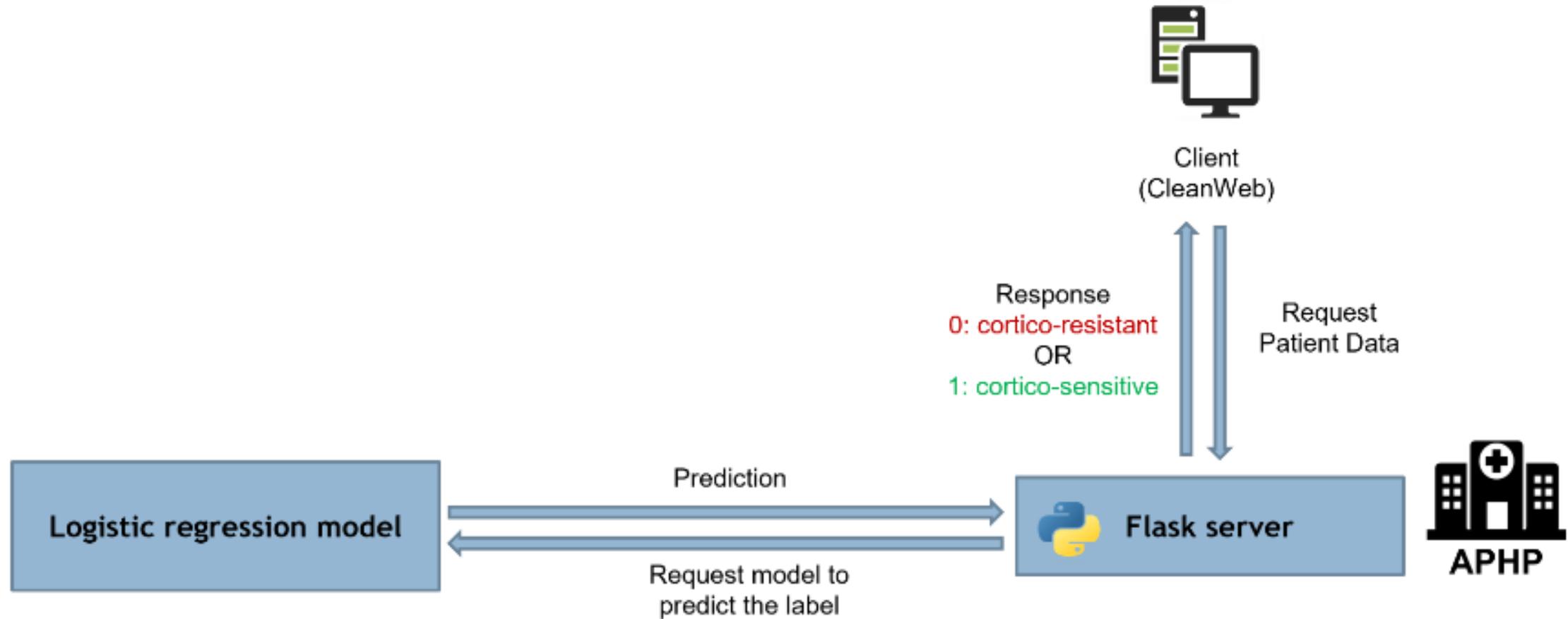
- ✓ La capacité de la signature à prédire avec précision les patients qui répondent au traitement en tant que sensibles aux corticostéroïdes avec un taux de réussite de 70%.
- ✓ Parmi ces patients correctement prédits, 20% ont montré une amélioration réelle (ITE = -1).
- ✓ La signature identifie également de manière efficace les patients résistants aux corticostéroïdes, également avec un taux de précision de 70%.
- ✓ Parmi ces patients correctement identifiés, 6% ont connu une véritable détérioration (ITE = 1).

# Le process du data mining

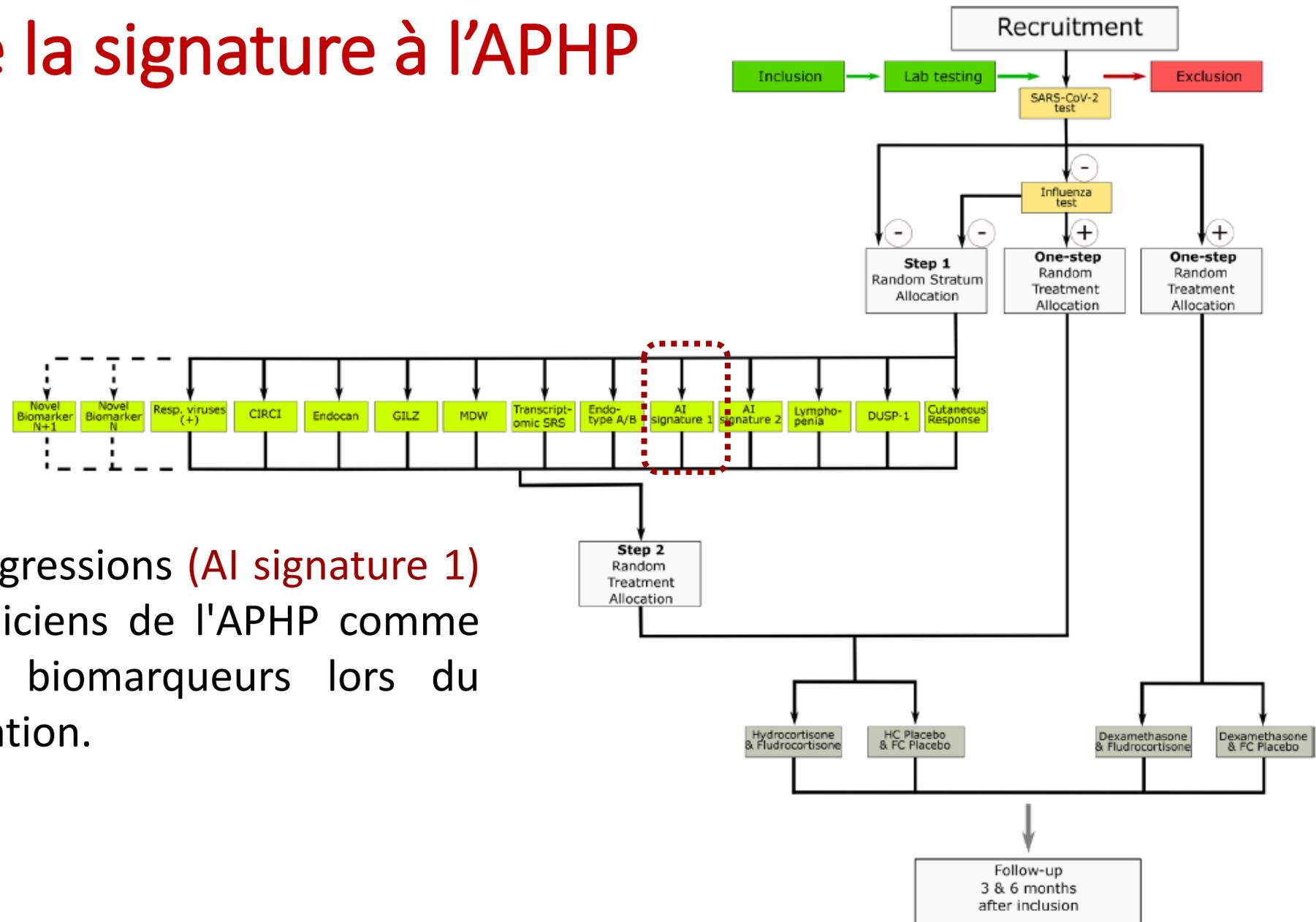


APROCCHSS/RECORDS

# Déploiement de la signature



# L'utilisation de la signature à l'APHP



La signature Logistic Regressions (AI signature 1) est utilisée par les cliniciens de l'APHP comme l'une des strates de biomarqueurs lors du processus de randomisation.