

Alifert : un modèle de machine learning basé sur une « approche couple » pour stratifier les couples atteints d'infertilité idiopathique.

- Guillaume Bachelot^{1,2^}, Rachel Lévy^{1^}, Sébastien Czernichow³, Charlotte Dupont¹ et Antonin Lamazière²

**Département de Métabolomique Clinique
Hôpital Saint Antoine, AP-HP/Sorbonne Université**

¹ Service de biologie de la reproduction CECOS, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris France

³ Service de Nutrition, Hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France





BIOMED-J, une nouveauté et un vrai succès

Après le succès de la deuxième édition de 2020 avec plus de 300 congressistes, le comité d'organisation élargit les BIOMED-J 2021 : il reprend les ingrédients du succès avec l'ajout des suggestions des participants !

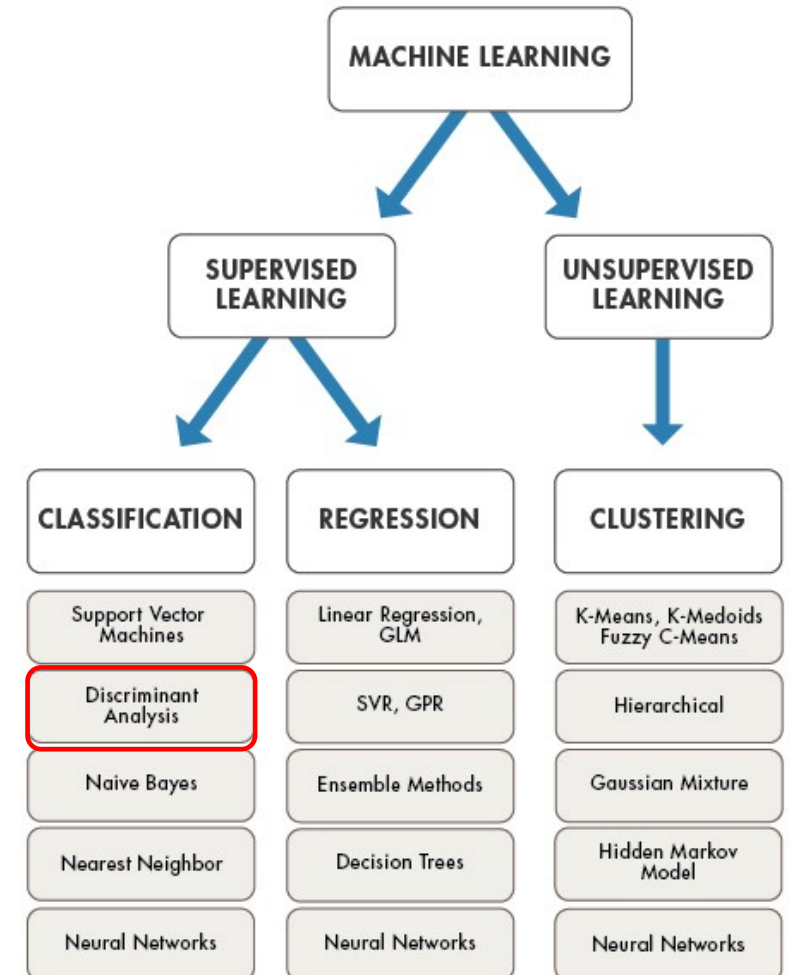
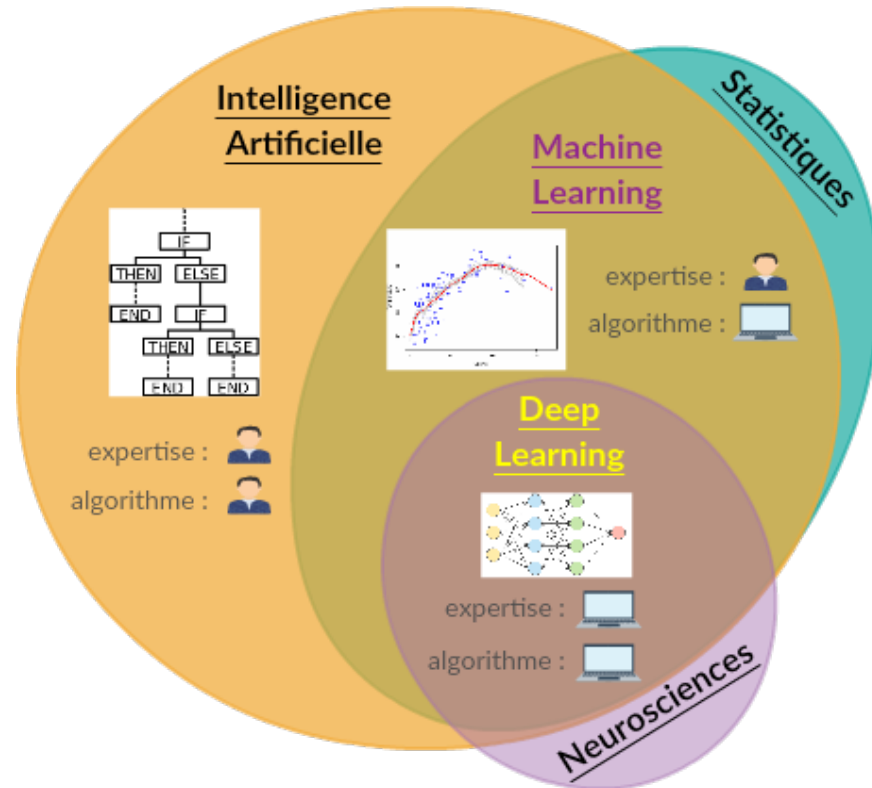
Les sessions sur l'innovation biotechnologique, l'intelligence artificielle appliquée à la biologie et l'utilisation des nouveaux outils numériques ont déclenché un vif enthousiasme chez les biologistes médicaux présents, qui ont pu appliquer ces nouvelles connaissances dès le lendemain du congrès.

Nous sommes tous convaincus que demain ce ne seront pas les GAFAM mais bien les biologistes médicaux qui auront la main sur ces outils.

Modélisation des données biologiques

ETHIQUE PATIENT ROBUSTESSE/SMR

Qu'est ce que le machine learning ?



Machine Learning
apprendre à partir d'exemples

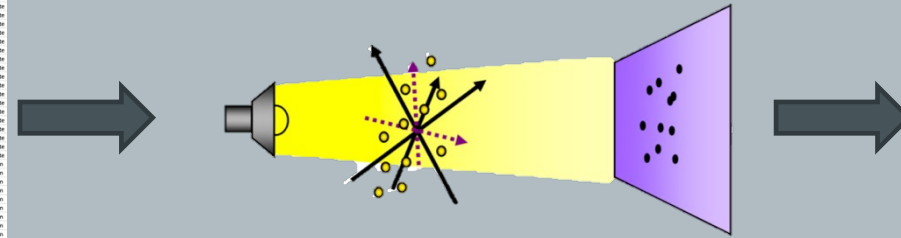
Qu'est ce que le machine learning ?

Modèle = OPLS-DA (*Orthogonal Partial Least Square Discriminant Analysis*)

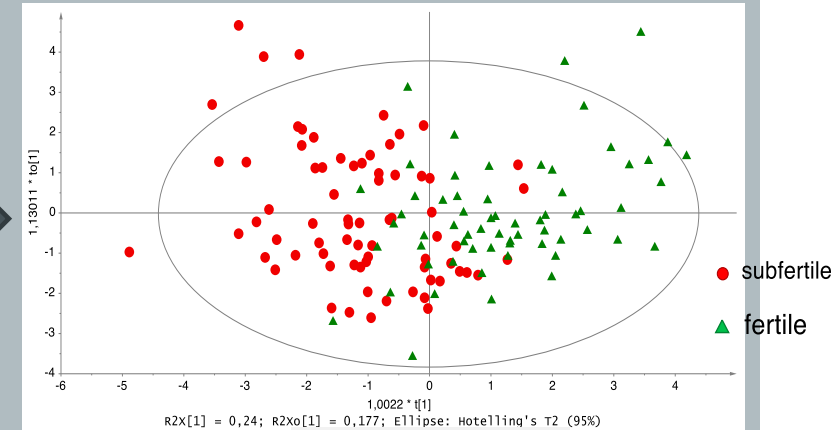
- Données manquantes
- Colinéarités

Patient	Adhérence	Couronne	Coronid	Liberta	Z1DF	Coronérore	DuLat	DOC	Trautadrona	T700regedrona	DMEA	T700regedrona	Pregeedrona	Pregeedrona	Clust
Wheeler_M_Base	0.082	25.455	113.371	1.854	0.34	1.096	2.243	0.063	0.507	8.617	4.206	0.17	8.751	2.384	Patiente
Wheeler_M_Base	0.092	23.684	109.724	2.099	0.485	0.861	2.477	0.025	0.587	10.115	4.125	0.17	0.283	1.226	Patiente
Diagne_M_Base	0.16	27.293	119.176	1.521	0.34	1.427	3.701	0.047	1.032	5.525	11.338	0.381	0.288	3.384	Patiente
Katira_M_Base	0.105	25.12	105.847	2.064	1.138	1.849	1.471	0.05	0.709	6.312	12.861	1.491	0.884	5.023	Patiente
Karimkhalil_M_Base	0.069	24.813	97.033	1.465	2.219	0.957	2.907	0.032	0.452	13.687	23.91	1.54	0.346	1.303	Patiente
Katira_M_Base	0.133	29.212	147.644	7.64	1.751	0.788	2.415	0.009	0.397	3.643	12.19	0.358	0.166	1.117	Patiente
Larab_M_Base	0.092	27.543	117.353	1.547	0.913	0.973	3.539	0.01	0.691	4.509	12.758	0.883	0.174	2.04	Patiente
Lamouli_M_Base	0.144	23.18	96.355	2.188	4.252	0.992	0.884	0.008	0.202	12.099	1.376	0.285	0.473	1.718	Patiente
Barthel_M_Base	0.208	21.943	113.242	1.34	0.247	1.852	2.306	0.048	0.315	4.363	6.389	2.301	14.44	4.011	Patiente
Oudine_M_Base	0.013	22.26	128.51	1.789	1.792	1.154	2.185	0.086	0.549	34.27	23.64	0.288	1.147	4.323	Patiente
Coussou_M_Base	0.142	17.867	82.983	1.113	1.919	0.81	3.007	0.027	0.432	9.582	10.115	5.914	0.213	1.942	Patiente
Oudine_Kemaf_M_Base	0.023	19.395	106.332	3.028	2.956	1.144	1.295	0.027	0.242	10.698	3.73	0.09	0.248	1.546	Patiente
Agnelou_M_Base	0.051	18.719	78.415	3.262	0.893	0.61	2.822	0.068	0.318	3.903	11.319	0.706	0.221	3.309	Patiente
Morru_M_Base	0.029	27.754	112.682	1.338	0.378	1.184	1.208	0.004	0.185	1.111	6.431	0.339	0.071	0.767	Patiente
Laferrere_M_Base	0.06	25.49	93.48	3.26	0.937	1.44	0.01	0.44	9.51	5.49	2.25	0.25	1.301	Patiente	
M_M_Base	0.01	28.41	119.75	1.87	3.416	0.94	2.49	0.01	0.44	8.2	14.59	3.1	0.2	4.97	Patiente
Silvan_M_Base	0.22	15.78	88.83	4.19	3.498	2.22	0.79	0.06	1.08	38.49	15	3.38	1.24	1.33	Patiente
Copa_M_Base	0.1	22.76	129.18	2.64	1.512	1.87	1.21	0.04	0.27	4.49	4.71	0.14	1.87	2.99	Patiente
Faure_M_Base	0.11	13.16	94.15	38.41	10.119	2.55	8.29	0.06	0.89	13.75	26.84	14.51	1.11	10.53	Patiente
Mah_M_Base	0.094	19.759	60.671	0.512	0.006	1.255	1.099	0.015	0.221	6.478	4.369	0.001	0.109	2.034	Témoin
Traou_M_Base	0.134	17.864	89.354	0.986	0.008	1.59	1.012	0.022	0.292	0.547	4.495	0.411	0.101	1.109	Témoin
Ouflou_M_Base	0.099	20.051	109.355	0.997	0.008	4.799	0.989	0.063	0.393	8.611	4.186	0.191	7.432	1.685	Témoin
Beaudou_M_Base	0.038	25.081	139.973	0.921	0.019	3.268	1.599	0.05	0.266	0.975	10.727	2.127	0.074	3.38	Témoin
Chouy_M_Base	0.041	21.712	93.207	0.647	0.006	3.809	2.298	0.043	0.461	0.849	5.242	0.983	0.121	2.05	Témoin
Fernandez_M_Base	0.141	25.601	101.144	0.989	0.027	3.459	0.489	0.034	0.134	0.399	6.282	0.144	1.137	1.245	Témoin
Saouf_M_Base	0.026	25.127	88.529	2.01	0.021	0.511	1.2	0.013	0.287	0.467	4.884	0.378	0.093	2.013	Témoin
Bouh_M_Base	0.137	24.438	133.91	1.302	0.024	6.55	1.72	0.03	0.226	0.713	8.49	0.738	0.884	1.86	Témoin
Chouf_M_Base	0.28	21.544	174.213	1.428	0.019	16.57	0.472	0.007	0.146	0.168	2.414	0.339	0.015	1.287	Témoin
Varlat_M_Base	0.059	21.345	122.643	1.697	0.027	5.224	0.879	0.047	0.14	1.363	5.443	2.238	5.718	1.822	Témoin
Benabou_M_Base	0.024	17.217	102.702	0.919	0.019	0.995	0.674	0.019	0.077	0.170	3.327	1.162	0.26	1.134	Témoin

Données brutes



Projection



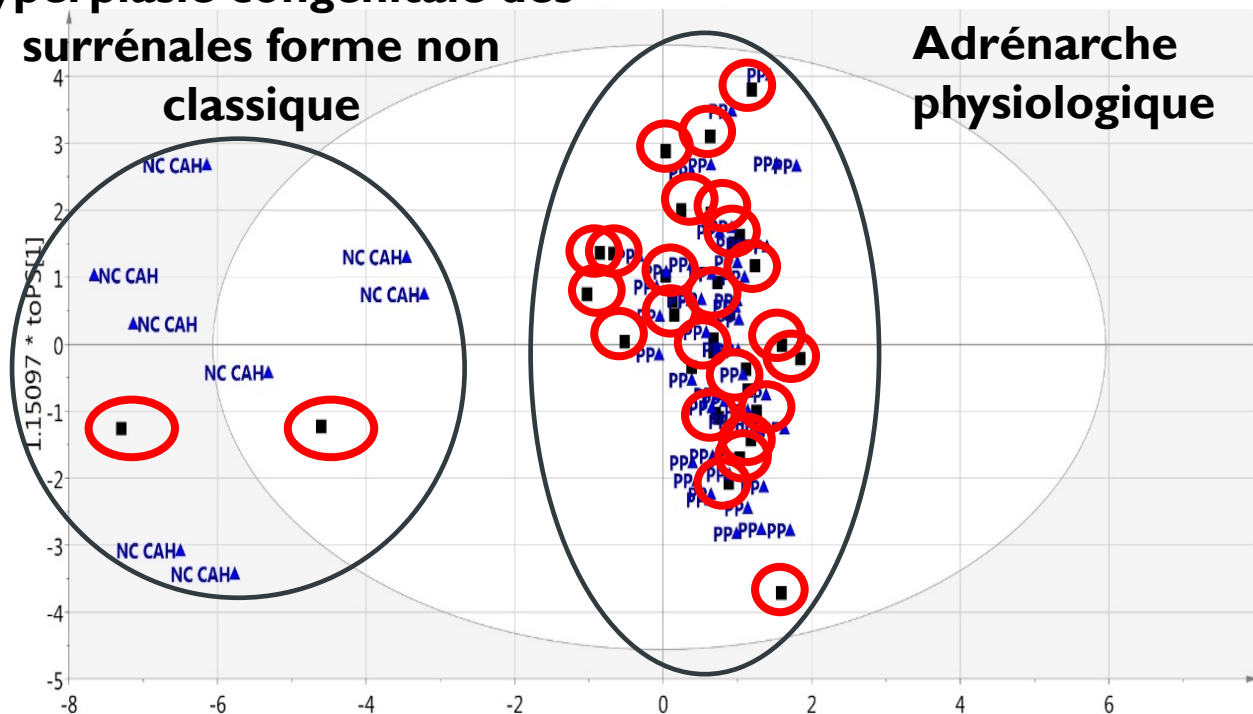
Score plot

Objectif :

Identifier - Stratifier - Suivre

Le point de départ = études des erreurs innées du métabolisme

**Hyperplasie congénitale des
surrénales forme non
classique**



$R2X[1] = 0.288, R2Xo[1] = 0.165, \text{Ellipse: Hotelling's } T^2_{PS} (95\%)$

**Confirmation de la
prédiction avec la
génétique à
posteriori**

**Ré-ajustement
du modèle**

**Intégration des
nouveaux
patients**

Boucle d'apprentissage

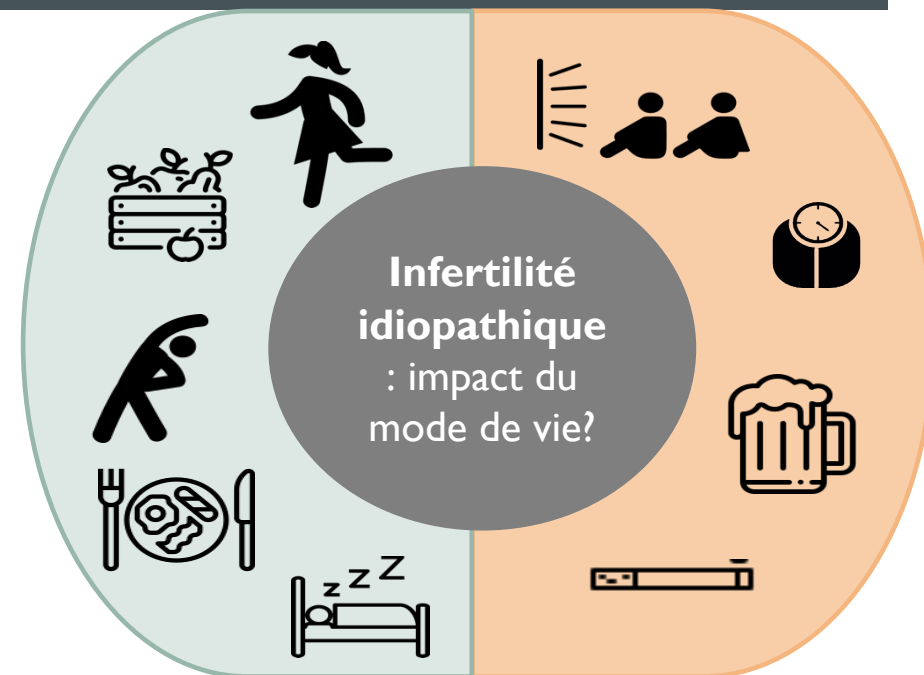


Impact du mode de vie sur l'infertilité idiopathique

Infertilité idiopathique :

- Absence de grossesse après 1 an de rapports sexuels réguliers non protégés
- Aucune cause retrouvée

- 30 à 40% des couples infertiles
- Anxiogène pour les couples
- Traitements empiriques



Problématique : Manque d'outils diagnostic / critères objectifs

- Dans certains cas: est ce que l'environnement et le mode de vie ne seraient pas responsables de ces situations?
- Mieux caractériser, stratifier, suivre via des empreintes clinico-biologique?

ALIFERT : une étude multicentrique



Cohorte ALIFERT 4 centres
n = 197 couples

97 couples infertiles idiopathiques
Infertiles idiopathique depuis > 1 an

100 couples fertiles/contrôles
enfant de < 2 ans, conçu naturellement

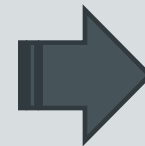


18 - 45 ans
50 paramètres



18 - 38 ans
30 paramètres

- ✓ Anthropométriques
- ✓ Métaboliques
- ✓ Micronutriments / vitamines
- ✓ Stéroïdes



Couple caractérisé
par **80** paramètres

Hypothèse

Outils mathématiques capables d'intégrer et de traiter les signatures clinico-biologiques

(Bachelot et al., Scientific Reports , accepté)

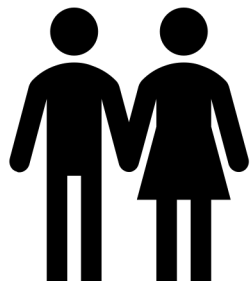
La démarche

Cohorte ALIFERT 4 centres
n = 197 couples

ENTRAÎNEMENT
3 centres
n = 136 couples

TEST
1 centre
n = 61 couples

Approche couple



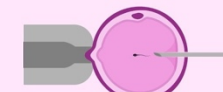
Modèle facile à utiliser Sélection biomarqueurs

- ✓ Anthropométriques
- ✓ Métaboliques
- ✓ Micronutriments / vitamines
- ✓ Stéroïdes

Un outil pour l'orientation thérapeutique?

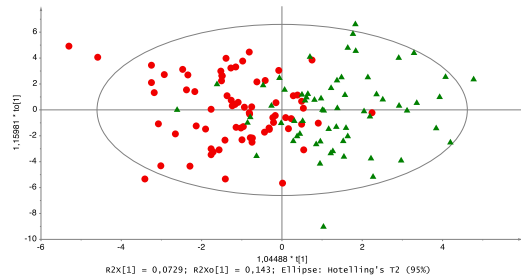


Artificial
insemination

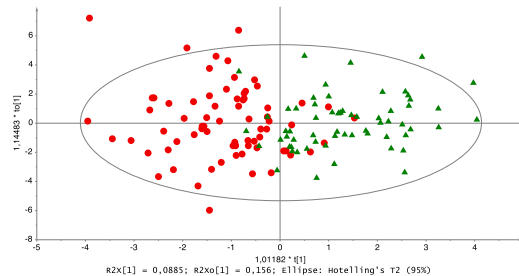
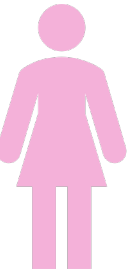


In vitro
fertilization

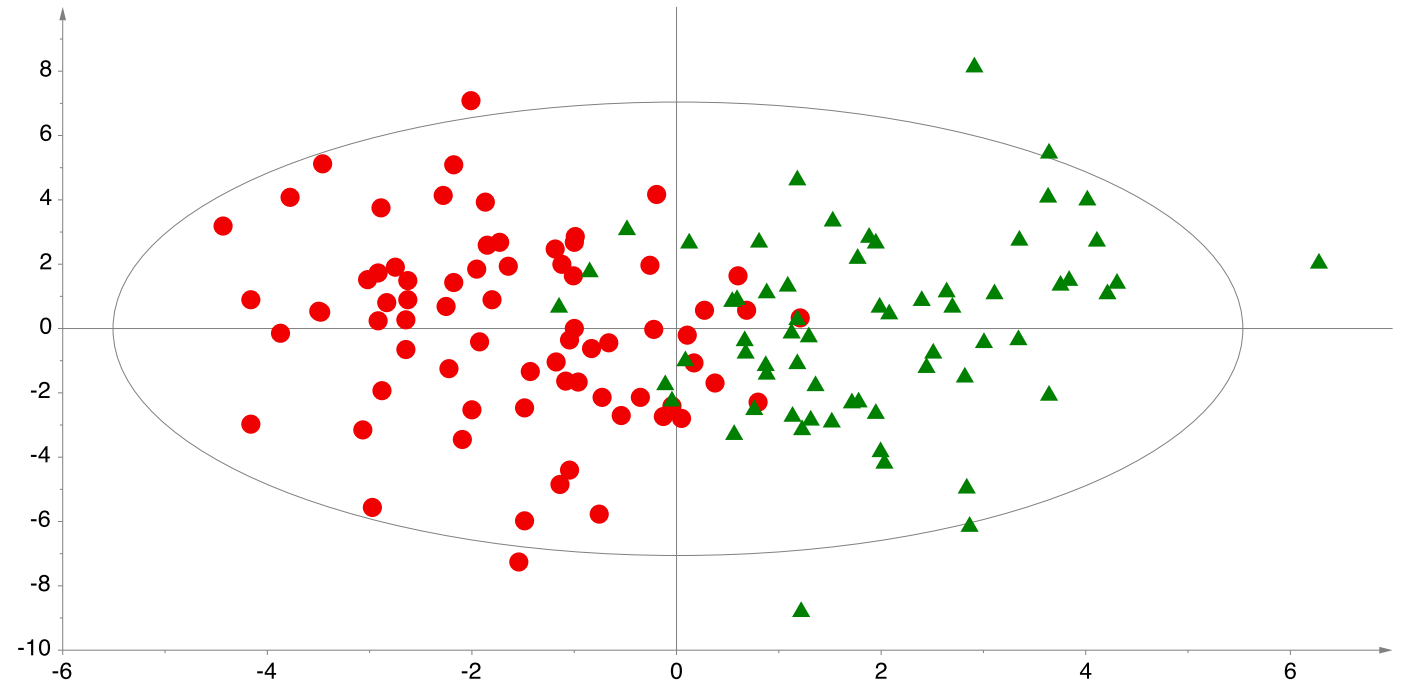
L'approche couple permet une meilleure ségrégation/discrimination des deux groupes



- ✓ $R^2 = 0.471$
- ✓ $Q^2 = 0.322$
- ✓ Précisions : 85.3% / 59.0%



- ✓ $R^2 = 0.560$
- ✓ $Q^2 = 0.462$
- ✓ Précisions = 89.0% / 57.4%



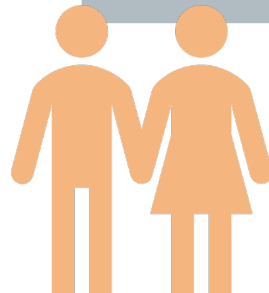
ENTRAINEMENT : 3 centres (n = 136)

Indicateurs performances

$$R^2 = 0.624$$

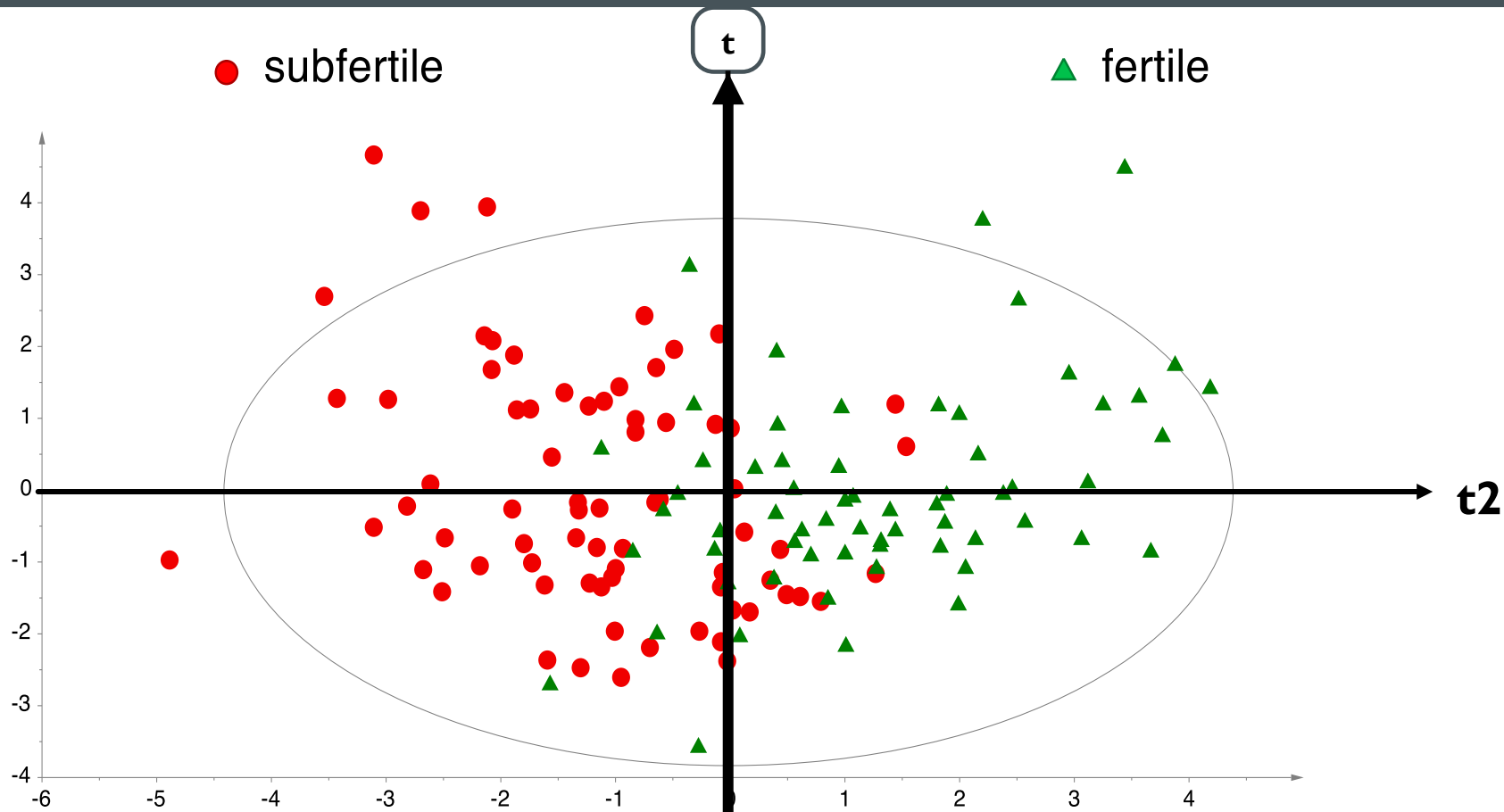
$$Q^2 = 0.487$$

$$\text{Précisions} = 90.4\% / 68.8\%$$



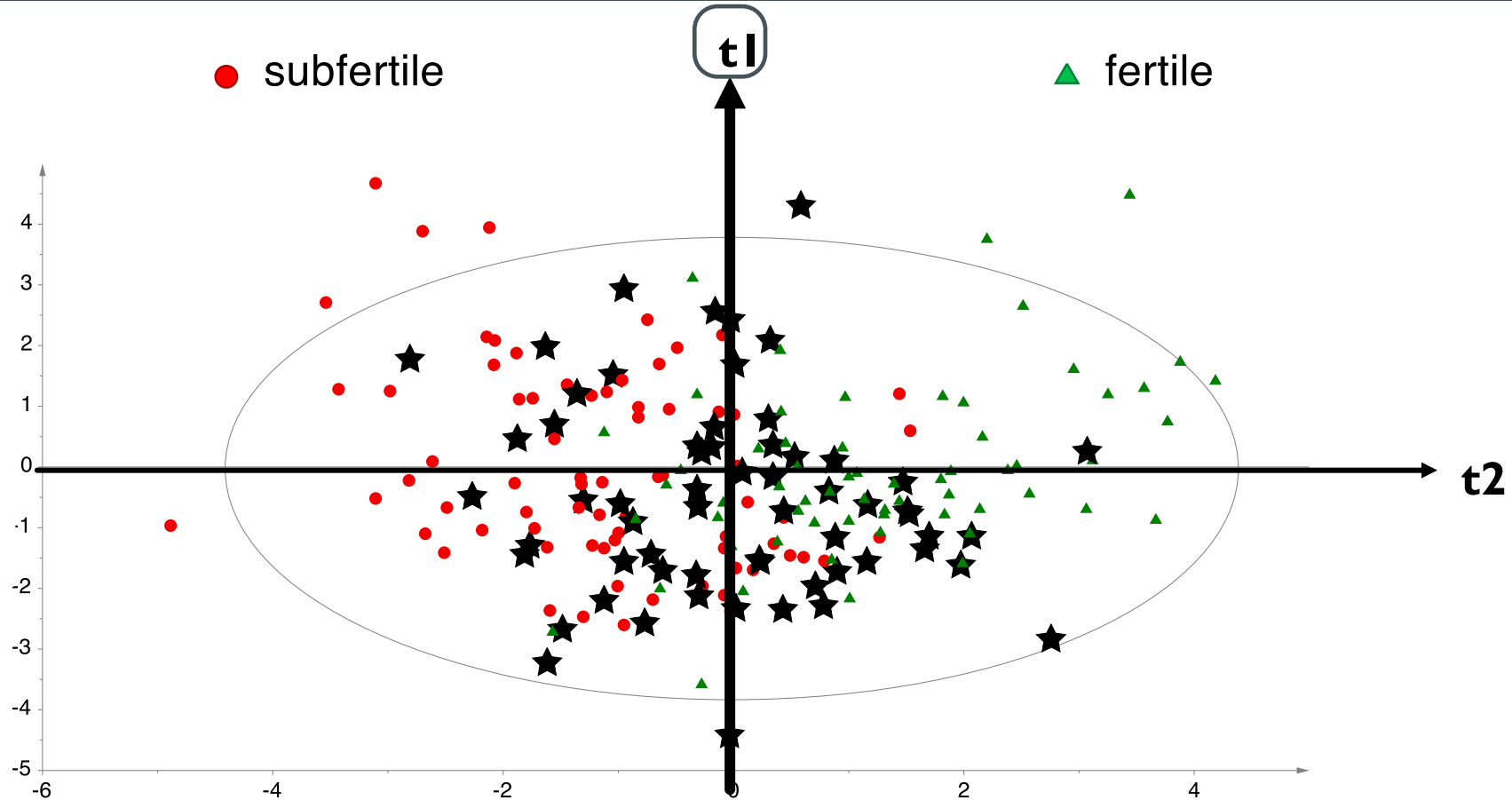
Réduction de la dimension du système

À partir du modèle « couple » 80 → 13 variables



ENTRAINEMENT : 3 centres (n = 136)

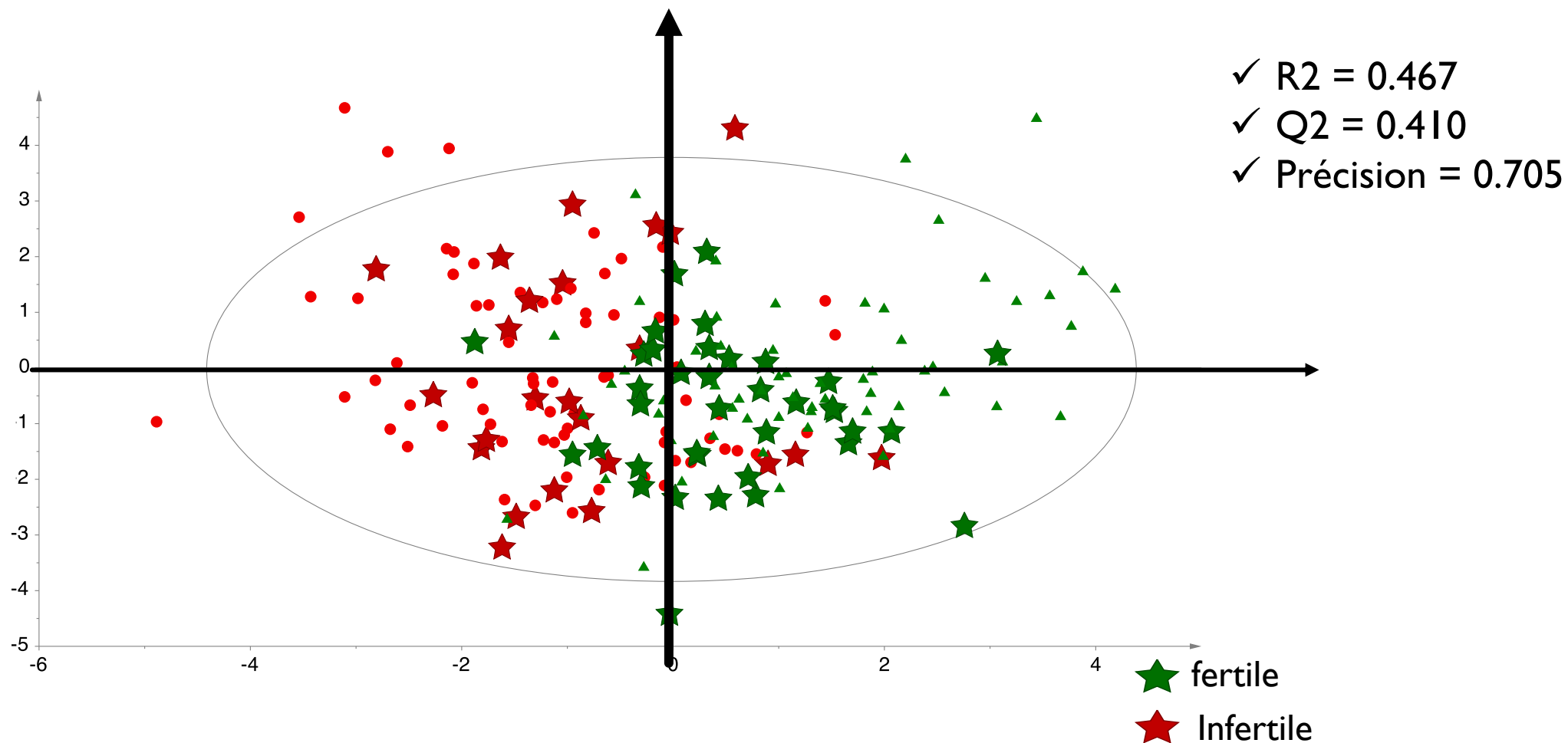
Validation externe à partir d'une cohorte indépendante



ENTRAINEMENT : 3 centres (n = 136)

TEST : 1 centre (n = 61)

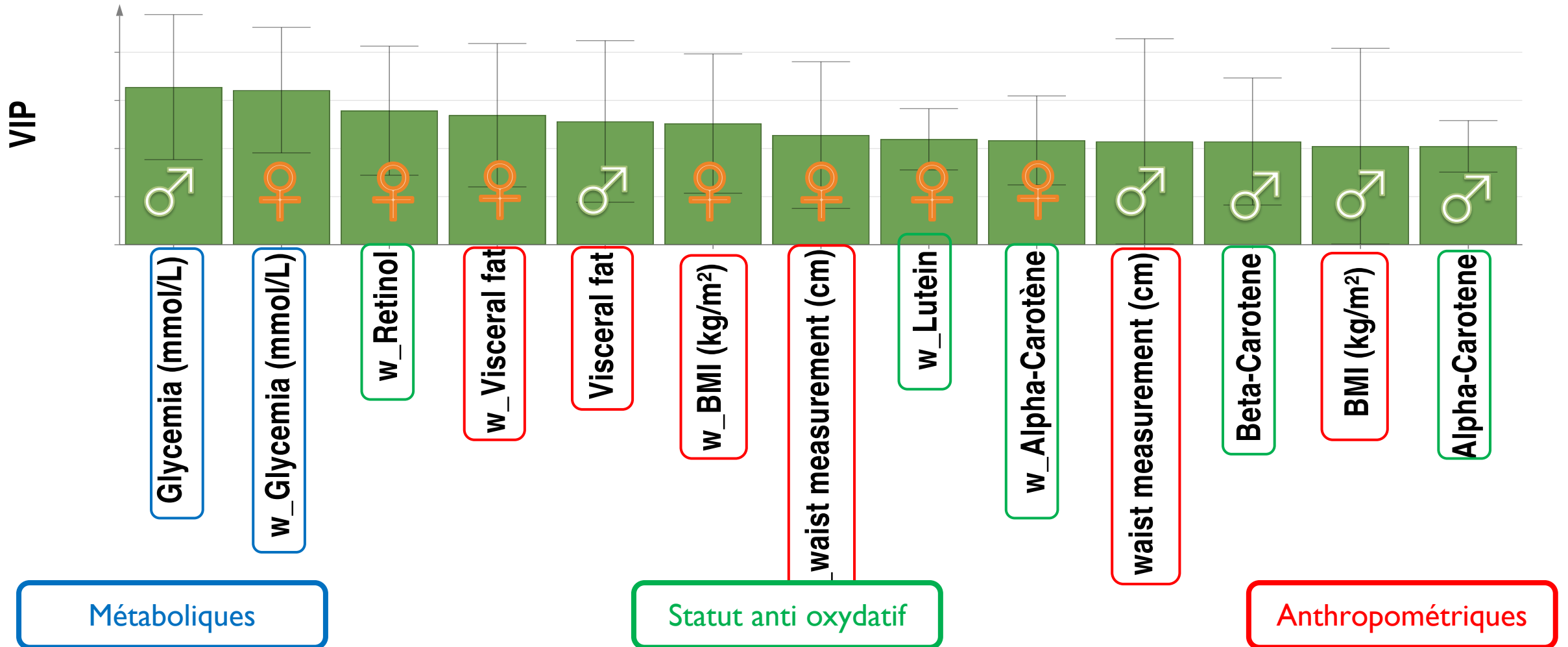
Plus de 70 % des couples de la cohorte externe sont bien classés



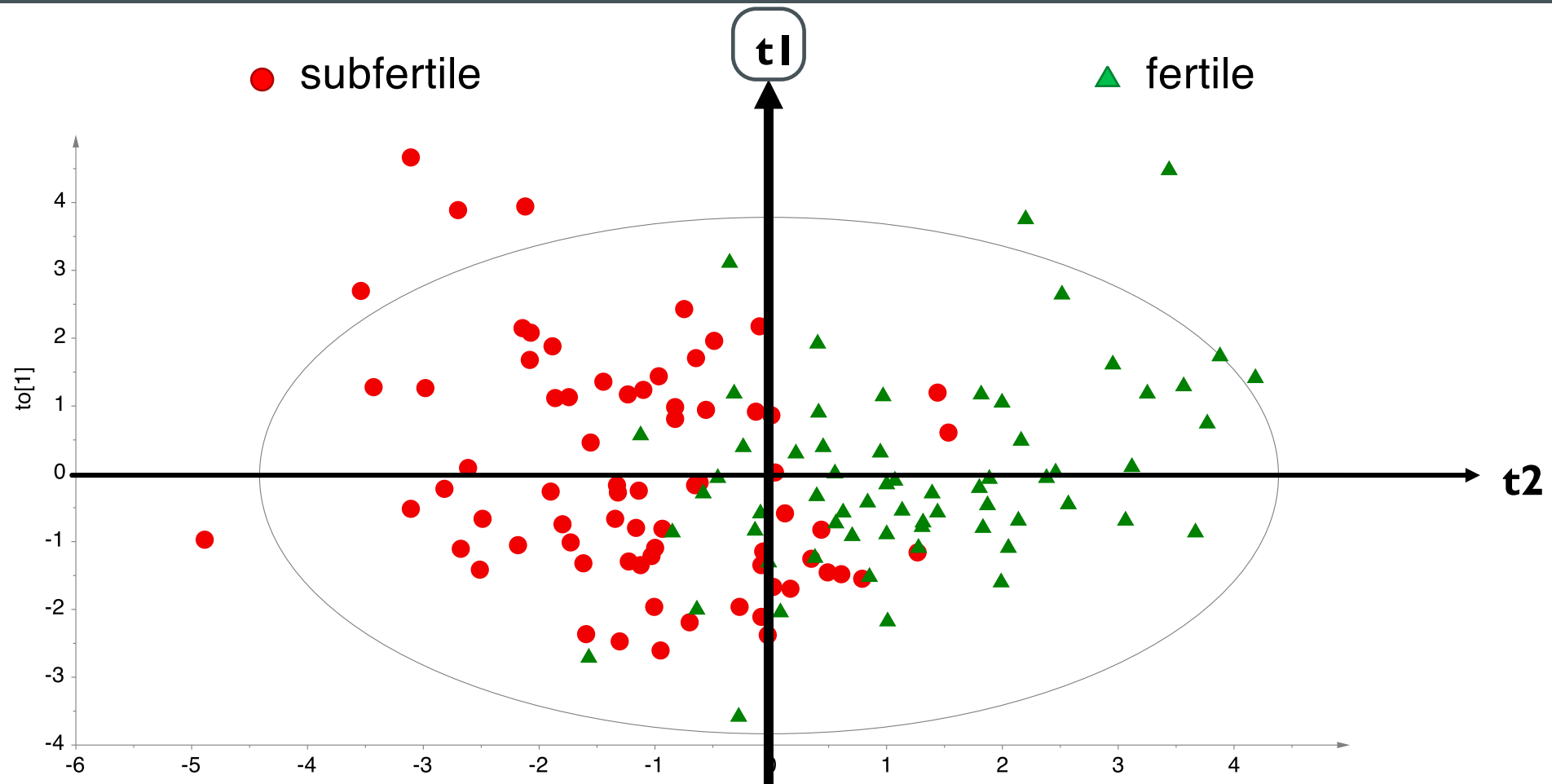
ENTRAINEMENT : 3 centres (n = 136)

TEST : 1 centre (n = 61)

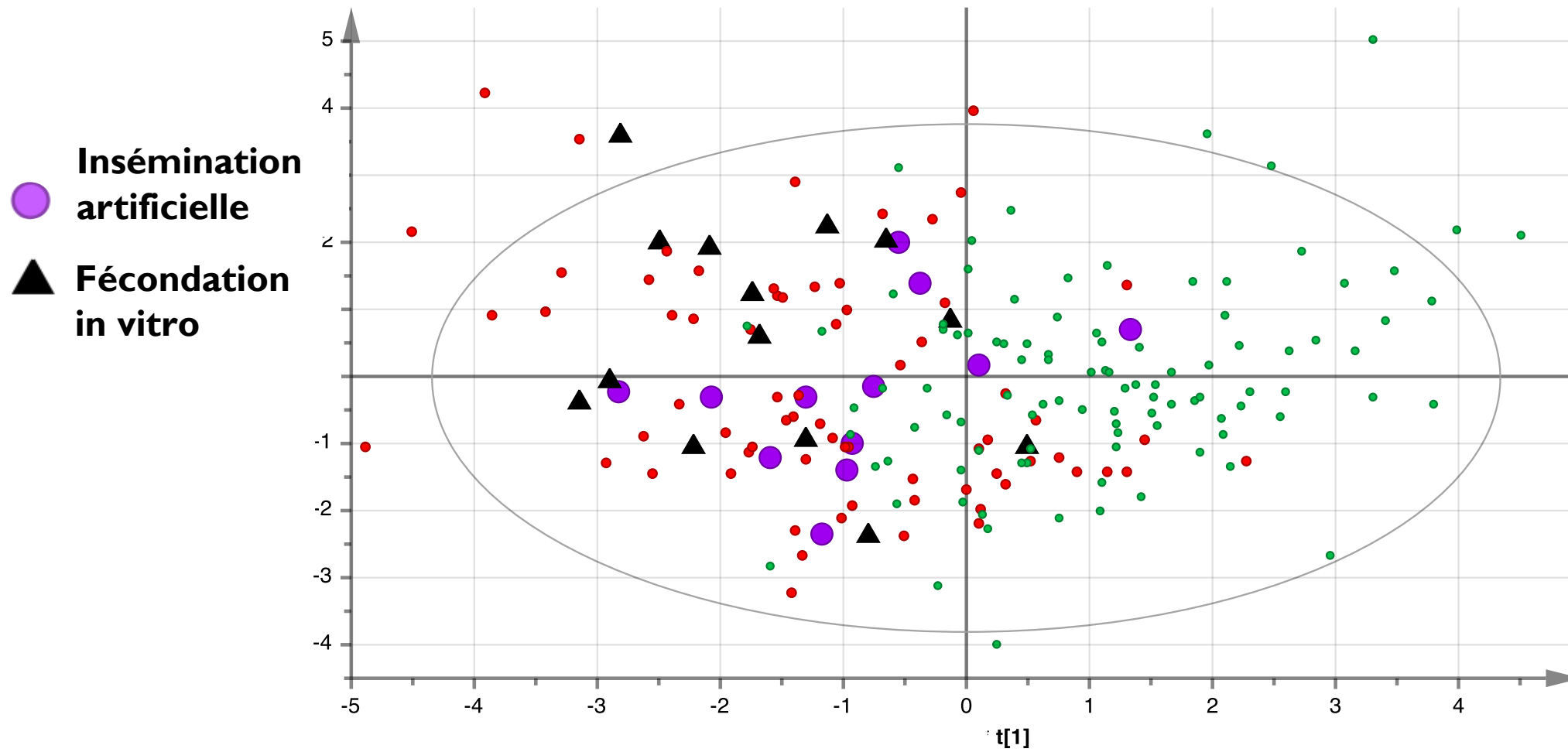
Proportion équivalente de variables hommes/femmes : justification approche couple



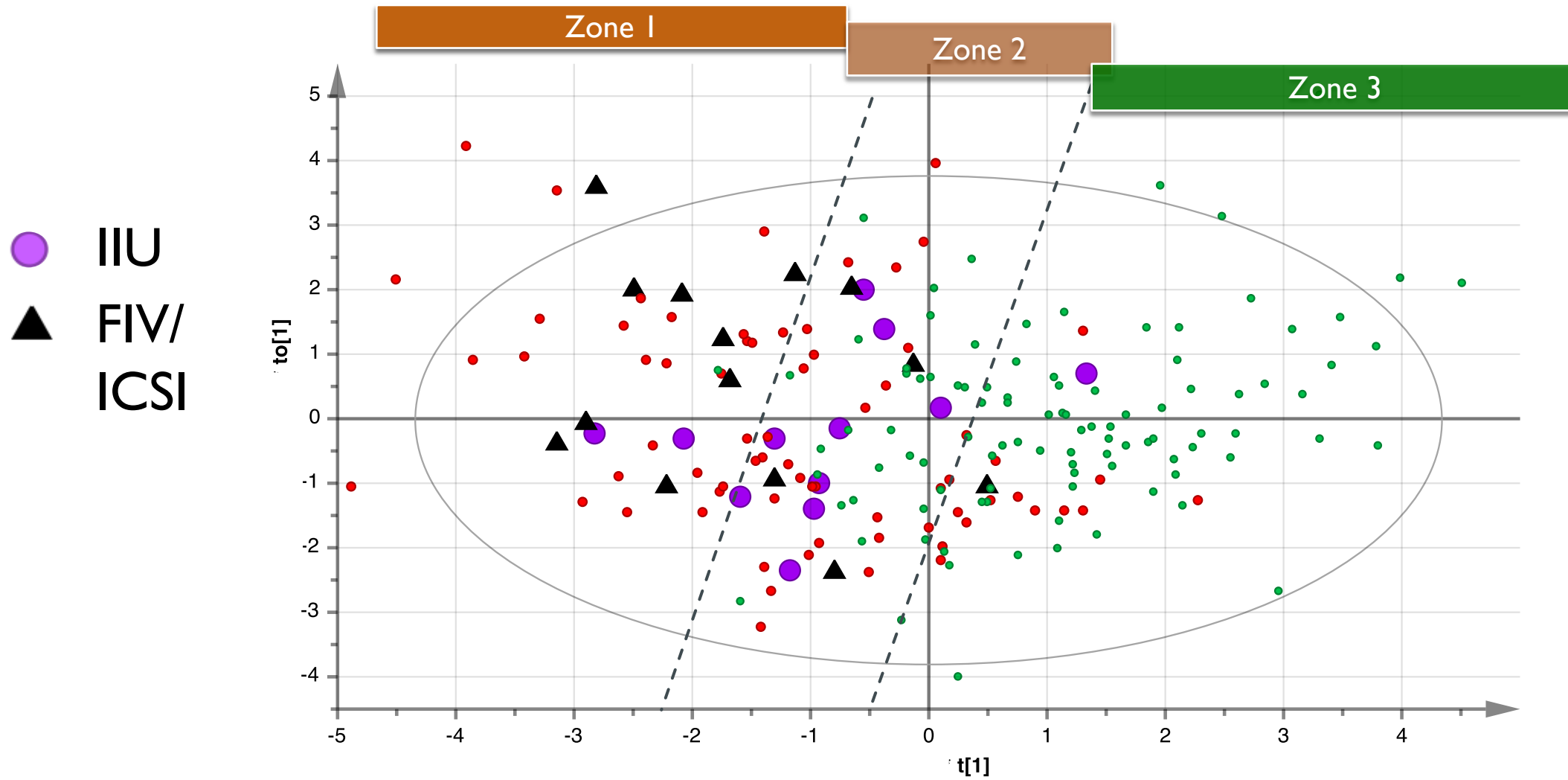
Modèle 13 variables un outil pour l'orientation thérapeutique?



Identification et positionnement couples ayant obtenu grossesse 1 an après inclusion

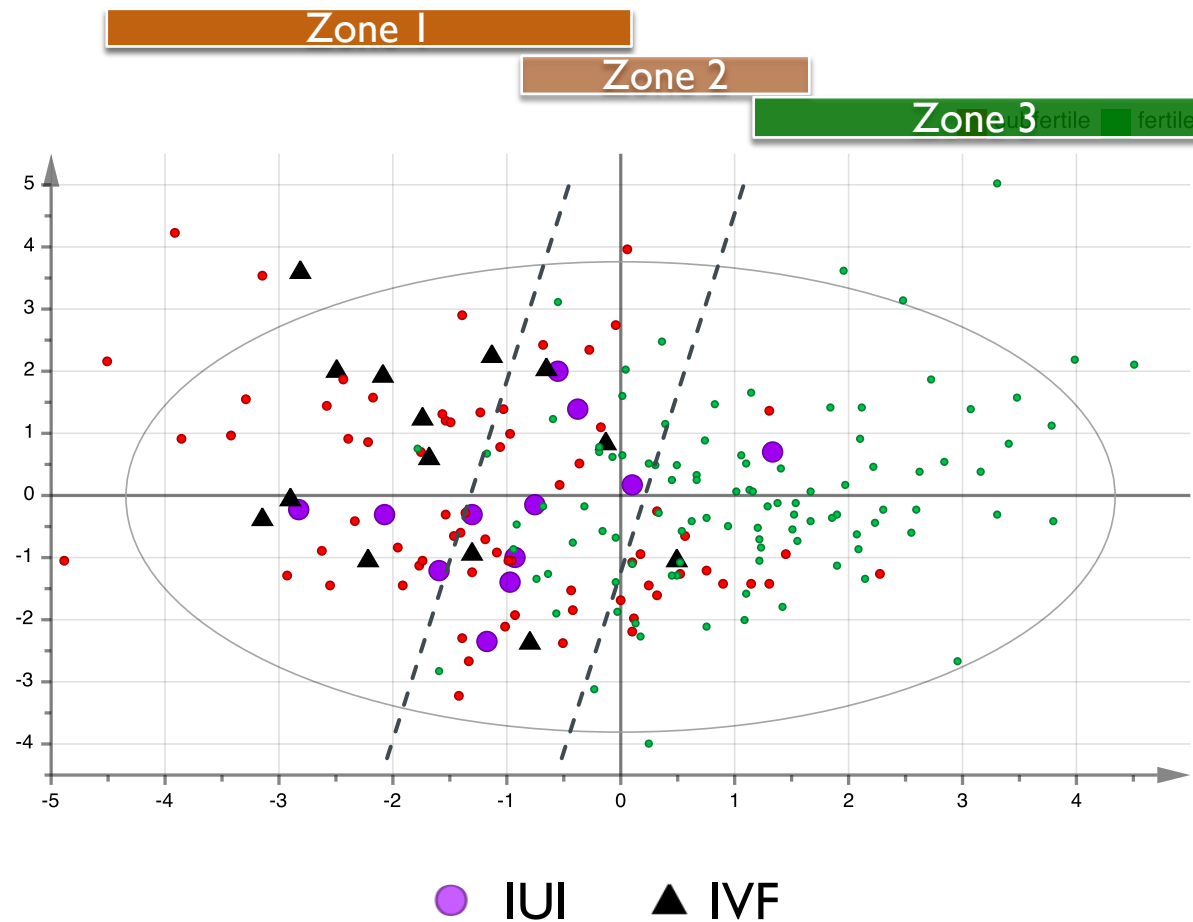


Dessin de « zones » sur le modèle sévérité infertilité intensité traitement

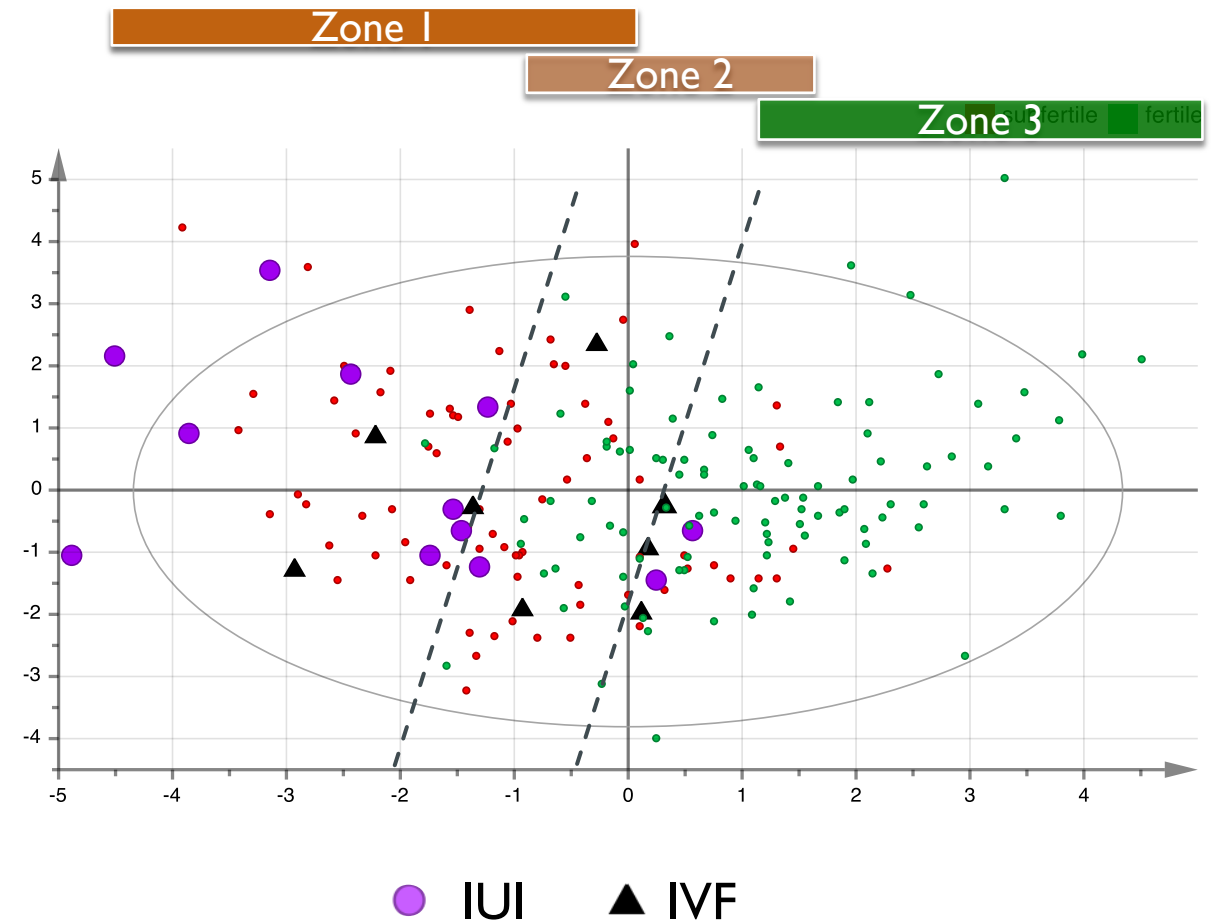


Dessin de « zones » sur le modèle sévérité infertilité ↔ intensité traitement

Succès FIV ou IIU



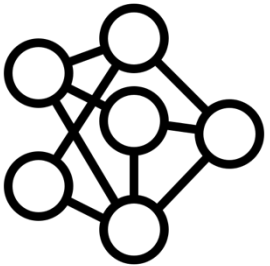
Echecs FIV ou IIU



Conclusions



Approche « couple » globale plus pertinente et permet construction modèle performant



En réduisant le modèle à 13 variables → 70 % des couples de la cohorte de validation



En regardant les résultats tentatives de certains couples
Possible corrélation sévérité infertilité \Leftrightarrow intensité traitement ?
À valider +++

Remerciements



Alifert Collaborative Group:

Service de Médecine de la
Reproduction, Hôpital Jean Verdier,
APHP, Bondy, France

Service d'Histologie-Embryologie-
Biologie de la Reproduction,
Hôpital Cochin, APHP, Paris,
France

Unité fonctionnelle de biologie de
la reproduction, histologie –
embryologie – cytogénétique,
hôpital Nord, Saint-Étienne, France

Centre d'AMP de PAU, Polyclinique
de Navarre, Pau, France

Service de biologie de la reproduction CECOS

Pr Rachel Lévy
Dr Vanina de Larouzière
Dr Nathalie Sermondade
Dr Marie Prades
Dr Rahaf Haj Hamid
Dr Perrine Talla
Dr Isabelle Berthaut

Equipe technique : Nadine, Clément, Tapa,
Deborah, Aurélie, Kristina, Sophie, Fabienne,
Tegué, Marlène, Jeanette

Accueil : Séda, Manèle, Hasret, Nadine

Pr Bruno Fève,
Pr Rachel Lévy,

Dr Nathalie di Clémente
Dr Chrystèle Racine
Dr Nathalie Sermondade,
Dr Isabelle Berthaut
Dr Emmanuelle Mathieu d'Argent