

Apprentissage profond appliqué aux parcours de soin de patientes atteintes de cancer du sein : ouvrir la boîte noire



Emplacement 39

Dorra Kanoun
Clinique Pasteur Toulouse

Thomas Janssone, Clémence Bic, Pierre Rinder, Pierre Hornus
Sêmeia, Paris

La persistance représente le respect de la durée d'un traitement médicamenteux jusqu'à son terme et ce, sans interruption de celui-ci. Ne pas respecter le plan de traitement est un problème majeur qui compromet gravement l'efficacité de thérapie à long terme et augmente le coût des services de santé[1]. Nous présentons ici différentes approches de modèles computationnels pour l'analyse des facteurs de non-persistance.

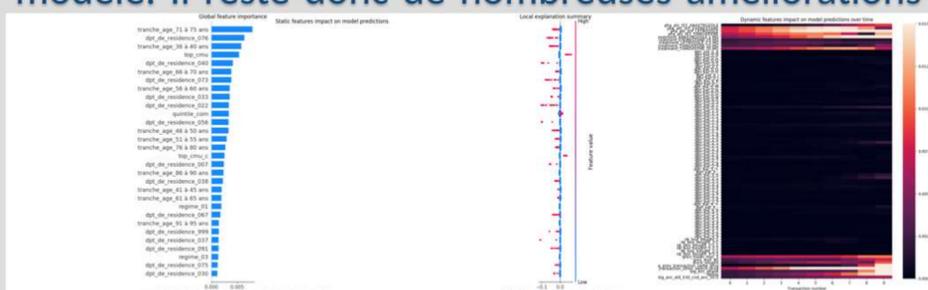
L'étude porte sur les femmes qui, entre 2013 et 2015, répondent aux critères suivants : diagnostiquée d'un cancer du sein, ayant acheté une des molécules étudiées (Anastrozole, Exemestane, Letrozole, et Tamoxifene). Les données brutes (transactions pharmaceutiques et hospitalisations) sont retravaillées pour montrer les différentes phases du traitement. Une phase est une période d'absorption continue d'une molécule ou d'hospitalisations pour chimiothérapie ou radiothérapie, reflétant ainsi le parcours du patient. Une phase du traitement est considérée comme censurée par l'un des arrêts légitimes (décès, changement de traitement, problème cardiaque grave ou début de soins palliatifs) si cet événement survient moins de deux mois après la date de la dernière dose théorique (stock acheté et hospitalisations). Cette information fournit les classes d'apprentissage à différents algorithmes pour prédire un arrêt illégitime. Nous comparons différentes méthodes d'apprentissage automatique (régression logistique, arbre de décision, gradient boosting, Multilayer Perceptron (MLP)) pour la prédiction d'un arrêt illégitime après une durée spécifique (3, 6 et 12 mois) à compter du début de la phase. Ces méthodes permettent de prédire avec une efficacité (AUC) de 0.7 et de repérer les patients à risques avec 2 fois plus de précision. Gradient Boosting et MLP obtiennent les meilleurs résultats, mais il est difficile d'expliquer ces méthodes "boîte noire", alors que le gain obtenu est minime. Par contre, les modèles statistiques sont très faciles à interpréter et il est même possible d'obtenir l'influence de chaque variable étudiée dans le cas d'une régression de Cox (Tableau à droite).

	coefficient	rapport de chance (exp(coefficient))	p-value
CSMC	3.8e-01	1.47	6.4e-04
ACS	4.1e-01	1.52	1.9e-03
Temps écoulé depuis le statut ALD (log)	7.8e-02	1.08	3.9e-02
Nombre de consultation médicale	-5.7e-03	0.994	1.2e-02
Morbidité psychiatrique	1.2e-01	1.19	9.3e-03
Hospitalisation récente avec diagnostic C50 tumeurs malignes de sein	-3.8e-01	0.682	3.6e-07
Dernier traitement - tamoxifène	6.1e-01	2.03	<1e-30
Dernier traitement - radiothérapie	7.0e-01	0.492	<1e-30
Dernier traitement - chimiothérapie	-8.6e-01	0.422	<1e-30
Morbidité	1.17e-01	1.12	2.8e-02

TABLE 1: Poids calculés avec la régression de Cox montrant leur influence différente. Le rapport de chance indique l'impact de la variable sur le risque moyen (1.5 signifiant 50% de risque en plus de non-persistance).

Une analyse de survie des transactions en pharmacie montrent que le taux d'abandons illégitimes évolue avec le temps et en fonction d'événements antérieurs survenus dans le parcours de soins du patient. Nous avons donc construit un modèle centrée sur le patient portant sur toutes les transactions effectuées par une patiente : chaque achat dans une pharmacie, chaque hospitalisation,... Pour chaque transaction en pharmacie d'une molécule étudiée, le modèle prédit le risque qu'un arrêt illégitime ait lieu. Les données peuvent donc être considérées comme une séquence d'événements (hospitalisations et transactions en pharmacie) avec des horodatages et un ensemble de caractéristiques relatives au patient. Les données sont divisée en deux catégories : "statique" données décrivant le patient (informations géographiques et sociologiques, âge,...) et données "dynamiques" sur le parcours de soins actuel (derniers achats de médicaments (liés au cancer et généraux), co-pathologies,...). Ces dernières forment une séquence d'événements qui est analysées par un réseau de neurones récurrents (RNN), les statiques dans un MLP. Nous obtenons toujours un score permettant de cibler efficacement un patient dans **82% des cas**. La courbe de Lorentz indique que, dans les premiers 20% de la population enquêtée classés entre le risque le plus élevé et le risque estimé le moins élevé, nos modèles ciblent 66% des arrêts illégitimes de toutes les transactions. C'est **trois fois plus efficace** que le modèle aléatoire actuel utilisé pour cibler les patients à risque, validant ainsi notre hypothèse selon laquelle les dernières transactions fournissent des informations permettant de détecter un arrêt illégitime.

Cependant, ces méthodes sont également considérées comme « boîte noire » mais nous avons étudié plusieurs approches récentes afin de mieux comprendre la raison d'un score donné. Il s'agit en fait d'entraîner un modèle explicable sur les décisions du modèle « boîte noire » pour en inférer le fonctionnement. Nous présentons ici l'évaluation de **Shap** (SHapley Additive exPlanation), solution la plus avancée et la plus efficace actuellement, qui évalue la contribution de chaque fonctionnalité d'entrée et utilise la théorie des jeux pour obtenir une explication locale de l'impact de ces fonctionnalités. Ensuite, il peut calculer une évaluation de l'impact des caractéristiques dynamiques et statiques utilisées dans notre modèle, comme montré dans les images ci-dessous. Sur les descripteurs statiques, nous retrouvons des informations cohérentes avec la littérature, mais les informations dynamiques restent difficiles à interpréter. De plus, ces deux types d'informations ne sont pas mises en relation lors de l'explication du modèle. Il reste donc de nombreuses améliorations à apporter à ce sujet sur la capacité d'interprétation



des décisions de modèles d'apprentissage profond pour son application à des recommandations médicales. Nous montrons ainsi les intérêts et limites actuels de ces modèles.

Réf:[1] Krueger, Berger, et Felkey, 2005. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Advances in therapy*, 22(4):3

Vous pouvez nous rencontrer à l'emplacement 39