



HAL
open science

L'intelligence artificielle au service des maladies métaboliques

Jean-Daniel Zucker, Karine Clément

► **To cite this version:**

Jean-Daniel Zucker, Karine Clément. L'intelligence artificielle au service des maladies métaboliques. Médecine des Maladies Métaboliques, 2021, 15 (1), pp.70-79. 10.1016/j.mmm.2020.10.004 . hal-04048994

HAL Id: hal-04048994

<https://hal.science/hal-04048994v1>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Rubrique
Pour la science

L'intelligence artificielle au service des maladies métaboliques

Artificial intelligence at the service of metabolic diseases

Jean-Daniel Zucker^{1,2}, Karine Clément^{2,3}

¹ Sorbonne Université, Institut de recherche pour le développement (IRD), unité de Modélisation Mathématique et Informatique des Systèmes Complexes (UMMISCO), Bondy, France.

² Sorbonne Université, INSERM, unité Nutrition et Obésité ; approches systémiques « NutriOmique », Paris, France.

³ Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, service de nutrition, Paris, France.

Correspondance

Jean-Daniel Zucker

Sorbonne Université, IRD, Unité de Modélisation Mathématique et Informatique des Systèmes Complexes (UMMISCO), 32 avenue Henri Varagnat, 93143 Bondy Cedex, France.

jean-daniel-zucker@ird.fr

Résumé L'intelligence artificielle (IA) fait de grand progrès au service de la médecine en général et des maladies métaboliques en particulier. L'apprentissage automatique, grâce notamment aux réseaux de neurones et la démultiplication des données massives de phénotypage, améliore considérablement l'aide au diagnostic médical. On peut ainsi augmenter le nombre de patients identifiés comme pouvant bénéficier d'un traitement spécifique, tout en évitant de traiter inutilement d'autres patients. On peut aussi - en principe - adapter la prise en charge et le suivi. Au-delà de la prédiction, c'est le pronostic des traitements et la stratification des patients dans une pathologie aux phénotypes complexes que l'IA permet d'améliorer. L'IA contribue aussi à une nouvelle médecine de précision en intégrant les nouvelles données *omiques* massives, comme celles issues de la métagénomique.

Nous présentons ici, avec quelques exemples, comment l'IA peut offrir des solutions pour mieux stratifier, diagnostiquer et pronostiquer les patients, mais soulève aussi de nombreuses questions dont celles d'éthiques, d'interprétabilité des décisions, d'acceptation par le corps médical et des patients, ainsi que de sécurité. Ces questions sont clés pour tous les acteurs de nos systèmes de santé en pleine mutation.

Mots-clés : Intelligence artificielle - Apprentissage automatique - Apprentissage profond – Diagnostic – Pronostic - Médecine de précision - Maladie métabolique - Obésité.

Summary

Artificial intelligence (AI) is making great progress in the service of medicine in general and specially in the domain of metabolic diseases. Machine learning -thanks in particular to neural networks and the multiplication of massive phenotyping data- considerably improves medical diagnostic support. This makes it possible to increase the number of patients identified as benefiting from a specific treatment while avoiding treating others unnecessarily. In principle, we can also adapt the care and follow-up. Beyond prediction, it is in the prognosis of treatments and the stratification of patients in a pathology with complex phenotypes that AI can bring improvements. AI also contributes to a new precision medicine by integrating new massive omics data such as those resulting from metagenomics. We present here some examples, how AI could offer solutions to better stratification, diagnosis and prognosis of patients. The use of AI also raises lot of questions: ethical, interpretability of decisions, acceptance by the doctors and patients, as well as safety. These issues are key for all players in our changing healthcare systems.

Keywords: Artificial intelligence (AI) - Machine learning - Deep learning – Diagnosis – Prognosis - Precision medicine - Metabolic disease - Obesity.

Introduction

Dans un article récent, le Dr Michael J. Joyner, anesthésiste de la célèbre Mayo Clinic College of Medicine and Science (Rochester, États-Unis), écrivait dans un article d'opinion pour le site STAT¹ que le traitement de l'obésité par l'intelligence artificielle (IA) pouvait être un véritable test des capacités réelles de l'IA médicale. Il suggérait plus précisément qu'une « nouvelle forme du 'test de Turing' (cf. *tableau I*) est peut-être nécessaire pour déterminer si l'IA est capable d'assumer des responsabilités médicales complexes ». Concrètement, il s'interroge sur la capacité de l'IA à proposer un programme de perte de poids pour les patients souffrant d'obésité grave (indice de masse corporelle [IMC] > 40 kg/m²) qui soit aussi efficace que la chirurgie bariatrique. Selon lui, l'IA passerait ce test d'intelligence si le nouveau traitement qu'elle proposerait est au moins aussi efficace *qu'un* traitement déjà utilisé pour l'obésité.

Tableau I. Glossaire des termes utilisés dans l'ordre logique.

<p>IA → L'intelligence artificielle (IA) vise à reproduire au mieux, à l'aide de machines, des activités, qu'elles soient de l'ordre de la compréhension, de la perception, de l'action, ou de la décision. On dit parfois « une IA » pour parler d'un programme « intelligent ».</p> <p>Test de Turing → Mis au point par Alan Turing en 1950, ce test est une proposition de test d'IA fondée sur la faculté d'une machine à imiter l'humain (à l'origine dans sa capacité à converser, mais, par extension, dans toute tâche).</p> <p>Apprentissage automatique → C'est un domaine de l'IA dont le but est de programmer un ordinateur afin qu'il soit capable d'apprendre de façon autonome à partir d'exemple ou d'observations.</p> <p>Apprentissage profond (ou « deep learning ») → C'est un sous-domaine de l'apprentissage automatique dans lequel on recourt à des réseaux de neurones qui sont dit profonds, car ayant de nombreuses couches.</p> <p>Apprentissage supervisé (ou « clustering ») → C'est une tâche d'apprentissage automatique consistant à apprendre une fonction de prédiction (e.g., « bon diagnostic ») à partir d'exemples annotés (e.g., patients ayant des diagnostics bons ou mauvais).</p> <p>Apprentissage non-supervisé → C'est une tâche d'apprentissage automatique consistant à apprendre sans superviseur, à partir d'observations non annotées (e.g., stratifier automatiquement des patients obèses).</p> <p>Apprentissage par renforcement → C'est une tâche d'apprentissage automatique consistant à apprendre les actions à prendre, à partir d'expériences, de façon à optimiser une récompense quantitative au cours du temps (e.g., apprendre - pour un coach virtuel de perte de poids - à dispenser les bons messages d'encouragement à un patient).</p> <p>Médecine de précision → médecine qui s'appuie sur l'analyse de caractéristiques moléculaires et génétiques (données <i>omiques</i>) pour permettre un traitement et un suivi individualisé.</p>
--

¹ STAT est un site d'information américain axé sur la santé, lancé le 4 novembre 2015 par John W. Henry, le propriétaire du *Boston Globe*. Son rédacteur en chef est Rick Berke, qui a travaillé auparavant au *New York Times* et à *Politico*.

Médecine translationnelle → discipline scientifique qui, dans le domaine médical, vise à traduire en applications concrètes des théories, découvertes pour répondre à des besoins non encore satisfaits.

Cette suggestion d'un test - venant qui plus est d'un médecin - montre tout d'abord combien les attentes concernant l'IA sont grandes en médecine. Cette idée de « test » illustre aussi que ce qui vient de l'IA doit - et devra être - testé, car entre la preuve de concept, d'une part, et l'usage en routine et son adoption, d'autre part, il existe un fossé important. Cela montre ensuite que l'IA a déjà récemment tant fait parler d'elle sur ses capacités à satisfaire (et parfois même à dépasser) les évaluations des médecins dans diverses situations cliniques - et ce dans des domaines très variés - que l'on attend déjà plus d'elle que ses récentes prouesses. C'est que la médecine du futur est annoncée, elle sera « Préventive, Participative, Prédicative, Personnalisée » [1]. Elle s'appuiera non seulement sur l'IA, mais sur notre vie numérique à la fois médicale et sociale. De fait, l'IA et la démultiplication des données massives de phénotypage sont déjà en train de révolutionner - ce n'est déjà plus une nouvelle - sinon les usages, en tout cas la manière de penser les outils de diagnostics, de pronostics, et de traitement. Par ailleurs, les maladies métaboliques (obésité, diabète) sont des pathologies dont les aspects multifactoriels conduisent souvent à les considérer comme des archétypiques de maladies chroniques complexes de par leur étiologie et les facteurs biologiques et environnementaux impliqués.

Cet article a pour but de présenter certaines avancées de l'IA dans la recherche médicale liée à la prise en charge de ces pathologies ou de leurs complications, comme la rétinopathie ou le diabète ou la pompe à insuline. Il montre aussi comment l'IA peut contribuer à une médecine de précision en intégrant les nouvelles données *omiques* massives et, par exemple, celles issues de la métagénomique.

1. Rappel historique : IA et médecine des rapports profonds

Les liens entre l'intelligence artificielle et la médecine datent des débuts mêmes de l'IA. MYCIN fut l'un des premiers *systèmes experts* développé dans les années 1970. Il utilisait l'IA pour identifier les bactéries causant des infections graves, telles que la bactériémie et la méningite, et pour recommander des antibiotiques adaptés (dont les noms contiennent souvent le suffixe « -MYCINE », d'où le nom du système), avec un dosage ajusté au poids du patient [2]. Après avoir reçu, en entrée, la description des symptômes, MYCIN faisait un raisonnement basé sur 600 règles qu'il enchaînait pour fournir une liste de bactéries potentiellement coupables qu'il classait selon la probabilité de chaque diagnostic. Des recherches menées à la faculté de médecine de Stanford (États-Unis) ont montré que MYCIN avait reçu une note d'acceptabilité de 65 % sur le plan de traitement de la part d'un panel de huit spécialistes. MYCIN n'a jamais été utilisé dans la pratique, du fait à la fois de questions éthiques - il y a 50 ans ! - mais, surtout, à l'état des technologies d'intégration des systèmes d'information médicale de l'époque. Son influence a été importante, car il démontrait la force d'une approche basée sur la représentation des connaissances et d'un raisonnement automatique capable de prendre en compte l'incertitude.

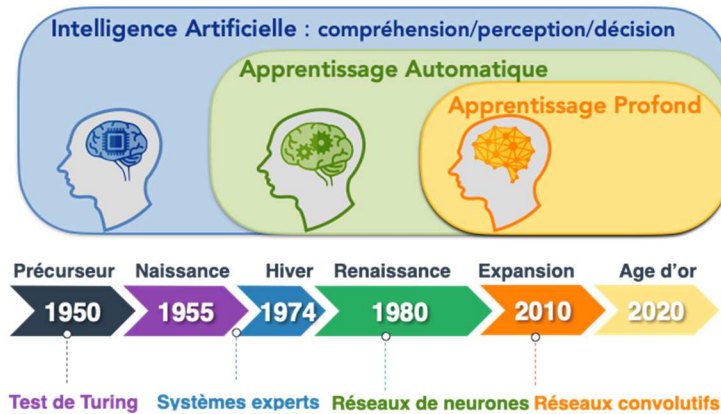


Figure 1. Frise chronologique depuis la naissance de l'intelligence artificielle (IA), les premiers systèmes experts médicaux et, plus récemment, les applications de l'IA en médecine sur des tâches de diagnostic ou pronostic.

Dans les années qui ont suivies, un nombre croissant d'utilisation de l'IA a vu le jour (*figure 1*). Les systèmes experts flous, les réseaux bayésiens et les réseaux neuronaux artificiels ont été utilisés dans différents contextes cliniques. C'est à la fin des années 2010 qu'un tournant supplémentaire a été atteint quand les performances des algorithmes basés sur l'IA ont égalé ou dépassé celles de médecins spécialistes. En particulier, l'utilisation de l'*apprentissage* automatique et les récents développements de l'*apprentissage profond* ont donné une impulsion nouvelle au lien IA et médecine.

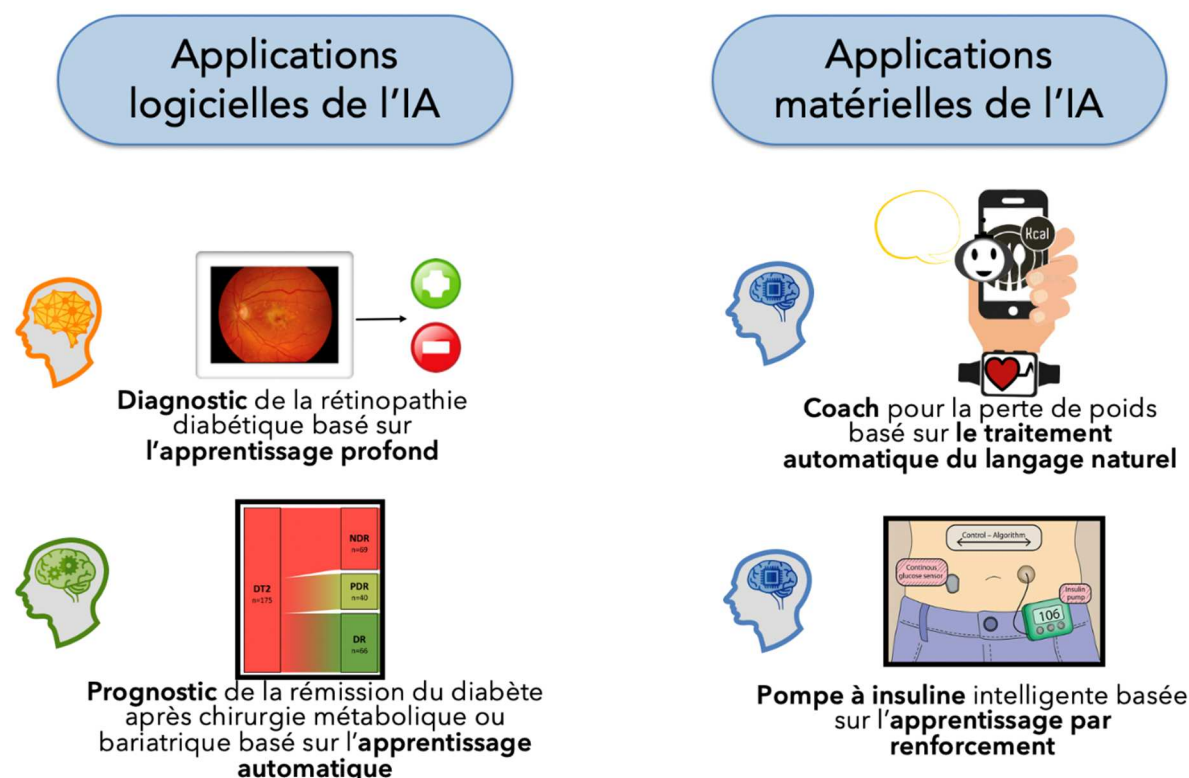
Aujourd'hui, les principales applications de l'IA en médecine concernent le développement de médicaments, le diagnostic des maladies, le suivi, la médecine de précision, la consultation numérique, la robotique chirurgicale, et la gestion des données médicales [3]. Ceci inclut de très nombreuses applications [4].

2. Exemples de l'utilisation de l'IA et des enjeux qu'elles soulèvent

On distingue deux grands types d'applications de l'IA : des applications logicielles (des programmes intelligents) et matérielles (des appareils intelligents) :

- le premier inclut les approches informatiques, comme l'utilisation de l'apprentissage profond par exemple, pour mieux diagnostiquer les troubles du rythme cardiaque à partir d'électrocardiogramme [5], aux systèmes de gestion de santé, en passant par l'analyse automatique des dossiers médicaux ;
- le second inclut les robots qui aident à effectuer des opérations chirurgicales, les prothèses intelligentes pour les personnes handicapées, ou les moniteurs de glucose connecté éventuellement à une pompe à insuline programmable [6,7].

Exemples d'applications de l'IA liées à l'obésité



Supprimer le titre du haut de figure

Figure 2. Quatre exemples illustratifs d'applications logicielles et matérielles de l'IA liées à l'obésité.

Quatre exemples typiques d'applications de l'IA au service de l'obésité sont illustrés en *figure 2*.

- **La première application** est celle du diagnostic de la rétinopathie diabétique. L'IA développée par Google Health² se base sur l'apprentissage profond pour identifier les signes précoces de rétinopathie diabétique à partir d'une image fond de l'œil avec une précision de plus de 90 % - qui est le « niveau du spécialiste humain » - et, en principe, donne un résultat en moins de 10 minutes. À partir d'un ensemble de données de 128 795 images de la rétine et étiquetées suivant la présence d'une rétinopathie ou non, un autre algorithme basé sur les réseaux de neurones profonds avait obtenu une sensibilité d'environ 97 % et une spécificité d'environ 93,5 % pour la détection de la rétinopathie [8]. Ce type d'applications illustre ce que peut aujourd'hui faire l'IA dans le domaine du diagnostic à partir de l'analyse d'images. L'immense force de l'IA réside ici dans sa capacité à apprendre à partir de milliers ou millions d'exemples et d'obtenir des précisions dépassant parfois le médecin spécialiste. Une faiblesse est qu'elle n'apprend qu'à « reconnaître » et qu'elle peut être biaisée par le choix des exemples qu'on lui propose (e.g., la population utilisée pour entraîner l'algorithme) [9]. Si l'IA de Google Health a atteint une précision remarquable, son utilisation dans un cadre réel a montré le fossé entre la théorie et la pratique. Lors d'une expérimentation en Thaïlande, les cliniques n'ont pu atteindre ce niveau de précision dans le « chaos » que représente un environnement réel. Le temps perdu à faire les photos par les infirmières pas toujours convaincues par l'IA, et le flux de travail réel

² <https://www.technologyreview.com/2020/04/27/1000658/google-medical-ai-accurate-lab-real-life-clinic-covid-diabetes-retina-disease/>

dans les cliniques, se sont parfois avérés incompatibles avec l'utilisation en routine. Cet exemple illustre l'importance de l'adhésion du personnel médical à l'IA, et la nécessaire adoption des outils dans l'environnement professionnel. Michael Abramoff, ophtalmologue et informaticien à l'University of Iowa Hospitals (États-Unis) souligne que les soins de santé « sont bien plus que des algorithmes ». Mais les bénéfices peuvent être importants, et tout un ensemble d'applications de ce type voient le jour dans lesquelles le médecin est aidé dans le diagnostic à partir d'image, notamment dans le cadre des maladies métaboliques [10]. L'apprentissage profond a même récemment été utilisé pour prédire la prévalence de l'obésité dans une population à partir... d'images satellites [11]. La compréhension à large échelle de l'association entre les caractéristiques spécifiques de l'environnement bâti et la prévalence de l'obésité peut conduire à des propositions de changements environnementaux structurels afin de diminuer la prévalence de l'obésité.

- **La deuxième application** typique (*figure 2*) concerne la construction d'un score pour prédire la rémission du diabète après une chirurgie bariatrique [12]. Classiquement, le « bypass » (court-circuit) gastrique en Roux-en-Y (RYGB) induit une rémission du diabète de type 2 (DR) chez 60 % des patients à 1 an, mais une rechute à long terme survient chez la moitié de ces patients. Un objectif était d'utiliser l'IA pour affiner des méthodes de « scoring » pour prédire la rémission du diabète 1 an après l'intervention chirurgicale, et puis à 5 ans (5y-DR). Grâce à l'apprentissage automatique, un score, l'AdDiaRem (pour Advanced-Diabetes Remission) a été appris pour prédire les suites de la chirurgie en intégrant les antécédents médicaux, les données biocliniques simples et les traitements antidiabétiques (*figure 3*). Ce qu'a fait l'IA, c'est identifier quels facteurs et quels seuils étaient les plus pertinents pour ces facteurs et ainsi, quel score attribuer à chaque intervalle de valeurs de ces facteurs. Basé sur ce score, l'AdDiaRem conclut à une rémission si le score est au-dessus d'une valeur elle aussi calculée par l'algorithme. Puis un score « 5y-Ad-DiaRem » (rémission à 5 ans) a été validé dans trois cohortes indépendantes. Il semble pertinent pour identifier les patients à risque de rechute. L'utilisation de ce score est donc pronostique en ce qu'il permet d'éclairer le clinicien sur l'efficacité attendue du traitement (ici, la chirurgie) pour améliorer une condition du patient (ici, le diabète). Un mauvais score pronostique peut ainsi amener à adapter le parcours du patient (plus de visites, suivi plus strict, conseils alimentaires et d'activité), alors qu'un bon score peut permettre de « relâcher » le suivi. Même si le score fournit par l'IA est meilleur que l'état de l'art, il n'en reste pas moins que les patients qui ont des scores moyens restent difficile à prédire, et c'est la *zone grise* de ce type d'algorithme³. Ainsi, fournir des scores *interprétables* par le médecin comme le patient est un enjeu de l'IA interprétable [14]. Au-delà de la législation du règlement général sur la protection des données (RGPD) de l'Union Européenne, ce n'est plus la simple précision des algorithmes qui doit être pris en compte (la précision prédictive), mais aussi la *précision descriptive* (capacité à expliquer la décision) et la *pertinence de la décision* dans le contexte [15].

³ D'où l'existence d'algorithmes d'IA qui prennent en compte leur incapacité à décider et, le cas échéant, font un « rejet » en indiquant ne pas être en mesure de décider [13].

Facteur Prédicatif	Score
Age (années)	
[15-41]	0
[42-52]	3
≥53	5
HbA1c	
[4,5-6,9]	0
[7,0-7,4]	2
≥7,5	4
Insuline	
Non	0
Oui	3
Autre médicament anti-diabétique	
Non	0
Oui	1
Nombre de médicaments anti-diabétiques	
0	0
1	1
2	2
≥3	3
Durée du diabète	
<7	0
[7,0-13,9]	3
≥14	5
Ad-Diarem score général	[0-21]

(somme des scores des 6 facteurs prédictifs ci-dessus)

Figure 3. Facteurs, seuils et score permettant de construire le score « Advanced-Diabetes Remission » (AdDiaRem).

- **La troisième application** concerne l'utilisation d'un coach pour la perte de poids. Il existe une très vaste littérature sur l'utilisation de l'IA pour des applications dont l'objectif est d'aider à perdre du poids [16]. Les récents progrès en IA dans le traitement automatique de la langue naturelle ont permis de construire des robots qui « chat » : des *chatterbots* ou *chatbots*. La combinaison d'un chatbot et d'un d'algorithme d'apprentissage par renforcement est utilisée pour fournir des messages par SMS personnalisés encourageant des adolescents obèses dans leurs activités physiques [16,17]. Une étude a montré que l'utilisation d'algorithmes fournissant des motivations individualisées « intelligentes » augmente significativement l'observance des recommandations des médecins [18]. Si les patients doivent être convaincus et adhérer à ces nouveaux outils, les médecins et les appuis paramédicaux le doivent aussi. L'éducation de chacun est clé dans ce type de contexte où l'acceptation même de l'IA est un enjeu.

- **La quatrième application** est liée au contrôle « intelligent » de la pompe à insuline. L'IA peut être utilisée dans ce cadre en faisant en sorte que la pompe « apprenne » (par renforcement) les taux basaux uniques du patient en fonction de l'heure de la journée. Dans ces approches, l'IA est guidée par des « *fonctions de récompense* » qui traduisent l'objectif homéostatique temporel, et des facteurs d'actualisation qui reflètent une caractéristique pharmacologique spécifique à l'individu [7]. Une telle pompe à insuline basée sur l'IA a été évaluée « *in silico* » chez des patients virtuels d'un simulateur approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis avec des prises de repas inopinées. Le modèle (c'est à dire la loi permettant de contrôler la pompe) appris par l'IA a permis d'obtenir un glucose moyen de 124 mg/dL et d'être 90 % du temps dans la cible (« *time in range [TIR]* »). Cette

application permet d'illustrer un autre enjeu de l'usage de l'IA qui est celui de sa sécurité et de sa responsabilité et ce, dès que l'on souhaite l'utiliser en routine. La question de savoir jusqu'à quel point nous sommes prêts à laisser notre santé entre les mains d'une IA est une véritable question de société [19].

3. Une avalanche de données et de nouvelles applications de l'IA

Pour diagnostiquer, pronostiquer, stratifier, l'IA nécessite des données dont le volume ne cesse de croître. Dans le contexte des maladies cardio-métaboliques, des maladies intimement liées mais aussi très hétérogènes, au-delà des données ponctuelles classiquement recueillies en consultation (d'imagerie médicale, environnemental, d'activité physique, psychologique, sociales, analyses sanguines, urinaires ou fécales, morphologiques), deux types de données sont amenées à jouer un rôle grandissant. Il s'agit, d'une part, des données issues de capteurs permettant de faire diverses mesures en continue (le rythme cardiaque, le taux de glucose [interstitiel], l'activité physique, la pression artérielle, le sommeil, la respiration, les aliments ingérés) [20,21] et, d'autre part, les données issues de diagnostics moléculaires génomiques, métabolomiques, métagénomiques, et plus généralement « omiques » [22-26].

Les téléphones dit intelligents permettent déjà de collecter de nombreuses informations grâce aux capteurs qu'ils contiennent : GPS (donnant la position), accéléromètre (donnant l'accélération), altimètre (donnant l'altitude), pouls cardiaque, mais aussi des photos d'aliments ingérés (donnant les quantités et qualités de nutriments ingérés). En dérivant ces mesures, on peut ainsi avoir la vitesse de déplacement du patient (au sol ou ascensionnel), l'accélération cardiaque, et construire des algorithmes permettant, par exemple, de définir si le mouvement est dû aux muscles du patients ou à une force extérieure.

On peut aussi définir des profils alimentaires, et plus généralement des profils comportementaux. Mais au-delà des capteurs « embarqués » dans nos téléphones, on peut aussi recourir à un nombre croissant d'appareils dédiés qui collectent en continu des données de notre organisme, mais aussi sur ce que nous consommons. C'est, par exemple, le cas des moniteurs d'activité physique (aussi appelé moniteur d'activité ou moniteur sportif) qui sont des appareils électroniques ou des applications permettant de mesurer l'intensité et la quantité d'activité physique effectuée par un individu. « Le but du moniteur est d'*augmenter la motivation de son utilisateur et de lui permettre d'améliorer ses performances* » [https://en.wikipedia.org/wiki/Activity_tracker]. La plateforme DAPHNE [21] du projet européen éponyme propose d'utiliser un accéléromètre porté à la hanche pour, d'une part, classer le type d'activité du porteur (être couché, être assis, être debout, marcher, courir, faire du vélo, etc.), mais aussi, d'autre part, grâce à l'adjonction d'un gyroscope, mesurer la quantité d'énergie dépensée en temps réel. C'est le cas, par exemple, de certaines caméras qui permettent d'enregistrer ce que l'individu fait (« life logging tools ») et d'identifier automatiquement les aliments que nous consommons [27-30].

Au-delà des questions d'éthiques essentielles que leur usage pose, il est clair que ces capteurs ne cessent de se multiplier, sous la forme de montres, de colliers, de bracelets, de fourchettes, d'habits connectés, ou d'autres formes que nous n'imaginons pas encore. La quantité de données produites par ces capteurs est colossale (notamment des images en continue) et leur validation et traitement informatique complexes. En termes de volume, on peut imaginer sans difficulté de recueillir des données de l'ordre de plusieurs Go par mois (un DVD en compte une dizaine) si l'on recueille des images. Il est clair que même si cette avalanche de données peut laisser beaucoup de praticiens et chercheurs perplexes sur leur

véritable utilité, les données sont là et les applications se développent à grande vitesse [31]. L'enjeu aujourd'hui est donc de voir comment elles peuvent être utiles au praticien et aux patients.

Nous ne ferons que l'évoquer, mais l'analyse bio-informatique de ces données, qu'elles soient des séries temporelles de mesures ou des données *omiques*, posent de nombreux défis informatiques pour leur stockage, leur gestion, leur requête, leur vérification [32], mais aussi des défis algorithmiques [23,33].

4. L'IA pour l'intégration de données et la future médecine de précision : place de la métagénomique ?

L'IA joue aussi un rôle clé dans l'intégration des données cliniques et *omiques* pour mieux comprendre la complexité des multiples facteurs dans les différents phénotypes des patients obèses ou diabétiques. Ainsi, pour mieux stratifier ou diagnostiquer un patient quant à ses risques de complications cardio-métaboliques, on dispose aujourd'hui d'un nombre croissant de biomarqueurs qui sont construits à partir de données qu'il était impossible de produire il y a 20 ans. Ces données sont regroupées sous le vocable « omiques » et compte au-delà, des données génomiques (données sur notre génome), des données transcriptomiques (données d'expression génique), des données protéomiques, des données de lipidomique, des données d'imagerie (radiomiques), etc. À cette longue liste, s'est ajouté les données provenant du microbiote intestinal. La métagénomique (mais aussi la méta-transcriptomique et méta-protéomique) nous permet aujourd'hui de quantifier le génome et des bactéries, phages, et autres champignons qui nous habitent. Connaître leur composition est essentiel. Comme l'a montré l'étude MicroObes, des patients obèses ou en surpoids ayant un microbiote plus riche (contenant le plus grand nombre d'espèces bactériennes) présentent moins de complications métaboliques et répondent, aussi, mieux aux interventions nutritionnelles. Si l'on compte les espèces en milliers, les gènes bactériens se comptent en millions. Un séquençage haut débit à un instant donné peut générer des dizaines de millions de *lectures* (« reads » en anglais) et induire une mesure quantitative pour un million de gènes. Ce sont ainsi des millions d'informations qu'il faudra stocker et intégrer pour chaque patient et pour chaque examen.

Par exemple, pour mieux comprendre les mécanismes responsables de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline induite par la restriction calorique, une approche intégrative a été appliquée pour étudier les associations entre le changement de la sensibilité à l'insuline et les facteurs biologiques et environnementaux de l'hôte, du microbiote, et du mode de vie, après une période de restriction calorique de 6 semaines chez 27 adultes en surpoids ou obèses. Des marqueurs de la sensibilité à l'insuline, des facteurs liés au mode de vie (alimentation et activité physique), de l'expression génique du tissu adipeux sous-cutané, la métabolomique du sérum, de l'urine et des fèces, et la composition du microbiote intestinal, ont été intégré par ScaleNet, une approche d'apprentissage non supervisé (« clustering ») pour la reconstruction de réseaux biologiques [34]. La reconstruction du réseau biologique a mis en évidence les liens entre les modifications de la sensibilité à l'insuline, les acides aminés branchés, les gènes du tissu adipeux impliqués dans le stress du réticulum endoplasmique et l'ubiquitination, ainsi que des espèces métagénomiques intestinales (MGS). Ce travail a permis, entre autres, de repérer des biomarqueurs potentiels qui pourraient être utilisés dans de futures études pour prédire et améliorer la réponse individuelle aux interventions de perte de poids. Bien entendu, l'utilité de tels marqueurs devra être évaluée de façon large [35-37].

La **médecine de précision** [38] fonde le diagnostic et le choix thérapeutique sur des

données du patient et de sa famille issue, entre autres, de ces données *omiques* dans une approche qui se veut « cohérente » et adaptée aux spécificités individuelles [39,40]. Pour le patient atteint d'une maladie chronique, la promesse d'une telle médecine est celle d'être mieux soigné, mieux suivi, et de lui garantir un plus grand bien-être dans la prise en charge de sa maladie à chaque moment de sa trajectoire. Aujourd'hui, les méthodes et les outils d'aide à la décision médicale sont encore balbutiants, et les changements ne seront peut-être pas si rapidement visibles pour le patient [41], l'IA joue pourtant un rôle clé dans la médecine de précision [42]. Pour le médecin, la prise en compte des informations provenant des tests génomiques, métagénomiques, pour la prise en charge du patient posent de nombreuses questions. Comment utiliser ces nouveaux tests pour améliorer la stratification des maladies existantes, comment utiliser les données de suivi continu des capteurs de façon appropriée ?

La redéfinition itérative de sous-types de maladies basée sur les mécanismes pour le diabète et la maladie de Crohn est présentée dans l'excellente analyse de Virgin, et al. [43] qui aborde plus généralement la question de la métagénomique dans la médecine personnalisée. Des exemples intéressants de modèles prédictifs basés sur des données métagénomiques ont été proposés dans les maladies inflammatoires intestinales [44] ouvrant le chemin d'une médecine de précision basée sur le microbiote [45]. Il s'agissait de découvrir des signatures microbiennes universelles pour le diagnostic des maladies inflammatoires intestinales et l'évaluation du pronostic suite à la prise d'infliximab (un anticorps monoclonal IgG se fixant sur le tumor necrosis factor- α [TNF- α]). Le modèle de prédiction basé sur le microbiome intestinal s'est montré précis à 87,5 % (spécificité : 79,1 %) chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Leur conclusion est que le microbiote intestinal peut offrir un ensemble de biomarqueurs universels pour le diagnostic, l'évaluation de l'activité de la maladie et la prédiction de la réponse au traitement.

D'un point de vue méthodologique, les données métagénomiques posent un problème majeur pour le passage à l'échelle des algorithmes, car l'ensemble des gènes microbiens se compte en dizaine de millions. C'est pourquoi des méthodes de réduction de dimension sont nécessaires pour que soit possible la construction même de modèles. Les principales approches d'apprentissage automatique que comptent l'IA ont été utilisées pour s'attaquer au problème de la recherche de signature métagénomique : machine à vecteur de support, réseau de neurones, boosting, lasso, etc. [46]. La plupart des prédicteurs restent des boîtes noires que ni les médecins, ni les biologistes, ne peuvent interpréter facilement.

Par conséquent, il est plus difficile de leur faire confiance et de les utiliser en routine dans le processus de prise de décision entre le médecin et le patient. Cet inconvénient est particulièrement pertinent dans le contexte des nouvelles réglementations (y compris la RGPD européenne) qui exigent un certain degré d'interprétabilité des algorithmes. Une approche récente basée sur l'IA et baptisée PREDOMICS propose de fournir des modèles prédictifs basés sur un score simple, mais puissant, calculé en ajoutant, soustrayant, ou divisant, les abondances cumulées des taxons ou des fonctions métagénomiques [47]. Les résultats présentés montrent que des modèles extrêmement simples (généralement composés de moins de cinq variables avec des coefficients et des opérateurs simples, et donc hautement interprétables) sont aussi précis que les méthodes de pointe, ou même meilleurs dans certains cas. Si les obstacles méthodologiques se franchissent, il n'en reste pas moins que les approches d'IA ont besoin de données. Et, comme le soulignent Biesiekierski et al. [48] à propos de l'utilisation des données du microbiote, il existe un besoin de travaux à de plus grandes échelles pour qu'une nutrition personnalisée soit réalisable de manière réaliste et traduite dans la pratique clinique.

Conclusion

S'il est peu probable que l'IA passe prochainement le test de Turing - celui-là même mentionné dans l'introduction - en proposant une approche médicale de l'obésité aussi performante que la chirurgie bariatrique, il n'en reste pas moins que l'IA fait de grand progrès au service de la médecine en général. L'apprentissage automatique, grâce notamment aux réseaux de neurones et la démultiplication des données massives de phénotypage, améliore considérablement l'aide au diagnostic médical. On peut ainsi augmenter le nombre de patients identifiés comme pouvant bénéficier d'un traitement préventif, tout en évitant de traiter inutilement d'autres patients [49]. Au-delà de la prédiction, c'est le pronostic des traitements des maladies métaboliques et la stratification des patients aux phénotypes complexes que l'IA devrait permettre d'améliorer. On l'a vu à travers les quatre exemples présentés, l'IA peut offrir des solutions remarquables pour mieux stratifier, diagnostiquer et pronostiquer les patients, mais soulève de nombreuses questions d'éthiques, d'interprétabilité des décisions, d'acceptation par le corps médical et des patients, ainsi que de sécurité... et bien d'autres.

La médecine dite de précision annonce un changement de paradigme dans la prise en charge des patients, leur parcours de soin et leur suivi hors de l'hôpital. Ce que permettent les nouveaux diagnostics moléculaires, c'est une nouvelle vue sur la stratification des maladies ouvrant la voie à une plus grande précision dans les décisions et le suivi des traitements [50]. Mais face à ce tsunami annoncé de données, se pose aussi clairement tout un ensemble de questions. Au-delà de l'information à apporter au patient, comment lui faire partager la difficulté de la confiance associée à l'usage d'outils basés sur l'IA et à l'avalanche de probabilités associées aux différents risques qu'il encoure ? Le niveau de précision de ces données pose, par ailleurs, avec encore plus d'acuité, la question de leur anonymisation et de leur protection. Dans le domaine des maladies nutritionnelles en particulier, cette (r)évolution soulève de nombreuses questions liées au rôle des outils de diagnostic moléculaire (tels que la métagénomique pour l'analyse du microbiote intestinal), des outils de suivi de l'activité physique, de nutrition dans le diagnostic et le suivi au quotidien de ces maladies chroniques. L'un des plus grands défis à l'adoption de l'IA est l'hésitation du public et des médecins à accepter une technologie qui doit encore trouver sa place dans le parcours de soin, et recevoir la confiance des médecins comme des patients [51]. Mais cette révolution est bien là, et les soignants et leurs patients devront y faire face.

Les points essentiels

- Le lien entre l'intelligence artificielle (IA) et la médecine n'est pas nouveau, mais la place de l'IA dans la médecine métabolique, et en particulier dans celle de l'obésité et du diabète, se développe rapidement.
- L'usage de l'IA est potentiellement très vaste : IA coach pour programme de perte de poids d'adolescents obèses, utilisation de l'IA pour définir des approches diététiques personnalisées, pronostic de la résolution du diabète après une chirurgie bariatrique, aide au diagnostic des rétinopathies diabétiques, ou au contrôle d'une pompe à insuline intelligente.
- Le médecin formé à l'IA pourra s'adapter afin d'utiliser les nouveaux outils quand leur usage s'avère justifié, leur efficacité démontrée, et une fois qu'il aura confiance dans leur utilisation.

- L'enjeu d'une médecine qui s'appuie sur l'IA est de définir sa place, les conditions de son utilisation et le niveau de contrôle. Malgré des réticences, cette révolution est en marche.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient les agences de financement soutenant leur travail sur l'Intelligence Artificielle et les maladies cardio-métaboliques ; la communauté européenne au travers des programmes Européens Métacardis, ePos, et Litmus, JPI MicroDiet, la Fondation Leducq (programme transatlantique) et l'Agence Nationale de la Recherche (ANR Protéocardis, MicrObese, Microdiet, DiagnoLearn) ainsi que l'Institut de recherche pour le développement (IRD, l'Institut national pour la santé et la recherche médicale (Inserm) et la Direction générale de la santé (Programme hospitalier de recherche clinique [PHRC] Microbaria, Contrat d'Interface Assistance publique-Hôpitaux de Paris [AP-HP] et Drifter).

Références

1. Hood L, Auffray C. Participatory medicine: a driving force for revolutionizing healthcare. *Genome Med* 2013; 5:110.
2. Van Melle W. MYCIN: a knowledge-based consultation program for infectious disease diagnosis. *Int J Man Mach Stud* 1978; 10: 313-22.
3. Amisha, Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Family Med Primary Care* 2019; 8:2328-31.
4. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism* 2017; 69(Suppl.):S36-S40.
5. Al'Aref SJ, Anchouche K, Singh G, et al. Clinical applications of machine learning in cardiovascular disease and its relevance to cardiac imaging. *Eur Heart J* 2019; 40:1975-86.
6. Bothe MK, Dickens L, Reichel K, et al. The use of reinforcement learning algorithms to meet the challenges of an artificial pancreas. *Expert Rev Med Devices* 2014; 10:661-73.
7. Lee S, Kim J, Park SW, et al. Toward a fully automated artificial pancreas system using a bioinspired reinforcement learning design: In Silico validation. *IEEE J Biomed Health Inform* 2020 June 12.:PP.doi: 10.1109/JBHI.2020.3002022 [Online ahead of print].
8. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* 2016; 316:2402-10.
9. Dressel J, Farid H. The accuracy, fairness, and limits of predicting recidivism. *Sci Adv* 2018; 4:eaa05580.
10. O'Regan DP. Putting machine learning into motion: applications in cardiovascular imaging. *Clin Radiol* 2020; 75:33-7.
11. Maharana A, Nsoesie EO. Use of deep learning to examine the association of the built environment with prevalence of neighborhood adult obesity. *JAMA Netw Open* 2018; 1:e181535.
12. Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Liu Y, et al. The advanced-DiaRem score improves prediction of diabetes remission 1 year post-Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* 2017; 60:1892-902.
13. Hanczar B, Zucker JD. An approach to optimizing abstaining area for small sample data classification. *Expert Syst Appl* 2018; 95:153-61.
14. Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nature Mach Intell* 2019; 1:206-15.
15. Murdoch WJ, Singh C, Kumbier K, et al. Definitions, methods, and applications in interpretable machine learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116:22071-80.
16. Thompson D, Baranowski T. Chatbots as extenders of pediatric obesity intervention: an invited commentary on "Feasibility of Pediatric Obesity & Pre-Diabetes Treatment Support through Tess, the AI Behavioral Coaching Chatbot". *Transl Behav Med* 2019; 9:448-50.
17. Stephens TN, Joerin A, Rauws M, Werk LN. Feasibility of pediatric obesity and prediabetes treatment support through Tess, the AI behavioral coaching chatbot. *Transl Behav Med* 2019; 9:440-7.
18. Hochberg I, Feraru G, Kozdoba M, et al. Encouraging physical activity in patients with diabetes through automatic personalized feedback via reinforcement learning improves glycemic control. *Diabetes Care* 2016; 39:e59-60.

19. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med* 2019; 25:44-56.
20. Kim J. Analysis of health consumers' behavior using self-tracker for activity, sleep, and diet. *Telemed J E Health* 2014; 20:552-8.
21. Andrés J, Bailador G, Gibbons C, et al. Consortium, Designing and testing healthtracker for activity recognition and energy expenditure estimation within the DAPHNE platform. *Procedia Comput Sci* 2016; 98:348-55.
22. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; 500:585-8.
23. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2016; 65:426-36.
24. Dietert RR. Microbiome-based precision medicine. *EC Pharmacology and Toxicology (ECPT)* 2015; 1(Suppl.1):S1-S3.
25. Aronson SJ, Rehm HL. Building the foundation for genomics in precision medicine. *Nature* 2015; 526:336-42.
26. Weimer BC, Slupsky CM. *Metabolomics in Food and Nutrition*, 1st edition. Cambridge, U.K.: Woodhead Publishing; 2013.
27. Gemming L, Doherty A, Utter J, et al. The use of a wearable camera to capture and categorise the environmental and social context of self-identified eating episodes. *Appetite* 2015; 92:118-25.
28. Jia W, Chen HC, Yue Y, et al. Accuracy of food portion size estimation from digital pictures acquired by a chest-worn camera. *Public Health Nutr* 2014; 17:1671-81.
29. Illner AK, Lachat C, Slimani N. Assessing food intake through a chest-worn camera device. *Public Health Nutr* 2014; 17:1669-70.
30. O'Loughlin G, Cullen SJ, McGoldrick A, et al. Using a wearable camera to increase the accuracy of dietary analysis. *Am J Prev Med* 2013; 44:297-301.
31. Rosenblum A. Your doctor may not want to see your fitness-tracker data. *MIT Tehchnology Review*; November 24, 2015: 1-3.
32. Yu KH, Hart SN, Goldfeder R, et al. Harnessing big data for precision medicine: infrastructures and applications. *Pac Symp Biocomput* 2016; 22:635-9.
33. Gligorijević V, Malod-Dognin N, Pržulj N. Integrative methods for analyzing big data in precision medicine. *Proteomics* 2016; 16:741-58.
34. Affeldt S, Sokolovska N, Prifti E, Zucker JD. Spectral consensus strategy for accurate reconstruction of large biological networks. *BMC Bioinformatics* 2016; 17(Suppl.16):493.
35. Chatterjee A, Gerdes MW, Martinez SG. Identification of risk factors associated with obesity and overweight—A machine learning overview. *Sensors (Basel)* 2020; 20:2734.
36. Heianza Y, Qi L. Gene-diet interaction and precision nutrition in obesity. *Int J Mol Sci* 2017; 18:787.
37. Estañol M, Masucci F, Mosca A, Ràfols I. Mapping knowledge with ontologies: the case of obesity. In: 2017 Science and Technology Indicators Proceedings. Ithaca, NY: Cornell University. arXiv:1712.03081 [cs.CY].
38. de Leon J. Evidence-based medicine versus personalized medicine: are they enemies? *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32:153-64.
39. Yang N, Ginsburg GS, Simmons LA. Personalized medicine in women's obesity prevention and treatment: implications for research, policy and practice. *Obes Rev* 2013; 14:145-61.

40. Issa AM. Personalized medicine and the practice of medicine in the 21st century. *Mcgill J Med* 2007; 10:53-7.
41. Interlandi J. The paradox of precision medicine. *Sci Am* 2016; 314:24, B24.
42. Mesko B. The role of artificial intelligence in precision medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2017; 2:239-41.
43. Virgin HW, Todd JA. Metagenomics and personalized medicine. *Cell* 2011; 147:44-56.
44. Zhou Y, Xu ZZ, He Y, et al. Gut microbiota offers universal biomarkers across ethnicity in inflammatory bowel disease diagnosis and infliximab response prediction. *mSystems* 2018; 3:e00188-17.
45. Jobin C. Precision medicine using microbiota. *Science* 2018; 359:32-4.
46. Pasolli E, Truong DT, Malik F, et al. Machine learning meta-analysis of large metagenomic datasets: tools and biological insights. *PLoS Comput Biol* 2016; 12:e1004977.
47. Prifti E, Chevalere Y, Hanczar B, et al. Interpretable and accurate prediction models for metagenomics data. *GigaScience* 2020; 9:g1aa010.
48. Biesiekierski JR, Jalanka J, Staudacher HM. Can gut microbiota composition predict response to dietary treatments? *Nutrients* 2019; 11:1134.
49. Weng SF, Reys J, Kai J, et al. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One* 2017; 12:e0174944.
50. Thierry JP. Le Big Data va révolutionner la médecine [AXA Live -12 décembre 2016]. <https://www.newstoprotect.axa/sante/big-data-revolution-medecine-jean-pierre-thierry>.
51. Buch VH, Ahmed I, Maruthappu M. Artificial intelligence in medicine: current trends and future possibilities. *Br J Gen Pract* 2018; 68:143-4.