



## IA et signature métabolomique :

### Développement d'un outil d'aide au diagnostic de tumeur maligne de la corticosurrénale



**Fidéline Bonnet-Serrano, Christelle Cahen, Mathilde Chanut, Delphine Cozzone, Karim El Mernissi**

Ce projet a bénéficié de l'expertise de chacun des 5 membres de l'équipe au service d'un objectif commun : améliorer le diagnostic des cancers de la corticosurrénale. Grâce à son expertise Data, Karim a développé et comparé les performances diagnostiques de plusieurs modèles d'IA et créé une application web pour les cliniciens. Fidéline et Mathilde, toutes deux cliniciennes, ont apporté d'une part, la problématique clinique, la validation médicale et les sets de données sur lesquels repose l'algorithme, et d'autre part, l'évaluation chiffrée de l'impact de notre outil diagnostique sur la prise en charge des patients au quotidien. Enfin, Christelle et Delphine, issues de l'industrie, ont partagé leur vision business pour réunir les conditions nécessaires à la commercialisation de notre DM en France et envisager des perspectives d'application à d'autres cancers ou d'autres profils métabolomiques.

21/04/2023

DU Intelligence artificielle IA appliquée en santé - Université Paris Cité

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>DÉVELOPPEMENT DE L'ALGORITHME D'IA</b>	<b>3</b>
1. Description du problème	3
2. Démarche du notebook Jupyter (python)	4
3. Interprétation	4
4. Mise à disposition du modèle et perspectives	5
<b>IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE DES CORTICOSURRÉNALOMES</b>	<b>5</b>
<b>DÉPLOIEMENT EN FRANCE DE L'OUTIL D'AIDE AU DIAGNOSTIC</b>	<b>6</b>
1. Notre stratégie de données de santé	6
2. Protection juridique de la solution développée	6
3. Obtention du marquage CE	6
4. Remboursement du dosage du profil stéroïdien en LC-MS/MS par l'Assurance Maladie	6
5. Supervision humaine de notre solution d'IA	6
6. Définition de notre modèle économique	7
<b>PERSPECTIVES D'APPLICATION DE L'IDENTIFICATION DE PROFIL METABOLOMIQUE PAR LC-MS/MS</b>	<b>7</b>
<b>LEXIQUE</b>	<b>9</b>
<b>RÉFÉRENCES</b>	<b>10</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>12</b>
➤ Annexe 1 : Liste des codes la Table Nationale de Biologie des 6 hormones stéroïdiennes de notre profil	12
➤ Annexe 2 : Pipeline de pré-traitement des données	13
➤ Annexe 3 : Comparaison des performances diagnostiques des différents modèles testés sur les données test	13
➤ Annexe 4 : Pipelines de traitement et modèles exposés sur la web application	14
➤ Annexe 5 : Classification des features utilisées par les différents modèles par ordre décroissant d'importance	15
➤ Annexe 6 : Notebook	16

## INTRODUCTION

Les surrénales sont deux glandes situées au pôle supérieur des reins. Elles sont composées de deux parties : la médullosurrénale au centre qui assure la synthèse des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) et la corticosurrénale en périphérie, responsable de la synthèse des hormones stéroïdes à la suite d'une cascade de réactions enzymatiques à partir du cholestérol. Les tumeurs unilatérales de la corticosurrénale sont fréquentes dans la population générale. La majorité d'entre elles sont découvertes de manière fortuite à l'imagerie. La prévalence de ces incidentalomes surrénaliens varie de 1 à 7% de la population générale selon les séries et augmente avec l'âge (1, 2). Les adénomes bénins représentent la plus grande majorité d'entre eux. Ils sont le plus souvent non-sécrétants mais peuvent être responsables d'une hypersécrétion de cortisol (syndrome de Cushing) dans 5-47% des cas ou, plus rarement, d'aldostérone (adénome de Conn) dans 1,6-3.3% des cas (3). Les tumeurs malignes de la corticosurrénale, ou corticosurrénalomes, représentent 2 à 25% des incidentalomes surrénaliens suivant la taille de la tumeur : 2% des tumeurs de moins de 4 cm, 6% des tumeurs de 4,1 à 6 cm et 25% des tumeurs de plus de 6 cm. Ces tumeurs malignes sont rares avec une incidence annuelle de 0,7 à 2 cas par an et une prévalence globale de 4 à 12 cas par million d'individus adultes. Leur pronostic est particulièrement sombre avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 35% dans la plupart des séries (4, 5). Contrairement aux adénomes bénins, les corticosurrénalomes sont sécrétants dans 60 à 70% des cas (aldostérone rarement, cortisol, mais également androgènes et précurseurs stéroïdiens) (3, 4, 5).

Le diagnostic de malignité des tumeurs de la corticosurrénale, avant la preuve histologique, est essentiel puisqu'il conditionne la prise en charge thérapeutique des patients : chirurgie d'exérèse plus ou moins élargie ou simple surveillance, voie d'abord chirurgicale, ... La biopsie surrénalienne n'est pas recommandée car elle est peu contributive (difficultés de discrimination entre les cellules bénignes et malignes) et car elle peut être associée à des complications sévères. Aujourd'hui, ce diagnostic de malignité repose essentiellement sur l'imagerie conventionnelle (principalement le scanner surrénalien : densité spontanée, wash-out absolu et relatif du nodule) (6) et la TEP-FDG (ratio SUVmax surrénale/foie) (7). Néanmoins, ces critères manquent de spécificité et un nombre significatif de tumeurs bénignes présentent des critères de malignité à l'imagerie. D'autre part, l'accès à l'imagerie est parfois difficile et pose la question d'éventuels retards diagnostiques.

Plusieurs équipes ont étudié la possibilité de développer des biomarqueurs basés sur les concentrations de stéroïdes dans le sang ou dans les urines. La recherche de ces biomarqueurs bénéficie du développement majeur des dosages de stéroïdes en spectrométrie de masse, en particulier en LC-MS/MS au cours des dernières années. Cette nouvelle approche a révolutionné l'hormonologie avec la possibilité de déterminer les concentrations d'une vingtaine de stéroïdes différents sur un même échantillon et au cours d'un même run d'analyse avec une sensibilité et surtout une spécificité jamais atteinte auparavant avec les immunodosages. L'étude princeps de l'équipe de W. Arlt et al. (8) a ainsi démontré l'intérêt de l'analyse des métabolites urinaires des stéroïdes dans le diagnostic différentiel bénin versus malin des tumeurs unilatérales de la corticosurrénale. Les dosages de stéroïdes dans le sérum sont aujourd'hui beaucoup plus accessibles dans les laboratoires en routine que ceux des métabolites stéroïdiens dans les urines et requièrent des temps d'analyse bien plus courts.

Notre objectif est de développer un outil d'aide au diagnostic de corticosurrénalome basé sur un profil de stéroïdes restreint déterminé en LC-MS/MS dans le sérum de patients porteurs d'une tumeur unilatérale de la corticosurrénale.

## DÉVELOPPEMENT DE L'ALGORITHME D'IA

### 1. Description du problème

Nos données d'entrée incluent des patients porteurs d'une tumeur unilatérale de la corticosurrénale (19 labellés bénins et 17 malins) et présentent les variables explicatives suivantes: sexe, âge, concentrations sériques de 6 stéroïdes (cortisol, composé S, androstènedione, testostérone, 17-hydroxy progestérone et progestérone) et cross-features générées (produit ou ratio de ces concentrations). Ces données sont découpées en un jeu d'entraînement (75%) et en un jeu de test (25%), L'optimisation des hyperparamètres et l'entraînement des modèles s'appuient sur une cross-validation pour l'ensemble des estimateurs entraînés. De

plus, pour garantir son utilisabilité, le modèle ne doit pas générer de faux négatifs (tumeur maligne étiquetée bénigne) : **recall=1**. Il est également souhaitable que le modèle génère le moins de faux positifs possible (tumeur bénigne étiquetée maligne) pour éviter un stress inutile pour le patient, des examens complémentaires voire un traitement injustifiés : **précision élevée**. Une bonne explicabilité des critères de décision du classifieur serait un avantage supplémentaire.

## 2. Démarche du notebook Jupyter (python)

Nos algorithmes de classification reposent sur différentes combinaisons de {Pipeline, Estimateur} : Pipeline de prétraitement comprenant plusieurs éléments (Annexes 3,5) associé à Estimateur (classifieur binaire) s'appuyant sur les données en sortie du pipeline de prétraitement (NB, LR, RF, XGB, DT, KNN). L'annexe 2 compare les performances diagnostiques des principaux modèles testés. Les 3 modèles les plus pertinents sélectionnés (DT1, LR6 et XGB2) sont surlignés en vert. L'annexe 3 illustre les 3 modèles sélectionnés que nous exposons dans notre web application. L'ensemble de la partie développement des algorithmes est détaillé dans le Jupyter Notebook en Annexe 5.

## 3. Interprétation

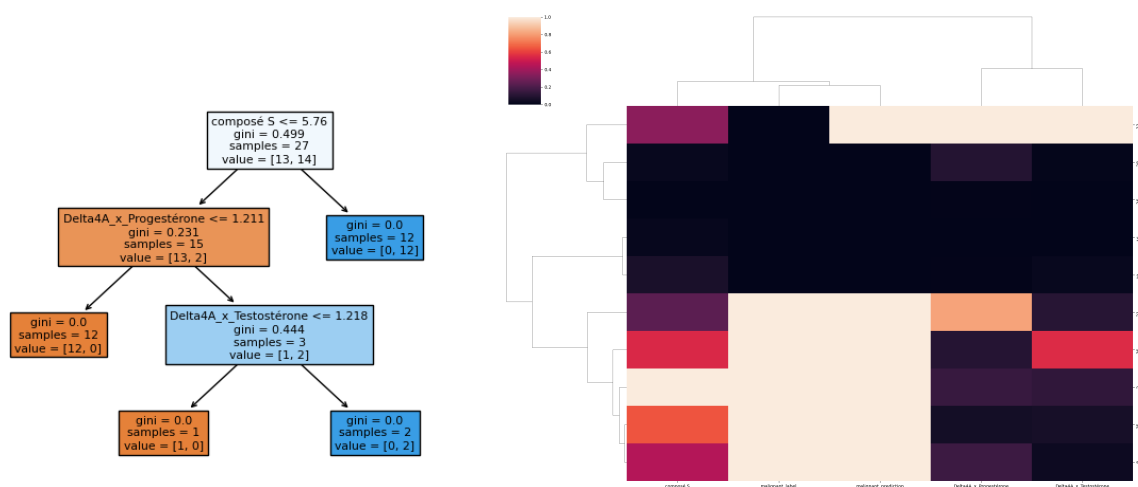


Schéma du Decision Tree et cluster map des variables utilisées par l'algorithme en regard du vrai label et du label prédit

Des 3 modèles retenus, **DT1** est celui qui présente les meilleures performances diagnostiques, avec un recall à 1. Il présente également l'avantage d'être facile à interpréter. Ici, la variable prépondérante dans la classification est la concentration sérique du composé S, précurseur direct du cortisol avec un seuil de 5.8 nmol/L. Ce seul critère garantit l'absence de faux négatifs : toutes les tumeurs malignes ont un taux de composé S > 5.8 nmol/L. Il est intéressant de noter que le taux de composé S sort également comme première variable explicative dans plusieurs modèles testés (voir Annexe 4 & 5) ce qui en conforte l'importance. Les 2 critères subséquents sont vraisemblablement moins robustes étant donné la taille limitée de notre jeu d'entraînement et permettent uniquement de reclasser les 2 faux positifs dans le groupe bénin. Ils sont à valider sur un effectif plus important. La cluster map vient raffiner la compréhension des prédictions et informe sur la nature du faux positif (individu 22) dont le profil sur les variables explicatives s'approche davantage de celui des tumeurs malignes. **LR6** est basé sur une régression logistique et s'appuie sur des features obtenus par agglomération, puis sélectionnés visuellement sur base d'une matrice de clustering. Dans cette approche, le recall est de 0.8, ce qui signifie qu'un patient du jeu de données test présente une tumeur maligne, classée bénigne, rendant l'algorithme moins pertinent pour notre application. **XGB2** s'appuie sur XGBoost associé à une sélection de features basée sur le test du Chi2 qui juge du caractère discriminant des variables explicatives. Cette approche présente les inconvénients d'être moins interprétable que DT1 et moins performante en termes de recall et de précision.

Les algorithmes étant complémentaires, nous offrons la possibilité de confronter les prédictions des 3 algorithmes afin d'améliorer les performances de notre approche. Ainsi, les patients classés bénins ou malins par les 3 algorithmes sont étiquetés à l'identique tandis que ceux pour lesquels il n'y a pas l'unanimité sont étiquetés "examens complémentaires requis".

#### 4. Mise à disposition du modèle et perspectives

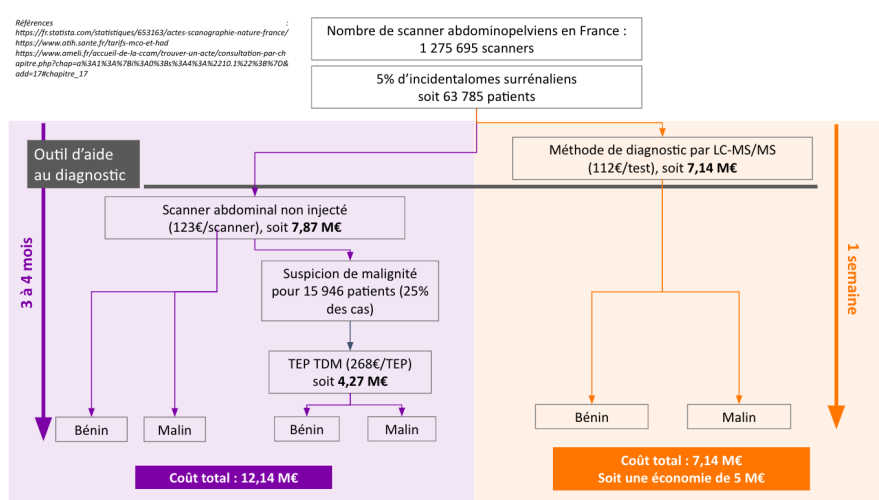
Un des facteurs clés pour l'utilisation de notre classifieur est qu'il soit intégré à une application sécurisée, intuitive et facile d'utilisation ne requérant aucune compétence technique et ne faisant pas perdre de temps aux cliniciens. C'est ce que nous proposons à travers notre application web.

Lien vers le POC : [IA et malignité dans les tumeurs de la corticosurrénale](#) (login : etudiant, mdp : duia).

## IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE DES CORTICOSURRÉNALOMES

Le parcours classique du patient avec détection d'un incidentalome surrénalien comprend la réalisation d'un deuxième scanner abdominal dédié afin de préciser les caractéristiques de la tumeur et son risque de malignité. Chez près de 25% des patients, l'imagerie conventionnelle ne permet pas d'exclure ce risque et une imagerie complémentaire par TEP TDM à la 18 FDG est alors indiquée. Des dosages hormonaux sanguins et urinaires sont également systématiquement réalisés afin d'évaluer le caractère sécrétant ou non de la masse surrénalienne (6). L'ensemble de ces étapes permettent d'affirmer le caractère bénin non sécrétant, bénin sécrétant, ou malin de la masse surrénalienne. Une indication opératoire est retenue pour les tumeurs bénignes sécrétantes et les tumeurs malignes. Il est essentiel d'avoir un diagnostic précis avant la chirurgie d'exérèse car il conditionne la voie d'abord : en règle générale coelioscopie pour les adénomes bénins et laparotomie pour les corticosurrénales. En cas de suspicion de tumeur maligne, la chirurgie doit être carcinologique et requiert le recours à un chirurgien expérimenté dans un centre expert. L'ensemble de ces examens complémentaires résulte en un temps diagnostic long, d'environ 3 à 4 mois. Ce délai ainsi que la multiplication des examens constituent une source d'angoisse importante pour le patient qui reste dans l'incertitude d'un possible diagnostic de cancer pendant plusieurs mois. Il s'agit également d'un poste de dépenses non négligeable puisque les différentes étapes permettant d'aboutir à la caractérisation des incidentalomes surrénaux représentent un coût d'environ 12 millions par an à la sécurité sociale (cf schéma).

Nous souhaitons positionner notre algorithme de classification bénin/malin basé sur le profil stéroïdien sérique déterminé en LC-MS/MS dès la détection d'un incidentome surrénalien, avant même de réaliser un deuxième scanner dédié. A partir d'une simple prise de sang (sur le même tube que le dosage de l'aldostérone par exemple), il serait ainsi possible de faire distinguer les tumeurs malignes des tumeurs bénignes en moins d'une semaine. Cela permettrait de limiter et de prioriser les examens d'imagerie complémentaires : scanner surrénalien dédié réservé en priorité (délai < 1 semaine) aux tumeurs étiquetées comme malignes par l'algorithme avec des délais de rendez-vous plus lointains pour les tumeurs étiquetées comme bénignes. La TEP TDM à la 18 FDG pourrait également être réservée au bilan d'extension des tumeurs étiquetées malignes (délai raccourci également). Nous envisageons également un gain de 5 millions par an si notre algorithme est utilisé dès la découverte d'un incidentome surrénalien (cf schéma). La diminution importante du délai avant diagnostic et décision de prise en charge chirurgicale permettrait également de diminuer l'angoisse du patient liée à l'incertitude de sa situation clinique.



### Schéma explicatif des économies réalisées grâce à notre outil d'aide au diagnostic

## DÉPLOIEMENT EN FRANCE DE L'OUTIL D'AIDE AU DIAGNOSTIC

Afin que notre outil d'aide au diagnostic des tumeurs malignes de la corticosurrénale puisse être utilisé en routine par les biologistes et les endocrinologues, il est impératif de réunir les conditions juridiques et réglementaires que voici.

**1. Notre stratégie de données de santé** repose sur la contribution des profils sériques stéroïdiens obtenus à deux bases de données obligatoires et complémentaires : la base française ENDOCAN-COMÈTE, une base clinico-nationale interoperable qui regroupe de manière exhaustive l'ensemble des cas de corticosurrénalomes survenus en France et la base européenne ENS@T-ACC, une base clinico-biologique structurée pour les tumeurs de la corticosurrénale dans le cadre du projet Virtual Research Environment (VRE).

Outre une contribution à l'amélioration de la caractérisation de ces cancers rares, notre objectif par cette stratégie est double. Il est d'une part d'avoir accès aux données nationales, voire européennes, de ces bases pour tester et valider notre POC développé sur les données d'un hôpital. Dans le cas où le profil stéroïdien par LC-MS/MS ne serait pas disponible, les sérothèques liées à ces bases devraient permettre d'accéder à un échantillon sérique des patients pour réaliser l'analyse au sein même de l'hôpital Cochin. D'autre part, adosser notre projet à la base ENDOCAN-COMÈTE permet de bénéficier de son cadre de conformité juridique et technique auprès de la CNIL relatif au traitement de données de santé (exceptions de l'article 9.2 du RGPD). Dans le cas où les finalités de cette base et de nos recherches ne coïncideraient pas, un délai supplémentaire dans le déploiement national de notre outil est à prévoir.

**2. Protection juridique de la solution développée.** L'exclusivité de l'exploitation de notre outil d'aide au diagnostic des tumeurs de la corticosurrénale sera garantie pendant 20 ans grâce au dépôt de brevets. Pour cela, nous sommes accompagnés par le cabinet d'avocats Plasseraud dans la stratégie de dépôt et la rédaction des dossiers. D'un point de vue économique, nous comptons sur l'obtention d'un soutien de l'INPI (Pass PI) et de BPI France (Diagnostic Innovation, INNOV'up, subvention innovation ou prêts) pour financer les coûts relatifs à de l'obtention de ces brevets.

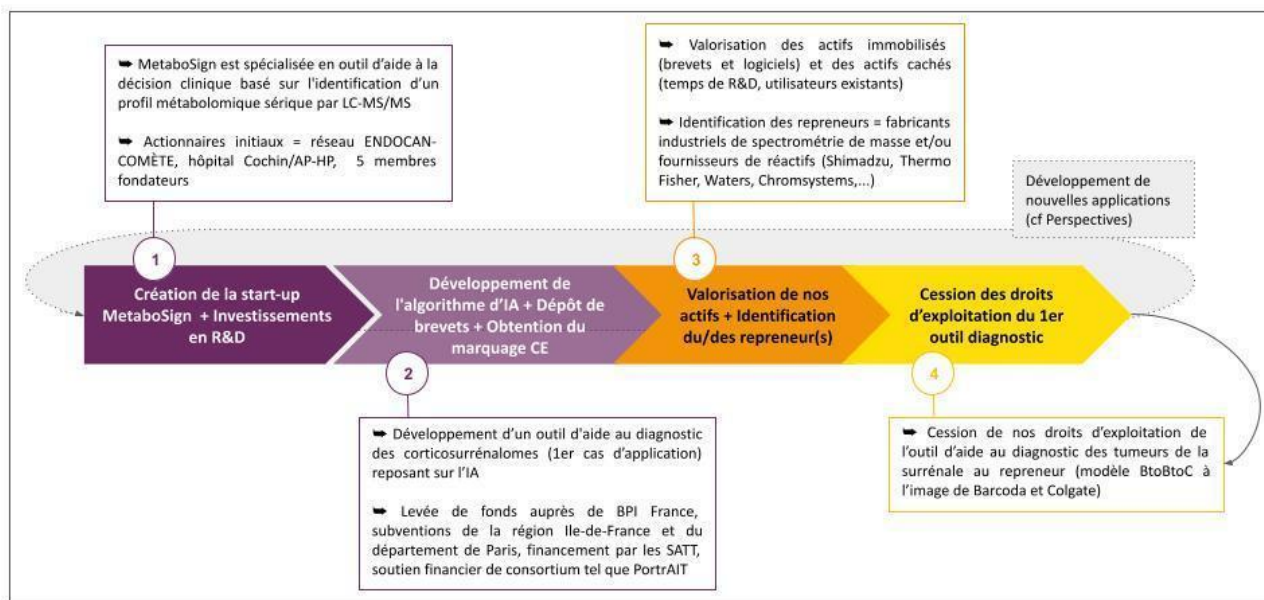
**3. Obtention du marquage CE.** En tant que logiciel d'aide au diagnostic des corticosurrénalomes, notre solution est considérée comme un dispositif médical (numérique) et il est impératif d'obtenir un marquage CE pour la commercialiser en France et en Europe. Il s'agit précisément "d'un logiciel destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à une fin diagnostic" intégrant un algorithme d'IA. Conformément aux règles de classification de l'annexe VIII du règlement 2017/745, notre dispositif est de classe IIa ou IIb, ce qui implique le dépôt d'un dossier technique de marquage CE et d'un audit du système de management de la qualité par un organisme notifié, qui émettra le cas échéant le certificat demandé. Les levées de fonds prévues permettront de financer à la fois le dépôt (30-60k€) et la constitution du dossier technique, notamment la génération de données cliniques démontrant l'intérêt de notre dispositif médical.

**4. Remboursement du dosage du profil stéroïdien en LC-MS/MS par l'Assurance Maladie.** Pour que notre solution d'aide au diagnostic soit utilisée en routine clinique, il faut que l'Assurance Maladie prenne en charge le dosage des 6 hormones stéroïdiennes du profil réalisé par les laboratoires équipés de LC-MS/MS. Ceci est le cas puisque le dosage sérique de chacune des hormones est inscrit à la [Nomenclature des Actes de Biologie Médicale \(NABM\)](#) (cf annexe 1). En revanche, ces cotations restent individuelles, elles ne sont pas remboursables à 100% et elles ne tiennent pas compte de la technique utilisée ; il serait pertinent d'obtenir le remboursement du dosage sérique d'un profil stéroïdien dans son ensemble, tenant compte des bénéfices apportés par la LC-MS/MS (rapidité de l'analyse, spécificité et sensibilité versus les autres techniques, ...). Une demande par le réseau ENDOCAN-COMÈTE pourrait être déposée en ce sens auprès de la HAS.

**5. Supervision humaine de notre solution d'IA.** Par ailleurs, nous prévoyons la constitution d'un Collège de Garantie Humaine qui supervisera l'utilisation de notre solution d'IA conformément aux cadres français, européen et international. Que ce Collège soit porté par le réseau ENDOCAN, l'AP-HP ou l'INCa qui a labellisé les 17 réseaux nationaux de prise en charge des cancers rares, il sera multidisciplinaire et majoritairement composé de professionnels de santé, de représentants des usagers, d'experts en IA, de spécialistes de la donnée (DIM, DPO, DSI,..), de référents éthiques et d'experts en gestion du risque.



**6. Définition de notre modèle économique.** Notre outil d'aide au diagnostic des corticosurrénalomes est le 1er produit développé par la start-up MetaboSign qui nous avons créée. Notre start-up est spécialisée dans l'identification de profil métabolomique sérique par LC-MS/MS et investit continuellement en R&D pour identifier d'autres applications suite à ce 1er outil. Le choix de notre modèle économique tient compte d'une part des perspectives de développement de MetaboSign, et d'autre part, du nombre restreint de clients potentiels pour l'outil diagnostic des corticosurrénalomes puisque l'on estime à une trentaine, le nombre de laboratoires équipés de LC-MS/MS en France.



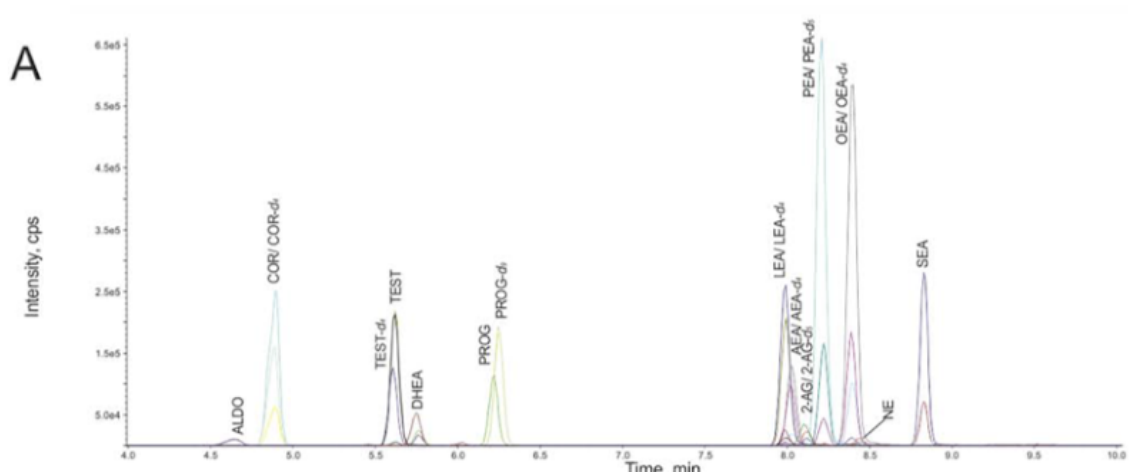
*Business model de la start-up MetaboSign*

## PERSPECTIVES D'APPLICATION DE L'IDENTIFICATION DE PROFIL MÉTABOLOMIQUE PAR LC-MS/MS

A court terme, notre outil d'aide au diagnostic pourrait être appliqué à la détection précoce des récurrences de corticosurrénalome. Le profil initial de 6 molécules déterminé en LC-MS/MS pourrait également être élargi à d'autres stéroïdes permettant peut-être d'améliorer encore ses performances pour le diagnostic de malignité et la prédiction de récurrence mais également d'y associer le diagnostic de sécrétion.

Mais la métabolomique ne se limite pas aux dosages de stéroïdes et cette approche pourrait aisément être adaptée à d'autres systèmes, par exemple les endocannabinoïdes dont le dosage en LC-MS/MS a été mis au point en 2012 (9) et dont l'utilisation en routine est actuellement à l'étude (10, 11). Le système endocannabinoïde (SEC) interagit avec les systèmes endocrinien, neurologique et immunitaire et participe au maintien de l'homéostasie de presque toutes les espèces animales. Il est constitué de plusieurs molécules endocannabinoïdes ou endocannabinoïdes-like, ainsi que de plusieurs récepteurs cannabinoïdes ou cannabinoïdes-like. Ligands et récepteurs sont répartis dans tous les organes, ils déclenchent l'activation de diverses voies métaboliques et produisent des effets différents en fonction de leurs concentrations et du tissu dans lequel le récepteur est exprimé.

L'endocannabinologie bien que naissante semble prometteuse : (i) Le profil endocannabinoïde pourrait constituer un terrain favorable à l'émergence de certaines pathologies : migraine, fibromyalgie et syndrome du côlon irritable seraient ainsi associés à une déficience en endocannabinoïdes (12). (ii) Il est modifié de manière spécifique dans certaines pathologies. Il peut ainsi contribuer au diagnostic différentiel dans le cas des maladies inflammatoires du tube digestif (13). Une étude a également permis de montrer des modifications du profil endocannabinoïde plasmatique et tissulaire dans le mélanome (15). (iii) Enfin, le profil endocannabinoïde d'un individu malade pourrait constituer la base d'une médecine (cannabique) personnalisée. Sur ce point, seules des données empiriques sont rapportées.



Chromatograms of the analytes measured in positive mode. A: Chromatogram showing MRM (multiple reaction monitoring) transitions of analytes and internal standards (IS) of "only standards" (10)

Par ailleurs, il est aujourd'hui techniquement possible d'établir une signature métabolomique associant stéroïdes et endocannabinoïdes d'intérêt (10, 14). Peut-être pourrait-on à terme combiner profil stéroïdien et profil endocannabinoïde pour affiner la signature métabolomique des tumeurs malignes de la corticosurrénale? L'objectif de MetaboSign serait ensuite de généraliser ce type d'approche basée sur l'identification de signatures métabolomiques pour développer de nouveaux algorithmes dédiés au suivi oncologique, par exemple pour le dépistage précoce ou le suivi du cancer du sein (16, 17).



## LEXIQUE

**incidentalome** : masse découverte fortuitement lors d'une imagerie réalisée pour une autre indication

**TEP TDM** : tomographie par émission de positon au fluor marqué. C'est un examen permettant d'évaluer le métabolisme (=la prolifération) de la lésion et donc son risque de malignité.

**SUV** : standardized uptake value, valeur de fixation normalisée pour caractériser la fixation du Fluorodéoxyglucose FDG

**LC-MS/MS** : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

**Vrai positif/négatif** : le label correspond à la valeur prédite (TP/TN)

**Faux positif/négatif** : le label ne correspond pas à la valeur prédite (FP/FN)

**Recall** : noté  $recall = \frac{TP}{TP+FN}$ , correspond à la proportion de positifs correctement identifiés (manque-t-on des individus?)

**Précision** : noté  $precision = \frac{TP}{TP+FP}$ , correspond à la proportion de prédictions correctes parmi les prédicts positifs (identifie-t-on à tort des individus comme étant positif ?)

**F1-Score** : noté  $F1-Score = 2 \times \frac{recall \times precision}{recall + precision} = 2 \times \frac{TP}{2TP+FP+FN}$ , est la moyenne harmonique de la précision et du recall (quel est le meilleur compromis dans le cas où le recall et la précision ont une importance équivalente?)

**AUC** : mesure globale des performances pour tous les seuils de classification possibles obtenue par le calcul de l'aire sous la courbe ROC. L'AUC est souhaitable pour les deux raisons suivantes: (1) L'AUC est invariante. Elle mesure le classement des prédictions, plutôt que leurs valeurs absolues et (2) L'AUC est indépendante des seuils de classification. Il mesure la qualité des prédictions du modèle indépendamment du seuil de classification choisi.

**DT** : Arbre de décision, algorithme qui effectue des divisions successives d'un jeu de données en s'appuyant sur le coefficient de Gini ou sur le principe d'entropie afin de former des groupes les plus homogènes possible du point de vue de la variable cible.

**LR** : Régression logistique, méthode de classification basée sur une loi logistique, une régression linéaire et le principe de maximum de vraisemblance.

**XGB** : XGBoost (ou contraction de eXtreme Gradient Boosting) est un modèle de machine Learning basé sur l'apprentissage d'ensemble séquentiel (Boosting).

**KNN** : L'algorithme des k plus proches voisins est un méthode d'apprentissage supervisé non paramétrique qui s'appuie sur des distances entre individus pour produire ses prédictions.

**NB** : L'algorithme Naive Bayes est un classifieur probabiliste qui s'appuie sur le théorème de Bayes et fait l'hypothèse d'une indépendance entre les variables explicatives.

**RF** : Random Forest est une méthode d'apprentissage ensembliste qui s'appuie sur des arbres de décision entraînés parallèlement (Bagging) sur différents sous-ensembles du jeu de données et produire ses prédictions sur bas d'un vote majoritaire.

**POC** : Un POC ou Proof of concept vise à démontrer la viabilité d'un concept et constitue une étape importante en vue du lancement d'un prototype pleinement fonctionnel.

## RÉFÉRENCES

- 1 Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JKT, Oertel YC, Posner MC, *et al.* Management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma'). *Annals of internal medicine* 2003 **138** 424–429.
- 2 Bertherat J, Mosnier-Pudar H & Bertagna X. Adrenal incidentalomas. *Current opinion in oncology* 2002 **14** 58–63.
- 3 Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y & Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews* 2004 **25** 309–340. (<https://doi.org/10.1210/er.2002-0031>)
- 4 Kebebew E, Reiff E, Duh Q yang, Clark OH & McMillan A. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World journal of surgery* 2006 **30** 872–878. (<https://doi.org/10.1007/s00268-005-0329-x>)
- 5 Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Zwan JM Van der, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, Poll-Franse L V Van de & Haak HR. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2013 **49** 2579–2586. (<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.034>)
- 6 Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S & Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European journal of endocrinology* 2016 **175** G1–G34. (<https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>)
- 7 Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, Libé R, Bienvu M, Alberini JL, Salenave S, *et al.* 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009 **94** 1713–1722. (<https://doi.org/10.1210/jc.2008-2302>)
- 8 Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libé R, Hughes BA, Schneider P, Smith DJ, Stiekema H, Krone N, *et al.* Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011 **96** 3775–3784. (<https://doi.org/10.1210/jc.2011-1565>)
- 9 Fanelli F, Lallo VD Di, Belluomo I, Iasio R De, Baccini M, Casadio E, Gasparini DI, Colavita M, Gambineri A, Grossi G, *et al.* Estimation of reference intervals of five endocannabinoids and endocannabinoid related compounds in human plasma by two dimensional-LC/MS/MS. *Journal of Lipid Research* 2012 **53** 481–493. (<https://doi.org/10.1194/jlr.M021378>)
- 10 Gachet MS, Rhyn P, Bosch OG, Quednow BB & Gertsch J. A quantitative LC-MS/MS method for the measurement of arachidonic acid, prostanoids, endocannabinoids, N-acyl ethanolamines and steroids in human plasma. *Journal of Chromatography B* 2015 **976–977** 6–18. (<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.11.001>)

- 11 Couttas TA, Boost C, Pahlisch F, Sykorova EB, Leweke JE, Koethe D, Endepols H, Rohleder C & Leweke FM. Simultaneous Assessment of Serum Levels and Pharmacologic Effects of Cannabinoids on Endocannabinoids and N -Acylethanolamines by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2022 . (<https://doi.org/10.1089/can.2021.0181>)
  
- 12 Russo EB. Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016 **1** 154–165. (<https://doi.org/10.1089/can.2016.0009>)
  
- 13 Febo E, Crisi PE, Oddi S, Pietra M, Galiazzo G, Piscitelli F, Gramenzi A, Prinzio R Di, Tommaso M Di, Bernabò N, *et al.* Circulating Endocannabinoids as Diagnostic Markers of Canine Chronic Enteropathies: A Pilot Study. *Frontiers in Veterinary Science* 2021 **8** . (<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.655311>)
  
- 14 Matias I, Belluomo I, Raux PL & Vallée M. Applied Clinical Tandem Mass Spectrometry-Based Quantification Methods for Lipid-Derived Biomarkers, Steroids and Cannabinoids: Fit-for-Purpose Validation Methods. *Biomolecules* 2023 **13** 383. (<https://doi.org/10.3390/biom13020383>)
  
- 15 Sailer S, Schmitz K, Jäger E, Ferreiros N, Wicker S, Zschiebsch K, Pickert G, Geisslinger G, Walter C, Tegeder I, *et al.* Regulation of circulating endocannabinoids associated with cancer and metastases in mice and humans. *Oncoscience* 2014 **1** 272–282. (<https://doi.org/10.18632/oncoscience.33>)
  
- 16 Chen Z, Li Z, Li H, Jiang Y. Metabolomics: a promising diagnostic and therapeutic implement for breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2019 Aug 21;12:6797-6811. doi: 10.2147/OTT.S215628. PMID: 31686838; PMCID: PMC6709037
  
- 17 Cheung PK, Ma MH, Tse HF, Yeung KF, Tsang HF, Chu MKM, Kan CM, Cho WCS, Ng LBW, Chan LWC, Wong SCC. The applications of metabolomics in the molecular diagnostics of cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019 Sep;19(9):785-793. doi: 10.1080/14737159.2019.1656530. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31414918.

/

## ANNEXES

### Annexe 1 : Liste des codes de la Table Nationale de Biologie des 6 hormones stéroïdiennes de notre profil

<i>Désignation de l'acte</i>	<i>Code de l'acte</i>	<i>Coefficient de cotation</i>	<i>Tarif de l'acte</i>	<i>Remboursable à 100%</i>
Progestérone (sang)	0334	B45	12.15 €	NON
Cortisol (sang)	0462	B45	12.15 €	NON
Androsténone (sang)	1134	B79	21.33€	NON
17-OH-progestérone (sang)	1135	B70	18.9€	NON
Testostérone femme et enfant (sang)	1136	B68	18.36€	NON
11-désoxycortisol (composé S)	7412	B110	29.7€	NON

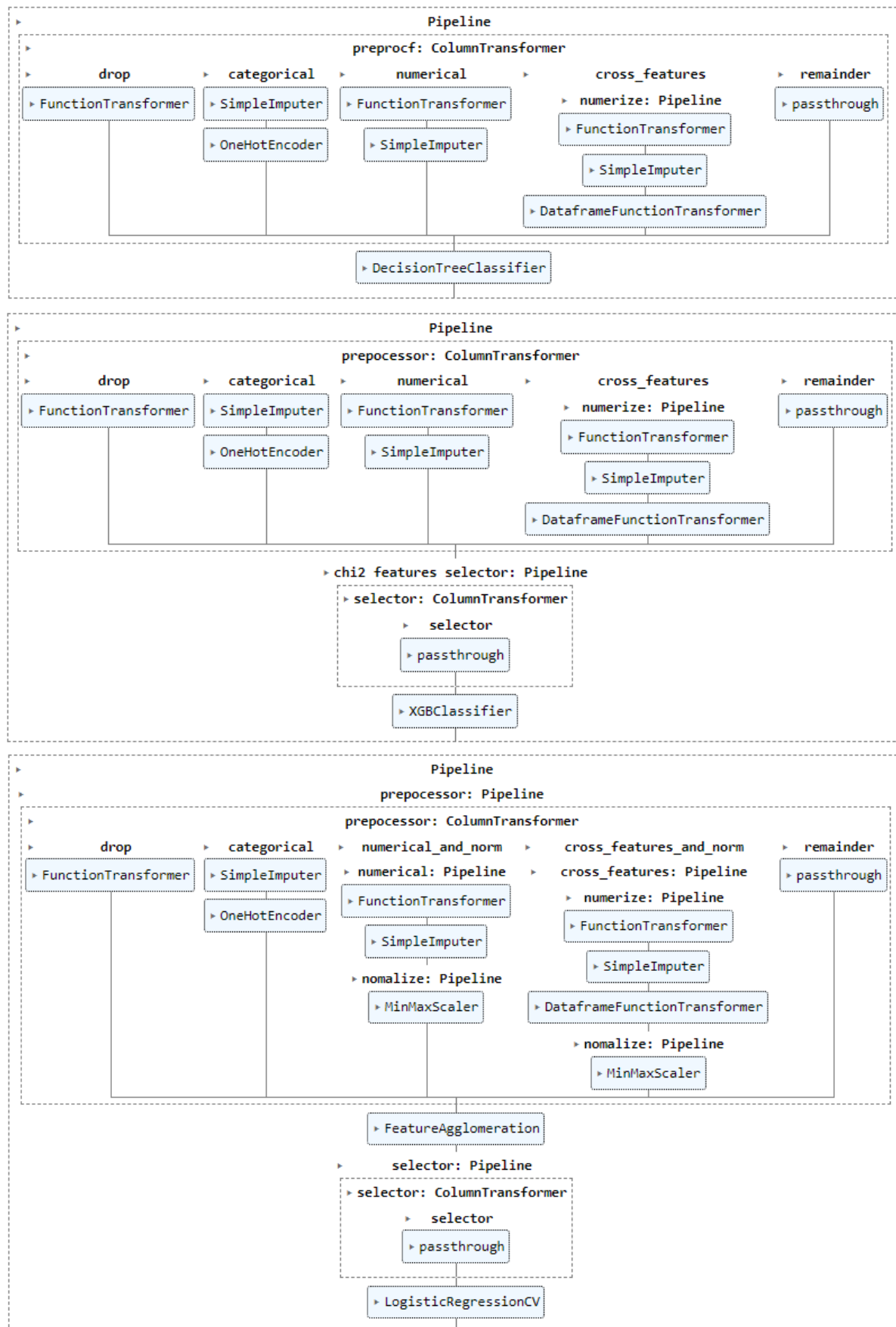
**Annexe 2 : Pipeline de pré-traitement des données** : encoding des variables catégorielles, prétraitements des variables numériques, création des cross-features (multiplication et division des variables 2 à 2), Relative Scaling, Normalisation (Standard Scaler ou MinMax), Réduction de dimensions (Analyse en composantes principales ou Feature Agglomeration), Features Selection (Chi2 ou Visual).

**Annexe 3 : Comparaison des performances diagnostiques des différents modèles testés sur les données de test**

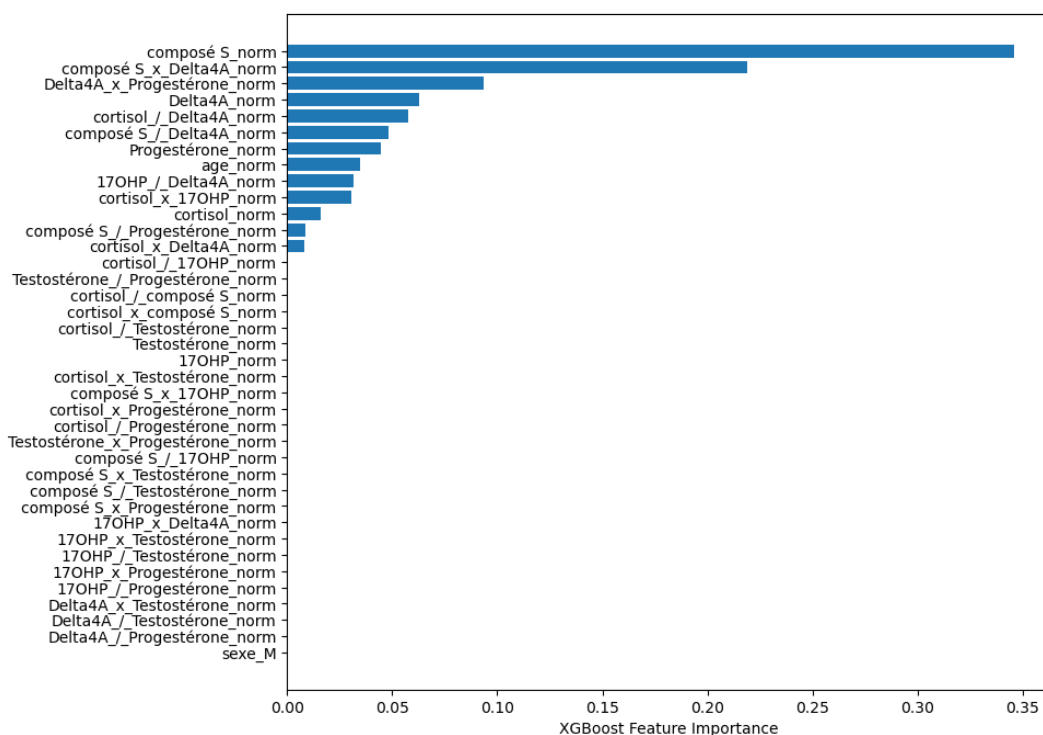
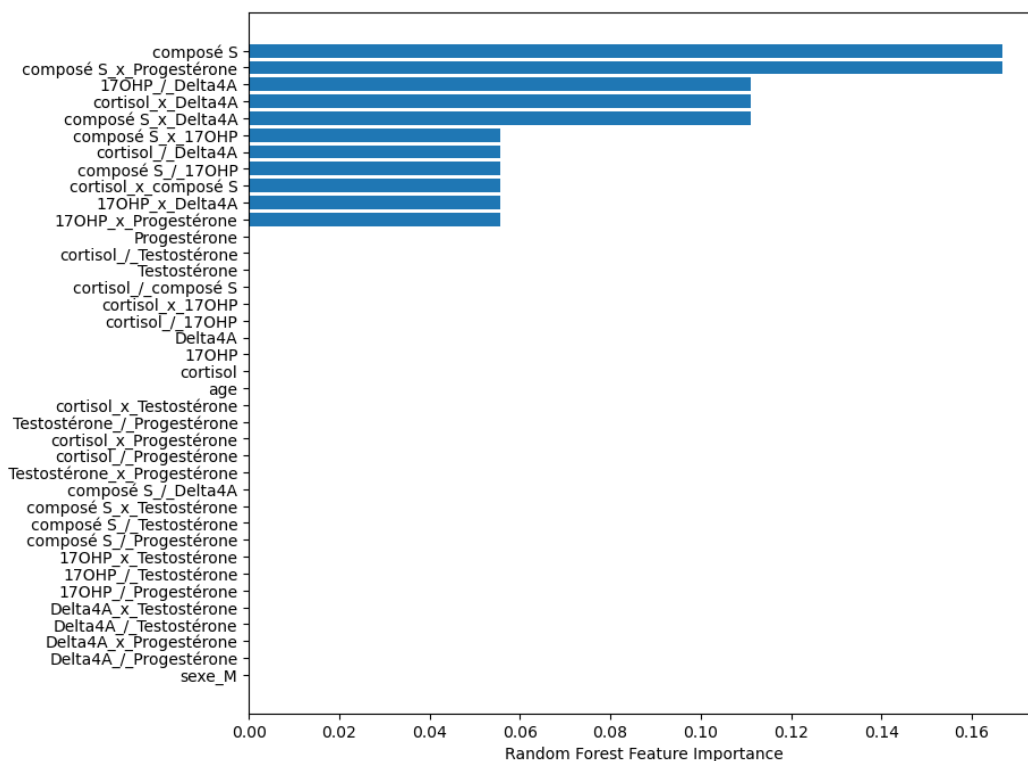
Estimateur	Precision	Recall	F1-score	AUC
LR (LR1)	0.8	0.8	0.8	0.76
LR + Relative Scaling + Standard Scaler (LR2)	1	0.8	0.89	0.84
LR + MinMax (LR3)	1	0.8	0.89	0.88
LR MinMax + chi2 Features Selection (LR4)	1	0.8	0.89	0.88
LR + Relative Scaling + Standard Scaler (LR5)	0.75	0.6	0.67	0.92
LR + Feature Agg + Visual Features Selection (LR6)	1	0.8	0.89	0.88
Nayve Bayes (NB)	0.67	0.4	0.5	0.8
KNN + Chi2 Features Selection (KNN1)	0.8	0.8	0.8	0.88
KNN + Feature Agg + Visual Features Selection (KNN2)	0.8	0.8	0.8	0.88
Decision Tree (DT1)	0.83	1	0.91	0.9
Random Forest (RF1)	0.8	0.8	0.8	0.84
XGB + Chi2 Features Selection (XGB1)	0.8	0.8	0.8	0.96
XGB + MinMax (XGB2)	0.8	0.8	0.8	0.96

Les 3 modèles les plus pertinents ont été surlignés en vert.

#### Annexe 4 : Pipelines de traitement et modèles exposés sur la web application



## Annexe 5 : Classification des features utilisées par les différents modèles par ordre décroissant d'importance





## Annexe 6 : Notebook

Lien vers le collab notebook : [Concentrations et classif - last version.ipynb](#)