



**HAL**  
open science

# Application des approches de modelisation et de machine learning a l'individualisation des doses d'anti-infectieux en pediatrie

Laure Ponthier

► **To cite this version:**

Laure Ponthier. Application des approches de modelisation et de machine learning a l'individualisation des doses d'anti-infectieux en pediatrie. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2023. Français. NNT : 2023LIMO0098 . tel-04404574

**HAL Id: tel-04404574**

**<https://theses.hal.science/tel-04404574v1>**

Submitted on 19 Jan 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.

**Université de Limoges**

**ED 652 - Biologie, Chimie, Santé (BCS)**

**INSERM UMR 1248 Pharmacologie & Transplantation**

Thèse pour obtenir le grade de

**Docteur de l'Université de Limoges**

Biologie Chimie Santé mention Pharmacologie, infectiologie et sciences du médicament

Présentée et soutenue par

**Laure PONTHER**

Le 19 décembre 2023

**APPLICATION DES APPROCHES DE MODELISATION ET DE  
MACHINE LEARNING A L'INDIVIDUALISATION DES DOSES  
D'ANTI-INFECTIEUX EN PEDIATRIE**

Thèse dirigée par Jean-Baptiste Woillard, PU-PH

**JURY :**

Président du jury

M. Florentia KAGUELIDOU, PU-PH, hôpital Robert Debré, APHP, Paris

Rapporteurs

M. Laure ELENS, PU-PH, Université Catholique de Louvain

M. Jérôme HARAMBAT, PU-PH, CHU de Bordeaux

Examineurs

M. Vincent GUIGONIS, PU-PH, CHU de Limoges

M. Jean-Baptiste WOILLARD, PU-PH, CHU Limoges



*La science a fait de nous des dieux, avant même que nous méritions d'être des hommes.*

**Jean Rostand**

## Remerciements

---

Tout d'abord, je remercie vivement le Professeur Jean Baptiste Woillard. Tu as accepté de m'encadrer et a fait preuve de patience pour ouvrir mon esprit au Machine Learning, au codage et à la Pharmacologie. Merci pour ta disponibilité : temps de réponse au texto avec médiane de 12,003 secondes (IQR 0.0005-15.4)... Merci pour ta gentillesse et ton soutien dans les codages difficiles de R. En espérant vivement poursuivre cette collaboration Pharmacologie-Pédiatrie et faire pleins de spaghettis plot...

Je tiens ensuite à remercier la Professeure Laure Elens et le Professeur Jérôme Harambat. Vous me faites l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail et de partager votre expertise en Pharmacologie et Pédiatrie. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

Je remercie ensuite la Professeure Florentia Kaguelidou. Veuillez recevoir ma profonde reconnaissance pour avoir accepté d'examiner ce travail de thèse.

Un immense merci au Professeur Vincent Guignonis, pour m'avoir encouragé dans cette carrière universitaire, pour m'aider au quotidien dans la plus belle spécialité (la pédiatrie, je l'écris en petit comme le jury est principalement composé de Pharmacologues). J'admire ta rigueur scientifique et ton énergie pour fédérer l'assemblée. En revanche, je sais où se trouve ta trottinette (dans le cas où tu poserais un peu trop de questions le jour J)

Je remercie chaleureusement le Pr Franck Saint-Marcoux, le Dr Caroline Monchaud, le Dr Marc Labriffe, le Dr Souleiman El Balkhi, Naima Tafzi et le Pr Pierre Marquet pour votre accueil et votre aide dans le service de Pharmaco-toxicologie.

Je remercie vivement mes collègues de Pédiatrie Philippe Bothorel, Julien Crosse, Antoine Bedu, Audrey Mowendabeka, Adeline Berenger, Mourad Bouras pour votre soutien au quotidien et la bonne humeur de notre équipe. Une attention particulière pour Fabienne Mons (SOS planning pour les intimes) qui se plie en 4 pour rendre service et à Anne-Laure Blanquart qui gère la salle de réa d'une main de maître pendant que je fais des stats... (et qui est en plus douée pour les figures...). Sans vous, cette thèse n'aurait pas vu le jour...Merci à Chahrazed El Hamel pour ses bonnes idées, ses corrections et son aide à la CB-HME. Je remercie également tous les paramédicaux du premier étage de l'HME pour leur soutien. Merci également à mes secrétaires adorées Aurore et Charlène qui aiment les tableaux excel...

Enfin, je remercie ma moitié : Clément qui me supporte au quotidien dans tous les sens du terme ☺. Sans toi, je ne serais pas devenu la Maman et le Médecin que je suis. Et enfin merci à Simon et Lucie, mes amours qui ont de l'énergie communicative à revendre : ils ont essayé de mettre quelques gribouillis dans cette thèse pour la rendre plus rigolote...

# TABLE DES MATIERES

<b>Remerciements</b> .....	<b>4</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>7</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>8</b>
<b>Anti-infectieux en pédiatrie</b> .....	<b>8</b>
<b>Pharmacocinétique chez l'enfant</b> .....	<b>10</b>
<b>généralités</b> .....	<b>10</b>
L'absorption :.....	11
La distribution :.....	12
La métabolisation .....	13
L'élimination.....	14
cinétique plasmatique après administration intraveineuse :.....	15
.....	<b>18</b>
.....	<b>18</b>
<b>Variabilité inter individuelle et notion de pharmacogénétique</b> .....	<b>18</b>
<b>Modification concernant la pharmacocinétique et pharmacodynamie chez l'enfant</b> .....	<b>19</b>
Aspects de pharmacocinétiques chez l'enfant .....	19
<b>Paramètres d'exposition</b> .....	<b>24</b>
<b>Antibiotiques temps et concentration dépendants</b> .....	<b>26</b>
<b>Vancomycine et perfusion continue chez le nouveau-né</b> .....	<b>28</b>
<b>Généralités</b> .....	<b>28</b>
<b>Vancomycine chez le nouveau-né</b> : .....	<b>28</b>
Article 1: Clinical pharmacokinetics and benefits of continuous infusion of vancomycin in neonates.....	30
<b>Application des algorithmes de Machine Learning en Pharmacologie</b> .....	<b>64</b>
<b>Généralités</b> .....	<b>64</b>
<b>Méthodologie des différents algorithmes utilisés dans cette thèse</b> .....	<b>67</b>
XGBoost .....	67
MARS (Multivariate Adaptive Regression Splines) .....	68
GLMNET (Generalized Linear Model via Penalized Maximum Likelihood).....	69
Évaluation des algorithmes .....	71
Avantages et inconvénients des algorithmes de Machine Learning par rapport aux méthodes bayésiennes .....	73
<b>PARTIE 1 : Application des modèles de Machine Learning pour prédire les premières doses</b> .....	<b>74</b>
Article 2: Optimization of vancomycin initial dose in term and preterm neonates by Machine Learning ...	75
Article 3: Optimization of Ganciclovir and Valganciclovir dosage in children by Machine Learning .....	94
<b>PARTIE 2 : APPLICATION DES MODELES DE MACHINE LEARNING POUR LIMITER LE NOMBRE DE PRELEVEMENTS POUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>117</b>
Article 4: Application of machine learning models to predict the ganciclovir and valganciclovir exposure in children using a limited sampling strategy .....	121
<b>Discussion</b> .....	<b>149</b>

<b><i>Perspectives</i></b> .....	<b>151</b>
<b><i>Conclusion</i></b> .....	<b>152</b>
<b><i>Droits d’auteurs</i></b> .....	<b>154</b>
<b><i>Références bibliographiques</i></b> .....	<b>155</b>
<b><i>Annexes</i></b> .....	<b>163</b>
<b>Annexes 1 : Protocole MICCAPREM : Résumé de la recherche</b> .....	<b>163</b>

## ABREVIATIONS

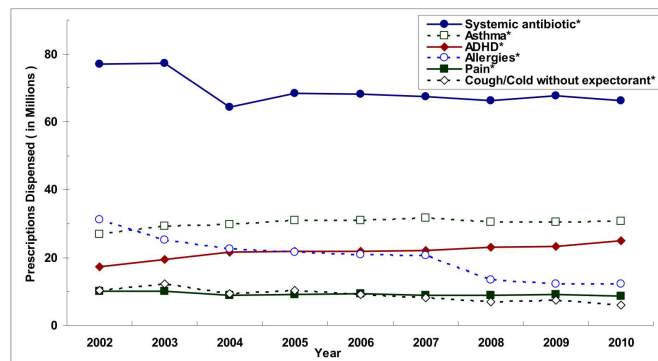
AMM: autorisation de mise sur le marché  
AUC : Area under the curve  
BSA: body surface area  
CI :Continuous infusion  
CL : clearance  
Cmax : concentration maximale  
CMI: concentration minimale inhibitrice  
Cmin: concentration minimal  
CoNS : staphylocoques à coagulase négative  
Creat: créatinine  
Cres: concentration résiduelle  
Css : concentration à l'état d'équilibre  
d: days  
CW: current weight  
D : Dose  
EPA: Effet post-antibiotique  
g: grams  
GA: gestational Age  
GCV: ganciclovir  
GLMNET: Generalized Linear Model via Penalized Maximum Likelihood  
H: hours  
IA: intelligence artificielle  
II : intermittent perfusion  
IIV: interindividual variability  
IM : Intramusculaire  
IR : intra-rectale  
IV : Intraveineuse  
Kg: kilograms  
MARS : Multivariate Adaptive Regression Splines  
ML: Machine Learning  
MPE: Mean Percentage Error  
MRSA : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline  
PO: per os  
PMA: post menstrual age  
PNA: post-natal age  
RMPE: Root Mean Percentage Error  
RMSE: Root Mean Square Error  
SC: sous-cutanée  
SubL: sublinguale  
SSE: Sum of Squared Errors  
SST:Total Sum of Squares  
TDM: therapeutic drug monitoring  
Vd : volume de distribution  
VGCV : valganciclovir  
w: weeks  
XGBoost: Extreme Gradient Boosting



# INTRODUCTION

## ANTI-INFECTIEUX EN PEDIATRIE

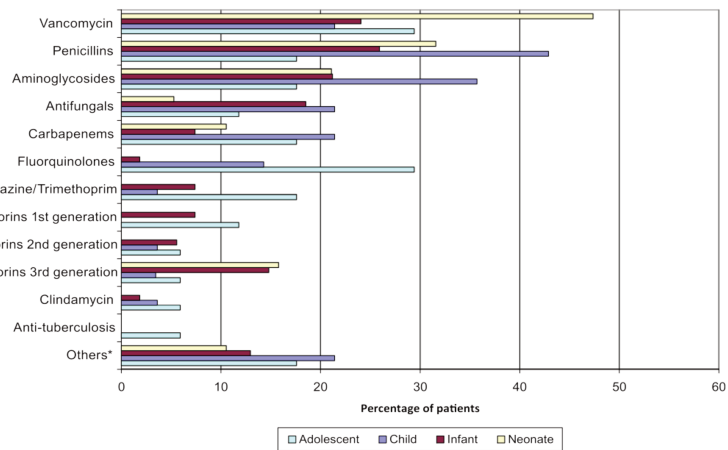
Les antibiotiques sont une des classes médicamenteuses les plus prescrits chez l'enfant [1]. Le schéma ci-dessous représente les prescriptions médicamenteuses les plus prescrites chez les enfants par année aux États-Unis.



*Prescriptions médicamenteuses aux États-Unis par année[1]*

Ces antibiotiques peuvent être prescrits dans des infections communautaires telles que les otites, sinusites, pneumopathies... mais aussi dans les infections associées aux services de soins.

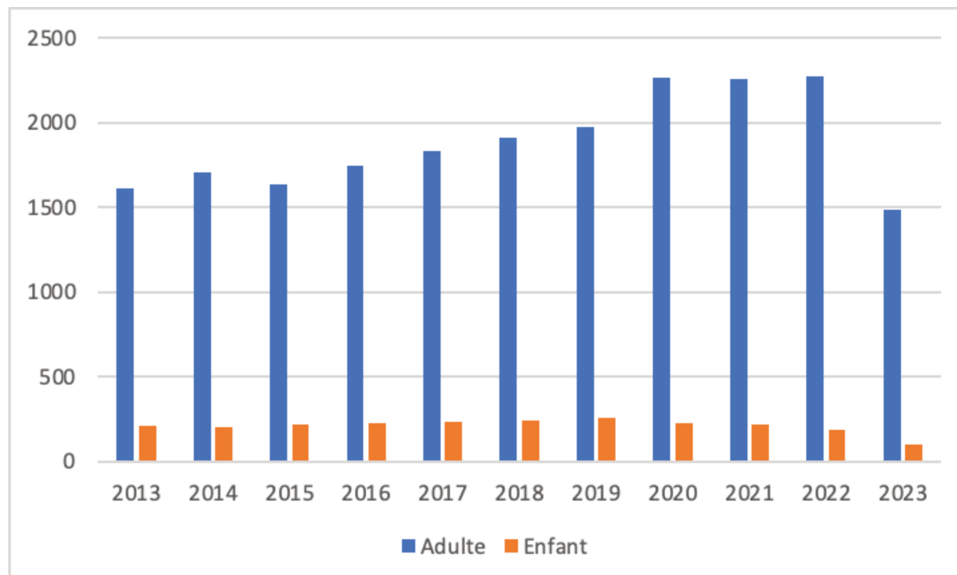
Les antibiotiques les plus prescrits dans le cas d'infections communautaires sont l'amoxicilline et l'azithromycine[1]. Dans les infections associées aux soins, l'antibiotique le plus prescrit est la Vancomycine [2]. Le schéma ci-dessous représente la répartition des patients en fonction de leur antibiothérapie ou de leur traitement antifongique sur une année au Canada lors d'une infection associée aux soins [2].



*Répartition des patients en fonction de leur antibiothérapie ou de leur traitement antifongique sur une année au Canada lors d'une infection associée aux soins [2]*

Néanmoins, de nombreux médicaments sont peu étudiés chez l'enfant, particulièrement chez le nouveau-né. Les prescriptions "off-label" ou sans AMM (autorisation de mise sur le marché) sont fréquentes en pédiatrie : de 9 à 78.9% selon les études [3]. Il existe encore de nombreuses lacunes dans les connaissances sur l'utilisation des médicaments pour traiter cette population spécifique [4].

Lorsqu'on s'intéresse aux publications dans le principal moteur de recherche de données bibliographiques (Pubmed) concernant la vancomycine sur les 10 dernières années, on voit une nette différence en nombre de publications entre les adultes et les enfants.



*Nombre de publications dans Pubmed sur la vancomycine chez les adultes et les enfants.*

Cette classe médicamenteuse largement prescrite dans nos unités hospitalières, particulièrement en réanimation néonatale et pédiatrique justifie l'intérêt et le choix thématique de cette thèse.

En premier lieu, des rappels de pharmacocinétiques semblent importants et ont été décrits ci-dessous.

## PHARMACOCINETIQUE CHEZ L'ENFANT

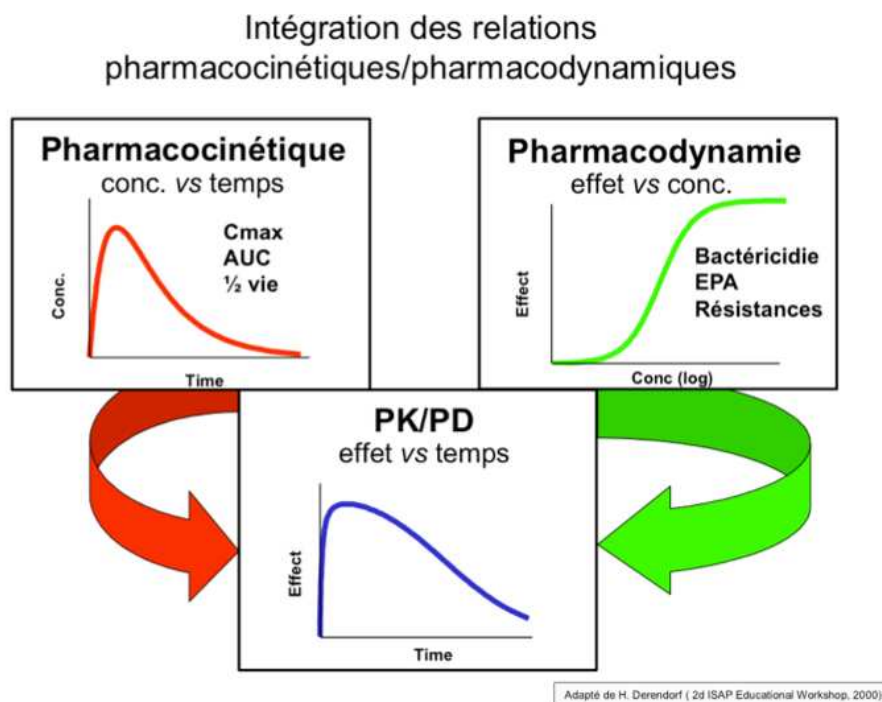
### GENERALITES

La pharmacocinétique explore les effets de l'organisme sur les médicaments et s'intéresse au devenir d'un médicament dans l'organisme.

Dans cette introduction, nous allons distinguer les paramètres primaires permettant de décrire directement la pharmacocinétique (biodisponibilité, clairance, volume apparent de distribution)

Nous évoquerons par la suite les paramètres secondaires et d'exposition au médicament (demi-vie d'élimination, AUC, Cmax).

La pharmacodynamie peut s'intéresser aux effets bénéfiques mais aussi aux effets indésirables ou toxiques du médicament sur l'organisme.



## *L'ABSORPTION :*

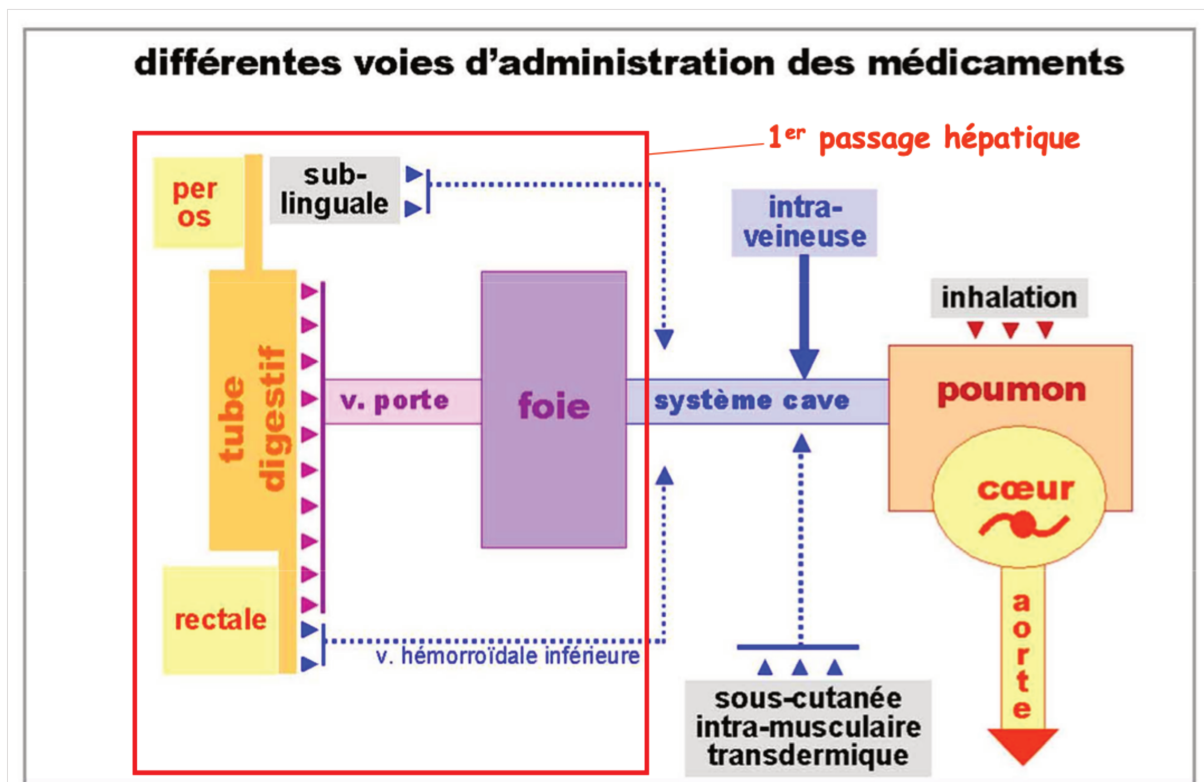
Les médicaments peuvent être administrés par différentes voies : intraveineuse (IV), sous-cutanée (SC), intramusculaire (IM), per os (PO), sublinguale (SubL) et intra-rectale (IR).

L'absorption peut suivre un mécanisme passif (dans le sens du gradient de concentration) ou actif (contre le gradient et nécessitant de l'énergie sous la forme d'ATP).

La voie PO et IR vont subir (partiellement pour IR) l'effet de premier passage hépatique ; la fraction de la dose du médicament qui atteint la circulation générale définissant la biodisponibilité. Dès son passage au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, le médicament va être métabolisé (i) au niveau intestinal et (ii) au niveau du foie via son passage dans la veine porte avant son arrivée dans la circulation générale.

La voie IV, SC et IM échappe à ce premier passage hépatique.

Concernant la voie sublinguale, le médicament est placé sous la langue et absorbé directement dans la circulation systémique par les vaisseaux sanguins présents dans la muqueuse buccale, contournant ainsi le tractus gastro-intestinal et le foie dans une certaine mesure. Bien que la voie sublinguale puisse réduire l'effet de premier passage hépatique par rapport à l'administration orale classique, elle ne l'élimine pas complètement. Certains médicaments peuvent encore subir un certain métabolisme hépatique après l'absorption sublinguale. Cependant, l'ampleur de cet effet dépend du médicament spécifique et de ses propriétés pharmacocinétiques. Il est donc important de considérer la possibilité d'un effet de premier passage hépatique lors de l'utilisation de la voie sublinguale, mais dans de nombreux cas, cette voie d'administration est choisie précisément pour contourner ou réduire cet effet par rapport à l'administration orale conventionnelle.



*Schéma des différentes voies d'administration des médicaments et de leurs absorptions*

### *LA DISTRIBUTION :*

Le médicament va ensuite se distribuer dans la circulation générale (sanguine ou plasmatique) puis vers les tissus.

Dans la circulation sanguine, le médicament circule sous forme liée (le plus souvent à des protéines plasmatiques) ou sous forme libre. Il y a un équilibre permanent entre la forme libre et liée de médicament ; la forme libre étant la forme active et la forme liée inactive. La fixation aux protéines plasmatiques varie en fonction des concentrations en albumine, des concentrations et de l'affinité des médicaments pour les sites de liaisons mais aussi à certaines conditions particulières physiologiques (ex nouveau-né dont les particularités sont détaillées dans un chapitre ultérieur) ou pathologique (par exemple, la quantité de protéines peut être modifiées en cas d'inflammation ou de syndrome néphrotique) de l'individu qui reçoit le médicament.

La majeure partie de la distribution d'un médicament, comme pour l'absorption, est le résultat d'une diffusion passive suivant le gradient de concentration. Néanmoins, la distribution du médicament peut également faire intervenir un transport actif. La glycoprotéine P est synthétisée par le gène *ABCB1* situé sur le chromosome 7 humain. Dans la littérature, la glycoprotéine P peut avoir plusieurs synonyme (MDR1, P-gp, ABCB1). En effet, ABCB1, membre de la famille des transporteurs à cassettes de liaison à l'ATP fonctionne comme un transporteur d'efflux capable d'éliminer certains xénobiotiques des cellules. L'expression et la localisation de ABCB1 dans certains tissus spécifiques limite l'absorption

cellulaire de substrats xénobiotiques vers des sites protégés (par exemple, la barrière hémato-encéphalique, les hépatocytes, les cellules des tubules rénaux et les entérocytes).

La distribution peut se faire dans l'espace extracellulaire : volume plasmatique et volume interstitiel et/ou dans le volume cellulaire. Le médicament diffuse aussi dans les membranes tissulaires en fonction de ses caractéristiques, notamment de ses propriétés physico-chimiques (lipophilie, taille, charge) et de la présence de transporteurs spécifiques.

Ces conditions sont à prendre en considération pour mettre en place un traitement adapté (antibiotiques nécessaires pour traiter une méningite doivent passer la barrière hémato-encéphalique même si celle-ci est relativement perméable en cas d'inflammation).

Le paramètre quantitatif associé à la distribution est le volume de distribution (Vd) correspondant au volume théorique dans lequel se distribue le médicament. Sa quantification est possible chez l'animal à l'aide de techniques telles que les radio marqueurs ou les ponctions biopsiques mais est plus délicate chez l'homme. Le Vd se mesure avant que l'élimination ne commence. Comme la quantité dans le sang n'est pas directement accessible pour mesurer avec précision le Vd, on utilise la dose (D), la biodisponibilité (F), et la concentration théorique avant que l'élimination ne débute (C0 : concentration maximale extrapolée au temps 0) pour le calculer :  $Vd = D \times F \div C0$ .

C'est la raison pour laquelle on parle de volume apparent de distribution. En effet, le médicament se distribue dans différents compartiments de l'organisme, tels que le plasma, les tissus, les os, les graisses. Le Vd est donc un volume fictif qui représente la somme de tous les compartiments et ne tient pas compte de la répartition réelle du médicament dans les différents compartiments de l'organisme.

A l'état d'équilibre le volume apparent de distribution est donc défini comme une constante de proportionnalité entre la quantité de médicament et la concentration mesurée dans le plasma.

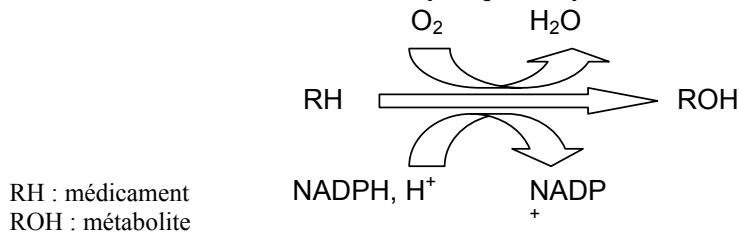
## *LA METABOLISATION*

La métabolisation se déroule en 2 phases :

- la phase 1 = phase de fonctionnalisation (phase I) au cours de laquelle un groupement fonctionnel est créé. Cette phase est réalisée par différents types d'enzymes parmi lesquelles les enzymes du cytochrome (CYP) P450 (enzymes majoritaires) mais il existe également des enzymes plus minoritaires comme la dihydropyrimidine deshydrogenase (DPD), l'alcool deshydrogenase (ADH) etc...

Il existe différents cytochrome P450 impliqués dans la métabolisation des médicaments parmi lesquels (par ordre d'importance) les CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2D6 et CYP2C19.

### Réaction catalysée par le cytochrome P450



- la phase 2 = phase de conjugaison

Une chaîne polaire est greffée aboutissant à une substance conjuguée, hydrosoluble et facilement éliminée dans les urines. Il existe différentes enzymes de conjugaison : glucuronosyl transférase (UGT), sulfotransférases, glutathion S transférases et acétyltransférases.

### *L'ELIMINATION*

L'élimination correspond à la sortie proprement dite du médicament de l'organisme après métabolisation. Les paramètres de pharmacocinétique et indices qui interviennent dans la quantification de l'élimination d'un médicament sont :

- pour les paramètres primaires :  $K_e$  : constante de vitesse d'élimination (1/h) ; Clairance : Cl (L/h)
- pour les paramètres secondaires :  $T_{1/2}$  : demi-vie d'élimination (h) ; Coefficient d'extraction d'organes : E (%)

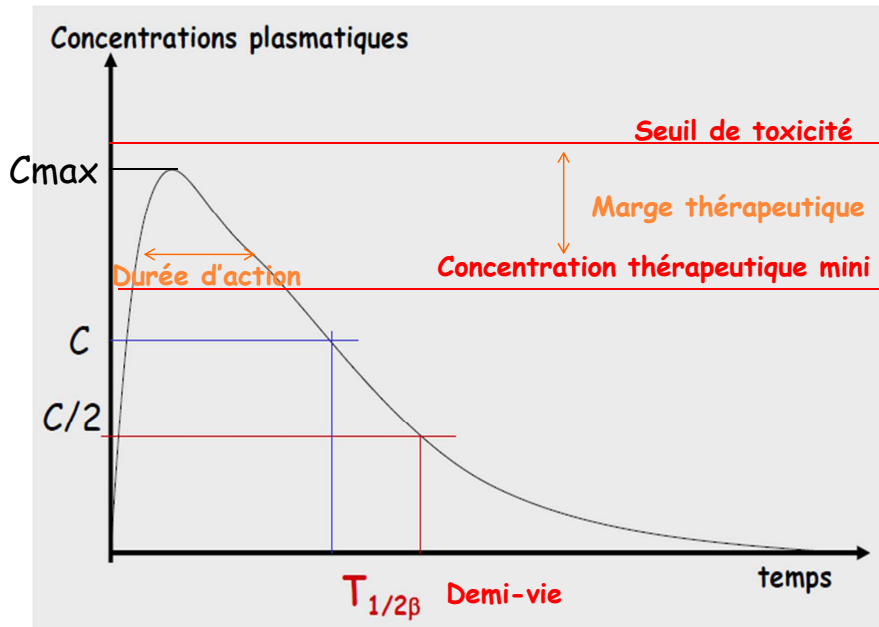
L'élimination va se faire majoritairement par 2 organes :

- le rein avec la filtration glomérulaire
- le foie dans la bile

L'élimination est quantifiée par la clairance du médicament qui est le volume de sang épuré par unité de temps (ex : ml/min).

La clairance totale est le volume de sang ou de plasma épuré par unité de temps.

## CINETIQUE PLASMATIQUE APRES ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE :



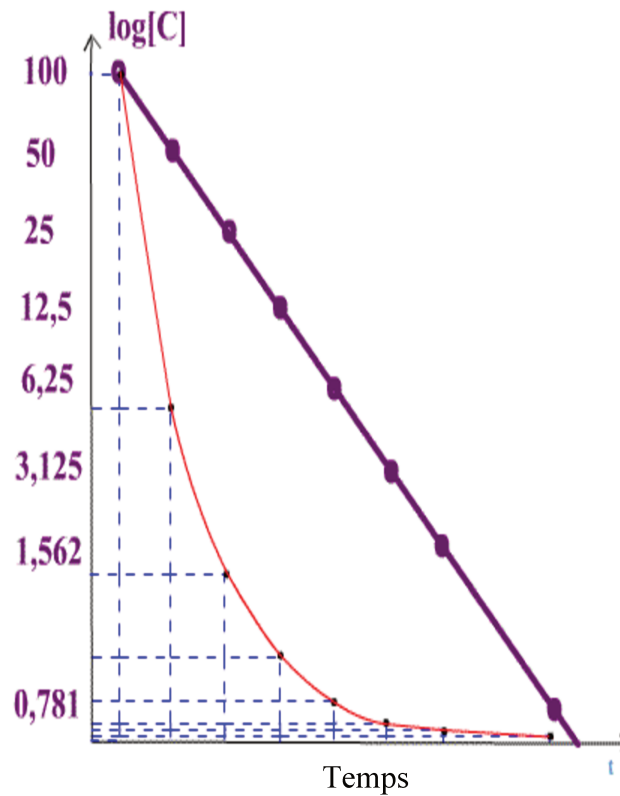
*Évolution des concentrations lors de l'administration d'un bolus IV*

Lorsqu'un médicament est administré par voie IV en bolus, la concentration augmente jusqu'à atteindre un maximum ( $C_{max}$ ) en fin de perfusion (immédiatement lors d'un bolus et plus lentement lorsque la durée de perfusion augmente) puis diminue progressivement. La plupart du temps les médicaments suivent une élimination d'ordre 1 c'est à dire que la vitesse d'élimination dépend de la concentration (figure ci-dessous).

La demi-vie d'élimination est le temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de moitié, celle-ci est caractéristique du médicament et est indépendante de la voie d'administration, des concentrations plasmatiques et de la dose en cas de cinétique linéaire. Après  $5 \frac{1}{2}$  vie, on considère que le médicament est totalement éliminé ( $\sim 97\%$ ). La demi-vie permet également de prédire le moment d'atteinte de l'état d'équilibre en cas d'administration répétée d'un médicament.

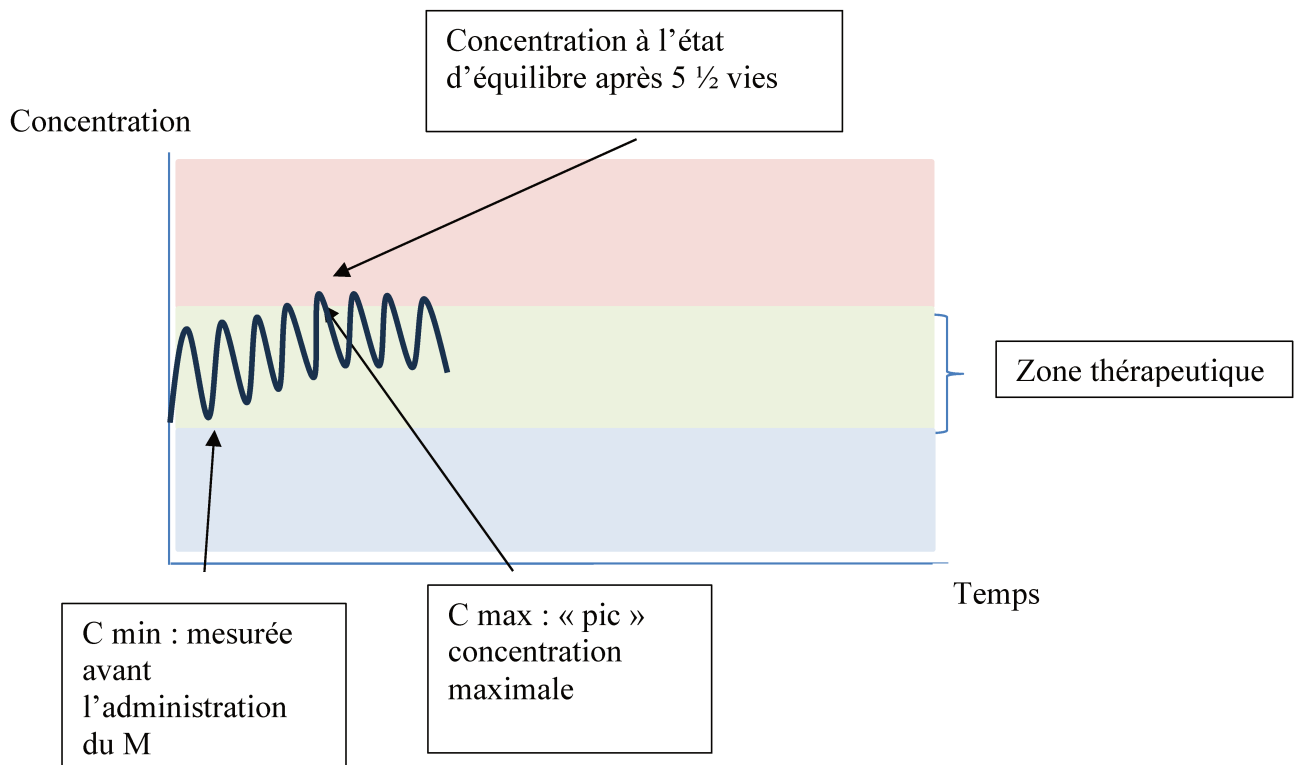


Cp



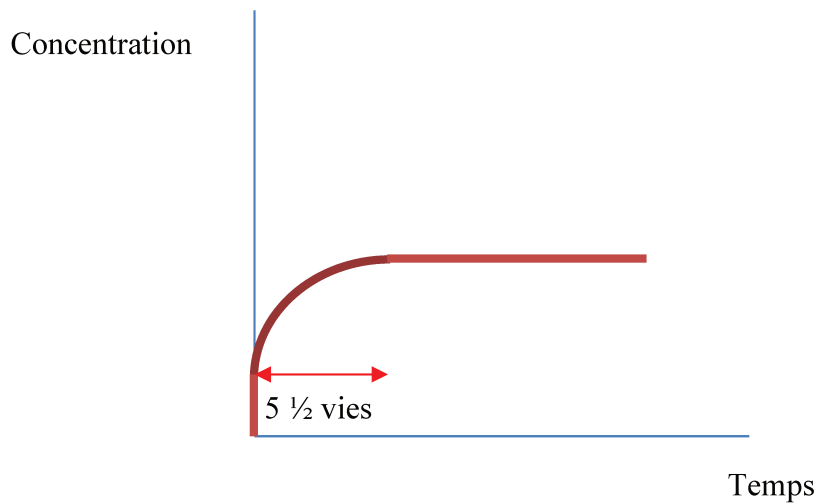
*Vitesse d'élimination d'un médicament après administration IV*

Lorsque l'administration de bolus IV répétés, la concentration sanguine est à l'état d'équilibre après 5  $\frac{1}{2}$  vies.



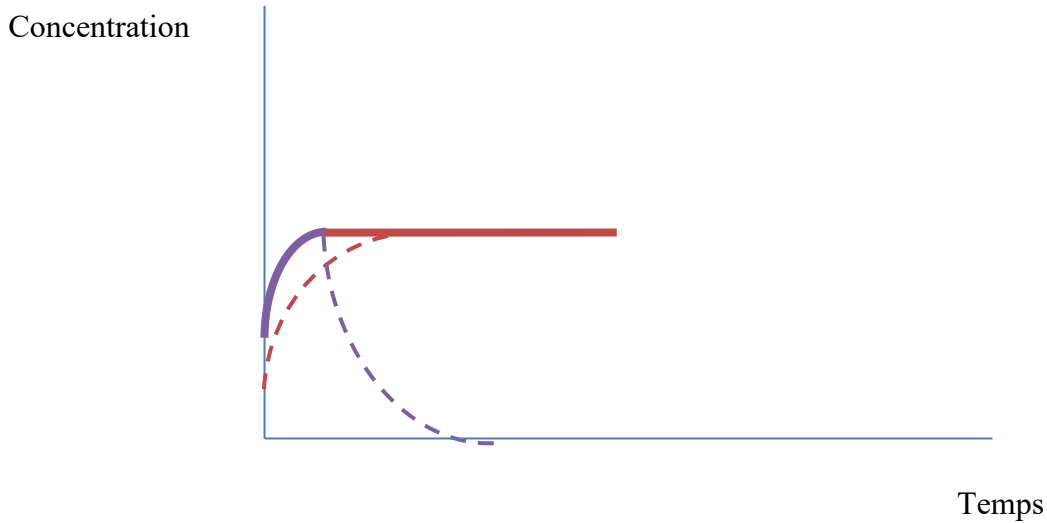
*Évolution des concentrations après administration de bolus IV répétées.*

Lors de l'administration d'une perfusion continue, la concentration du médicament augmente progressivement jusqu'à une concentration d'équilibre après  $5 \frac{1}{2}$  vies.



#### *Évolution des concentrations après perfusion continue d'un médicament IV*

Lors de l'administration d'une dose de charge avant une perfusion continue d'un médicament IV, la concentration à l'état d'équilibre est atteinte plus rapidement.



*Évolution des concentrations après administration d'une dose de charge (en mauve) et d'une perfusion continue (en rouge).*

## VARIABILITE INTER INDIVIDUELLE ET NOTION DE PHARMACOGENETIQUE

Il existe de nombreux facteurs de variabilité inter-individuelle pour la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. Les caractéristiques de l'enfant et son environnement, les co-médications, certaines pathologies associées, la pharmacogénétique peuvent également être associées à des échecs thérapeutiques ou des effets indésirables.

La pharmacogénétique étudie les mécanismes génétiques qui influencent la variabilité de réponse à un médicament. En fonction de la présence de polymorphismes et de l'expression des gènes, l'activité de la protéine ou de l'enzyme pour laquelle il code, peut être modifiée, entraînant une modification de la PK ou de la réponse au médicament.

On peut citer plusieurs exemples chez l'enfant ayant un impact phénotypique :

- La codéine chez le jeune enfant : Le CYP450 2D6 transforme la codéine en morphine. Chez les métaboliseurs rapides, il existe une augmentation de la transformation de la codéine en morphine aboutissant à des effets secondaires (trouble de la conscience, dépression respiratoire...). Ce médicament a été de ce fait contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans [5].

- L'Ibuprofène et traitement du canal artériel chez le nouveau-né prématuré : le canal artériel peut être retentissant chez un nouveau-né prématuré. En fonction de critères cliniques et échographiques, un traitement médical par Ibuprofène peut être préconisé. En cas de non-réponse à ce traitement médical, une chirurgie cardiaque peut être nécessaire. Il existe des répondeurs et des non-répondeurs. L'Ibuprofène est un inhibiteur de la cyclo oxygénase et a 2 énantiomères : le S-ibuprofène efficace et le R-ibuprofène moins puissant. Le CYP2C9 métabolise le S-ibuprofène et le CYP2C8 métabolise le R-ibuprofène. En fonction du polymorphisme du CYP2C9 et du CYP2C8, Durmeyer *et al* ont montré que les profils génotypiques mutés avaient une mauvaise réponse sur la fermeture du canal artériel par Ibuprofène [6].

## MODIFICATION CONCERNANT LA PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIE CHEZ L'ENFANT

Il existe de nombreuses spécificités pharmacocinétique et facteurs de variabilités inter-individuelles chez l'enfant que nous allons détailler dans les paragraphes suivants.

### *ASPECTS DE PHARMACOCINETIQUES CHEZ L'ENFANT*

#### **Absorption des médicaments chez l'enfant**

Il existe des modifications liées à l'ontogénèse qui vont modifier l'absorption chez l'enfant par rapport à l'adulte et qui peuvent modifier la biodisponibilité des médicaments.

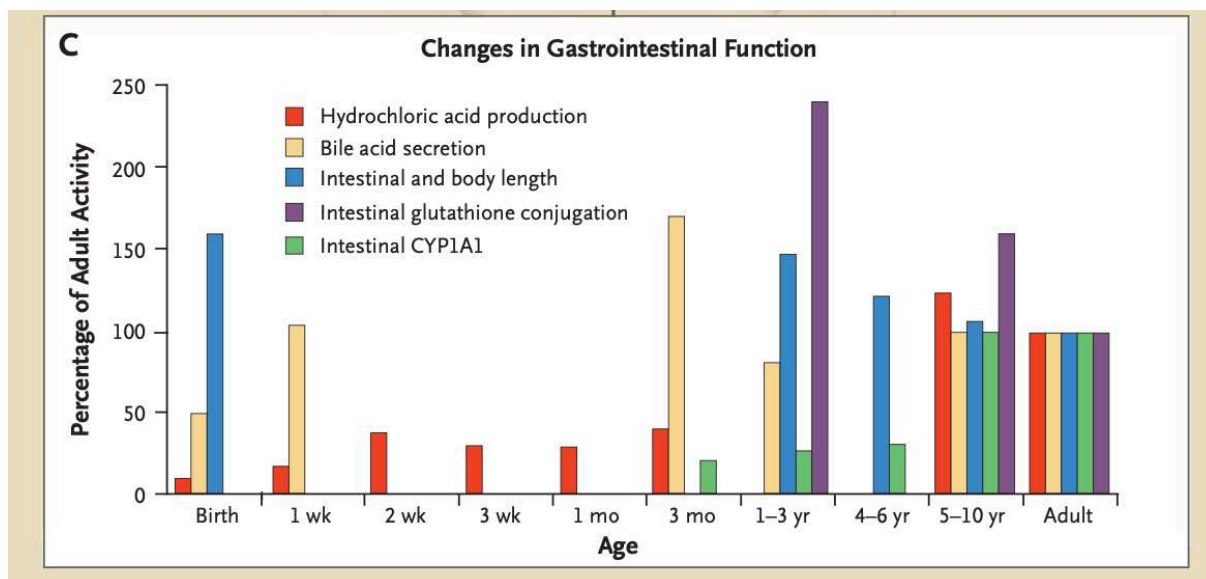
Beaucoup de médicaments sont administrés par voie PO chez les enfants. Or les variations du pH intraluminal dans différents segments du tractus gastro-intestinal peuvent modifier la stabilité et le degré d'ionisation du médicament, affectant sa biodisponibilité. Chez le nouveau-né, le pH intra gastrique est élevé (>4), entraînant une réduction de production d'acide et de sécrétions gastriques [7]. La Pénicilline G, composé acido-labile, absorbée par voie orale, aura donc une meilleure biodisponibilité chez le nouveau-né que chez l'enfant [8]. Ce phénomène est dû à la présence d'hydrolases acides. A l'inverse, le phénobarbital qui contient des acides faibles, nécessite des doses plus élevées chez le nouveau-né [9]. L'absorption des médicaments lipophiles peut être modifiée par la sécrétion de bile qui varie avec l'âge

[10]. En effet, la sécrétion de la bile joue un rôle crucial dans le processus d'absorption des composés lipophiles, en particulier ceux qui sont liposolubles. La bile, produite par le foie et stockée dans la vésicule biliaire, est libérée dans l'intestin grêle pendant la digestion pour faciliter l'émulsion et l'absorption des lipides. La modulation de la sécrétion biliaire peut avoir des effets significatifs sur l'absorption des composés lipophiles. Voici quelques mécanismes clés :

1. **Émulsion des lipides** : La bile contient des sels biliaires qui facilitent l'émulsion des lipides, les transformant en petites gouttelettes dispersées dans le contenu intestinal. Cela augmente la surface de contact entre les lipides et les enzymes digestives, favorisant ainsi leur dégradation en acides gras et glycérol. Une sécrétion biliaire modulée peut influencer cette émulsion, affectant la disponibilité des lipides pour l'absorption.
2. **Formation de micelles** : Les sels biliaires forment des micelles avec les produits de la digestion des lipides, tels que les acides gras et les monoacylglycérols. Ces micelles facilitent le transport des lipides vers la bordure en brosse des entérocytes, les cellules intestinales responsables de l'absorption. Une modulation de la sécrétion biliaire peut influencer la formation et la stabilité de ces micelles, affectant ainsi l'absorption des lipides.
3. **Transport actif des lipides** : Certains composés lipophiles, tels que les vitamines liposolubles (A, D, E, K), sont absorbés activement par les entérocytes à l'aide de protéines de transport spécifiques. La sécrétion biliaire modulée peut influencer l'expression ou l'activité de ces protéines de transport, impactant ainsi l'absorption des composés lipophiles.
4. **Recirculation entérohépatique** : Certains composés lipophiles sont sujets à la recirculation entérohépatique, un processus où ils sont réabsorbés au niveau de l'intestin et retournent au foie via la circulation sanguine portale. La bile joue un rôle essentiel dans ce processus. Des changements dans la sécrétion biliaire peuvent affecter la recirculation entérohépatique et, par conséquent, l'absorption globale des composés lipophiles.

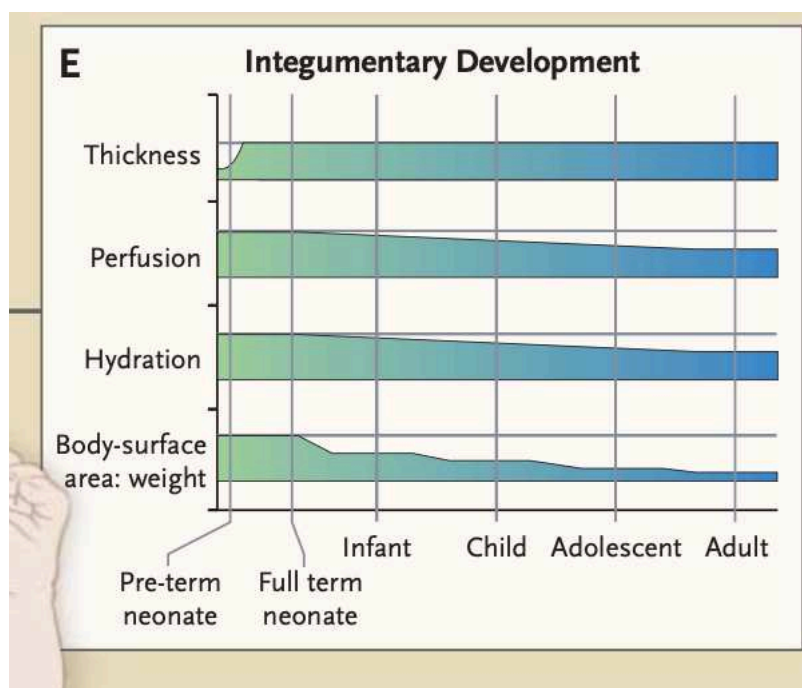
Il peut exister aussi des différences avec l'âge dans l'activité des enzymes intestinales et des transporteurs d'efflux qui peuvent modifier la biodisponibilité des médicaments : l'activité du CYP540 1A1 semble augmenter avec l'âge alors que celle du la glutathion-S-transférase semble diminuer [11]. Par ailleurs, l'activité du CYP3A4 chez le nouveau-né est généralement faible par rapport aux adultes. Le foie immature des nouveau-nés peut avoir une capacité limitée à métaboliser certains médicaments, ce qui peut affecter la clairance de ces médicaments. Chez les nouveau-nés prématurés, la production de CYP3A4 peut être encore plus limitée.

Bien que CYP3A7 soit principalement exprimé pendant la vie fœtale, il peut également être présent dans une certaine mesure chez le nouveau-né. Cependant, l'activité du CYP3A7 chez le nouveau-né diminue rapidement après la naissance, et il est remplacé progressivement par le CYP3A4.



*Changement dans la fonction intestinale en fonction de l'âge [10]*

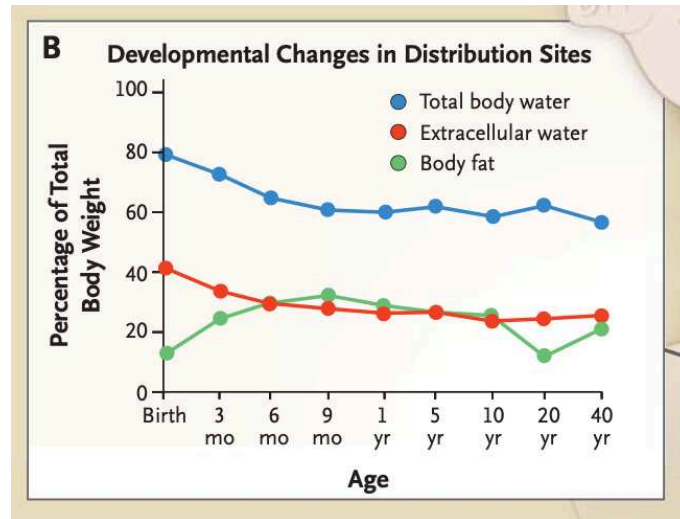
L'absorption percutanée peut être également modifiée chez l'enfant. En effet, la couche cornée est plus fine chez le nouveau-né prématuré ; la perfusion cutanée et l'hydratation de l'épiderme est plus importante pendant l'enfance [11]. Le rapport entre la surface corporelle totale et la masse corporelle est également plus important chez l'enfant [10]. L'application de médicament localement peut entraîner une augmentation d'exposition systémique avec un risque d'effets toxiques [12].



*Changement dans l'absorption cutanée en fonction de l'âge [10]*

## Distribution des médicaments chez l'enfant

Les espaces hydriques extracellulaires sont plus importants chez le nouveau-né. Le rapport eau extracellulaire/lipide est également plus élevé chez le nouveau-né entraînant des taux plasmatiques de médicament lipophiles plus faibles chez les plus petits [10].



*Changement dans la répartition des sites de distribution en fonction de l'âge [10]*

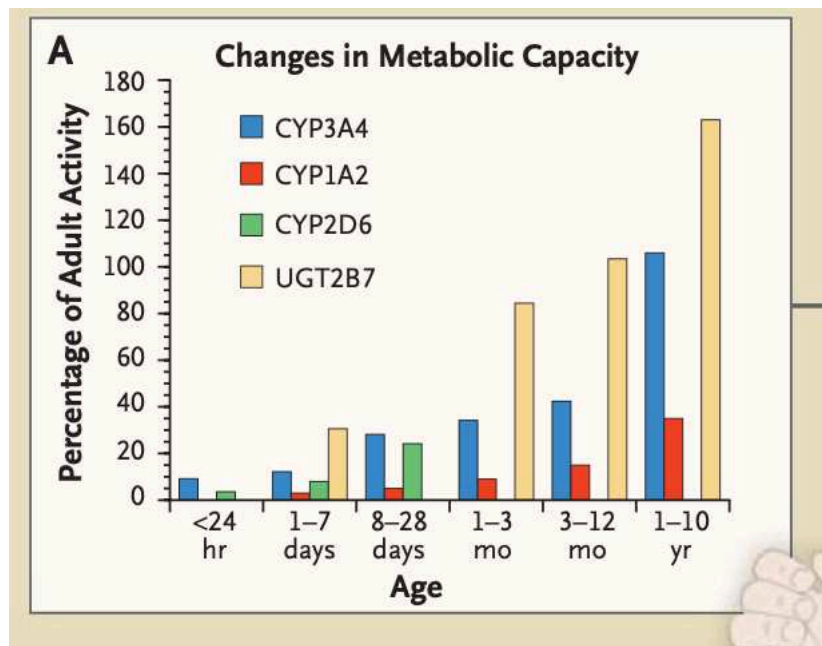
On peut noter également des modifications concernant la composition et la quantité des protéines plasmatiques telles que l'albumine et la glycoprotéine acide  $\alpha_1$ . L'albumine est en quantité diminuée chez le jeune nourrisson, ayant pour conséquence une augmentation de la fraction libre du médicament [13].

L'expression de ABCB1 semble être inférieure à celui des adultes chez le nouveau-né principalement au niveau intestinal et hépatique expliquant une toxicité des opioïdes plus importante au niveau du cerveau du nouveau-né [14].

## Métabolisme chez l'enfant

### Enzymes de phase I

L'expression des cytochromes P-450 (CYP) change sensiblement au cours du développement. Le CYP3A4 et le CYP2C (CYP2C9 et CYP2C19) apparaissent au cours de la première semaine de vie alors que le CYP1A2 est le dernier CYP hépatique à apparaître, entre 1 à 3 mois de vie.



Changement dans le métabolisme en fonction de l'âge [10]

Ces modifications peuvent avoir des conséquences sur les médicaments métabolisés par certaines isoformes du CYP. Par exemple, la clairance plasmatique du midazolam administré par voie intraveineuse est principalement fonction de l'activité hépatique des CYP3A4 et CYP1A2 et de leurs niveaux d'activités au cours des trois premiers mois de la vie, nécessitant des doses plus élevées.

Le CYP2C9 et, dans une moindre mesure, le CYP2C19 sont responsables de la biotransformation de la phénytoïne. La demi-vie apparente de la phénytoïne est prolongée (jusqu'à environ 75 heures) chez les nourrissons prématurés, et elle diminue à environ 20 heures chez les nourrissons à terme au cours de la première semaine de vie et à environ 8 heures. Ajouté à cela, certains polymorphismes du CYP2C19 expliquent une variation de concentration et une toxicité de la phénytoïne, justifiant le suivi thérapeutique de cette molécule [15].

### Enzymes de phase II

La glucuronidation de la morphine (via l'UGT2B7) et donc sa clairance dans le plasma est positivement corrélée à l'âge post-conceptionnel, nécessitant des augmentations correspondantes de la dose de



morphine pour maintenir une analgésie efficace [16]. Par ailleurs, l'activité de l'UGT1A1 chez le nouveau-né peut être relativement basse par rapport à celle des adultes.

## **Élimination chez l'enfant**

La maturation de la fonction rénale est un processus dynamique qui commence au cours de l'organogenèse fœtale et se termine dès la petite enfance.

Le débit de filtration glomérulaire augmente progressivement de la 9<sup>ème</sup> semaine de gestation jusqu'à la 36<sup>ème</sup> semaine. Le flux sanguin rénal et intra-rénal augmente progressivement à partir de la naissance et le débit de filtration glomérulaire est d'environ 2 à 4 ml par minute pour 1,73 m<sup>2</sup> chez les nouveau-nés à terme, mais est de l'ordre de 0,6 à 0,8 ml par minute pour 1,73 m<sup>2</sup> chez les nouveau-nés prématurés. Au cours des deux premières semaines de la vie, le débit de filtration glomérulaire augmente rapidement, puis augmente régulièrement jusqu'à ce que les valeurs adultes soient atteintes entre 8 et 12 mois [17,18]. De même, la sécrétion tubulaire est immature à la naissance et atteint sa capacité adulte au cours de la première année de vie [17,18].

La prématurité peut avoir également un impact en affectant la néphrogénèse normale et réduisant le nombre de néphrons. A cela, peut s'associer des pathologies telles que le retard de croissance ou les hyperglycémies anté/postnatales qui peuvent encore réduire la dotation en néphrons [19,20]. Cela peut entraîner un risque d'insuffisance rénale ou d'hypertension artérielle [21].

Ces modifications physiologiques dans la fonction rénale prises dans leur ensemble peuvent modifier considérablement la clairance plasmatique des médicaments et sont à prendre en considération pour l'adaptation du schéma posologique en fonction de l'âge.

C'est le cas, par exemple, des aminosides où le schéma posologique est adapté en fonction de l'âge gestationnel du nouveau-né [22].

## **PARAMETRES D'EXPOSITION**

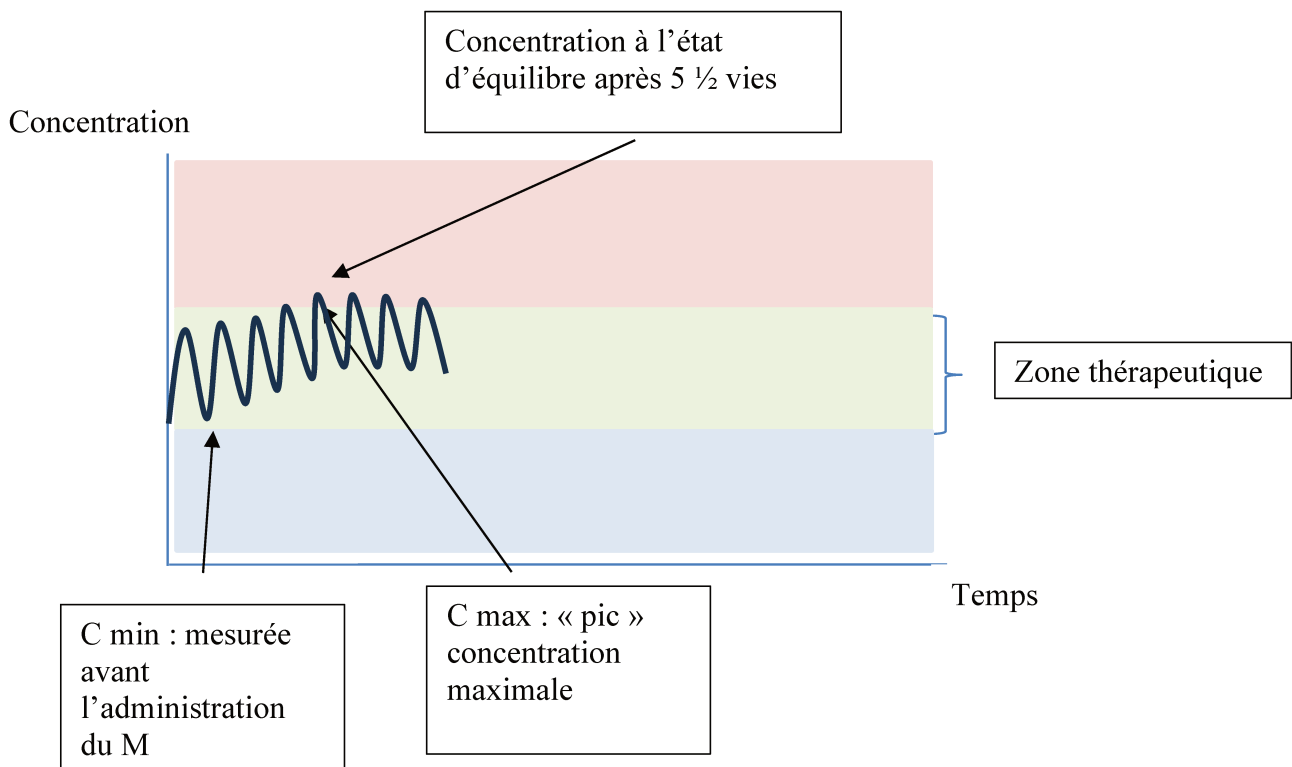
Plusieurs paramètres d'exposition peuvent être utilisés :

La concentration résiduelle / Cres : concentration juste avant l'administration de la dose suivante.

La concentration au pic ou Cmax : concentration maximale après une administration.

La concentration à l'état d'équilibre/C<sub>ss</sub> (steady-state) : concentration moyenne lorsque le médicament est à l'équilibre. L'Aire sous la Courbe ou Area under the curve (AUC) est obtenue en multipliant C<sub>ss</sub> par l'interdose en heures au cours d'une perfusion continue.

L'AUC correspond à l'exposition en médicament entre 2 prises. La méthode de référence pour sa mesure, en cas de prise discontinue, se base sur la méthode des trapèzes qui nécessite de prélever un nombre important de concentrations entre 2 prises d'un médicament. Cependant, cette procédure peut être fastidieuse en routine. Des méthodes Bayésiennes basées sur des modèles de pharmacocinétique de population et des stratégies de prélèvement limités sont employées pour limiter le nombre de prélèvements et estimer précisément l'AUC [23]. La figure ci-dessous schématise différents paramètres d'exposition.



## ANTIBIOTIQUES TEMPS ET CONCENTRATION DEPENDANTS

Il peut exister deux types d'antibiotiques en termes de PK/PD : les antibiotiques temps ou concentration dépendants.

- **Temps dépendant** : leur efficacité est principalement liée à la durée pendant laquelle leur concentration reste au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Plus le temps d'exposition est long, plus l'antibiotique est bactéricide. Par conséquent, pour ces antibiotiques, il est essentiel d'administrer des doses répétées à intervalles réguliers ou une dose en continue pour maintenir une concentration efficace dans le temps au-dessus de la CMI.

- **Concentration dépendant** : leur efficacité est liée à la concentration à laquelle ils sont présents, plutôt qu'à la durée d'exposition (on observe un effet post antibiotique). Pour ces antibiotiques, il peut être plus efficace d'administrer une dose unique de manière à atteindre une concentration élevée pendant une courte période.

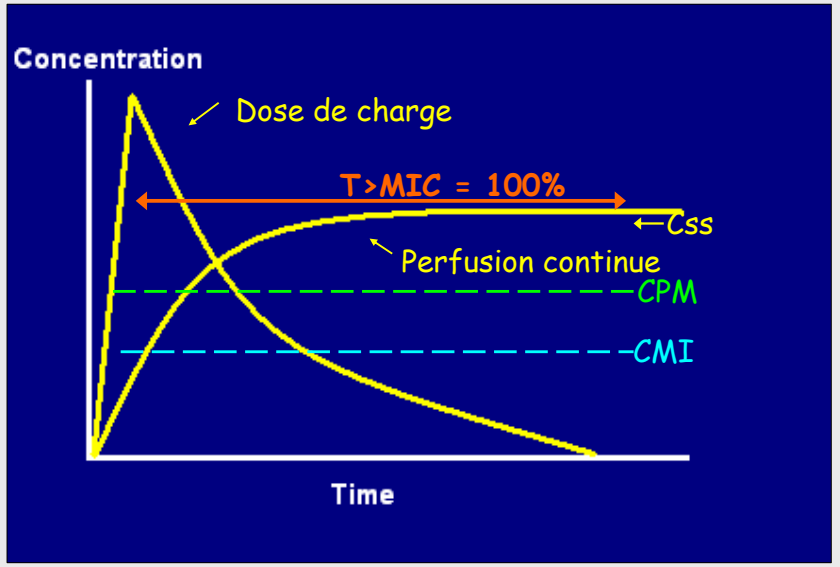
Les différences entre les 2 types d'effet des antibiotiques sont exposées dans le tableau ci-dessous.

Paramètres	Concentration dépendant	Temps dépendant
Efficacité maximale	Concentration la plus élevée possible	Concentration supérieure au seuil d'efficacité
Effet post-antibiotique (EPA)	Prolongé in vivo	Absent ou court, sauf exception
Recroissance bactérienne secondaire	Retardée par l'existence d'un EPA	Effective dès que la concentration descend sous le seuil d'efficacité
Intervalle d'administration	Allongé, par rapport à celui suggéré a priori par la demi-vie d'élimination	Etabli selon le seuil d'efficacité, la dose et la demi-vie d'élimination
Critères d'efficacité <ul style="list-style-type: none"><li>• pharmacocinétique</li><li>• PK-PD</li></ul>	Cmax, Cres AUC	Cres Conc supra CMI

AUC : area under the curve, Cmax : concentration maximale, Cres : concentration résiduelle, CMI : concentration minimale inhibitrice, EPA : effet post-antibiotique

La Vancomycine est un antibiotique temps-dépendant dont le but est de maintenir le plus longtemps possible des concentrations plasmatiques au-dessus de la CMI de la bactérie.

La figure ci-dessous illustre l'intérêt de la vancomycine administrée en continue pour maximiser l'effet temps dépendant permettant d'avoir une concentration au-dessus de la CMI de la bactérie. La dose de charge permet d'atteindre directement les concentrations efficaces.



# VANCOMYCINE ET PERFUSION CONTINUE CHEZ LE NOUVEAU-NE

## GENERALITES

1. **Classe pharmacologique :** La Vancomycine appartient à la classe des glycopeptides.
2. **Mécanisme d'action :** La Vancomycine agit en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Elle se lie au précurseur du peptidoglycane, empêchant ainsi la formation de la paroi cellulaire, ce qui affaiblit et détruit la membrane cellulaire des bactéries.
3. **Spectre d'activité :** La Vancomycine est principalement active contre les bactéries à Gram positif. Elle est particulièrement efficace contre les souches de staphylocoques résistantes à la méticilline (SARM).
4. **Administration :** La Vancomycine peut être administrée par voie intraveineuse (IV) et parfois par voie orale dans certaines situations.
5. **Distribution :** La Vancomycine a une distribution limitée dans les tissus et est principalement présente dans le sérum sanguin.
6. **Métabolisme et élimination :** La Vancomycine est éliminée principalement par filtration glomérulaire dans les reins. Elle n'est que légèrement métabolisée dans le foie.
7. **Surveillance des concentrations sériques :** En raison de sa toxicité potentielle en particulier pour les reins et l'oreille interne et d'une variabilité interindividuelle importante, la vancomycine nécessite une surveillance étroite des concentrations sériques.
8. **Effets indésirables :** Les effets indésirables de la vancomycine peuvent inclure des réactions cutanées, des troubles rénaux, des réactions allergiques, et une ototoxicité.

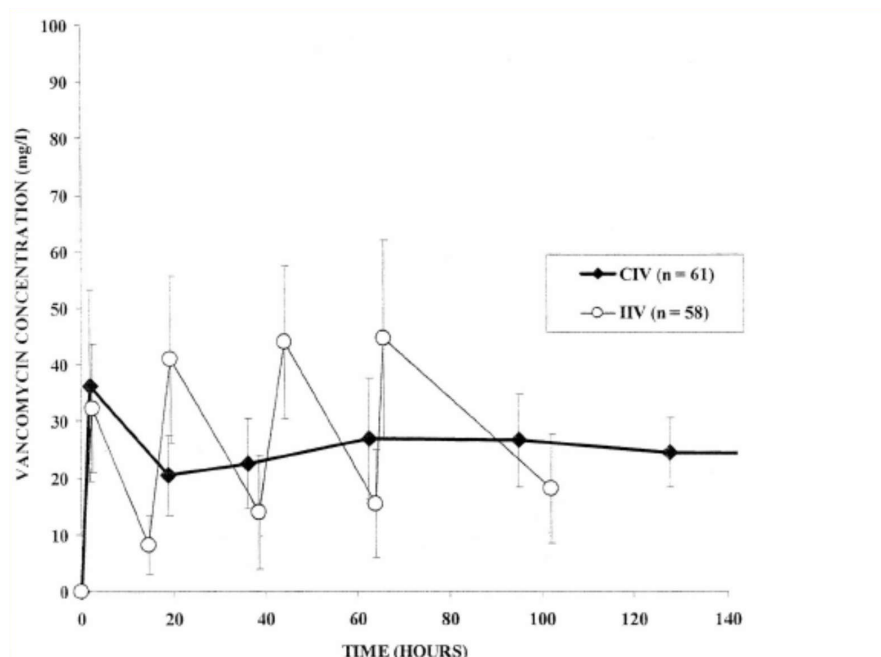
## VANCOMYCINE CHEZ LE NOUVEAU-NE :

La septicémie d'apparition tardive (Late-onset sepsis) est un problème courant chez les nouveau-nés dans nos unités de néonatalogie et de réanimation néonatale. Les taux de mortalité et de morbidité sont

élevés chez ces nouveau-nés présentant ce type d'infections néonatales (la mortalité varie de 17 à 70% en fonction du terme de naissance) [24].

La Vancomycine est couramment utilisée pour le traitement empirique des cas de septicémie d'apparition tardive chez le nouveau-né, principalement causée par les staphylocoques à coagulase négative (CoNS) et le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) [25]. La Vancomycine est un antibiotique qui peut être administrée en perfusion intermittente ou en perfusion continue. Cependant, chez le nouveau-né, il n'existe pas de consensus sur la posologie et la méthode d'administration.

Chez l'adulte, l'administration en perfusion continue de Vancomycine (CI) a été évaluée comme une alternative à la perfusion intermittente de Vancomycine (II), avec des avantages potentiels, notamment l'atteinte plus précoce de la cible thérapeutique, une réduction de la variabilité de la concentration sérique, une surveillance simplifiée des concentrations de médicament et un risque réduit de lésions rénales aiguës [26].



Évolution des concentrations plasmatiques de vancomycine en fonction du temps entre une perfusion continu (CIV) et des perfusions intermittentes (IIV) [26]

De plus, des études ont suggéré qu'une perfusion continue de 24 heures pourrait offrir une meilleure efficacité antibactérienne en raison de l'action bactéricide dépendante du temps de la vancomycine [27,28].

Néanmoins, des études ont montré une variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la Vancomycine considérable dans la population néonatale [29]. Par ailleurs, les changements

physiologiques complexes qui se produisent pendant la période néonatale compliquent l'établissement d'un schéma posologique optimal [29]. Par conséquent, il est impératif d'adapter les doses en fonction de facteurs tels que le poids, l'âge post-conceptionnel et les concentrations de créatinine afin d'atteindre les concentrations cibles [29]. Une étude a analysé de multiples schémas posologiques utilisés pour la prescription d'antibiotiques dans les unités de soins intensifs néonataux français [30]. Les résultats ont révélé une variabilité significative entre les centres en ce qui concerne les doses journalières, les intervalles de dosage et les facteurs pris en compte pour individualiser les doses. Il est donc clair qu'il est nécessaire d'établir des schémas posologiques d'antibiotiques fondés sur des preuves pour le traitement des nouveau-nés, en prenant en compte la pharmacocinétique-pharmacodynamique et le développement.

Nous proposons ici une revue sur les études s'intéressant à la Vancomycine en perfusion continue chez le nouveau-né.

*ARTICLE 1: CLINICAL PHARMACOKINETICS AND BENEFITS OF CONTINUOUS INFUSION OF VANCOMYCIN IN NEONATES*

L'article est en cours de relecture et sera prochainement soumis à European Journal of Pediatrics (rang B)

## **Clinical pharmacokinetics and benefits of continuous infusion of vancomycin in neonates**

Laure Ponthier<sup>1,2</sup>, Benedicte Franck<sup>3,4</sup>, Philippe Bothorel<sup>2</sup>, Jean-Baptiste Woillard<sup>1,5</sup>

1 Pharmacology & Transplantation, INSERM U1248, Université de Limoges, Limoges, France

2 Department of Pediatrics, University Hospital of Limoges, Limoges, France

3 Department of Clinical and Biological Pharmacology and Pharmacovigilance, Clinical Investigation Center CIC-P 1414, Rennes, France.

4 University of Rennes, Centre Hospitalier Universitaire Rennes, École des Hautes Études en Santé Publique, IRSET (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail), UMR S 1085, Rennes, France.

5 Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France

### **Corresponding author:**

Jean-Baptiste Woillard

Title: PharmD, PhD

ORCID: 0000-0003-1695-0695

Address:

Univ. Limoges, INSERM U1248 P&T, 2 rue du Pr Descottes, F-87000 Limoges, France.

Phone: +33 5 55 05 61 40

Fax: +33 5 55 05 61 62

Email: jean-baptiste.woillard@unilim.fr

Keywords: vancomycin; continuous infusion; population pharmacokinetics; pediatrics; neonates;



## Abstract

**Introduction:** Late onset sepsis is a prevalent issue in neonates with a high rate of morbidity and mortality. Vancomycin is commonly used for empiric treatment in cases of late-onset sepsis, primarily caused by coagulase-negative staphylococci (CoNS) and methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA). Vancomycin is administered by intermittent perfusion (II) or continuous infusion (CI), however, in neonates, there is no consensus on the dosage and the administration protocol. The objectives of this narrative review were (i) to compare the benefits/inconvenient between II and CI (ii) to describe clinical pharmacokinetics (PK) data and population pharmacokinetics models after CI of vancomycin, (iii) to describe CI exposure/efficacy and CI exposure/safety relationships.

**Methods:** 16 articles were included in the study. The selection criteria included studies (i) performed in neonates < 1 month old of age who (ii) were treated with CI, (iii) which presented results for primary vancomycin PK parameters, i.e. clearance (CL) and volume of distribution (Vd) or results of therapeutic drug monitoring : trough concentration (C<sub>min</sub>), steady-state concentration (C<sub>ss</sub>), peak concentration (C<sub>max</sub>) and/or area under the concentration-time curve (AUC), efficacy and safety under CI.

**Results:** All studies included at least 50 neonates. Gestational age ranged from 23 to 42 weeks, and birth weight ranged from 450 to 3930 grams. Concerning CI, a loading dose of vancomycin was administered in most studies, ranging from 7 to 15 mg/kg, followed by a maintenance dose ranging from 10 to 50 mg/kg/day, depending on the study. Only one randomized controlled trial compared neonates with II and with CI. Target drug attainment was higher in the CI group and varied from one study to another. Models that achieved the best results were those that took into account creatinine and post menstrual age (PMA). Some studies used PMA or body weight to adjust the loading dose, proposing smaller doses for smaller infants.

**Conclusion:** Target drug attainment appears to be better with CI than II. However, the level of evidence is low, as only one randomized study has been conducted. The conduct of well-designed studies appears to be necessary with higher number of samples and standardized sampling times and dosing regimens. Therapeutic drug monitoring is necessary in the neonates to ensure reaching the therapeutic targets.

**Keywords:** Vancomycin; neonates; pharmacokinetics; continuous infusion

## Introduction

Late onset sepsis is a prevalent issue in neonates with a high rate of morbidity, including bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity and prolonged hospitalization in neonatal intensive care units, and morbidity [24]. Vancomycin is a glycopeptide antibiotic that is effective against gram-positive cocci bacteria. Vancomycin is commonly used for empiric treatment in cases of late-onset sepsis, primarily caused by coagulase-negative staphylococci (CoNS) and methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) [25]. Vancomycin is administered by intermittent perfusion or continuous infusion, however, in neonates, there is no consensus on the dosage and the administration protocol. Administration with continuous infusion (CI) has been assessed as an alternative to intermittent infusion (II), with potential benefits including earlier target attainment, reduced variability in serum concentration, simplified therapeutic drug monitoring and decreased risk of acute kidney injury [26]. Moreover, there have been studies suggesting that a continuous 24-hour infusion may improve antibacterial efficacy, as the bactericidal action of vancomycin has been demonstrated to be time-dependent [27,28].

There is a high inter-individual variability in the pharmacokinetics of vancomycin within the newborn population [29]. In addition, the physiological changes that take place during the neonatal period makes it difficult the establishment of an optimal dosing regimen [29]. Consequently, it is imperative to adjust doses based on covariates such as weight, post menstrual age (PMA), post-natal age (PNA), creatinine levels in order to improve the target attainment of therapeutic serum concentrations [29]. A study analyzed various multiple dosage regimens used for prescribing antibiotics in French Neonatal Intensive Care Units (NICUs) [30]. The findings revealed significant inter-center variability in terms of daily doses, dosing intervals, and covariates considered for individualizing dosages. Clearly, evidence-based antibiotic dosage regimens for neonatal should be established, taking into account developmental pharmacokinetics-pharmacodynamics.

The objectives of this narrative review were (i) to compare the benefits/inconvenient between II and CI (ii) to describe clinical pharmacokinetics (PK) data and population pharmacokinetics models after CI of vancomycin, (iii) to describe CI exposure/efficacy and CI exposure/safety relationships.

## Methods

### *Data source*

Articles were sourced from the PubMed, Google Scholar and Science direct databases. Studies up to 30 September 2023 have been included. The search used a combination of keywords: “vancomycin” AND “continuous infusion” AND “pharmacokinetics” AND “Pharmacodynamics” AND “neonates” NOT “Adults” NOT “children”.

### *Study selection and data collected.*

The selection criteria included studies (i) performed in neonates < 1 month old of age who (ii) were treated with CI, (iii) which presented results for primary vancomycin PK parameters, i.e. clearance (CL) and volume of distribution (Vd) or results of therapeutic drug monitoring : trough concentration (Cmin), steady-state concentration (Css), peak concentration (Cmax) and/or area under the concentration-time curve (AUC), efficacy and safety under CI.

The exclusion criteria included: (i) studies carried out in children or adults, or (ii) studies in which PK or exposure parameters were not reported.

Data collected for each studies included Authors' names, year of publication, study population, sample size (number of patients and PK samples), Gestational age, Post Natal Age or Post menstrual age, birth weight, current weight, vancomycin dosing information, serum creatinine, population PK models and paramaters , exposure parameters (Cmin, Css, Cmax, AUC), efficacy and safety datas.

## **Results**

### *Studies characteristics.*

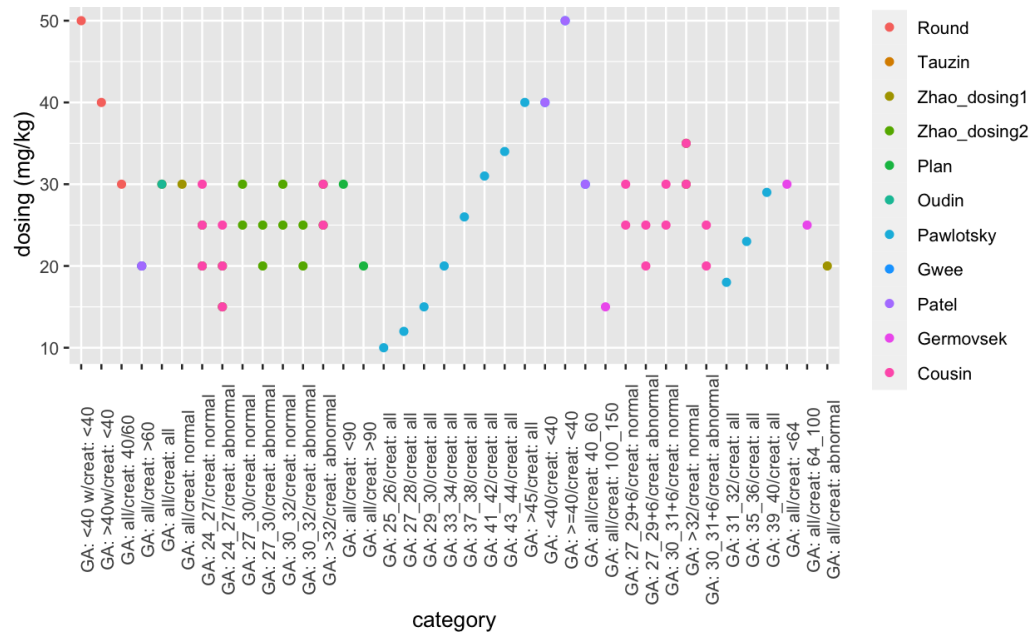
Concerning the database search, 228 titles were screened, 65 abstracts and 33 full texts were read, and finally, 16 articles were included in the study.

Study characteristics are summarized in Table 1. Five studies [31–35] were prospective, six were retrospective [36–40] and one had both a retrospective and then a prospective period [41]. Four studies did not indicate whether they were prospective or retrospective [27,28,42,43]. All studies included at least 50 neonates. Gestational age ranged from 23 to 42 weeks, and birth weight ranged from 450 to 3930 grams.

### *Dosing regimen*

Concerning CI, a loading dose of vancomycin was administered in most studies, ranging from 7 to 15 mg/kg, followed by a maintenance dose ranging from 10 to 50 mg/kg/day, depending on the study (Figure 1). All dosing regimens are summarized in Table 1.

Figure 1: Maintenance doses of vancomycin depending on the gestational and creatinine values used and the studies investigated.



GA: gestational age; creat: creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )

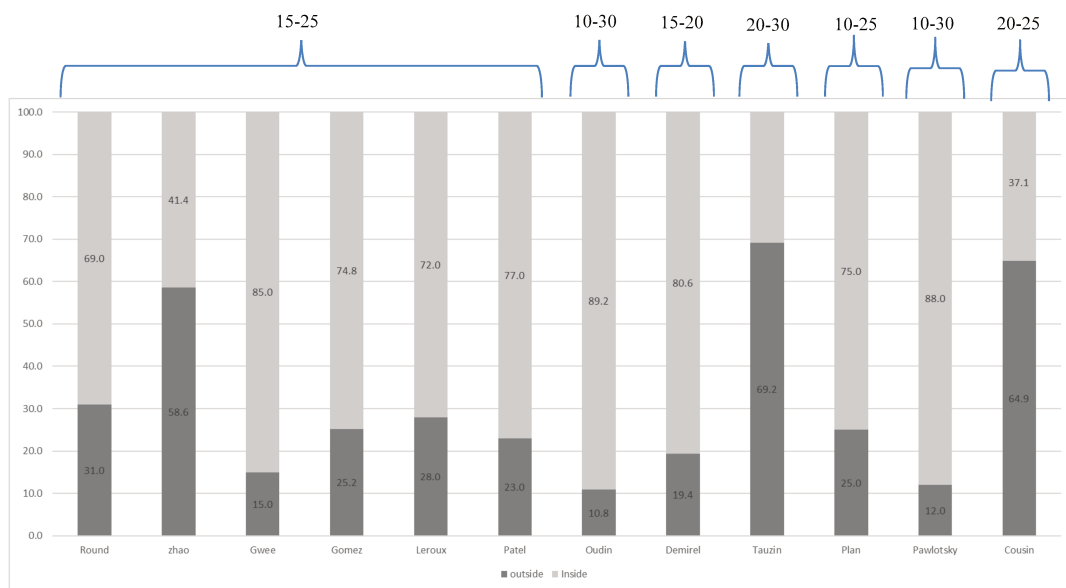
### Blood sampling

Concerning CI, blood samples were drawn between 12 and 24 hours after the start of the infusion in 5 studies [31,34–36,41], between 25 and 48 hours in 5 other studies [27,28,32,38,42], and between 18 and 30 hours in one study [33] (Table 1). When a comparison was made between CI and II, the therapeutic drug monitoring (TDM) practices varied for II with  $C_{\text{min}}$  and/or  $C_{\text{max}}$  (1h after dosing) drawn at 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> or 4<sup>th</sup> dose [31,33,35].

The target currently used in adults is the ratio of vancomycin AUC over 24 hours at steady-state ( $AUC_{24,ss}$ ) to minimum inhibitory concentration (MIC) and for a MIC = 1 mg/L,  $AUC_{24,ss}$  between 400 and 600 mg\*h/L [26]. The target concentrations used for neonates were highly variable from one study

to another (Figure 2). It is to note that in the case of a continuous infusion when the steady state is reached, the AUC is equal to the  $C_{ss} * \text{interdose}$ .

Figure 2: Target attainment rate as function of  $C_{ss}$  targets (mg/L) reported in the different studies after administration of continuous infusion of vancomycin.



Target attainment rate (%) after administration of continuous infusion of vancomycin. The concentrations within the target are shown in light gray and the concentrations outside the targets in dark gray. The target of steady-state concentration is noted above the braces (mg/l)

### *Comparisons between II et CI*

Only one randomized controlled trial compared 51 neonates with II and 53 with CI. Target drug attainment was higher in the CI group (85% versus 41%,  $p < 0.001$ ). The time to reach the target was also faster in the CI group (33.6 versus 27.1 hours,  $p = 0.003$ ). The number of adjunct doses was lower in the CI group (0 versus 1,  $p = 0.001$ ) [27]. Three observational studies compared II with CI [31,35,43] (table 1). Two of these studies showed a superiority of CI for Target attainment: 69% versus 44% ( $p = 0.005$ )

for the Round study [31] and 52.8 versus 34% ( $p = 0.002$ ) for the Demirel study [43]. On the contrary, Germovsek *et al* showed with Monte Carlo simulations that the majority of patients reached the target with either II or CI and that the median of AUC/MIC was lower in the CI group (467 versus 531 mg\*h/L) [35].

### *Loading dose*

The requirement of loading dose was also explored. Only one study didn't propose a loading dose and their target drug attainment were between 74 and 75% [42]. Pawlotsky *et al* compared two groups with or without loading dose and showed a lower target attainment in the group without loading dose (56% versus 88%) [28]. Germovsek *et al.* showed with simulations that in the smallest neonates group (gestational age <15 weeks and post-natal age <2 weeks), the exposure was lower if a loading dose was not given or if the loading dose was lower than 15 mg/kg (median 663 (246-1401) mg\*h/L) compared with a loading dose of 15 mg/kg (791 (379-1445) mg\*h/L) [35]. Leroux *et al* [44], Cousin *et al* [41] and Zhao *et al* [45] used PMA or body weight to adjust the loading dose, proposing smaller doses for smaller infants.

### *Population Pharmacokinetic models and non-compartmental analysis*

The population pharmacokinetic (POPPK) models developed in neonates and their parameters are summarized in Table 2. Overall, 4 articles developed POPPK models of CI in neonates [27,32,35,40] and 2 performed a non-compartmental analysis [28,37]. The pharmacokinetics of CI was described using one-compartment models in three studies [27,32,35] and a two-compartment model in one study [40]. Creatinine was the most frequently used covariate to explain the variability of vancomycin CL. Current weight, birth weight, or post-natal age were also reported as covariates for CL and Vd in some studies [27,28,32,35,40]. Interindividual variability was included on both CL and Vd for monocompartmental studies [32,35] and CL, V1 and V2 for the bicompartimental study [40].

### *Parameters influencing the CI Vancomycin exposure:*

Some studies have investigated parameters influencing the CI exposure (Table 2).

- Creatinine: Tauzin *et al* proposed a loading dose of 15 mg/kg and a continuous infusion of 30 mg/kg/d for all neonates and showed that creatinine > 70  $\mu\text{mol/L}$  was associated with high vancomycin concentrations at steady state [36]. Cousin *et al* showed in multivariate analysis

that serum creatinine was a factor associated with a high probability of  $C_{24h} \geq 20$  mg/L (OR 1.03 (95% CI 1.002–1.06) per  $\mu\text{mol/l}$  of creatinine increase)[41]. As vancomycin is mainly eliminated in urine, dose adjustments are required depending on the renal function. Most studies have suggested doses based on creatinine concentrations [31–33,35,38–44,46]. Gwee *et al* proposed a dosing regimen based on creatinine range and smaller doses for the highest creatinine (table 1&3) and showed good target attainment depending on creatinine ranges : 80% when creatinine < 40  $\mu\text{mol/L}$ , 100% when creatinine > 60  $\mu\text{mol/L}$  and 100 % when creatinine was between 40 et 60  $\mu\text{mol/L}$ [33].

- Post-natal age (PNA) and Post-menstrual age (PMA) were also important variables in seven studies [28,33,35,39–41,45]. Most studies showed that the vancomycin exposure was higher for younger patients. A few studies proposed smaller continuous doses for the youngest gestational ages with target attainment ranging from 41.4% to 88% [28,33,39,44,45]. Plan *et al* showed that by administering the same dose regardless of gestational age, patients outside the therapeutic range were more likely to have the lowest gestational age [42]. Tauzin *et al* proposed an unique dosing scheme for all neonates and showed that PNA  $\geq 14$  days and corrected gestational age  $\geq 32$  weeks were significantly associated with the lowest vancomycin concentrations (PNA > 14 days OR=25.6, 95% [3.2-201.5] p= 0.001 and CGA  $\geq 32$  weeks, OR = 48.2, 95% CI [7.0–334.6 p< 0.001, respectively) [36].
- Others: Cousin et al showed in a multivariate analysis that weight gain from the day before to the day of the infective episode and biological inflammation were factors associated with a  $C_{24h} \geq 20$  mg/L [41] (table 3).

### *Interindividual variability*

Target drug attainment reported with CI varied from one study to another (Figure 2 and Table 3). Models that achieved the best results were those that took into account creatinine and PMAs [28,33,43]. Only one study that offered a simplified dosage with a single dosing regimen achieved good target attainment, even though the target ranges defined in this study were the widest [27].

### *Exposure-effect relationships*

#### **Efficacy**

Plan *et al* compared 2 different dosing regimens of CI (Table 1 and 3) and showed that bacteriological efficacy was similar after 48 hours in the 2 groups (69% vs. 73%) despite difference of exposure (underexposure = 24% vs. 5%) [42]. After four days of antibiotics, negative blood cultures were

observed in most cases (76/82 = 93%). Demirel *et al* compared II and CI and showed no difference in the Töllner score and all control culture were negative in the 2 groups whereas the target drug attainment was higher in the CI group [43]. Gomez *et al* compared periods before and after implantation of a protocol for CI and showed that time to blood culture negativation were lower in the group “after” (35.5 versus 54.6 h,  $p < 0.001$ ) [46]. The randomized study with the highest level of evidence showed no difference between the CI and II groups regarding bacteremia clearance time whereas the target drug attainment was higher in the CI group [33].

## Safety

Round *et al* compared II and CI and reported no complication and no differences between creatinine concentrations between the 2 groups, and subtherapeutic levels were similar in the 2 groups [31]. Oudin *et al* reported two patients with CI who increased creatinine concentration at the end of the treatment due to septic shock and vancomycin overdose [27]. They recovered after 3 weeks. In other study, delta creatinine (between the start and the end of treatment) was not statistically different between the group with II and the group CI whereas the subtherapeutic level was higher in the II group [43]. Pawlotsky *et al* compared CI with and without loading dose and reported no side effects, no hypotension, no red man syndrome and one case of reversible increase of creatinine during klebsiella sepsis [28]. Gomez *et al* study reported only one patient with nephrotoxicity in the group before and two in the group after CI protocol initiation [46]. In the randomized controlled study comparing II and CI, there was no increase in the creatinine concentrations at the end compared to the initiation of therapy in both groups [33]. Leroux *et al* reported 2 patients with nephrotoxicity with CI [44]. Patel *et al* reported two patients under CI who developed renal failure secondary to a decline in clinical status [39]. Cousin *et al* reported five episodes of oliguria independently of the level of vancomycin concentration [41].

## How to improve future studies evaluating CI?

The therapeutic target must be refined in neonates. For adults, an AUC<sub>0-24</sub>/MIC target between 400 and 600 has been defined to maximize therapeutic efficacy against MRSA and limit the risk of renal insufficiency [26]. To attain the desired AUC/MIC target of 600, it is advisable to consider escalating the vancomycin dosage when the bacterial MIC increases. However, it has been observed that achieving the target AUC/MIC values can be challenging in MRSA cases with an MIC of 2 mg/l when following the existing dosing regimens for both children and adults [47]. It is important to note that all the PK/PD efficacy studies mentioned were conducted exclusively in adult patients, so it is imperative to collect data specifically pertaining to neonates.



Moreover, there is a notable absence of data concerning the optimal PK/PD target for Coagulase negative staphylococcus (CoNS) or enterococci, which are the two most significant pathogens in late-onset sepsis (LOS) [48]. This group of staphylococcal species is naturally found on healthy human skin and mucous membranes. In neonates, one of the key risk factors for CoNS infections is the presence of implanted biomedical devices like central catheter, which are frequently used for administering medications and parental nutrition and provide an ideal environment for biofilm formation. The neonate's innate immune system is underdeveloped and functions differently from that of adults, which makes infants more susceptible to sepsis [49]. These infections caused by specific pathogens and a different immune system than that of adults lead us to consider other endpoints.

Mårtson *et al* published a very interesting methodology to improve the design of a study to evaluate therapeutic drug monitoring in infectious disease [50]. To select a relevant endpoint, it is important to take into consideration the neonatal environment:

- Mortality is a questionable endpoint. Mortality in newborns with LOS is not necessarily linked to therapeutic ineffectiveness but to a fragility already present in patients, particularly among very low birth weights (VLBW) [51].
- Time to negative blood culture from the infection site or decrease in log<sub>10</sub> colony forming units (CFU)/ml could be a good endpoint [50]. However, repetitive blood tests can be a challenge in VLBW.
- Infection related biomarkers, such as protein C-Reactive (CRP) or procalcitonine (PCT) or clinically sepsis score could serve as a valuable secondary outcomes [50].
- Continuous endpoints are preferable to categorical endpoints [50] : Regarding vancomycin toxicity, it is crucial to take into account creatinine and its changes. Indeed, monitoring creatinine levels before and after treatment could serve as a valuable secondary outcome.
- Considering hospitalization costs can also be of interest.

It is equally important to clarify the study design. A prospective randomized trial provides a high level of evidence. However, it can be challenging to obtain double blinding when comparing CI and II. Stepped wedge cluster randomized studies could be considered. Indeed, this design allows for the implementation of a new protocol across multiples centers and to take into account any potential confounding factors.

A thorough discussion on the design and endpoints among various specialists (pediatricians, pharmacologists, methodologists) would help in better assessing the benefits of continuous vancomycin infusion.

## **Implication for current practices**

1. Surrogate efficacy target drug attainment appears to be better with CI than II. However, there is only one randomized controlled trial, and further randomized control studies are necessary.
2. The important inter-individual variability requires therapeutic drug monitoring for vancomycin.
3. An initial loading dose is important to achieve therapeutic targets. However, the gestational age and weight of the neonates must be considered for adjusting the loading and the continuous dosage to avoid overdosing.
4. The implementation of a CI prescription protocol appears to be essential to ensure both the effectiveness and safety of the treatment.

## **Conclusion**

Target drug attainment appears to be better with CI than II. However, the level of evidence is low, as only one randomized study has been conducted. The conduct of well-designed studies appears to be necessary with higher number of samples and standardized sampling times and dosing regimens. Therapeutic drug monitoring is necessary in the neonates to ensure reaching the therapeutic targets.

Table 1: Characteristics of studies and patients enrolled.

Study	Type of study	Population (n)	Dosing regimens	Sex (Males, %)	Gestation Age at birth	Post menstrual age/ post-natal age	Birth weight	Current weight	creatinine
Round et al 2021[31]	Prospective observational study  Evaluation of implementation CI in 2 steps	77 neonates recorded: - II: 25 - CI-step 1: 29 - CI-step 2 :23	<u>II:</u> 5 mg/kg /24h if GA <29 w /12h if 29<GA< 35 w /8h if GA >=36 w Target Cmin (before 3 <sup>th</sup> or 4 <sup>th</sup> dose) :10-15 mg/L  <u>CI:</u> Loading dose 15 mg/kg If Creat < 40 µmol/L + GA < 40 w: 50 mg/kg/24h If Creat < 40 µmol/L + GA >40 w: 40 mg/kg/24h If 40<Creat <60 µmol/L: 30 mg/kg/24h If Creat > 60 µmol/L: 20 mg/kg/24h Target Css (12-24 h after the loading dose) :15-25mg/L	NA	II: 27 w (23–39) <sup>a</sup>  CI- step 1: 25 w (23–42) <sup>a</sup>  CI- step 2: 24 w (23–39) <sup>a</sup>	NA	II: 960 g (450–2610) <sup>a</sup>  CI- step 1: 885 kg (540–3400) <sup>a</sup>  CI- step 2: 850 (590–4040) <sup>a</sup>	NA	NA
Tauzin et al 2019[36]	Retrospective observational study	75 neonates  184 serum samples	Loading dose: 15 mg/kg CI: 30 mg/kg/d Target Css 18h after the loading dose: 20-30 mg/L	NA	27 w (26–30.5) <sup>b</sup>	NA	815g (685–1240) <sup>b</sup>	NA	Before treatment: 15 to 116 µmol/L
Zhao et al 2013 [32]	Prospective observational Study 3 hospitals included	116 neonates (59 boys and 57 girls)  207 serum samples including 116 first TDM measurements.	Hospital 1+2: loading dose 10–15 mg/kg and CI 30 mg/kg/24h if normal renal function or 20 if abnormal renal function.  Hospital 3: loading dose (LD) + CI (normal – abnormal renal function)  <u>GA ≥24 - &lt;27 w:</u>  PNA ≤7 d: 10mg/kg + 20 - 15 mg/kg/24h  PNA >7 d: 10mg/kg + 25 - 20 mg/kg/24h  <u>GA ≥27 - &lt;30 w:</u>  PNA ≤7 d: 10mg/kg + 25 -20 mg/kg/24h	59 boys (50.8%) 57 girls (49.2%)	NA	32.7 w (24.4–49.4) <sup>c</sup>	1010 g (510–3930) <sup>c</sup>	1416g (460–5680) <sup>c</sup>	42 µmol/l (5–228) <sup>c</sup>

			<p>PNA &gt;7 d: 10mg/kg + 30 - 25 mg/kg/24h</p> <p>GA <u>≥30 - &lt;32 w</u></p> <p>PNA ≤7 d: 15mg/kg + 25 -20 mg/kg/24h</p> <p>PNA &gt;7 d: 15mg/kg + 30 - 25 mg/kg/24h</p> <p>GA <u>≥32 w</u></p> <p>PNA ≤7d : 15mg/kg + 30 – 25 mg/kg/24h</p> <p>PNA &gt;7 d: 15mg/kg + 35 - 30 mg/kg/24h</p> <p>Blood sample Css drawn at 26.8 h (9.8-137.8) <sup>c</sup></p> <p>Target Css after loading dose: 15-25 mg/L</p>						
Plan et al 2008 [42]	Observational study	<p>145 neonates (73 in period 1 and 72 in period 2)</p> <p>CI for the 2 periods</p>	<p>No loading dose</p> <p>Period 1: 25 mg/kg/d (Creat&lt; 90 μmol/L) or 15 mg/kg/d (Creat&gt; 90 μmol/L)</p> <p>Period 2: 30 mg/kg/d (Creat&lt; 90 μmol/L) or 20 mg/kg/d (Creat&gt; 90 μmol/L)</p> <p>Target Css H48: 10-25 mg/L</p>	<p>Period 1 boys = 44%</p> <p>Period 2 boys= 53%</p>	<p>PCA</p> <p>Period 1: 28 w (26–29) <sup>b</sup></p> <p>Period 2: 27.5 w (26–29) <sup>b</sup></p>	<p>NA</p>	<p>Period 1: 944 g (800–1160) <sup>b</sup></p> <p>Period 2: 870 g (760–1160) <sup>b</sup></p>	<p>Period 1: 938 g (795– 1140) <sup>b</sup></p> <p>Period 2: 860 g(707– 1170) <sup>b</sup></p>	<p>Period 1: 70 μmol/L (60–86) <sup>b</sup></p> <p>Period 2: 74 μmol/L (55–104) <sup>b</sup></p>
Oudin et al 2011 [27]	Observational study	<p>68 neonates</p> <p>151 serum samples</p>	<p>Loading dose: 7 mg/kg administered over 2 h</p> <p>CI: 30 mg/kg/d</p> <p>Target Css H24-48 10-20 mg/L</p>	<p>NA</p>	<p>29.5 w (27) <sup>d</sup></p>	<p>PNA 21.6 d (23.0) <sup>d</sup></p> <p>PMA: 32.7 w (5.3) <sup>d</sup></p>	<p>NA</p>	<p>1500 g (970) <sup>d</sup></p>	<p>NA</p>

Demirel et al 2015 [43]	Comparative study	<p>II: group I: <math>n = 41</math> neonates</p> <p>CI: group II: <math>n = 36</math> neonates</p> <p>173 serum samples</p>	<p>Group I (II): dosing scheme of “Neofax: a manual of drugs used in the neonatal care”</p> <p>Target II: Cmin 5-10 mg/L</p> <p>Group II (CI) : Leroux <i>et al</i> [32]</p> <p>Target CI: Css 15-20 mg/L</p>	<p>Group I Boys: 68.3 %</p> <p>Group II Boys: 52.8 %</p>	<p>Group I : 29.3 w (2.9)<sup>d</sup></p> <p>Group II : 28.6 w (2.9)<sup>d</sup></p>	NA	<p>Group I: 1269 g (230)<sup>d</sup></p> <p>Group II: 1026 g (364)<sup>d</sup></p>	NA	NA
Pawlotsky et al 1998 [28]	Comparative study	<p>53 neonates 24 in group 1 29 in group 2</p>	<p><u>Group 1: CI:</u></p> <p>no loading dose</p> <p>PMA 25-30 w = 10 mg/kg/d</p> <p>PMA 31-34 w = 17 mg/kg/d</p> <p>PMA 35-38 w = 20 mg/kg/d</p> <p>PMA 39-40 w = 24 mg/kg/d</p> <p>PMA &gt;41 w = 30 mg/kg/d</p> <p><u>Group 2: CI:</u></p> <p>loading dose 7 mg/kg</p> <p>PMA 25-26 w = 10 mg/kg/d</p> <p>PMA 27-28 w = 12 mg/kg/d</p> <p>PMA 29-30 w = 15 mg/kg/d</p> <p>PMA 31-32 w = 18 mg/kg/d</p> <p>PMA 33-34 w = 20 mg/kg/d</p>	NA	<p>Group 1 29.2 w (2.9)<sup>d</sup></p> <p>Group 2 30.5 w (3.7)<sup>d</sup></p>	<p>PNA</p> <p>Group 1: 4.3 d (3.1)<sup>d</sup></p> <p>Group 2: 3.4 d (3.5)<sup>d</sup></p>	<p>Group 1: 1100 g (300)<sup>d</sup></p> <p>Group 2: 1500 g (800)<sup>d</sup></p>	<p>Group 1: 1500g (300)<sup>d</sup></p> <p>Group 2: 1800g(800)<sup>d</sup></p>	NA

			<p>PMA 35-36 w = 23 mg/kg/d</p> <p>PMA 37-38 w = 26 mg/kg/d</p> <p>PMA 39-40 w = 29 mg/kg/d</p> <p>PMA 41-42 w = 31 mg/kg/d</p> <p>PMA 43-44 w = 34 mg/kg/d</p> <p>PMA &gt;45 w = 40 mg/kg/d</p> <p>Css calculation = mean of C2 at 48h and C3 at 72h</p> <p>Target Cmin &lt;40 mg/L after loading dose</p> <p>Target Css: 10-30 mg/L</p>						
Gomez et al [46]	Retrospective comparative study Before and after implementation of a protocol	Before Period: 45 neonates, 60 serum samples After Period: 49 neonates, 59 serum samples	<p>After implementation of a protocol, both loading and maintenance doses were calculated using the Zhao dose [32]</p> <p>Target Css: 15-25 mg/L</p>	NA	<p>Before: 29.4 w (25.8–36.6)<sup>b</sup></p> <p>After: 28.3 w (26.9–35.6)<sup>b</sup></p>	<p>Before: PNA 15.5 d (7.0–30.3)<sup>b</sup></p> <p>After: PNA 11.0 d (5.5–18.8)<sup>b</sup></p>	<p>Before: 928 g (678–2320)<sup>b</sup></p> <p>After: 970 g (785–2373)<sup>b</sup></p>	<p>Before: 1590 g (908–2853)<sup>b</sup></p> <p>After 1300 g (930–2725)<sup>b</sup></p>	NA
Kim et al 2014 [37]	Retrospective study	50 neonates 58 serum samples	II: 10 mg/kg/8h	NA	27.4 w (2.5) <sup>d</sup>	PNA 17.1 d (12.6) <sup>d</sup>	1020 g (420) <sup>d</sup>	NA	<p>At initiation treatment</p> <p>56 µmol/L (29)<sup>d</sup></p>
Gwee et al 2019 [33]	Randomized controlled trial	<p>111 young infants randomly assigned:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 54 to II</li> <li>• 57 to CI</li> </ul>	<p>II:</p> <p>GA &lt; 29 weeks = 15 mg/kg/24h</p> <p>29&lt;GA&lt;35 = 15 mg/kg/12h</p>	Boys II 54% CI 47.2%	<p>II: 34.4 w (5.2)<sup>d</sup></p> <p>CI: 34.0 w (4.4)<sup>d</sup></p>	<p>II : PNA 23 d (21)<sup>d</sup></p> <p>CI : PNA 23 d (19)<sup>d</sup></p>	<p>II: 2294 g (1033)<sup>d</sup></p> <p>CI 2248 g (1036)<sup>d</sup></p>	<p>II: 2503 g (1137)<sup>d</sup></p> <p>CI: 2595 g (970)<sup>d</sup></p>	NA

		51 and 53, respectively, were included in the intention-to-treat analysis	<p>36&lt;GA&lt;44 = 15 mg/kg/8h</p> <p>GA &gt; 44 weeks = 15 mg/kg/6 h</p> <p>Target for II: Cmin = 10 à 20 mg/L before the third dose</p> <p>CI:</p> <p>Loading dose: 15 mg/kg</p> <p>Creat &lt; 40 µmol/L and GA &gt;=40 w = 50mg/kg/d</p> <p>Creat &lt; 40 µmol/L and GA &lt; 40 w = 40mg/kg/d</p> <p>40&lt;Creat &lt; 60 µmol/L = 30mg/kg/d</p> <p>Creat &gt; 60 µmol/L = 20 mg/kg/d</p> <p>Target Css = 15-25 mg/L (18 to 30 hours after the beginning of infusion)</p>						
Leroux et al 2016 [34]	Prospective observational study	190 neonates	<p>Loading dose = Target concentration * <math>V</math></p> <p>Maintenance dose = Target concentration*CL *24 h</p> <p><math>V = 0.791 * (\text{current weight}/1416)^{0.898}</math></p> <p><math>CL = 0.0571 * (\text{current weight}/1416)^{0.513} * (\text{birth weight}/1010)^{0.599} * [1 + 0.282 (\text{PNA}/17)] [(1/\text{serum creatinine}/42)^{0.525}]</math></p>	NA	31.1 w (4.9) <sub>d</sub>	PNA 16.7 d (21.7) <sub>d</sub>	1563 g (844) <sub>d</sub>	1755.0 g (872.5) <sub>d</sub>	48.6 µmol/L (21.8) <sub>d</sub>



			Target Css = 15-25 mg/L (6 to 24 h after starting vancomycin treatment)						
Ponthier et al 2022 [38]	Retrospective study	1900 PK profiles simulated. External evaluation in 82 neonates	Machine learning algorithm / application developed: CI: <a href="https://vanco.shinyapps.io/vanco_firstdose/">https://vanco.shinyapps.io/vanco_firstdose/</a>  Target AUC0-24 400-600 mg*h/L	NA	30.57 w (27.43, 34.54) <sup>b</sup>	PNA 20.5 d (5.50, 24.50) <sup>b</sup>	1230 g (786-1889.8) <sup>b</sup>	1748 g (987, 2257) <sup>b</sup>	41.50 µmol/L (28.50-62.50) <sup>b</sup>
Patel et al [39]	Retrospective study	120 serum samples Number of patients not reported	Loading dose: 15 mg/kg  Creat < 40 µmol/L and PMA ≥40 w = 50mg/kg/d  Creat < 40 µmol/L and PMA < 40 w = 40mg/kg/d  40<Creat < 60 µmol/L = 30mg/kg/d  Creat > 60 µmol/L = 20 mg/kg/d  Target Css = 15-25 mg/L (18 to 30 hours after the start of infusion)	NA	First 60 serum samples: 36 w (24-42) <sup>c</sup>  Subsequent 60 serum samples: 29 w (24-41) <sup>c</sup>	PMA  First 60 serum samples: 39 w (29-52) <sup>c</sup>  Subsequent 60 serum samples: 36 w (26-62) <sup>c</sup>	First 60 serum samples: 2800 g (720-4300) <sup>c</sup>  Subsequent 60 serum samples: 2220 g (2620-6900) <sup>c</sup>	NA	First 60 serum samples: 36 µmol/L (12-89) <sup>c</sup>  Subsequent 60 serum samples: 33 µmol/L (15-114) <sup>c</sup>
Germovsek et al 2019 [35]	Prospective observational study	54 infants for the model development: <ul style="list-style-type: none"> <li>CI: 31 infants/ 102 serum samples</li> <li>II: 23 infants with 81 serum samples</li> </ul> 34 infants for the model evaluation: <ul style="list-style-type: none"> <li>CI: 25 infants/ 84 serum samples</li> </ul>	II: 15 mg/kg every: /24h if PMA <29 w /12h if PMA: 29-35 w /8h if PMA >35 w  CI: loading dose 15 mg/kg  Creat <64 µmol/L: 30 mg/kg/d  64< Creat <100 µmol/L: 25 mg/kg/d  100<Creat<150 µmol/L: 15 mg/kg/d  Css measured 12 h after starting infusion	NA	NA	PMA:  Model development: 29 w (23.7–41.9) <sup>c</sup>  Model validation: 28 w (23.4–41.7) <sup>c</sup>  PNA:Model development: 30 d (1–156) <sup>c</sup>	NA	NA	Serum creatinine at the start of therapy  Model development: 31.0 µmol/L (18–98) <sup>c</sup>  Model validation: 34.0 µmol/L (15–77) <sup>c</sup>  Peak serum creatinine during therapy

		<ul style="list-style-type: none"> <li>II: 9 infants with 23 serum samples</li> </ul>				Model validation: 19 d (2-219) <sup>c</sup>			Model development: 27.0 µmol/L (18-83) <sup>c</sup>  Model validation: 29.0 µmol/L (18-162) <sup>c</sup>
Jacqz-Aigrain et al 2019 [40]	Retrospective study	631 neonates and infants included  Continuous infusion: 295 (18.1%)  Intermittent infusion: 1336 (81.9%)	NA	NA	31.2 w (5.0) <sup>d</sup>	PMA: 33.3 w (5.7) <sup>d</sup>  PNA: 16 d (15) <sup>d</sup>	NA	1785(1127) g	59.2 (32.0) µmol/L
Cousin et al 2022 [41]	Retrospective et prospective study	52 neonates  70 infective episodes	<p><b><u>Loading dose :</u></b></p> <p>-<u>GA 24-27 w</u></p> <p>PNA 0-7 d: 10 mg/kg</p> <p>PNA d &gt;=: 7 10 mg/kg</p> <p>PNA d &gt;= 15: 15 mg/kg or 10 mg/kg if abnormal renal function</p> <p>- <u>GA 27-29+6 weeks</u></p> <p>PNA 0-7 d: 10 mg/kg</p> <p>PNA&gt;7 d: 10 mg/g</p> <p>- <u>GA 30-31+6 weeks</u></p> <p>PNA 0-7 d: 15 mg/kg</p>	55.7 % Girls	NA	PMA 28.5 w (26-32) <sup>b</sup>  PNA 12.5 d (7-23) <sup>b</sup>	1052 g (747-1339) <sup>b</sup>	1140 g (835-1722) <sup>b</sup>	Pre antibiotic  41.5 µmol/L (32-59) <sup>b</sup>

			<p>PNA &gt;7 d: 15 mg/kg</p> <p><u>- GA ≥32 weeks</u></p> <p>PNA 0-7 d: 10 mg/kg</p> <p>PNA &gt; 7 d: 10 mg/kg</p> <p><b><u>Maintenance dose:</u></b></p> <p><u>- GA 24-27 weeks</u></p> <p>PNA 0-7 d: 20 mg/kg/d or 15 mg/kg/d if abnormal renal function</p> <p>PNA ≥= 7 d: 25 mg/kg or 20 mg/kg/d if abnormal renal function</p> <p>PNA ≥= 15 d: 30 mg/kg/d or 25 mg/kg/d if abnormal renal function</p> <p><u>- GA 27-29+6 weeks</u></p> <p>PNA 0-7 d: 25 mg/kg/d or 20 mg/kg/d if abnormal renal function</p> <p>PNA &gt; 7 d: 30 mg/kg/d or 25 mg/kg/d if abnormal renal function</p> <p><u>- GA 30-31+6 weeks</u></p> <p>PNA 0-7 d: 25 mg/kg/d or 20 mg/kg/d if abnormal renal function</p> <p>PNA &gt; 7 d: 30 mg/kg/d or 25 mg/kg/d if abnormal renal function</p> <p><u>- Gestational Age ≥=32 weeks</u></p>						
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

			PNA 0-7 d: 30 mg/kg/d or 25 mg/kg/d if abnormal renal function  PNA > 7 d: 35 mg/kg/d or 30 mg/kg/d if abnormal renal function  Target C <sub>ss</sub> = 20-25 mg/L H24						
--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

Legends: AUC : area under the concentration-time curve; CI: continuous infusion of vancomycin; Creat: creatinine; Cmin: concentration minimal; C<sub>ss</sub>: concentration at steady-state; d: days; g: grams; GA: gestational Age; H: hours; II: intermittent infusion of vancomycin; Kg: kilograms; PMA: post menstrual age; PNA: post-natal age; TDM: therapeutic drug monitoring; w: weeks

- <sup>a</sup> mean(range)
- <sup>b</sup> median(interquartile)
- <sup>c</sup> median(range)
- <sup>d</sup> mean (sd)

Table 2: Population pharmacokinetic models and regression models

study	type of patients	methods	models	covariates	parameters	variability
Zhao et al 2013 [32]	116 neonates	NONMEM®	One compartment	current bodyweight on Vd  birth weight, PNA and Creat on Cl	$V=0.791*(\text{current weight}/1416)^{0.898}$  $CL=0.0571*(\text{current weight}/1416)^{0.513}$ *Fmaturation*RF  $F\text{maturation}=(\text{birth weight}/1010)^{0.599}$ *(1+0.282 *(PNA/17))  $RF=1/(\text{Creat}/42)^{0.525}$	IIV on CL +V
Oudin et al 2011 [27]	NA	NONMEM®	One compartment	WT, Creat	$CL = 82.1 \times (\text{WT}/70)^{0.75} / \text{Creat}$  $V=60.5 \times (\text{WT}/70)$	IIV on CL +V
Pawlotsky et al 1998 [28]	53 neonates 24 in group 1 29 in group 2	Multivariate analysis	NA	NA	$CL \text{ (ml/kg)} = 0.077 \text{ PCA (CW)} - 1.385$	NA
Germovsek et al 2019 [35]	54 infants for the model development: 31 infants/ 102	NONMEM®	One Compartment	Weight and PMA	$CL \text{ (L/h/70 kg)} \text{ mean} = 5.7 \text{ SEM}^\alpha = 0.26$	IIV on CL +V and covariance between IIV

	<p>concentrations for CI and 23 infants with 81 concentrations II.</p> <p>54 infants for the model evaluation: 25 infants/ 84 concentrations for CI and 9 infants with 23 concentrations II.</p>				$V$ (L/70 kg) mean= 39.3 SEM <sup>α</sup> = 3.7	
Kim et al 2014 [37]	50 neonates 58 sets of vancomycin	Linear regression	NA	NA	$k_{el}$ (h <sup>-1</sup> ): 0.1103 (0.1011–0.1195) <sup>f</sup> $t_{1/2}$ (h): 6.3 (5.4–7.2) <sup>f</sup> $V$ (liters): 0.68 (0.60–0.77) <sup>f</sup> $V$ (liters/kg): 0.61 (0.57–0.66) <sup>f</sup> $CL$ (liters/h): 0.075 (0.062–0.089) <sup>f</sup> $CL$ (liters/h/kg): 0.068 (0.061–0.074) <sup>f</sup>  $AUC_{24}$ (mg/h/liter): 449 (409–489) <sup>f</sup>	NA
Jacqz-Aigrain 2019 [40]	631 neonates and infants included Continous	NONMEM®	2 compartment model	CW PMA Creat Race	$CL = 0.0680 * (CW/1350)^{0.863} * RM * RF*$ $F_{Jaffe'Enzymatic} * Frace$	IIV on V1 V2 CL

	infusion 295 (18.1%)  Intermittent infusion  1336 infants (81.9%)  4894 concentrations			F jaffe- enzymatique		
--	--	--	--	-------------------------	--	--

Legends: CI: continuous infusion of vancomycin; CL : clearance; Creat: creatinine; CW: current weight; d: days; kel: elimination rate (h-1); g: grams; GA: gestational Age; h: hours; II: intermittent infusion of vancomycin; IIV: interindividual variability; Kg: kilograms; PMA: post menstrual age; PNA: post natal age; SS: steady-state; t1/2: elimination half-life; TDM: therapeutic drug monitoring; Vd: volume of distribution; w: weeks

<sup>a</sup> mean(range)

<sup>b</sup> median(interquartile)

<sup>c</sup> median(range)

<sup>d</sup> mean (sd)

<sup>e</sup> median (IC95)

<sup>f</sup> mean (95CI)

Table 3: Target attainment, efficacy and safety data of studies

Study	Population	Target attainment	Efficacy	Safety
Round et al 2021[31]	96 serum samples from 77 neonates	<p><u>II: Target 10-15 mg/L</u>  Subtherapeutic: 40%  Therapeutic: 44%  Supratherapeutic: 15%</p> <p><u>CI-step1: Target 15-25 mg/L</u>  Subtherapeutic: 31%  Therapeutic: 56%  Supratherapeutic: 13 %</p> <p><u>CI-step2: Target 15-25 mg/L</u>  Subtherapeutic: 25  Therapeutic: 69 %  Supratherapeutic: 5 %</p> <p>Time taken to achieve target:</p> <p>II: 51 h (12–166) °</p> <p>CI-step1: 22.5 h (12–69) °</p> <p>CI-step2: 24 h (14–108) °</p>	NA	<p>No complication</p> <p>Difference in creatinine level refers to the baseline creatinine minus highest creatinine while on vancomycin (µmol/L). differences in creatinine levels</p> <p>II: 1 (-6 to 39) <sup>a</sup></p> <p>CI step 1: 3 (-31 to 45) <sup>a</sup></p> <p>CI step 2: 0 (-50 to 60) <sup>a</sup></p>
Tauzin et al 2019[36]	75 neonates 184 serum samples	<p><i>Target 20-30 mg/L</i>  Subtherapeutic: 43.9%  Therapeutic: 30.8 %  Supratherapeutic: 25.3%</p>	NA	NA
Zhao et al 2013 [32]	116 neonates	<p><i>Target 15-25 mg/L</i>  Subtherapeutic: 30.2%  Therapeutic: 41.4 %  Supratherapeutic: 28.4%</p>	NA	NA



Plan et al 2008 [42]	145 neonates (73 in period 1 and 72 in period 2)	<p><i>Target 10-25 mg/L</i></p> <p>Period 1</p> <p>Subtherapeutic: 24% Therapeutic: 74 % Supratherapeutic: 1.4%</p> <p>Period 2</p> <p>Subtherapeutic: 5% Therapeutic: 75 % Supratherapeutic: 19%</p>	<p>At H48, 71% (57/ 80) of neonates with proved CoNS infection recovered.</p> <p>Bacteriological efficacy was similar with the two dosing levels as 69% (27/39) and 73% (30/41) in groups 1 and 2 (p,0.05),</p> <p>At H96, blood culture remained positive in only 17% (4/23) of patients.</p> <p>Finally, 4 days after the onset of antibiotics, negative blood cultures were observed in most cases (76/82, 93%).</p>	NA
Oudin et al 2011 [27]	68 neonates  151 serum samples	<p><i>Target 10-20 mg/L</i></p> <p>Subtherapeutic: 5.8% Therapeutic: 89.2 % Supratherapeutic: 5%</p>	NA	<p>Serum creatinine variations <math>-7</math> (20)<sup>d</sup> <math>\mu\text{mol/l}</math> and <math>-10</math> (12)<sup>d</sup> <math>\mu\text{mol/l}</math> from the beginning to the end of treatment among patients with 7 or more days of treatment.</p> <p>2 patients increase in creatinine concentration at the end of the treatment: septic shock +</p>

				vancomycine overdose. Recovered after 3 weeks.
Demirel et al 2015 [43]	173 serum sample of 77 preterm neonates	<p><i>Target 15-20 mg/L</i></p> <p>At 48h of infusion (p=0.002)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Group I (II): Subtherapeutic: 26.8 % Therapeutic: 34.1% Supratherapeutic: 39 %</li> <li>Group II (CI): Subtherapeutic: 41.7 % Therapeutic: 52.8% Supratherapeutic: 5.6 %</li> </ul> <p>At the end of infusion (p=0.09)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Group I (II): Subtherapeutic: 7.3 % Therapeutic: 78 % Supratherapeutic: 14.6 %</li> <li>Group II (CI): Subtherapeutic: 16.8 % Therapeutic: 80.6% Supratherapeutic: 2.8 %</li> </ul> <p>Dose adjustment (n) (p=0.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Group I: 27 (65.9%)</li> <li>Group II: 19 (52.8%)</li> </ul>	<p>No differences between the 2 groups for Töllner score</p> <p>Comparison of pathogen microorganisms: all control culture results were negative in the 2 groups</p>	<p>None of the patients had nephrotoxicity</p> <p>Delta Creatinine (µmol/L):</p> <p>group I: -0.1 (-0.3/-0.05) °</p> <p>group II: -0.15 (-0.4/-0.05) °</p>
Pawlotsky et al 1998 [28]	53 neonates 24 in group 1 29 in group 2	<p><i>Target 10-30 mg/L</i></p> <p>Group 1 % in the target 56%</p> <p>Group 2 % in the target 88%</p>	<p>25.5% had documented sepsis</p> <p>All recovered</p>	No side effects

				<p>No hypotension or red man syndrome</p> <p>1 case of reversible increase in creatinine during klebsiella sepsis</p>
Gomez et al [46]	<p>Before: 45 neonates, 60 serum samples</p> <p>After: 49 neonates, 59 serum samples</p>	<p><i>Target 15-25 mg/L</i></p> <p>Initial exposure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Before: Subtherapeutic: 68.3 % Therapeutic: 28.3% Supratherapeutic: 3.3 %</li> <li>• After: Subtherapeutic: 10.2 % Therapeutic: 74.6% Supratherapeutic: 15.3 %</li> </ul> <p>All exposure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Before Subtherapeutic: 67.2 % Therapeutic: 31% Supratherapeutic: 1.7 %</li> <li>• After: Subtherapeutic: 12.6 % Therapeutic: 74.8% Supratherapeutic: 12.6 %</li> </ul>	<p>Time to blood culture negativation: (p&lt;0.001)</p> <p>Group before: 54.6 h (48.9–107)<sup>b</sup> (n = 31)</p> <p>Group after: 37.5 h (28.1–53.6)<sup>b</sup> (n = 22)</p> <p>Differences concerning leukomalacia: (p=0.021)</p> <p>group before: 22.6%</p> <p>group after: 2.9 %</p> <p>No differences between the 2 groups for: Relapse, Decrease of inflammatory</p>	<p>Only one patient showed nephrotoxicity in the before group, and two in the after group (not significant)</p>

			syndrome, increased respiratory support, Duration of vasoactive drugs use , Catheter removal, Severe bronchopulmonary dysplasia , Total duration of hospitalization	
Kim et al [37]	50 neonates 58 serum samples	CI highest probability (28 to 32% of patients) of attaining C <sub>ss</sub> (15 - 20 mg/l) with: loading dose = 10 mg/kg followed by a maintenance dose = 25 to 30 mg/kg/24 h  Nomogram proposed depending on the targeted concentration.	NA	NA
Gwee et al 2019 [33]	111 neonates	<i>Target 15-25 mg/L</i>  II: % in the target 41%  GA 36-44 w: 44% GA 29-35 w: 42% GA <29 w: 20%  CI % in the target 85%  Creat < 40 µmol/L = 80%  Creat < 40µmol/L + GA ≥40 w = 80%  Creat > 60 µmol = 100%	Times to the clearance of bacteremia: (P = .62)  II: 55.3 h (14.9) <sup>d</sup> CI 46.1 h (10.3) <sup>d</sup>	no increase in the creatinine levels at the end compared to the start of therapy in the II group (35.4–31.2 µmol/L; SD 19.6–16.2 µmol/L; P = .01) or in the CI group (29.3–28.1 µmol/L; SD 12.1–10.7 µmol/L; P = .50).

		<p>40&lt;Creat &lt;60 <math>\mu\text{mol} = 100\%</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Time to achieve target (p=0.003)  II:33.6 h (38.8) <sup>c</sup>  CI 27.1h (10.8) <sup>c</sup></li> <li>Number of dose adjustments (p=0.001)  III (0-3) <sup>c</sup>  CI 0 (0-1) <sup>c</sup></li> </ul>		
Leroux et al 2016 [34]	190 neonates	<p><i>Target 15-25 mg/L</i></p> <p>% in the target 72%</p> <p>&lt;10 mg/L: 3.1 % &gt;30 mg/L: 6.3 %</p>	NA	2 patients had nephrotoxicity
Ponthier et al 2022 [38]	1900 PK profiles simulated. External evaluation 82 neonates	<p><i>Target AUC0-24 400-600 mg*h/L</i></p> <p>% in the target in simulated set: 46.9%</p> <p>% in the target in external set 35.3%</p>	NA	NA
Patel et al [39]	120 serum samples Number of patients not reported 82 samples	<p><i>Target 15-25 mg/L</i></p> <p>% in the target 77% % below the target 4%</p>	NA	Creat: 39 $\mu\text{mol/L}$ (20) <sup>d</sup> at the start of the treatment and to 28 $\mu\text{mol/L}$ (10) <sup>d</sup> at the end.

				Two patients who developed renal failure secondary to a decline in clinical status.
Germovsek et al 2019 [35]	<p>54 infants for the model development: 31 infants/ 102 concentrations for CI and 23 infants with 81 concentrations II.</p> <p>54 infants for the model evaluation: 25 infants/ 84 concentrations for CI and 9 infants with 23 concentrations II.</p>	<p>Almost all simulations either CI or II reached the target (AUC<sub>24,ss</sub>/MIC of 400)</p> <p>AUC<sub>24,ss</sub>/MIC:</p> <p>CI= 467 mg*h/L (210-1084)<sup>f</sup></p> <p>II= 531 mg*h/L (214-1186)<sup>f</sup></p> <p>GA &lt;25 weeks and postnatal age &lt;2 weeks:</p> <p>CI: AUC<sub>24,ss</sub>/MIC 663 mg*h/L (246–1401)<sup>e</sup></p> <p>II: AUC<sub>24,ss</sub>/MIC 482 mg*h/L (322–783)<sup>e</sup></p> <p>GA &lt;25 weeks and postnatal age &lt;2 weeks:</p> <p>No loading dose or loading dose &lt;15 mg/kg: lower exposure 663 mg*h/L (246–1401)<sup>e</sup> compared to loading dose of 15 mg/kg 791 mg*h/L (379–1445)<sup>e</sup></p>	NA	<p>4 infants (5.2%) developed acute kidney injury on vancomycin.</p> <p>3 of them had a stage 1 injury (serum creatinine rise 1.5 to 1.9 times baseline levels) and one had a stage 3 injury (serum creatinine rise 2.0 to 2.9 times baseline levels) based on neonatal KDIGO classification.</p> <p>Serum creatinine at the start of therapy</p> <p>Model development</p> <p>31.0 (18–98)<sup>e</sup></p> <p>Model validation</p> <p>34.0 (15–77)<sup>e</sup></p> <p>Peak serum creatinine during therapy</p> <p>Model development</p>

				27.0 (18–83) <sup>c</sup>  Model validation  29.0 (18–162) <sup>c</sup>
Cousin et al 2022 [41]	52 neonates	Target 20-25 mg/L  Subtherapeutic: 58.6 % Therapeutic: 37.1% Supratherapeutic(>30mg/L): 4.3 %	6 patients died (6/52, 11.5%)  14 episodes of infection = treatment failure:  C <sub>24h</sub> < 20 mg/l in 10/14 (71.4%)  NS gram positive vs. no germ identified ( <i>p</i> = 0.37)	Oliguria occurred in 5 episodes of infection:  2 had a C <sub>24h</sub> < 20 mg/L  3 had C <sub>24h</sub> ≥ 20 mg/L ( <i>p</i> = 0.64).  NS in plasma creatinine ( <i>p</i> = 0.36) after 24 h of vancomycin treatment.

Legends: CI: continuous infusion of vancomycin; Creat: creatinine; d: days; g: grams; GA: gestational Age; h: hours; II: intermittent infusion of vancomycin; NS: not significant; PMA: post menstrual age; PNA: post natal age; SS: steady-state; TDM: therapeutic drug monitoring; w: weeks

<sup>a</sup> mean(range)

<sup>b</sup> median(interquartile)

<sup>c</sup> median(range)

<sup>d</sup> mean (sd)

<sup>e</sup> median (IC95)

<sup>f</sup> mean (95CI)





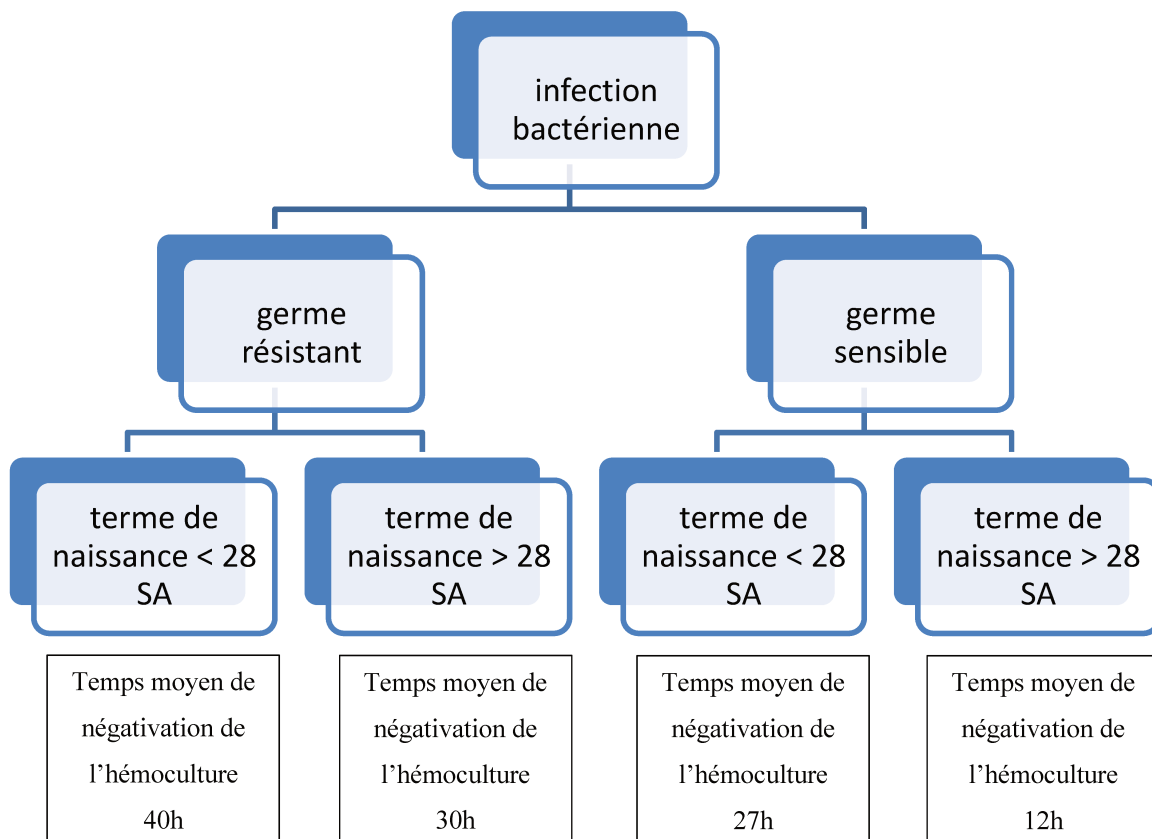
# APPLICATION DES ALGORITHMES DE MACHINE LEARNING EN PHARMACOLOGIE

## GENERALITES

Les approches d'intelligence artificielle sont désormais largement utilisées dans de nombreux aspects de notre vie en raison de la disponibilité croissante des données et de la puissance de calcul. Les utilisations les plus populaires concernent la reconnaissance d'images ou l'analyse de données, mais il existe d'autres applications très intéressantes, telles que la prédiction des propriétés physiques et chimiques de petites molécules. Contrairement aux approches statistiques classiques dans lesquelles une hypothèse conduit au choix d'un modèle physiologique ou mécanistique pour décrire les données, l'apprentissage automatique n'utilise aucun modèle explicitement défini. Il implique une approche algorithmique complexe, comprenant un grand nombre de paramètres libres et d'interactions complexes, afin de minimiser les erreurs entre les valeurs prédites et observées au moyen d'une fonction d'erreur. Plus le modèle est complexe, meilleures sont les performances.

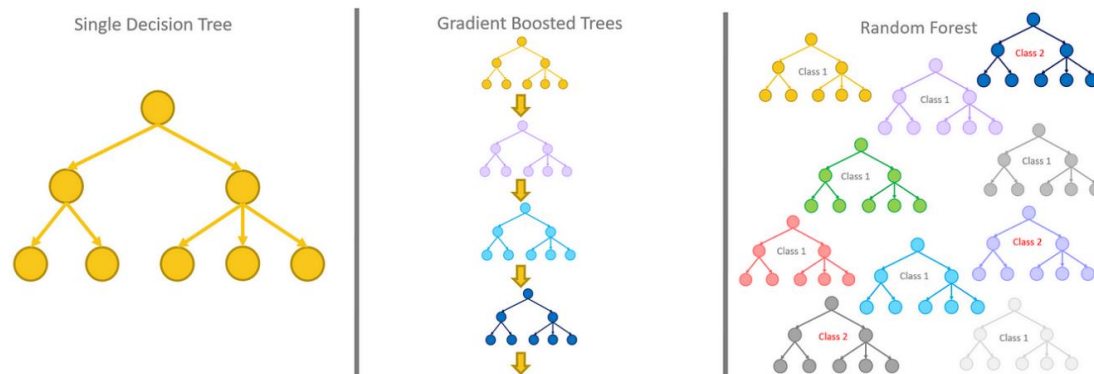
Le Machine Learning (ML) est une sous-discipline de l'intelligence artificielle (IA) qui permet aux machines d'apprendre à partir de données et de réaliser des tâches complexes sans instruction explicite. Le ML consiste à créer des algorithmes capables de prendre des décisions, et de résoudre des problèmes de régression ou de classification.

Plusieurs méthodes de ML utilisent des arbres de régression pour faire des estimations quantitatives. Dans une version simplifiée des arbres de régression, les feuilles contiennent une valeur moyenne à approcher (figure ci-dessous). Dans l'exemple ci-dessous, pour un individu donné dans une feuille, l'arbre de régression permet d'estimer une vitesse de négatation des hémocultures, avec une certaine erreur par rapport à la réalité. Les méthodes de ML vont s'appuyer sur des combinaisons de centaines d'arbres.



*Exemple d'un arbre de régression*

Dans la construction de modèle, le Boosting travaille de manière séquentielle. Il construit un premier arbre puis va l'évaluer. La performance de prédiction pour chaque individu va être pris en compte pour construire le modèle suivant. Un individu pour lequel la valeur a été mal prédite va avoir du poids pour le modèle suivant. Le deuxième arbre aura pour but de corriger les erreurs du premier arbre. Ensuite, plusieurs arbres sont agrégés de manière séquentielle pour obtenir un seul arbre.



*Exemple de 2 méthodes : le boosting (au milieu utilisé dans le gradient boosting) et le bagging (à gauche utilisé dans la forêt aléatoire)*

*Source : Silipo [52]*

Plusieurs étapes sont nécessaires pour réaliser des algorithmes de ML :

- Collecte de données : Il s'agit de rassembler un ensemble de données représentatif du problème que l'on souhaite résoudre. Néanmoins, les algorithmes de ML nécessitent de large datasets. Nous avons récemment démontré que les algorithmes de ML pouvaient être entraînés sur des données simulées obtenues à partir de modèle de pharmacocinétique de population [38,53].
- Les données doivent être prétraitées : les données peuvent nécessiter un nettoyage, une transformation ou une normalisation pour les rendre adaptées à l'analyse.
- Choix des algorithmes : on sélectionne des algorithmes appropriés en fonction de la nature du problème, des données disponibles et des objectifs. Dans cette thèse, nous avons utilisé à plusieurs reprises des algorithmes fréquemment utilisés car performants dans le domaine de la pharmacologie. Nous avons utilisé : Xgboost (eXtreme Gradient Boosting Training) [54], MARS (Multivariate Adaptive Regression Splines) [55], et GLMNET (generalized linear model via penalized maximum likelihood) [56]. La méthodologie sera détaillée ci-dessous.
- Entraînement de l'algorithme : Celui-ci est alimenté avec les données d'entraînement, c'est-à-dire des données pour lesquelles les résultats sont connus. L'algorithme ajuste ses paramètres pour minimiser les erreurs et apprend à faire des prédictions dans des modèles de régression ou à prendre des décisions dans des modèles de classification. L'entraînement se fait dans une base dite « base-train ».
- Évaluation de l'algorithme : Celui-ci est évalué sur un ensemble de données de test distinct pour évaluer sa performance et sa capacité à généraliser à de nouvelles données. L'évaluation se fait dans la base dite « base-test ».

- Réglage des hyperparamètres : Si nécessaire, les hyperparamètres de l'algorithme sont ajustés pour optimiser ses performances.
- Utilisation en production : Une fois que l'algorithme a été formé et évalué avec succès, il peut être utilisé pour prendre des décisions ou effectuer des prédictions sur de nouvelles données en temps réel.

Un des principaux pièges des analyses par ML est le surapprentissage. En effet, si un modèle est développé et validé sur le même jeu de données, il donnera toujours d'excellentes performances en utilisant des modèles avec un grand nombre de paramètres, mais il ne sera probablement pas aussi précis sur un autre jeu de données. C'est pour cela que la division des données décrites ci-dessus est fortement recommandée.

La base d'entraînement est utilisée pour sélectionner le meilleur modèle et ajuster les hyperparamètres par validation croisée. Ensuite, la base test est utilisée pour évaluer le meilleur modèle (une seule fois, à la fin de l'ensemble du processus). Si la base test est utilisée plus d'une fois, il y a surapprentissage.

## METHODOLOGIE DES DIFFERENTS ALGORITHMES UTILISES DANS CETTE THESE

### *XGBOOST*

XGBoost, ou "Extreme Gradient Boosting," est un algorithme d'apprentissage automatique très populaire, utilisé principalement pour les tâches de régression et de classification. Il appartient à la famille des méthodes d'ensemble, ce qui signifie qu'il combine les prédictions de plusieurs modèles plus simples pour obtenir une prédiction plus précise et robuste.

Voici les principales étapes de l'algorithme XGBoost :

1. Ensemble de modèles faibles : XGBoost utilise généralement des arbres de décision, appelés "arbres d'apprentissage faibles" comme modèles de base. Ces arbres ont généralement une profondeur très faible (1 ou 2 niveaux), ce qui les rend simples.
2. Construction séquentielle des arbres : XGBoost construit les arbres séquentiellement, l'un après l'autre. À chaque étape, il tente de corriger les erreurs de prédiction des arbres déjà construits. Il ajoute donc un nouvel arbre qui se concentre sur les exemples mal classés par les arbres précédents.
3. Fonction de coût et optimisation : XGBoost définit une fonction de coût à minimiser, qui mesure l'erreur entre les prédictions actuelles et les vraies étiquettes. La fonction de coût comprend deux termes : le terme de perte, qui mesure l'erreur actuelle, et le terme de régularisation, qui pénalise la complexité

du modèle pour éviter le surajustement. L'algorithme optimise la fonction de coût en ajustant les paramètres des arbres (nombres de feuilles, valeurs seuils, etc.) tout en maintenant un équilibre entre la précision et la régularisation.

4. Sélection des caractéristiques : XGBoost dispose d'une fonctionnalité intégrée pour sélectionner automatiquement les caractéristiques importantes lors de la construction des arbres, ce qui permet de réduire la dimensionnalité et d'améliorer la vitesse d'apprentissage.

5. Prévention du surapprentissage (Overfitting) : XGBoost comprend des mécanismes de régularisation tels que la réduction de la profondeur des arbres, la diminution du taux d'apprentissage (learning rate) et la réduction du nombre d'arbres pour éviter le surajustement.

6. Optimisation de la vitesse d'apprentissage (Learning Rate) : Le taux d'apprentissage est un paramètre important dans XGBoost. Il contrôle la taille des pas lors de la mise à jour des poids des arbres. Un taux d'apprentissage plus faible peut conduire à une meilleure généralisation, mais nécessite généralement plus d'itérations.

7. Ensemble final : Une fois que tous les arbres sont construits et les paramètres optimisés, XGBoost combine leurs prédictions pour obtenir la prédiction finale en additionnant simplement les sorties pondérées des arbres.

8. Prédictions : Une fois l'entraînement terminé, XGBoost peut être utilisé pour faire des prédictions sur de nouvelles données en passant ces données à travers l'ensemble d'arbres construits.

XGBoost est largement utilisé en raison de ses performances élevées, de sa flexibilité, de sa capacité à gérer des jeux de données volumineux et de sa capacité à gérer des types de données mixtes. Il est également équipé de fonctionnalités avancées telles que la prise en charge de la classification multiclass, la régression logistique et la détection d'anomalies, ce qui en fait un outil polyvalent pour de nombreuses tâches d'apprentissage automatique.

### *MARS (MULTIVARIATE ADAPTIVE REGRESSION SPLINES)*

MARS, ou Multivariate Adaptive Regression Splines est une technique d'apprentissage automatique utilisée pour la modélisation statistique et la régression et combine les concepts de la régression linéaire et des arbres de régression pour modéliser des relations complexes entre des variables d'entrée et une variable de sortie. Elle a été développée comme une alternative flexible et puissante à la régression

linéaire classique, permettant de modéliser des relations non linéaires entre les variables d'entrée et la variable cible.

MARS est utilisé principalement dans des tâches de régression, c'est-à-dire pour prédire une valeur numérique en fonction d'autres variables numériques.

Voici comment fonctionne MARS :

1. **Création de splines** : MARS commence par créer des "splines" pour chaque variable d'entrée. Les splines sont des fonctions polynomiales mathématiques locales qui sont utilisées pour approximer la relation entre la variable d'entrée et la variable de sortie. Ces fonctions sont généralement linéaires à moins qu'une relation non linéaire ne soit détectée. Au lieu d'utiliser des splines fixes, MARS ajuste automatiquement le nombre et la position de ces fonctions splines en fonction des données, ce qui les rend adaptatives.
2. **Sélection de variables et d'opérateurs** : MARS sélectionne automatiquement les variables d'entrée les plus pertinentes et les opérateurs (addition ou soustraction) qui permettent de créer des modèles de splines pour expliquer la variance dans les données.
3. **Construction de l'arbre** : MARS construit un arbre de régression en utilisant les splines des variables d'entrée sélectionnées. Cet arbre est similaire à un arbre de régression classique, mais chaque nœud de l'arbre contient une spline au lieu d'une valeur constante.
4. **Élagage de l'arbre** : L'arbre est élagué pour éviter le surapprentissage, c'est-à-dire pour s'assurer que le modèle généralise bien sur de nouvelles données.
5. **Modèle final** : Le modèle MARS est une combinaison pondérée des splines et des arbres de régression, qui capture à la fois des relations linéaires et non linéaires entre les variables d'entrée et la variable de sortie.

MARS est apprécié pour sa capacité à modéliser des relations complexes tout en évitant le surapprentissage, car il crée automatiquement des modèles simples lorsque cela est approprié. Il est également capable de gérer des ensembles de données contenant des interactions complexes entre les variables. MARS a trouvé des applications dans divers domaines, notamment la modélisation financière, l'analyse des données environnementales, et la prévision dans le domaine médical.

*GLMNET (GENERALIZED LINEAR MODEL VIA PENALIZED MAXIMUM LIKELIHOOD)*

GLMNET, qui signifie "Generalized Linear Model via Penalized Maximum Likelihood", est une technique de modélisation statistique qui combine les éléments des modèles linéaires généralisés (GLM) et des méthodes de régularisation pour effectuer la sélection de variables et l'estimation des coefficients dans un contexte de régression linéaire généralisée. Il est particulièrement utile dans les situations où il existe de nombreuses variables potentielles, dont certaines peuvent ne pas contribuer de manière significative à la puissance prédictive du modèle.

Voici une explication des principaux composants de GLMNET :

1. **Modèles Linéaires Généralisés (GLM) :** GLMNET repose sur les fondements des modèles linéaires généralisés (GLM), qui sont une classe de modèles statistiques permettant d'étendre la régression linéaire pour traiter divers types de variables de réponse, notamment les données binaires, les données de comptage et les données catégorielles. Les GLM permettent de modéliser les relations entre les variables prédictives et la variable de réponse de manière flexible.
2. **Maximum de Vraisemblance Pénalisée :** GLMNET introduit un terme de pénalisation, également appelé régularisation, pour améliorer la stabilité et la généralisation du modèle. La régularisation aide à prévenir le surajustement en restreignant les coefficients des variables, en les poussant vers zéro (LASSO ou L1) ou en les réduisant de manière significative (RIDGE ou L2) si elles ne sont pas importantes pour la prédiction.

En résumé, GLMNET est un outil puissant pour la modélisation statistique qui combine les GLMs avec la régularisation pour créer des modèles de régression robustes et efficaces, tout en gérant efficacement la sélection des variables dans des ensembles de données avec de nombreuses caractéristiques potentielles.

## ÉVALUATION DES ALGORITHMES

Le RMPE (Root Mean Percentage Error) et le RMSE (Root Mean Square Error) sont deux métriques couramment utilisées pour évaluer la performance des algorithmes de Machine Learning.

Le MPE (Mean Percentage Error) est une métrique de performance couramment utilisée pour mesurer le biais d'un modèle de régression. Il mesure la moyenne des erreurs brutes ou relatives entre les valeurs réelles et les valeurs prédites par l'algorithme. Le MPE est particulièrement utile pour comprendre à quel point les prédictions d'un modèle s'écartent en moyenne des valeurs réelles lorsqu'il est exprimé en pourcentage (erreur relative).

La formule du MPE relatif est la suivante :

$$\text{MPE} = (\Sigma((\hat{y}_i - y_i) / y_i)) * 100\%$$

Où :

- $y_i$  : Valeur observée réelle.
- $\hat{y}_i$  : Valeur prédite par le modèle.

Le MPE relatif exprime l'erreur de prédiction en pourcentage par rapport aux valeurs réelles. Un MPE de zéro signifie que les prédictions du modèle correspondent parfaitement aux valeurs réelles, tandis qu'un MPE positif indique que les prédictions sont en moyenne supérieures aux valeurs réelles, et un MPE négatif indique que les prédictions sont en moyenne inférieures aux valeurs réelles.

Le MPE peut être utilisé pour comparer différents modèles de prévision en termes de pourcentage d'erreur moyen. Cependant, il est important de noter que le MPE peut être sensible aux valeurs aberrantes (outliers) et peut ne pas toujours refléter la performance globale du modèle, il est donc souvent utilisé en association avec d'autres métriques d'évaluation telle que le RMSE.

RMSE (Root Mean Square Error): Le RMSE mesure la dispersion entre les valeurs observées (ou réelles) et les valeurs prédites par un algorithme. Le RMSE correspond à :

$$\text{RMSE} = \sqrt{(\Sigma(y_i - \hat{y}_i)^2 / n)}$$

Où :

$y_i$  : Valeur observée réelle.



$\hat{y}_i$  : Valeur prédite par le modèle.

$n$  : Nombre total d'observations.

Le RMSE mesure l'imprécision en unités de la variable. Plus le RMSE est faible, plus les prédictions du modèle sont précises.

Une autre valeur utilisée dans les études est le  $R^2$  (R-squared en anglais) ou coefficient de détermination, est une mesure de la qualité d'ajustement d'un modèle de régression par rapport aux données réelles. Il représente la proportion de la variance de la variable dépendante (à prédire) qui est expliquée par le modèle de régression. En d'autres termes, il quantifie la capacité du modèle à expliquer la variabilité des données.

Le  $R^2$  est une valeur comprise entre 0 et 1, où :

- $R^2 = 0$  signifie que le modèle n'explique pas du tout la variance des données, ce qui indique un ajustement très mauvais.
- $R^2 = 1$  signifie que le modèle explique parfaitement la variance des données, ce qui indique un ajustement parfait.

La formule pour calculer le  $R^2$  est la suivante :

$$R^2 = 1 - (SSE / SST)$$

Où :

- SSE (Sum of Squared Errors) est la somme des carrés des résidus, c'est-à-dire la somme des carrés des écarts entre les valeurs réelles et les valeurs prédites par le modèle.
- SST (Total Sum of Squares) est la somme totale des carrés, c'est-à-dire la somme des carrés des écarts entre les valeurs réelles et la moyenne des valeurs réelles.

En résumé, le  $R^2$  mesure la proportion de la variabilité totale des données qui est expliquée par l'algorithme. Plus le  $R^2$  est proche de 1, plus le modèle est en mesure d'expliquer la variabilité des données, ce qui suggère un meilleur ajustement. Cependant, il est important de noter que l'interprétation du  $R^2$  doit toujours être faite en conjonction avec d'autres considérations, car un  $R^2$  élevé ne garantit pas nécessairement que le modèle est approprié pour toutes les situations, et il peut être trompeur dans le cas de modèles complexes et non linéaires.

Dans nos études, nous avons préféré utiliser le RMSE et le MPE par rapport au  $R^2$  car celui-ci présente certains avantages :

1. Meilleure sensibilité aux erreurs de prédiction :
  - Le MPE mesure directement l'erreur moyenne de prédiction en termes de différence absolue entre les valeurs réelles et les valeurs prédites. Cela signifie qu'il est sensible à toutes les erreurs de prédiction, y compris les erreurs positives et négatives.
  - Le  $R^2$  mesure la proportion de la variance expliquée par le modèle, mais il ne capture pas directement l'erreur de prédiction absolue. Un modèle avec un  $R^2$  élevé peut toujours avoir des erreurs de prédiction significatives pour des valeurs individuelles.
2. Interprétation :
  - Le MPE a une interprétation directe en unités ou % de la variable dépendante, ce qui le rend plus facile à comprendre.
  - Le  $R^2$  mesure la qualité d'ajustement du modèle en termes de proportion de variance expliquée, mais il n'a pas une interprétation aussi directe en termes d'erreur absolue.
3. Sensibilité aux valeurs aberrantes :
  - Le RMSE est sensible aux valeurs aberrantes, car il prend en compte toutes les erreurs de prédiction individuelles dans le calcul. Cela signifie qu'une valeur aberrante peut avoir un impact significatif sur le RMSE.
  - Le  $R^2$  peut être moins sensible aux valeurs aberrantes, car il est basé sur la variance expliquée dans l'ensemble des données.
4. Mesure de l'erreur :
  - Le RMSE fournit une mesure de la précision absolue du modèle, ce qui est important lorsque l'on veut quantifier à quel point vos prédictions sont proches des valeurs réelles.
  - Le  $R^2$  est plus orienté vers la mesure de la qualité globale de l'ajustement du modèle, mais il ne donne pas d'indication sur la précision absolue des prédictions.

## *AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES ALGORITHMES DE MACHINE LEARNING PAR RAPPORT AUX METHODES BAYESIENNES*

Pour expliquer simplement la différence entre les statistiques classiques/pharmacocinétique de population et les algorithmes de ML ; dans les statistiques classiques, les données sont entrées dans un modèle pour prédire des résultats, tandis que dans les approches de ML, les données sont fournies avec les résultats à un algorithme qui construit le modèle sans connaissance a priori des associations sous-jacentes. En d'autres termes, l'algorithme de ML est uniquement dépendant des données fournies (data driven) et donc extrêmement dépendant de la qualité et quantité de ces données.

Les méthodes de ML conviennent bien lorsque des prédictions individuelles sont nécessaires, tandis que les approches statistiques classiques conviennent bien pour la quantification des associations à l'échelle

de la population et/ou pour la description des variabilités. Les prédictions ML sont ainsi plus rapides, plus robustes et plus précises permettant de mieux optimiser la posologie [57]. Les méthodes de ML peuvent être plus adaptées pour modéliser des relations complexes et non linéaires entre les variables, ce qui peut être important en pharmacologie où les interactions peuvent être diverses et sophistiquées.

En revanche, les algorithmes de ML nécessitent un grand volume de données de qualité et représentative d'une population, bien qu'il soit difficile de donner des chiffres précis. Un deuxième inconvénient est que les algorithmes de ML peuvent être sensibles aux données aberrantes, ce qui peut être problématique lorsque les données pharmacologiques présentent des points extrêmes. Il est donc important de sélectionner et retirer ces outliers. Le ML peut manquer d'interprétabilité par rapport à un modèle de pharmacocinétique de population. Cependant, de nombreuses recherches sont réalisées à l'heure actuelle sur l'interprétabilité des modèles. Par ailleurs, le ML n'apprend pas tout seul à part les approches de renforcement Learning et il est nécessaire de repartir du début lorsqu'on veut réaffiner un modèle de ML à partir de nouvelles données.

## **PARTIE 1 : APPLICATION DES MODELES DE MACHINE LEARNING POUR PREDIRE LES PREMIERES DOSES**

Nous allons détailler ci-dessous 2 applications des algorithmes de Machine Learning pour prédire la première dose de Vancomycine et de Ganciclovir chez le nouveau-né et l'enfant.

*ARTICLE 2: OPTIMIZATION OF VANCOMYCIN INITIAL DOSE IN TERM AND PRETERM NEONATES BY MACHINE LEARNING*

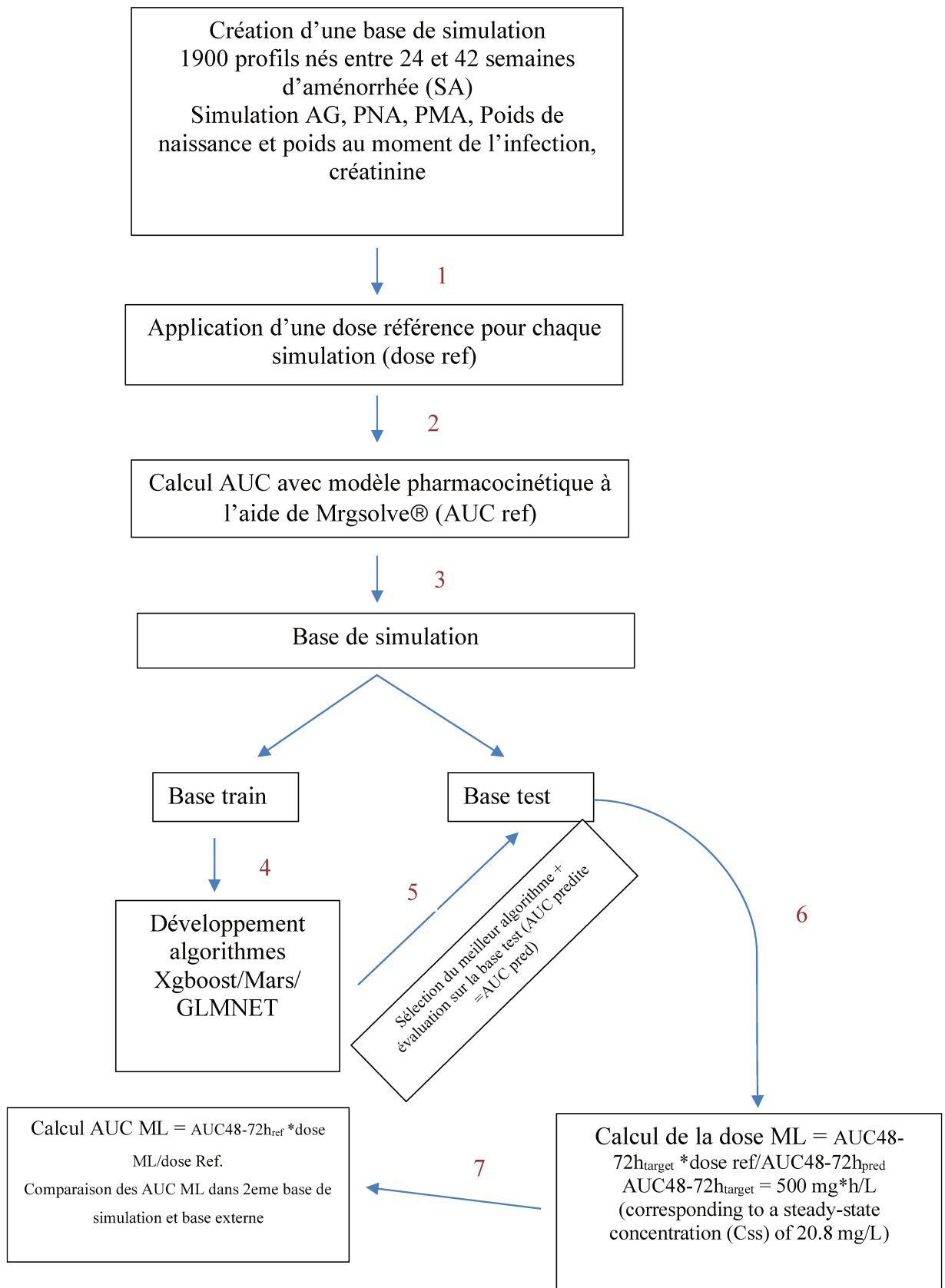
L'article a été publié dans *Pharmaceutical Research* [38]. Cet article a fait l'objet d'une communication orale au congrès de l'IATDMCT 2022 à Prague.

Comme discuté précédemment, la vancomycine présente une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle en termes d'élimination rénale et de volume de distribution chez les nouveau-nés prématurés et à terme [23]. Les études ont identifié que le poids, l'âge et la fonction rénale, reflétant à la fois la croissance et la maturation des fonctions des organes, étaient des prédicteurs de la clairance de la vancomycine [25]. En conséquence, les doses initiales de vancomycine sont le plus souvent basées sur le poids corporel, la créatinine plasmatique, l'âge gestationnel (AG), l'âge post-menstruel (PMA) et/ou l'âge post-natal (PNA) [58]. En raison de cette variabilité et de l'indice thérapeutique étroit du médicament, une surveillance thérapeutique des médicaments (TDM) est nécessaire dans cette population [59]. En effet, de faibles concentrations peuvent entraîner une efficacité antibactérienne insuffisante et des concentrations élevées augmentent le risque de néphrotoxicité [60,61]. Récemment, les directives destinées aux adultes et aux enfants ont recommandé un rapport entre l'aire sous la courbe de 24 heures (AUC<sub>0-24h</sub>) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) entre 400 et 600 mg\*h/L pour atteindre une efficacité clinique tout en réduisant l'incidence de la néphrotoxicité [26].

Même si l'administration continue présente de nombreux avantages, la posologie optimale reste à déterminer. L'ajout d'une dose de charge est recommandé pour augmenter la proportion d'atteinte précoce de la cible [59].

Dans cette étude, nous avons essayé de développer un algorithme de ML, capable d'estimer la meilleure dose initiale de vancomycine (dose de maintenance) chez les nouveau-nés à terme ou prématurés. Nous avons pour cela simulé des profils pharmacocinétiques à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population publié pour développer cet algorithme et nous avons ensuite comparé les performances de l'algorithme de ML sur des profils pharmacocinétiques simulés à ceux d'une deuxième équation déjà publiée et validée dérivée d'un modèle pharmacocinétique de population [34].

Nous avons essayé de résumer la méthode à l'aide d'un schéma ci-dessous.



**Article original:**

**Optimization of vancomycin initial dose in term and preterm neonates by Machine Learning**

Laure Ponthier<sup>1,2</sup>, Pauline Ensuque<sup>2</sup>, Alexandre Destere<sup>1,3</sup>, Pierre Marquet<sup>1,4</sup>, Marc Labriffe<sup>1,4</sup>, Evelyne Jacqz-Aigrain<sup>5</sup>, Jean-Baptiste Woillard<sup>1,4</sup>

1 Pharmacology & Transplantation, INSERM U1248, Université de Limoges, Limoges, France

2 Department of Pediatrics, University Hospital of Limoges, Limoges, France

3 Department of Pharmacology and Toxicology, University Hospital of Nice, Nice, France

4 Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France

5 Pediatric Pharmacology, Department of Biological Pharmacology, Saint-Louis University hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, France

**Corresponding author:**

Jean-Baptiste Woillard

Title: PharmD, PhD

ORCID: 0000-0003-1695-0695

Address:

Univ. Limoges, INSERM U1248 P&T, 2 rue du Pr Descottes, F-87000 Limoges, France.

Phone: +33 5 55 05 61 40

Fax: +33 5 55 05 61 62

Email: jean-baptiste.woillard@unilim.fr

Keywords: vancomycin; machine learning; pediatrics; first dose; simulations

## Abstract

**Introduction:** Vancomycin is one of the antibiotics most used in neonates. Continuous infusion has many advantages over intermittent infusions, but no consensus has been achieved regarding the optimal initial dose. The objectives of this study were: to develop a Machine learning (ML) algorithm based on pharmacokinetic profiles obtained by Monte Carlo simulations using a population pharmacokinetic model (POPPK) from the literature, in order to derive the best vancomycin initial dose in preterm and term neonates, and to compare ML performances with those of a literature equation (LE) derived from a POPPK previously published.

**Materials and methods:** The parameters of a previously published POPPK model of vancomycin in children and neonates were used in the `mrgsolve` R package to simulate 1900 PK profiles. ML algorithms were developed from these simulations using Xgboost, GLMNET and MARS in parallel, benchmarked and used to calculate the ML first dose. Performances were evaluated in a second simulation set and in an external set of 82 real patients and compared to those of a LE.

**Results:** The Xgboost algorithm yielded numerically best performances and target attainment rates: 46.9% in the second simulation set of 400-600 AUC/MIC ratio vs. 41.4% for the LE model ( $p=0.0018$ ); and 35.3% vs. 28% in real patients ( $p=0.401$ ), respectively). The Xgboost model resulted in less AUC/MIC $>600$ , thus decreasing the risk of nephrotoxicity.

**Conclusion:** The Xgboost algorithm developed to estimate the initial dose of vancomycin in term or preterm infants has better performances than a previous validated LE and should be evaluated prospectively.

## Introduction

Vancomycin is a bactericidal glycopeptide antibiotic that inhibits cell wall synthesis of gram-positive bacteria. Late-onset sepsis due to coagulase-negative-staphylococcus is frequent in neonatology, particularly in patients requiring intensive care, and vancomycin is one of the antibiotics most used in neonates [25]. Vancomycin shows a large interindividual pharmacokinetic variability of renal elimination and distribution volume among preterm and term neonates [62]. Research identified that weight, age and renal function, reflecting both growth and maturation of organ functions were predictors of vancomycin clearance [62]. Accordingly vancomycin initial doses are most often based on body weight, plasma creatinine, post-menstrual age (PMA) and/or post-natal age (PNA) [58]. Due to this variability and the drug narrow therapeutic index, therapeutic drug monitoring (TDM) is required in this population [59]. Indeed, low concentrations may lead to poor antibacterial efficacy and high concentrations increase the risk of nephrotoxicity [60,61]. Recently, guidelines meant for adults and children recommended a ratio of 24-hour Area under the curve (AUC<sub>0-24h</sub>) to minimum inhibitory concentration (MIC) between 400 and 600 mg\*h/L to achieve clinical efficacy while reducing the incidence of nephrotoxicity [26].

Vancomycin continuous IV infusion has many advantages over intermittent infusions: it shortens the time to achieve target concentrations and increases the probability of drug concentrations in the therapeutic range [31], reduces drug toxicity and the need for plasma drug measurements [63,64]. Studies dealing with continuous infusion of vancomycin in pediatric patients are heterogenous, and the optimal dosage is still to be identified, which will require studies in larger population [65]. Adding a loading dose is recommended to increase the proportion of early target attainment [59]. In the meantime, artificial intelligence, particularly machine learning, may help to best use the sparse existing data to derive an initial dose with the best probability of achieving target serum concentrations. The development of machine learning algorithms requires large datasets [58,66], but we have recently demonstrated that ML algorithms could be efficiently trained on simulated data, obtained using a validated population pharmacokinetic (POPPK) model from the literature [53].

The objectives of this study were: (i) to obtain a Machine learning algorithm able to estimate the best vancomycin initial dose in term or preterm neonates, trained on PK profiles obtained by means of Monte Carlo simulations using a POPPK model from the literature; and (ii) to compare its performances on a second PK simulated profiles with a previously published and validated equation derived from a POPPK model (literature equation; LE).

## Materials and Methods

### *Simulation of vancomycin pharmacokinetic profiles in neonates*



The parameters of a previously published POPPK model of vancomycin in children and neonates [40] were used in the `mrgsolve` R package [66] to simulate 1900 PK profiles (corresponding to 100 profiles for the 19 gestational ages between 24 and 42 weeks usually met in Neonatal intensive care unit). It was a 2-compartment model with linear elimination from the central compartment, whose parameters were used with a few modifications with respect to the values reported in the original paper [40]: inter-occasion variability was not implemented and we performed in parallel one set of simulation with the original residual error (additive error = 1.57  $\mu\text{g/L}$  and proportional error = 0.22 %) and one with the residual error decreased (additive error = 0.1  $\mu\text{g/L}$  and proportional error = 0.01%) in order to obtain less noisy and more realistic simulated PK profiles [67].

The covariates used in the model for the simulation of PK profiles were created as follow: Gestational age (GA) between 23 and 42 weeks, simulated using a uniform distribution; Birth Weight (BW) simulated based on a truncated normal distribution according to gestational age using the Fenton growth chart [68]; the time at which infection occurrence after birth (= Post-Natal Age PNA) [69], simulated using a truncated normal distribution; Post Menstrual Age (PMA) at first infection, calculated as  $\text{PMA} = \text{GA} + \text{PNA}$ ; weight gain per day [70], simulated using a truncated normal distribution; Current Weight (CW), calculated as  $\text{CW} = \text{BW} + \text{PNA} * \text{weight gain per day}$ ; and plasma creatinine (CREA), simulated using a truncated normal distribution between 40 and 145  $\mu\text{mol/L}$ , independently of the other covariates [71]. All the values of covariates and the code used to simulate them is provided as Supplemental material (ESM\_1).

The reference  $\text{AUC}_{48-72\text{h}}$  ( $=\text{AUC}_{48-72\text{h}_{\text{ref}}}$ ) was calculated by multiplying the concentration simulated at 48 hours by 24. A filter was applied to remove  $\text{AUC}_{48-72\text{h}_{\text{ref}}}$  outliers, i.e. values outside the 5%-95% interval of simulated values ( $<264 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$  or  $> 1164 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ ). We also performed an analysis without removing the outlier values to highlight the decrease in performance. Finally, 1717 simulated PK profiles were used for the next step (simulation set n°1) after applying the filters.

The dose usually prescribed in our NICU Department at Limoges university Hospital based on PMA and CREA was used for the simulations and was considered as the Reference Dose to be beaten by the ML algorithms and LE [32]. Loading dose was calculated with post menstrual age and current weight (10 mg/kg for PMA below 32 weeks and 15 mg/kg for PMA after 32 weeks). Its calculation method is provided in a Supplemental Table (ESM\_2).

### *Machine learning analysis*

All pre-processing and machine learning analyses were performed using the `tidymodels` framework in R version 4.0.5 [72]. Data were split into a training set (75%) and a test set (25 %) by random selection of patients. The training set was secondarily split into an analysis set (80%) and an assessment set (20%) in order to benchmark different ML algorithms and select the one with the best performances without wasting the test set for this purpose.

Preprocessing consisted in normalization (centering and scaling) of numeric variables, and one hot encoding of categorical features. Xgboost (eXtreme Gradient Boosting Training) [54], MARS (Multivariate Adaptive Regression Splines) [55] and GLMNET (generalized linear model via penalized maximum likelihood) algorithms [73] were employed in parallel. For each algorithm, the hyperparameters were tuned using ten-fold cross-validations in the analysis set. Once optimized, the ML algorithms were comparatively evaluated in the assessment set in order to select the one with the best performances. The models with the best performances in terms of Root mean square error (RMSE, expressed in mg\*h/L) and  $r^2$  with respect to the AUC48-72h<sub>ref</sub> were evaluated by calculating:

- the relative mean prediction error (MPE):  $rMPE (\%) = \frac{AUC48-72h_{pred} - AUC48-72h_{ref}}{AUC48-72h_{ref}}$
- the relative RMSE:  $rRMSE (\%) = \sqrt{\frac{\sum(rMPE)^2}{n}}$
- and the number of AUC48-72h<sub>pred</sub> profiles out of the +/- 20% rMPE interval compared to the AUC48-72h<sub>ref</sub>

This best algorithm was refined using the analysis and assessment sets combined and was finally evaluated in the test set. The relative importance of each features was determined using random permutations and variable importance plot was drawn. The AUC48-72h<sub>pred</sub> was estimated with the best ML algorithm and the initial dose resulting in AUC48-72h<sub>target</sub> = 500 mg\*h/L (corresponding to a steady-state concentration (C<sub>ss</sub>) of 20.8 mg/L) was derived as follows: ML dose = AUC48-72h<sub>target</sub> \*dose administered/AUC48-72h<sub>pred</sub>.

#### *Robustness evaluation using an independent simulation set.*

An independent simulation set was created using the same procedure as that mentioned above (modification of the seed used for simulations). The target attainment rate for reference doses was defined as the percentage of patients with a vancomycin serum AUC48-72h<sub>ref</sub> within the target window of 400 to 600 mg\*h/L calculated using a sample taken 48 h after starting vancomycin treatment.

The reference doses (currently used in our hospital) and their target attainment rate were compared to those of the ML algorithm and the LE [34] doses. The LE dose was calculated from an equation derived from a POPPK model based on Birth Weight, Current Weight, creatinine and Post Natal Age following this formula:

$$Dose = 20 \times 24 \times 0.0571 \times \frac{CW}{1416} \times 0.513 \times \frac{BW^{0.599}}{1010} \times \left(1 + 0.282 \times \frac{PNA}{17}\right) \times \frac{1^{0.525}}{CREA_{42}}$$

With CW being the current weight (g), BW being the birth weight (g), PNA being the postnatal age (Weeks of amenorrhoea) and CREA being the creatinine value (μM).

The AUC48-72h extrapolated derived from the dose proposed by each algorithm was extrapolated as follows:

$$AUC48 - 72h \text{ extrapolated} = AUC48 - 72h \times \frac{\text{Reference dose}}{\text{Proposed dose}}$$

Finally, the number/proportion of AUC48-72h extrapolated below ( $<400 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ ), within ( $400 - 600 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ ) and above ( $>600 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ ) the therapeutic range were evaluated between the two approaches and a chi-square test investigating the probability of being vs no being in the AUC target was performed.

#### *External validation in actual patients*

Deidentified data from 82 patients (43 from University Hospital in Limoges and 39 from Robert Debré Hospital in Paris) for whom TDM was performed as part of routine care with a sample drawn at least 24h after drug initiation were used to externally evaluate the algorithms. The dose administered based on standard practice (reference dose) was compared to the doses proposed by the best ML algorithm and the literature equation and the number and proportion of extrapolated AUC48-72h from these 3 doses: below ( $<400 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ ), within ( $400 - 600 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ ) and above ( $>600 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ ) target range were evaluated. Finally, a chi-square test investigating the probability of being vs no being in the AUC target was performed.

#### *Ethic statement concerning actual patients*

Parental informed consent was obtained for all infants. The study protocol was approved by institutional ethics committee (CPP SOOM 4, Limoges, France). The authors confirmed that they have complied with the World Medical Association Declaration of Helsinki regarding ethical conduct of research involving human subjects.

## **Results**

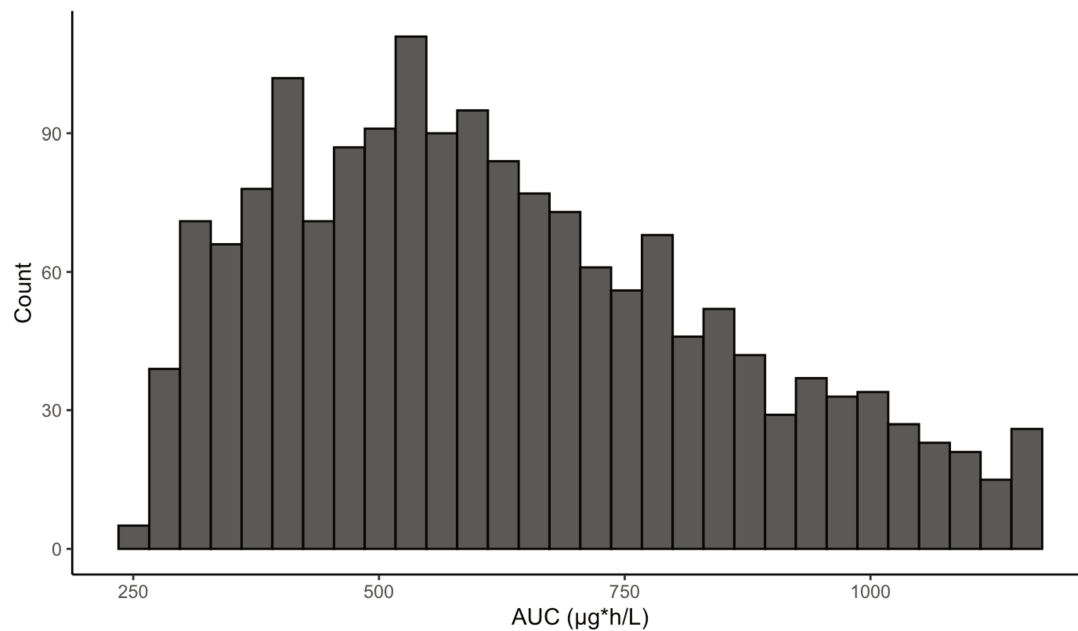
After removing extreme values, 1717 profiles were exploitable in the simulation set n°1 (spaghetti plot in ESM\_3). The distribution of simulated AUC48-72h is presented in Figure 1. Characteristics of the simulated profiles in the analysis, assessment and test subsets, the robustness evaluation set n°2 and the external validation set of 82 patients are summarized in Table 1. Two independent random typical patients drawn with the original and with the decreased error model are presented in ESM\_4.

Table 1: Characteristics of the simulated profiles in the analysis, assessment and test sets, robustness evaluation in an independent simulation set (n°2) and external validation using a database of real patients.

Variables	Simulation set n°1				Simulation set n°2	Real patients
	Analysis set N= 1025	Assesment set N=260	Training set (Analysis+ assessment set) N=1285	Test set N=432	Robustness evaluation in an independent simulation set N=1692	External validation N=82
Birth weight (grams)	1801.01 [1077.63, 2925.62]	1913.05 [1091.69, 2887.65]	1827.31 [1080.84, 2923.72]	2024.63 [1107.60, 3032.46]	1873.77 [1081.80, 2899.82]	1230.00 [786.00, 1889.80]
Gestational age (weeks)	33.08 [28.61, 38.09]	33.59 [29.06, 37.42]	33.19 [28.61, 38.03]	34.01 [29.28, 38.19]	33.33 [28.90, 38.05]	30.57 [27.43, 34.54]
Weight gain (gr/days)	13.80 [11.54, 15.54]	13.82 [11.45, 15.66]	13.80 [11.54, 15.61]	13.68 [11.56, 15.46]	12.55 [10.13, 14.47]	9.80 [2.98, 20.69]
Post-Natal Age (days)	27.29 [17.47, 48.61]	27.57 [15.68, 46.69]	27.44 [17.43, 48.61]	27.36 [17.47, 48.61]	27.66 [14.20, 47.72]	20.5 [5.50, 24.50]
Current weight (grams)	2342.42 [1545.14, 3405.38]	2388.31 [1594.33, 3307.68]	2346.50 [1558.37, 3399.46]	2498.15 [1616.10, 3497.05]	2339.26 [1526.54, 3334.02]	1748.00 [987.00, 2257.00]
Post Menstrual Age (weeks)	38.03 [33.15, 42.60]	37.99 [33.38, 42.39]	38.02 [33.17, 42.49]	38.38 [33.61, 42.94]	38.20 [33.19, 42.59]	32.71 [30.43, 37.3]
Creatinine (µmol/L)	70.92 [58.13, 94.98]	67.26 [57.34, 86.65]	70.62 [57.50, 92.29]	70.62 [57.17, 100.65]	71.04 [55.59, 94.01]	41.50 [28.50, 62.50]
Continuous Dose (mg)	64.19 [35.26, 118.29]	65.76 [37.23, 115.51]	64.65 [35.78, 118.04]	74.88 [38.48, 122.40]	67.41 [35.91, 116.23]	37.50 [24.30, 68.75]
AUC48-72h (mg*h/L)	597.90 [453.03, 782.00]	600.30 [455.77, 779.31]	597.90 [454.12, 782.00]	599.31 [454.05, 782.78]	593.03 [454.06, 765.31]	395.00 [304.80, 460.80]

Continuous variables are presented as median [IQR].

Figure 1: Distribution of the simulated vancomycin AUC48-72h for the development of the machine learning algorithms (AUC is area under the curve in mg\*h/L)



### *Development of the Machine Learning algorithm*

The performances of the algorithms trained in the analysis (resampling) and the assessment sets with each ML algorithm are available in Table 2 (with the original and decreased error). The use of the original error model led to the worst performances that led us to select the decreased error model for the next step. Similarly, the inclusion of outlier values exhibits large decreased performances in comparison to the ML developed after filtering out the outliers (ESM\_5). Xgboost was associated with the best performances in terms of rMPE and rRMSE and was selected for calculating the ML doses (rRMSE = 36.1, rMPE = 7.2 and number out of the  $\pm 20\%$  interval (%) = 703 (54.7%) and rRMSE = 35.7, rMPE = 8.6 and number out of the  $\pm 20\%$  interval (%) = 234 (54.7%) in the train set and the test set, respectively). The variable importance plot showed that the creatinine, the loading dose (derived from PMA and current weight) and the PMA were the most important, in this order (Figure 2).

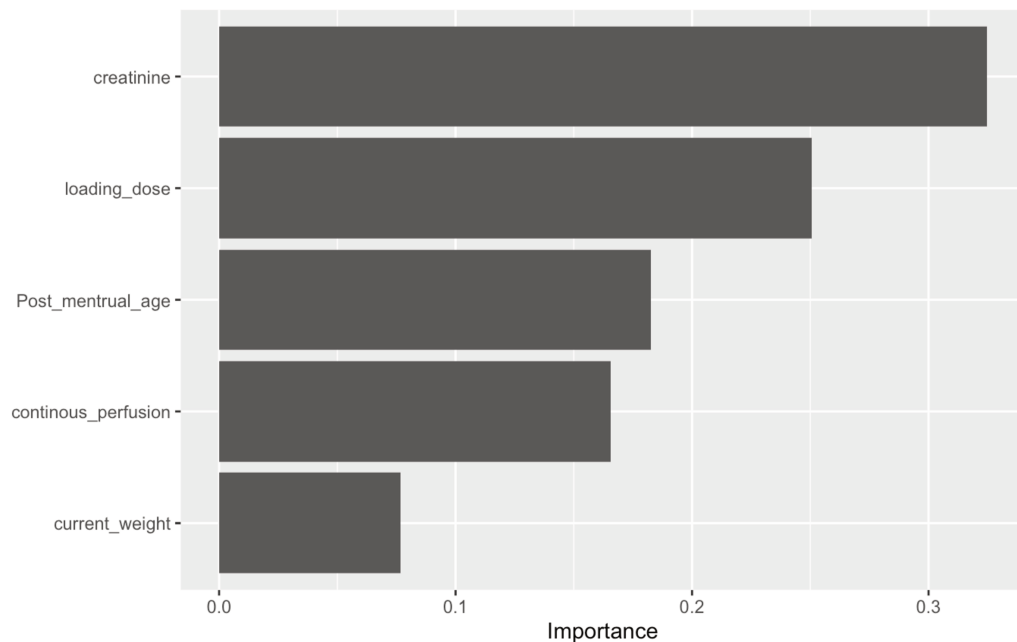
Table 2: Comparative performances of three ML algorithms in the analysis and assessment sets.

	residual error decreased			Original residual error		
	Relative MPE (%)	Relative RMSE (%)	Number of estimates out of $\pm$ the 20% interval n (%)	Relative MPE (%)	Relative RMSE (%)	Number of estimates out of $\pm$ the 20% interval n (%)
XGBOOST *Analysis set	6.85	35.4	568(55.4)	13.8	47.75	684(66.7)
XGBOOST Assesment set	5.66	38.14	147 (56.5)	12.4	44.95	164(63.2)
GLMNET *Analysis set	10.16	37.05	530(51.7)	15.41	47.61	685(66.8)
GLMNET Assesment set	9.44	39.25	147(56.5)	9.10	37.75	146(56.1)
MARS *Analysis set	9.90	36.72	547(53.3)	14.99	48.00	680(66.4)
MARS Assesment set	9.30	39.78	143(55.0)	14.88	47.01	176(67.6)

\*Results in the analysis set were obtained after 10-fold cross validation; GLMNET is LASSO and Elastic-Net Regularized Generalized Linear Models, XGBOOST is extreme gradient boosting and MARS is Multivariate Adaptive Regression Splines, MPE is mean prediction error, RMSE is root mean square error.

Figure 2:

Variable importance plot for the Xgboost algorithm in the analysis set.



*Robustness evaluation in an independent simulation set (simulation set n°2)*

Paired boxplots comparing the 3 dose proposals are presented in Figure 3. They show that overall, XGboost proposed lower doses than the reference when the AUC<sub>48-72h<sub>ref</sub></sub> is above target (>600 mg\*h/L), and similar doses when the AUC<sub>48-72h<sub>ref</sub></sub> is in the target range. When split into within or outside the target, the best target attainment rate was obtained with the ML doses (46.9%, N= 793/1692) in comparison to the reference doses (34.5%, N=583/1692; p<0.0001) and to the LE doses (41.4%, N= 702/1692; p = 0.0018) (Table 3).

Table 3: Number of patients with theoretical AUC below, within, or above the therapeutic range calculated using the references doses, machine learning (ML) doses and literature equation (LE) doses [34] in the independent simulated set n°2

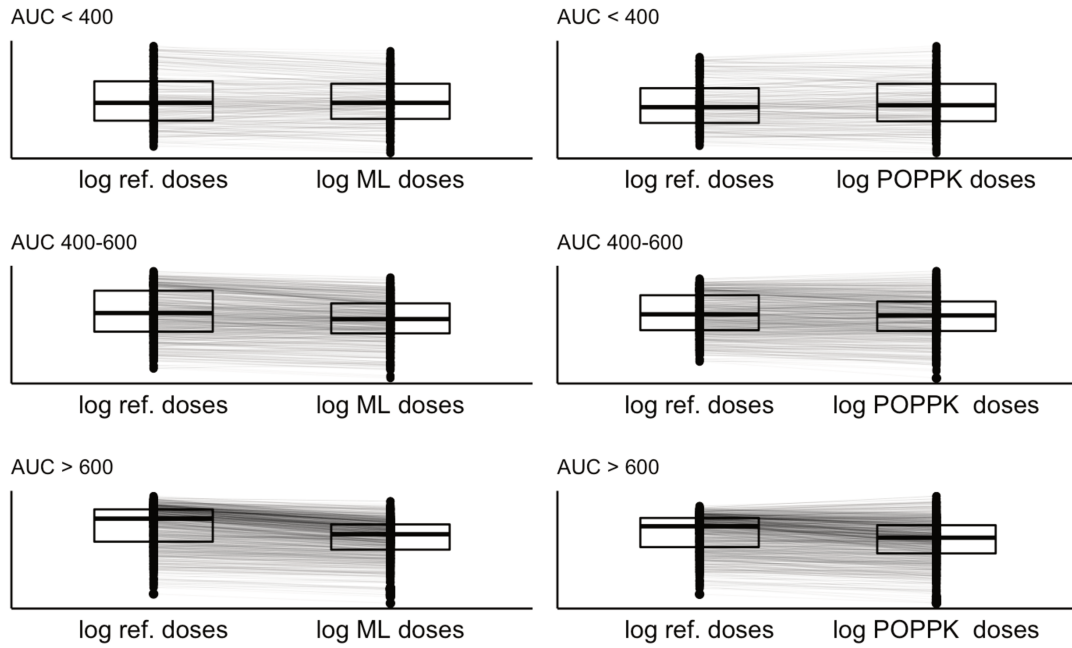
		AUC (mg*h/L) ML doses			Total
		<400	400-600	>600	
AUC(mg*h/L) with references doses	<400	231	49	0	280
	400-600	193	356	34	583
	>600	26	388	415	829
Total		450	793	449	1692

		AUC (mg*h/L) with LE doses [24]			Total
		<400	400-600	>600	
AUC (mg*h/L) with ML doses	<400	328	119	3	450
	400-600	97	494	202	793
	>600	1	89	359	449
Total		426	702	564	1692

		AUC (mg*h/L) with LE doses [24]			Total
		<400	400-600	>600	
AUC (mg*h/L)with references doses	<400	201	75	4	280
	400-600	170	320	93	583
	>600	55	307	467	829
Total		426	702	564	1692

AUC is area under the curve

Figure 3: Paired boxplots comparing the log of 3 doses proposals (reference, EPOPPK and ML doses) and split into 3 groups: AUC calculated with references doses in the target (400-660 mg\*h/L), below the target (mg\*h/L <400) and above the target (> 600 mg\*h/L) in the validation simulation set n°2



*External validation in a database from actual patients*

With real patient data, numerical but not significant best target attainment rate was obtained with the ML doses (35.3%, 29/82) vs LE doses (28%, 23/82;  $p=0.401$ ) while no difference between ML and reference was observed reference doses (35.3%, 29/82;  $p = 1.000$ ). Paired plots and contingency tables for comparisons are presented in Figure 4 and Table 4, respectively.



Table 4: Number of patients with theoretical AUC below, within, or above the therapeutic range calculated using the references doses, machine learning (ML) doses and literature equation (LE) doses [34] in the external database from actual patients (n=82).

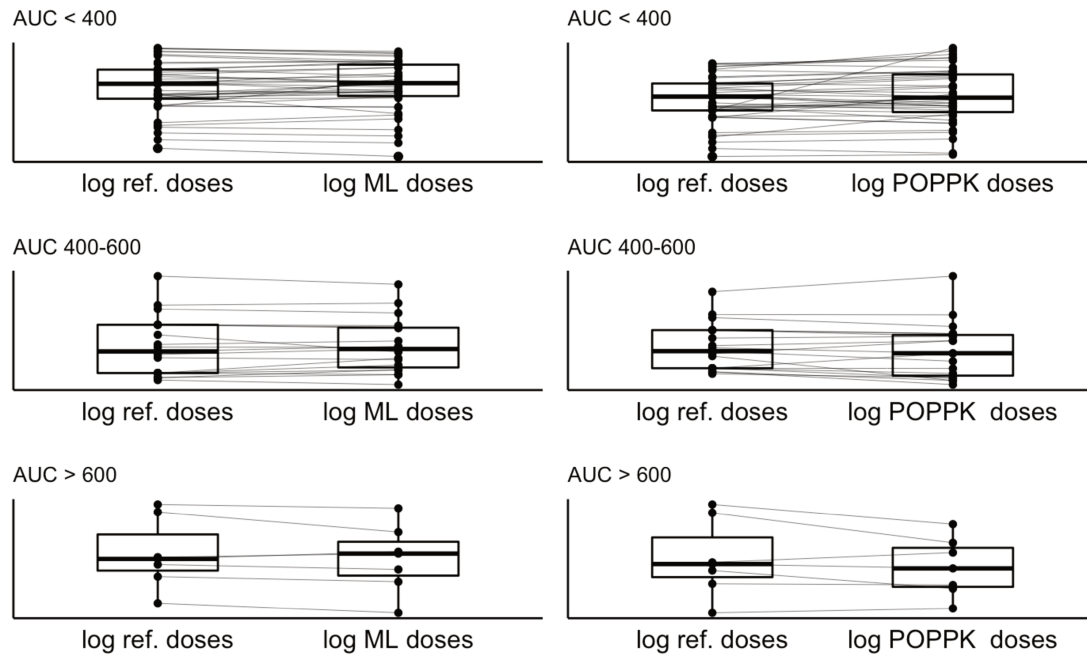
		AUC48-72h (mg*h/L) with LE doses [24]			Total
		<400	400-600	>600	
AUC48-72h (mg*h/L) with ML doses	<400	39	7	3	49
	400-600	11	14	4	29
	>600	0	2	2	4
Total		50	23	9	82

		AUC48-72h (mg*h/L) ML doses			Total
		<400	400-600	>600	
AUC48-72h (mg*h/L) references doses	<400	36	6	0	42
	400-600	10	18	1	29
	>600	3	5	3	11
Total		49	29	4	82

		AUC48-72h (mg*h/L) with LE doses [24]			Total
		<400	400-600	>600	
AUC48-72h (mg*h/L) with references doses	<400	32	8	2	42
	400-600	14	13	2	29
	>600	4	2	5	11
Total		50	23	9	82

AUC is area under the curve

Figure 4: Paired boxplots comparing the log of the 3 dose proposals (reference, EPOPPK and ML doses) and split into 3 groups: AUC calculated with references doses in the target (400-660 mg\*h/L), below the target (mg\*h/L <400) and above the target (> 600 mg\*h/L) in the real patient external set (n = 82).



## Discussion

In the present study, we developed a ML algorithm using simulated PK profiles able to predict the first dose of vancomycin in preterm and term neonates with greater efficacy than our previous reference method, and we compared its performances to a formula derived from a published LE model. Even if the differences were not highly clinically different, we observed that the ML algorithm had significant better performances in comparison to the literature formula in simulations but only numerically better performances in real patients (probably in relation with the small sample size in the real patient dataset). We have chosen this equation because it showed good performances, relevant covariables and was prospectively validated [34]. With our ML estimator, we improved the estimation performance from 41.4% with the literature formula up to 46.9%. The performances in an actual clinical database were less good but showed the same improvement from 28% up to 35% of patients in the target range with the literature formula and our XGboost estimator, respectively. It is important to note that the performances of the literature formula were largely worse than those of the original study (28% vs. 70%

in real patients) [34]. It may be explained by the narrower target range that we used in the present article (400-600 vs. 360-600 mg\*h/L) and the differences in patient characteristics (term = 30 vs. 33.8 weeks of amenorrhea and weight = 1300 vs. 1700g in Leroux's study). Indeed, a recent prospective study targeting 360 to 600 mg\*h/L showed an attainment of 74.6% using this formula [46]. We considered, following recent recommendations [62] that an interdose AUC target at steady-state should be > 400 mg\*h/L (corresponding to  $C_{ss} > 17$  mg/L) even if some studies question this threshold [74].

It is very important to quickly reach the AUC target for rapid efficacy. Administrating a loading dose helps in reaching this target in most but not all cases. Indeed, premature neonates with sepsis have a high mortality rate and may have many morbidities such bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, prematurity retinopathy, prolonged hospitalization and long term adverse neurodevelopment outcomes [75]. Nephrotoxicity occurs in 1-9% neonates receiving the currently recommended dose of vancomycin [60]. The percentage of overexposure observed in this study was lower with ML doses than with the LE, potentially resulting in a decreased occurrence of nephrotoxicity. Inter-individual pharmacokinetic variability is higher in neonates than in adults and the former are characterized by a higher distribution volume and a lower clearance [76]. Among the factors influencing vancomycin PK variability in neonates, one can cite the increasing glomerular filtration rate depending on gestational age and post-natal age, the presence of intra-uterine growth restriction and co-administration of cyclo-oxygenase inhibitors, amikacin or dopamine [58]. Based on our personal experience, the urinary output is also an important factor of variability. Even with ML initial dose estimation, the exposure target attainment rate still exhibits values around 35% in real patients, meaning that two third of the patients would receive a suboptimal initial dose. It means that there is still room for improvement, owing to the many variability factors that are currently not accounted for.

In this study, the PK profiles used to train the ML algorithms were obtained from Monte Carlo simulations using a previously published POPPK model [40]. The simulations were based on published covariables and their distributions, in order to obtain the most realistic and representative "simulated population" as possible. We did not simulate covariates with covariance. However, we simulated independently each week of GA and weight using the Fenton curves. This granularity (1 week per one week) in the simulations prevents unrepresentative combinations. This is also the reason why we removed extreme values, and the residual error was set to values close to 0 since they are applied to concentrations and not to PK parameters, leading to unrealistic gaps between 2 consecutive concentrations. We however choose to perform a sensitivity analysis in which we kept the original error model and a second one in which we kept the extreme values. As expected, the performances obtained were largely worse than the one without extreme value and with the decreased error model. We previously used this methodology successfully for the estimation of tacrolimus AUC from simulated concentrations [53]. However, the principle of the analysis in the present article was different as the goal was to estimate vancomycin initial dose *a priori*, without observed data.

In this study, we compared the performances of 3 ML algorithms. We choose Xgboost, an ensemble tree approach that use boosting because it has shown very good performances in our previous works [53,77]. We select MARS algorithm that uses splines because it also capture nonlinear relationships using and is not based on trees and has also been previously used in our team with very good performances [77] and a linear model with penalization for evaluating a linear algorithm.

As performed in our previous study, the best ML estimator was validated against actual data. However, since we were dealing with retrospective analysis of the initial dose, we could only indirectly assess the performances of our estimators. Indeed, if an administered dose gave exposure below target, we proposed a higher dose and we had to estimate the resulting AUC using a cross-product, which implies a strong linearity hypothesis. This is probably the main limit of this work. However, we used the same approach for our ML estimator and the literature formula, thus allowing direct comparison.

The ML algorithm was evaluated in a second simulated set which was developed like the first one. In this case, the joint distribution of the variables in the second sample is identical to that of the first simulated set and therefore the performances of the models should be the same as those observed on the test set. That was a way to measure sampling fluctuation but that could also have been done by simulating an unique larger sample dataset. However, we used the first simulated data to estimate the performances in terms of rMPE and rRMSE while we used the second to estimate the proportion of AUC extrapolated in or out the target range.

Our study had some other limitations. For the ML estimator development, we chose the concentration at 48 hours by learning the  $AUC_{48-72h_{ref}}$ . Even if a loading dose was used in all simulated patients, some profiles had probably not reached steady-state by then, especially for simulated patients with the highest creatinine values. However, this time point corresponds to the clinical blood draw in clinical care in most of the time for the monitoring of vancomycin continuous infusion. In the external set, the median weight was lower than in the simulations because we had more premature patients and the median weight observed is in accordance with the weights observed in a NICU department. However, the goal of this work was to develop an algorithm for preterm and term neonates that explains range of weight observed in the simulation. Another limitation is the small number of variables used for ML estimator development. However, as this ML algorithm was trained on simulated data generated using a previously published POPPK model, we were limited to the covariates selected in the POPPK model[40]. This POPPK model was chosen mainly because: it was developed in a large group of patients; it (still) included many covariates; and it was different from that used to derive the formula considered as a comparator in the present study. Finally, no simple equation can be directly derived from the developed ML algorithm and to overcome that, we developed a shiny.app ([https://pharmaco.shinyapps.io/vanco\\_firstdose/](https://pharmaco.shinyapps.io/vanco_firstdose/)) for demonstration. The boundary used in the Shiny.app were current weight between 500 and 5000 grams, Post-natal age between 24 and 45 weeks and creatinine values between 40 and 145  $\mu\text{M}$ . The source code is available at: <https://github.com/LaureP87/vancomycin.git>

## **Conclusion**

In conclusion, the ML estimator that we have developed to estimate vancomycin initial dose in term or preterm neonates improves the exposure target attainment rate, with a lower likelihood of overexposure that might decrease the incidence of nephrotoxicity. Further prospective investigations are needed to confirm its clinical relevance in this population.

## **Acknowledgment**

The authors acknowledge the kind contribution of the children and their parents.

## **Conflict's interest**

The authors have no competing interests to declare in relation to this work.

## **Funding information**

No funding was received for this study.

## **Authors contributions statement**

LP & JBW: made substantial contributions to the conception, design of the work; acquisition, analysis, interpretation of data and drafted the work, PE : made substantial contributions to the acquisition and analysis, PM and ML made substantial contributions to the interpretation of data and EJA made substantial contributions to the acquisition, interpretation of data and draft. AD built the shiny application.

## **Data availability statement**

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.



### *ARTICLE 3: OPTIMIZATION OF GANCICLOVIR AND VALGANCICLOVIR DOSAGE IN CHILDREN BY MACHINE LEARNING*

L'article a été soumis à *Clinical Pharmacokinetics*. Il est « under review ». Cet article a fait l'objet d'une communication orale au congrès de l'IATDMCT 2023 à Oslo.

Le cytomégalovirus (CMV) est un pathogène sévère chez les enfants dont le système immunitaire est compromis ou immature (comme les enfants après une transplantation d'organe). La séroprévalence du CMV est très élevée et estimée à environ 85 % dans la population générale et chez les donneurs de sang ou d'organes [78]. L'infection par le CMV est malheureusement fréquente chez les receveurs pédiatriques de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques [79] et chez les receveurs de greffe d'organe solide [80]. Malgré les stratégies préventives avec le Valganciclovir oral dans les suites suivant une greffe (stratégie préemptive) et la surveillance étroite de la réplication du CMV, le CMV peut avoir des conséquences chez les patients transplantés [81]. En effet, une infection à CMV chez les patients transplantés entraîne une morbidité et une mortalité significatives [82].

Les médicaments les plus fréquemment utilisés dans les stratégies préventives et pour le traitement de la maladie à CMV chez les enfants immunodéprimés sont le ganciclovir intraveineux (GCV), un analogue synthétique de la guanine, qui a une très faible biodisponibilité par voie orale, et le valganciclovir (VGCV), le promédicament du GCV, qui est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal chez les enfants et rapidement métabolisé en GCV dans la paroi intestinale. Les mutations de résistance et la toxicité du VGCV et du GCV sont similaires en raison de la conversion rapide du VGCV en GCV, notamment la neutropénie, l'anémie, la thrombocytopenie, la diarrhée et la fièvre [83].

#### Pharmacologie du Ganciclovir :

1. **Classe pharmacologique :** Le Ganciclovir appartient à la classe des antiviraux, plus spécifiquement à celle des analogues nucléosidiques.
2. **Mécanisme d'action :** Le ganciclovir est un analogue nucléosidique de la guanosine. Il est phosphorylé dans les cellules infectées par le CMV et inhibe la réplication virale en interférant avec l'ADN viral. Le médicament est principalement actif contre les virus de l'herpès, y compris le CMV.
3. **Administration :** Le ganciclovir peut être administré par voie orale, intraveineuse (IV) ou sous forme de traitement intravitréen pour les infections oculaires.
4. **Spectre d'activité :** Le ganciclovir est principalement actif contre les virus de la famille de l'herpès, en particulier le CMV. Il peut également avoir une activité contre le virus d'Epstein-Barr (EBV) et d'autres virus de l'herpès.

5. **Indications** : Le ganciclovir est utilisé dans le traitement et la prévention des infections à CMV chez les personnes immunodéprimées, telles que les patients transplantés d'organes ou de moelle osseuse. Il est également utilisé dans le traitement de la rétinite à CMV, une infection oculaire grave chez les patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
6. **Métabolisme et élimination** : Le ganciclovir est phosphorylé dans les cellules infectées, et les métabolites phosphorylés sont responsables de son activité antivirale. Il est éliminé principalement par excrétion rénale.
7. **Effets indésirables** : Les effets indésirables du ganciclovir peuvent inclure des troubles hématologiques (neutropénie, thrombocytopenie), des troubles gastro-intestinaux, une toxicité rénale, des réactions cutanées, des troubles neurologiques, et d'autres effets indésirables associés à une toxicité potentielle.
8. **Surveillance** : Une surveillance étroite de la fonction rénale et des paramètres sanguins, tels que les globules blancs, est souvent nécessaire pendant le traitement par le ganciclovir.
9. **Précautions et contre-indications** : Le ganciclovir est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité connue au médicament. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles rénaux préexistants.

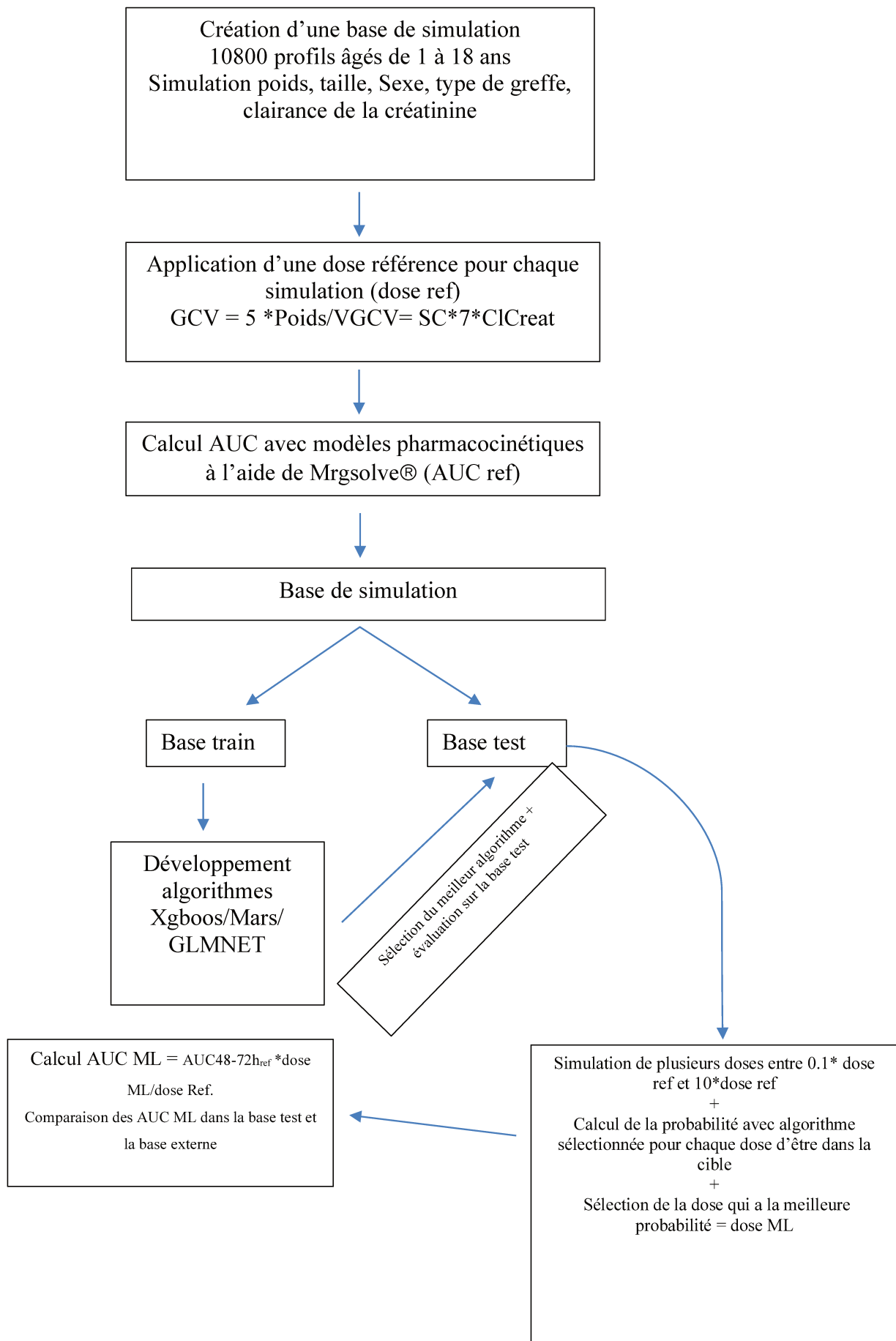
Le GCV et le VGCV présentent une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, en particulier chez les receveurs de greffes pédiatriques [84]. Des études ont identifié que la fonction rénale (clairance de la créatinine CrCL) et le poids, l'âge, reflétant à la fois la croissance et la maturation des fonctions organiques, étaient des prédictors de la clairance du ganciclovir [84]. Les études pharmacocinétiques ont montré que l'algorithme basé sur le poids corporel (WT) entraînait une sous-exposition par rapport à l'algorithme basé sur la surface corporelle - CrCL, en particulier chez les plus jeunes, et que la probabilité d'atteindre l'objectif thérapeutique était plus faible chez les enfants que chez les adultes [84]. En raison de cette variabilité, le suivi thérapeutique des médicaments (TDM) est recommandé chez les enfants. En raison du manque d'études pharmacodynamiques chez les enfants, l'objectif d'AUC pour la stratégie préemptive a été déterminé à partir d'études réalisées chez les adultes (AUC<sub>0-24</sub> = 40-60 mg.h/L) [85]. En effet, le risque de virémie à CMV au cours d'une stratégie préemptive était plus fréquent avec une AUC<sub>0-24</sub> <40 mg.h/L [86] et le risque de neutropénie et d'anémie augmentait avec l'augmentation de l'exposition au ganciclovir, passant de 40-60 mg.h/L à 80-120 mg.h/L [87].

Nous avons utilisé au cours de cette étude des algorithmes pour estimer la meilleure dose de départ de GCV ou VGCV chez les enfants, entraînés à partir de profils PK simulés obtenus par des simulations de Monte Carlo basées sur 4 modèles POPPK issus de la littérature ; puis nous avons comparé les



performances de l'algorithme développé avec des modèles de pharmacocinétiques précédemment publiés sur une base de patient externe.

Nous avons résumé la méthodologie dans le schéma ci-dessous :



### **Article 3: Optimization of Ganciclovir and Valganciclovir dosage in children by Machine Learning**

Laure Ponthier<sup>1,2</sup>, Julie Autmizguine<sup>3,4,5</sup>, Benedicte Franck<sup>6,7</sup>, Anders Åsberg<sup>8,9</sup>, Philippe Ovetchkine<sup>4</sup>, Alexandre Destere<sup>10</sup>, Pierre Marquet<sup>1,11</sup>, Marc Labriffe<sup>1,11</sup>, Jean-Baptiste Woillard<sup>1,11</sup>

1 Pharmacology & Transplantation, INSERM U1248, Université de Limoges, Limoges, France

2 Department of Pediatrics, University Hospital of Limoges, Limoges, France

3 Research Center, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada;

4 Department of Pediatrics, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada;

5 Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

6 Department of Clinical and Biological Pharmacology and Pharmacovigilance, Clinical Investigation Center CIC-P 1414, Rennes, France.

7 University of Rennes, Centre Hospitalier Universitaire Rennes, École des Hautes Études en Santé Publique, IRSET (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail), UMR S 1085, Rennes, France.

8 Department of Transplantation Medicine, Oslo University Hospital – Rikshospitalet, Oslo, Norway.

9 Section of Pharmacology and Pharmaceutical Biosciences, Department of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway.

10 Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance, University Hospital of Nice, Nice, France

11 Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France

#### **Corresponding author:**

Jean-Baptiste Woillard

Title: PharmD, PhD

ORCID: 0000-0003-1695-0695

Address:

Univ. Limoges, INSERM U1248 P&T, 2 rue du Pr Descottes, F-87000 Limoges, France.

Phone: +33 5 55 05 61 40

Fax: +33 5 55 05 61 62

Email: jean-baptiste.woillard@unilim.fr

Keywords: ganciclovir; machine learning; pediatrics; first dose; simulations

## Abstract

**Introduction:** Ganciclovir and Valganciclovir show a large interindividual pharmacokinetic variability, particularly in children. The objectives of this study were: (i) to develop Machine learning (ML) algorithms trained on simulated pharmacokinetics profiles obtained by Monte Carlo simulations to estimate the best ganciclovir or valganciclovir starting dose in children; and (ii) to compare its performances on real-world profiles to previously published equation derived from literature POPPK models achieving about 20% of profiles within the therapeutic window.

**Materials and methods:** The pharmacokinetic parameters of 4 literature POPPK models in addition to the WHO growth curve for children were used in the mrgsolve R package to simulate 10800 pharmacokinetic profiles. ML algorithms were developed and benchmarked to predict the steady-state area-under-the-curve ( $AUC_{0-24}$ ) based on demographic characteristics. The best algorithm was used to calculate the ML first dose associated with the highest probability to achieve the target ( $AUC_{0-24}$  40-60mg\*h/L). Performances were evaluated in a test set and in an external set of 32 and 31 actual patients for ganciclovir and valganciclovir respectively.

**Results:** A combination of Xgboost, neural network and random forest algorithms yielded the best performances leading to the highest target attainment in the test set (47.3% for ganciclovir and 50.5% for the valganciclovir). In actual patients, the best ML starting dose for valganciclovir yielded the highest target attainment rate (38.2%) while the second best for ganciclovir (22.6% for Franck Algorithm and 19.4% for ML dose).

**Conclusion:** The ML algorithms exhibit good performances in comparison to previously validated models and should be evaluated prospectively.

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

## Introduction

Cytomegalovirus (CMV) is a severe pathogen in children whose immune system is compromised or immature (like children after organ transplantation). The seroprevalence of CMV is very high and estimated around 85% in the general population and in donors of blood or organs [78]. CMV infection is common in pediatric allogeneic hematopoietic transplant recipients [79] and in solid organ transplant recipients [80]. Despite preventive strategies with oral valganciclovir after transplant for a defined high-risk period (preemptive strategy) and close monitoring of CMV replication, CMV disease can have consequences in transplant patients [81]. Antiviral therapy in patients with CMV replication prevents CMV disease which is associated with poor outcomes [88] as this infection causes significant morbidity and mortality [82].

The most frequently used drugs in preventive strategies and for CMV disease in the immunocompromised children is intravenous ganciclovir (GCV), a synthetic nucleoside guanine analogue, which has a very poor oral bioavailability and valganciclovir, the prodrug of ganciclovir, which is well absorbed from the gastrointestinal tract in children and rapidly metabolized to ganciclovir in the intestinal wall. The resistance mutations and toxicity of valganciclovir and ganciclovir are similar due to the rapid conversion of valganciclovir to ganciclovir, including neutropenia, anemia, thrombocytopenia, diarrhea, and fever [83].

GCV and VGCV exhibit a large interindividual pharmacokinetic variability, particularly in pediatric transplant recipients [84]. Studies identified that renal function (Creatinine Clearance CrCL) and weight, age, reflecting both growth and maturation of organ functions were predictors of ganciclovir clearance [84]. Pharmacokinetic studies have shown that the body Weight (WT) based algorithm led to underexposure compared with Body Surface Area (BSA)- CrCL-based algorithm, particularly in the youngest and that the probability of target attainment was lower in children than in adults [84]. Due to this variability, therapeutic drug monitoring (TDM) is recommended in children. Due to the lack of pharmacodynamic studies in children, the surrogate efficacy target determined in adult ( $AUC_{0-24} = 40-60$  mg.h/L) has been extrapolated for the prevention of CMV disease in children [85]. Indeed, with prophylaxis, breakthrough CMV viremia was associated with  $AUC_{0-24} < 40$  mg.h/L [86] and the risk of neutropenia and anemia increased with increasing ganciclovir exposure ranges from 40-60 mg.h/L to 80-120 mg.h/L [87].

Machine learning (ML) approaches are increasingly used to estimate exposure index [38,89] and have allowed us to derive a starting dose with the best probability of achieving vancomycin target serum concentrations in neonates [38]. However, the development of ML algorithms requires large datasets. To work around this challenge, we have recently demonstrated that ML algorithms could be efficiently trained on simulated data, obtained using a population pharmacokinetic (POPPK) model from the literature [38,53].

The objectives of this study were: (i) to develop a ML algorithm trained on simulated PK profiles obtained by Monte Carlo simulations based on 4 POPPK models from the literature to estimate the best

GCV or VGCV starting dose in children; and (ii) to compare its performances on real-world profiles with previously published and validated equation derived from these published POPPK models.

## Materials and Methods

### *Simulation of ganciclovir and valganciclovir pharmacokinetic profiles in children*

#### Creation of a covariate database

Ten thousand eight hundred covariates used in previously published POPPK models of GCV and VGCV in children were simulated (corresponding to 300 profiles by sex and by age from 1 to 18 years old). In brief, age between 1 to 18 years old was simulated using a uniform distribution, weight and height were simulated based on a truncated normal distribution according to the World Health Organization (WHO) growth standard according to age group (1 year per year) [90], creatinine clearance (CrCL) was simulated based on a truncated normal distribution between 30 and 340 (ml/min) independently of the other covariates [91], body surface area (BSA) was calculated with Mostellers formula ( $BSA = \sqrt{\frac{Weight \times height}{3600}}$ ), sex and type of transplant (solid organ or stem cells) were simulated using a uniform distributions. The simulated covariates were split into 3 subsets for IV ganciclovir and 4 subsets for valganciclovir to be used for simulation by the POPPK models.

We performed Monte Carlo simulations in the mrgsolve R package [66] using previously published POPPK models (3 for GCV [91–93] and 4 for VGCV [91–94]), individual covariates simulated and dose recommendations for a prophylaxis treatment ( $Dose_{\text{guidelines}}$  [88,95,96]; 5 mg/kg once a day for GCV and  $7 \times BSA \times CrCL$  for VGCV, max 900mg) to simulate individual predicted concentrations after IV GCV and VGCV administration. The steady state  $AUC_{0-24h}$  was then calculated using trapezoidal rule ( $AUC_{0-24h,ref}$ ).

A filter was applied to remove  $AUC_{0-24h,ref}$  outliers (values outside the 5%-95% interval of simulated values). The additive error and proportional error were decreased (additive error = 0.1 mg/L and proportional error = 0.01%) to only take into account the inter-individual variability and covariate effect as previously described [67]. All the values of covariates and the code used to simulate them are available at: [https://github.com/ponthL/ganciclovir\\_first\\_dose.git](https://github.com/ponthL/ganciclovir_first_dose.git).

### *Machine learning analysis*

#### Development of the ML algorithms

All pre-processing and machine learning analyses were performed using the tidy models framework in R version 4.2.2 [72]. Analyses were performed independently for GCV and VGCV. Data were split into a training set (75%) and a test set (25 %) by random selection of patients. A new qualitative variable was created for classification analyses: target attainment  $AUC_{0-24h,ref}$  : yes/no (target attainment was defined by an  $AUC_{0-24h,ref}$  between 40 and 60 mg\*h/L).

Preprocessing consisted in normalization (centering and scaling) of numeric variables, and one hot encoding of categorical features. Xgboost (eXtreme gradient boosting training) [54], Neural networks [97], Random Forests [98] algorithms, were employed in parallel. We also evaluated the combined prediction of the 3 algorithms using the stack R package [99]. We optimized the hyperparameters using ten-fold cross-validations in the training set. Once optimized, the ML algorithms (Xgboost, Neural networks, Random Forest and Stacking of the 3 models) were evaluated in the training set based on the accuracy, ROC-AUC, sensibility, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV). The best algorithm based on accuracy was finally evaluated in the test set. The relative importance of each feature was determined using random permutations and a variable importance plot was drawn.

#### *Determination of the best ML starting dose*

For each simulated patient, the probability of having an  $AUC_{0-24}$  in the target (defined by an  $AUC_{0-24}$  between 40 and 60 mg\*h/L) was calculated for dose from  $0,1 * Dose_{guidelines}$  to  $10 * Dose_{guidelines}$  (5 milligrams apart) and the first dose associated with the highest probability of target attainment was selected (=  $dose_{ML}$ ). Finally, the  $AUC_{0-24,ML}$  for the  $dose_{ML}$  was derived as follows:

$$AUC_{0-24,ML} = \frac{AUC_{0-24,ref} \times Dose_{ML}}{Dose_{guidelines}}$$

To compare our performance with the other doses described in the literature, we selected models and doses proposed in the literature models ( $Dose_{POPPK}$ ) and calculated the  $AUC_{0-24}$  as follows:

$$AUC_{0-24,POPPK} = \frac{AUC_{0-24,ref} \times Dose_{POPPK}}{Dose_{guidelines}}$$

The calculations of the doses used for comparison extracted from each literature model are detailed available at: [https://github.com/ponthL/ganciclovir\\_first\\_dose.git](https://github.com/ponthL/ganciclovir_first_dose.git). Finally, in the test set, the probability of target attainment for  $AUC_{0-24,ML}$  was compared to those of the literature models ( $AUC_{0-24,POPPK}$ ).

#### *External validation in actual patients*

Deidentified data from 31 patients treated by GCV and 34 patients by VCGV for whom TDM was routinely performed [91], were used to externally evaluate the ML algorithms. We virtually compared the proportion of target attainment the patients would have reached after dose based on guidelines, dose proposed by the literature models and doses proposed by the ML algorithms. As in the test set, these virtual  $AUC_{0-24}$  were calculated based on the  $AUC_{0-24,ref}$  obtained using trapezoidal rule on 6 available concentrations, the  $Dose_{administered}$  (based on guidelines),  $Dose_{POPPK}$  or  $Dose_{ML}$ .

#### *Ethic statement concerning actual patients.*

Parental informed consent was obtained for all infants. The study protocol was approved by institutional ethics committee. The authors confirmed that they have complied with the World Medical Association Declaration of Helsinki regarding ethical conduct of research involving human subjects.

## Results

After outliers filtering out, 10111 profiles were available for GCV (7583 for training and 2528 for testing) and 9829 for VGCV (7371 for training and 2458 for testing). Characteristics of the simulated profiles and real-world patients are summarized in Table 1 for GCV and in Table 2 for VGCV. The distributions of the simulated  $AUC_{0-24,ref}$  with GCV and VGCV are presented in the Figure 1.

Table 1: Characteristics of the simulated profiles and external validation of actual patients for GCV algorithm development.

	All simulated patients N = 10111 train+test	Simulated patients from Franck et al N=3285	Simulated patients from Nguyen et al N=3299	Simulated patients from Pescovitz et al N=3527	Real-world patients N=31
Weight (kg)	32.6 [19.7;51.4]	34.4 [21.0;51.8]	30.1 [18.7;48.4]	34.1 [19.6;51.9]	21.5[12;32.5]
CrCL (mL/min)	154 [84.3;234]	154 [80.8;236]	153 [84.1;229]	155 [87.0;236]	152[111;199.6]
Age (years)	9.00 [5.00;14.0]	10.0 [6.00;14.0]	9.00 [5.00;13.0]	10.0 [5.00;14.0]	6.8 [2.8;10.1]
Height (cm)	139 [117;160]	141 [119;161]	136 [114;157]	139 [117;161]	116[87;138]
Dose (mg)	163 [98.5;257]	172 [105;259]	150 [93.4;242]	170 [98.1;259]	200[105;380]
Dose (mg/kg)	5	5	5	5	5 [4.9;5.3]
Male Sex	5037 (49.8%)	1686 (51.3%)	1613 (48.9%)	1738 (49.3%)	8 (26%)
Type of transplant					
Transplant stem cells	5067 (50.1%)	1629 (49.6%)	1660 (50.3%)	1778 (50.4%)	14 (45%)
solid organ	5044 (49.9%)	1656 (50.4%)	1639 (49.7%)	1749 (49.6%)	17 (55%)
$AUC_{0-24,ref}$ (mg*h/L)	33.7 [20.4;52.4]	30.6 [19.2;46.8]	38.0 [23.3;58.7]	33.5 [19.3;51.5]	32.3[23.8;61.9]

Continuous variables are presented as median [IQR] and categorical variables are presented as number (%). CrCL : creatinine Clearance (using modified Schwartz formula).  $AUC_{0-24,ref}$  : Area under the curve obtained using the trapezoidal rules ;



Table 2: Characteristics of the simulated profiles and real-world patients for VGCV algorithm development.

	All simulated patients N = 9829 train+test	Simulated patients from Franck et al Model N=2275	Simulated patients from Facchin et al N=2709	Simulated patients from Nguyen et al Model N=2250	Simulated patients from Pescovitz et al Model N=2595	Real-world patients N=34
Weight (Kg)	33.2 [19.3;51.9]	35.8 [20.8;52.3]	33.9 [19.5;52]	30.9 [18.5;50.6]	32.4 [19.1;51.8]	22.4 [9.9;37.1]
CrCL (mL/min)	155 [89.8;236]	163 [98.2;245]	155 [85;236]	151 [80.9;230]	154 [91.2;230]	59.7 [44.9;101.4]
Age (years)	10.0[5.00;14.0]	10.0 [6.00;14.0]	10.00 [5.00;14.0]	9.0 [5.00;14.0]	9.00 [5.00;14.0]	7.9 [0.5;11.5]
Height (cm)	139 [116;161]	142 [119;162]	140 [116;161]	137 [114;159]	139 [116;161]	117.8 [78.1;144.3]
Dose(mg)	876 [569;900]	900[618;900]	895[558;900]	819[539;900]	871[571;900]	213[151;36]
Dose (mg/kg)	20.6 [14.9;35.1]	20.5 [15.2;34.7]	20.2 [14.5;34.0]	21.1 [14.9;35.8]	20.9 [15.0;36.3]	19.2[10.8;20.2]
Male Sex	4911 (50.0%)	1686 (51.3%)	1321 (48.8%)	1141 (50.7%)	1321(50.9%)	19 (55.9%)
Type of transplant						
Transplant stem cells	4895(49.8%)	1629 (49.6%)	1341 (49.5%)	1153 (51.2%)	1248(48.1%)	23 (67.6%)
Solid organ	4934 (50.2%)	1656 (50.4%)	1368 (50.5%)	1097 (48.8%)	1347(51.9%)	11 (32.4%)
AUC <sub>0-24,ref</sub> (mg*h/L)	58.9 [39.9;81.4]	43.5 [30.3;62.3]	49.5 [38.2;62.2]	71.3 [51.7;87.6]	82.5 [58.2;92.4]	24.3 [18.3;33.4]

Continuous variables are presented as median [IQR]. CrCL : creatinine Clearance (using modified Schwartz formula). AUC<sub>0-24,ref</sub> : Area under the curve obtained using the trapezoidal rules ;

Figure 1: Distribution of the simulated GCV AUC0-24 (a) and VGCV AUC0-24 (b) for the development of the machine learning algorithms (AUC is area under the curve in mg\*h/L)

Figure a

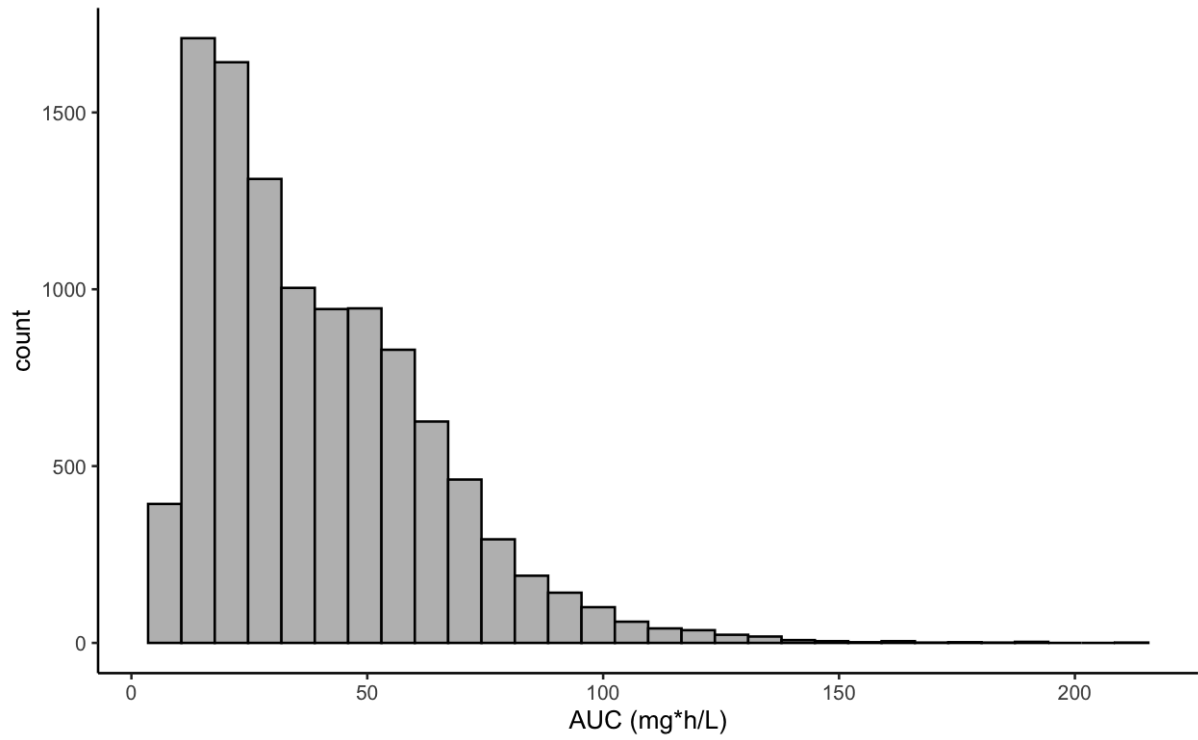
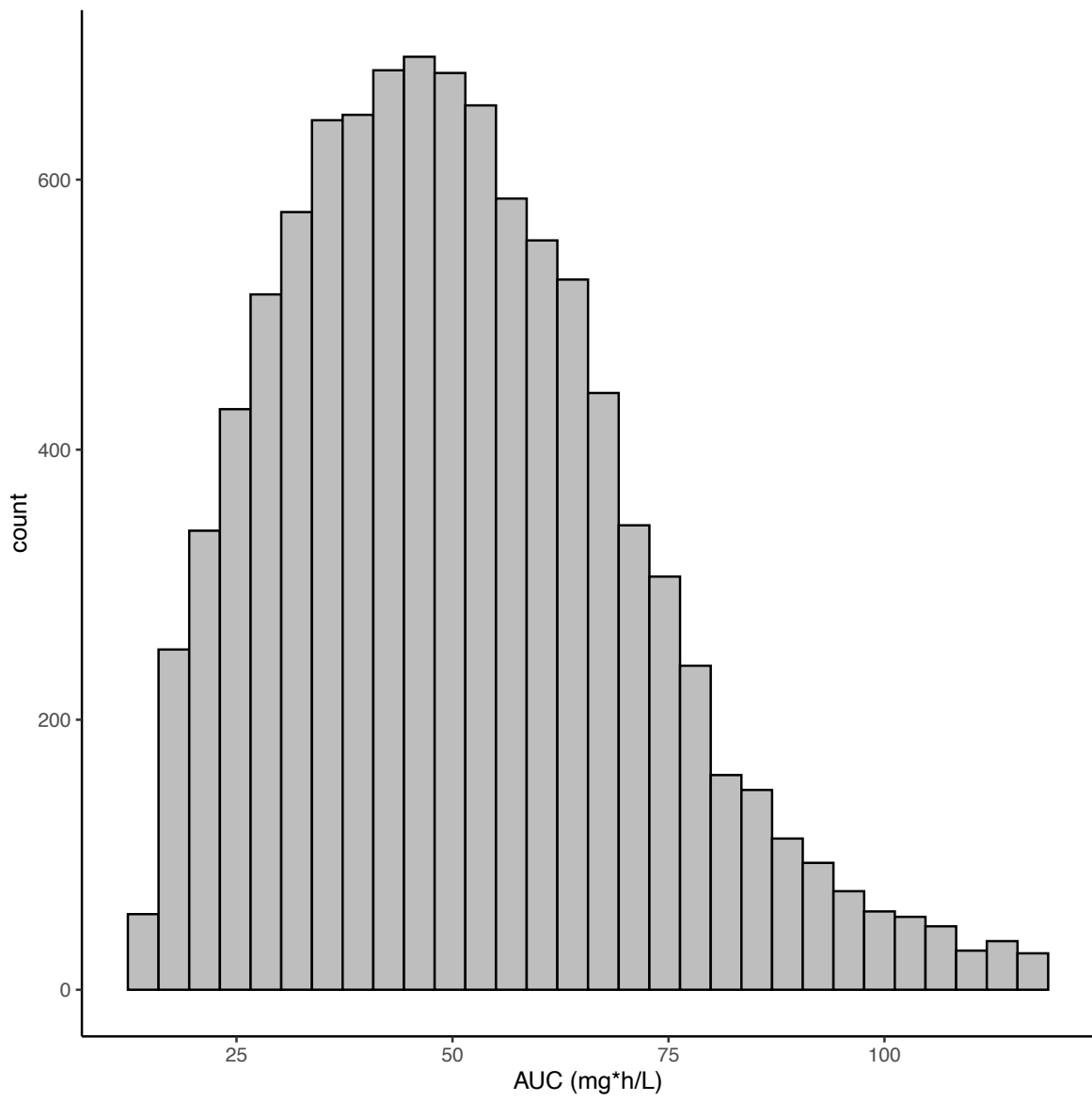


Figure b



### Development of the Machine Learning algorithm

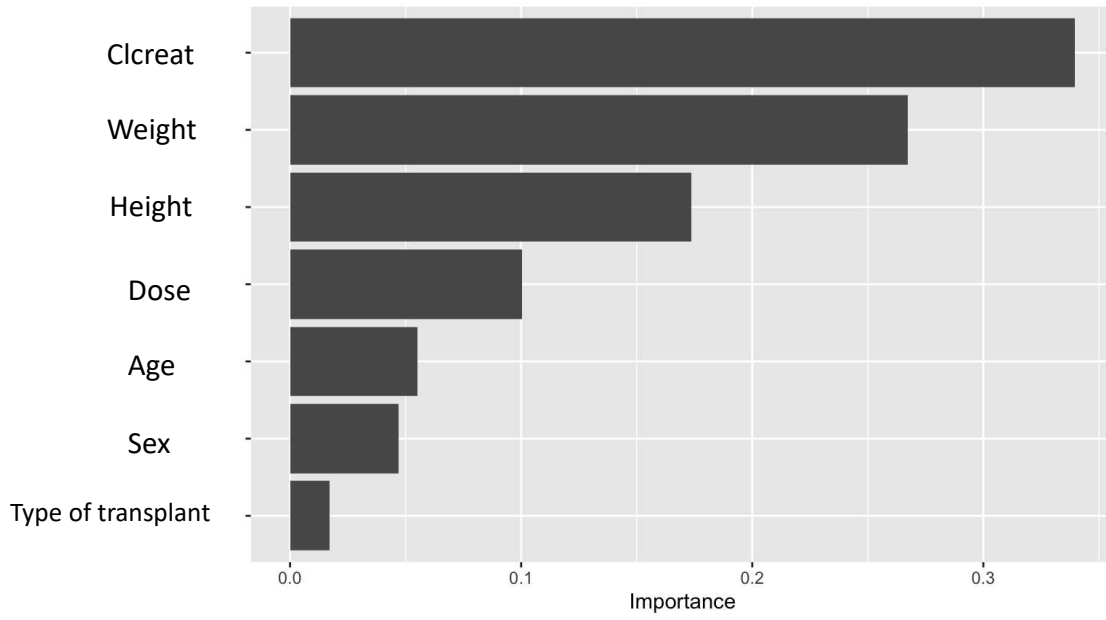
The performances of the algorithms trained in the train set with each ML algorithm and in the test set for the best algorithm are available in the Table 3. The combination of the 3 ML algorithms yielded the best performances for GCV and VGCV (the plots of the Stacking model showing the contributions of each model are available at: [https://github.com/ponthL/ganciclovir\\_first\\_dose.git](https://github.com/ponthL/ganciclovir_first_dose.git)). The variable importance plots for GCV and VGCV to predict the  $AUC_{0-24}$  in the target showed that creatinine clearance was the most important variable followed by the bodysize: weight and height (Figure 2).

Table 3: Performances (%) of the ML algorithms in the train dataset GCV and VGCV to predict  $AUC_{0-24}$  in the target

		Train (obtained using resampling)				Test
		Random Forrest	Xgboost	Neural network	Stack of Xgboost+ Random Forrest+ Neural Network	Stack of Xgboost+ Random Forrest+ Neural Network
Ganciclovir	Accuracy	74.7	74.4	75.2	81.2	80.1
	ROC-AUC	85.9	86.4	85.8	87.1	85.6
	Sensitivity	71.4	71.1	71.8	87.5	87.6
	NPV	48.8	48.6	49.4	61.2	60.3
	Specificity	84.8	86.0	85.7	61.7	57.4
	PPV	93.6	94.4	93.9	87.8	86.2
Valganciclovir	Accuracy	61.8	61.9	60.8	71.4	65.9
	ROC-AUC	63.2	64.8	65.2	75.7	67.3
	Sensitivity	47.2	61.8	64.8	35.5	30.9
	NPV	69.9	73.7	74.4	71.7	63.4
	Specificity	70.3	61.5	58.6	90.9	86.5
	PPV	47.6	47.9	47.3	70.1	56.2

Abbreviations: NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value

Figure 2: Variable importance plot for the ML algorithm in the train set to predict AUC<sub>0-24</sub> in the target



Clcreat : Creatinine Clearance

### *Robustness evaluation in the test set.*

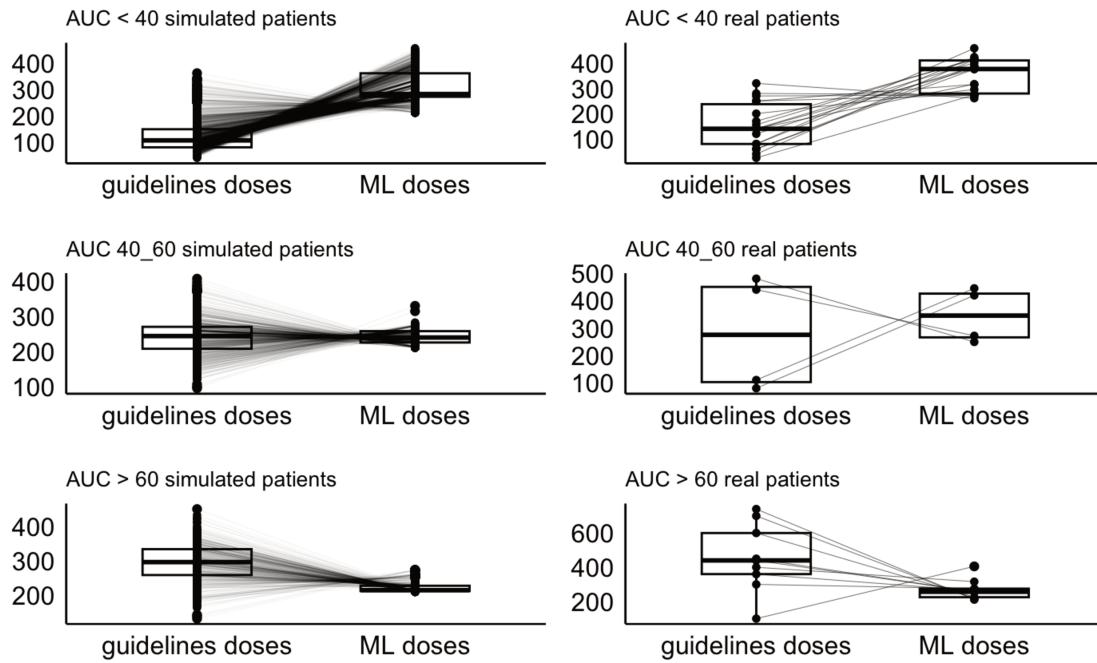
Paired boxplots comparing the 2 dose proposals ( $Dose_{ML}$  and  $Dose_{guidelines}$ ) in the test set are presented in Figure 3a for GCV and Figure 3b for VGCV. For individuals who had  $AUC_{0-24} < 40$  mg.h/L using  $Dose_{guidelines}$ , ML would have recommended overall higher  $Dose_{ML}$  resulting in  $AUC_{0-24,ML}$  in the target. For individuals who had  $AUC_{0-24}$  between 40 and 60 mg.h/L using  $Dose_{guidelines}$ , ML would have recommended similar  $Dose_{ML}$ . For individuals who had  $AUC_{0-24} > 60$  mg.h/L using  $Dose_{guidelines}$ , it seems that ML would have mostly recommended equal or lower  $Dose_{ML}$  resulting in decrease of proportion of  $AUC_{0-24,ML}$  above the target.

When split into exposure classes (below, within or above the target), the best target attainment rate was obtained with the doses $_{ML}$  (GCV: 47.3%, N=1197/2528; VGCV: 50.5%, N=1242/2458) in comparison to the doses $_{guidelines}$  (GCV: 24.2%, N=612/2528 ( $p < 0.005$ ), VGCV: 26.2%, N=645/2458 ( $p < 0.005$ )) and to the Doses $_{POPPK}$  (Figure 4a (GCV) and 4b (VGCV)).

Figure 3: Paired boxplots comparing the 2 doses proposals (guidelines, ML Doses) and split into 3 groups: AUC0-24 calculated with doses<sub>guidelines</sub> in the target (40-60 mg\*h/L), below the target (<40mg\*h/L) and above the target (> 60 mg\*h/L) in the simulation set and in real-world patients for GCV (a) and VGCV (b)

Figure 3

A



B

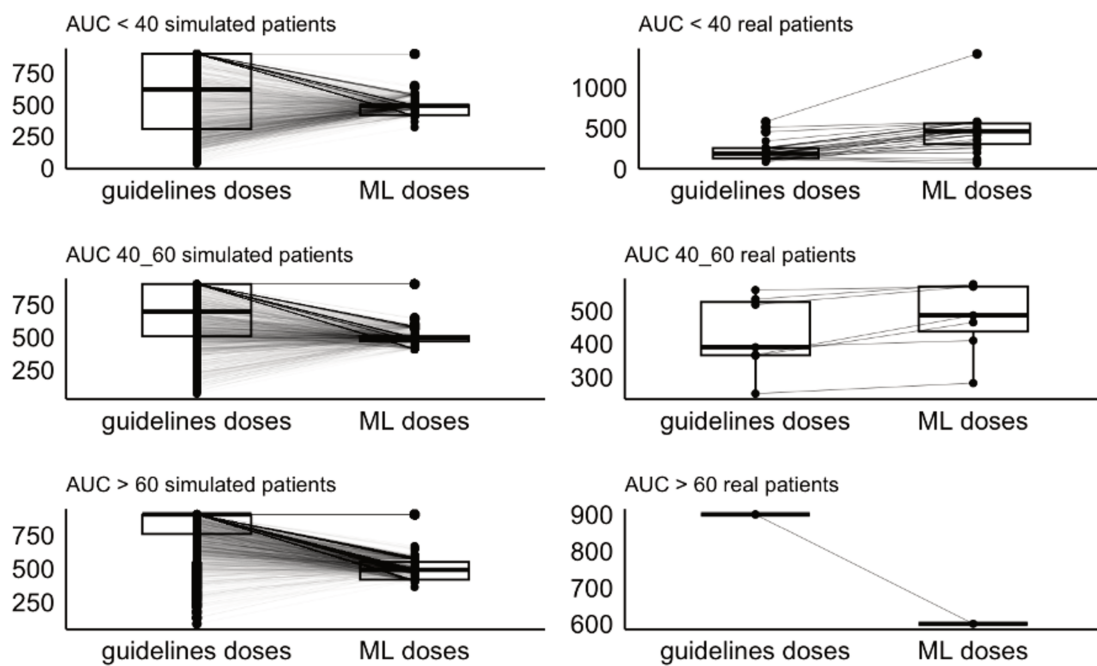
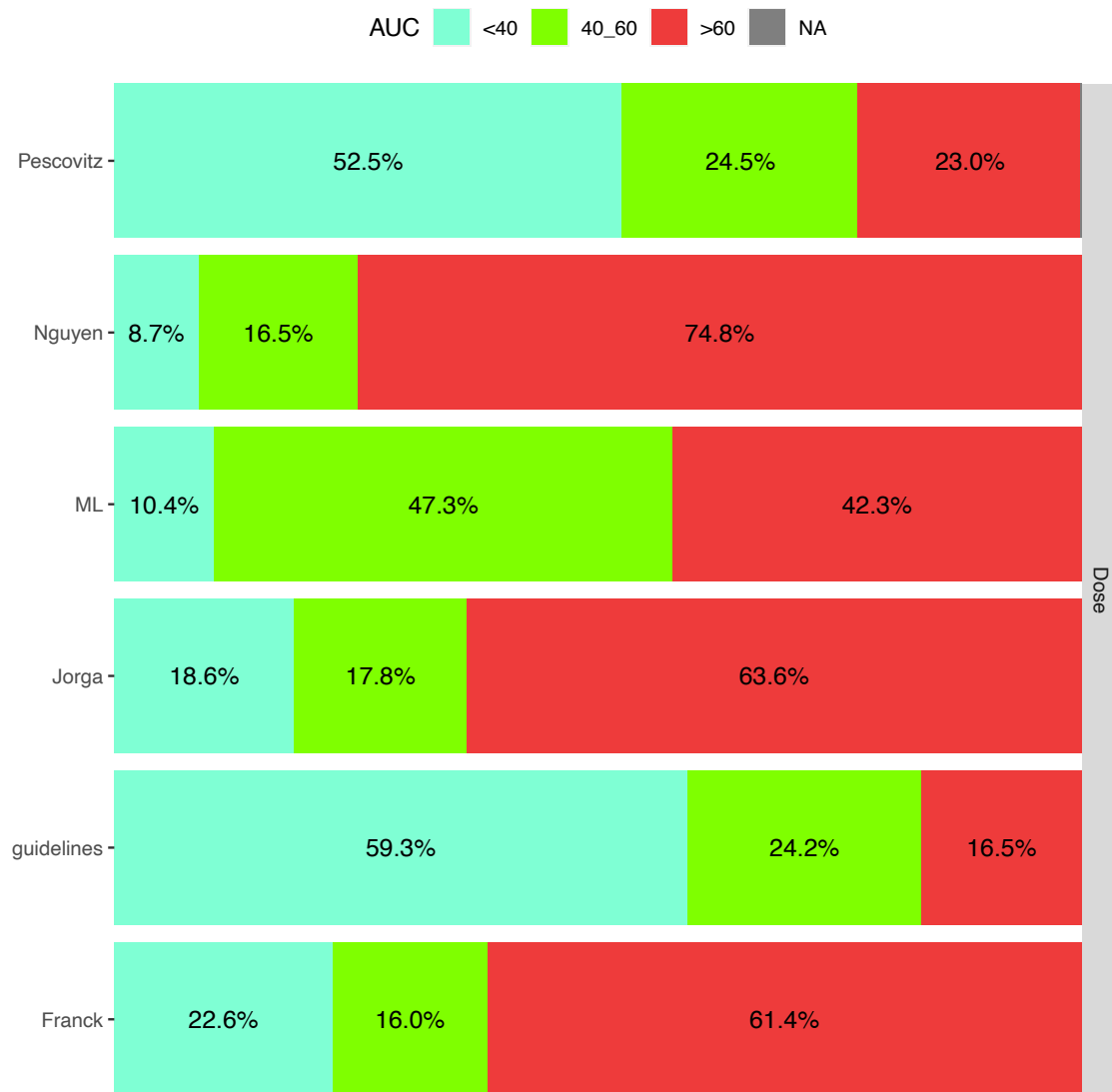


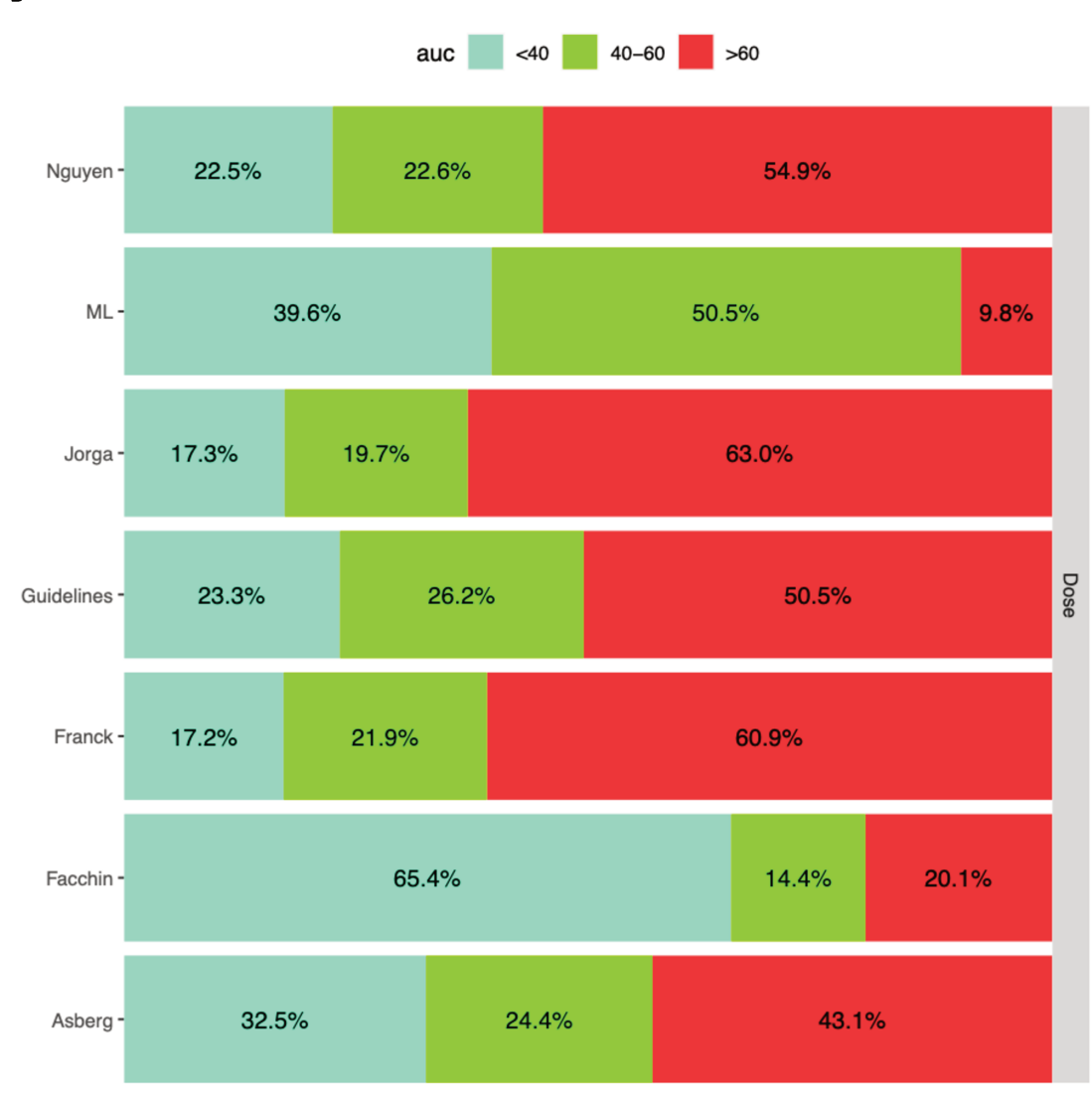
Figure 4: Target attainment rate for doses<sub>guidelines</sub>, doses<sub>POPPK</sub> and dose<sub>ML</sub> in the test set for GCV (a) and VGCV (b)

A





B



### *External validation in a database from actual patients*

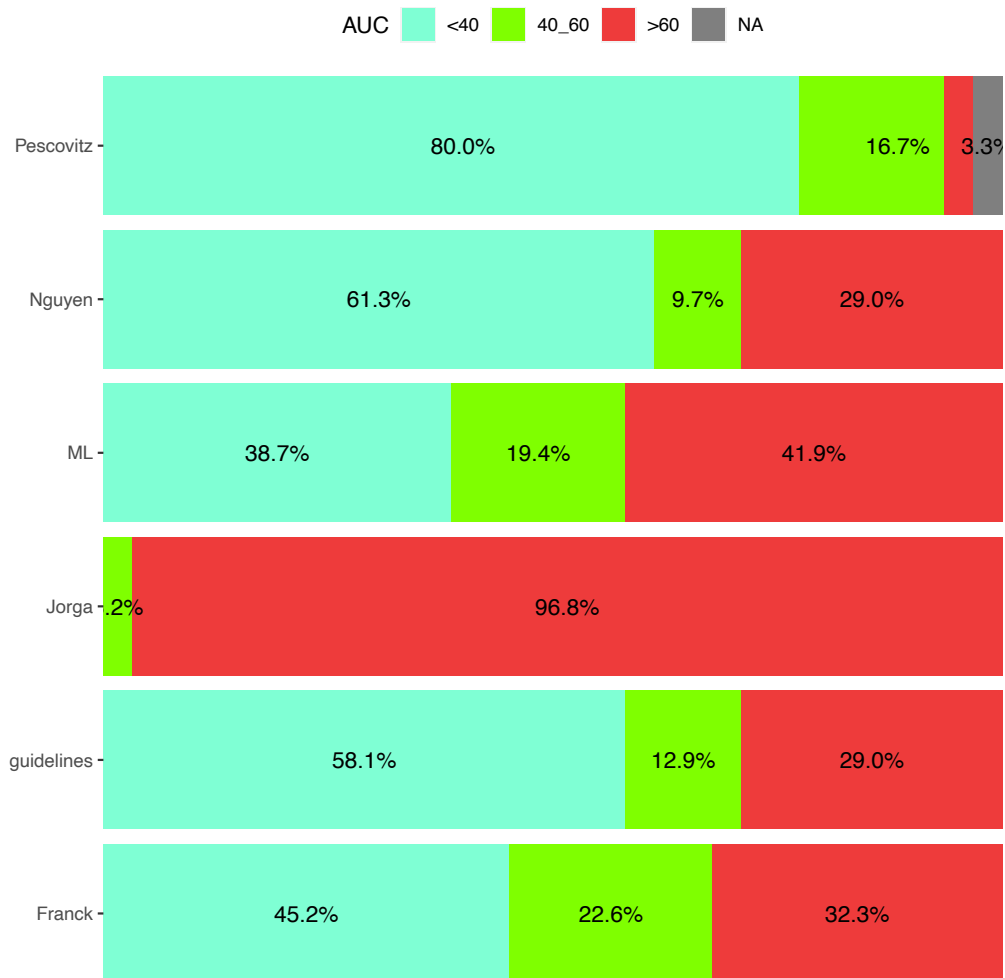
Paired boxplots comparing the 2 dose proposals ( $Dose_{ML}$  and  $Dose_{administered}$ ) in the real-world patients are presented in Figure 3a for GCV and Figure 3b for VGCV. For GCV and VGCV, overall, the ML algorithm proposed higher  $Dose_{ML}$  than the  $Doses_{guidelines}$  when the  $AUC_{0-24}$  was below the target ( $<40$   $mg \cdot h/L$ ), similar when the  $AUC_{0-24}$  was in the target and lower  $Dose_{ML}$  when the  $AUC_{0-24}$  was above the target.

When split into exposure classes for GCV, the best target attainment rate was obtained with the Franck et al [91]  $doses_{POPPK}$  (22.6%,  $N=7/31$ ) followed by the  $doses_{ML}$  (19.4%,  $N=6/31$  ( $p=0.75$ )) and the  $doses_{guidelines}$  (12.9%,  $N=4/31$ ) (Figure 5a). For VGCV, the best target attainment rate was obtained with the  $doses_{ML}$  (38.2%,  $N=13/34$ ) followed by the Franck and Jorga  $Dose_{POPPK}$  (35.3%,  $n=12/34$  and 29.4%,

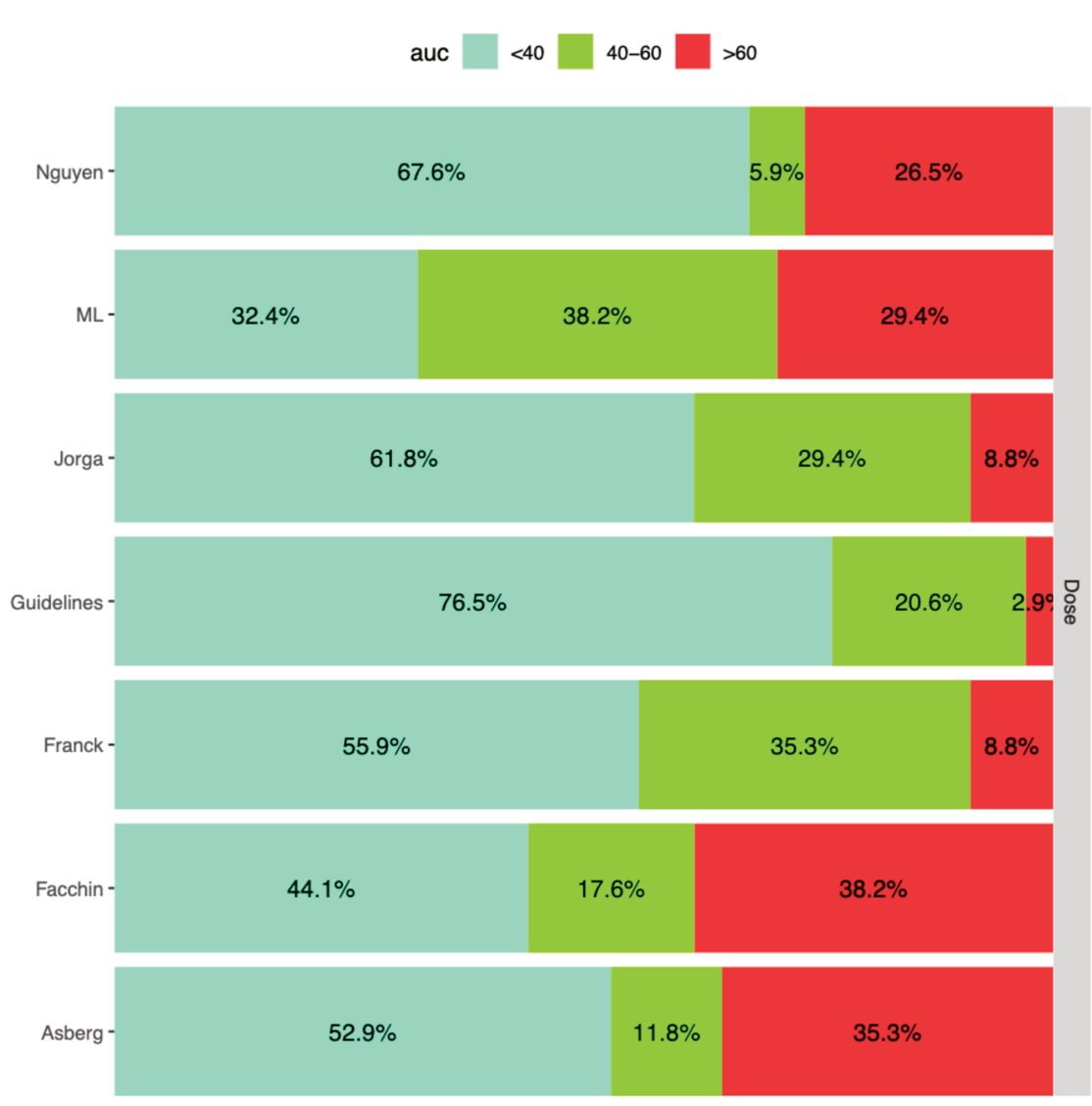
n=10/34 respectively) and the doses<sub>guidelines</sub> (20.6%, N=7/34 (p=0.11)) and by the other Doses<sub>POPPK</sub> (Figure 5b).

Figure 5: Target attainment rate for doses<sub>guidelines</sub>, doses<sub>POPPK</sub> and dose<sub>ML</sub> in real-world patients for GCV (a) and VGCV (b)

Figure 5  
A



B



## Discussion

In the present study, we developed a ML algorithm from simulated PK profiles to predict the first dose of GCV or VGCV in transplanted children. Our algorithm showed numerically better performances for VGCV in comparison to the doses based on literatures formula. For GCV, the best target attainment rate was obtained with the Franck et al doses [91]. A possible explanation is that the largest part of the patient used for the external evaluation of the algorithm were from the same center as those used for the development of the Franck et al POPPK model.

In the present study, instead of simulating from a single study, we performed Monte Carlo simulation from different POPPK studies allowing to increase the diversity of PK profiles obtained.

Our ML estimator slightly improved the target attainment in comparison to the  $dose_{\text{guidelines}}$  or  $dose_{\text{POPPK}}$ . VGCV or GCV are subject to a large interindividual variability, and the target drug attainment would only be attained in a small proportion of patients. In a review comparing pharmacokinetics studies [84], only Facchin model [94] showed a target attainment rate for VGCV of over 40% while in our study we achieved a target attainment rate of 45.2% with the ML algorithm. For GCV, Franck et al showed disparities according to the studies with variables target attainment rates among the ages [84]. Inter-individual pharmacokinetic variability is higher in neonates than in adults and the former are characterized by a higher distribution volume and a lower clearance [76]. As the models used for the simulations contained only a few newborns or children under 1 year of age, we chose to develop our model with children starting at 1yo. Taken together, these results suggest that the starting dose should still be followed by TDM to improve the individual target attainment.

We used an iterative increase of the dose to select the one associated with the largest probability of the target attainment. In the case of multiple doses associated with the highest probability, we selected the smallest one. This approach is to our knowledge innovative in proposing the dose that maximize the target attainment. However, for some patient, the highest probability was rather small and a possibility could be to make a proposal only for patient having a probability of at least 0.6 to reach the target.

In this study, the pharmacokinetic profiles used to train the ML algorithms were obtained from Monte Carlo simulations using 3 published POPPK models for IV ganciclovir [91–93] and 4 for valganciclovir [91–94]. The simulations were based on published covariates and their distributions, but we did not simulate the covariates with covariance. Indeed, we simulated each weight and height independently using the World Health Organization growth data and based on gender. To avoid any bias in relation to that, we used a small granularity (1 year per year) in the simulations allowing to prevent from unrepresentative combinations (e.g. 2 years old baby weighting 30 kg). In addition, we removed the outliers values of  $AUC_{0-24}$  to avoid unrepresentative combinations.

In this study, Xgboost, Neural network, Random Forests algorithms were compared. We chose these algorithms because we had previously used them successfully on our previous projects. Finally, the stack model which combined the predictions of the 3 models (Xgboost, Neural networks and Random Forest) had the best performance. This stacking-based modeling approach combined information from multiple models and avoided specification of one specific model, to keep only the strengths of each model. This approach has already been used successfully [100,101].

Our study had limitations. The highest one is that we considered a strict linearity in the dose/AUC relationship by using cross-product to estimate the  $AUC_{0-24}$  after a given dose or the dose that would have led to a given  $AUC_{0-24}$ . Nevertheless, the same approach has been used for the different approaches

(guidelines, POPPK and ML) leading to a fair comparison. Due to lack of pharmacodynamic studies in pediatrics, the target of  $AUC_{0-24}$  between 40-60 mg·h/mL has been extrapolated from adults' studies explaining why we chose this target range, but it should be refined in the future or at least validated that this target range is relevant for this population.

In the external set, the median dose of valganciclovir was lower than in the simulations because we had fewer patients with impaired renal function. Another limitation is the small number of variables used for ML estimator development. However, as this ML algorithm was trained on simulated data generated using a previously published POPPK model, we were limited to the covariates selected in the POPPK models. Finally, no simple equation can be directly derived from the developed ML algorithm and to overcome that, we developed a shiny.App for demonstration: <https://pharmaco.shinyapps.io/valganciclovir/> for valganciclovir and <https://pharmaco.shinyapps.io/ganciclovir/> for ganciclovir. The source code is available at: [https://github.com/ponthL/ganciclovir\\_first\\_dose.git](https://github.com/ponthL/ganciclovir_first_dose.git)

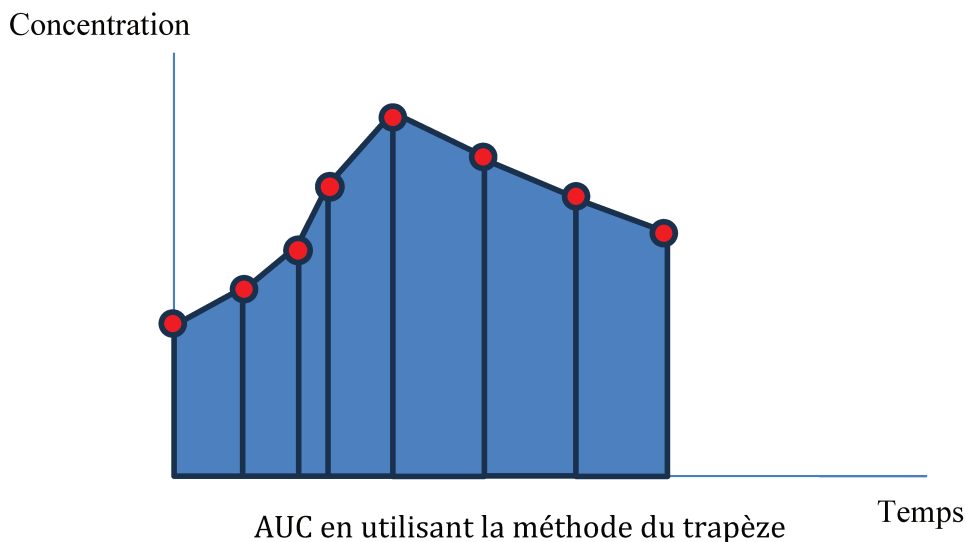
## Conclusion

In conclusion, we have developed an ML based approach to estimate GCV and VGCV starting dose in pediatrics transplant recipients. The  $Dose_{ML}$  estimator improves the exposure target attainment rate, with a decreased proportion of underexposure. Further prospective investigations are needed to confirm its clinical relevance in this population.

## PARTIE 2 : APPLICATION DES MODELES DE MACHINE LEARNING POUR LIMITER LE NOMBRE DE PRELEVEMENTS POUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE

Le suivi thérapeutique du GCV ou VGCV est indispensable en raison de la forte variabilité inter-individuelle, particulièrement chez les enfants [95].

La méthode de référence est le suivi thérapeutique avec le calcul de l'aire sous la courbe (AUC) en utilisant la méthode du trapèze. Cette méthode nécessite des données de concentration au fil du temps et de tracer un graphique qui représente la concentration de la substance en fonction du temps (L'axe des x représente le temps, tandis que l'axe des y représente les concentrations). Le graphique est ensuite divisé en trapèzes (Chaque trapèze ayant une base inférieure qui correspond à un intervalle de temps et une hauteur égale à la différence de concentration entre les deux points de mesure consécutifs). L'aire de chaque trapèze est ensuite calculée ( $= (\text{base supérieure} + \text{base inférieure}) / 2 \times \text{hauteur}$ ) puis toutes les aires sont additionnées.



Néanmoins cette méthode nécessite la mesure de nombre concentrations sanguines du médicament. Les prélèvements peuvent parfois être compliqués chez l'enfant qui n'a pas de voie centrale de gros calibre ou les soignants peuvent prélever dessus. En effet, les prises de sang répétées peuvent avoir des conséquences : douleur et anxiété chez l'enfant ou le nouveau-né [102–104], difficultés techniques : l'infirmière n'arrivant pas à prélever l'enfant ou mobilisation importante du laboratoire.

Pour réduire le nombre de prélèvements nécessaires pour mesure de concentration du médicament pour un calcul précis de l'AUC par la méthode du trapèze, des stratégies de réduction de prélèvements ont été mises en œuvre en utilisant des méthodes bayésiennes.

Concernant le GCV et le VGCV, nous rapportons ici des stratégies de limitation de prélèvements publiés dans la littérature.

Auteur	Population	Points de concentration	Performances
Facchin [105]	80 enfants 129 profils PK Greffes rénales Molécule : VGCV Méthode : Régression linéaire multiple	1/4/8 heures 2/8 heures 1/8 heures	<u>2/8 h :</u> -base développement : RMSE = 9.46 mg.h/mL -Base validation 1 RMSE= 9.23 mg.h/mL -Base validation 2 : RMSE= 7.69 mg.h/mL <u>1/8 h :</u> -base développement : RMSE =6.84 mg.h/mL -Base validation 1 RMSE= 7.45 mg.h/mL -Base validation 2 : RMSE=6.38 mg.h/mL
Franck[23]	Base de développement : 32 enfants Molécules : VGCV, GCV Base de validation 1 17 enfants Base de validation 2 : 5 enfants	GCV : 1/2/6 hours 1/6 hours VGCV : 1/2/3 hours 1/3 hours	<b><u>VGCV:</u></b> <u>1/2/6 h :</u> -base développement : RMSE = 13.3% -Base validation 1 RMSE= 8.7 % -Base validation 2 : RMSE= 15.2% -Base validation 3 : RMSE=9.1% <u>1/6 h :</u>

	<p>Base de validation 3 : 18 enfants</p> <p>Transplantés organes solides et moelles</p> <p>Méthodes : Modèle Bayésien</p>		<p>-base développement : RMSE = 11.8%</p> <p>-Base validation 1 RMSE= 18.4 %</p> <p>-Base validation 2 : RMSE= 33.9%</p> <p>-Base validation 3 : RMSE=13.1%</p> <p><b><u>GCV:</u></b></p> <p><u>1/2/3 h :</u></p> <p>-base développement : RMSE = 9.1%</p> <p>-Base validation 1 RMSE= 13.5 %</p> <p>-Base validation 2 : RMSE= 19.7%</p> <p>-Base validation 3 : RMSE=11.9%</p> <p><u>1/3 h :</u></p> <p>-base développement : RMSE = 12.3%</p> <p>-Base validation 1 RMSE= 14.7 %</p> <p>-Base validation 2 : RMSE= 21.3%</p> <p>-Base validation 3 : RMSE=13.1%</p>
Rui [106]	<p>40 adultes</p> <p>Base de développement de</p> <p>N=24</p>	<p>0/4 heures</p> <p>0/2/8 heures</p>	<p><u>0/2/8 h :</u></p> <p>Base de validation : MPE= -1.3+/- 4.4 % MAPE = 3.3. +/-3.1 %</p>



	<p>Base de validation</p> <p>N=16</p> <p>Greffes rénales</p> <p>Molécule : VGCV</p> <p>Méthode : Régression linéaire multiple</p>		<p><u>0/4 heures :</u></p> <p>Base de validation : MPE= 5.9+/- 14.5 % MAPE = 12.1 +/-9.5 %</p>
Chen [107]	<p>70 adultes</p> <p>Base de développement de</p> <p>N=40</p> <p>Base de validation</p> <p>N=30</p> <p>Greffes rénales</p> <p>Molécule : GCV</p> <p>Méthode : Nomnem ®</p>	1/3 heures	<p><u>1/3 heures :</u></p> <p>Base de validation : MPE=-0.34 % (-3.86-3.18%)</p> <p>MAPE = 31.2 % (25.1-40.3%)</p>
Zhao [108]	<p>Base de développement de</p> <p>N=22 enfants/ 28 profils PK</p> <p>Base de validation</p> <p>N=14 enfants/ 14 profils PK</p> <p>Greffes rénales</p> <p>Molécule : VGCV</p> <p>Méthode : Modèle Bayesian</p>	0/2/4 heures	<p>Base de développement de</p> <p>Mean PE = 2.6 % (-0.4-5.6%)</p> <p>Base de validation</p> <p>Mean PE= 3.1 % (-5/11.1%)</p>

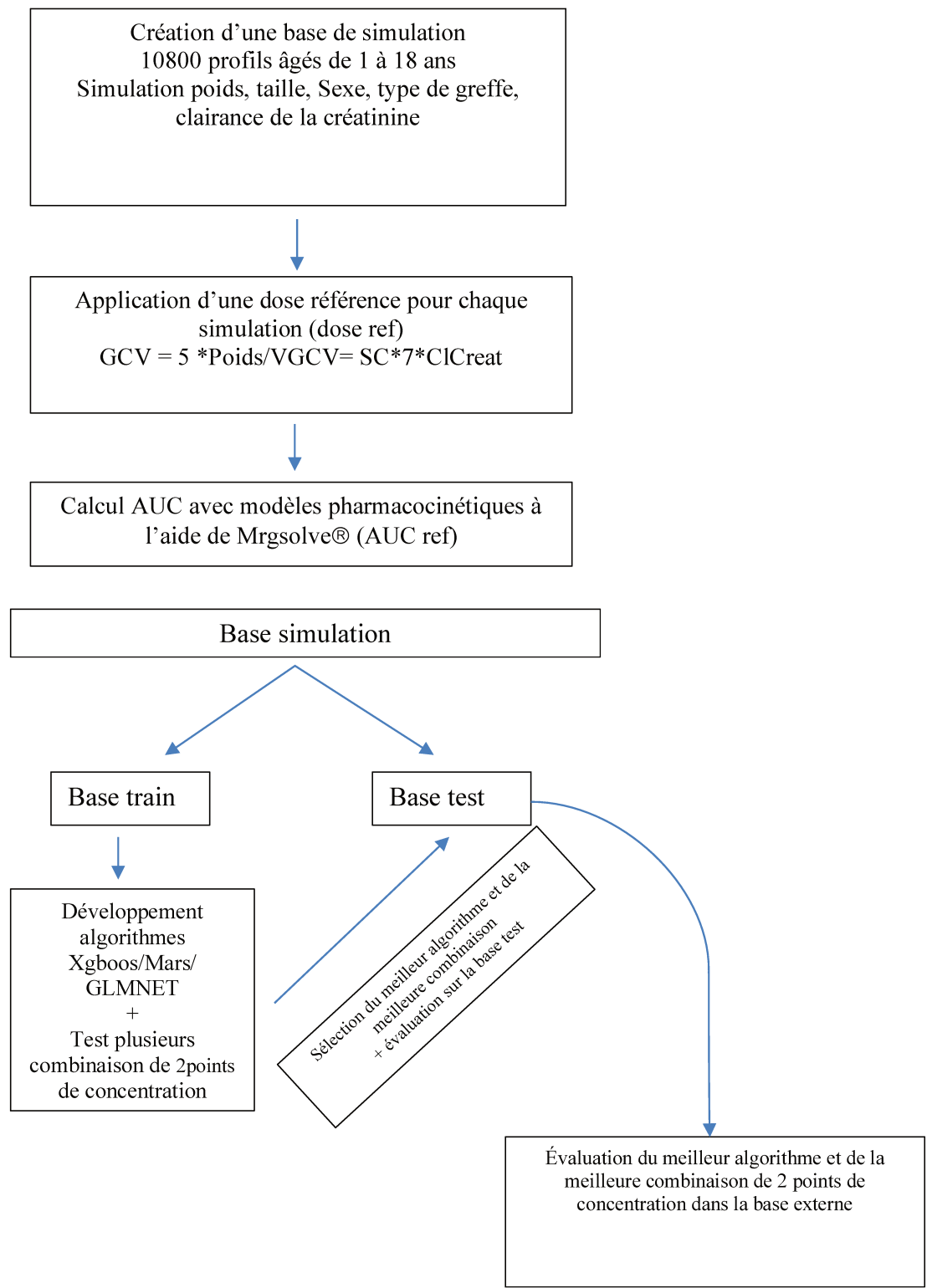
Le Machine Learning a été précédemment utilisé dans notre équipe pour une stratégie de limitation de prélèvements concernant certaines molécules immunosuppressives : le Tacrolimus [109] , l'acide Mycophenolique Acid [110], l'Everolimus [67].

Il nous a paru intéressant utilisé cette méthodologie pour estimer l'AUC du GCV et du VGCV chez l'enfant. Par conséquent, le but de notre étude était de développer et de valider une approche de stratégie limitation de prélèvements basée sur le Machine Learning pour prédire l'AUC0-24 du GCV et du VGCV chez les enfants.

*ARTICLE 4: APPLICATION OF MACHINE LEARNING MODELS TO PREDICT THE GANCICLOVIR AND VALGANCICLOVIR EXPOSURE IN CHILDREN USING A LIMITED SAMPLING STRATEGY.*

L'article est en cours de relecture et sera soumis à *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.

Nous avons résumé la méthode avec le schéma ci-dessous.



## **Article 4 : Application of machine learning models to predict the ganciclovir and valganciclovir exposure in children using a limited sampling strategy.**

Laure Ponthier<sup>1,2</sup>, Bénédicte Franck<sup>3</sup>, Julie Autmizguine<sup>4,5,6</sup>, Marc Labriffe<sup>1,7</sup>, Philippe Ovetchkine<sup>4</sup>, Pierre Marquet<sup>1,7</sup>, Anders Åsberg<sup>8,9</sup>, Jean-Baptiste Woillard<sup>1,7</sup>

1 Pharmacology & Transplantation, INSERM U1248, Université de Limoges, Limoges, France

2 Department of Pediatrics, University Hospital of Limoges, Limoges, France

3 Department of Clinical and Biological Pharmacology and Pharmacovigilance, Clinical Investigation Center CIC-P 1414, Rennes, France.

4 Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

5 Research Center, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada;

6 Department of Pediatrics, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada;

7 Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France

8 Department of Transplantation Medicine, Oslo University Hospital – Rikshospitalet, Oslo, Norway.

9 Section of Pharmacology and Pharmaceutical Biosciences, Department of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway.

### **Corresponding author:**

Jean-Baptiste Woillard

Title: PharmD, PhD

ORCID: 0000-0003-1695-0695

Address:

Univ. Limoges, INSERM U1248 P&T, 2 rue du Pr Descottes, F-87000 Limoges, France.

Phone: +33 5 55 05 61 40

Fax: +33 5 55 05 61 62

Email: jean-baptiste.woillard@unilim.fr

## Abstract

**Introduction:** Intravenous ganciclovir (GCV) and oral valganciclovir (VGCV) display significant variability in GCV pharmacokinetics, particularly in children. Therapeutic drug monitoring currently relies on the area under the concentration-time (AUC). Machine Learning (ML) algorithms represent an interesting alternative to Maximum-a-Posteriori Bayesian-estimators (MAP-BE) for AUC estimation. The goal of our study was to develop and validate a ML-based limited sampling strategy (LSS) approach to determine GCV  $AUC_{0-24}$  after administration of either intravenous GCV or oral VGCV in children.

**Methods:** PK parameters from four published population pharmacokinetic models, in addition to the WHO growth curve for children, were used in the `mrgsolve` R package to simulate 10800 PK profiles of children. Different ML algorithms were trained to predict  $AUC_{0-24}$  based on different combinations of 2 or 3 samples. Performances were evaluated in a simulated test set and in an external dataset of real patients.

**Results:** The best estimation performances in the test set were obtained with the Xgboost algorithm using a 2 and 6 hours post dose LSS for oral VGCV (rMPE=0.49%, rRMSE=7.27%) and 1 and 6 hours post dose LSS for IV GCV (rMPE= 0.49%, rRMSE=7.70%). In the external dataset, the performance based on these 2 sample LSS were acceptable: rMPE=2.80%, rRMSE= 16.6% for VGCV and rMPE=-10.7% , rRMSE=24.0% for GCV.

**Conclusion:** The Xgboost algorithm developed resulted in a clinical relevant individual estimation using only 2 blood samples. This will improve the implementation of AUC-targeted GCV TDM in children.

**Keywords:** Machine learning; pharmacokinetics; children; transplantation; ganciclovir; valganciclovir; Xgboost; artificial intelligence; pharmacometrics

## Introduction

Cytomegalovirus (CMV) is associated with significant morbidity in immunocompromised children, such as those having undergone stem cells or solid organ transplantation. CMV is highly prevalent with a seroprevalence estimated at 55% in pediatric donors or recipients [111]. Despite preventive measures such as oral valganciclovir based primary prophylaxis or preemptive therapy including close monitoring of CMV replication, during a defined high-risk period after transplantation, CMV disease can result in significant morbidity and even mortality [81]. The most frequently employed drugs for prevention and treatment of CMV disease are intravenous ganciclovir (GCV) and its oral prodrug valganciclovir (VGCV). Common drug-related toxicities include neutropenia, anemia, thrombocytopenia, diarrhea and fever [83].

GCV and VGCV display significant variability in pharmacokinetics, especially in children [95]. Studies have identified that renal function, weight, age are predictors of ganciclovir clearance [84]. A few pharmacokinetic studies were led in children, and the efficacy and safety targets determined for adults have been extrapolated for the preemptive strategy in children ( $AUC_{0-24} = 40-60 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ ). Pediatric GCV dosing recommendations are 5 mg/kg IV once a day for prophylaxis and the VGCV dosing recommendation are based on an algorithm;  $7 \cdot \text{BSA} \cdot \text{CrCL}$  once a day, where body surface area (BSA) is estimated using the Mosteller formula and creatinine clearance (CrCL) is estimated using the modified Schwartz formula. However, the probability of target attainment with GCV and VGCV is lower in children than in adults [84]. Due to its large inter-individual variability, therapeutic drug monitoring (TDM) is recommended in children. As recently reviewed in Franck et al, the best exposure index for therapeutic drug monitoring is the area under the concentration-time (AUC) [84]. However, AUC estimation requires multiple blood samples within a dose interval that can be invasive and distressing for children. Furthermore, repeated blood draws demand significant healthcare resources including personnel, laboratory availability and equipment. Numerous studies have been conducted to develop limited strategy samples (LSS) for ganciclovir using Bayesian estimators or multiple linear regression analyses. However, only a few have been proposed to predict ganciclovir  $AUC_{0-24}$  with heterogeneous populations (age, type of transplants) [91,112]. Training ML algorithms requires large datasets. To address this challenge, we have recently demonstrated that ML algorithms could be efficiently trained on simulated data obtained using a population pharmacokinetic (POPPK) model from the literature [38,53].

Therefore, the goal of our study was to develop and externally validate a ML-based limited sampling strategy (LSS) approach to determine GCV AUC<sub>0–24</sub> after administration of either intravenous GCV or oral VGCV in children.

## Material and Methods

### *Simulation of ganciclovir pharmacokinetic profiles in children administered IV GCV or oral VGCV*

#### Creation of a covariate database

We simulated 10800 GCV PK-profiles for intravenous GCV and oral VGCV dosing based on simulated covariates that have been previously included in published POPPK models of GCV and VGCV in children (300 profiles by sex and by age from 1 to 18 years old). We simulated age between 1 to 18 years old (simulated using a uniform distribution), weight and height based on a truncated normal distribution derived from the World Health Organization (WHO) growth standard split by age group (1 year by group) [90]. Creatinine clearance (CrCL) was simulated based on a truncated normal distribution between 17 and 196 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) independently of the other covariates [91], body surface area (BSA) was calculated with the Mosteller formula ( $BSA = \sqrt{\frac{Weight \times height}{3600}}$ ), sex and type of transplant (solid organ or stem cells) were simulated using uniform distributions. The simulated covariates were randomly split into 3 subsets for IV ganciclovir and 4 subsets for valganciclovir to be used for simulations of individual PK parameters and PK profiles using the literature selected POPPK models.

We performed Monte Carlo simulations in the mrgsolve R package [66] using 3 POPPK models for GCV [91–93] and 4 for VGCV [91–94]) using the dose recommendations for a prophylaxis treatment (Dose<sub>guidelines</sub> [88,95,96]; 5 mg/kg once a day with an infusion duration of 1 hour for GCV and 7\*BSA\*CrCL for VGCV, with a max of 900 mg one daily). Concentration simulations were drawn every 30 minutes at steady state. The AUC<sub>0-24h</sub> was then calculated using trapezoidal rule applied on all simulated points (AUC<sub>0-24,ref</sub>).

A filter was applied to remove AUC<sub>0-24-ref</sub> outliers (values outside the 1%-99% interval of simulated values). The additive error and proportional errors of the original POPPK models were decreased (additive error = 0.1 mg/L and proportional error = 0.01%) to only take into account the inter-individual variability and covariate effect as previously described [67]. At the end of this part, we merged the respective data into one simulation set for GCV and one for VGCV with different covariates (age, sex, weight, height, type of transplant, creatinine clearance) and the calculated AUC<sub>0-24h</sub> for the reference dosing. All the values of covariates and the code used for simulation are available at: [https://github.com/ponthL/LSS\\_ganciclovir.git](https://github.com/ponthL/LSS_ganciclovir.git).

#### Machine learning analysis



All the pre-processing and machine learning analyses were performed using the tidymodels framework in R version 4.2.2 [72]. Analyses were performed independently for GCV and VGCV. Data were split randomly into a training set (75%) and a test set (25%). Subsequently, the training set was further divided into an analysis set (80%) and an assessment set (20%). This latter split allowed us to compare ML algorithms efficiently and select only the one with the best performance while preserving the test set for the final validation. Our preprocessing steps involved normalization (centering and scaling) of numeric variables and one-hot encoding of categorical variables. We benchmarked different algorithms in the analysis set including Xgboost (eXtreme Gradient Boosting Training) [54], MARS (Multivariate Adaptive Regression Splines) [55], GLMNET (generalized linear model via penalized maximum likelihood) [56] for different LSS of 2 samples: 0/2 hours, 0/3 hours, 0/4 hours, 1/3 hours, 1/4 hours, 2/4 hours, 0/6 hours, 1/6 hours and 2/6 hours. We did not investigate combinations of concentrations 1 hour apart because we considered that this was too close and limited the last sampling point to six hours for clinical applicability. We also investigated combinations of 3 samples among the same time points (results presented in the supplemental data).

For each algorithm and LSS, hyperparameters were tuned using a ten-fold cross-validation in the analysis set based on RMSE and  $R^2$ . Then, optimized algorithms were evaluated in the assessment set and the one associated with the lowest mean predictive error (MPE) and the root mean square predictor error (RMSE) was selected. Finally, the algorithm selected was redeveloped by gathering the analysis and assessment sets and was evaluated in the test set.

### **External evaluation**

The final ML algorithms based on 2 concentrations were evaluated in an external set of 11 GCV  $AUC_{0-24}$  sampled in 9 patients treated with VGCV and 17 GCV  $AUC_{0-24}$  sampled in 15 patients for intravenous GCV administration (with an infusion duration of 1 hour). Concentrations and sampling times were extracted and binned into theoretical time classes. Blood samples were routinely collected at 0; 0.5; 1; 1.5; 2; 4; 5; 6; and 12 h for VGCV and at 0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; and 12 h for GCV. Patients received a prerenal treatment: 10 mg/kg/every 12 h for VGCV or 5 mg/kg/every 12 h for GCV.

Parental informed consent was obtained for all infants. The study protocol was approved by institutional ethics committee. The authors confirmed that they have complied with the World Medical Association Declaration of Helsinki regarding ethical conduct of research involving human subjects.

## Results

### Patients

Ten thousand eight hundred GCV PK profiles were simulated for GCV and VGCV, respectively and 9882 were included for VGCV and 10637 for GCV after removing of the 1-99<sup>th</sup> percentiles outliers. For VGCV, 7344 were randomly assigned to the training set and 2449 in the test set (Table 1). Among the training set for VGCV, 5872 were randomly assigned in an analysis set and 1472 in assessment set. For GCV, 7977 were randomly assigned to the training set and 2660 in the test set (Table 2). Among the training set, 6381 were randomly assigned in an analysis set and 1596 in assessment set. No difference was observed for characteristics between the analysis, assessment sets, training test (analysis+ assessment sets) and the test set.

Table 1: Characteristics of the simulated profiles and real-world patients for VGCV algorithm development.

	All simulated patients N = 9793	Simulated patients in train set (Assessment+analysis) N= 7344	Simulated patients in test set N=2449	Real-world patients N=11
Weight (Kg)	32.4 [19.0;51.8]	33.3[19.3;51.8]	34.2 [19.9;51.9]	17.5[9.4;36.4]
CrCL (mL/ min)	151 [79.9;231]	157 [91;237]	154 [90;239]	82.9[69.9;118.8]
Age (years)	9.0[5.00;14.0]	9.0[5.00;14.0]	9.5[5.00;14.0]	5.8 [0.8;8.8]
Height (cm)	138.5 [115;161]	139 [116;161]	140 [116;161]	106[77;144]
Dose(mg)	853 [537;900]	885 [573;900]	895[575;900]	250[110;393]
Dose (mg/kg)	20.1 [14.6;34.7]	20.5 [15.2;34.7]	20.2 [14.5;34.0]	12.9 [10.1;13.8]
Male Sex	5128 (50.0%)	3716 (50%)	1321 (48.8%)	10 (91%)
Type of transplant				
Transplant stem cells	5124(49.9%)	3687(49.6%)	1224 (49.9%)	1 (9%)
Solid organ	5144 (50.1%)	3746 (50.4%)	1268 (51.7%)	10 (91%)
AUC <sub>0-24,ref</sub> (mg*h/L)	57.8 [37.6;80.9]	59.9 [40.4;82.0]	60.9 [40.0;82.0]	26.06[16.3;26.44]
Concentration at 0 hour (mg/L)	0.16[0.08;0.29]	0.17[0.09;0.29]	0.17[0.09;0.30]	0.01[0.0;0.10]
Concentration at 1 hour (mg/L)	7.06[4.25;9.12]	7.3[4.6;9.24]	6.4[4.6;9.24]	4.23[3.07;4.89]
Concentration at 2 hours (mg/L)	8.03[5.46;9.96]	8.58[6.12;10.90]	8.16[6.20;10.80]	4.37[3.37;5.80]
Concentration at 3 hours (mg/L)	7.28[5.00;9.26]	7.47[5.34;9.36]	7.42[5.36;9.36]	3.21[2.5;5.23]
Concentration at 4 hours (mg/L)	6.01[3.89;8.11]	6.22[4.22;8.19]	6.18[4.16;8.22]	2.21[1.57;2.97]
Concentration at 6 hours	4.23[2.24;6.10]	4.14[2.48;6.19]	4.19[2.45;6.13]	0.665[0.37;0.795]

Continuous variables are presented as median [IQR]. CrCL : creatinine Clearance (using modified Schwartz formula). AUC<sub>0-24,ref</sub> : Area under the curve obtained using the trapezoidal rules ;

Table 2: Characteristics of the simulated profiles and external validation of actual patients for GCV algorithm development.

	All simulated patients N = 10637	Simulated patients in train set (Assessment+analysis) N= 7977	Simulated patients in test set N=2660	Real-world patients N=17
Weight (Kg)	33.2 [19.3;51.8]	35.7[19.1;51.7]	33.4 [19.4;51.8]	24.2[13.3;30.3]
CrCL (mL/ min)	153 [83.7;234]	153 [85.0;233]	154 [79.4;237]	176.7[133;198]
Age (years)	9.0[5.00;14.0]	9.0[5.00;14.0]	9.0[5.00;14.0]	6.7 [3.0;9.3]
Height (cm)	139 [116;161]	139 [116;161]	138 [116;161]	113[91;134]
Dose(mg)	167 [96;259]	162 [95.8;258]	167 [96.9;259]	250[140;400]
Dose (mg/kg)	5 [5;5]	5 [5;5]	5 [5;5]	5.1 [4.95;5.30]
Male Sex	5316 (49.9%)	3980 (49.8%)	1336 (50.1%)	14 (82.4%)
Type of transplant				
Transplant stem cells	5333 (50.0%)	3987 (49.9%)	1346 (50.4%)	2 (11.8%)
Solid organ	5329 (50.0%)	4007 (50.1%)	1322 (49.6%)	15 (88.2%)
AUC <sub>0-24,ref</sub> (mg*h/L)	33.3 [19.8-9;53.2]	33.3 [19.9;53.2]	33.3 [19.9;53.2]	27.9[22.1;39.6]
Concentration at 0 hour (mg/L)	0.09[0.04;0.16]	0.09 [0.04;0.16]	0.09 [0.04;0.16]	0.23 [0.12;1.12]
Concentration at 1 hour (mg/L)	5.8[3.4;8.97]	5.77 [3.38;8.95]	5.72 [3.37;9.06]	6.6[4.2;8.6]
Concentration at 2 hours (mg/L)	3.96[2.26;6.2]	3.97 [2.27;6.17]	3.93 [2.24;6.23]	3.33 [1.68;3.75]
Concentration at 3 hours (mg/L)	2.92 [1.65;4.63]	2.91 [1.67;4.63]	2.92 [1.62;4.65]	3.24 [2.09;4.3]
Concentration at 4 hours (mg/L)	2.20[1.23;3.6]	2.20 [1.24;3.62]	2.21 [1.22;3.60]	2.40 [1.24;3.4]
Concentration at 6 hours	1.30[0.71;2.33]	1.31 [0.72;2.34]	1.30 [0.70;2.31]	0.41 [0.28;0.82]

Continuous variables are presented as median [IQR] and categorical variables are presented as number (%). CrCL : creatinine Clearance (using modified Schwartz formula). AUC<sub>0-24,ref</sub> : Area under the curve obtained using the trapezoidal rules ;

### *Performances of the 2 samples algorithm*

The variable importance plot in the analysis set for Xgboost algorithm showed that the concentrations at 4 and 6 hours for VGCV and at 1 and 4 hours for GCV were the most important (figure 1). Spaghetti plots representing ganciclovir concentration vs time in the simulation dataset for oral VGCV or intravenous GCV are available in supplemental figure 1. Results of the comparison of the 2 samples LSS-combinations with the 3 different ML algorithms (Glmnet, Xgboost, MARS) are shown in Table 3 for VGCV and Table 4 for GCV. The combinations of 2- and 6 hours for VGCV and 1- and 6 hours for GCV showed the best performances in the assessment set.

In the test set, The Xgboost algorithm showed good performances, with rMPE/rRMSE/number(%) out of the  $\pm 20\%$  interval at 0.49%/7.27%/49 (1.9%) for VGCV and at 0.49%/7.7%/101 (3.8%) for GCV respectively. The scatter plot and Bland–Altman of the final Xgboost algorithm in the test set for predicted vs reference AUC is presented in Figure 2 for VGCV and in Figure 3 for GCV. When split by age group for VGCV, the performances with rMPE/rRMSE/number(%) out of the  $\pm 20\%$  interval were 0.27/7.0/7 (1.2%) for the children under 5 years old, 0.65/6.8/13 (1.8%) for the children who were between 5 and 10 years old and 0.50/7.6/29 (2.3%) for children over 10 years old. When split by age for GCV, the performances with rMPE/rRMSE/number(%) out of the  $\pm 20\%$  interval were 0.47/6.7/31 (2.4%) for the children under 5 years old, 0.27/7.35/28 (3.7%) for the children who were between 5 and 10 years old and 0.82/9.6/42 (6.9%) for children over 10 years old. The scatter plot and Bland–Altman of the final Xgboost algorithm in the test set for predicted vs reference AUC split by age classes is presented in Figure 4 for VGCV and in Figure 5 for GCV.

Results for comparison of 3 samples LSS-combinations are available in supplemental data: 0-, 2- and 6 hours for VGCV and 0-, 1- and 6 hours for GCV showed best performances in the analysis and assessment set. Adding one more sample did not significantly improve the AUC predictability. The scatter plot and Bland–Altman of the final Xgboost algorithm with 3 samples LSS-combinations in the test set for predicted vs reference AUC split by age classes are presented in Supplemental Figure 2 for VGCV and in Supplemental Figure 3 for GCV.

Table 3: Results of the comparison of the 2 different samples combinations in the analysis et assessment set for VGCV

Models	Relative MPE (%)	Relative RMSE (%)	Relative MPE (%)	Relative RMSE (%)
	Analysis set	Analysis set	Assesment set	Assesment set
Ganciclovir concentration at 0,2 hours with GLMNET algorithm	6.1	31.4	5.6	30.3
Ganciclovir concentration at 0, 2 hours with Xgboost algorithm	3.3	21.5	1.9	13.97
Ganciclovir concentration at 0, 2 hours with MARS algorithm	4.1	23.5	3.6	22.02
Ganciclovir concentration at 0, 3 hours with GLMNET algorithm	2.1	17.7	1.94	17.6
Ganciclovir concentration at 0, 3 hours with Xgboost algorithm	1.0	12.2	0.6	8.1
Ganciclovir concentration at 0, 3 hours with MARS algorithm	1.6	14.1	1.48	10.8
Ganciclovir concentration at 0, 4 hours with GLMNET algorithm	1.2	12.0	1.2	12.2
Ganciclovir concentration at 0, 4 hours with Xgboost algorithm	0.6	9.2	0.3	6.6
Ganciclovir concentration at 0, 4 hours with MARS algorithm	1.1	10.4	0.94	10.4
Ganciclovir concentration at 1,3 hours with GLMNET algorithm	5.9	25.7	5.9	25.4
Ganciclovir concentration at 1,3 hours with Xgboost algorithm	2.1	15.7	1.6	11.3
Ganciclovir concentration at 1,3 hours with MARS algorithm	2.9	19.2	2.7	19.1
Ganciclovir concentration at 2,4 hours with GLMNET algorithm	3.5	18.5	5.3	22.9
Ganciclovir concentration at 2,4 hours with Xgboost algorithm	1.1	11.3	0.9	9.2
Ganciclovir concentration at 2,4 hours with MARS algorithm	1.6	13.5	1.63	14.6
Ganciclovir concentration at 1,4 hours with GLMNET algorithm	3.6	18.3	3.56	17.9
Ganciclovir concentration at 1,4 hours with Xgboost algorithm	1.0	10.8	0.7	8.2
Ganciclovir concentration at 1,4 hours with MARS algorithm	1.4	13.4	1.5	13.8
Ganciclovir concentration at 0,6 hours with GLMNET algorithm	2.1	14.7	2.2	14.8
Ganciclovir concentration at 0,6 hours with Xgboost algorithm	1.4	13.6	1.3	13.7
Ganciclovir concentration at 0,6 hours with MARS algorithm	1.7	14.1	1.4	13.8
Ganciclovir concentration at 1,6 hours with GLMNET algorithm	1.4	10.1	1.6	11.0
Ganciclovir concentration at 1,6 hours with Xgboost algorithm	0.5	7.6	0.8	7.9
Ganciclovir concentration at 1,6 hours with MARS algorithm	0.6	8.6	0.7	8.9
Ganciclovir concentration at 2,6 hours with GLMNET algorithm	1.4	11.2	1.5	11.7

<b>Ganciclovir concentration at 2,6 hours with Xgboost algorithm</b>	<b>0.3</b>	<b>6.9</b>	<b>0.2</b>	<b>6.7</b>
Ganciclovir concentration at 2,6 hours with MARS algorithm	0.6	8.4	0.8	8.7
Ganciclovir concentration at 3,6 hours with GLMNET algorithm	1.9	13.5	2.3	14
Ganciclovir concentration at 3,6 hours with Xgboost algorithm	0.4	7.8	0.7	8.5
Ganciclovir concentration at 3,6 hours with MARS algorithm	0.8	9.5	0.9	9.7
Ganciclovir concentration at 4,6 hours with GLMNET algorithm	3.5	18.3	3.8	19.2
Ganciclovir concentration at 4,6 hours with Xgboost algorithm	0.9	10.4	0.7	7.95
Ganciclovir concentration at 4,6 hours with MARS algorithm	1.7	13.5	2.35	14.9

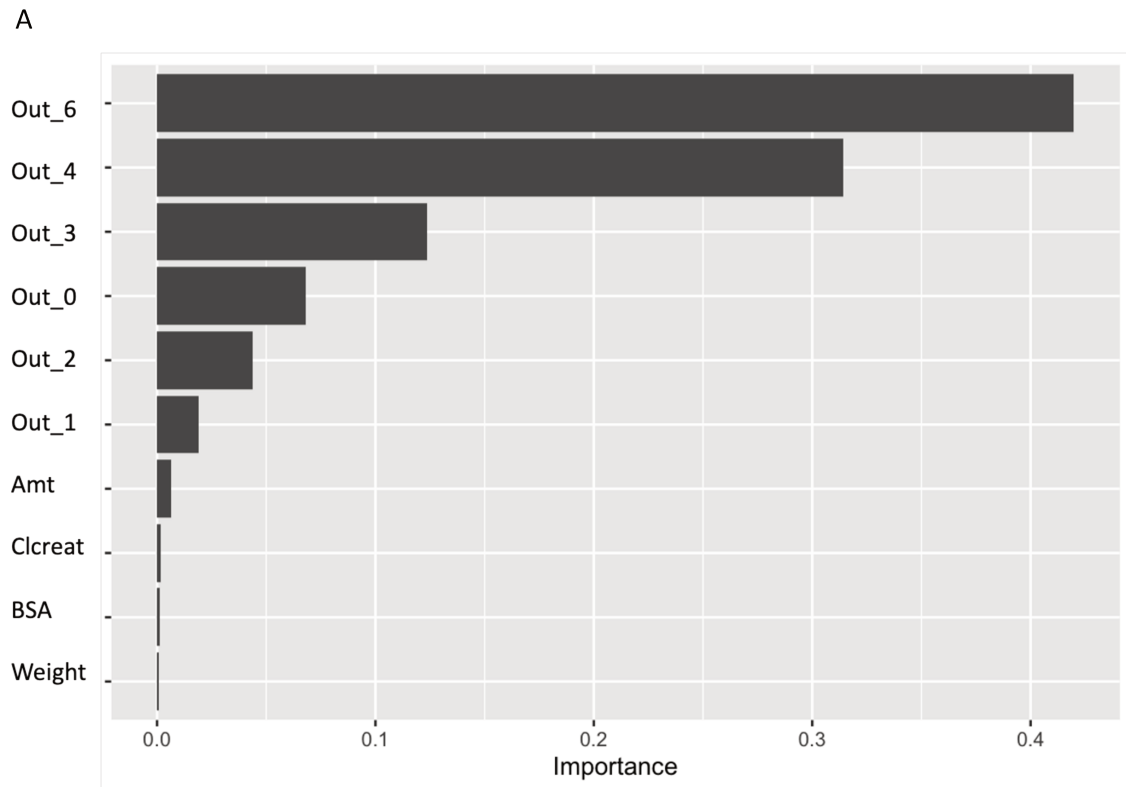
Table 4: Results of the comparison of the 2 different samples combinations in the analysis et assessment set for GCV

Models	Relative MPE (%)	Relative RMSE (%)	Relative MPE (%)	Relative RMSE (%)
	Analysis set	Analysis set	Assesment set	Assesment set
Ganciclovir concentration at 0,2 hours with GLMNET algorithm	1.9	13.9	2.05	13.9
Ganciclovir concentration at 0, 2 hours with Xgboost algorithm	0.9	11.2	0.9	9.1
Ganciclovir concentration at 0, 2 hours with MARS algorithm	1.6	12.0	1.7	12.9
Ganciclovir concentration at 0, 3 hours with GLMNET algorithm	1.7	11.7	1.7	12.1
Ganciclovir concentration at 0, 3 hours with Xgboost algorithm	1.0	11.8	0.8	9.0
Ganciclovir concentration at 0, 3 hours with MARS algorithm	1.5	12.04	1.6	12.2
Ganciclovir concentration at 0, 4 hours with GLMNET algorithm	1.5	11.9	1.7	12.5
Ganciclovir concentration at 0, 4 hours with Xgboost algorithm	1.6	12.6	1.4	11.6
Ganciclovir concentration at 0, 4 hours with MARS algorithm	1.4	12.1	1.5	12.5
Ganciclovir concentration at 1,3 hours with GLMNET algorithm	1.4	12.3	1.6	12.5
Ganciclovir concentration at 1,3 hours with Xgboost algorithm	1.0	10.9	0.9	9.0
Ganciclovir concentration at 1,3 hours with MARS algorithm	1.4	12.3	1.5	12.6
Ganciclovir concentration at 2,4 hours with GLMNET algorithm	1.6	11.6	1.8	12.2
Ganciclovir concentration at 2,4 hours with Xgboost algorithm	0.9	10.7	0.8	9.0
Ganciclovir concentration at 2,4 hours with MARS algorithm	1.2	11.4	1.5	12.2
Ganciclovir concentration at 1,4 hours with GLMNET algorithm	1.6	11.8	3.56	17.9
Ganciclovir concentration at 1,4 hours with Xgboost algorithm	0.9	10.3	0.8	8.7
Ganciclovir concentration at 1,4 hours with MARS algorithm	1.5	11.5	1.4	12.0
Ganciclovir concentration at 0,6 hours with GLMNET algorithm	2.2	16.3	2.3	16.4
Ganciclovir concentration at 0,6 hours with Xgboost algorithm	2.1	15.4	1.2	10.8
Ganciclovir concentration at 0,6 hours with MARS algorithm	0.3	6.0	2.0	15.5
Ganciclovir concentration at 1,6 hours with GLMNET algorithm	1.5	11.3	1.6	11.0
<b>Ganciclovir concentration at 1,6 hours with Xgboost algorithm</b>	<b>1.5</b>	<b>11.1</b>	<b>0.7</b>	<b>8.1</b>
Ganciclovir concentration at 1,6 hours with MARS algorithm	1.3	10.9	1.5	11.7
Ganciclovir concentration at 2,6 hours with GLMNET algorithm	1.6	11.3	1.7	11.8
Ganciclovir concentration at 2,6 hours with Xgboost algorithm	0.8	10.2	0.7	8.4
Ganciclovir concentration at 2,6 hours with MARS algorithm	1.3	11.1	1.5	11.8
Ganciclovir concentration at 3,6 hours with GLMNET algorithm	1.5	11.5	1.7	11.9

Ganciclovir concentration at 3,6 hours with Xgboost algorithm	0.9	11.3	0.8	8.9
Ganciclovir concentration at 3,6 hours with MARS algorithm	1.3	11.6	1.4	11.9
Ganciclovir concentration at 4,6 hours with GLMNET algorithm	2.6	15.2	3.8	19.2
Ganciclovir concentration at 4,6 hours with Xgboost algorithm	1.4	12.4	0.9	9.5
Ganciclovir concentration at 4,6 hours with MARS algorithm	1.3	11.1	2.3	13.9

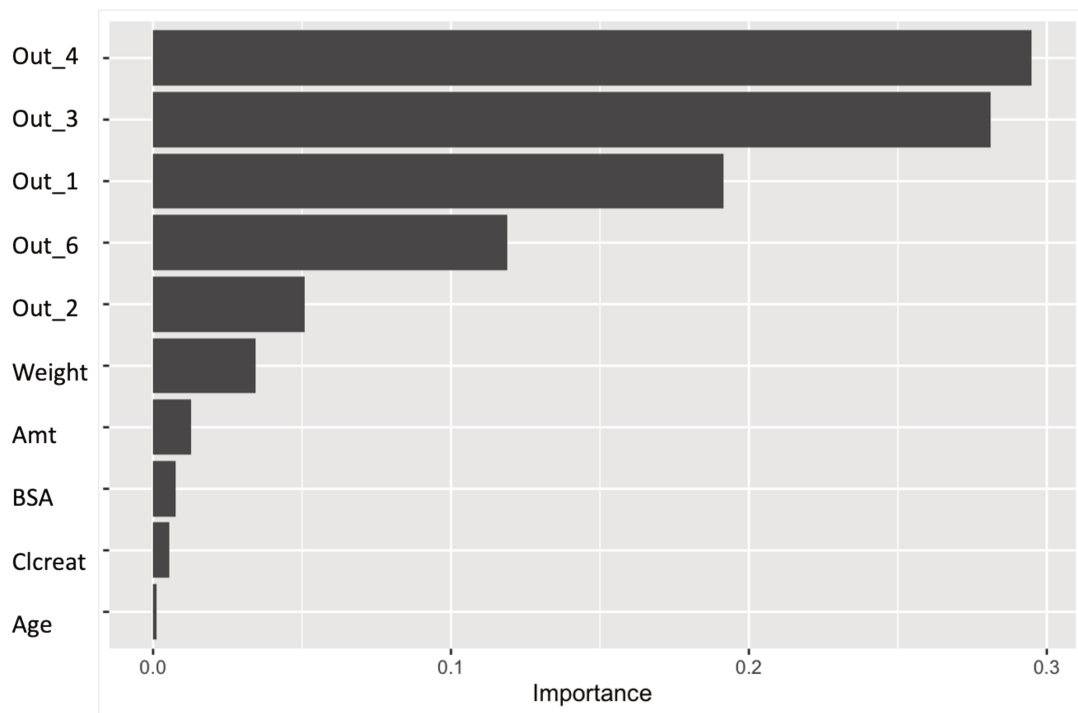


Figure 1: Variable importance plot for the Xgboost algorithm in the analysis set for VGCV (A) and VGC (B). Importance is relative calculated using a generalized cross-validation statistic.



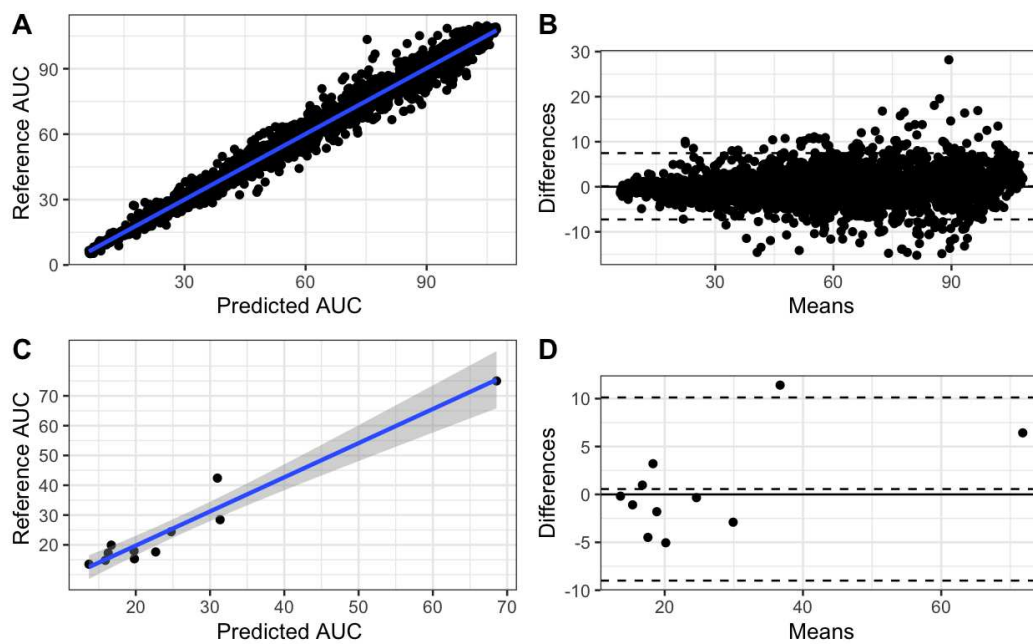
Out is the concentration (mg/L): out\_6 at 6 hours, out\_4 at 4 hours, out\_3 at 3 hours, out\_0 at 0 hours, out\_2 at 2 hours, out\_1 at 1 hours, Amt is the dose (mg), Clcreat is the creatinine clearance (ml/min), BSA is the body surface aerea(m2)

B



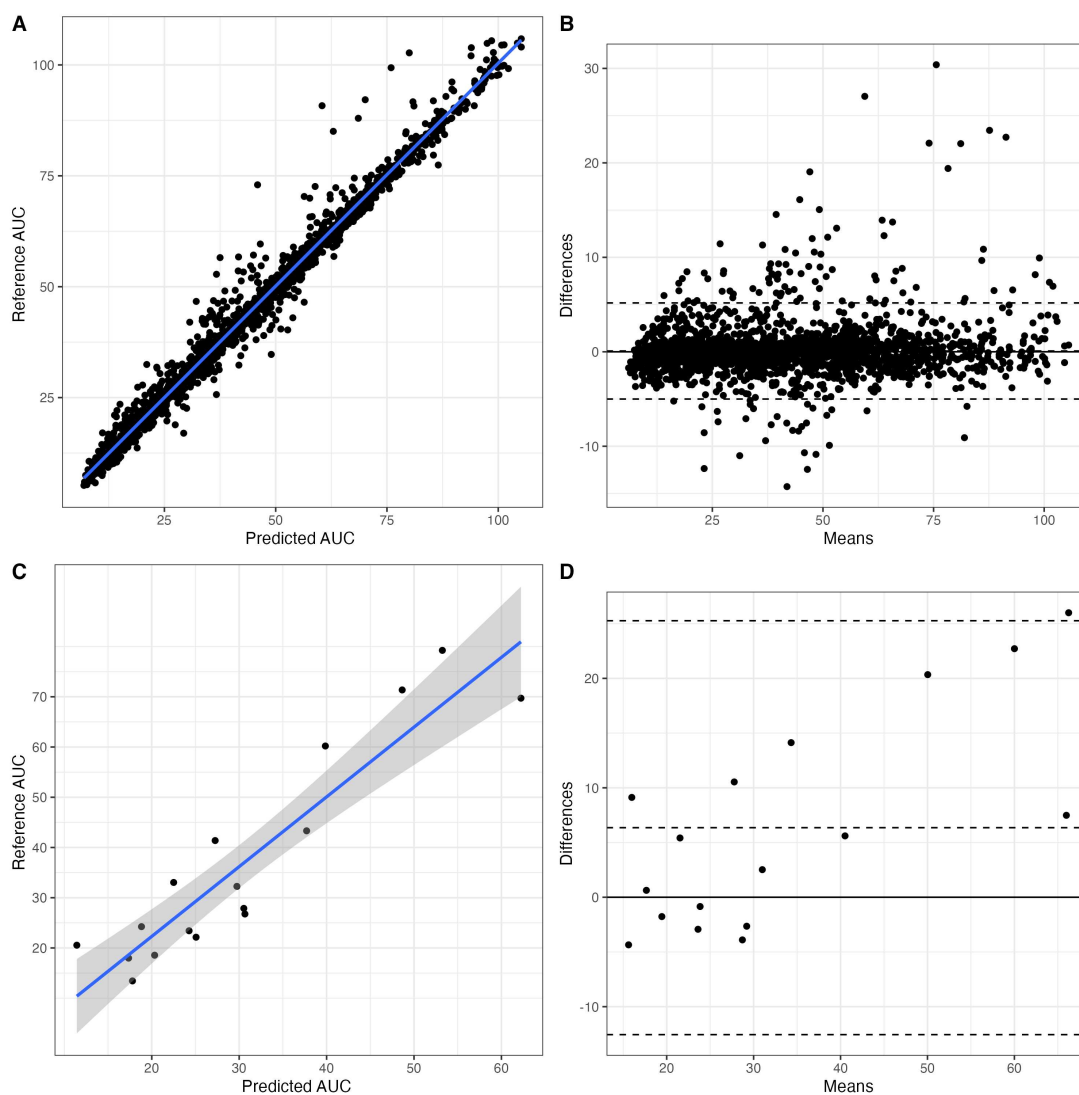
Out is the concentration (mg/L): out\_4 at 4 hours, out\_3 at 3 hours, out\_1 at 1 hours, out\_6 at 6 hours, out\_2 at 2 hours, Amt is the dose (mg), BSA is the body surface aerea(m2), Clcreat is the creatinine clearance (ml/min).

Figure 2: Scatter plot of AUC0-24s estimated using the Xgboost algorithm based on 2 points at 2 and 6h vs reference trapezoidal AUC0-24 in the test set (A) and in the external data set (C) for VGCV, and corresponding Bland–Altman plots (B) and (D). Difference is the difference between the Reference and the Xgboost AUC0-24s, and mean is the average of both.



Reference AUC: Area under the curve obtained using the trapezoidal rules (mg\*h/L)  
 Predicted AUC : Area under the curve predicted with ML algorithm (mg\*h/L)

Figure 3: Scatter plot of AUC0-24s estimated using the Xgboost algorithm based on 2 points at 1 and 6 h vs reference trapezoidal AUC0-24 in the test set (A) and in the external data set (C) for GCV, and corresponding Bland–Altman plots (B) and (D). Difference is the difference between the Reference and the Xgboost AUC0-24s, and mean is the average of both.



Reference AUC: Area under the curve obtained using the trapezoidal rules ( $\text{mg}^*\text{h/L}$ )  
 Predicted AUC : Area under the curve predicted with ML algorithm ( $\text{mg}^*\text{h/L}$ )

Figure 4: Scatter plot of AUC0-24s estimated using the Xgboost algorithm based on 2 points at 2 and 6 h vs reference trapezoidal AUC0-24 in the test set for VGCV, and corresponding Bland–Altman plots for different classes of age (<5, 5-10 and >10 years old). Difference is the difference between the Reference and the Xgboost AUC0-24s, and mean is the average of both.

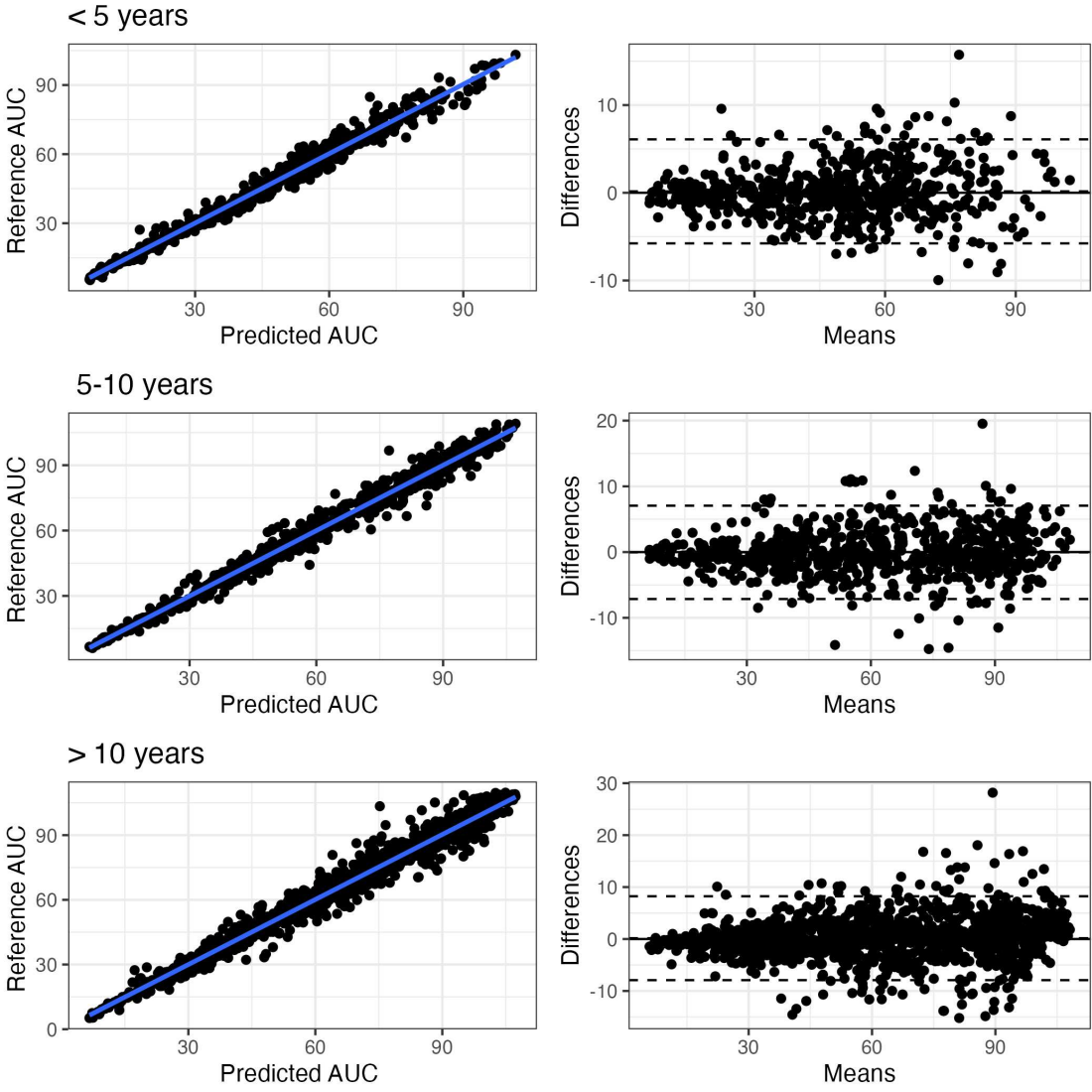
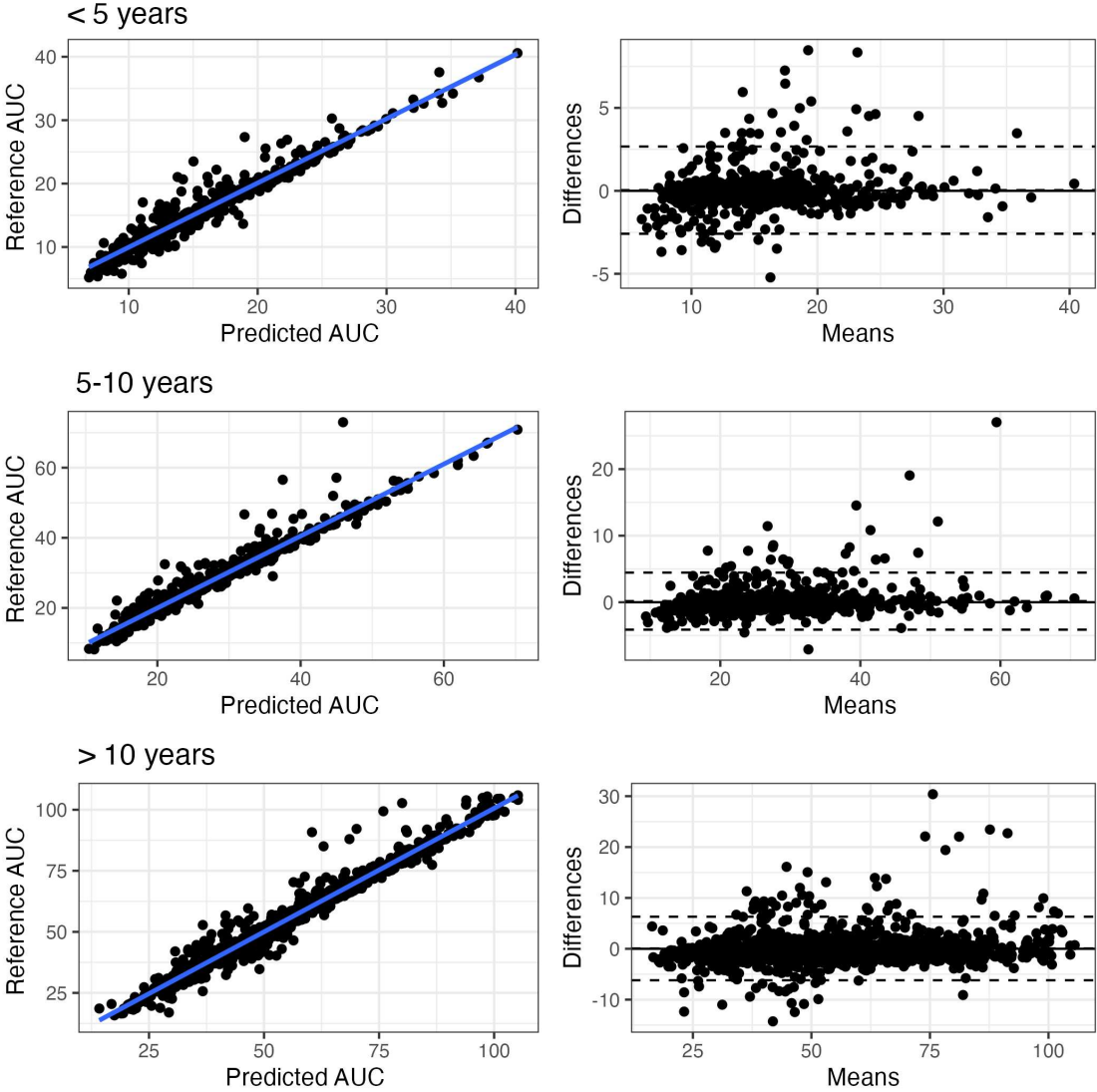


Figure 5: Scatter plot of AUC0-24s estimated using the Xgboost algorithm based on 2 points at 1 and 6 h vs reference trapezoidal AUC0-24 in the test set for GCV, and corresponding Bland–Altman plots for different classes of age (<5, 5-10 and >10 years old). Difference is the difference between the Reference and the Xgboost AUC0-24s, and mean is the average of both.



*Evaluation in external patients*

Characteristics of external real patients are detailed in Table 1 for VGCV and in Table 2 for GCV. For VGCV, the sampling times ranged between 1.8h and 2.3h for the 2h sample and between 5.9h and 6.3h for the 6h sample. For GCV, the sampling times in patient ranged between 0.9h and 1.3h for the 1h sample and between 5.5h and 7.5h

for the 6h sample. Xgboost algorithm showed rMPE/rRMSE/number (%) out of the  $\pm 20\%$  interval of 2.8%/16.6%/3 (27.2%) for VGCV and at -10.7%/24.0%/8 (47.1%) for GCV. Xgboost algorithm yielded RMSE = 4.68 mg\*h/L and MPE = -0.56 mg\*h/L for VGCV and RMSE = 11.3 mg\*h/L and MPE = -6.3 mg\*h/L for GCV. For GCV, among the 8 patients who were predicted with >20% error, the 6 hours samples were >6.8 hours after dosing for 5 patients and 4 patients were older than 10 years. The scatter plot of predicted AUC vs reference AUC for the Xgboost algorithm based on 2 samples in the external set is presented in Figure 2 for VGCV and in Figure 3 for GCV. The scatter plot and Bland–Altman of the final Xgboost algorithm with 3 samples LSS-combinations in the test set for predicted vs reference AUC split by age classes is presented in Supplemental Figure 2 for VGCV and in Supplemental Figure 3 for GCV.

## Discussion

The Xgboost algorithm developed here allowed a good AUC estimation for VGCV using concentrations sampled at 2 and 6 hours and for GCV using concentrations sampled at 1 and 6 hours. The same samples included in combinations of 3 sample LSS but did not result in significantly better estimations. These samples schedule are easy to draw in a routine practice. The aim of our study was to simplify the management of AUC estimation in these young patients, by limiting the number of samples and the hardship of repeated blood sampling. An a posteriori Bayesian estimators developed for children with solid organ or stem cells transplants has already shown that a sample drawn at maximum concentration and 6 hours were important in the limited sampling strategy [23]. Another recent study developed a multilinear regression to predict  $AUC_{0-24h}$  with only 2 points (concentrations sampled at 1 and 8 hours) for VGCV in renal transplants children [105]. The authors observed good performances in the 2 validation datasets with RMSE = 7.45 and 6.38 mg\*h/L and MPE= 0.54 and 3.93 mg\*h/L. In our study, our 2-sample ML algorithm yielded RMSE = 4.68 mg\*h/L and MPE = -0.56 mg\*h/L for VGCV in the external dataset. Another advantage of our ML algorithm is also that the 6 hour concentration is easier to draw in routine care in comparison with an 8 hour concentration. In addition, 6 hour concentration versus 8 hour concentration did not improve the results in our dataset (data not shown). Another model developed with linear regression in adult renal transplants included the concentration at 0 hour and 4 hours [113]. The model exhibited good performances in the validation dataset with rMAPE = 12.1 +/-9.5% and rMPE= 5.9+/-14.5%. In our study, the POPPK models used to simulate ganciclovir AUCs were built based on heterogeneous populations in terms of age, dose, height, weight and number of patient used to developed the models. This could be an explanation for the decreased performances in our external dataset in comparison to the isolated literature studies which evaluate their

performance in a split or in a comparable validation population sampled from the same center. Nevertheless the performances are good, particularly for VGCV and would allow our algorithm to be usable in heterogeneous populations.

Due to high variability of GCV PK in children, AUC-targeted TDM is important even if the therapeutic window have been extrapolated from adults and have to be confirmed in children [84]. Inadequate exposure could potentially result in breakthrough viremia, particularly in high risk transplants recipients, or adverse events [91]. However, repetitive blood tests can be a source of stress, pain and anxiety in children, and we must strive to develop algorithms that accurately predict exposure with limited sampling strategies.

In our study, we investigated 3 different ML algorithms: Glmnet which is a penalized regression, based on a linear relationship between predictors and AUC, the 2 others being based on nonlinear relationships (Xgboost is an ensemble method that aggregate decision trees and MARS is a non-parametric derived regression that break a given distribution into small linear pieces).

Monte Carlo simulations were drawn from 3 published POPPK models for IV ganciclovir [91–93] and 4 for valganciclovir[91–94] to simulate AUC with dosing recommendations. Concerning the covariates, we simulated each weight and height independently using the World Health Organization growth data and based on gender. In order to prevent unrepresentative combinations, we used a small granularity (one year per year) and we removed outliers' values of  $AUC_{0-24}$ . One of the advantages of using several published models for the simulation is that the population used to develop the ML algorithm is not linked to one or another POPPK model and should theoretically be more representative of the target population. In addition, the dose used in the simulations was the one from dosing recommendations. However, there are some limits to this approach, (i) the simulations can be very different leading to very different profiles and not very accurate estimation in an external set (as for GCV in the present study with a large variability of CL between the model used in relation to covariates) ; (ii) dose recommendations for VGCV were overall higher in the simulations than the doses received by the patients in our external dataset, because we had fewer patients with impaired renal function and preemptive therapy were used for these patients leading to decrease the performances in the external dataset.

In additions to these limitations, the data concerning the external set were retrospective. The food delay was also not studied for valganciclovir administration, that could have an impact on exposure [114]. Secondly, for GCV, the sampling range was large for the theoretical concentration at 6 hours and could explain the worst performances in comparison to the test set. We have chosen to take a wide interval of tolerance for sampling times because this corresponds to the real clinical practice, even if the deviation from the theoretical times was not considered in our



algorithm. In previous works, we included a variable taking into account the deviation from theoretical sampling time (either in true profiles or simulated profiles) and we showed that this variable only minimally influenced the estimations [53,115]. Finally, some patients in the external base had reference AUC calculations using the trapezoidal rule based on a variable number of concentrations. Most of them had 8 concentrations but some had only 7 samples. The performances in the external population were poorer for GCV when compared to VGCV and when we looked at the performances according to the age class of the patient for GCV, the oldest children showed worse performance compared to younger children. On the contrary, the performances were similar according to the age classes for VGCV. The AUC showed large variability for the oldest group of patients receiving the same dosage (5 mg/kg). Franck et al showed for a similar dosing a high variation of GCV exposure and particularly for the oldest children [91].

In order to make a demonstration and as a simple equation cannot be derived, we developed shiny.Apps : [https://pharmacophdlaurep.shinyapps.io/ganciclovir\\_LSS/](https://pharmacophdlaurep.shinyapps.io/ganciclovir_LSS/) for VGCV and [https://pharmacophdlaurep.shinyapps.io/app\\_IV/](https://pharmacophdlaurep.shinyapps.io/app_IV/) for GCV.

In conclusion, the Xgboost algorithm developed yielded accurate individual estimation with only 2 blood samples in pediatric transplants for VGCV and GCV. Further prospective investigations are needed to confirm its clinical benefit in this population.

Supplemental Table: Results of the comparison of the 3 different samples combinations in the analysis et assessment set for oral VGCV (A) and intravenous GCV (A)

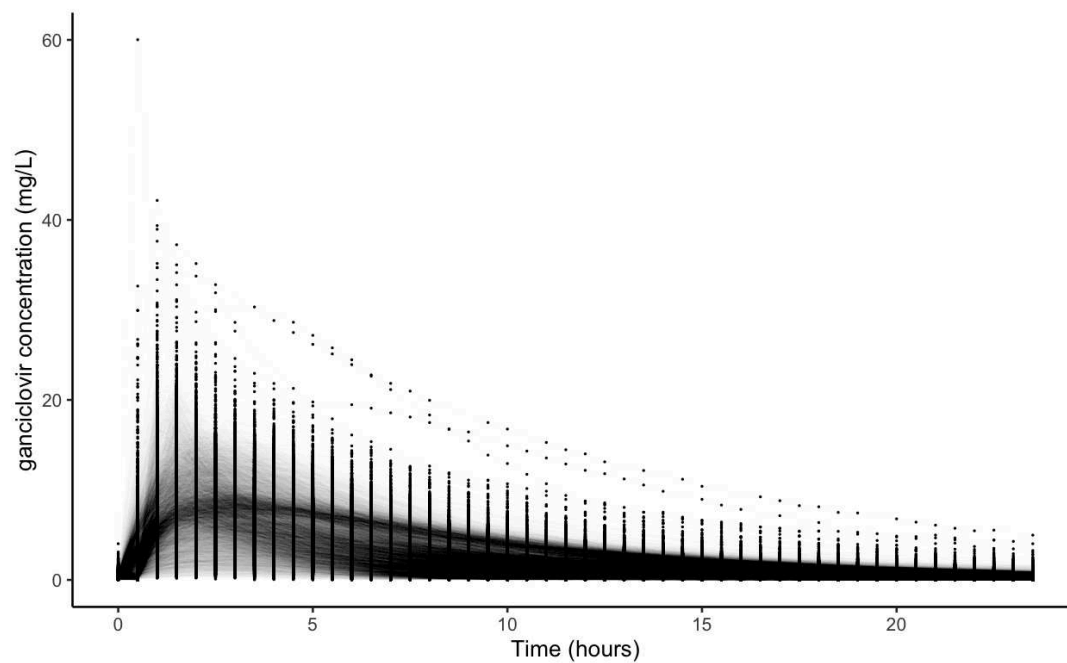
**A**

Models for oral GCV	Relative MPE (%)	Relative RMSE (%)	Relative MPE (%)	Relative RMSE (%)
	Analysis set	Analysis set	Assesment set	Assesment set
Ganciclovir concentration at 0,2,3 hours with Xgboost algorithm	0.8	10.4	1.8	9.4
Ganciclovir concentration at 0,3,4 hours with Xgboost algorithm	0.5	8.6	1.9	8.0
Ganciclovir concentration at 0,4,6 hours with Xgboost algorithm	0.5	8.8	1.6	7.9
Ganciclovir concentration at 0,2,6 hours with Xgboost algorithm	<b>0.16</b>	<b>5.8</b>	<b>-0.06</b>	<b>5.5</b>
Ganciclovir concentration at 0,1,3 hours with Xgboost algorithm	0.85	10.5	0.37	9.7
Ganciclovir concentration at 0,1,4 hours with Xgboost algorithm	0.29	7.17	0.28	6.8
Ganciclovir concentration at 0,1,6 hours with Xgboost algorithm	0.22	6.4	0.16	5.9
Ganciclovir concentration at 0,3,6 hours with Xgboost algorithm	0.28	7.0	-0.09	6.4
Ganciclovir concentration at 1,2,4 hours with Xgboost algorithm	0.10	10.9	0.7	10.7
Ganciclovir concentration at 1,2,6 hours with Xgboost algorithm	0.2	6.4	0.04	6.2
Ganciclovir concentration at 1,3,6 hours with Xgboost algorithm	0.2	6.3	0.02	6.1
Ganciclovir concentration at 1,3,4 hours with Xgboost algorithm	0.1	10.9	0.7	10.7

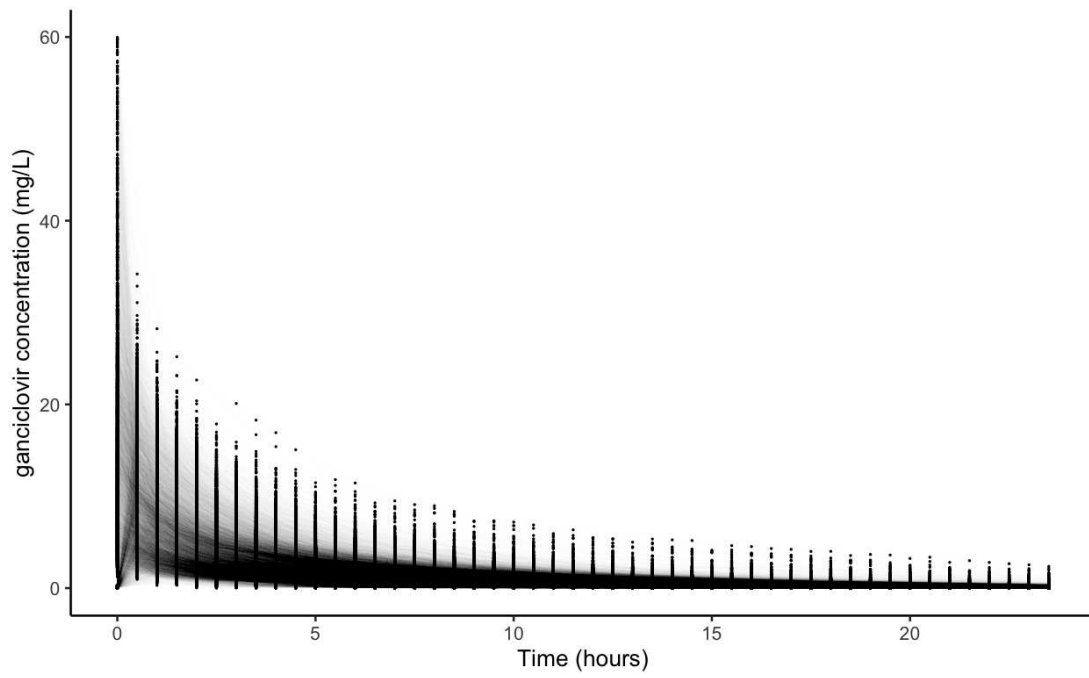
## B

Models for IV GCV	Relative MPE (%)	Relative RMSE (%)	Relative MPE (%)	Relative RMSE (%)
	Analysis set	Analysis set	Assesment set	Assesment set
Ganciclovir concentration at 0,2,3 hours with Xgboost algorithm	0.8	10.5	0.34	10.9
Ganciclovir concentration at 0,3,4 hours with Xgboost algorithm	0.96	11.4	0.6	11.6
Ganciclovir concentration at 0,4,6 hours with Xgboost algorithm	1.1	12.3	0.85	12.1
Ganciclovir concentration at 0,2,6 hours with Xgboost algorithm	0.6	9.7	0.35	10.2
Ganciclovir concentration at 0,1,3 hours with Xgboost algorithm	0.8	10.1	0.26	10.3
Ganciclovir concentration at 0,1,4 hours with Xgboost algorithm	0.7	9.7	0.30	9.9
Ganciclovir concentration at 0,1,6 hours with Xgboost algorithm	<b>0.6</b>	<b>9.4</b>	<b>0.2</b>	<b>9.4</b>
Ganciclovir concentration at 0,3,6 hours with Xgboost algorithm	0.9	10.9	0.6	11.1
Ganciclovir concentration at 1,2,4 hours with Xgboost algorithm	0.08	10.5	0.3	10.4
Ganciclovir concentration at 1,2,6 hours with Xgboost algorithm	0.7	9.6	0.3	9.8
Ganciclovir concentration at 1,3,6 hours with Xgboost algorithm	0.7	9.7	0.3	9.8
Ganciclovir concentration at 1,3,4 hours with Xgboost algorithm	0.8	10.7	0.4	10.3

Supplemental Figure A : Spaguetti plot representing ganciclovir concentration vs time in the simulation dataset for oral VGCV



Supplemental Figure B : Spaghetti plot representing ganciclovir concentration vs time in the simulation dataset for intravenous GCV



## DISCUSSION

Au cours de cette thèse, différents outils de Machine Learning ont été utilisés dans le contexte de la pharmacologie en pédiatrie.

Dans un premier temps, nous avons utilisé les algorithmes de ML pour prédire les premières doses de vancomycine chez le nouveau-né et de Ganciclovir chez l'enfant. Ces molécules montrent une variabilité inter-individuelle importante. Pour ces deux travaux, nous avons utilisé un ou plusieurs modèles de PKpop afin de réaliser des simulations, puis avons développé des algorithmes de ML pour estimer l'AUC et nous avons enfin dérivé la dose ML permettant de maximiser l'atteinte de cibles. Pour la vancomycine, les variables explicatives utilisées pour prédire étaient : la dose de charge, l'âge gestationnel de naissance, l'âge post natal, le poids de naissance, le poids le jour de l'infection, le jour de vie de l'infection et la créatinémie. Pour le Ganciclovir, les variables explicatives utilisées étaient l'âge de l'enfant, son poids, sa taille, sa clairance de créatinine, le type de greffe. Dans les 2 études, le meilleur algorithme était XGboost, algorithme qui a déjà démontré son efficacité dans d'autres travaux s'intéressant à la pharmacocinétique [116,117]. Par ailleurs, entraîner des algorithmes de prédiction de l'AUC à partir de profils PK simulés a certains avantages : cela permet d'obtenir un nombre élevé de profils ce qui peut être parfois difficile en pédiatrie (greffe peu fréquente dans cette population par exemple) et générer des profils pour des caractéristiques extrêmes (extrêmes prématurés par exemple). Néanmoins, il peut exister des inconvénients : il faut que le modèle PK utilisé pour les simulations soit robuste et bien représentatif de la population étudiée. Afin de limiter cet inconvénient, le modèle choisi pour les simulations de la vancomycine était une méta-analyse de plusieurs modèles prenant en compte différents schémas posologiques et de profils extrêmes de patients [40] ; pour le VGC et le VGCV, nous n'avons pas de modèle aussi robuste et nous avons choisi de faire des simulations à partir de plusieurs modèles [91–94]. Afin de limiter le biais lié au choix du modèle pour faire des simulations, il était important également de valider l'algorithme sur une base externe de vrais patients. Par ailleurs, il serait intéressant d'évaluer ces outils de manière prospective afin de confirmer ces performances via un protocole de recherche avec accord d'un comité de protection de personnes. Un essai randomisé comparant la dose standard versus la dose proposée par l'algorithme de ML pourrait être comparé en termes de supériorité ou non infériorité. A notre connaissance, aucun algorithme de ML concernant la pharmacocinétique a été évalué de manière prospective chez l'enfant dans un projet de recherche impliquant la personne humaine.

Même si nos études sur la prédiction de première dose de vancomycine ou de Ganciclovir montrent de bonnes performances, le taux d'atteinte de cible thérapeutique reste faible dans la base externe (moins de ½ patient dans la cible thérapeutique). Ces résultats justifient le suivi thérapeutique chez les enfants ou nouveau-nés pour ces molécules car les covariables n'expliquent qu'une faible part de la variabilité inter-individuelle.

Nous nous sommes aussi intéressés à la vancomycine en continu. Comme discuté dans la revue, il existe des arguments en faveur de la perfusion continue par rapport à la perfusion en discontinue chez l'adulte [29]. Il existe un seul essai randomisé chez le nouveau-né comparant les perfusions continues avec les perfusions intermittentes de vancomycine montrant une supériorité du continu (patients dans la cible thérapeutique, clairance de la bactériémie) [33]. Néanmoins, certaines critiques peuvent être établies : les cibles thérapeutiques ont été transposées à partir d'études chez l'adulte et celles-ci ne sont clairement pas précisées chez les nouveau-nés [33]. Par ailleurs, les infections chez les nouveau-nés sont des germes différents des staphylocoques aureus résistant à la méticilline rencontrés chez les adultes ou les enfants, tels que des staphylocoques coagulase négatif ou des entérocoques [48]. La situation clinique est également différente chez le nouveau-né prématuré : son système immunitaire est immature [49], le risque d'insuffisance rénale est également plus important dans cette population [118]. Des études randomisées multicentrique en grappes étagées pourraient être envisagées pour renforcer le niveau de preuve et l'intérêt de la perfusion continue par rapport à la perfusion intermittente. Le choix des critères de jugement serait également important dans cette population. En effet, la mortalité des nouveau-nés atteints de sepsis secondaires (ou Late Onset sepsis) n'est pas nécessairement liée à une inefficacité thérapeutique mais à une fragilité déjà présente chez les patients, notamment chez les faibles poids de naissance [51]. Le délai jusqu'à l'hémoculture négative du site d'infection ou la diminution du log<sub>10</sub> d'unités formant colonie (UFC)/ml pourrait être un bon critère d'évaluation [50]. Cependant, les analyses de sang répétitives peuvent constituer un défi chez les plus petits. Les biomarqueurs liés à l'infection, tels que la protéine C-réactive (CRP) ou la procalcitonine (PCT) ou le score de sepsis clinique pourraient être de bons critères de jugement secondaires [50]. Concernant la toxicité de la vancomycine, il est crucial de prendre en compte la créatinine et ses évolutions. En effet, la surveillance des taux de créatinine avant et après le traitement pourrait constituer un critère de jugement secondaire indispensable. Les prescriptions de perfusion continue de vancomycine reste encore peu prescrites dans nos unités de réanimation néonatale ou néonatalogies [30]. Ce constat nous incite à poursuivre nos travaux sur la vancomycine.

Dans un deuxième temps, nous avons utilisé les approches de ML pour estimer l'AUC du GCV et du VGCV chez l'enfant. En effet, ces molécules présentent une large variabilité interindividuelle chez l'enfant et nécessite un suivi thérapeutique. La méthode de référence : calcul de l'AUC par méthode trapèze est difficile à réaliser en pratique de routine, d'autant plus chez les plus petits en raison des difficultés de prélèvements. Nous avons validé ici une approche de stratégie limitation de prélèvements basée sur le Machine Learning et sur 2 points de concentration pour prédire l'AUC<sub>0-24</sub> du GCV et du VGCV chez les enfants. Les performances sont bonnes et comparables au modèles décrits dans la littérature chez l'enfant [23,105,108]. Les approches de ML pour estimer l'AUC avec un nombre réduit de concentrations pourraient être élargies à d'autres molécules et permettraient d'améliorer la prise en charge et le confort des enfants.

## PERSPECTIVES

Les approches de ML développées dans cette thèse ont montré un intérêt et nous pousse à poursuivre nos travaux et à évaluer ces algorithmes de manière prospective. Notre intérêt se porte également sur le développement de techniques de « microdosages ». En effet, pour éviter l'anémie due aux tests sanguins répétés particulièrement chez le nouveau-né, des dispositifs de microprélèvements permettant des analyses dans de très petits volumes de sang pourraient être utilisés pour le suivi thérapeutique. Récemment, ces dispositifs de microprélèvements ont été développés pour le prélèvement sanguin capillaire à domicile et leur utilisation a été validée dans différents contextes, notamment le suivi thérapeutique des médicaments immunosuppresseurs. Ces dispositifs permettent la collecte de gouttes de sang séché et présentent les avantages d'être moins invasifs que la ponction veineuse et de collecter de faibles volumes de sang pour analyse. Cependant, des modifications de taux d'hématocrite peuvent avoir un impact sur les concentrations mesurées sur ces dispositifs [119]. Or les taux d'hématocrite varient avec l'âge des enfants. Pour s'affranchir de cet inconvénient, des dispositifs de micro-échantillonnage volumétrique (VAMS) tels que le hemaPEN® (Trajan Scientific and Medical®) ont été développés avec de bons résultats : le VAMS a aidé efficacement à éliminer l'effet de l'hématocrite et a une bonne corrélation avec le dosage sanguin standard [120]. Nous avons prévu de tester la faisabilité de ce dispositif dans le service de réanimation néonatale pour une molécule utilisée chez tous les nouveau-nés de moins de 34 semaines d'aménorrhées qui nécessitent un suivi thérapeutique : la Caféine. La technique de dosage a été développée grâce au laboratoire de pharmacologie du CHU de Limoges par technique spectrométrie de masse par chromatographie en phase liquide (LS-MC/MC). Le synopsis de l'étude est disponible en annexe 1 et cette étude a remporté l'appel d'offres « Emergence » du CHU de Limoges pour son financement. Aucune étude n'a évalué la faisabilité de ce dispositif chez l'enfant prématuré, notamment au cours d'une prise de sang capillaire au talon de l'enfant. Le développement et la faisabilité de cette technique de dosage chez l'enfant prématuré par une simple prise de sang au talon permettrait de réaliser différents dosages pharmacologiques (antibiotiques par exemple).

Les travaux accomplis au sein de cette thèse représentent le point de départ d'une collaboration prometteuse avec le laboratoire de pharmacologie du CHU de Limoges, suscitant un fort désir de persévérer dans cette stratégie visant à améliorer la prise en charge et le suivi pharmacologique des enfants et des nouveau-nés.



## CONCLUSION

Dans un premier temps, nous avons utilisé des algorithmes de ML pour prédire les premières doses de vancomycine chez les nouveau-nés et de Ganciclovir chez les enfants. L'algorithme XGboost s'est avéré être le plus performant. Cependant, malgré de bonnes performances, le taux d'atteinte de la cible thérapeutique est resté faible dans une base de patients externes, ce qui justifie le suivi thérapeutique chez les enfants et les nouveau-nés.

Nos travaux se sont également intéressés à l'administration continue de la vancomycine, comparant ses avantages à l'administration intermittente. Des études plus poussées avec des critères de jugement adaptés pourraient clarifier son efficacité chez les nouveau-nés.

Enfin nous avons utilisé des approches de ML pour estimer l'aire sous la courbe (AUC) du Ganciclovir et du Valganciclovir chez les enfants. Une stratégie de réduction des prélèvements basée sur le ML et deux points de concentration a été validée pour prédire l'AUC<sub>0-24</sub> de ces médicaments. Les performances étaient comparables à celles des modèles existants dans la littérature. Cette approche pourrait être étendue à d'autres médicaments pour améliorer la prise en charge et le confort des enfants.



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Références bibliographiques

---

- [1] Chai G, Governale L, McMahon AW, Trinidad JP, Staffa J, Murphy D. Trends of Outpatient Prescription Drug Utilization in US Children, 2002–2010. *Pediatrics* 2012;130:23–31. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2879>.
- [2] Rutledge-Taylor K, Matlow A, Gravel D, Embree J, Le Saux N, Johnston L, et al. A point prevalence survey of health care-associated infections in Canadian pediatric inpatients. *Am J Infect Control* 2012;40:491–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.08.008>.
- [3] Gore R, Chugh PK, Tripathi CD, Lhamo Y, Gautam S. Pediatric Off-Label and Unlicensed Drug Use and Its Implications. *Curr Clin Pharmacol* 2017;12. <https://doi.org/10.2174/1574884712666170317161935>.
- [4] Osokogu OU, Verhamme K, Sturkenboom M, Kaguelidou F. Pharmacoepidemiology in pediatrics: Needs, challenges and future directions for research. *Thérapie* 2018;73:151–6. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2017.11.009>.
- [5] Chidambaran V, Sadhasivam S, Mahmoud M. Codeine and opioid metabolism: implications and alternatives for pediatric pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017;30:349–56. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000455>.
- [6] Durrmeyer X, Hovhannisyan S, Médard Y, Jacqz-Aigrain E, Decobert F, Barre J, et al. Are cytochrome P450 CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms associated with ibuprofen response in very preterm infants? *PloS One* 2010;5:e12329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012329>.
- [7] Rodbro P, Krasilnikoff P, Christiansen PM, Bitsch V. Gastric secretion in early childhood. *Lancet Lond Engl* 1966;2:730–1. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92984-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92984-9).
- [8] Butranova OI, Ushkalova EA, Zyryanov SK, Chenkurov MS. Developmental Pharmacokinetics of Antibiotics Used in Neonatal ICU: Focus on Preterm Infants. *Biomedicines* 2023;11:940. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030940>.
- [9] Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Phenobarbital in Neonates: Effects, Metabolism and Pharmacokinetics. *Curr Pediatr Rev* 2016;12:48–54. <https://doi.org/10.2174/1573397111666151026223914>.
- [10] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035092>.
- [11] Johnson TN, Thomson M. Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:3–10. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31816a8cca>.
- [12] West DP, Worobec S, Solomon LM. Pharmacology and toxicology of infant skin. *J Invest Dermatol* 1981;76:147–50. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12525553>.
- [13] Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boréus LO. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human fetuses, neonates and adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1971;3:189–93. <https://doi.org/10.1007/BF00565004>.
- [14] Lam J, Koren G. P-glycoprotein in the Developing Human Brain: A Review of the Effects of Ontogeny on the Safety of Opioids in Neonates. *Ther Drug Monit* 2014;36:699–705. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000087>.
- [15] Chang W-C, Hung S-I, Carleton BC, Chung W-H. An update on CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020;16:723–34. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1780209>.
- [16] Scott CS, Riggs KW, Ling EW, Fitzgerald CE, Hill ML, Grunau RVE, et al. Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr* 1999;135:423–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70163-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70163-0).
- [17] Filler G, Bhayana V, Schott C, Díaz-González de Ferris ME. How should we assess renal function in neonates and infants? *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2021;110:773–80.

<https://doi.org/10.1111/apa.15557>.

- [18] Gubhaju L, Sutherland MR, Horne RSC, Medhurst A, Kent AL, Ramsden A, et al. Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life. *Am J Physiol-Ren Physiol* 2014;307:F149–58. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00439.2013>.
- [19] Callaway DA, McGill-Vargas LL, Quinn A, Jordan JL, Winter LA, Anzueto D, et al. Prematurity disrupts glomeruli development, whereas prematurity and hyperglycemia lead to altered nephron maturation and increased oxidative stress in newborn baboons. *Pediatr Res* 2018;83:702–11. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.290>.
- [20] Boubred F, Daniel L, Buffat C, Tsimaratos M, Oliver C, Lelièvre-Pégorier M, et al. The magnitude of nephron number reduction mediates intrauterine growth-restriction-induced long term chronic renal disease in the rat. A comparative study in two experimental models. *J Transl Med* 2016;14:331. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1086-3>.
- [21] Vollsæter M, Halvorsen T, Markestad T, Øymar K, Ueland PM, Meyer K, et al. Renal function and blood pressure in 11 year old children born extremely preterm or small for gestational age. *PloS One* 2018;13:e0205558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205558>.
- [22] <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2011-afssaps-spilf-map-aminosides-argumentaire.pdf> n.d.
- [23] Franck B, Autmizguine J, Åsberg A, Théorêt Y, Marquet P, Ovetchkine P, et al. Thoroughly Validated Bayesian Estimator and Limited Sampling Strategy for Dose Individualization of Ganciclovir and Valganciclovir in Pediatric Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet* 2021;60:1449–62. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01034-w>.
- [24] Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. *NeoReviews* 2022;23:738–55. <https://doi.org/10.1542/neo.23-10-e738>.
- [25] Berlak N, Shany E, Ben-Shimol S, Chertok IA, Goldinger G, Greenberg D, et al. Late onset sepsis: comparison between coagulase-negative staphylococci and other bacteria in the neonatal intensive care unit. *Infect Dis Lond Engl* 2018;50:764–70. <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1487075>.
- [26] Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2020;77:835–64. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.
- [27] Oudin C, Vialet R, Boulamery A, Martin C, Simon N. Vancomycin prescription in neonates and young infants: toward a simplified dosage. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F365–70. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.196402>.
- [28] Pawlotsky F, Thomas A, Kergueris MF, Debillon T, Roze JC. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:163–7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00763.x>.
- [29] Jacqz-Aigrain E, Leroux S, Zhao W, van den Anker JN, Sharland M. How to use vancomycin optimally in neonates: remaining questions. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:635–48. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1060124>.
- [30] Leroux S, Zhao W, Bétrémieux P, Pladys P, Saliba E, Jacqz-Aigrain E, et al. Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey. *Arch Dis Child* 2015;100:394–8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306873>.
- [31] Round A, Clifton E, Stachow L, Mittal S, Yadav K, Ashraf H, et al. Continuous infusion of vancomycin improved therapeutic levels in term and preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2021;41:1459–66. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00909-3>.
- [32] Zhao W, Lopez E, Biran V, Durrmeyer X, Fakhoury M, Jacqz-Aigrain E. Vancomycin

- continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child* 2013;98:449–53. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302765>.
- [33] Gwee A, Cranswick N, McMullan B, Perkins E, Bolisetty S, Gardiner K, et al. Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions in Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2019;143:e20182179. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2179>.
- [34] Leroux S, Jacqz-Aigrain E, Biran V, Lopez E, Madeleneau D, Wallon C, et al. Clinical Utility and Safety of a Model-Based Patient-Tailored Dose of Vancomycin in Neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:2039–42. <https://doi.org/10.1128/AAC.02214-15>.
- [35] Germovsek E, Osborne L, Gunaratnam F, Lounis SA, Busquets FB, Standing JF, et al. Development and external evaluation of a population pharmacokinetic model for continuous and intermittent administration of vancomycin in neonates and infants using prospectively collected data. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1003–11. <https://doi.org/10.1093/jac/dky525>.
- [36] Tauzin M, Cohen R, Durrmeyer X, Dassieu G, Barre J, Caeymaex L. Continuous-Infusion Vancomycin in Neonates: Assessment of a Dosing Regimen and Therapeutic Proposal. *Front Pediatr* 2019;7:188. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00188>.
- [37] Kim J, Walker SAN, Iaboni DC, Walker SE, Elligsen M, Dunn MS, et al. Determination of vancomycin pharmacokinetics in neonates to develop practical initial dosing recommendations. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2830–40. <https://doi.org/10.1128/AAC.01718-13>.
- [38] Ponthier L, Ensuque P, Destere A, Marquet P, Labriffe M, Jacqz-Aigrain E, et al. Optimization of Vancomycin Initial Dose in Term and Preterm Neonates by Machine Learning. *Pharm Res* 2022;39:2497–506. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03351-6>.
- [39] Patel AD, Anand D, Lucas C, Thomson AH. Continuous infusion of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child* 2013;98:478–9. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303197>.
- [40] Jacqz-Aigrain E, Leroux S, Thomson AH, Allegaert K, Capparelli EV, Biran V, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of individual data to design the first randomized efficacy trial of vancomycin in neonates and young infants. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2128–38. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz158>.
- [41] Cousin VL, Laudouar Q, Le Saché N, Mokhtari M, Durand P, Furlan V, et al. Role of fluid status markers as risk factors for suboptimal vancomycin concentration during continuous infusion in neonates: an observational study. *Eur J Pediatr* 2022;181:2935–42. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04500-0>.
- [42] Plan O, Cambonie G, Barbotte E, Meyer P, Devine C, Milesi C, et al. Continuous-infusion vancomycin therapy for preterm neonates with suspected or documented Gram-positive infections: a new dosage schedule. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F418-421. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.128280>.
- [43] Demirel B, İmamoglu E, Gursoy T, Demirel U, Topçuoğlu S, Karatekin G, et al. Comparison of intermittent versus continuous vancomycin infusion for the treatment of late-onset sepsis in preterm infants. *J Neonatal-Perinat Med* 2015;8:149–55. <https://doi.org/10.3233/NPM-15814103>.
- [44] Leroux S, Jacqz-Aigrain E, Biran V, Lopez E, Madeleneau D, Wallon C, et al. Clinical Utility and Safety of a Model-Based Patient-Tailored Dose of Vancomycin in Neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:2039–42. <https://doi.org/10.1128/AAC.02214-15>.
- [45] Zhao W, Lopez E, Biran V, Durrmeyer X, Fakhoury M, Jacqz-Aigrain E. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child* 2013;98:449–53. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302765>.
- [46] Gomez L, Boegler D, Epiard C, Alin L, Arata-Bardet J, Caspar Y, et al. Implementation of a Vancomycin Dose-Optimization Protocol in Neonates: Impact on Vancomycin Exposure, Biological Parameters, and Clinical Outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66:e0219121. <https://doi.org/10.1128/aac.02191-21>.

- [47] Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LRM, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:694–700.
- [48] França A. The Role of Coagulase-Negative Staphylococci Biofilms on Late-Onset Sepsis: Current Challenges and Emerging Diagnostics and Therapies. *Antibiot Basel Switz* 2023;12:554. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030554>.
- [49] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses* 2021;21:49–60. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000769>.
- [50] Märtson A-G, Sturkenboom MGG, Stojanova J, Cattaneo D, Hope W, Marriott D, et al. How to design a study to evaluate therapeutic drug monitoring in infectious diseases? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2020;26:1008–16. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.008>.
- [51] Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, Horbar JD, Puopolo KM. Late-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics* 2022;150:e2022058813. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058813>.
- [52] Silipo R. Ensemble Models: Bagging & Boosting. *Anal Vidhya*. March 2020. <https://medium.com/analytics-vidhya/ensemble-models-bagging-boosting-c33706db0b0b>. Accessed June 28, 2023. n.d.
- [53] Woillard J-B, Labriffe M, Prémaud A, Marquet P. Estimation of drug exposure by machine learning based on simulations from published pharmacokinetic models: The example of tacrolimus. *Pharmacol Res* 2021;167:105578. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105578>.
- [54] Chen T, Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. *Proc. 22nd ACM SIGKDD Int. Conf. Knowl. Discov. Data Min., San Francisco California USA: ACM; 2016*, p. 785–94. <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>.
- [55] Friedman JH, Roosen CB. An introduction to multivariate adaptive regression splines. *Stat Methods Med Res* 1995;4:197–217. <https://doi.org/10.1177/096228029500400303>.
- [56] Rohart F, Gautier B, Singh A, Lê Cao K-A. mixOmics: An R package for 'omics feature selection and multiple data integration. *PLoS Comput Biol* 2017;13:e1005752. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005752>.
- [57] Li Q, Tang B, Wu Y, Yao B, Zhang W, Zheng Y, et al. Machine Learning: A New Approach for Dose Individualization. *Clin Pharmacol Ther* 2023;cpt.3049. <https://doi.org/10.1002/cpt.3049>.
- [58] Chung E, Sen J, Patel P, Seto W. Population Pharmacokinetic Models of Vancomycin in Paediatric Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2021;60:985–1001. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01027-9>.
- [59] Dao K, Guidi M, André P, Giannoni E, Basterrechea S, Zhao W, et al. Optimisation of vancomycin exposure in neonates based on the best level of evidence. *Pharmacol Res* 2020;154:104278. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104278>.
- [60] Lestner JM, Hill LF, Heath PT, Sharland M. Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:237–47. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000263>.
- [61] Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1243–55. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1259-9>.
- [62] Pham JT. Challenges of Vancomycin Dosing and Therapeutic Monitoring in Neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2020;25:476–84. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.6.476>.
- [63] Gwee A, Cranswick N, Metz D, Coghlan B, Daley AJ, Bryant PA, et al. Neonatal vancomycin continuous infusion: still a confusion? *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:600–5. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000243>.
- [64] Gwee A, Cranswick N, McMullan B, Perkins E, Bolisetty S, Gardiner K, et al.

- Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions in Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2019;143:e20182179. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2179>.
- [65] Girand HL. Continuous Infusion Vancomycin in Pediatric Patients: A Critical Review of the Evidence. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG* 2020;25:198–214. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.198>.
- [66] Elmokadem A, Riggs MM, Baron KT. Quantitative Systems Pharmacology and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling With mrgsolve: A Hands-On Tutorial. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2019;8:883–93. <https://doi.org/10.1002/psp4.12467>.
- [67] Labriffe M, Woillard J-B, Debord J, Marquet P. Machine learning algorithms to estimate everolimus exposure trained on simulated and patient pharmacokinetic profiles. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2022. <https://doi.org/10.1002/psp4.12810>.
- [68] Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59>.
- [69] Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F9–14. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.178798>.
- [70] Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr* 2013;13:92. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-92>.
- [71] Bateman DA, Thomas W, Parravicini E, Polesana E, Locatelli C, Lorenz JM. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age. *Pediatr Res* 2015;77:696–702. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.25>.
- [72] Kuhn M, Wickham H. tidymodels: Easily Install and Load the ‘Tidymodels’ Packages version 1.1.0 from CRAN. n.d. <https://rdrr.io/cran/tidymodels/>.
- [73] Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. *J Stat Softw* 2010;33:1–22.
- [74] Jorgensen SCJ, Dersch-Mills D, Timberlake K, Stewart JJ, Gin A, Dresser LD, et al. AUCs and 123s: a critical appraisal of vancomycin therapeutic drug monitoring in paediatrics. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:2237–51. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab048>.
- [75] Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012;88:S69–74. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(12\)70019-1](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(12)70019-1).
- [76] Smits A, Kulo A, N de Hoon J, Allegaert K. Pharmacokinetics of Drugs in Neonates: Pattern Recognition Beyond Compound Specific Observations. *Curr Pharm Des* 2012;18:3119–46. <https://doi.org/10.2174/1381612811209023119>.
- [77] Woillard J-B, Salmon Gandonnière C, Destere A, Ehrmann S, Merdji H, Mathonnet A, et al. A Machine Learning Approach to Estimate the Glomerular Filtration Rate in Intensive Care Unit Patients Based on Plasma Iohexol Concentrations and Covariates. *Clin Pharmacokinet* 2021;60:223–33. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00927-6>.
- [78] Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2019;29:e2034. <https://doi.org/10.1002/rmv.2034>.
- [79] Hayes M, Newman AM, Boge CLK, Galetaki DM, Elgarten CW, Freedman JL, et al. Incidence of CMV Infection and Disease and Adverse Events Associated with Antiviral Therapy in a Retrospective Cohort of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients at an Academic Children’s Hospital. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2021;10:910–8. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab041>.
- [80] Downes KJ, Sharova A, Boge CLK, Vader D, Mitrou M, Hayes M, et al. CMV infection and management among pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2022;26:e14220. <https://doi.org/10.1111/petr.14220>.



- [81] Manuel O, Kralidis G, Mueller NJ, Hirsch HH, Garzoni C, van Delden C, et al. Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2013;13:2402–10. <https://doi.org/10.1111/ajt.12388>.
- [82] Rastogi S, Ricci A, Jin Z, Bhatia M, George D, Garvin JH, et al. Clinical and Economic Impact of Cytomegalovirus Infection among Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2019;25:1253–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.11.028>.
- [83] Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus Infections in Children with Primary and Secondary Immune Deficiencies. *Viruses* 2021;13:2001. <https://doi.org/10.3390/v13102001>.
- [84] Franck B, Autmizguine J, Marquet P, Ovetchkine P, Woillard J-B. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Drug Monitoring of Valganciclovir and Ganciclovir in Transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112:233–76. <https://doi.org/10.1002/cpt.2431>.
- [85] Padullés A, Colom H, Bestard O, Melilli E, Sabé N, Rigo R, et al. Contribution of Population Pharmacokinetics to Dose Optimization of Ganciclovir-Valganciclovir in Solid-Organ Transplant Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:1992–2002. <https://doi.org/10.1128/AAC.02130-15>.
- [86] Peled O, Berkovitch M, Rom E, Bilavsky E, Bernfeld Y, Dorfman L, et al. Valganciclovir Dosing for Cytomegalovirus Prophylaxis in Pediatric Solid-organ Transplant Recipients: A Prospective Pharmacokinetic Study. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:745–50. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001595>.
- [87] Jorga K, Reigner B, Chavanne C, Alvaro G, Frey N. Pediatric Dosing of Ganciclovir and Valganciclovir: How Model-Based Simulations Can Prevent Underexposure and Potential Treatment Failure. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2019;8:167–76. <https://doi.org/10.1002/psp4.12363>.
- [88] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018;102:900–31. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>.
- [89] Yao B-F, Wu Y-E, Tang B-H, Hao G-X, Jacqz-Aigrain E, van den Anker J, et al. Predictive Performance of Pharmacokinetic Model-Based Virtual Trials of Vancomycin in Neonates: Mathematics Matches Clinical Observation. *Clin Pharmacokinet* 2022;61:1027–38. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01128-z>.
- [90] <https://www.who.int/tools/child-growth-standards> n.d.
- [91] Franck B, Woillard J-B, Théorêt Y, Bittencourt H, Demers E, Briand A, et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir and valganciclovir in paediatric solid organ and stem cell transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:3105–14. <https://doi.org/10.1111/bcp.14719>.
- [92] Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, Sherbotie JR, Thomas SE, McDiarmid S, et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2010;12:195–203. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00478.x>.
- [93] Nguyen T, Oualha M, Briand C, Bendavid M, Béranger A, Benaboud S, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Ganciclovir and Oral Valganciclovir in a Pediatric Population To Optimize Dosing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e02254-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02254-20>.
- [94] Facchin A, Elie V, Benyoub N, Magreault S, Maisin A, Storme T, et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir after valganciclovir in renal transplant children. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e01192-19, AAC.01192-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01192-19>.

- [95] Franck B, Autmizguine J, Marquet P, Ovetchkine P, Woillard J-B. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Drug Monitoring of Valganciclovir and Ganciclovir in Transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112:233–76. <https://doi.org/10.1002/cpt.2431>.
- [96] Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients- Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13512. <https://doi.org/10.1111/ctr.13512>.
- [97] Cheng B, Titterton DM. Neural Networks: A Review from a Statistical Perspective. *Stat Sci* 1994;9. <https://doi.org/10.1214/ss/1177010638>.
- [98] Breiman L. [No title found]. *Mach Learn* 2001;45:5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>.
- [99] Couch S, Kuhn M. Tidy Model Stacking Version 1.0.2 n.d.
- [100] Biccler JL, Eloranta S, de Nully Brown P, Frederiksen H, Jerkeman M, Jørgensen J, et al. Optimizing Outcome Prediction in Diffuse Large B-Cell Lymphoma by Use of Machine Learning and Nationwide Lymphoma Registries: A Nordic Lymphoma Group Study. *JCO Clin Cancer Inform* 2018;2:1–13. <https://doi.org/10.1200/CCI.18.00025>.
- [101] Shakhovska N, Yakovyna V, Chopyak V. A new hybrid ensemble machine-learning model for severity risk assessment and post-COVID prediction system. *Math Biosci Eng MBE* 2022;19:6102–23. <https://doi.org/10.3934/mbe.2022285>.
- [102] Inan G, Inal S. The Impact of 3 Different Distraction Techniques on the Pain and Anxiety Levels of Children During Venipuncture: A Clinical Trial. *Clin J Pain* 2019;35:140–7. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000666>.
- [103] Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008;300:60–70. <https://doi.org/10.1001/jama.300.1.60>.
- [104] Courtois E, Cimerman P, Dubuche V, Goiset M-F, Orfèvre C, Lagarde A, et al. The burden of venipuncture pain in neonatal intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud* 2016;57:48–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.01.014>.
- [105] Facchin A, Benyoub N, Elie V, Magreault S, Jacqz-Aigrain E. Limited Sampling Strategies to Predict Ganciclovir Exposure after Valganciclovir Administration and to Reduce Monitoring Constraints in Renal Transplant Children. *Antimicrob Agents Chemother* 2023;67:e0159722. <https://doi.org/10.1128/aac.01597-22>.
- [106] Rui W-B, An H-M, Shao K, Zhai X-H, Lu J-Q, Hu S-S, et al. Limited sampling strategy for the estimation of the area under the concentration-time curve for ganciclovir in Chinese adult renal allograft recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:677–86. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-02613-w>.
- [107] Chen B, Hu S-S, Rui W-B, An H-M, Zhai X-H, Wang X-H, et al. Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimation of the Area Under the Concentration-Time Curve for Ganciclovir in Adult Chinese Renal Allograft Recipients After Valganciclovir Administration. *J Clin Pharmacol* 2021;61:328–38. <https://doi.org/10.1002/jcph.1735>.
- [108] Zhao W, Fakhoury M, Fila M, Baudouin V, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Individualization of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in pediatric kidney transplant patients. *Ther Drug Monit* 2012;34:326–30. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3182509e3a>.
- [109] Ponthier L, Marquet P, Moes DJAR, Rostaing L, van Hoek B, Monchaud C, et al. Application of machine learning to predict tacrolimus exposure in liver and kidney transplant patients given the MeltDose formulation. *Eur J Clin Pharmacol* 2023;79:311–9. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03445-5>.
- [110] Woillard J-B, Labriffe M, Debord J, Marquet P. Mycophenolic Acid Exposure Prediction Using Machine Learning. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:370–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.2216>.

- [111] Behrendt CE, Rosenthal J, Bolotin E, Nakamura R, Zaia J, Forman SJ. Donor and recipient CMV serostatus and outcome of pediatric allogeneic HSCT for acute leukemia in the era of CMV-preemptive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2009;15:54–60. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.10.023>.
- [112] Stockmann C, Roberts JK, Knackstedt ED, Spigarelli MG, Sherwin CM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ganciclovir and valganciclovir in children with cytomegalovirus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:205–19. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.988139>.
- [113] Rui W-B, An H-M, Shao K, Zhai X-H, Lu J-Q, Hu S-S, et al. Limited sampling strategy for the estimation of the area under the concentration-time curve for ganciclovir in Chinese adult renal allograft recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:677–86. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-02613-w>.
- [114] Märtson A-G, Edwina AE, Kim HY, Knoester M, Touw DJ, Sturkenboom MGG, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Ganciclovir: Where Are We? *Ther Drug Monit* 2022;44:138–47. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000925>.
- [115] Woillard J-B, Labriffe M, Debord J, Marquet P. Tacrolimus Exposure Prediction Using Machine Learning. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:361–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.2123>.
- [116] Woillard J-B, Labriffe M, Debord J, Marquet P. Tacrolimus Exposure Prediction Using Machine Learning. *Clin Pharmacol Ther* 2020. <https://doi.org/10.1002/cpt.2123>.
- [117] Bououda M, Uster DW, Sidorov E, Labriffe M, Marquet P, Wicha SG, et al. A Machine Learning Approach to Predict Interdose Vancomycin Exposure. *Pharm Res* 2022;39:721–31. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03252-8>.
- [118] Lazarovits G, Ofek Shlomai N, Kheir R, Bdolah Abram T, Eventov Friedman S, Volovelsky O. Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants: A Major Morbidity and Mortality Risk Factor. *Child Basel Switz* 2023;10:242. <https://doi.org/10.3390/children10020242>.
- [119] Patel P, Mulla H, Kairamkonda V, Spooner N, Gade S, Della Pasqua O, et al. Dried blood spots and sparse sampling: a practical approach to estimating pharmacokinetic parameters of caffeine in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:805–13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04392.x>.
- [120] De Kesel PMM, Lambert WE, Stove CP. Does volumetric absorptive microsampling eliminate the hematocrit bias for caffeine and paraxanthine in dried blood samples? A comparative study. *Anal Chim Acta* 2015;881:65–73. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.04.056>.

# ANNEXES

## ANNEXES 1 : PROTOCOLE MICCAPREM : RESUME DE LA RECHERCHE

Utilisation d'un kit de micro-prélèvement pour le suivi thérapeutique pharmacologique (STP)  
de la caféine chez les nouveau-nés prématurés

**MICCrosampling for CAffeine in PREMature newborns**

**MICCAPREM**

**Code promoteur**

PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA  
PERSONNE HUMAINE (*catégorie 2 à risques et contraintes minimales*)

**Version n°0.1 du 03/03/2022**

**Numéro ID-RCB/EudraCT :**

**Cette recherche interventionnelle a obtenu le financement du CHU de Limoges, appel à  
projet EMERGENCE**

Promoteur :  
CHU de LIMOGES  
2 Avenue Martin Luther King  
87042 Limoges Cedex

Investigateur principal :  
Dr Laure PONTHER  
Service de pédiatrie médicale - réanimation et néonatalogie  
Hôpital de la mère et de l'enfant  
8 Avenue Dominique Larrey, 87000 Limoges

Méthodologistes et biostatisticiens :  
Dr Caroline MONCHAUD  
INSERM U1248  
Dr Jean-Baptiste WOILLARD  
INSERM U1248  
jean-baptiste.woillard@unilim.fr  
Service de pharmacologie, toxicologie et  
pharmacovigilance  
CBRS, CHU de Limoges  
2 Av Martin Luther King  
87042 Limoges Cedex  
Tel : 05 55 05 61 40  
caroline.monchaud@inserm.fr

Data Manager :  
Alexandre GARNIER  
INSERM U1248  
alexandre.garnier@chu-limoges.fr

Coordination :  
Hélène Roussel  
INSERM U1248  
helene.roussel@chu-limoges.fr

Unité de vigilance des Essais Cliniques :  
Dr Sabrina CREPIN  
CHU Limoges  
2 Av Martin Luther King  
Tel : 05 55 05 67 43  
Fax : 05 19 76 18 16  
uvec@chu-limoges.fr

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir  
de la version 3.0 du 01/02/2017  
du protocole-type du GIRCI SOHO

## Historique des mises à jour du protocole

Version	Date	Raison de la mise à jour
<b>0.1</b>	<b>07/03/2022</b>	<b>Version initiale d'après le synopsis V0.2 20220130 accepté à l'AAP émergence</b>

## RESUME de la recherche

Promoteur	CHU de Limoges 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex
Investigateur coordonnateur/principal	Dr Laure PONTHER Service de pédiatrie médicale - réanimation et néonatalogie Hôpital de la mère et de l'enfant 8 Avenue Dominique Larrey, 87000 Limoges
Co-porteurs du projet	Dr Caroline Monchaud Dr Jean Baptiste Woillard Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance CHU de Limoges
Titre	Utilisation d'un kit de micro-prélèvement pour le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la caféine chez les nouveau-nés prématurés  MICCAPREM: <u>M</u> ICropsampling for <u>C</u> Affeine in <u>P</u> RE <u>M</u> ature newborns
Justification / contexte	<p>Récemment, des dispositifs de microprélèvement tels que le hemaPEN® (Trajan Scientific and Medical®) ont été développés pour le prélèvement de sang capillaire à domicile. Des dispositifs comparables à l'hemaPEN® ont déjà été proposés pour le suivi thérapeutique médicamenteux (TDM) des médicaments immunosuppresseurs et présentent les avantages d'être moins invasifs que la ponction veineuse et de collecter des volumes de sang faibles mais précis pour analyse.</p> <p>La caféine est l'un des cinq médicaments les plus prescrits en néonatalogie (1). La caféine a de nombreux effets bénéfiques sur les prématurés (cardiaques, neurologiques et pulmonaires) (2). L'un de ces effets bénéfiques est de prévenir les apnées. Cependant, malgré son utilisation en pratique néonatale de routine, il n'existe actuellement aucun consensus l'administration de la caféine concernant le moment, la dose. Des concentrations élevées de caféine peuvent entraîner des événements indésirables graves tels que la tachycardie, tandis que de faibles concentrations de caféine peuvent entraîner une recrudescence de l'apnée et, par conséquent, la nécessité d'une ventilation mécanique (3). Une étude a démontré que des concentrations de caféine étaient très variables pour une même dose chez des enfants prématurés (4). Cependant, bien qu'aucune corrélation entre la concentration de caféine et le nombre d'apnées n'ait été rapportée, il existe une corrélation entre la concentration de caféine élevée et la survenue d'épisodes de tachycardies chez les prématurés. Par ailleurs, une étude rétrospective a démontré que chez les nourrissons nés avant 29 semaines de gestation, une concentration de caféine &gt; 15</p>



	<p>microgrammes/ml était associée à une incidence moindre de maladie pulmonaire chronique, de persistance du canal artériel, d'un nombre de jours de ventilation moindre et d'une durée de séjour plus courte à l'hôpital (5). Sur la base de ces observations, le suivi thérapeutique médicamenteux (TDM) de la caféine pourrait être particulièrement pertinent chez les prématurés, afin de gérer le risque de sous ou surexposition. Cependant, nous sommes limités par le risque d'anémie associé aux prélèvements itératifs chez des prématurés. En pratique courante actuellement, la caféine est mesurée lorsque les enfants font apnées symptomatiques entraînant des épisodes de bradycardies-désaturations avec une dose de 5 mg/kg et lorsque les enfants ont des effets indésirables potentiels tels que la tachycardie.</p> <p>Pour éviter l'anémie due aux tests sanguins répétés pour le TDM, des dispositifs de microprélèvements permettant des analyses dans de très petits volumes de sang pourraient être utilisés. Récemment, des dispositifs de microprélèvements ont été développés pour le prélèvement sanguin capillaire à domicile et leur utilisation a été validée dans différents contextes, notamment le TDM des médicaments immunosuppresseurs. Ces dispositifs permettent la collecte de gouttes de sang séché et présentent les avantages d'être moins invasifs que la ponction veineuse et de collecter de faibles volumes de sang pour analyse. L'analyse de la caféine dans les gouttes de sang séché sur papier buvard a été développée avec une bonne corrélation avec les concentrations plasmatiques chez les nouveau-nés (6). Cependant, des modifications de taux d'hématocrite peuvent avoir un impact sur les concentrations mesurées sur ces dispositifs (7). Pour éviter cela, des dispositifs de micro-échantillonnage volumétrique (VAMS) tels que le hemaPEN® (Trajan Scientific and Medical®) ont été développés avec de bons résultats (8). Avec la caféine, le VAMS a aidé efficacement à éliminer l'effet de l'hématocrite et a une bonne corrélation avec le dosage sanguin standard (8).</p> <p>Dans ce contexte, nous proposons une étude pilote chez des prématurés, chez qui le dispositif de microprélèvements hemaPEN® sera utilisé pour le prélèvement de sang capillaire afin de collecter la caféine pour le TDM. Nous évaluerons (i) la faisabilité (ii) la satisfaction des infirmières (iii) les performances analytiques.</p>
Objectifs	<p>Principal :</p> <p>Evaluer la faisabilité de l'utilisation d'hemaPEN®.</p> <p>Secondaires :</p> <p>Evaluer la satisfaction de l'utilisation d'hemaPEN® du point de vue des infirmiers.</p>



	<p>Evaluer la fiabilité d'hemaPEN<sup>®</sup> par rapport à une prise de sang standard pour le STP de la caféine chez les enfants prématurés.</p> <p>Evaluer la douleur du nouveau-né pendant la réalisation du prélèvement par hemaPEN<sup>®</sup></p>
Critères de jugement	<p>Principal :</p> <p>La faisabilité de l'utilisation d'hemaPEN<sup>®</sup> sera évaluée par le pourcentage de succès du dosage de la caféine chez tous les nouveau-nés qui ont un prélèvement avec hemaPEN<sup>®</sup>.</p> <p>Secondaires :</p> <p>La satisfaction des infirmiers sera évaluée à l'aide de questionnaires.</p> <p>La fiabilité d'hemaPEN<sup>®</sup> pour le STP de la caféine sera évaluée par comparaison de la mesure des concentrations de caféine des échantillons collectés en utilisant le dispositif de micro-prélèvements par rapport aux prises de sang.</p> <p>La douleur du nouveau-né pendant la réalisation du prélèvement utilisant hemaPEN<sup>®</sup> sera évaluée à l'aide du score EDIN (9).</p>
Schéma de la recherche	Etude en ouvert, prospective multicentrique (RIPH cat. 2)
Critères d'inclusion	<p>Patients :</p> <p>Enfants prématurés nés avant 34 semaines de grossesse</p> <p>Recevant de la caféine par voie orale ou intraveineuse</p> <p>Nécessitant un prélèvement de sang capillaire</p> <p>Disposant d'un consentement de participation à l'étude signé par les parents</p> <p>Affilié à, ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale</p>
Critères de non inclusion	<p>Poids à la naissance inférieur à 500 grammes</p> <p>Age gestationnel inférieur à 24 semaines</p>
Traitements/Stratégies/procédures de la recherche	<p>Le dispositif hemaPEN<sup>®</sup> sera fourni par le fabricant Trajan Scientific et Medical.</p> <p>La caféine est donnée à tous les enfants prématurés nés avant 34 semaines d'aménorrhée jusqu'à 35 semaines d'aménorrhées. La plupart des nouveau-nés ont plusieurs semaines de traitement. Au CHU de Limoges, la caféine est dosée quand les enfants ont des apnées récidivantes malgré une posologie de 5 mg/kg et/ou quand ils ont des effets secondaires tels que la tachycardie, irritabilité.</p> <p>Habituellement, la caféine est dosée dans des échantillons de sang capillaire de 50 microlitres. Le prélèvement est habituellement réalisé à l'aide d'une lancette au talon de l'enfant après utilisation de moyens antalgiques (suction, saccharose, emmaillotage).</p> <p>L'étude sera proposée aux parents de nouveau-nés ayant besoin d'un prélèvement de sang capillaire pour le dosage de caféine de routine.</p>

	<p>Une goutte supplémentaire de sang capillaire sera alors collectée à l'aide d'hemaPEN® au cours d'un prélèvement réalisé fait pour dosage en routine de la caféine. Le volume de sang capillaire nécessaire pour la collecte à l'aide d'hemaPEN® est de 5 microlitres.</p> <p>Pour les patients inclus, aucun autre prélèvement sanguin ne sera réalisé pour l'étude ce qui n'implique qu'un seul prélèvement par hemaPEN® par patient.</p> <p>Le pédiatre n'aura que le résultat du prélèvement réalisé en routine pour adapter le traitement par caféine.</p>
Taille d'étude	<p>S'agissant d'une étude pilote, le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été calculé mais a été estimé en fonction des capacités de recrutement : il est de 40 patients.</p> <p>Environ 170 patients par an requièrent un traitement par caféine et 40 patients un dosage au CHU de Limoges. Nous pensons inclure 30 patients dans le CHU de Limoges, 5 dans CHG de Brive et 5 dans le CHG de périgueux.</p>
Durée de la recherche	<p>Durée de la période d'inclusion : 1 an</p> <p>Durée de participation de chaque participant : 1 jour</p> <p>Durée totale de la recherche : 2 ans (depuis la première inclusion jusqu'au rapport final)</p>
Analyse statistique des données	<p>La faisabilité de l'utilisation d'hemaPEN® sera évaluée avec la proportion d'échantillons collectés respectant les conditions pré-analytiques nécessaires à l'analyse de la caféine.</p> <p>La satisfaction sera évaluée à l'aide de questionnaires élaborés pour l'étude.</p> <p>Pour les besoins de la validation analytique, la concentration en caféine déterminée dans le plasma prélevé sur sang veineux sera comparée au sang capillaire prélevé avec HemaPEN®, la concentration mesurée dans le plasma étant considérée comme la référence. Les concentrations seront comparées à l'aide du test de student apparié, de la corrélation de Pearson et du diagramme de Bland-Altman.</p> <p>Le biais et l'écart type du biais et la précision seront également estimés.</p> <p>La douleur du nouveau-né sera évaluée lors de la réalisation de hemaPEN® avec score EDIN</p>
Retombées attendues	<p>Si l'utilisation de dispositifs de micro-prélèvements pour le STP de la caféine est faisable et précis, une étude plus large sera envisagée afin d'évaluer l'intérêt d'un STP systématique pour prévenir les effets indésirables, améliorer l'efficacité et diminuer le besoin d'une ventilation mécanique.</p> <p>Elargir cette pratique aux autres centres de notre GHT standardiserait la prise en charge des nouveau-nés.</p>

## APPLICATION DES APPROCHES DE MODELISATION ET DE MACHINE LEARNING A L'INDIVIDUALISATION DES DOSES D'ANTI-INFECTIEUX EN PEDIATRIE

---

Dans un premier temps, nous avons développé un algorithme de Machine Learning (ML), capable d'estimer la meilleure dose initiale de vancomycine chez les nouveau-nés à terme ou prématurés. Nous avons pour cela simulé des profils pharmacocinétiques à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population publié pour développer cet algorithme et nous avons ensuite comparé les performances de l'algorithme de ML sur des profils pharmacocinétiques simulés à ceux d'une deuxième équation déjà publiée et validée dérivée d'un modèle pharmacocinétique de population. L'algorithme Xgboost obtenait les meilleures performances. Le taux d'atteinte de cible de l'algorithme était de 46.9% dans la base de simulation et de 35.3% dans la base externe. Par ailleurs, le modèle Xgboost a entraîné moins d'AUC/CMI>600, ce qui réduit le risque de néphrotoxicité. Dans un deuxième temps, Nous avons utilisé au cours de cette étude des algorithmes de ML pour estimer la meilleure dose de départ de Ganciclovir (GCV) ou Valganciclovir (VGCV) chez les enfants, entraînés à partir de profils PK simulés obtenus par des simulations de Monte Carlo basées sur 4 modèles POPPK issus de la littérature ; puis nous avons comparé les performances de l'algorithme développé avec des modèles de pharmacocinétiques précédemment publiés sur une base de patient externe. Une combinaison linéaire des algorithmes Xgboost, random forrest et Neural network a donné les meilleures performances (taux d'atteinte de cible : 47,3 % pour le ganciclovir et 50,5 % pour le valganciclovir pour la base de simulation). Chez les patients réels, l'algorithme était le meilleur pour le valganciclovir et le second pour le ganciclovir. Cependant, malgré de bonnes performances pour ces 2 algorithmes, le taux d'atteinte de la cible thérapeutique est resté faible dans une base de patients externes, ce qui justifie le suivi thérapeutique chez les enfants et les nouveau-nés. Dans un troisième temps, nous avons développé et validé une approche de stratégie limitée de prélèvements basée sur le Machine Learning pour prédire l'AUC<sub>0-24</sub> du GCV et du VGCV chez les enfants. Les meilleures performances ont été obtenues avec l'algorithme Xgboost avec les concentrations 2 et 6 heures après la dose pour le VGCV et les concentrations 1 et 6 heures après la dose pour le GCV. L'ensemble de cette thèse a permis de préciser les avantages et inconvénients des algorithmes de ML pour prédire les premières doses d'anti-infectieux chez l'enfant et pour estimer l'AUC de GCV ou VGCV.

---

**Mots-clés :** Machine Learning ; pharmacocinétique; enfants; nouveau-né ; Xgboost; ganciclovir; valganciclovir; vancomycin

## APPLICATION OF MODELING AND MACHINE LEARNING APPROACHES TO PEDIATRIC ANTI-INFECTIVE DOSAGE INDIVIDUALIZATION

---

Initially, we developed a Machine learning (ML) algorithm based on pharmacokinetic profiles obtained by Monte Carlo simulations using a population pharmacokinetic model (POPPK) from the literature, in order to derive the best vancomycin initial dose in preterm and term neonates. We compared ML performances with those of a literature equation (LE) derived from a POPPK previously published. The Xgboost algorithm yielded numerically best performances and target attainment rates: 46.9% in the second simulation set of 400-600 AUC/MIC ratio vs. 41.4% for the LE model ( $p=0.0018$ ); and 35.3% vs. 28% in real patients ( $p=0.401$ ), respectively). The Xgboost model resulted in less AUC/MIC>600, thus decreasing the risk of nephrotoxicity.

Secondly, we developed Machine learning (ML) algorithms trained on simulated pharmacokinetics profiles obtained by Monte Carlo simulations to estimate the best ganciclovir or valganciclovir starting dose in children; and we compared its performances on real-world profiles to previously published equation derived from literature POPPK models. A combination of Xgboost, neural network and random forest algorithms yielded the best performances leading to the highest target attainment in the test set (47.3% for ganciclovir and 50.5% for the valganciclovir). In actual patients, the best ML starting dose for valganciclovir yielded the highest target attainment rate (38.2%) while the second best for ganciclovir (22.6% for Franck Algorithm and 19.4% for ML dose).

Thirdly, we developed and validated a ML-based limited sampling strategy (LSS) approach to determine GCV and VGCV AUC<sub>0-24</sub> in children. The best estimation performances in the test set were obtained with the Xgboost algorithm and 2 and 6 hours post dose LSS for VGCV (rMPE=0.49%, rRMSE=7.27%) and 1 and 6 hours post dose LSS for GCV (rMPE= 0.49%, rRMSE=7.7%). In the external dataset, the performance based on 2 samples were acceptable: rMPE=2.8%, rRMSE= 16.6% for VGCV and rMPE=-10.7% , rRMSE=24.0% for GCV. The overall thesis allowed to clarify the advantages and disadvantages of ML algorithms for predicting the first doses of anti-infectives in children and for estimating the AUC of GCV or VGCV.

---

**Keywords:** Machine learning; pharmacokinetics; children; Xgboost; artificial intelligence; pharmacometrics; ganciclovir; valganciclovir; vancomycin

