



HAL
open science

Conception et validation de modèles optimaux pour le ciblage thérapeutique en oncologie par des méthodes issues de l'intelligence artificielle

Vincent Leclerc

► To cite this version:

Vincent Leclerc. Conception et validation de modèles optimaux pour le ciblage thérapeutique en oncologie par des méthodes issues de l'intelligence artificielle. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2022. Français. NNT : 2022LYO10235 . tel-04429784

HAL Id: tel-04429784

<https://theses.hal.science/tel-04429784v1>

Submitted on 31 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.



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole Doctorale ED205 :
Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences Santé

Discipline : Biomolécules, pharmacologie, thérapeutique

Soutenue publiquement le 15/12/2022, par :
Vincent LECLERC

Conception et validation de modèles optimaux pour le ciblage thérapeutique en oncologie par des méthodes issues de l'intelligence artificielle

Devant le jury composé de :

Tod, Michel, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université Lyon 1,
UMR5558 - Laboratoire de Biométrie et Biologie évolutive, Président
Csajka, Chantal, Professeure, Université de Lausanne (Suisse), Centre de recherche et
d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques, Rapporteur
Leray, Philippe, Professeur des Universités, Université de Nantes, Laboratoire des
Sciences du Numérique de Nantes, Rapporteur
Thomas-Schoemann, Audrey, Maître de Conférences - Praticien Hospitalier, Université
Paris Cité UMR 8038 – CitCoM, Examinatrice
Ducher, Michel, Praticien Hospitalier, Hospices Civils de Lyon, UR CICLY, Directeur de
thèse
Bleyzac, Nathalie, Praticien Hospitalier, Hospices Civils de Lyon, UR CICLY, Co-directrice
de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Administrateur provisoire de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-Président du Conseil d'Administration

Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-Président de la Commission de Recherche

Directeur Général des Services

M. Frédéric FLEURY

M. Hamda BEN HADID

M. Didier REVEL

M. Philippe CHEVALLIER

M. Jean-François MORNEX

M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT

Faculté d'Odontologie

Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté de Médecine Lyon Est

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIES

Conception et validation de modèles optimaux pour le ciblage thérapeutique en oncologie par des méthodes issues de l'intelligence artificielle.

Résumé :

La prise en charge des cancers est aujourd'hui une priorité de santé publique. Pour cela se développent de plus en plus de nouveaux traitements dits de précision, et ce que l'on appelle la médecine personnalisée, à la maladie mais aussi au patient. Parallèlement depuis quelques années ce que l'on nomme « intelligence artificielle » connaît un incroyable essor en santé, en même temps que les données disponibles se massifient et se complexifient. Parmi les méthodes issues de l'intelligence artificielles figurent les réseaux bayésiens, méthodes graphiques probabilistes utilisées dans de nombreux domaines et utiles à bien des égards pour résoudre des problématiques de classification et de prédiction. Leur fonctionnement est facilement compréhensible (évitant l'effet « boîte noire »), ce qui en fait de très bons candidats pour l'élaboration d'outils d'aide à la décision. L'objectif de cette thèse est d'explorer l'utilisation de certaines méthodes issues de l'intelligence artificielle (les réseaux bayésiens) afin de modéliser des données médicales complexes pour optimiser la prise en charge thérapeutique de patients atteints de cancers. Elle se focalisera sur des médicaments à marge thérapeutique étroite utilisés en oncohématologie pédiatrique : la ciclosporine et le busulfan.

La première partie du travail contextualise le problème et explique les grands concepts appliqués dans la seconde partie, qui présente le travail scientifique visant à faire la preuve de concept de l'utilisation des réseaux bayésiens dans les problématiques pharmacothérapeutiques complexes et à démontrer leur intérêt à travers d'exemples et d'outils d'aide à la décision développés.

Mots-clés : Modélisation, intelligence artificielle, oncologie, pharmacologie, médecine personnalisée

Design and validation of optimal models for therapeutic targeting in oncology using methods derived from artificial intelligence.

Summary:

Today, cancer care is a public health priority. To this end, more and more new so-called precision treatments are being developed, and what is called personalized medicine, for the disease but also for the patient. At the same time, in recent years, what is called "artificial intelligence" has experienced an incredible boom in health, at the same time as the available data has become massive and more complex. Among the methods derived from artificial intelligence are Bayesian networks, probabilistic graphical methods used in many fields and useful in many ways to solve classification and prediction problems. Their operation is easily understood (avoiding the "black box" effect), which makes them very good candidates for the development of decision support tools. The objective of this thesis is to explore the use of certain methods derived from artificial intelligence (Bayesian networks) to model complex medical data to optimize therapeutic management of patients with cancer. It will focus on drugs with a narrow therapeutic margin used in pediatric oncohematology: ciclosporin and busulfan. The first part of this work contextualizes the problem and explains the main concepts applied in the second part, which presents the scientific work aimed at proving the concept of the use of Bayesian networks in complex pharmacotherapeutic problems and at demonstrating their interest through examples and decision support tools developed.

Keywords: Model, artificial intelligence, oncology, pharmacology, personalized medicine

Université Claude Bernard Lyon 1
URCICLY - CENTRE POUR L'INNOVATION EN CANCEROLOGIE DE LYON
(CICLY)
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux
165, chemin du Petit Revoyet - BP 12
69921 OULLINS CEDEX

Ecole Doctorale – ED 205
EDISS - Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé
Université Claude Bernard Lyon1
Direction de la Recherche et des Etudes Doctorales
Bâtiment Atrium - 1er étage, bureau 110
43, boulevard du 11 novembre 1918
69622 VILLEURBANNE CEDEX

Table des matières

Index des abréviations.....	8
Liste des figures	9
Liste des tableaux.....	10
Liste des équations.....	11
Introduction.....	12
Première partie : Revue de la littérature	15
Chapitre 1 : Le défi de la médecine personnalisée et de précision en oncologie.....	15
Définitions : médecine de précision et médecine personnalisée	15
La transplantation de cellules souches hématopoïétiques	22
Défis particuliers de l'oncohématologie pédiatrique.....	25
Chapitre 2 : De la problématique des données médicales au réseau bayésien.....	28
Les données en médecine.....	28
La modélisation des données biomédicales	33
Les méthodes de modélisation : paramétriques, semi-paramétriques, non-paramétriques ..	36
Théorie.....	36
Champs d'application.....	37
Validation et performance des modèles	40
Cas particulier des réseaux bayésiens	42
Deuxième partie : Travail personnel.....	59
Chapitre 1 : Preuve de concept de l'utilisation des réseaux bayésiens dans le ciblage thérapeutique pharmacologique en transplantation de cellules souches hématopoïétiques pédiatrique.....	60
Chapitre 2 : Optimisation du modèle de prédiction de l'atteinte de l'intervalle thérapeutique pour en faire un outil d'aide à la décision thérapeutique pour la première dose de ciclosporine	67
Chapitre 3 : Conception et validation d'un outil d'aide à la décision thérapeutique, exemple du relais IV – oral de la ciclosporine en transplantation de cellules souches hématopoïétiques pédiatrique.....	71
Troisième partie : Discussion générale	76
Apports principaux du travail.....	76
Limites d'ordre clinique	77
Limites d'ordre méthodologique.....	81
Perspectives.....	84
Conclusions.....	87
Bibliographie.....	88

Annexes..... 106

Index des abréviations

ASC : Aire sous la courbe

BDD : base de données

Bu : Busulfan

CAR T-cells : Chimeric Antigen Receptor (récepteur antigénique chimérique)

CL: Clairance

CsA: Ciclosporine A

CV: Coefficient de variation

EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplant

aGVHD : Acute graft versus host disease (maladie du greffon contre l'hôte aiguë)

cGVHD : Chronic graft versus host disease (maladie du greffon contre l'hôte chronique)

GVHD : Graft versus host disease (maladie du greffon contre l'hôte)

IA : Intelligence Artificielle

IHOpe : Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique

IV : Intraveineux

MMF : Mycophénolate mofétil

MVO : Maladie veino-occlusive

PB-PK : Physiology-Based Pharmacokinetics (pharmacocinétique basée sur la physiologie)

PK : Pharmacocinétique

PK-pop : Pharmacocinétique de population

RB : Réseau bayésien

SAL : Sérum anti-lymphocytaire

SOS : Syndrome d'obstruction sinusoidal

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

SVM : Support Vector Machines (machines à vecteurs de support)

TCSH : Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Vii : Variabilité intra-individuelle

Liste des figures

Figure 1 : Illustration du concept de médicament à marge thérapeutique étroite	19
Figure 2 : Les différentes approches et modèles pharmacocinétiques pour l'individualisation des thérapeutiques.	21
Figure 3 : Évolution du nombre de transplantations de cellules souches hématopoïétiques en Europe entre 2001 et 2018 (données issues des rapports de l'EBMT) (65-82).	23
Figure 4 : Résumé du processus d'imputation multiple, d'après (138).	30
Figure 5 : Illustration de la modélisation des données biomédicales, de la définition de la problématique au déploiement clinique, adapté d'après (15).	35
Figure 6 : Illustration du théorème de Verma et Pearl (160)	43
Figure 7 : Graphe non dirigé (A), partiellement dirigé (B), et dirigé (C)	44
Figure 8 : Graphe G (à gauche) et G' (à droite).....	45
Figure 9 : Graphe bipartite divisé en 2 sous-ensembles V1 et V2.....	46
Figure 10 : Exemple de graphe multiple.....	46
Figure 11 : Connexion convergente (à gauche), en série (au centre), et divergente (à droite) d'après (159).	48

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tests pharmacogénétiques et médecine personnalisée en oncologie, d'après Marquet et al. (32) et Carr et al. (11)	17
Tableau 2 : Exemple illustrant la fonction ou exclusif (XOR).....	31
Tableau 3 : Exemples de publications faisant appel aux réseaux bayésiens en oncologie.....	54

Liste des équations

Équation 1: Théorème de Bayes.....	42
Équation 2: Théorème d'indépendance conditionnelle.....	42
Équation 3 : Théorème de multiplication	43
Équation 4 : Loi jointe	43
Équation 5 : Loi de probabilités jointes.....	47
Équation 6: Coefficient Z de Ducher.	51

Introduction

Les cancers sont parmi les pathologies les plus meurtrières du XXIème siècle. On en dénombre 4 millions de nouveaux cas en Europe en 2020. Ils constituent un groupe très hétérogène de maladies, touchent toutes les tranches d'âge de populations, et tous les organes du corps humain (1). L'humanité a donc concentré ses efforts depuis plusieurs décennies pour venir à bout de ce fléau pour la santé des populations, et la France y a pris toute sa part, notamment au travers des plans cancers (2). Ainsi, on compte parmi les moyens de lutte contre le cancer la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les cancers et certaines autres affections hématologiques, mais aussi plus récemment l'avènement des thérapies ciblées, de l'immunothérapie, et désormais les médicaments de thérapie innovante parmi lesquels les CAR-T cells, et peut-être demain des vaccins et virus oncolytiques (3). Néanmoins ces progrès thérapeutiques comportent des écueils : les complications au décours de la chirurgie (infectieuses, thrombotiques, cicatrisation, douleur...), les complications liées à la radiothérapie (fatigue, inflammation, troubles digestifs...), la toxicité limitante des chimiothérapies anticancéreuses, les médicaments à marge thérapeutique étroite dont les posologies sont parfois difficiles à déterminer pour les médecins avec le risque pour le patient de subir une inefficacité ou une toxicité, ou le risque de rechute en hématologie en partie lié à l'index thérapeutique étroit des immunosuppresseurs utilisés en post-greffe (4-9). C'est pourquoi la médecine personnalisée connaît un essor important en oncologie ces dernières années, à travers le développement des connaissances et données disponibles (notamment ce que l'on appelle les « omiques »), les nouvelles cibles thérapeutiques découvertes, et l'individualisation des posologies par suivi thérapeutique pharmacologique (6, 10-14).

En parallèle, on constate dans de nombreux domaines un essor de ce que l'on appelle « Intelligence Artificielle » (IA). L'utilisation éthique de l'IA en médecine a pour vocation d'aider et d'améliorer les capacités de soins des professionnels, et non de les remplacer (15-17). Cette discipline a vu le jour en 1956 lors de la conférence de Dartmouth aux États-Unis, organisée par John McCarthy et Marvin Minsky, et à laquelle était présent Claude Shannon, l'un des pionniers de la théorie de l'information.

L'IA regroupe de nombreuses choses : les systèmes experts, l'apprentissage machine (machine learning), la fouille de données et de texte (data mining, text mining), l'apprentissage

profond (deep learning). Les systèmes experts sont généralement basés sur des règles, et nécessitent un temps important de paramétrage par des experts du domaine auquel ils sont destinés. Leur performance diminue aussi au-delà d'un certain volume de données. Ils déclinent dans les années 1980 au profit de l'apprentissage machine ou machine learning. Cet apprentissage machine peut être supervisé (les données sont annotées, par exemple des images de chiens et de chats définies comme telles) ou non supervisé (les données ne sont pas annotées, par exemple des images de chiens et de chats, ce sera à l'algorithme de les différencier sans a priori). La massification des données (big data) participe au développement de ces techniques, qui vont être surtout utilisées pour classifier des données (clustering en anglais). Ces modèles sont très utilisés pour réaliser des outils d'aide à la décision. Enfin, l'apprentissage profond (ou deep learning) se développe depuis un peu plus d'une dizaine d'années et s'applique à la reconnaissance d'images, à l'analyse et la génération d'un langage naturel (on parle de natural language processing, par exemple utilisé pour les robots conversationnels ou pour extraire et structurer des informations à partir d'un compte-rendu médical). Schématiquement, ces algorithmes fonctionnent par biomimétisme et reproduisent le fonctionnement de réseaux de neurones.

En somme, l'IA a été intégrée progressivement dans de nombreux domaines et on observe depuis quelques années un intérêt grandissant en santé pour ces méthodes, intérêt qui a pu se manifester grâce à l'informatisation des systèmes de santé (logiciel d'aide à la prescription, dossier médical informatisé, dossier pharmaceutique, en France système national des données de santé...) permettant de rendre disponible un grand nombre de données. La frilosité initiale de l'utilisation de l'IA en santé (qui parfois perdure encore de nos jours) est probablement liée à la nature parfois sensible de ces données (données personnelles, secret médical...). Néanmoins, les méthodes d'anonymisation, de mise à disposition des données existantes, et les évolutions du cadre législatif et réglementaire permettent d'envisager leur utilisation plus sereinement (18, 19). On peut désormais parler en santé de « big data », ou données massives définies par les « 4 V » : variété, véracité, volume, vélocité. C'est-à-dire qu'ils s'agit de données de nature et de provenance très variées, vraies (recueil de données de « vraie vie » ou vie réelle), en quantité importante, et dont la disponibilité est rapide (20). À ce jour on observe une réelle compétition internationale dans le domaine de l'IA, et notamment de l'IA en santé, avec des enjeux économiques de plus en plus importants.

Au vu des éléments précités, on comprend que la prise de décision médicale peut parfois s'avérer difficile, notamment en situation clinique complexe (comme c'est souvent le cas lors du traitement d'un cancer), du fait de l'abondance des données et connaissances, et du niveau

d'expertise grandissant en médecine. Il y a une réelle difficulté pour le cerveau humain lors de la prise de décision pour traiter quantitativement et qualitativement toutes les informations disponibles, et cela comporte souvent une part « d'intuition », que l'on peut lier au hasard dans la prise de décision (21-23). Le principe des modèles et de la modélisation est de prendre en compte des données observables, factuelles (connaissances), et de les représenter pour mieux appréhender un problème, notamment en vue de prendre une décision. Globalement, on distingue 3 niveaux de connaissance : descriptive (d'un problème, d'une réalité, nécessité de représentation, de communicabilité), explicative (établir des liaisons déterministes ou statistiques entre les différents états de connaissance représentés, comme l'a décrit Laplace au XIX^{ème} siècle), opérationnelle (transformation par des actions) (24).

Dans ce contexte, nous avons cherché à optimiser la prise en charge thérapeutique de patients, notamment en oncohématologie pédiatrique, en développant par modélisation des outils d'aide à la décision grâce à des méthodes issues de l'IA (principalement des réseaux bayésiens).

Ainsi, la première partie de ce manuscrit définira les concepts de médecine personnalisée et de précision en oncologie, et s'attardera sur la transplantation de cellules souches hématopoïétiques en oncohématologie pédiatrique, et les défis particuliers qui l'accompagnent. Elle traitera aussi des méthodes d'individualisation thérapeutique par modélisation, et se conclura par un point sur les données de santé, leur modélisation par des réseaux bayésiens, et leur place dans l'individualisation des thérapeutiques. La seconde partie du manuscrit sera quant à elle dévolue au travail personnel. Elle présentera les différentes publications réalisées autour du ciblage thérapeutique de la ciclosporine dans le contexte de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques en pédiatrie et discutera de l'intérêt des réseaux bayésiens. Enfin, une discussion générale sur l'ensemble de ces travaux clôturera ce manuscrit.

Première partie : Revue de la littérature

Chapitre 1 : Le défi de la médecine personnalisée et de précision en oncologie

Au cours de ce premier chapitre nous définirons les notions de médecine de précision et de médecine personnalisée, puis nous présenterons la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, et enfin nous terminerons par les défis particuliers liés à l'oncohématologie pédiatrique.

Définitions : médecine de précision et médecine personnalisée

Il faut bien distinguer les deux termes de « médecine de précision » et « médecine personnalisée ». Ces deux termes sont très souvent confondus et non nuancés, notamment dans la littérature scientifique anglo-saxonne. En effet, il est possible de faire de la médecine de précision, mais non personnalisée, et inversement, tout dépend du référentiel, individu, sous-groupe, ou population. Par exemple, on peut rechercher des marqueurs prédictifs de la réponse à un traitement, comme le marqueur HER2 pour l'efficacité dans le cancer du sein dont la surexpression est prédictive de l'efficacité de l'anticorps monoclonal trastuzumab. Si l'on se place dans le cas d'une population de patientes atteintes de cancer du sein, il s'agit là de médecine de précision et de médecine personnalisée au sous-groupe surexprimant HER2. En revanche, si l'on se place dans le sous-groupe de patientes atteintes de cancer du sein et surexprimant HER2, alors il ne s'agit plus que de médecine de précision, et non de médecine personnalisée.

De plus, il est très difficile de dégager des définitions générales consensuelles de ces deux concepts, car ils sont généralement vus par le prisme des disciplines de chaque spécialité (25-27). Nous donnerons ici notre définition de ces deux termes, en tentant de la rendre la plus généraliste possible.

On entend par médecine de précision le diagnostic et le traitement d'une pathologie par des moyens physiques, chimiques, ou biologique dirigés contre une cible précise et identifiée. La médecine personnalisée quant à elle consiste à adapter les moyens diagnostiques et thérapeutiques aux caractéristiques du patient ou d'une sous-population (médecine stratifiée), à sa situation clinique, sociale, biologique, à son exposition et sa réponse au traitement, aux caractéristiques de la maladie et à son évolution. Cette définition s'oppose au concept « one size fits all » du XX^{ème} siècle que l'on pourrait traduire par « le même régime convient à tout le monde », et qui consiste à appliquer les mêmes méthodes diagnostiques et thérapeutiques à

tous les patients atteints d'une maladie (ce qui a démontré ses limites, notamment en oncologie) (10).

La notion de ciblage thérapeutique appartient quant à elle à la fois à la médecine personnalisée et à la médecine de précision à travers plusieurs de ses aspects : choix de la thérapeutique la plus adaptée à la situation du patient, à sa pathologie, ciblage pharmacologique (avec des cibles pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques), relation exposition-réponse (par exemple en oncologie pénétration des médicaments au niveau de la tumeur), ou exposition-toxicité. En effet, il a été démontré que le micro-environnement tumoral et la vascularisation de la tumeur jouaient un rôle important dans la pénétration ou non (et donc l'efficacité) des anticancéreux (28).

La personnalisation en oncologie passe par les adaptations de doses selon les caractéristiques du patient. Généralement les anticancéreux par voie orale (notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase) ont été développés à dose fixe dans des essais cliniques comprenant souvent assez peu de patients. Ainsi une fois commercialisés et utilisés en vie réelle des événements toxiques liés à une surexposition ou des échecs liés à une sous-exposition sont survenus, puisque ces médicaments ont souvent une relation exposition-réponse et exposition-toxicité bien établie. Ces événements sont les marqueurs de la variabilité interindividuelle, pouvant être liée à de multiples facteurs (poids, âge, sexe, biodisponibilité par voie orale, métabolisme, interactions médicamenteuses ou avec de la phytothérapie, observance au traitement...). Le suivi thérapeutique pharmacologique a donc un intérêt double : on recherche à la fois à optimiser l'efficacité des traitements utilisés, tout en limitant le risque de toxicité (29, 30).

Avec les progrès en génomique a émergé la pharmacogénomique, discipline permettant d'expliquer une part de variabilité d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique en fonction de l'expression des gènes au sein d'une population ou d'un individu. Ces progrès ont notamment permis d'améliorer la prise en charge des patients en oncologie en permettant de diminuer de manière anticipée les posologies pour certains anticancéreux afin d'en limiter leur toxicité chez les individus qui par exemple métaboliseraient moins bien ces médicaments. Néanmoins, de nombreux défis sont encore à relever dans ce domaine. Quelques exemples de tests pharmacogénétiques en oncologie et leurs indications sont présentés dans le **tableau 1** (11, 31, 32).

Tableau 1 : Tests pharmacogénétiques et médecine personnalisée en oncologie, d'après Marquet et al. (32) et Carr et al. (11)

Test pharmacogénétique	Indication
UGT1A1*28	Risque de toxicité de l'irinotécan
TPMT/NUDT15	Risque de toxicité de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine
DPYD	Risque de toxicité du 5-FU et de la capécitabine
UGT1A6	Doxorubicine et daunorubicine, risque augmenté de cardiotoxicité
SLC28A3	Doxorubicine et daunorubicine, risque réduit de cardiotoxicité
CYP2D6	Tamoxifène, risque de moins bonne survie chez les métaboliseurs lents (concentrations plasmatiques d'endoxifène plus basses)
G6PD	Risque d'hémolyse chez les patients recevant de la rasburicase en prévention du syndrome de lyse tumorale

5-FU : 5-fluorouracile ; CYP2D6 : Cytochrome 2D6 ; DPYD : dihydropyrimidine déshydrogénase ; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase ; NUDT15 : Nudix hydrolase 15 ; SLC28A3 : Solute Carrier Family 28 Member 3 ; TPMT : thiopurine S méthyltransférase ; UGT1A1 : UDP-glycosyltransférase 1 polypeptide A1

La médecine de précision en oncologie fait aussi appel à l'utilisation de biomarqueurs permettant d'aider au diagnostic, ou à visée pronostique de la maladie, ainsi qu'à sélectionner les patients pouvant bénéficier de certains traitements et d'en suivre l'efficacité (13). Des avancées importantes ont également lieu en oncologie pédiatrique avec des essais cliniques basés sur des particularités génomiques des tumeurs comme ESMART en Europe, PROFYLE au Canada, ou NCI pediatric MATCH aux États-Unis (33).

La revue de Ferrer et coll. souligne la variabilité interindividuelle importante des anticancéreux cytotoxiques, et déplore le peu d'études réalisées pour définir des cibles thérapeutiques d'exposition, bien que la relation PK-PD soit établie. Les auteurs soulignent aussi que les thérapies ciblées par voie orale ont des relations dose-exposition-effet bien établies, souvent un index thérapeutique étroit, et sont aussi victimes d'une importante

variabilité interindividuelle (souvent plus importante que celle des anticancéreux par voie injectable, notamment à cause de la variabilité liée à la biodisponibilité par voie orale) (5). Elle serait selon la revue de la littérature de Groenland et coll. entre 24 et 84% selon les molécules. Les auteurs soulignent d'ailleurs que pour les thérapies ciblées en oncologie, il ne suffit pas de donner le bon médicament, il faut aussi donner la bonne dose : cela justifie totalement une approche par suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter les posologies à chaque patient (6). Un éditorial paru dans le journal *Clinical Pharmacology and Therapeutics* souligne l'intérêt pour personnaliser la prise en charge des patients de la convergence entre la pharmacologie quantitative de système (les modèles pharmacologiques mécanistiques) et les approches statistiques issues de l'IA comme l'apprentissage machine à l'aune de l'avènement des « omiques » et de la disponibilité des données massives en oncologie (14).

Enfin, une revue systématique de la littérature sur l'évaluation économique du STP pour les traitements anticancéreux a retrouvé que cette intervention était coût-efficace pour plusieurs molécules (notamment 5-fluorouracile, imatinib), dans plusieurs types de cancers (cancers solides digestifs et cancers hématologiques) (34). De nombreux outils informatiques sont aujourd'hui disponibles pour réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique basé sur des modèles (35).

Pourquoi individualiser les thérapeutiques ?

Cette question est d'une importance cruciale, la réponse permettant de comprendre à la fois l'intérêt d'individualiser les thérapeutiques, les moyens qui vont être mis en œuvre, et la démarche intellectuelle pour y parvenir. Nous y répondrons plus particulièrement pour le domaine de l'oncologie.

Premièrement, il n'y a pas un cancer, mais des cancers. Il s'agit de pathologies très hétérogènes (d'où le besoin d'en réaliser des classifications). Le traitement doit donc être adapté à chaque maladie en termes de nature et de stade.

Deuxièmement, pour des raisons de variabilité liée au(x) patient(s). Comme nous l'avons évoqué plus haut les patients sont soumis à une variabilité à la fois inter- et intra-individuelle vis-à-vis des traitements anticancéreux. La grande majorité des anticancéreux étant à marge thérapeutique étroite (voir **Figure 1**), il est donc très important d'ajuster la dose pour que l'exposition du patient soit satisfaisante. On pourra ainsi maximiser les chances de succès du traitement tout en minimisant le risque toxique (relation dose-exposition, exposition-effet, exposition-toxicité) (36).

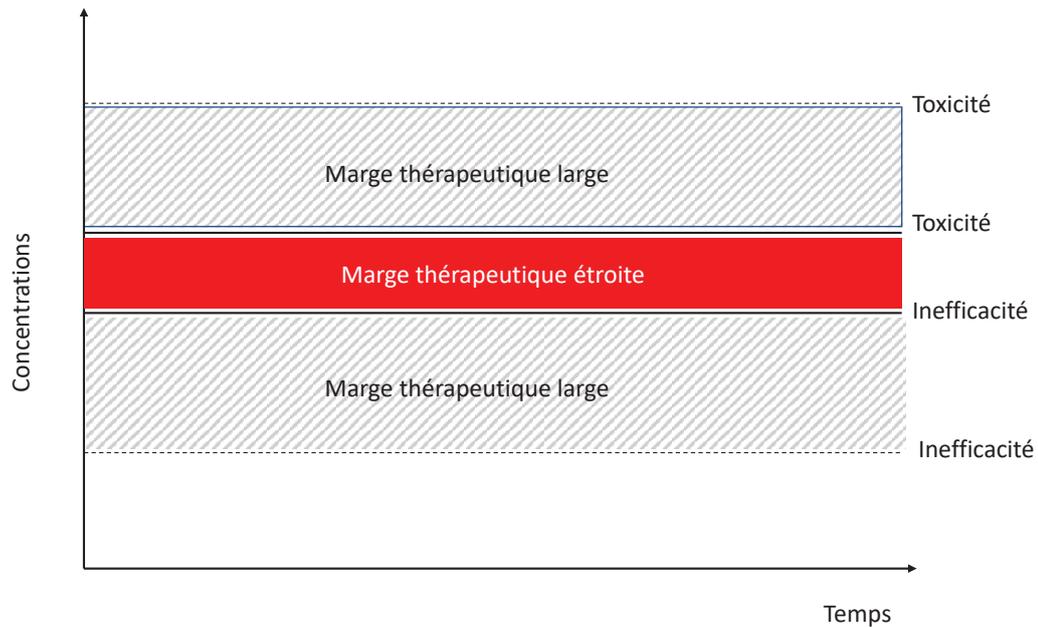


Figure 1: Illustration du concept de médicament à marge thérapeutique étroite

Les modèles d'individualisation des thérapeutiques

Il existe plusieurs méthodes pour modéliser la relation dose-exposition-effet/toxicité. Nous allons en décrire quelques-unes en partant des plus simples pour aller vers les plus complexes. Ces approches sont résumées sur la **Figure 2**.

Des nomogrammes peuvent être établis à partir de données observationnelles, puis en réalisant des modèles (qui peuvent être complexes, comme des modèles pharmacocinétiques de population). Un consortium français en a établi un permettant de guider les doses de busulfan en oncologie pédiatrique en fonction du poids des patients (37).

Les modèles pharmacocinétiques de population (PK-pop) paramétriques et non-paramétriques, sont détaillés dans le chapitre 2 au niveau des méthodes de modélisation et de leur champ d'application.

Les modèles K-PD permettent de caractériser la cinétique d'action d'un médicament sans disposer de données pharmacocinétiques. On estime que la dose administrée, en fonction du temps, permet à elle seule de comprendre la pharmacodynamique sans nécessité de disposer de concentrations. Ces modèles sont moins informatifs sur la pharmacocinétique du médicament et sa variabilité, mais ils sont utilisables lorsqu'on ne peut pas doser le médicament pour des raisons techniques ou organisationnelles (38).

Les modèles PK-PD sont des modèles qui relient les concentrations en médicaments au cours du temps dans l'organisme (généralement le sang pour des facilités de prélèvement) et les relient à un ou plusieurs événements traduisant l'effet du médicament (par exemple une modification de la pression artérielle, de la taille d'une tumeur, de la douleur évaluée par une échelle visuelle analogique, l'évolution d'un biomarqueur...) (39, 40).

Les modèles PB-PK (physiology-based pharmacokinetics) ont pour vocation de décrire quantitativement le devenir de médicaments dans l'organisme de mammifères, et de simuler l'évolution des concentrations au cours du temps au niveau des différents organes, tissus, et liquides biologiques. Ces modèles mécanistiques sont à visée prédictive et basés sur des connaissances validées, contrairement aux modèles pharmacocinétiques compartimentaux qui sont généralement plutôt descriptifs, empiriques et basés sur des données. Les modèles PB-PK sont d'un intérêt tout particulier en oncologie où l'on cherche à ce que l'anticancéreux atteigne une concentration suffisante au niveau de la tumeur. En effet, les concentrations médicamenteuses au niveau tumoral ne sont pas toujours corrélées aux doses administrées ou aux concentrations plasmatiques (36, 41).

Le but ultime est ce que l'on appelle la pharmacologie de systèmes, qui consiste en la combinaison de modèles basés sur la physiologie (PB-PK), de modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD), de modèles pathologiques, et des interactions entre ces différents systèmes afin de réaliser des simulations et des prédictions (42).

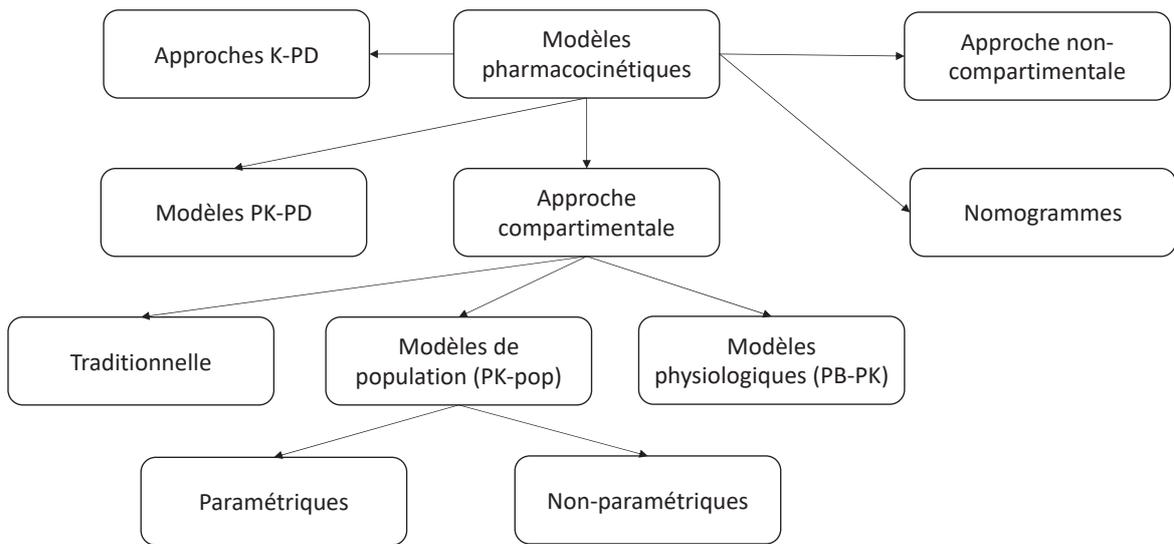


Figure 2 : Les différentes approches et modèles pharmacocinétiques pour l'individualisation des thérapeutiques.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) a une histoire assez récente dans l'histoire de la médecine. Elle a commencé à émerger dans les années 1950 après les travaux sur modèles murins de Léon Jacobson et de son équipe, démontrant la survie des animaux après irradiations importantes en protégeant la rate et le fémur (43), et les travaux de Lorenz et de son équipe démontrant un effet protecteur des transfusions de moelle osseuse vis-à-vis des radiations ionisantes (44). Le lien entre les cellules souches hématopoïétiques transplantées et la protection des radiations ionisantes a été établi peu après par deux équipes (Barnes et Loutit, Main et Prehn) (45, 46). On distingue deux principales procédures de TCSH : la TCSH allogénique (les cellules proviennent d'un donneur extérieur compatible, une immunosuppression est nécessaire en post-greffe), et la TCSH autologue (les cellules transplantées sont celles du patient, prélevées avant l'étape de conditionnement, il n'y a pas besoin d'immunosuppression en post-greffe) (47). Les premiers essais chez l'homme n'ont été menés que vers le milieu des années 1950 par E. Donnall Thomas et son équipe, et toutes les tentatives de TCSH allogéniques sont restées vouées à l'échec jusqu'à la découverte du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) par Jean Dausset, et la découverte de médicaments permettant une myéloablation importante (48-55). Ce sont d'abord le busulfan et le cyclophosphamide qui ont été utilisés (56), puis des protocoles de conditionnement à hautes doses associant irradiations du corps entier et chimiothérapies à base d'agents alkylants ou de cyclophosphamide (52, 57-61). Ensuite, le problème de la maladie du greffon contre l'hôte (graft-versus-host disease, ou GVHD en anglais) a rapidement émergé dans les transplantations allogéniques, ternissant le succès de la TCSH. Des moyens médicamenteux de prévention de la GVHD ont alors été mis en place pour les TCSH allogéniques. Le méthotrexate a été le premier médicament utilisé, puis les anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus) lui furent associés (62-64). Le nombre de TCSH n'a cessé de croître en Europe depuis le début des années 2000 (voir **Figure 3**). Nous nous concentrerons sur la TCSH allogénique au cours de ce travail.

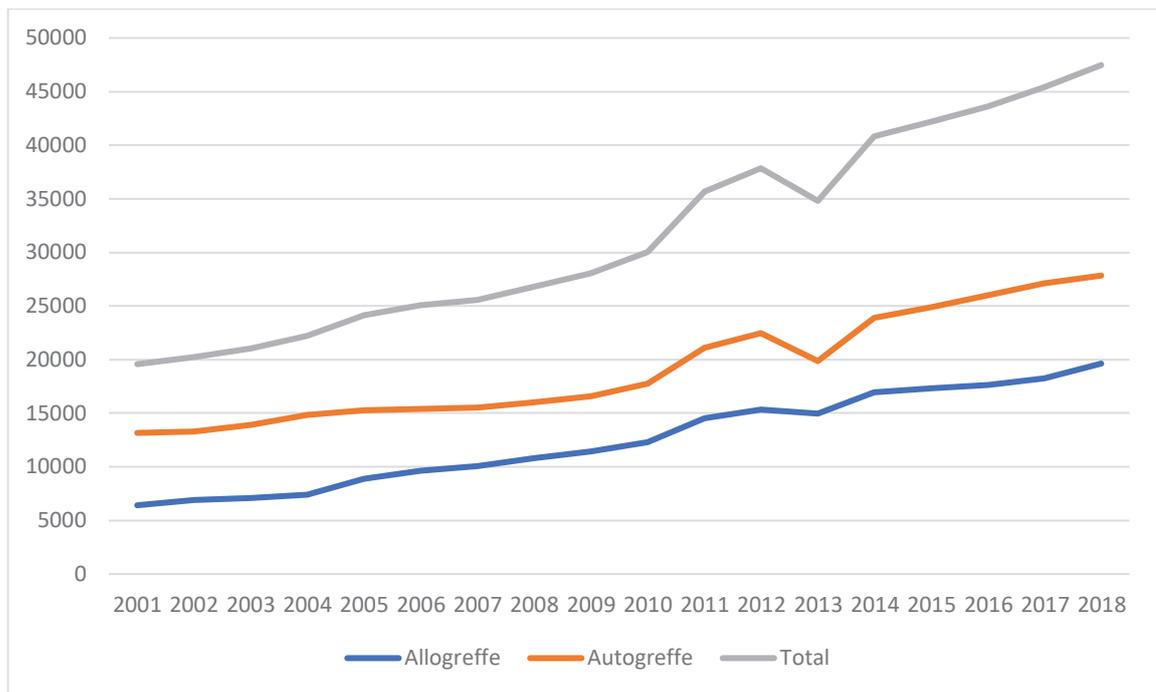


Figure 3 : Évolution du nombre de transplantations de cellules souches hématopoïétiques en Europe entre 2001 et 2018 (données issues des rapports de l'EBMT) (65-82).

Les indications de TCSH peuvent être des pathologies malignes (hémopathies comme les leucémies, lymphomes) ou non malignes (par exemple aplasies médullaires idiopathiques ou hémoglobinopathies comme la drépanocytose et les thalassémies) (83).

La TCSH se déroule en 3 principales phases : le conditionnement, le prélèvement du greffon, et sa transfusion. En cas de TCSH allogénique, une immunosuppression dans les suites est nécessaire.

Le conditionnement préalable à la TCSH a pour objectif une myélosuppression du patient (afin de réduire le risque de rejet), l'éradication d'éventuelles cellules cancéreuses résiduelles après chimiothérapie, et la facilitation de la prise de greffe en créant de l'espace au niveau médullaire (83, 84). Il comprend généralement des agents de chimiothérapie alkylants (parmi lesquels le busulfan, le cyclophosphamide, et la fludarabine) pouvant être associés à une irradiation corporelle totale (56, 61, 85).

La greffe en elle-même consiste à prélever les CSH du donneur (crête iliaque ou cytophèrese après stimulation de l'hématopoïèse grâce à des facteurs de croissance type G-CSF) puis le prélèvement subit plusieurs étapes de contrôles et de concentration ou dilution avant d'être transfusé au patient receveur (83, 84, 86-89).

Le but de l'immunosuppression post-greffe est double : prévenir la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) et le rejet de greffe. La principale molécule utilisée à cet effet est la

ciclosporine, un anticalcineurine (parfois remplacée par le tacrolimus, appartenant à la même classe pharmaco-thérapeutique). D'autres médicaments peuvent parfois être adjoints comme du sérum anti-lymphocytaire, du méthotrexate, des corticoïdes, ou du mycophénolate mofétil (90-94). Concernant les pathologies malignes, il est recommandé une décroissance de l'immunosuppression par anticalcineurines à la fin du 2^{ème} mois post-TCSH si le patient n'a pas présenté de GVHD et un arrêt lors du 3^{ème} mois post-TCSH (95). De nombreuses complications peuvent émailler le parcours du patient pédiatrique en oncohématologie, et seront développées dans le prochain paragraphe.

Plusieurs aspects sont à prendre en compte quant aux défis liés à l'oncohématologie pédiatrique, mais nous nous concentrerons ici sur ceux liés à la thérapeutique. Il s'agit principalement de complications liées à l'index thérapeutique étroit des médicaments utilisés, à leur importante toxicité, et aux variabilités inter- et intra-individuelles encore plus marquées en pédiatrie que chez l'adulte (96-99).

Premièrement, le syndrome d'obstruction sinusoidal (SOS), appelée auparavant maladie veino-occlusive du foie (MVO) est une atteinte hépatique qui survient lors d'un surdosage en busulfan, chimiothérapie utilisée dans les protocoles de conditionnement de TCSH. Ce syndrome peut se compliquer d'une insuffisance hépatique, voire d'une insuffisance rénale (83, 84). Sa survenue a été reliée à une exposition trop importante au médicament (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques, AUC), tandis qu'une exposition trop faible a été reliée à un échec de la TCSH (8, 100). Assurer une juste exposition du patient au busulfan est donc primordial afin de limiter le risque de survenue de ces complications.

La seconde grande complication des TCSH est la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD). On en distingue 2 types, la GVHD aiguë (aGVHD) et la GVHD chronique (cGVHD). La première survient dans les 100 premiers jours après TCSH, et la seconde après les 100 premiers jours. Concernant la aGVHD, les principaux organes touchés sont la peau, les intestins et le foie avec 4 grades de sévérité, tandis que la cGVHD peut se manifester par une atteinte pulmonaire, digestive, articulaire, oculaire, médullaire (83, 84, 101-103). Une faible aGVHD peut être recherchée lorsque la TCSH a pour indication une hémopathie maligne : on parle d'effet graft-versus-leukemia (greffon contre la leucémie, GVL) où les cellules immunitaires du donneur (lymphocytes natural killer ou NK) vont induire une réponse immunitaire sur d'éventuelles cellules leucémiques résiduelles, ce qui réduit le risque de rechute post-greffe (9, 84, 86). Le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte consiste en une thérapie immunosuppressive, induisant une immunodépression profonde pouvant menacer la survie des patients en les surexposant au risque infectieux (83, 84, 104-106). Des stratégies de prévention de la GVHD se sont développées, faisant appel principalement à la ciclosporine A (CsA), ou parfois à un autre anticalcineurine le tacrolimus, pouvant être associés ou non à d'autres immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire avant la TCSH, méthotrexate ou mycophénolate mofétil, parfois corticoïdes) (8, 9, 94, 107-109). La CsA est initialement administrée dès la veille de la TCSH par voie intraveineuse toutes les 12 heures à la posologie

usuelle de 3mg/kg/j si l'indication est une hémopathie maligne (afin de favoriser un effet GVL) et 5mg/kg/j pour les indications hors oncohématologie (9). Lorsque l'état du patient le permet, un relais par voie orale est réalisé, généralement en doublant la dernière posologie par voie intraveineuse (110). De nombreuses études démontrent que l'exposition des patients à la CsA (y compris précocement après la TCSH) est directement reliée à la survenue d'effets indésirables et d'aGVHD, et qu'une surveillance de cette exposition permet de réduire la mortalité due à cette complication (7, 9, 111-113). De plus, une surexposition à la CsA est aussi liée à la survenue d'effets indésirables (néphrotoxicité aiguë ou chronique, neurotoxicité, hypertension, troubles hydroélectrolytiques...) (91, 114, 115).

Enfin, les complications liées au champ de la pédiatrie : il s'agit d'une population très hétérogène, donc sujette à une importante variabilité à la fois inter et intra-individuelle. Chacun comprendra qu'on ne peut pas traiter avec la même dose d'un même médicament un nouveau-né de 6 mois, un enfant de 6 ans, et un adolescent de 16 ans, alors même que tous présentent une même pathologie onco-hématologique. Cela est dû aux modifications développementales qui s'opèrent avec la croissance, aux maturations et modifications de différentes fonctions physiologiques (rénale, hépatiques) et métaboliques (maturations enzymatiques, modifications hormonales) ayant un impact sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments (modifications de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination, modification de l'expression des récepteurs aux médicaments) : ce processus est appelé ontogénie, ou ontogénèse. Par exemple, les différentes isoformes de l'enzyme CYP450 connaissent des modifications d'expression au cours du développement, avec une clairance métabolique maximale entre 2 et 10 ans, suivie d'une décroissance jusqu'à l'âge adulte. D'autres facteurs de variabilité sont aussi à prendre en compte, comme les polymorphismes génétiques pouvant exercer une influence sur l'expression et l'activité de ces enzymes (116, 117). Cela constitue un réel défi pour modéliser et prédire la pharmacologie des différents traitements utilisés dans cette population (118).

Ainsi, l'individualisation et le suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments à marge thérapeutique étroite parmi lesquels le Bu et la CsA utilisés en oncohématologie, mais aussi d'autres anticancéreux, dans une population pédiatrique soumise à d'importants facteurs de variabilité à la fois interindividuels et intra-individuels, est une évidence et doit impérativement être mise en œuvre (91, 97, 119-125).

Depuis quelques années on remarque un essor important des méthodes issues de l'IA en santé, avec une massification et une complexification des données, plus précisément dans le domaine de l'oncologie (20, 126). Dès lors, il nous est apparu que ces méthodes, et notamment les réseaux bayésiens, pourraient présenter un intérêt dans l'individualisation des posologies pour les patients en situation clinique complexe comme les patients d'oncohématologie pédiatrique. C'est ce que nous développerons dans le second chapitre de cette première partie.

Chapitre 2 : De la problématique des données médicales au réseau bayésien

Dans le deuxième chapitre de cette thèse, nous aborderons quelques généralités sur les données de santé, leur modélisation, les différentes méthodes disponibles et la validation des modèles, puis nous nous attarderons plus spécifiquement sur un type de modèles issus de l'intelligence artificielle et utilisés pour la suite de ce travail, les réseaux bayésiens. Nous verrons ensuite les perspectives quant à l'utilisation des réseaux bayésiens pour l'individualisation des thérapeutiques et l'adaptation des posologies de médicaments.

Les données en médecine

Les données de santé sont très nombreuses, volumineuses, hétérogènes, et bruitées (15). Depuis quelques années nous avons aussi assisté à une massification des données en médecine, notamment avec l'avènement des « omiques » (génomique, transcriptomique, immunogénomique, pharmacogénomique, protéomique, métabolomique, etc...) (127). Ces données étant de plus en plus massives, l'être humain ne peut pas toutes les analyser dans un temps raisonnable et doit faire appel aux outils informatiques. La dimension des données est parfois trop importante et des techniques de réduction de la dimension de ces données ont dû être développées (128). Par exemple, une technique simple et bien connue en statistiques est l'analyse en composante principale. Cette méthode permet de combiner linéairement des variables explicatives (129). D'autres méthodes plus complexes ont été développées comme le t-SNE (t-distributed Stochastic Neighbor Embedding) qui utilise une approche de transformation non-linéaire sur des données de haute dimension pour les réduire à 2 ou 3 dimensions (129, 130). La nature des données de santé est aussi très hétérogène (variables continues, discrètes, catégorielles), elles sont souvent issues de mesures, d'expérimentations, ou d'évaluations cliniques, donc soumises à des biais et une variabilité analytique ou d'évaluation (part de subjectivité de l'évaluateur), et s'accompagnent d'un bruit de fond pouvant être important. De plus, l'information brute issue de plusieurs variables peut être agrégée au sein de scores (que l'on peut qualifier de métavariabiles). Une autre problématique est celle des données non structurées : il y a une nécessité à structurer les données de santé pour faciliter leur analyse au travers des outils informatiques. Par exemple, les compte-rendu biomédicaux sont généralement constitués de texte non structuré. Des méthodes d'analyse textuelle (text-mining) ont été développées afin de rendre ces données utilisables et analysables (131). Enfin, la variabilité des pratiques, des sujets, et des pathologies participe

aussi à l'hétérogénéité des données. Une des difficultés majeures est donc de disposer des données les plus exhaustives et les plus larges possibles afin qu'elles soient représentatives de la population (132). Cela est particulièrement délicat lorsqu'on essaye de développer des modèles diagnostiques dans le cas de maladies rares, puisque les individus malades sont beaucoup moins nombreux que les individus sains, donc l'accès à des données exhaustives et représentatives de la population malade est plus difficile.

Les données manquantes font partie de l'un des plus importants écueils des données de santé. En effet, ces données étant liées au vivant, et étant majoritairement ce que l'on nomme des données de « vie réelle » (en anglais « real world data »), il y a forcément une part de hasard, d'inconnu qui peut aboutir à une impossibilité de mesure ou d'évaluation, donc à des données manquantes. Cela est particulièrement le cas lorsque les données sont recueillies de manière rétrospective. Aussi, l'étude des données manquantes et de leur imputation est un domaine d'étude à part entière. On distingue trois grands types de données manquantes : les données manquantes complètement au hasard (missing completely at random ou MCAR) ne dépendent ni de leur propre valeur, ni de celle d'autres variables ; les données manquantes au hasard (missing at random, ou MAR) ne dépendent pas de leur propre valeur, conditionnellement aux autres variables observées (ce sont les plus courantes en médecine); les données manquantes non dues au hasard (missing not at random ou MNAR) la probabilité de les observer dépend de leur valeur (133, 134). Il existe de multiples façons de gérer les données manquantes. Les plus simples sont de supprimer les individus avec des données manquantes (analyse des cas complets), ou des variables si la proportion de données manquantes est trop importante, mais dans ce cas on risque de perdre une partie de l'information pour l'analyse. Les résultats peuvent s'en retrouver biaisés, puisque si des individus ont des données manquantes cela peut ne pas être dû au hasard (catégorie sociale particulière, gravité de la pathologie...). On introduit alors un biais de sélection, et les données analysées ne sont plus représentatives de celles de la population initiale. C'est là que l'imputation des données manquantes prend sens. Beaulieu-Jones et coll. dégagent 3 grandes catégories de méthodes d'imputation : les méthodes déterministes (imputation par la moyenne, la médiane, le mode, méthode des k plus proches voisins, imputation par la dernière donnée disponible dans les bases de données longitudinales) qui risquent de sous-estimer la variance si trop de données sont manquantes, les méthodes déterministes sophistiquées, et enfin les méthodes stochastiques permettant l'imputation multiple (comme les forêts aléatoires) (135, 136). L'imputation multiple prédit les données manquantes d'après les autres données disponibles chez un même patient, elle a été théorisée par Rubin en 1987. Elle permet d'obtenir

des résultats non biaisés lorsque les données manquantes sont dues au hasard (MAR), et de tenir compte de l'incertitude sur les données imputées en répétant le processus d'imputation de manière itérative (136, 137). La **Figure 4** donne une illustration de ce processus.

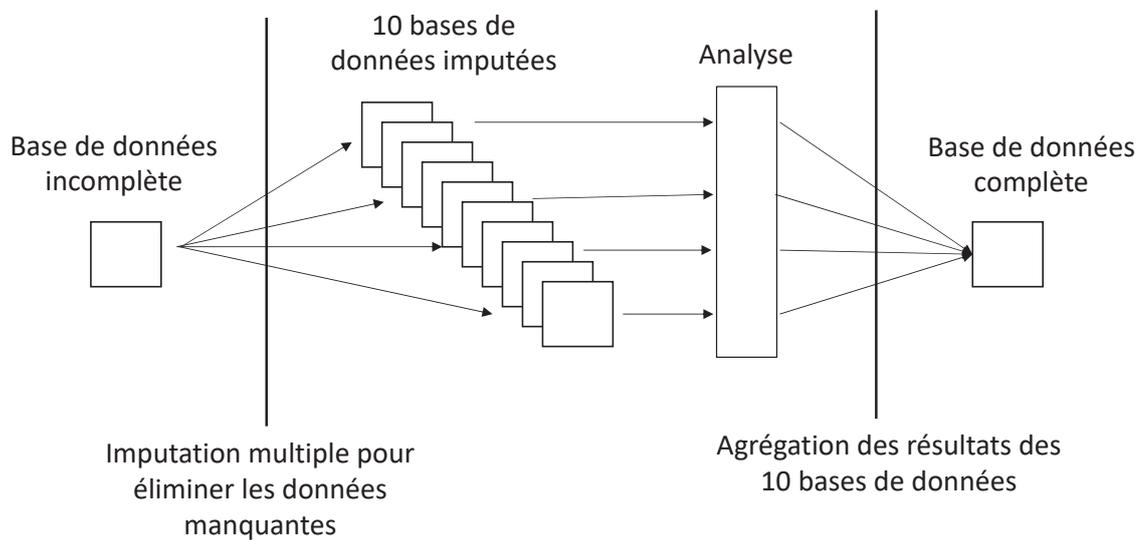


Figure 4 : Résumé du processus d'imputation multiple, d'après (138).

D'autres difficultés sont liées à l'analyse et à la modélisation des données de santé. Il s'agit des multi-colinéarités, des effets non identifiables en regardant uniquement les dépendances simples (aussi appelés XOR), des effets de seuil, et de tout ce qui a trait à la subjectivité (mesure du ressenti d'un phénomène, mais non du phénomène en lui-même). Premièrement, la colinéarité (ou la multi-colinéarité) entre deux ou plusieurs variables signifie qu'il existe une relation linéaire entre elles. Il ne faut pas la confondre avec la corrélation qui est un cas particulier de la multi-colinéarité (colinéarité entre deux variables), alors que la multi-colinéarité peut exister entre une variable et une combinaison linéaire de plusieurs autres. Par exemple, dans un modèle de régression linéaire multiple, en cas de multicollinéarité il sera impossible de faire varier seulement une des variables afin de voir son effet sur la variable d'intérêt tout en maintenant les autres constantes. Les estimations des paramètres du modèle seront moins précises (marge d'erreur plus importante). Le phénomène de multicollinéarité pose problème dans tous les modèles linéaires généralisés, y compris dans la régression logistique (139). Deuxièmement, la fonction « ou exclusif » aussi appelée XOR (exclusive OR) est illustrée dans le tableau ci-dessous (**Tableau 2**). Dans cet exemple, on considère 2 variables a et b pouvant prendre la valeur 0 ou 1. La fonction X (ou exclusive) prendra la valeur 1 si a ou

b valent un, et si leur valeur est différente l'une de l'autre. Ce concept permet de prendre conscience de la complexité de la relation qui peut exister entre deux ou plusieurs variables. En effet lorsqu'on réalise une analyse bivariée on peut manquer des relations, ou en créer des factices. Par exemple en pharmacologie les molécules dites agonistes antagonistes (ou agonistes partiels) peuvent se comporter soit comme des agonistes en activant un récepteur si elles sont seules, soit comme des antagonistes si elles sont en présence d'une autre molécule. C'est le cas de la buprénorphine qui agit comme un agoniste des récepteurs opiacés lorsqu'elle est seule, mais comme un antagoniste de ceux-ci en présence de morphine.

Tableau 2 : Exemple illustrant la fonction ou exclusif (XOR)

a	b	X
0	0	0
1	0	1
0	1	1
1	1	0

Troisièmement, les effets de seuils. Ils sont bien connus en médecine et décrits à travers de nombreux exemples. L'un d'eux, publié en 1994 démontre l'existence d'un effet de seuil entre l'exposition passive aux fumées de tabac et le faible poids à la naissance des enfants de mères exposées (140). Les effets de seuil sont aussi très présents en pharmacologie, avec l'activation de récepteurs ou de cascades de signalisation uniquement si une certaine concentration en molécule pharmacologiquement active est atteinte. Quatrièmement, la mesure du ressenti d'un phénomène est parfois la seule solution possible, le phénomène en lui-même n'étant pas (ou difficilement) mesurable. Cela introduit une part de subjectivité, et donc une variabilité, un bruit de fond dans la captation du phénomène. L'exemple type est celui de la douleur : on ne peut pas la mesurer directement, donc on utilise généralement des échelles visuelles analogiques (EVA) afin de mesurer le ressenti du patient vis-à-vis de sa douleur.

En somme, en biologie, en médecine, et plus généralement en santé nous voyons que les relations entre les différentes variables que l'on considère peuvent être très complexes : non linéaires, non continues, ne variant pas toujours dans le même sens, avec des effets de seuil, et qu'il n'est pas toujours possible de mesurer tous les phénomènes directement (obligation de

passer par d'autres variables pouvant comporter une part de subjectivité et/ou d'imprécision dans la mesure du phénomène).

Toutes ces difficultés démontrent l'intérêt de disposer d'une heuristique robuste pour la modélisation des données de santé, sans hypothèse a priori sur la nature des relations entre les variables afin de pouvoir capter et restituer les phénomènes et l'information au mieux au sein des modèles.

Enfin, la dernière problématique liée aux données de santé concerne la dimension éthique de la collecte de ces données. En effet, le patient devrait être informé du recueil, de l'objectif, et de l'utilisation de ses données personnelles. Celles-ci devront aussi être dûment anonymisées afin de limiter tout risque de remonter à l'identité du patient et d'en faire une utilisation frauduleuse ou commerciale (132).

La modélisation des données biomédicales

Jean-Marie Legay, chercheur français en modélisation, a énoncé en 1976 que la description du monde biologique avait à peine commencé et qu'une description multivariée n'était pas envisagée comme objectif de recherche tant les données à disposition étaient pauvres, anarchiques, ou obtenues « par accident » (141). Depuis, de nombreux progrès ont été réalisés en informatique et dans la collecte des données produites par nous-mêmes et notre environnement, permettant parallèlement des progrès dans le domaine de la modélisation et la définition d'objectifs plus ambitieux. Nous aborderons dans ce chapitre les modèles et la modélisation, notamment des données biomédicales.

Qu'est-ce qu'un modèle ? Qu'est-ce que la modélisation ? Comment modéliser ? Pourquoi modéliser ? Voilà autant de questions au travers desquelles nous allons modestement tenter de guider le lecteur dans les paragraphes qui vont suivre.

Tout d'abord, qu'est-ce qu'un modèle ? Au sens épistémologique, un modèle peut désigner deux choses : soit l'objet ou le phénomène que l'on souhaite reproduire ou représenter, soit la reproduction ou la représentation en elle-même. Dans notre cas, nous considérerons la seconde. Franck Varenne définit les modèles comme étant « des constructions matérielles ou formelles servant à représenter quelque chose de réel ou de fictif ». Cependant il existe une telle diversité de modèles, et le domaine de la modélisation étant en constante évolution, qu'il serait hasardeux d'en donner une définition figée faisant consensus (142).

Ensuite, qu'est-ce que la modélisation ? On peut la définir comme l'ensemble des processus qui interviennent dans la construction d'un modèle. La modélisation a pour but de répondre à une ou plusieurs questions, il s'agit d'un moyen, d'un outil, et non d'une fin en soi.

Comment modéliser ? On peut découper le processus de modélisation en plusieurs étapes : définir un objectif, les objets sur lesquels vont porter le modèle, les hypothèses sur lesquelles est bâti le modèle (dont est responsable le modélisateur), puis le choix de la méthode de modélisation et la mise en application (143).

L'évolution de l'informatique a grandement participé au développement de la modélisation faisant appel aux calculs (physiques, mathématiques...), et à l'utilisation de grandes quantités de données. Cela a permis l'appréhension de systèmes complexes, tant par le nombre d'interactions en leur sein que la multiplicité des échelles et de la temporalité des événements (144). Nous pouvons citer en exemple la pharmacologie de systèmes, déjà évoquée en première partie.

Pourquoi modéliser ? Comme nous l'avons énoncé précédemment, la modélisation sert à répondre à une ou plusieurs questions avec des objectifs définis. Comme l'a énoncé Georges Box, statisticien britannique du XXème siècle, la maxime « all models are wrong, but some are useful » que l'on pourrait traduire par « tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles » résume assez bien la philosophie de la modélisation, la modestie dont doit faire preuve le modélisateur, et le discernement qui doit guider l'utilisateur de modèles. Un modèle peut être descriptif et ainsi faciliter la visualisation d'un phénomène, d'un système complexe, ou d'un résultat d'expérience (par exemple une maquette du système solaire, ou un modèle animal dans le cadre de tests de médicaments). Un modèle peut aussi être explicatif : il s'agit de rendre intelligibles et compréhensibles les interactions qui peuvent exister au sein d'un système complexe (on peut citer en exemple un modèle de fonctionnement d'une cellule). Enfin, un modèle peut avoir vocation à réaliser des prédictions, par exemple dans le cadre d'un phénomène que l'on peut observer, mesurer, ou détecter (modèles météorologiques, modèles pharmacocinétiques). Armate et Dahan Dalmedico décrivent les modèles comme étant « des outils pour comprendre, décrire, ou explorer le comportement d'un système ». Ils concluent que les débats critiques autour de la modélisation doivent prendre en compte les divergences entre modèles, et l'existence de nombreuses possibilités de modèles différents pour un même système complexe et une même problématique. Ils alertent aussi sur les effets de séduction pouvant être exercés par certains modèles (144).

Si l'on se concentre sur le champ d'étude des données biomédicales, certaines problématiques particulières sont à prendre en compte : les données peuvent être rares (c'est le cas pour tout ce qui concerne les maladies rares, ou les données difficiles à collecter), et dans une cohorte d'individus étudiée les malades peuvent être beaucoup moins nombreux que les individus sains. Nous parlons dans ce cas de données déséquilibrées (en anglais imbalanced data). En classification il s'agit de jeux de données dans lesquels la classe d'intérêt est sous-représentée par rapport à une ou plusieurs autres classes. Les algorithmes d'apprentissage machine ont alors beaucoup de mal à classer correctement, avec un biais orienté vers la classe la plus représentée. Deux principales approches sont possibles pour gérer cette problématique : la création de nouveaux algorithmes d'apprentissage machine ou la modification d'algorithmes existants, et le rééchantillonnage qui permet d'obtenir un ou plusieurs nouveaux jeux de données d'apprentissage avec des distributions de classes équilibrées (on peut par exemple soit enlever des données parmi la ou les classes majoritaires, soit dupliquer des données de la classe minoritaire, avec des risques de perte d'information pour le premier et de surapprentissage pour le second). Il est aussi possible de générer des données synthétiques via divers algorithmes afin

de rééquilibrer le jeu de données. L'objectif final de ces méthodes est d'améliorer les capacités de classification du modèle (145, 146). Avant de poursuivre, le mot algorithme doit être défini : il s'agit pour l'Académie Française d'une « méthode de calcul qui indique la démarche à suivre pour résoudre une série de problèmes équivalents en appliquant dans un ordre précis une suite finie de règles ».

Avec les méthodes issues de l'IA et les systèmes experts, modéliser les données signifie qu'un algorithme intervient. Le choix de l'algorithme est important, et plusieurs peuvent (doivent) être testés et comparés. En revanche en médecine, les variables qui sont incluses dans le modèle dépendent généralement d'une connaissance a priori. La qualité de cette connaissance a priori est extrêmement importante afin de bien identifier le signal d'intérêt au sein des données par rapport au bruit de fond qui peut exister (129).

La qualité des données qui sont utilisées pour modéliser est aussi capitale. Cela est illustré par le concept « Garbage in, garbage out » : si les données d'entrée du modèle sont de mauvaise qualité, alors les résultats à la sortie du modèle le seront aussi (147).

Le processus global de modélisation des données biomédicales, allant jusqu'à la validation du modèle, son évaluation, son utilisabilité par les cliniciens et son enregistrement auprès des autorités compétentes est illustré dans la **Figure 5**.

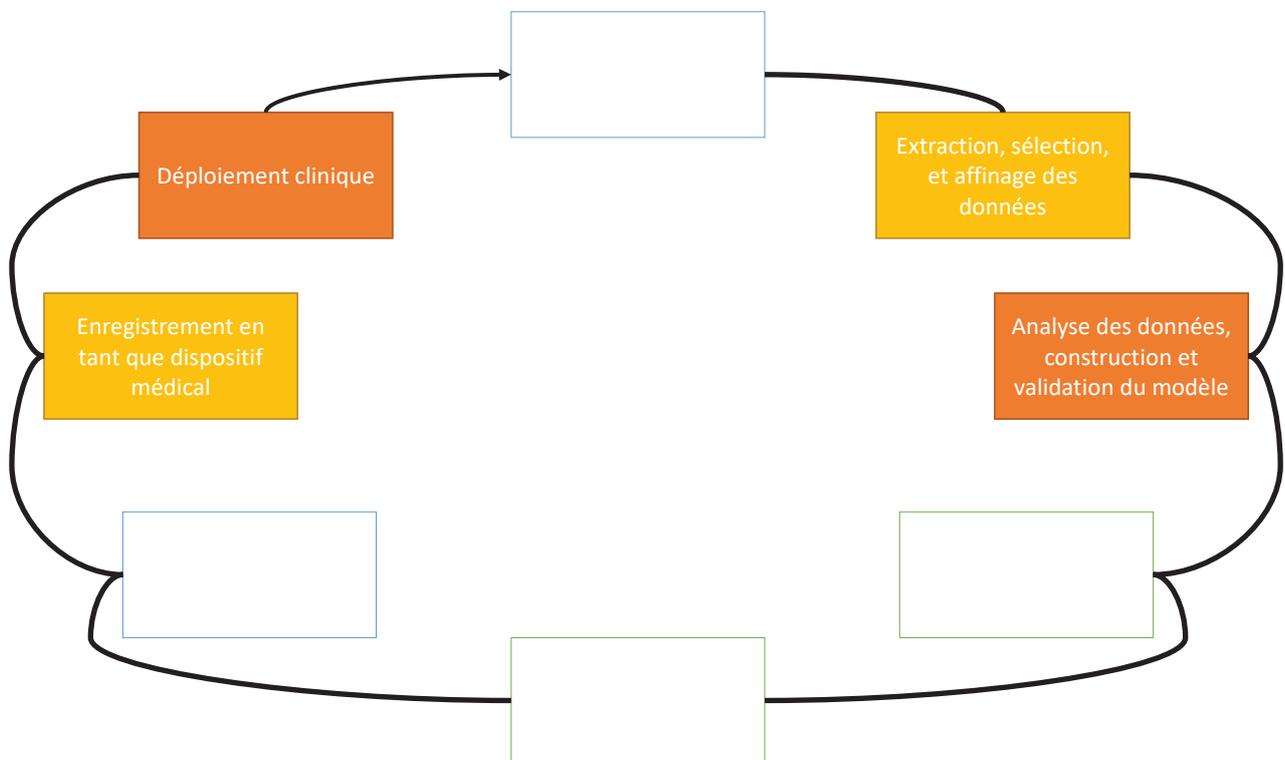


Figure 5 : Illustration de la modélisation des données biomédicales, de la définition de la problématique au déploiement clinique, adapté d'après (15).

Les méthodes de modélisation : paramétriques, semi-paramétriques, non-paramétriques

Théorie

Plusieurs classifications des méthodes de modélisation existent. Tout d'abord on peut discerner les modèles déterministes pour lesquels un état donné donnera une conséquence donnée, et les modèles probabilistes pour lesquels un état donné donnera une distribution de probabilités des conséquences possibles.

En statistiques les méthodes de modélisation peuvent être divisées en 3 groupes : paramétriques, semi-paramétriques, et non-paramétriques. Les modèles paramétriques permettent de souligner les mécanismes d'un phénomène. Les paramètres du modèle représentent des phénomènes réalistes et mesurables, qui peuvent être interprétés et manipulés expérimentalement. Les paramètres du système sont résumés par des fonctions et un nombre fini de paramètres, les lois de probabilités sont connues. Concernant les méthodes non-paramétriques, les données d'entrée et de sortie du modèle sont directement reliées (148). Ces modèles ne se basent pas sur les paramètres pour estimer les distributions de probabilités, les rendant plus flexibles et limitant le risque de biais. En revanche, le nombre d'observations nécessaires pour obtenir une estimation satisfaisante est plus important. Enfin, les modèles semi-paramétriques, parfois aussi appelés modèles de mélange, font appel à la fois à des paramètres, des fonctions, et à des distributions de probabilités.

Les modèles paramétriques présentent certaines limites :

- Ils font appel à des connaissances a priori et des hypothèses fortes (par exemple un modèle linéaire), aboutissant donc parfois à des modèles arbitraires et/ou incomplets
- Ils sont généralement construits à partir de protocoles expérimentaux avec peu de données d'entrée et de sortie afin de contraindre le modèle. Cela peut engendrer des biais, particulièrement pour les systèmes non-linéaires.

Les modèles paramétriques présentent aussi certains avantages :

- L'extrapolation est plus aisée avec ce type de modèles
- L'interprétation des phénomènes agissant sur le système est plus facile

Concernant les modèles non-paramétriques, leurs intérêts sont :

- L'utilisation de vastes données en entrée du modèle
- Une moindre sensibilité aux valeurs aberrantes (via la discrétisation)
- L'absence d'hypothèse, ou des hypothèses très générales, permettant de les appliquer à

des phénomènes non-linéaires (148)

Les inconvénients des méthodes non-paramétriques sont :

- La difficulté d'interprétation des phénomènes sous-jacents, puisque les paramètres du modèle n'y sont pas directement reliés
- La nécessité de discrétiser les données, qui peut causer une perte d'information
- Le sur-échantillonnage et le sous-échantillonnage, qui peuvent introduire du bruit de fond
- Le risque de redondance lorsque le nombre de variables dans le modèle est important (148)

Des difficultés communes à ces deux approches de modélisation existent, et peuvent être gérées par différents moyens. Nous citerons quelques grands types de difficultés comme les causes cachées, le XOR (évoqué plus haut), l'incertitude sur la continuité des phénomènes observés, et les associations ou absences d'associations liées aux phénomènes multivariés.

Parmi les outils paramétriques qui permettent de répondre à ces défis on pourra citer les équations structurelles. Concernant les outils non-paramétriques, pour gérer le XOR on peut réaliser des associations locales (par exemple χ^2 , théorème de Bayes et probabilités conditionnelles, Z de Ducher).

Les systèmes chaotiques représentent un autre défi pour ces deux types de modélisation. Ils sont très sensibles aux conditions initiales, et composés de signaux ne pouvant être décrits ni de manière déterministe ni de manière probabiliste. Les systèmes chaotiques sont très difficiles à modéliser, les modèles faisant appel aux notions de trajectoires et d'attracteurs (149).

Champs d'application

Les méthodes de modélisation évoquées ci-dessus sont utilisées dans de nombreux domaines : statistique, pharmacocinétique, apprentissage machine et fouille de données.

L'exemple d'application le plus simple de méthodes paramétriques et non-paramétriques est en statistiques, lorsqu'on veut comparer la moyenne d'une variable entre deux groupes : on peut soit réaliser un test de Student, qui est un test paramétrique faisant l'hypothèse d'une distribution gaussienne de la variable en question, soit utiliser un test de Mann-Whitney, non-paramétrique, qui ne fait pas d'hypothèse de distribution a priori.

On peut utiliser des modèles de liaison basés sur la covariance : corrélation linéaire, autocorrélation, intercorrélation, et corrélation non-paramétrique ; des modèles probabilistes cachés de Markov (Hidden Markov) dans lesquels l'évolution future d'un processus aléatoire de Markov dépend uniquement de l'état présent et non du passé. On peut définir des processus de Markov plus élaborés d'ordre n lorsque l'état futur dépend des n états précédents. Enfin, en statistiques sont souvent utilisées des mesures globales d'association (comme le coefficient de corrélation de Pearson qui est basé sur la variance), ou des mesures d'association locale (coefficient Z de Ducher).

En pharmacocinétique de population (PK-pop) les écoles de modélisation paramétrique et non paramétriques s'affrontent également. La PK-pop a pour objectif d'estimer l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'élimination d'une substance pharmacologique, ainsi que leur variabilité dans une population d'intérêt en utilisant des mesures de concentrations chez les sujets de cette population. Les approches paramétriques de PK-pop utilisent des modèles non-linéaires à effets mixtes associant des effets fixes dans la population et une part d'effets aléatoires (représentant la variabilité). Le principe étant d'après les données disponibles d'identifier un modèle structurel (on parle de modèle compartimental, avec des compartiments théoriques et des échanges entre ceux-ci), et d'estimer au mieux les paramètres des effets fixes et aléatoires, en faisant une hypothèse sur la distribution des paramètres PK (normale, log-normale...). L'incertitude est matérialisée par un terme d'erreur (il est souvent additionnel ou proportionnel en PK-pop). L'influence de différentes covariables sur les paramètres du modèle peut être testée, et selon un seuil de significativité ces covariables peuvent être incluses ou non dans le modèle. Les différents modèles peuvent être comparés selon des métriques basées sur la vraisemblance comme la fonction objective ou le critère d'information d'Akaike, et en appliquant le principe de parcimonie (on retient le modèle le plus simple et le plus performant). Parmi les limites de ces modèles on pourra citer le fait qu'ils sont toujours des simplifications de la réalité, que plusieurs modèles différents peuvent décrire de manière adéquate les mêmes données, et qu'ils s'appuient sur des hypothèses fortes quant à la distribution des paramètres PK (150). Dans les approches PK-pop non-paramétriques aucune hypothèse n'est émise quant à la distribution des paramètres du modèle. Cette distribution est supposée discrète, sans forme prédéfinie, et est représentée sous la forme de « points de support ». Concernant le terme d'erreur il est composé de l'erreur analytique et d'une erreur liée aux autres sources possibles de bruit de fond. Il est aussi possible avec ces modèles de tester l'ajout de covariables, et les métriques utilisées pour comparer les modèles obtenus sont identiques aux méthodes paramétriques (151). En PK-pop l'intérêt des méthodes non-paramétriques est principalement,

du fait de l'absence d'hypothèses de distribution, une meilleure capacité pour identifier des sous-populations ou des individus avec des valeurs extrêmes. Elles sont aussi mieux adaptées lorsqu'on travaille sur de petits effectifs où les hypothèses de distribution peuvent difficilement être vérifiées (152).

Validation et performance des modèles

Afin de pouvoir être utilisés (notamment dans le cadre de la prédiction), les modèles doivent être validés. On distingue 3 niveaux de validation des modèles : validation interne, validation interne avancée, et validation externe. Pour la validation interne, essentielle dans le développement d'un modèle, on utilise préférentiellement des méthodes de rééchantillonnage sur le jeu de données qui a servi à construire le modèle. Parmi ces méthodes de rééchantillonnage, le bootstrap est l'une des méthodes les plus répandues avec la validation croisée. Elles permettent de réduire à la fois les biais et la variabilité quant à l'évaluation des performances de prédiction du modèle. La validation croisée 10 plis (10-fold) partitionne le jeu de données en 10, construit le modèle sur les neuf-dixièmes et le valide sur la dernière partie. Le processus est répété 10 fois (processus itératif) et la performance du modèle qui est retenue est la moyenne sur les 10 itérations. Les méthodes de bootstrap sont aussi itératives. Elles construisent le modèle sur l'ensemble des données disponibles et déterminent la performance de prédiction. Ensuite il y a un processus de rééchantillonnage et le modèle est de nouveau construit et sa performance déterminée à partir de l'échantillon, mais aussi sur le jeu de données global. Ce processus est répété une centaine de fois et la moyenne des performances obtenues est retenue. Il est possible notamment lorsque l'on dispose d'importants jeux de données, de partitionner ce jeu de données en deux parties soit au hasard soit selon certains critères (partitionnement selon la temporalité des données, ou la géographie des données par exemple dans les études multicentriques). La première partie servira à bâtir le modèle, et la seconde partie à le valider. Cependant, cette méthode comporte des écueils comme une perte d'informations lors de la construction du modèle puisqu'une partie des données ne sera pas utilisée, et une validation plus incertaine puisque moins de données seront utilisées à cet effet. Des recommandations de publication ont été émises concernant les modèles de diagnostic et de prédiction multivariés (recommandations TRIPOD). Elles alertent sur la validation d'un modèle avec les mêmes données ayant servi à son développement (en anglais on parle de data splitting), créant une estimation optimiste de ses performances et exposant au phénomène de surapprentissage (overfitting). En effet la notion de performance apparente d'un modèle correspond à la performance du modèle dans les estimations sur les données ayant servi à sa construction. Cela signifie que les estimations seront plus optimistes surtout pour les petits jeux de données. Ce phénomène tend à diminuer avec l'augmentation de la taille du jeu de données. La validation externe consiste à utiliser le modèle initial sur un autre jeu de données que celui qui a servi à modéliser. Il est important de comparer les prédictions issues du modèle et les

observations selon le jeu de données (par exemple en représentant graphiquement les observations et les prédictions). D'après certains auteurs, la validation externe devrait être réalisée par d'autres équipes que celles qui ont participé au développement du modèle. Si elle n'est pas satisfaisante, le modèle pourra alors être mis à jour en incluant dans la modélisation le jeu de données ayant servi à la validation externe (153-156). La justesse d'un modèle de classification peut être évaluée grâce au pourcentage d'éléments mal classés dans un jeu de données test. Néanmoins, Nicora et coll. soulèvent que cette métrique est insuffisante a fortiori en médecine lorsque l'on est en présence de classes disproportionnées, ou que l'impact d'une erreur de classification est très différent d'une classe à l'autre. Ils préconisent d'y associer des mesures de précision comme la valeur prédictive positive, la sensibilité, la spécificité, le score F1, et le coefficient de corrélation de Matthew (157). La calibration d'un modèle est la correspondance entre les prédictions et les observations. La robustesse d'un modèle de classification peut quant à elle être évaluée en réalisant une validation sur des données externes différentes des données utilisées pour la création du modèle (validation externe), ou sur une BDD comportant des données manquantes. On peut aussi évaluer les capacités de prédiction d'un modèle de classification au niveau individuel. Cela est représenté par l'incertitude, qui peut prendre la forme d'un intervalle de confiance par exemple. On distingue deux sources principales d'incertitude : l'incertitude aléatoire (qui est liée aux données, au bruit de fond, et sur laquelle il est impossible d'agir), et l'incertitude épistémique (qui est liée directement au modèle, par exemple au niveau de ses paramètres ou d'un manque de connaissances, et sur laquelle il est possible d'agir) (157). L'incertitude globale étant la somme des deux sources d'incertitude précitées.

Une revue de la littérature sur les modèles d'apprentissage machine utilisés pour prédire la survie en oncologie a retrouvé que la méthode de validation la plus utilisée dans ce domaine était la validation croisée k-plis (le plus souvent k=10). Cette revue soulève que la validation des modèles sur des données externes est trop peu utilisée, et propose la mise à disposition de jeux de données provenant de centres différents pour opérer une validation sur des données externes (158).

Cas particulier des réseaux bayésiens

Dans cette partie nous nous intéresserons principalement à la théorie et à l'heuristique des réseaux bayésiens.

Historique & Généralités

Les réseaux bayésiens sont des modèles graphiques probabilistes : graphes acycliques dirigés (en anglais directed acyclic graphs ou DAG), ils permettent de représenter les liaisons entre différentes variables d'après des lois de probabilités (159). Ils s'appuient sur le raisonnement probabiliste et le théorème introduit par le révérend Thomas Bayes au XVIIIème siècle et publié à titre posthume, permettant de calculer des probabilités conditionnelles reliant 2 évènements X et Y (**Équation 1**):

$$P(X|Y) = \frac{P(Y|X)P(X)}{P(Y)} = \frac{P(X \cap Y)}{P(Y)}$$

Équation 1: Théorème de Bayes

Avec : P(X) la probabilité d'un évènement X

P(Y) la probabilité d'un évènement Y

P(X|Y) la probabilité d'un évènement X sachant l'évènement Y

P(Y|X) la probabilité d'un évènement Y sachant l'évènement X

P(X∩Y) la probabilité que l'évènement X et l'évènement Y se produisent

Une probabilité conditionnelle exprime la probabilité qu'un évènement X se produise conditionnellement à un évènement Y (« sachant » un évènement Y). Elle est notée P(X|Y). Ainsi d'après le théorème de Bayes, les probabilités conditionnelles permettent de définir l'indépendance statistique complète, l'exclusion statistique complète, la dépendance statistique complète entre deux variables X et Y, ainsi que la dépendance partielle et l'exclusion partielle d'une variable par l'autre.

D'autres théorèmes probabilistes sont nécessaires à la compréhension et au fonctionnement des réseaux bayésiens. Tout d'abord, le théorème d'indépendance conditionnelle (**Équation 2**) ; deux variables X et Y sont indépendantes conditionnellement à une troisième variable Z si et seulement si :

$$P(X|Y \text{ et } Z) = P(X|Z)$$

Équation 2: Théorème d'indépendance conditionnelle

Cela signifie que la distribution de probabilités de X ne dépend pas de Y dès que Z est connu. Ce théorème permet de simplifier des expressions complexes.

Le théorème de Verma et Pearl (1988), pionniers des réseaux bayésiens, permet de déterminer directement sur un graphe s'il y a indépendance conditionnelle entre des variables (voir **Figure 6**) :

Si X et Y sont séparés par Z, alors X et Y sont indépendants conditionnellement à Z dans toute distribution de probabilité compatible avec le graphe. Réciproquement si X et Y ne sont pas séparés par Z alors il existe au moins une distribution de probabilité compatible avec le graphe dans laquelle X et Y ne sont pas indépendants conditionnellement à Z (160).

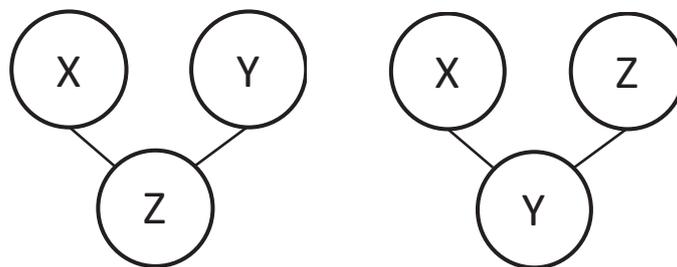


Figure 6 : Illustration du théorème de Verma et Pearl (160)

Ensuite, le théorème de multiplication (**Équation 3**):

$$P(X, Y) = P(X|Y) \cdot P(Y) = P(Y|X) \cdot P(X)$$

Équation 3 : Théorème de multiplication

Avec : P(X) la probabilité d'un événement X

P(Y) la probabilité d'un événement Y

P(X|Y) la probabilité d'un événement X sachant l'événement Y

P(Y|X) la probabilité d'un événement Y sachant l'événement X

Ce théorème de multiplication peut être généralisé pour n événements, il s'agit de la loi jointe (**Équation 4**) :

$$P(X_1, \dots, X_n) = P(X_1) \cdot P(X_2|X_1) \cdot P(X_3|X_1, X_2) \dots P(X_n|X_1 \dots X_{n-1})$$

Équation 4 : Loi jointe

La notion de causalité selon Bayes a été reprise par Judea Pearl pour les modèles graphiques : si on connaît dans le détail les causes possibles d'une conséquence observée et leurs probabilités, l'observation des effets permet de remonter aux causes (160).

Nous avons vu les concepts de dépendance et d'indépendance conditionnelle, que l'on peut facilement représenter. Néanmoins, la représentation de dépendances et d'indépendances conditionnelles est un réel défi lorsqu'il s'agit de relations multidimensionnelles comme énoncé dans le théorème de multiplication généralisé (loi jointe). C'est pour pouvoir appréhender plus aisément ces relations qu'il est nécessaire de disposer d'un modèle graphique facilement compréhensible.

Théorie des graphes

Les modèles graphiques constituent la base de la structuration des données. Des algorithmes peuvent ensuite leur être appliqués pour résoudre des problèmes spécifiques. Ils permettent une représentation intuitive, ont une définition mathématique formelle, sur laquelle sont basées des propriétés et algorithmes. La théorie des graphes permet de simplifier la représentation et la lecture de liaisons multidimensionnelles.

Un graphe G est un couple tel que $G=(V, E)$, où V est un ensemble de sommets (aussi appelés nœuds) de taille $|V|$, et $E \in V \times V$ est l'ensemble des arêtes.

Selon les relations entre les nœuds, un graphe peut être dirigé, non dirigé, ou partiellement dirigé (**Figure 7**). Dans un graphe dirigé les connexions entre les nœuds sont appelées arcs, et chaque arc e a une orientation. Dans un graphe non dirigé les arêtes ne sont pas orientées.

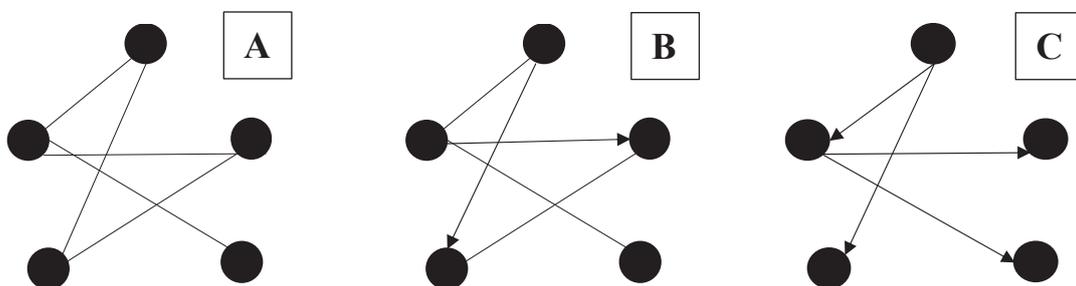


Figure 7 : Graphe non dirigé (A), partiellement dirigé (B), et dirigé (C)

Il peut y avoir des boucles entre les nœuds : un sommet $v \in V$, avec une flèche telle que $\{v, v\}$. Les graphes qui n'ont pas de boucles sont qualifiés de graphes simples, ou acycliques.

Pour représenter graphiquement un modèle, on dessine un point pour chaque sommet et des lignes ou des flèches entre les différents points (selon que le graphe est dirigé ou non).

Un graphe vide est un graphe tel que $G = (V, E)$, avec $V = \emptyset$ et $E = \emptyset$. C'est en fait la structure la plus simple, il n'y a pas d'arcs.

Si on prend une arête $e \in E$, avec $e = \{u, v\}$, alors les sommets u et v sont dits adjacents ou voisins, et incidents avec e .

L'ensemble des flèches qui arrivent sur ou quittent un sommet v sont notées $E(v)$.

Considérons deux graphes tels que $G = (V, E)$ et $G' = (V', E')$. Si $V' \subseteq V$ et $E' \subseteq E$, alors on peut dire que G' est un sous-graphe de G , et que G est un super-graphe de G' (voir **Figure 8**).

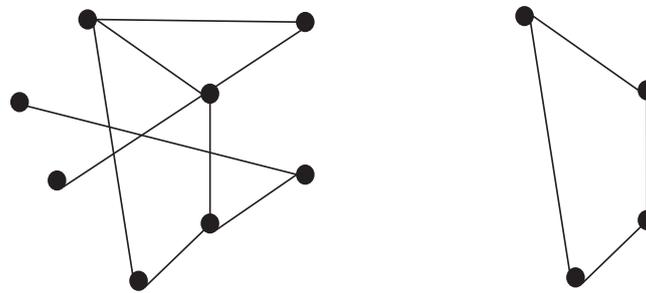


Figure 8 : Graphe G (à gauche) et G' (à droite).

Un graphe est dit pondéré lorsqu'une fonction f_p assigne soit à chaque sommet soit à chaque arête une valeur (un poids).

Un graphe bipartite est un graphe $G = (V, E)$ dans lequel V peut être divisé en deux sous-ensembles V_1 et V_2 tel que les sommets contenus dans le même sous-ensemble ne sont pas adjacents, et que toutes les arêtes de E sont incidentes sur un sommet des ensembles V_1 et un sommet de V_2 (voir **Figure 9**). Dans un graphe bipartite on a les propriétés suivantes :

$$V_1 \cap V_2 = \emptyset$$

$$V_1 \cup V_2 = V$$

$$\forall \{u, v\} \in E: (u \in V_1 \wedge v \in V_2) \vee (v \in V_1 \wedge u \in V_2)$$

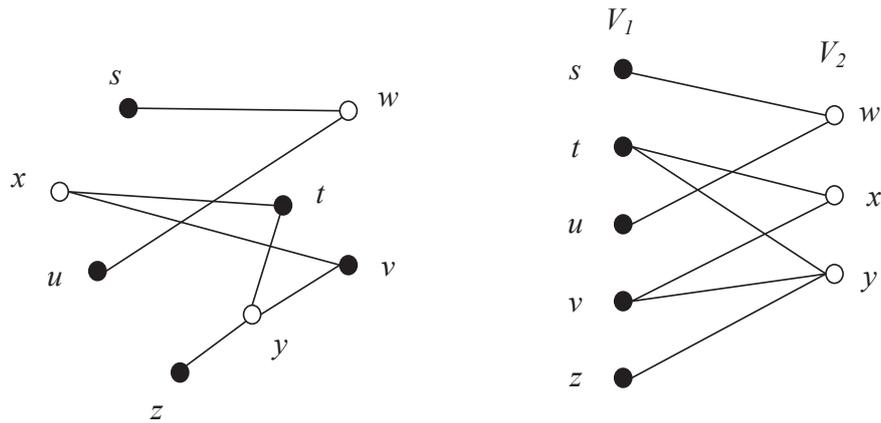


Figure 9 : Graphe bipartite divisé en 2 sous-ensembles V_1 et V_2 .

Un graphe multiple est un graphe non dirigé où plusieurs arêtes peuvent relier la même paire de sommets (voir **Figure 10**).

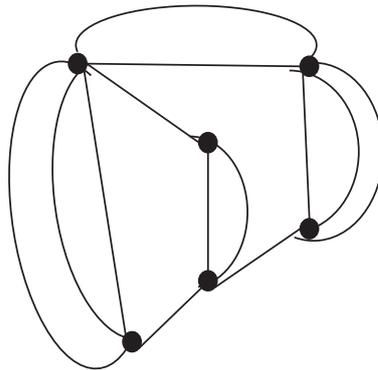


Figure 10 : Exemple de graphe multiple.

Un graphe clairsemé (sparse) est un graphe avec peu d'arêtes, tel que $|E| \ll |V|^2$, où $|V|^2$ est une approximation du nombre maximum d'arêtes d'un graphe ayant $|V|$ sommets.

Un graphe dense (ou saturé) est un graphe tel que $|E| \approx |V|^2$ (chaque nœud est relié à tous les autres nœuds) (161).

Le concept de D-séparation a été énoncé pour la première fois par Judea Pearl en 1988. Il se définit comme suit :

Si A, B, et C sont 3 groupes distincts de nœuds dans un graphe acyclique dirigé G , alors C sépare A et B si entre chaque arc de A et de B il y a un nœud v qui satisfait au moins une des deux conditions suivantes :

1. v a des arcs convergents (il y a 2 arcs qui pointent sur v en provenance des nœuds adjacents) et ni v ni ses descendants n'appartiennent à C
2. v appartient à C et n'a pas d'arcs convergents

Cela confère au réseau bayésien des propriétés de Markov, et permet la représentation des lois de probabilité de variables aléatoires appartenant à X comme le produit des probabilités conditionnelles locales associées à chaque variable X_i (voir **Équation 5**) (159).

Dans le cas de variables aléatoires discrètes, la loi de probabilité jointe s'exprime telle que :

$$P_X(X) = \prod_{i=1}^p P_{X_i}(X_i | \Pi_{X_i})$$

Équation 5 : Loi de probabilités jointes.

Avec Π_{X_i} les parents de X_i .

En somme, les RB permettent de représenter de manière compacte la distribution de probabilité jointe sur l'ensemble des variables. Il s'agit de la décomposition d'une fonction globale en un produit de termes locaux, qui ne dépendent que du nœud considéré et de ses parents dans le graphe. Ce problème est NP complet : s'il y a n variables, il y a $n!$ RBs possibles.

D'après la théorie des connexions fondamentales entre les nœuds, il existe 3 grands types de connexions (voir **Figure 11**) :

- convergente avec $P(X, Y, Z) = P(Z|X, Y)P(X)P(Y)$
- en série $P(X, Y, Z) = P(Y|Z)P(Z|X)P(X)$
- divergente $P(X, Y, Z) = P(X|Z)P(Y|Z)P(Z)$

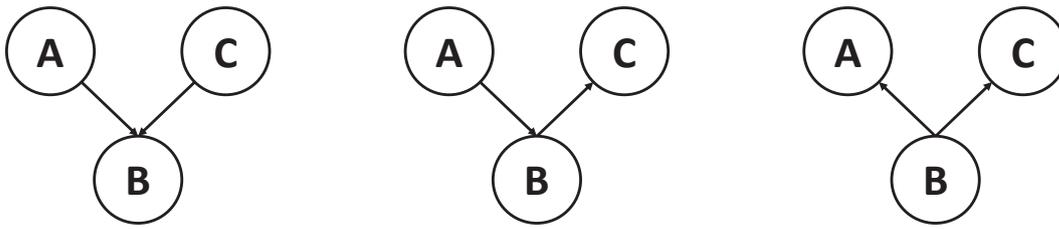


Figure 11 : Connexion convergente (à gauche), en série (au centre), et divergente (à droite) d'après (159).

Si l'on utilise le théorème de Bayes sur les équations des connexions en série et divergente on obtient des factorisations équivalentes. Ces structures sont donc appelées équivalents de Markov (deux RBs sont dit équivalents de Markov s'ils représentent les mêmes relations d'indépendance conditionnelle) (159).

Nous pouvons aussi définir la couverture de Markov : il s'agit des nœuds qui séparent complètement un nœud du reste du graphe. Dans un réseau bayésien, il s'agit pour un nœud A de tous les nœuds parents et enfants de A, ainsi que de tous les nœuds qui partagent un nœud enfant avec A (159).

La modélisation par un réseau bayésien

Les réseaux bayésiens sont une représentation graphique de la loi jointe. Par la structure du graphe ils permettent une représentation qualitative des dépendances et interdépendances entre les variables, et par les tables de probabilités conditionnelles ils apportent une représentation quantitative des relations entre les variables. En résumé, un réseau bayésien est un modèle graphique composé de 3 parties :

- Un ensemble de variables aléatoires $X = \{X_i\}$ avec $i = 1$ à N , où N est le nombre de variables du modèle
- Un graphe dirigé acyclique $G = (X; P)$ où $P(X_i)$ désigne les parents de X_i dans le graphe
- Un ensemble de probabilités conditionnelles $P = \{P(X_i|P(X_i))\}$ avec $i = 1$ à N

La modélisation grâce à un réseau bayésien s'effectue donc en 2 grandes étapes :

1. La recherche de la structure du réseau, c'est l'apprentissage de la structure. Il existe deux possibilités pour la construire : soit manuellement à partir des connaissances d'un

expert, soit à partir des données via des algorithmes de structure. On en distingue 3 grandes catégories : les algorithmes contraints, les algorithmes basés sur un score, et les algorithmes hybrides.

2. L'apprentissage des paramètres, où l'on estime les distributions de probabilités selon la structure du graphe (159).

L'apprentissage de structure

Concernant l'apprentissage de structure on distingue principalement deux grandes approches :

- La recherche d'indépendances conditionnelles via des tests statistiques d'indépendance (par exemple le test du χ^2 et rapport de vraisemblance G^2) est utilisée par les algorithmes SGS, PC (162), et IC (163). L'algorithme PC part d'un graphe saturé pour ensuite sélectionner rétrospectivement les indépendances entre les nœuds (162). L'algorithme IC (inductive causation, ou causalité inductive en français) a été énoncé par Verma et Pearl en 1991 et utilise des tests statistiques d'indépendance conditionnelle pour construire la structure du graphe (164).
- Les approches basées sur un score, pour lesquelles on a des heuristiques de recherche dans l'espace \mathbb{B} des graphes acycliques dirigés (par exemple les algorithmes MWST, K2, GS). Ces approches appliquent le principe du rasoir d'Occam : on recherche le meilleur modèle qui soit le plus simple possible.

Pour l'algorithme K2 il y a un problème relatif à l'initialisation de l'algorithme : il est nécessaire de réaliser plusieurs itérations afin de trouver la meilleure structure.

L'algorithme EM (Expectation-Maximisation) peut aussi être utilisé pour l'apprentissage de structure, notamment sur des données incomplètes : il recherche à chaque itération la meilleure structure et les paramètres associés. L'algorithme EM généralisé consiste à rechercher une meilleure solution pour améliorer le score, et non à rechercher la meilleure solution au total, ce qui permet de réduire l'espace de recherche et d'optimiser ainsi le temps de calcul.

Si l'on souhaite faire de la classification, il faut désigner un nœud cible (variable cible à classifier). Cela aura nécessairement un impact sur la structure du RB. Par exemple, dans un

RB naïf (structure de Bayes naïve) l'hypothèse est que toutes les variables explicatives sont indépendantes conditionnellement à la variable cible (autrement dit tous les nœuds du réseau sont liés uniquement au nœud cible mais ne sont pas reliés entre eux). Il existe une variante appelée structure naïve augmentée dans laquelle on ajoute des liens entre les variables explicatives : cela donne de meilleurs résultats que les recherches de structures basées sur un score (165, 166). Enfin, dans un RB causal tous les arcs représentent une relation de causalité, permettant ainsi d'estimer l'influence d'une variable sur une autre (en modifiant les modalités par exemple dans le cas d'une variable discrète).

L'apprentissage des paramètres

L'apprentissage des paramètres du RB peut se faire à partir de données complètes ou de données incomplètes :

- L'estimation des paramètres à partir de données complètes peut se faire par (167-170):
 - Maximum de vraisemblance (en anglais maximum likelihood ou ML), on cherche trouver les valeurs des paramètres qui vont maximiser la vraisemblance, qui est une fonction permettant de trouver les probabilités le plus justement possible d'après notre jeu de données.
 - Maximum a posteriori (MAP), qui nécessite une loi a priori sur les paramètres (généralement une loi de Dirichlet, qui permet d'obtenir des densités de probabilités pour des variables aléatoires multinomiales).
 - Espérance a posteriori (EAP), qui fonctionne sur le même principe que le MAP mais qui va calculer l'espérance au lieu du maximum. L'espérance mathématique correspond à la valeur moyenne retrouvée si l'on répète un grand nombre de fois une expérience aléatoire.
- L'estimation des paramètres à partir de données incomplètes (MAR, MCAR, MNAR) :
 - Pour les données MCAR, on estime à partir des exemples observés qui sont complets (les sujets avec données manquantes sont censurés). On utilise la loi des probabilités conditionnelles à partir de X_i et $Pa(X_i)$ pour estimer $P(X_i|Pa(X_i))$.

- Pour les données MAR on peut estimer à partir de différentes méthodes comme le « sequential updating » (171), l'échantillonnage de Gibbs (172), ou l'algorithme EM (173-177).
- Pour les données NMAR, il faut essayer de les transformer en données MAR ou MCAR en utilisant des informations extérieures.

Raisonnement probabiliste et inférence

Certaines approches statistiques, comme le coefficient Z de Ducher permettent de déterminer la dépendance entre 2 événements. Pour ce dernier il s'agit de calculer la force de la dépendance entre deux variables X et Y comme suit :

$$Z(X, Y) = \frac{[P(X, Y) - P(X) \times P(Y)]}{(\min[P(X) \text{ et } P(Y)] - P(X) \times P(Y))}$$

Équation 6: Coefficient Z de Ducher.

Avec $P(X, Y)$ la probabilité jointe d'observer X et Y ensemble

$P(X)$ la probabilité d'observer X

$P(Y)$ la probabilité d'observer Y

$\min[P(X) \text{ et } P(Y)]$ la plus petite valeur de probabilité calculée pour X ou Y

Si X est toujours observé lorsque Y est observé ou inversement (X est totalement dépendant de Y ou Y totalement dépendant de X), alors le coefficient Z vaut 1. Si X et Y sont totalement indépendants alors $P(X, Y) = P(X) \times P(Y)$ et $Z = 0$. Plus la liaison entre X et Y est forte, plus le coefficient Z se rapproche de 1 (178). Cette méthode est intéressante notamment parce qu'elle permet d'explorer la liaison entre des variables de manière discontinue (discrète, il s'agit de probabilités).

Concernant les réseaux bayésiens, le terme inférence correspond au calcul des probabilités des variables du réseau en fonction des observations des autres variables, même si ces observations sont incomplètes. Il s'agit d'un problème NP complet comme nous l'avons vu précédemment. L'un des intérêts majeurs est de pouvoir calculer les probabilités de plusieurs événements plus ou moins liés entre eux. De plus, un RB est capable d'intégrer des informations extérieures (appelées aussi exogènes), que l'on note généralement ε . L'intégration

de ces informations modifie les probabilités de certains nœuds (la vraisemblance), qui par propagation vont modifier l'ensemble des probabilités des nœuds qui y sont liés. L'inférence correspond à tout calcul portant sur la distribution de probabilités associée à un RB. Il s'agit uniquement d'un problème de calcul. Les informations affectant un nœud du RB sont appelées informations élémentaires. Elles peuvent être soit déterministes (une variable du RB prend alors une valeur précise), soit imprécises (une variable du RB ne peut pas prendre une valeur, ou la loi de probabilités d'une variable est modifiée) (179).

Les méthodes de calcul de l'inférence sont regroupées en trois groupes :

- Les méthodes de propagation des messages propagent l'information via les arcs d'un graphe qui ne comporte pas de cycle. Néanmoins, cette méthode est utilisable sur des graphes comportant des cycles moyennant une transformation de ceux-ci via des algorithmes de coupe (aussi appelés de conditionnement) (180). Par exemple on peut appliquer des calculs locaux de proche en proche pour chaque nœud du graphe afin de mettre à jour les probabilités marginales a posteriori liées à l'intégration d'une information extérieure ε (181). Dans ces méthodes par propagation, la propagation de l'information se fait dans les deux sens (celui de l'orientation des arcs, et le sens inverse).
- Les méthodes de regroupement de nœuds (ou clustering) qui modifient le graphe par « moralisation » et « triangulation » afin d'obtenir une structure d'« arbre de jonction » permettant d'y appliquer un algorithme simplifié (182-184). Un graphe moralisé est un graphe dans lequel les arcs ne sont plus orientés, et où les parents d'un même nœud sont reliés par un arc. Un graphe non orienté est un graphe triangulé si tout cycle de longueur supérieure à 3 possède au moins un arc reliant 2 nœuds non adjacents dans le cycle. L'arbre de jonction correspond au graphe de jonction minimal d'un graphe triangulé.
- Les méthodes approchées, dites « stochastiques » utilisent des algorithmes MCMC (Markov Chain Monte Carlo) et des échantillonneurs de Gibbs. Ces méthodes font appel à la simulation. Elles ne sont utilisées que pour des RB très complexes, comportant beaucoup de cycles (185-189).

Enfin, pour terminer cette première partie nous ferons le lien entre l'application de méthodes et de modèles issus de l'intelligence artificielle (les réseaux bayésiens) et le domaine de l'oncologie, de l'oncohématologie, et de l'individualisation des thérapeutiques afin de permettre au lecteur d'entrevoir toutes les possibilités liées au co-développement de ces deux domaines scientifiques.

L'intégration d'algorithmes d'apprentissage machine aux approches pharmacocinétiques plus traditionnelles (modèles PK-PD, recherche de covariables en modèles de population) a été désignée comme « modélisation pharmacométrique généralisée » (Generalized Pharmacometric Modelling, GPM). McComb et Ramanathan ont démontré l'intérêt d'associer une régression par forêts aléatoires et des réseaux bayésiens pour intégrer de l'information externe afin de mieux estimer les covariables et paramètres d'un modèle PK-pop (190). Si l'on se concentre sur les réseaux bayésiens, ces modèles ont comme principal avantage de mieux gérer les données manquantes que d'autres modèles. Cela a par exemple été démontré dans la prédiction de la survie dans le cancer du poumon non à petites cellules par rapport aux machines à vecteurs de support, ou SVM (191).

L'utilisation d'un RB naïf a aussi permis avec un panel d'une dizaine de gènes de prédire la chimiosensibilité dans le cancer du sein avant la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante. L'objectif de ce type de modèle étant de sélectionner les patients pouvant tirer un réel bénéfice en termes de réponse à la chimiothérapie (192). D'autres exemples de l'utilisation des RB en oncologie et oncohématologie sont présentés dans le **Tableau 3**.

En somme, on constate que les RB sont très utilisés à visée diagnostique ou pronostique en oncologie, mais assez peu comme outils d'aide à la décision thérapeutique, notamment pharmacologique. Ils sont aussi moins représentés en oncohématologie. Nous présentons dans la seconde partie de cette thèse le développement de RB comme outils d'aide à la décision en oncohématologie pédiatrique dans le domaine de l'individualisation des thérapeutiques pharmacologiques pour des médicaments à marge thérapeutique étroite comme la ciclosporine et le busulfan.

Tableau 3 : Exemples de publications faisant appel aux réseaux bayésiens en oncologie.

Auteurs	Année	Titre	Type de cancer	Application	Référence
Kahn et coll.	1995	Preliminary investigation of a Bayesian network for mammographic diagnosis of breast cancer	Sein	Diagnostique	(193)
Kahn et coll.	1997	Construction of a Bayesian network for mammographic diagnosis of breast cancer	Sein	Diagnostique	(194)
Bulashevska et coll.	2004	Pathways of urothelial cancer progression suggested by Bayesian network analysis of allelotyping data	Urothélial	Pronostique	(195)
Burnside et coll.	2004	Using a Bayesian network to predict the probability and type of breast cancer represented by microcalcifications on mammography	Sein	Diagnostique	(196)
Burnside et coll.	2006	Bayesian network to predict breast cancer risk of mammographic microcalcifications and reduce number of benign biopsy results: initial experience	Sein	Diagnostique	(197)
Gevaert et coll.	2006	Predicting the prognosis of breast cancer by integrating clinical and microarray data with Bayesian networks	Sein	Pronostique	(198)

Cruz-Ramírez et coll.	2007	Diagnosis of breast cancer using Bayesian networks: a case study	Sein	Diagnostique	(199)
Smith et coll.	2009	A decision aid for intensity-modulated radiation-therapy plan selection in prostate cancer based on a prognostic Bayesian network and a Markov model	Prostate	Pronostique/Thérapeutique	(200)
Jayasurya et coll.	2010	Comparison of Bayesian network and support vector machine models for two-year survival prediction in lung cancer patients treated with radiotherapy	Poumon	Pronostique	(201)
Alvaro-Meca et coll.	2011	In-hospital death caused by pancreatic cancer in Spain: application with a bayesian network	Pancréas	Pronostique	(202)
Oh et coll.	2011	A Bayesian network approach for modeling local failure in lung cancer	Poumon	Pronostique	(203)
Zhao et coll.	2011	Combining PubMed knowledge and EHR data to develop a weighted bayesian network for pancreatic cancer prediction	Pancréas	Pronostique	(204)
Wang et coll.	2014	Modeling and predicting the occurrence of brain metastasis from lung cancer by Bayesian network: a case study of Taiwan	Poumon	Pronostique	(205)

Kourou et coll.	2016	Prediction of oral cancer recurrence using dynamic Bayesian networks	VADS	Pronostique	(206)
Xiao et coll.	2016	Tree-Augmented Naïve Bayesian network model for predicting prostate cancer	Prostate	Diagnostique	(207)
Cai et coll.	2017	Analysis of prognostic factors for survival after surgery for gallbladder cancer based on a Bayesian network	Voies biliaires	Pronostique	(208)
Cypko et coll.	2017	Guide for Constructing Bayesian Network Graphs of Cancer Treatment Decisions	VADS	Thérapeutique	(209)
Yin et coll.	2017	Development of Asian Non-Small Cell Lung Cancer Survival Prediction Model Using an Innovative Method of Bayesian Network	Poumon	Pronostique	(210)
Koch et coll.	2017	A causal Bayesian network model of disease progression mechanisms in chronic myeloid leukemia	Leucémie myéloïde chronique	Analytique	(211)
Tang et coll.	2018	The survival prediction model of advanced gallbladder cancer based on Bayesian network: a multi-institutional study	Voies biliaires	Pronostique	(212)
Khayati et coll.	2019	Prediction of docetaxel toxicity in older cancer patients: a Bayesian network approach	Multiples	Thérapeutique	(213)

Luo et coll.	2019	Development of a Fully Cross-Validated Bayesian Network Approach for Local Control Prediction in Lung Cancer	Poumon	Pronostique	(214)
Huang et coll.	2020	The Usefulness of Bayesian Network in Assessing the Risk of Triple-Negative Breast Cancer	Sein	Diagnostique	(215)
Jiang et coll.	2020	Leveraging Bayesian networks and information theory to learn risk factors for breast cancer metastasis	Sein	Pronostique	(216)
Reijnen et coll.	2020	Preoperative risk stratification in endometrial cancer (ENDORISK) by a Bayesian network model: A development and validation study.	Endomètre	Pronostique	(217)
Sieswerda et coll.	2020	Predicting Lung Cancer Survival Using Probabilistic Reclassification of TNM Editions With a Bayesian Network	Poumon	Pronostique	(218)
Trilla-Fuertes et coll.	2020	Bayesian networks established functional differences between breast cancer subtypes	Sein	Analytique	(219)
Wang et coll.	2020	Survivability Prognosis for Lung Cancer Patients at Different Severity Stages by a Risk Factor-Based Bayesian Network Modeling	Poumon	Pronostique	(220)

Luo et coll.	2021	A situational awareness Bayesian network approach for accurate and credible personalized adaptive radiotherapy outcomes prediction in lung cancer patients	Poumon	Thérapeutique	(221)
Rodin et coll.	2021	Dissecting Response to Cancer Immunotherapy by Applying Bayesian Network Analysis to Flow Cytometry Data	Œsophage et junction gastrique	Analytique	(222)
Ladyzynski et coll.	2022	Dynamic Bayesian networks for prediction of health status and treatment effect in patients with chronic lymphocytic leukemia	Leucémie myéloïde chronique	Pronostique/Thérapeutique	(223)
Osong et coll.	2022	Bayesian network structure for predicting local tumor recurrence in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation followed by surgery	Rectal	Pronostique	(224)

NS: non spécifié ; VADS : voies aérodigestives supérieures

Deuxième partie : Travail personnel

Ce travail de thèse cherche à démontrer l'utilité de méthodes issues de l'intelligence artificielle, et notamment des réseaux bayésiens, pour modéliser des phénomènes pharmacothérapeutiques complexes afin d'aider et supporter les cliniciens dans leurs décisions thérapeutiques en situations cliniques complexes, notamment en oncohématologie pédiatrique. En effet, de nombreux médicaments à marge thérapeutique étroite sont utilisés dans cette discipline, comme le busulfan et la ciclosporine. Une mauvaise exposition à ces médicaments (trop élevée ou trop faible) peut avoir des conséquences cliniques très graves, allant jusqu'au décès. Nous avons vu précédemment que l'intérêt pour l'usage de l'intelligence artificielle en santé est grandissant, mais il s'inscrit principalement dans le champ du diagnostic. Or, ces méthodes pourraient aussi se montrer bénéfiques en thérapeutique.

L'objectif des travaux qui suivent est donc de démontrer l'intérêt de concevoir et de valider des modèles optimaux pour le ciblage thérapeutique en oncohématologie pédiatrique avec des méthodes issues de l'intelligence artificielle, afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique lors de l'utilisation de médicaments à marge thérapeutique étroite chez ces patients.

Chapitre 1 : Preuve de concept de l'utilisation des réseaux bayésiens dans le ciblage thérapeutique pharmacologique en transplantation de cellules souches hématopoïétiques pédiatrique

Publication : Leclerc V, Ducher M, Bleyzac N. Bayesian Networks: A New Approach to Predict Therapeutic Range Achievement of Initial Cyclosporine Blood Concentration After Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Drugs R D*. 2018 Mar;18(1):67-75. doi: 10.1007/s40268-017-0223-7. PMID: 29404858; PMCID: PMC5833907.

Introduction

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) a révolutionné la prise en charge des pathologies hématologiques, à la fois adultes et pédiatriques. Elle a permis le traitement de pathologies malignes (hémopathies malignes, comme les leucémies) et non malignes (drépanocytose et thalassémies par exemple). Les 3 principales étapes d'une TCSH sont l'étape de conditionnement, la greffe en elle-même, et l'immunosuppression post-TCSH (voir première partie chapitre 1 pour plus de détails) (225, 226). Les complications post-greffe peuvent être nombreuses, et comprennent notamment la toxicité des immunosuppresseurs lorsque les concentrations sanguines sont trop élevées (pour la CsA atteinte rénale, hypertension artérielle, tremblements, altérations du bilan hépatique...), ou la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique (aGVHD, cGVHD). Il y a donc un réel intérêt à maîtriser l'immunosuppression post-greffe, afin d'éviter la GVHD, tout en conservant un effet greffe versus leucémie (GVL) bénéfique pour les pathologies malignes. Pour cela plusieurs stratégies sont possibles, et plusieurs molécules sont utilisées : du sérum anti-thymoglobuline pour les greffes allogéniques (notamment à haut risque de GVHD) et des anticalcineurines (cyclosporine ou tacrolimus) parfois associés à du méthotrexate ou au mycophénolate mofétil (MMF). Historiquement en Europe la cyclosporine est largement majoritaire dans les pratiques à la fois chez l'adulte et en pédiatrie (227). À l'IHOPE de Lyon, une stratégie avec de la cyclosporine A (CsA) en monothérapie est utilisée car la CsA permet la cytotoxicité des cellules NK et donc l'effet GVL contrairement au méthotrexate et au MMF (9). L'indication de ce médicament à marge thérapeutique étroite dans une population pédiatrique en situation clinique complexe (donc soumise à une importante variabilité inter- et intra-individuelle) est donc à haut risque. Il est recommandé de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique des concentrations sanguines afin d'adapter les posologies aux concentrations thérapeutiques

cibles pour maximiser les chances de succès et minimiser le risque de complications (227). Actuellement cliniciens et pharmacologues ont une approche globale prenant en compte de nombreux facteurs clinico-biologiques et thérapeutiques, pour adapter au mieux les posologies de CsA au cours du suivi thérapeutique en post-greffe. On peut donc considérer cette situation comme un système complexe dont la modélisation pourrait permettre une facilitation et une amélioration dans la prise de décisions thérapeutiques.

Dans ce contexte, nous avons cherché à faire la preuve de concept qu'il était possible de modéliser l'atteinte de la cible thérapeutique de la CsA en post-greffe immédiat par des méthodes issues de l'IA. Pour cela nous avons utilisé une base de données monocentrique de 155 patients sur huit années sur laquelle nous avons appliqué différents algorithmes de modèles issus de l'IA dont nous avons comparé les performances. Nous avons aussi généré une population virtuelle à partir de données synthétiques, obtenues via l'un des modèles testés.

Résumé

La TCSH pédiatrique permet de traiter de nombreuses pathologies malignes et non malignes. La ciclosporine, un médicament à marge thérapeutique étroite, est l'immunosuppresseur qui est principalement utilisé en prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), mais qui peut aussi être responsable d'effets indésirables graves en cas de surexposition. L'objectif de cette étude est de prédire la première concentration sanguine résiduelle de CsA après TCSH pédiatrique, et donc la dose nécessaire pour atteindre la cible thérapeutique en utilisant un modèle mathématique permettant des prédictions au niveau individuel. Pour cela les données cliniques et biologiques de 155 patients pédiatriques ayant reçu une TCSH entre 2008 et 2016 ont été collectées et utilisées pour générer des données synthétiques de 1000 sujets afin de construire un réseau bayésien. Les caractéristiques et la sensibilité de ce modèle aux données manquantes ont été comparées à quatre autres méthodes. Le réseau bayésien naïf augmenté (RB TAN) présentait les meilleures caractéristiques sans données manquantes (AUC ROC $0,89 \pm 0,02$), $18,9 \pm 2,6$ % de patients mal classés, et une valeur prédictive positive et négative de $85,9 \pm 3,4\%$ et $74,2 \pm 5,1\%$ respectivement. Cette tendance a été retrouvée dans le jeu de données synthétiques jusque 10% de données manquantes. Les variables les plus pertinentes qui influençaient l'atteinte de la cible thérapeutique de la concentration résiduelle initiale de CsA étaient la dernière dose avant prélèvement et la dose moyenne reçue avant prélèvement. Nous avons développé et validé (validation croisée) un réseau bayésien disponible en ligne pour prédire l'atteinte de l'intervalle thérapeutique de la

première concentration résiduelle de CsA. Ce modèle permet la simulation de différents régimes posologiques afin de maximiser la probabilité d'atteindre l'intervalle thérapeutique cible directement après TCSH, permettant ainsi de diminuer le risque de survenue d'effets indésirables ou de aGVHD.

Discussion

Dans notre population pédiatrique ayant reçu une TCSH et de la CsA en prophylaxie de la GVHD, les RB-TAN étaient la meilleure des méthodes testées pour prédire l'atteinte des concentrations thérapeutiques cibles initiales. L'intervalle thérapeutique des concentrations sanguines de CsA a été choisi comme variable à prédire plutôt que les concentrations sanguines de CsA elles-mêmes car c'est ce qui semblait le plus pertinent cliniquement, et le plus pratique pour les cliniciens utilisant le RB en ligne. Cet outil leur permettra de trouver la meilleure posologie initiale de CsA en IV pour atteindre l'intervalle thérapeutique en post-greffe immédiat, en utilisant une méthode simple, si tant est qu'une validation externe satisfaisante est réalisée.

De nombreuses méthodes de classification et de prédiction sont utilisées en médecine, et nous avons choisi de limiter notre étude à 5 d'entre elles qui sont très largement utilisées : une paramétrique (la régression logistique) et 4 non-paramétriques (les RB naïfs, RB TAN, SVM, et forêts aléatoires).

Les réseaux bayésiens sont des graphes acycliques dirigés qui représentent une structure probabiliste. Il existe une relation directe entre le modèle graphique et une distribution de probabilités particulière. Ils sont composés de sommets (ou nœuds) et d'arêtes dirigées (ou flèches). Chaque flèche part d'un nœud (le nœud parent) et pointe vers un autre nœud (le nœud enfant). Dans les RB chaque nœud représente une variable aléatoire, et chaque flèche une relation de dépendance immédiate ou d'influence directe. Pour créer la structure du RB TAN nous avons utilisé un algorithme d'apprentissage dans lequel la variable cible n'a pas de nœud parent et où toutes les autres variables ont la variable cible comme parent et au plus une autre variable explicative. Les tables de probabilités sont complétées à l'aide de l'algorithme EM (Expectation Maximization), comme décrit précédemment par Sansot et coll. (228).

La régression logistique, méthode très utilisée dans le domaine biomédical, permet de quantifier la relation entre plusieurs variables en estimant une probabilité. Cette méthode prend en compte les facteurs de confusion mais nécessite des mesures de bonne qualité, et peut être perturbée par d'éventuelles interactions entre les variables. Elle n'est pas non plus capable de gérer les données manquantes des variables continues (229, 230).

Les machines à vecteurs de support (SVM) sont des algorithmes d'apprentissage capables de séparer plusieurs variables en classes en maximisant la marge d'un hyper-plan. Les SVM sont bien adaptés lorsqu'on travaille sur des données de grandes dimensions et sont robustes aux données éparses et bruitées (231).

Les forêts aléatoires sont une méthode basée sur la génération de nombreux arbres par bootstrap. Pour chaque nœud de chaque arbre, celui qui prédit le mieux est retenu. Le résultat final donné par la forêt aléatoire est la moyenne de tous les arbres individuels (232).

Pour comparer ces méthodes nous devons nous assurer d'être dans des conditions optimales, en évitant les problèmes d'homogénéité de variances, le manque de puissance statistique, et la sensibilité aux données manquantes, pouvant influencer sur les méthodes paramétriques. C'est pourquoi une approche basée sur des données synthétiques a été préférée. Après validation croisée, le RB TAN était la meilleure méthode en comparant les AUC-ROC et au vu de sa bonne valeur prédictive positive.

De plus, l'approche par données synthétiques nous a permis de tester l'influence des données manquantes en prenant en compte les problèmes de puissance statistique. La tendance selon laquelle le RB TAN était la meilleure méthode s'est poursuivie jusqu'à 10% de données manquantes.

Cette approche testant la sensibilité aux données manquantes de notre méthode apparaît très importante car en pratique clinique courante il est très fréquent que des données soient incomplètes ou non disponibles.

Le RB TAN, en plus de ses bonnes performances, est aussi plus facile à utiliser et à comprendre par les cliniciens que d'autres méthodes comme les forêts aléatoires. En effet, cette représentation par un graphe acyclique dirigé permet de répondre simplement et rapidement à une question que l'on se pose, ce qui est cohérent avec les besoins en pratique clinique.

Le RB final présente, comme dans l'approche par simulation, de bonnes caractéristiques de performance après validation. Il est prévu de mettre ce modèle à disposition en ligne, il doit donc répondre à deux principales préoccupations : la sensibilité aux données manquantes et la validation externe. L'analyse de sensibilité que nous avons réalisée nous renseigne sur l'importance de l'information apportée par les différentes variables au réseau. L'information apportée par certaines variables ne peut pas être compensée par l'information apportée par d'autres : dans ce cas ces variables doivent être renseignées dans le modèle en ligne. Ces variables indispensables seront listées dans le guide d'utilisation du modèle en ligne. Ce modèle paraît très intéressant pour les cliniciens car il leur permet de prédire l'atteinte de la cible thérapeutique ou non de leurs patients en post-greffe immédiat, et ainsi anticiper une modification de posologie de CsA. Cependant, une validation externe multicentrique de ce modèle doit être réalisée avant son utilisation en pratique clinique.

Durant les 50 dernières années la TCSH a constitué un progrès médical très important, faisant grandir l'intérêt pour le suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs.

La CsA étant le principal immunosuppresseur utilisé après TCSH, de nombreux chercheurs ont travaillé sur le lien entre exposition à ce médicament et survenue de GVHD (233-236). Mallard et coll. (236) ont démontré que les concentrations sanguines résiduelles de CsA durant la première semaine post-greffe étaient corrélées à la survenue de aGVHD de grade III-IV, mais aucune augmentation de la survie globale n'a été retrouvée. Cependant, dans cette étude, les concentrations cibles de CsA étaient élevées, inhibant potentiellement un effet GVL et exposant les patients aux effets indésirables de la CsA (236). Martin et coll. ont aussi retrouvé cette tendance en population pédiatrique (111). Dans ce cadre, notre modèle pourrait s'avérer utile en permettant d'atteindre rapidement l'intervalle thérapeutique en post-greffe immédiat et ainsi être évalué soit sur l'amélioration de la survenue d'aGVHD modérée dans les pathologies malignes (optimisant ainsi l'effet GVL), soit en diminuant la survenue d'aGVHD sévère dans les pathologies non-malignes.

Les premières études ne prenaient en compte que la créatinine sérique et la concentration sanguine résiduelle de CsA pour adapter les posologies (234, 235), mais des modèles plus complexes prenant en compte de nombreuses covariables comme l'hémoglobine, l'hématocrite, la fonction hépatique (à travers la bilirubine, l'alanine amino-transférase, l'aspartate amino-transférase, l'albumine), et la créatinine ont été développés plus récemment (237). Cependant, notre modèle est le premier à ce jour à inclure autant de variables en même temps pour prédire l'atteinte de l'intervalle thérapeutique de la CsA en post-greffe immédiat. De plus, le rôle de l'inflammation sur les cytochromes, et notamment le CYP3A4, avec une inhibition du métabolisme de certains médicaments comme la CsA est bien connu désormais (238). Des épisodes inflammatoires interviennent souvent au décours de la TCSH, par exemple des infections en post-greffe. De ce fait, l'inclusion de paramètres reflétant l'inflammation dans le modèle est pertinente. Notre étude est la première à prendre en compte ces paramètres.

D'autres variables pourraient influencer les concentrations résiduelles sanguines de CsA, mais elles ne sont ni disponibles, ni considérées en pratique clinique, c'est pourquoi le modèle ne les inclut pas. Les concentrations sanguines résiduelles de CsA présentent une variabilité inter- et intra-individuelle importantes, et leur évolution durant toute la période de traitement est un phénomène complexe. La possibilité de considérer plusieurs variables en même temps signifie que les RB constituent un réel espoir pour la création de modèles utiles aux cliniciens.

Le modèle que nous avons développé est intéressant, mais il ne concerne que la première concentration sanguine résiduelle de CsA en post-TCSH pédiatrique. Une validation externe sur une autre cohorte sera nécessaire avant qu'il puisse être utilisé en pratique clinique.

Une autre limite est l'intervalle thérapeutique considéré dans notre étude. En effet, les cibles de concentrations résiduelles sanguines de CsA n'ont été définies que selon l'indication de la TCSH, puisque la concentration d'intérêt était la première en post-greffe. Si une période plus longue après la greffe avait été considérée, la survenue d'une aGVHD ou d'autres valeurs de concentrations cibles de CsA auraient été considérées. De plus, Jacobson et coll. (239) ont montré que le nombre de jours post-greffe influence la pharmacocinétique de la CsA, d'où l'intérêt de développer un modèle permettant de couvrir une plus large période après TCSH pour prendre en compte la variabilité pharmacocinétique intra-individuelle.

Chapitre 2 : Optimisation du modèle de prédiction de l'atteinte de l'intervalle thérapeutique pour en faire un outil d'aide à la décision thérapeutique pour la première dose de ciclosporine

Publication : Leclerc V, Ducher M, Ceraulo A, Bertrand Y, Bleyzac N. A Clinical Decision Support Tool to Find the Best Initial Intravenous Cyclosporine Regimen in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Pharmacol*. 2021 Nov;61(11):1485-1492. doi: 10.1002/jcph.1924. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34105165.

Introduction

Dans le chapitre précédent nous avons fait la preuve de concept de l'utilisation des RB pour modéliser l'atteinte de l'intervalle thérapeutique en post-TCSH pédiatrique immédiat. Néanmoins, le modèle présenté n'est pas intuitif pour les cliniciens qui souhaiteraient disposer directement de la prédiction de la meilleure dose de CsA IV à administrer dès le début du traitement pour maximiser la probabilité d'atteindre l'intervalle thérapeutique en post-greffe immédiat. Ce retour utilisateur a donc fait l'objet d'une optimisation du modèle et d'un autre travail qui est présenté dans ce chapitre 2, avec l'objectif de se rapprocher d'un outil d'aide à la décision thérapeutique.

Résumé

Pour optimiser les posologies de CsA en TCSH pédiatrique nous avons pour objectif de fournir aux cliniciens un outil d'aide à la décision clinique validé pour déterminer la première dose optimale de CsA à administrer par voie intraveineuse. Pour cela nous avons utilisé un jeu de données monocentrique comprenant 10 ans de données de TCSH pédiatrique. Toutes les variables ont été discrétisées d'après les données de la littérature ou grâce à des algorithmes faisant appel à l'entropie de Shannon (issue de la théorie de l'information), ou une discrétisation à intervalles égales.

Les 8 premières années de données ont été utilisées pour bâtir le modèle, un réseau bayésien. Ce modèle a subi une validation croisée 10-plis, puis une validation prospective sur les données des 2 dernières années. Il y avait respectivement 3,3% et 4,1% de données manquantes dans le jeu de données d'entraînement et de validation du modèle. Après validation prospective, le RB-TAN présentait des performances prédictives intéressantes avec une AUC-ROC moyenne de 0,804, 32,8% de patients mal classés, une valeur prédictive positive de 0,672 et négative de 0,285. Ce modèle validé permet de bonnes prédictions permettant de proposer

une dose initiale de CsA optimisée et personnalisée pour les patients pédiatriques recevant une TCSH. Cependant, l'impact clinique de l'utilisation de ce modèle doit être évalué.

Discussion

Le RB développé présente de bonnes capacités prédictives après validation pour déterminer la meilleure dose initiale de CsA IV à administrer aux patients pédiatriques recevant une TCSH. Il est prouvé qu'obtenir le plus rapidement possible des concentrations sanguines résiduelles de CsA dans l'intervalle thérapeutique est crucial en TCSH pédiatrique. En effet, ce facteur est relié à la survenue et à la sévérité d'aGVHD et aussi corrélé à la survie sans évènement dans les leucémies en optimisant l'effet GVL (9, 111). Martin et coll. (111) ont montré que des concentrations subthérapeutiques de CsA durant la première semaine post-greffe étaient associées à une plus grande survenue d'aGVHD, et Stocker et coll. (240) ont obtenu des résultats semblables en TCSH haploidentique. De la même manière, Bianchi et coll. (241) ont prouvé que de faibles concentrations sanguines de CsA dans les 10 premiers jours post-greffe étaient associées à la survenue d'une aGVHD de grade II à IV, mais aussi d'une cGVHD. Kort et coll. (242) ont aussi publié que des concentrations sanguines de CsA plus élevées dans le 1^{er} mois post-greffe étaient associées à une moindre survenue d'aGVHD de grade II à IV, mais n'étaient pas liées à la rechute ou la survie globale. Cependant, l'incidence de toxicité due à la CsA était élevée dans cette étude.

La variabilité pharmacocinétique de la CsA est difficile à gérer pour les cliniciens, puisque de nombreux facteurs influençant les concentrations sanguines de CsA ont été décrits (réf 3, 7, 28, 29, 49-51). Dans notre cohorte, un tiers des patients atteignait l'intervalle thérapeutique dans les quelques jours qui suivaient la TCSH. Cela suggère que les posologies usuelles de 3mg/kg/k et 5mg/kg/j recommandées par l'EBMT ne conviennent pas à tous les patients pédiatriques. Ainsi, il apparaît nécessaire d'individualiser les posologies en prenant en compte les co-médications et les paramètres clinico-biologiques des patients (8, 243). Cependant, la prise en compte de tous ces facteurs hétérogènes participant à la variabilité pharmacocinétique pour individualiser les posologies de CsA en TCSH pédiatrique devrait aboutir à des modèles prédictifs complexes. Pour gérer cet écueil, une approche non-paramétrique comme les RB semble très intéressante puisqu'il s'agit de méthodes robustes, sans hypothèses a priori, capables de gérer les données manquantes et de multiples variables catégorielles. Ces avantages sont d'intérêt notable comparativement aux analyses multivariées conventionnelles, à la pharmacocinétique de population, ou aux approches PB-PK.

Les RB sont des méthodes graphiques probabilistes issues de l'IA, avec un intérêt grandissant dans le domaine de la santé. Ce sont des approches très intéressantes pour résoudre de nombreux problèmes cliniques (197, 209, 211, 244-256). Avant tout, en tant que méthodes

non paramétriques basées sur une approche probabiliste, ils nécessitent une étape de discrétisation préalable pour toutes les variables continues (257). Il est crucial que cette étape de discrétisation minimise la perte d'information, tout en étant cliniquement pertinente pour les utilisateurs. Il s'agit de l'étape de modélisation la plus délicate, puisqu'elle peut être responsable d'une perte de précision des prédictions. Malgré cet inconvénient, des compromis ont été faits entre la meilleure discrétisation informatique, et une discrétisation qui soit cohérente avec les pratiques cliniques en permettant une précision suffisante pour un usage clinique du modèle. Par exemple, le poids a été discrétisé à l'aide de l'algorithme de maximisation de l'interdépendance des attributs de classe (CAIM), ce qui a amélioré l'information apportée au modèle par cette variable, même si les 3 classes peuvent paraître larges et ont peu de sens pour les cliniciens (258).

Les RB ont de nombreux avantages : ils sont facilement et rapidement compréhensibles par les utilisateurs potentiels, mais aussi faciles à utiliser et à mettre en ligne. De plus, ils sont capables de fournir un résultat même en cas de données manquantes, ce qui est une situation fréquente en médecine en vie réelle (259). Un de leurs autres avantages sur les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK-PD) conventionnels est leur capacité à intégrer de nombreuses covariables. En effet, les modèles PK-PD déterministes suivent le principe de parcimonie donc un nombre limité de paramètres sont inclus dans le modèle final afin d'éviter de se retrouver dans un système chaotique avec une forte sensibilité aux conditions initiales et une forte récurrence. Cette amplification d'erreur conduit à un faible pouvoir prédictif du modèle.

Il faut noter qu'il y avait dans notre étude une différence statistiquement significative entre les deux jeux de données concernant les médicaments interacteurs. L'arrêt de commercialisation de la lacidipine en France en 2016 (remplacée en pratique clinique par l'amlodipine ou la nicardipine, qui sont des inhibiteurs du CYP3A4) peut aisément expliquer cette différence (260).

Cet outil d'aide à la décision clinique permet de considérer de nombreux facteurs affectant la pharmacocinétique de la CsA et les concentrations sanguines résiduelles. Néanmoins, cet outil présente quelques limites comme ses conditions d'application. Comme les RB sont des méthodes d'apprentissage machine probabilistes non-paramétriques, des données d'apprentissage plus importantes seraient nécessaires pour améliorer la précision du modèle, permettant une discrétisation plus fine avec plus de classes.

Chapitre 3 : Conception et validation d'un outil d'aide à la décision thérapeutique, exemple du relais IV – oral de la ciclosporine en transplantation de cellules souches hématopoïétiques pédiatrique

Publication : Leclerc V, Bleyzac N, Ceraulo A, Bertrand Y, Ducher M. A decision support tool to find the best cyclosporine dose when switching from intravenous to oral route in pediatric stem cell transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 Oct;76(10):1409-1416. doi: 10.1007/s00228-020-02918-9. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32533216.

Introduction

À distance de la TCSH, le relais de la voie IV à la voie orale (per os) est proposé au patient pour l'immunosuppression par CsA. Il s'agit d'un autre temps fort de la greffe où la variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle intervient à nouveau à travers de nombreux facteurs, complexifiant la situation et la prise de décision thérapeutique. Il est communément appliqué un ratio de 1 pour 2 lors de ce relais IV-per os (la posologie en cours par voie IV est doublée pour le passage à la voie orale). Or, on constate que de nombreux patients qui étaient bien équilibrés au moment du relais ne le sont plus à l'issue. Cela suggère que ce ratio de doublement ne convient pas à tous les patients ni à toutes les situations, ne leur permettant pas de rester dans l'intervalle thérapeutique des concentrations sanguines résiduelles cibles de CsA. C'est pourquoi nous avons tenté de développer un nouvel outil d'aide à la décision, en faisant appel aux RB afin d'aider les cliniciens à optimiser et individualiser les posologies de CsA à administrer par voie orale lors du relais.

Résumé

La bonne gestion de la variabilité pharmacocinétique des immunosuppresseurs après TCSH pédiatrique est un vrai défi clinique. Ainsi, l'objectif de cette étude était de concevoir et valider un outil d'aide à la décision clinique permettant de prédire la meilleure dose de CsA à administrer par voie orale au moment du relais IV-per os. Pour cela nous avons utilisé un jeu de données de 10 ans de TCSH pédiatriques, allant de 2008 à 2018. Un réseau bayésien naïf augmenté (RB-TAN, méthode issue de l'intelligence artificielle) a été construit avec les données des huit premières années puis validé avec les données des deux dernières. Le RB obtenu présente de bonnes performances prédictives, à la fois après validation croisée

10-plis et validation externe avec respectivement une AUC-ROC de 0,89 et 0,86, un pourcentage de patients mal classés de 28,7% et 35,2%, un taux de vrais positifs de 0,71 et 0,65, et de faux positifs de 0,12 et 0,14. Le modèle final permet la prédiction de la première dose per os de CsA ayant la meilleure probabilité de permettre au clinicien d'atteindre l'intervalle thérapeutique pour son patient. L'impact clinique de l'utilisation de ce modèle doit être démontré prospectivement. Le respect des conditions d'utilisation de cet outil d'aide à la décision est indispensable, ainsi que l'analyse critique du résultat obtenu en le confrontant au contexte clinique.

Discussion

Un outil d'aide à la décision ayant subi une validation externe serait intéressant pour aider les cliniciens à résoudre la problématique du maintien de concentrations résiduelles sanguines efficaces de CsA dans l'intervalle thérapeutique afin d'éviter une aGVHD sévère, des effets toxiques de la CsA, ou une rechute (111, 261, 262). En effet, le nombre important de facteurs de variabilité PK rendent la tâche de trouver la meilleure posologie de CsA difficile, puisque les cliniciens doivent tous les prendre en compte en même temps (263, 264). Le RB TAN que nous proposons possède de bonnes performances s'agissant de définir la meilleure première dose de CsA à administrer par voie orale lors du relais IV-per os avec une AUC-ROC supérieure à 0,85.

En fait, les concentrations résiduelles sanguines de CsA sont très variables, à la fois entre les individus et tout au long du traitement d'un même patient (265, 266). De nombreux facteurs de variabilité ont été identifiés et doivent être pris en compte pour individualiser les posologies (114, 239, 263, 264). Par exemple l'inflammation gastro-intestinale a été décrite comme l'un des facteurs de variabilité PK lors du relais IV-per os. Les mécanismes impliqués sont pluriels : augmentation de la perméabilité capillaire, diminution de l'activité du CYP450, et diminution de la motilité intestinale (238, 267, 268). Par conséquent, trouver les bons ajustements posologiques requiert une approche globale prenant en compte tous ces facteurs de variabilité. Les RB sont une approche qui convient à l'intégration de tous ces facteurs de variabilité. Une relation exposition-réponse a été communément admise en TCSH pédiatrique, rendant le suivi thérapeutique pharmacologique des concentrations résiduelles sanguines de CsA essentiel dans cette population (243, 269).

La CsA est largement utilisée en pédiatrie, en particulier en transplantation solide et en TCSH (269-271). La conversion de la forme IV à la forme pharmaceutique orale est un sujet très étudié, surtout sur le plan pharmacocinétique, depuis que la microémulsion NÉORAL® est devenue disponible (110, 238, 267, 268, 272-275). Cette forme pharmaceutique a amélioré la biodisponibilité par voie orale de la CsA (263, 276). Cependant, des interrogations subsistent quant aux facteurs de variabilité PK inter- et intra-individuels comme le temps post-greffe ou l'inflammation (238, 239). L'intérêt de modèles issus de l'IA comme les RB pour construire des outils d'aide à la décision cliniques est à la fois de mimer le raisonnement clinique en tenant compte de l'incertitude, et la possibilité de prendre en considération simultanément de nombreux facteurs de variabilité influant sur la PK de la CsA (277, 278). La plupart des

méthodes publiées pour la conversion IV-per os de la CsA utilisent un coefficient général appliqué à tous les patients, sans prendre en compte les particularités individuelles (272-274). Les RB sont eux capables d'individualiser les posologies de CsA.

À notre connaissance, notre modèle est le seul à prendre en compte l'impact de l'inflammation sur les concentrations résiduelles sanguines de CsA de manière quantitative lors du relais IV-per os. De plus, les RB sont capables de prédire les doses même en cas de données manquantes, et peuvent gérer de nombreux types de variables simultanément (continues, catégorielles...) (259).

Néanmoins, cette étude présente des limites, notamment liées à notre approche monocentrique. En effet, nous n'avons pas d'indication sur la validité de cet outil selon l'hétérogénéité des pratiques : le mode d'administration (perfusion continue, ou perfusion de moins de 2h), les méthodes analytiques de détermination des concentrations résiduelles sanguines de CsA, ni l'effet d'autres facteurs pouvant influencer la PK de la CsA (par exemple les médicaments interacteurs comme les antifongiques azolés, les macrolides, le ruxolitinib, les antiépileptiques, qui n'étaient pas présents ou trop peu nombreux dans notre cohorte de patients). De plus, il y avait une différence statistiquement significative entre les deux jeux de données pour la proportion de patients recevant des inhibiteurs des canaux calcique. Cela peut aisément s'expliquer par l'arrêt de commercialisation de la lacidipine en 2016 (remplacée en pratique clinique par l'amlodipine et la nicardipine, bien connues pour interagir sur le métabolisme de la CsA) (260).

Les données manquantes sont un problème fréquent dans les bases de données médicales. Pour construire le RB TAN, nous devons les imputer. Ce processus permet d'améliorer les performances prédictives en incorporant des données qui sinon auraient été censurées en tant que données manquantes (136, 279).

Un écueil des RB est la nécessité de discrétiser les variables continues. De ce processus peut résulter une perte de précision des prédictions (280). Les covariables utilisées ici représentent le meilleur compromis entre une discrétisation performante pour le RB et la cohérence avec la pratique clinique, en accord avec la quantité de données disponibles. Les 4 classes de doses orales peuvent être discutées, mais elles sont compatibles avec la pratique clinique.

Toutefois, cette approche a déjà fait ses preuves pour d'autres applications. Dans un précédent travail nous avons montré que les RB TAN permettaient de prédire l'atteinte de l'intervalle thérapeutique cible, même en cas de données manquantes (277). C'est d'un grand

intérêt en médecine, car les cliniciens font souvent face à des données partielles et font des hypothèses (raisonnement sous incertitude) (244, 259, 278, 281, 282).

Enfin, ce modèle contrairement à d'autres comme la régression logistique, constitue une approche dynamique pour le raisonnement médical : l'utilisateur peut tester et apprécier l'effet de chaque variable explicative sur la recommandation de première dose per os. Le développement d'outils d'aide à la décision clinique issus de l'IA interroge sur de nouvelles questions éthiques : qui est responsable *in fine* de la décision clinique prise ? Ces outils semblent utiles en pratique clinique, mais ils ne dispensent pas de sens critique et de contextualiser selon le patient l'interprétation du résultat pour prendre la bonne décision (dans notre cas la meilleure première dose per os de CsA pour le patient). L'impact clinique de cet outil d'aide à la décision (sur la survenue et la sévérité d'aGVHD, cGVHD, et effets indésirables, taux de rechute, durée d'hospitalisation, et qualité de vie) doit être évalué.

Troisième partie : Discussion générale

Cette troisième et dernière partie de thèse sera dévolue à une discussion générale sur les résultats que nous avons obtenus. Nous commencerons par rappeler les apports principaux de nos travaux, puis nous discuterons des limites d'ordre clinique, méthodologique, et enfin des perspectives qu'ouvre cette thèse.

Apports principaux du travail

Nous avons vu dans la première partie de cette thèse la nécessité de basculer vers une médecine personnalisée et de précision, tout particulièrement dans le domaine de l'oncologie. En effet, de nombreux médicaments à marge thérapeutique étroite y sont utilisés et les patients sont soumis à une importante variabilité inter- et intra-individuelle en termes de pharmacocinétique, de réponse tumorale, et de tolérance. Ainsi l'utilisation de ces médicaments en oncologie s'apparente à un système complexe nécessitant une expertise importante pour la prise en charge des patients, tout particulièrement en oncohématologie pédiatrique où la ciclosporine et le busulfan sont utilisés dans le cadre de la TCSH. Parallèlement, les progrès en informatique de ces dernières années nous permettent aujourd'hui de stocker et traiter des quantités considérables de données (données massives) en quelques instants grâce à ce que l'on appelle « Intelligence Artificielle », alors qu'il faudrait plusieurs vies à un humain pour cela. Dans ce cadre, l'utilisation de méthodes issues de l'IA pour modéliser le système complexe que constituent les thérapeutiques en oncologie prend tout son sens.

Au travers de notre premier travail (deuxième partie, chapitre 1) nous avons fait la preuve de concept qu'il était possible de prédire l'atteinte de l'intervalle thérapeutique des concentrations sanguines de CsA. Pour cela nous avons comparé plusieurs méthodes issues de l'IA, et prouvé la supériorité du RB TAN dans ce cas (AUC-ROC 0,893). Nous avons aussi généré et utilisé des données synthétiques pour étudier l'impact des données manquantes sur la performance des modèles (277). Le RB-TAN s'est montré le plus performant jusqu'à 10% de données manquantes (AUC-ROC 0,785, 25,8% d'erreur de classification, VPP 0,74). Néanmoins, nous avons eu un retour des cliniciens qui souhaitent un outil qui leur permette directement de prédire la meilleure dose de CsA IV initiale à administrer en post-TCSH pour maximiser les chances d'atteindre l'intervalle thérapeutique (et ainsi diminuer une certaine errance thérapeutique liée à la variabilité interindividuelle et aux posologies fixes

recommandées par l'EBMT). Nous avons donc développé le second modèle, que nous avons pu valider sur les données 2016-2018 (deuxième partie, chapitre 2) (283). Les performances de ce modèle étaient également satisfaisantes avec une AUC-ROC de 0,941 et 17,4% d'erreur de classification après validation croisée 10-plis, et une AUC-ROC de 0,804 et 32,8% d'erreur de classification après validation externe. Ensuite, nous avons été sollicités par les cliniciens pour faire face à une seconde difficulté lors d'un autre temps fort thérapeutique : le relais par voie orale de la CsA. Nous avons donc développé et validé un modèle sur le même jeu de données en prenant en compte toutes les variables pertinentes à notre disposition, et disponibles en pratique clinique courante (deuxième partie, chapitre 3) (284). Les performances après validation croisée 10-plis et validation externe étaient respectivement de 0,891 et 0,859 pour l'AUC-ROC, et 28,66% et 35,18% pour l'erreur de classification.

Un modèle qui a vocation à devenir un outil d'aide à la décision doit être construit avec un objectif précis selon un besoin défini, avec les futurs utilisateurs et pour ces utilisateurs. C'est le fil rouge qui doit guider le modélisateur.

Nous avons aussi participé au développement d'un modèle pharmacocinétique étudiant la variabilité intra-individuelle de la clairance au Bu (disponible en annexe) (285).

Nos modèles sont les premiers à intégrer autant de variables dans ce domaine de la thérapeutique en oncohématologie pédiatrique. Ils présentent un réel intérêt pour modéliser ces systèmes complexes, et la sélection des variables incluses doit se faire selon la littérature, l'expertise pharmacologique, clinique, et les données disponibles aisément en vie réelle.

Les travaux préliminaires à certaines de nos publications et présentés en congrès sous forme de communications orales ou écrites, ainsi que certains autres travaux sur cette thématique sont présentés en annexes.

Limites d'ordre clinique

Nos travaux comportent certaines limites d'ordre clinique. Tout d'abord, du fait de l'origine monocentrique des données pour la CsA, on peut s'interroger sur la robustesse des modèles développés quant à l'hétérogénéité des pratiques. Nos modèles ont été construits à partir de peu de patients puisqu'il s'agit de pathologies assez rares, donc malgré la richesse des données le caractère monocentrique reste une limite quant à l'extrapolation de nos résultats sur d'autres centres ou populations. En effet notre centre utilisait en grande majorité la CsA seule en prévention de la GVHD, alors que d'autres centres utilisent en plus du mycophénolate

mofétil et du méthotrexate (227, 243). De plus, certaines variables pouvant influencer sur la pharmacocinétique de la CsA comme le polymorphisme du transporteur ABCB1, non disponibles en pratique clinique courante n'ont pas été incluses dans notre modèle (286).

Notre étude a été la première à prendre en compte l'impact de l'inflammation en plus d'autres variables sur la PK de la CsA. L'inflammation, dont la protéine C-réactive est un marqueur largement utilisé en clinique, diminue l'activité des CYP450 et donc augmente les concentrations des médicaments métabolisés par ces enzymes dont la CsA fait partie (117, 288-292). Depuis, un autre travail de Ling et coll. a inclus la protéine C-réactive, marqueur de l'inflammation, comme covariable dans un modèle PK-pop et a retrouvé que les patients avec une CRP élevée nécessitaient des doses de CsA plus importantes, ce qui va à rebours des autres études. Les auteurs soulignent d'ailleurs la nécessité de poursuivre les investigations à ce sujet (293).

Pour qu'un modèle soit utile, il faut qu'il soit certes performant, mais aussi qu'il soit utilisable. Pour cela, le modèle doit être compréhensible par l'utilisateur, et explicable afin d'éviter l'effet « boîte noire » (surtout en santé où l'enjeu est parfois le décès). Plusieurs types de modèles, bien que parfois très performants, souffrent de cet écueil : les réseaux de neurones profonds, les forêts aléatoires, les machines à vecteurs de support... (294, 295). L'IA explicable (en anglais explainable AI ou XAI) a été définie par Barredo Arrieta et coll. en 2020 comme un « système produisant des détails ou un raisonnement permettant un fonctionnement clair et facilement compréhensible » (296). En terme de décision clinique, pour un patient, la décision doit pouvoir être explicable et expliquée par le praticien (297, 298). On distingue deux grands types de modèles (hors modèles descriptifs) : les modèles explicatifs, et les modèles prédictifs (une forêt aléatoire par exemple). Les modèles explicatifs peuvent être prédictifs, mais généralement pas l'inverse. L'exemple typique d'un modèle explicatif permettant de réaliser des prédictions est le RB causal. En effet les RB apparaissent comme de bons modèles pour des applications médicales, puisque leur représentation graphique et les concepts probabilistes qui y sont liés permettent à la fois de décrire, expliquer des phénomènes, de réaliser des prédictions, et sont relativement faciles à comprendre pour les utilisateurs (299). Néanmoins, l'interprétabilité des modèles peut être améliorée a posteriori si ceux-ci ne sont pas aisément intrinsèquement interprétables (arbre de décision, régression) (300, 301).

Il manque aussi à nos travaux pour pouvoir réellement parler d'outils d'aide à la décision l'évaluation prospective de l'impact clinique de leur utilisation, et notamment de leur impact sur l'atteinte de l'intervalle thérapeutique, de la survenue d'effets indésirables et de GVHD

(aiguë et chronique) (302, 303). Si un impact positif était prouvé, ils pourraient alors être utilisés en pratique clinique courante. Cependant il faudra s'interroger sur l'impact des erreurs de classification, répondre aux questions éthiques et de responsabilité en cas d'erreur, un modèle n'étant jamais fiable à 100% (voir citation de Georges Box en première partie).

Il semblerait que les concentrations de CsA ne soient pas les seuls déterminants de la survenue ou non d'une aGVHD. En effet, une étude récente a établi un lien entre la PK du sérum anti-thymoglobuline (ou sérum anti-lymphocytaire, SAL), sur la survenue et la sévérité d'aGVHD (304). Il faut ajouter à cela une évolution des pratiques cliniques, et probablement de nouvelles variables à inclure dans nos modèles qui pourraient avoir un impact sur les concentrations de CsA, ou la survenue d'une GVHD. Par exemple le ruxolitinib est un inhibiteur de Janus-Kinase autorisé depuis peu en traitement de la GVHD cortico-résistante, ou survenant après arrêt de la CsA. Ce médicament métabolisé par le CYP3A4 (inhibé par la CsA), et est un inhibiteur de la P-gp comme la ciclosporine. On ne peut donc pas exclure une interaction d'ordre PK entre ces deux médicaments, et des études en ce sens devraient être menées. Si l'on se réfère toujours aux interactions PK, les modèles que nous avons développés manquent de finesse : nous n'avons pas pu prendre en compte l'importance de l'effet de l'IAM, notamment par manque de données (par exemple au sein des antifongiques azolés le voriconazole et le fluconazole n'inhibent par le CYP3A4 de la même manière y compris selon la voie d'administration, et il en va de même pour l'impact des inhibiteurs calciques comme l'amlodipine et la nicardipine) (260, 287, 305-307). Comme nous l'avons évoqué plus haut, certains médicaments n'étant plus commercialisés en France (comme la lacidipine) soumettent de fait nos études à un biais chronologique lié à l'évolution de la disponibilité des de certains médicaments, et donc des pratiques cliniques.

Dans notre travail présenté en seconde partie (chapitre 3) sur le relais IV-per os de la CsA nous n'avons malheureusement pas pu inclure dans le modèle les macrolides et les antifongiques azolés, faute de données suffisantes (bien que parmi les macrolides ce soit majoritairement l'azithromycine, peu inhibitrice du CYP3A4 qui est utilisée). Cependant, si un patient est traité par ces médicaments c'est généralement qu'il présente une infection. Il n'est donc pas considéré comme stable, et le relais par voie orale de la CsA est généralement différé.

Les derniers facteurs de variabilité pouvant limiter la généralisation de nos modèles sont la variabilité analytique (selon la méthode de dosage de la CsA) et le mode d'administration de la CsA, notamment par voie IV. En effet, dans notre centre elle est administrée en perfusions IV de 2h toutes les 12h, mais dans d'autres centres ces perfusions peuvent être plus courtes, ou la CsA peut être administrée par perfusion IV continue ce qui induit des modifications sur la

PK (308). Les prélèvements de notre centre étaient analysés par méthode immuno-enzymatique (309). D'autres méthodes de dosage ont été développées et pourraient être utilisées (310).

Limites d'ordre méthodologique

Nous devons être attentifs à la provenance des données et l'accès à l'innovation, car il existe des disparités d'ordre géographique, social, ethnique dans l'accès aux soins, et donc la généralisation des modèles peut s'en trouver affectée. Fohner et coll. pointent d'ailleurs ce problème, notamment à travers les études de pharmacogénomique réalisées majoritairement sur des patients caucasiens, et dont les résultats sont utilisés principalement dans les hôpitaux les plus importants, en zone urbaine, laissant de côté les populations rurales et/ou d'origine non caucasienne (313). Nos données étant monocentriques pour la CsA, obtenues dans un centre expert, nous devons avoir conscience de cette limite.

D'ailleurs concernant les données médicales pour les pathologies rares, les données elles aussi sont rares. On a peu de patients malades par rapport aux patients sains dans un jeu de données, ou les classes de certaines variables peuvent parfois être très déséquilibrées. Nous avons été confrontés à ce problème lors de nos travaux nous obligeant à faire des choix dans le pré-traitement des données (par exemple en regroupant certaines variables ou modalités). Nous aurions pu travailler sur des données synthétiques afin de rééquilibrer notre jeu de données et ainsi ne pas avoir à faire ces regroupements qui peuvent causer une perte d'information (314).

Il existe pour les travaux présentés dans les chapitres 2 et 3 de la seconde partie un biais temporel quant à la validation des modèles puisque la cohorte de patients utilisée pour la validation est plus récente (2016-2018) que les données qui ont servi à construire et entraîner les modèles (2008-2016) (283, 284). Ce partitionnement de données pour disposer d'un jeu de validation est potentiellement responsable à la fois d'une perte d'information pour la construction et l'entraînement du modèle, mais diminue aussi les données disponibles pour l'étape de validation (bien que nous ayons réalisé une validation croisée 10 plis sur le jeu d'entraînement des données) (153, 156). De plus, vu la taille de notre jeu de données nous sommes soumis au risque de sur-apprentissage (overfitting en anglais), et ce d'autant que ces données sont monocentriques (155).

Les modèles que nous avons développés pour la CsA sont des photographies instantanées à un moment donné du parcours cliniques de la TCSH. Or, du fait de la variabilité intra-individuelle parfois très importante pouvant exister sur la PK de la CsA, il apparait essentiel de disposer de modèles dynamiques afin de pouvoir modéliser et anticiper les effets de cette Vii (239). Des RB dynamiques pourraient représenter une réponse à cette problématique, ils sont déjà utilisés pour d'autres pathologies, y compris en hématologie (223, 308-311).

Ensuite, nous avons dû faire face au problème des données manquantes. Dans le premier chapitre de la seconde partie nous avons réalisé une étude sur les données manquantes. Nous avons pour cela imputé les données manquantes avant d'en générer aléatoirement dans notre jeu de données. La méthode que nous avons utilisée pour cela est l'imputation bayésienne multiple (méthode d'imputation stochastique par un modèle). Cette méthode est préférable à l'analyse des cas complets et aux méthodes déterministes que nous avons évoquées dans le chapitre 2 de la première partie (135-137, 315). Néanmoins, nous aurions dû comparer plusieurs méthodes d'imputation afin de pouvoir choisir la meilleure dans notre cas. Nous avons utilisé cette même méthode dans les chapitres 2 et 3 de la deuxième partie, avec la même limite. Nous avons fait l'hypothèse que nos données manquantes étaient manquantes complètement par hasard (MCAR) ou par hasard (MAR), qui sont les types de données manquantes les plus fréquentes en médecine. Généralement les différents types de données manquantes coexistent au sein d'un même jeu de données. Si la majorité de nos données n'étaient pas manquantes au hasard (MNAR), alors la méthode d'imputation multiple ne convient pas (elle n'est utilisable que si les MNAR sont en minorité) (137, 316). Nous avons toujours moins de 10% de données manquantes dans nos études, ce qui est rassurant quant à la qualité de l'imputation multiple et de la modélisation de ces données. En revanche nous avons réalisé l'imputation une fois les données déjà discrétisées, ce qui a pu causer une perte d'information. Nous assumons ce choix puisque la discrétisation était un point sensible pour l'utilisabilité du modèle en clinique comme discuté plus loin.

Dans nos travaux sur la CsA certaines modalités de variables étant peu représentées, cela nous a obligé à les regrouper ce qui a pu causer une perte d'information (par exemple les médicaments interacteurs dans l'étude du chapitre 1 de la seconde partie) (277).

Nous avons aussi fait des choix à propos des algorithmes de structure (le TAN, Tree-Augmented Naïve) et d'inférence (l'algorithme EM). Nous aurions pu en essayer d'autres (nous l'avons fait avec le Naïve Bayes dans le chapitre 1 de la seconde partie) afin de comparer les performances des modèles obtenus. Cependant l'algorithme TAN est bien décrit et utilisé dans le contexte des données médicales ce qui nous a orienté vers son utilisation (317-319). Nous avons aussi été contraints par les logiciels que nous avons utilisés qui nous ont restreints aux algorithmes qui y étaient implémentés. Nous n'avons pas utilisé de langage informatique, de code (comme R ou Python) dont l'utilisation s'est beaucoup développée ces dernières années concernant les réseaux bayésiens (320-323). Ces outils permettent une souplesse supplémentaire et donnent plus d'indépendance à l'utilisateur mais ils nécessitent un investissement important en termes d'apprentissage.

L'avant dernier point rejoint une notion évoquée un peu plus haut : celle d'IA explicable (XAI). En effet pour modéliser à partir de réseaux bayésiens nous avons dû préparer nos données en les discrétisant. Cette étape de discrétisation est à la fois capitale et complexe puisqu'il s'agit bien souvent d'une balance entre performance du modèle et facilité d'interprétation et de compréhension pour les utilisateurs. Lors de cette étape il y a un risque important de perte d'information et de diminution de la précision des prédictions, c'est ce que l'on appelle le biais de discrétisation. Il peut affecter les performances du modèle (280). De nombreuses méthodes et algorithmes sont disponibles : nous avons généralement choisi une discrétisation selon la littérature ou un avis d'expert, ou selon un algorithme pouvant maximiser l'information apportée par la variable (CAIM) ou non (algorithme de fréquence égale ou d'intervalle égale) selon la nature de la variable et son importance clinique (258, 280, 324). Ces choix ont parfois pu impacter les performances de nos modèles mais étaient nécessaires pour qu'ils soient compréhensibles par les utilisateurs et utilisables en clinique (325-327).

Enfin, le dernier point de discussion méthodologique concerne les indicateurs de performance des modèles. Nous avons généralement utilisé l'aire sous la courbe ROC (AUC-ROC), le pourcentage d'erreur de classification, les valeurs prédictives positives et négatives pour nos travaux sur la CsA. D'autres métriques existent comme le taux d'erreur pondéré par le nombre de covariables ou le nombre de probabilités conditionnelles qui permet d'attester à la fois des performances et de la parcimonie du modèle. Le gain sphérique (spherical payoff) aurait aussi pu remplacer l'AUC-ROC puisqu'il s'attache plus aux nuances des probabilités obtenues par le RB. Nous aurions aussi pu compléter nos études en rapportant les BIC (critère d'information bayésien de Schwartz, ou Bayesian Information Criterion) et améliorations de cette métrique tout au long du processus de modélisation pour trouver la meilleure structure du réseau (328).

Après cette discussion sur les limites cliniques et méthodologiques de nos travaux, nous devons nous projeter vers les perspectives qu'ils ont ouvertes.

Perspectives

Déjà bien développées dans le domaine diagnostique en oncologie, les outils d'aide à la décision issus de l'IA permettent de diminuer la marge d'erreur humaine, et donc l'errance diagnostique comme cela a été montré par Wang et coll. avec des techniques d'apprentissage profond dans le cancer du sein (329). Notre travail a vocation à ouvrir la voie à ces outils d'aide à la décision en thérapeutique oncologique, dans le but d'améliorer les choix thérapeutiques. Il serait nécessaire que les modèles que nous avons développés subissent une validation externe par un autre centre afin de tester leur robustesse et leurs performances. Si celles-ci ne s'avéraient pas satisfaisantes nous pourrions modéliser à nouveau en intégrant les données du ou des centres validateurs.

On constate une augmentation de plus en plus importante des outils d'aide à la décision issus de l'IA, et notamment en co-développement avec la modélisation pharmacométrique généralisée comme nous y avons participé avec le busulfan (voir annexe) (190, 285). Il est nécessaire d'évaluer méthodiquement ces outils et donc de formuler et respecter certaines recommandations. SPIRIT-AI et CONSORT-AI publiés en 2020 pour respectivement la rédaction d'un protocole d'essai clinique intégrant des outils d'IA, et le « reporting » des résultats de ces essais cliniques intégrant de l'IA ouvrent la voie à cette standardisation de l'évaluation clinique de ces nouveaux outils d'aide à la décision (330, 331). D'autres modèles ont aussi été proposés pour évaluer les systèmes d'aide à la décision clinique afin de favoriser leur adoption par les utilisateurs (302).

Une large diffusion des outils issus de l'IA en médecine, en oncologie, en pharmacie et pharmacologie nécessite également que les professionnels de santé soient formés et entraînés à la compréhension et l'usage de ces outils (332). Cela sous-entend aussi que ces professionnels soient tous équipés. Des observateurs pensent que le coût financier de telles évolutions va aller en diminuant, les rendant de plus en plus soutenables et accessibles, bien que nécessitant une planification financière de la part des établissements de santé. Les bénéfices attendus pour les professionnels et les patients de ces outils d'IA sont principalement une plus grande rapidité de rendu des diagnostics, des résultats, une optimisation thérapeutique, et un gain de temps grâce à la machine permettant de laisser plus de place à l'humain et aux relations avec le patient (333-335).

En oncohématologie et en TCSH l'EBMT préconise d'homogénéiser les pratiques au niveau institutionnel, national, et européen afin de pouvoir recueillir et analyser de larges bases

de données et ainsi intégrer des systèmes d'intelligence artificielle aux décisions thérapeutiques : c'est ce qu'ils appellent le système de management de la qualité JACIE 4.0 (336). C'est d'ailleurs à la même échelle européenne qu'est né le consortium HONEUR souhaitant travailler sur les données de vie réelle à grande échelle en oncohématologie (337). L'American Society for Clinical Oncology (ASCO) a mis en place depuis 2018 une initiative nommé m-CODE (Minimal Common Oncology Data Elements) visant à structurer les données de santé des patients atteints de cancer et ainsi améliorer l'interopérabilité pour l'exploitation de ces données (338). Les initiatives sont de plus en plus nombreuses, reliant IA et oncohématologie, avec de nombreuses applications comme des améliorations pronostiques (niveaux de risques affinés) (339). Ces initiatives sont à encourager dans tous les domaines, et notamment dans le domaine de la thérapeutique où l'apport de données pharmacologiques semble indispensable. L'apport de l'IA en pharmacologie clinique suscite un certain enthousiasme avec l'augmentation des données disponibles et les perspectives ouvertes pour caractériser la variabilité, en particulier au niveau individuel. Les espoirs sont de pouvoir contribuer significativement à la médecine personnalisée en adaptant au mieux les posologies des médicaments (340).

L'IA s'invite pour améliorer les performances de modèles PK traditionnels dans d'autres disciplines médicales notamment en infectiologie avec cet exemple de la vancomycine (341), ou une autre étude portant sur la rifampicine et prônant un gain de temps grâce à l'apprentissage machine (342), mais aussi en transplantation d'organes solides avec deux autres immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite : le mycophénolate mofétil et le tacrolimus (343, 344). Des méthodes issues de l'IA ont également été utilisées pour sélectionner des covariables pertinentes à inclure dans des modèles de survie, comme le présente une étude sur le bévacizumab dans le cancer colorectal (345).

Des essais cliniques randomisés (SHIVA, MOSCATO) ont tenté de traiter des patients atteints de cancer par des thérapies ciblées en fonction de caractéristiques moléculaires (346-348). Ces essais dont le but était de porter la médecine personnalisée en oncologie ont été décevants en termes de résultats. Depuis, un logiciel basé sur l'IA a proposé une priorisation des traitements selon les données de l'essai clinique SHIVA (349). On peut s'interroger sur l'impact de la variabilité inter- et intra-individuelle vis-à-vis des thérapies ciblées administrées aux patients qui n'a pas été prise en compte sur la réponse aux traitements et les résultats négatifs de ces essais. Cela suggère que l'approche de la médecine personnalisée et de précision sur des cibles moléculaires devrait être accompagnée d'une personnalisation des traitements

aux patients selon leur variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle (par exemple via le STP de ces molécules, des modèles pharmacocinétiques, ou issus de l'IA permettant d'adapter les posologies au contexte clinico-biologique du patient et son évolution).

L'université de Newcastle en Australie a lancé le programme PREDICT (Pathway of Research to Evaluation of Dose-Individualized Cancer Therapy) qui a pour but de promouvoir le suivi thérapeutique pharmacologique des anticancéreux afin d'individualiser les thérapies ciblées ou non grâce à des algorithmes pour réduire les effets indésirables et optimiser les chances de succès thérapeutique. Les initiatives de recherches à ce sujet sont de plus en plus nombreuses, elles doivent pouvoir être évaluées et implémentées en pratique clinique courante afin de pouvoir réellement bénéficier aux patients.

Nous espérons que les travaux de cette thèse auront fait la preuve de concept de l'intérêt de mêler IA, pharmacologie, et oncologie, afin de mieux personnaliser et cibler les thérapeutiques des patients atteints de cancers. Nous avons vu le frémissement du développement de ces méthodes, nous espérons désormais qu'il se poursuivra et se transformera en bouillonnement pérenne pour aboutir à des outils d'aide à la décision validés qui amélioreront la prise en charge des patients.

Conclusions

Nous avons proposé à travers ces travaux des modèles et outils d'aide à la décision thérapeutique sous forme de réseaux bayésiens pour l'optimisation et la personnalisation des traitements par deux médicaments à marge thérapeutique étroite utilisés en TCSH pédiatrique : la ciclosporine et le busulfan. Ces modèles ont été validés, mais leur utilisation en clinique doit encore être éprouvée. De nombreux défis sont à venir : l'évaluation de ces nouveaux types de modèles, aussi bien sur un plan méthodologique que clinique doit nous pousser à améliorer nos connaissances, compétences, et capacités à travailler en équipes transversales et multidisciplinaires, car sinon leur acceptabilité et leur utilisabilité pourraient être négativement impactées. La place des méthodes issues de l'IA comme les réseaux bayésiens, en complément d'autres méthodes de modélisation largement utilisées en pharmacologie doit aussi être discutée. La mise en commun de données structurées, fiables et disponibles est également un enjeu stratégique capital afin de pouvoir concevoir, valider, et ensuite appliquer le plus largement et le plus justement possible ces modèles.

Bibliographie

1. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *European Journal of Cancer*. 2021;157:308-47.
2. Buzyn A. Les apports des Plans cancer à la cancérologie. *Oncologie*. 2014;16(1):4-6.
3. Liu D. CAR-T “the living drugs”, immune checkpoint inhibitors, and precision medicine: a new era of cancer therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1):113.
4. Dasyam N, George P, Weinkove R. Chimeric antigen receptor T-cell therapies: Optimising the dose. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(9):1678-89.
5. Ferrer F, Fanciullino R, Milano G, Ciccolini J. Towards rational cancer therapeutics: optimizing dosing, delivery, scheduling and combinations. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;n/a(n/a):458-70.
6. Groenland SL, Mathijssen RHJ, Beijnen JH, Huitema ADR, Steeghs N. Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(9):1309-18.
7. Gerard C, Bleyzac N, Girard P, Freyer G, Bertrand Y, Tod M. Links between cyclosporin exposure in tissues and graft-versus-host disease in pediatric bone marrow transplantation: analysis by a PBPK model. *Pharm Res*. 2011;28(3):531-9.
8. Bleyzac N. The use of pharmacokinetic models in paediatric onco-haematology: effects on clinical outcome through the examples of busulfan and cyclosporine. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2008;22(6):605-8.
9. Bleyzac N, Cuzzubbo D, Renard C, Garnier N, Dubois V, Domenech C, et al. Improved outcome of children transplanted for high-risk leukemia by using a new strategy of cyclosporine-based GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):698-704.
10. Agur Z, Elishmereni M, Forys U, Kogan Y. Accelerating the Development of Personalized Cancer Immunotherapy by Integrating Molecular Patients' Profiles with Dynamic Mathematical Models. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;n/a(n/a):515-27.
11. Carr DF, Turner RM, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of anticancer drugs: Personalising the choice and dose to manage drug response. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):237-55.
12. Martin JH, Olver I. Precision medicine-based drug treatment individualization in oncology. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;n/a(n/a):223-6.
13. Comment LA, Ward AF, Schrock AB, Fabrizio D, Venstrom JM, Hegde PS, et al. Evidence-Based Development and Clinical Use of Precision Oncology Therapeutics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;n/a(n/a):440-3.
14. Venkatakrishnan K, van der Graaf PH, Holstein SA. The Changing Face of Oncology Research, Drug Development, and Clinical Practice: Toward Patient-Focused Precision Therapeutics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108(3):399-404.
15. Ngiam KY, Khor IW. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):e262-e73.
16. Hainc N, Federau C, Stieltjes B, Blatow M, Bink A, Stippich C. The Bright, Artificial Intelligence-Augmented Future of Neuroimaging Reading. *Frontiers in Neurology*. 2017;8.
17. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56.
18. Marelli L, Testa G. Scrutinizing the EU General Data Protection Regulation. *Science*. 2018;360(6388):496-8.
19. Penberthy LT, Rivera DR, Lund JL, Bruno MA, Meyer AM. An overview of real-world data sources for oncology and considerations for research. *CA Cancer J Clin*. 2021.
20. Saintigny P, Foy J-P, Ferrari A, Cassier P, Viari A, Puisieux A. Apport et défis des Big Data en cancérologie. *Bulletin du Cancer*. 2017;104(3):281-7.

21. Beauchemin M, Murray MT, Sung L, Hershman DL, Weng C, Schnall R. Clinical decision support for therapeutic decision-making in cancer: A systematic review. *International Journal of Medical Informatics*. 2019;130:103940.
22. Benzekry S. Artificial intelligence and mechanistic modeling for clinical decision making in oncology. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;n/a(n/a).
23. Pomerol J-C. Artificial intelligence and human decision making. *European Journal of Operational Research*. 1997;99(1):3-25.
24. Laplace PS. *Essai philosophique sur les probabilités*: Paris Bachelier; 1840 1840. 294 p.
25. Jain KK. Personalized medicine. *Curr Opin Mol Ther*. 2002;4(6):548-58.
26. Redekop WK, Mladsi D. The faces of personalized medicine: a framework for understanding its meaning and scope. *Value Health*. 2013;16(6 Suppl):S4-9.
27. Pokorska-Bocci A, Stewart A, Sagoo GS, Hall A, Kroese M, Burton H. 'Personalized medicine': what's in a name? *Per Med*. 2014;11(2):197-210.
28. Bartelink IH, Jones EF, Shahidi-Latham SK, Lee PRE, Zheng Y, Vicini P, et al. Tumor Drug Penetration Measurements Could Be the Neglected Piece of the Personalized Cancer Treatment Puzzle. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;0(0):148-63.
29. Lyashchenko AK, Cremers S. On precision dosing of oral small molecule drugs in oncology. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;n/a(n/a).
30. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, van Dyk M, Huisinga W, Michelet R, et al. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(4):441-64.
31. Chenoweth MJ, Giacomini KM, Pirmohamed M, Hill SL, van Schaik RHN, Schwab M, et al. Global Pharmacogenomics Within Precision Medicine: Challenges and Opportunities. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;n/a(n/a):57-61.
32. Marquet P, Longerey P-H, Barlesi F, Ameye V, Augé P, Cazeneuve B, et al. Recherche translationnelle : médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées : marketing ou science ? *Therapies*. 2015;70(1):1-10.
33. Evans WE, Pui C-H, Yang JJ. The Promise and the Reality of Genomics to Guide Precision Medicine in Pediatric Oncology: The Decade Ahead. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;n/a(n/a):176-80.
34. Vithanachchi DT, Maujean A, Downes MJ, Scuffham P. A comprehensive review of economic evaluations of therapeutic drug monitoring interventions for cancer treatments. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;n/a(n/a):271-83.
35. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(1):9-22.
36. Solans BP, Garrido MJ, Troconiz IF. Drug Exposure to Establish Pharmacokinetic-Response Relationships in Oncology. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(2):123-35.
37. Poinignon V, Faivre L, Nguyen L, Neven B, Broutin S, Moshous D, et al. New dosing nomogram and population pharmacokinetic model for young and very young children receiving busulfan for hematopoietic stem cell transplantation conditioning. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(10):e28603.
38. Jacqmin P, Snoeck E, van Schaick EA, Gieschke R, Pillai P, Steimer JL, et al. Modelling response time profiles in the absence of drug concentrations: definition and performance evaluation of the K-PD model. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007;34(1):57-85.
39. De Cock RF, Piana C, Krekels EH, Danhof M, Allegaert K, Knibbe CA. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67 Suppl 1(Suppl 1):5-16.
40. Derendorf H, Lesko LJ, Chaikin P, Colburn WA, Lee P, Miller R, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug research and development. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(12 Pt 2):1399-418.

41. Hartmanshenn C, Scherholz M, Androulakis IP. Physiologically-based pharmacokinetic models: approaches for enabling personalized medicine. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2016;43(5):481-504.
42. Danhof M. Systems pharmacology - Towards the modeling of network interactions. *Eur J Pharm Sci*. 2016;94:4-14.
43. Jacobson LO, Marks EK, Gaston EO, Robson M, Zirkle RE. The Role of the Spleen in Radiation Injury. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1949;70(4):740-2.
44. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst*. 1951;12(1):197-201.
45. Barnes, Loutit JF. What is the recovery factor in spleen? *Nucleonics*. 1954;12:68-71.
46. Main JM, Prehn RT. Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow. *J Natl Cancer Inst*. 1955;15(4):1023-9.
47. Little M-T, Storb R. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):231-8.
48. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491-6.
49. Mannick JA, Lochte HL, Ashley CA, Thomas ED, Ferrebee JW. Autografts of Bone Marrow in Dogs After Lethal Total-Body Radiation. *Blood*. 1960;15(2):255-66.
50. Cavins JA, Scheer SC, Thomas ED, Ferrebee JW. The Recovery of Lethally Irradiated Dogs Given Infusions of Autologous Leukocytes Preserved at -80 C. *Blood*. 1964;23(1):38-43.
51. Ferrebee JW, Lochte HL, Jaretzki A, Sahler OD, Thomas ED. Successful marrow homograft in the dog after radiation. *Surgery*. 1958;43(3):516-20.
52. Thomas ED, Buckner CD, Rudolph RH, Fefer A, Storb R, Neiman PE, et al. Allogeneic Marrow Grafting for Hematologic Malignancy Using HL-A Matched Donor-Recipient Sibling Pairs. *Blood*. 1971;38(3):267-87.
53. Thomas ED, Collins JA, Herman EC, Ferrebee JW. Marrow Transplants in Lethally Irradiated Dogs Given Methotrexate. *Blood*. 1962;19(2):217-28.
54. Dausset J, Brecy H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature*. 1957;180(4599):1430.
55. Dausset J, Brecy H, Lal VB. [Identity of leukocytic antigens detectable from immune iso-leuco-agglutinins in monozygotic twins]. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1957;151(2):244-6.
56. Santos GW. Busulfan (Bu) and cyclophosphamide (Cy) for marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1989;4 Suppl 1:236-9.
57. Epstein RB, Storb R, Clift RA, Thomas ED. Autologous Bone Marrow Grafts in Dogs Treated with Lethal Doses of Cyclophosphamide. *Cancer Res*. 1969;29(5):1072-5.
58. Storb R, Buckner CD, Dillingham LA, Thomas ED. Cyclophosphamide Regimens in Rhesus Monkeys with and without Marrow Infusion. *Cancer Res*. 1970;30(8):2195-203.
59. Storb R, Epstein RB, Rudolph RH, Thomas ED. Allogeneic canine bone marrow transplantation following cyclophosphamide. *Transplantation*. 1969;7(5):378-86.
60. Santos GW, Owens AH. Allogeneic marrow transplants in cyclophosphamide treated mice. *Transplant Proc*. 1969;1(1):44-6.
61. Santos GW, Sensenbrenner LL, Burke PJ, Colvin M, Owens AH, Bias WB, et al. Marrow transplantation in man following cyclophosphamide. *Transplant Proc*. 1971;3(1):400-4.
62. Deeg HJ, Storb R, Appelbaum FR, Kennedy MS, Graham TC, Thomas ED. Combined immunosuppression with cyclosporine and methotrexate in dogs given bone marrow grafts from DLA-haploidentical littermates. *Transplantation*. 1984;37(1):62-5.
63. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1998;92(7):2303-14.

64. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med.* 1986;314(12):729-35.
65. Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, et al. The EBMT activity survey: 1990-2010. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(7):906-23.
66. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(8):1604-13.
67. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Joint Accreditation Committee ISfCT, European Group for B, et al. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(12):1069-85.
68. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018.
69. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(4):476-82.
70. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):786-92.
71. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(6):811-7.
72. Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(9):1161-7.
73. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(6):744-50.
74. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(4):485-501.
75. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Rocha V, Apperley J, Niederwieser D, et al. The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(8):687-705.
76. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D, Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy I, et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(2):71-87.
77. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, Urbano-Ispizua A, European Group for B, Marrow Transplantation . Accreditation C. Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(12):813-31.
78. Gratwohl A, Baldomero H, Schmid O, Horisberger B, Bargetzi M, Urbano-Ispizua A. Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(7):575-90.
79. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Gratwohl M, Apperley J, Frauendorfer K, et al. The EBMT activity survey 2008: impact of team size, team density and new trends. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(2):174-91.
80. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Rocha V, Apperley J, Frauendorfer K, et al. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(4):275-91.

81. Gratwohl A, Schmid O, Baldomero H, Horisberger B, Urbano-Ispizua A, Accreditation Committee of the European Group for B, et al. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe 2002. Changes in indication and impact of team density. A report of the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(10):855-75.
82. Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1575-85.
83. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1994;330(12):827-38.
84. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1813-26.
85. Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, Appelbaum FR, Deeg HJ, Hansen J, et al. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood.* 2003;102(3):820-6.
86. Dreger P, Haferlach T, Eckstein V, Jacobs S, Suttorp M, Löffler H, et al. G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: safety, kinetics of mobilization, and composition of the graft. *Br J Haematol.* 1994;87(3):609-13.
87. Lane TA, Law P, Maruyama M, Young D, Burgess J, Mullen M, et al. Harvesting and enrichment of hematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF: potential role in allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1995;85(1):275-82.
88. Moog R. Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2006;1(2):189-201.
89. Boulanger F, Decot V, Bulliard G, Calmels B, Giraud C, Lacassagne M-N, et al. [Modalities for preparation, cryopreservation, thawing of hematopoietic stem cells and precautions for infusion to patient: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bulletin Du Cancer.* 2016;103(11S):S267-S72.
90. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009;373(9674):1550-61.
91. Belaiche S, Yafour N, Balcaen S, Beguin Y, Borel C, Bruno B, et al. [Utilisation of immunosuppressants in the prevention of a graft versus host reaction: report by the SFGM-TC]. *Pathol Biol.* 2014;62(4):197-203.
92. McCune JS, Bemer MJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenomics of Immunosuppressants in Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: Part I. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(5):525-50.
93. McCune JS, Bemer MJ, Long-Boyle J. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics of Immunosuppressants in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Part II. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(5):551-93.
94. Nguyen S, Chalandon Y, Lemarie C, Simon S, Masson D, Dhedin N, et al. [Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone society of marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)]. *Bulletin Du Cancer.* 2016;103(11S):S229-S42.
95. Solh M, Bashey A. Graft-versus-host disease prophylaxis. *Clinical Manual of Blood and Bone Marrow Transplantation: Wiley-Blackwell; 2017.* p. 73-9.
96. Stewart CF, Hampton EM. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clin Pharm.* 1987;6(7):548-64.
97. Evans WE, Petros WP, Relling MV, Crom WR, Madden T, Rodman JH, et al. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy in children. *Pediatr Clin North Am.* 1989;36(5):1199-230.
98. Knoester PD, Underberg WJ, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticancer agents in pediatric patients (review). *Anticancer Res.* 1993;13(5c):1795-808.
99. Mian P, Flint RB, Tibboel D, van den Anker JN, Allegaert K, Koch BCP. Therapeutic Drug Monitoring in Neonates: What Makes them Unique? *Curr Pharm Des.* 2017;23(38):5790-800.
100. O'Donnell PH, Artz AS, Undevia SD, Pai RK, Del Cerro P, Horowitz S, et al. Phase I study of dose-escalated busulfan with fludarabine and alemtuzumab as conditioning for allogeneic

- hematopoietic stem cell transplant: reduced clearance at high doses and occurrence of late sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(12):2240-9.
101. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295-304.
 102. Cahn J-Y, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*. 2005;106(4):1495-500.
 103. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol*. 1997;97(4):855-64.
 104. Giebel S, Dziaczkowska J, Wojnar J, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Kruzel T, et al. The impact of immunosuppressive therapy on an early quantitative NK cell reconstitution after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Ann Transplant*. 2005;10(2):29-33.
 105. Matsumura-Kimoto Y, Inamoto Y, Tajima K, Kawajiri A, Tanaka T, Hirakawa T, et al. Association of Cumulative Steroid Dose with Risk of Infection after Treatment for Severe Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(6):1102-7.
 106. Douglas AP, Slavin MA. Risk factors and prophylaxis against invasive fungal disease for haematology and stem cell transplant recipients: an evolving field. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(12):1165-77.
 107. Mohty M, Labopin M, Balère ML, Socié G, Milpied N, Tabrizi R, et al. Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *Leukemia*. 2010;24(11):1867-74.
 108. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(9):855-64.
 109. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, di Bartolomeo P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2001;98(10):2942-7.
 110. Parquet N, Reigneau O, Humbert H, Guignard M, Ribaud P, Socié G, et al. New oral formulation of cyclosporin A (Neoral) pharmacokinetics in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(9):965-8.
 111. Martin P, Bleyzac N, Souillet G, Galambrun C, Bertrand Y, Maire PH, et al. Relationship between CsA trough blood concentration and severity of acute graft-versus-host disease after paediatric stem cell transplantation from matched-sibling or unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(8):777-84.
 112. Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, Bonetti F, Dini G, Prete A, et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood*. 2000;95(5):1572-9.
 113. Bicigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Raiola A, di Grazia C, et al. Increased risk of leukemia relapse with high dose cyclosporine after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia: 10 year follow-up of a randomized study. *Blood*. 2001;98(10):3174-5.
 114. Shaw LM. Advances in cyclosporine pharmacology, measurement, and therapeutic monitoring. *Clin Chem*. 1989;35(7):1299-308.

115. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)¹ in organ transplantation. *Drugs*. 2001;61(13):1957-2016.
116. Johnson TN, Thomson M. Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(1):3-10.
117. Allegaert K, Simons SHP, Tibboel D, Krekels EH, Knibbe CA, van den Anker JN. Non-maturational covariates for dynamic systems pharmacology models in neonates, infants, and children: Filling the gaps beyond developmental pharmacology. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;109S:S27-S31.
118. Burckart GJ, Seo S, Pawlyk AC, McCune SK, Yao LP, Giacoia GP, et al. Scientific and Regulatory Considerations for an Ontogeny Knowledge Base for Pediatric Clinical Pharmacology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;n/a(n/a):707-9.
119. Filler G. Optimization of immunosuppressive drug monitoring in children. *Transplant Proc*. 2007;39(4):1241-3.
120. Filler G, Feber J, Lepage N, Weiler G, Mai I. Universal approach to pharmacokinetic monitoring of immunosuppressive agents in children. *Pediatr Transplant*. 2002;6(5):411-8.
121. Ben Hassine K, Nava T, Théoret Y, Nath CE, Daali Y, Kassir N, et al. Precision dosing of intravenous busulfan in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: Results from a multicenter population pharmacokinetic study. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021;n/a(n/a):1043-56.
122. Bertholle-Bonnet V, Bleyzac N, Galambrun C, Mialou V, Bertrand Y, Souillet G, et al. Influence of underlying disease on busulfan disposition in pediatric bone marrow transplant recipients: a nonparametric population pharmacokinetic study. *Ther Drug Monit*. 2007;29(2):177-84.
123. Paci A, Vassal G, Moshous D, Dalle J-H, Bleyzac N, Neven B, et al. Pharmacokinetic behavior and appraisal of intravenous busulfan dosing in infants and older children: the results of a population pharmacokinetic study from a large pediatric cohort undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *Ther Drug Monit*. 2012;34(2):198-208.
124. Philippe M, Goutelle S, Guitton J, Fonrose X, Bergeron C, Girard P, et al. Should busulfan therapeutic range be narrowed in pediatrics? Experience from a large cohort of hematopoietic stem cell transplant children. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):72-8.
125. Takachi T, Arakawa Y, Nakamura H, Watanabe T, Aoki Y, Ohshima J, et al. Personalized pharmacokinetic targeting with busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2019;110(3):355-63.
126. Kantarjian H, Yu PP. Artificial Intelligence, Big Data, and Cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):573-4.
127. Lazarou G, Chelliah V, Small BG, Walker M, van der Graaf PH, Kierzek AM. Integration of omics data sources to inform mechanistic modelling of immune-oncology therapies: a tutorial for clinical pharmacologists. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;n/a(n/a):858-70.
128. Ray P, Reddy SS, Banerjee T. Various dimension reduction techniques for high dimensional data analysis: a review. *Artificial Intelligence Review*. 2021;54(5):3473-515.
129. Mistry HB, Orrell D. Small Models for Big Data. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;n/a(n/a):710-1.
130. van der Maaten L, Hinton G. Visualizing data using t-SNE. *Journal of Machine Learning Research*. 2008;9:2579-605.
131. Luque C, Luna JM, Luque M, Ventura S. An advanced review on text mining in medicine. *WIREs Data Mining and Knowledge Discovery*. 2019;9(3):e1302.
132. Price WN, 2nd, Cohen IG. Privacy in the age of medical big data. *Nat Med*. 2019;25(1):37-43.
133. Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*: John Wiley & Sons; 2014 2014.
134. Lang KM, Little TD. *Principled Missing Data Treatments*. *Prevention science : the official journal of the Society for Prevention Research*. 2018;19(3):284-94.

135. Beaulieu-Jones BK, Lavage DR, Snyder JW, Moore JH, Pendergrass SA, Bauer CR. Characterizing and Managing Missing Structured Data in Electronic Health Records: Data Analysis. *JMIR Med Inform.* 2018;6(1):e11.
136. Lee KJ, Simpson JA. Introduction to multiple imputation for dealing with missing data. *Respirology (Carlton, Vic).* 2014;19(2):162-7.
137. de Goeij MC, van Diepen M, Jager KJ, Tripepi G, Zoccali C, Dekker FW. Multiple imputation: dealing with missing data. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(10):2415-20.
138. Newgard CD, Haukoos JS. Advanced statistics: missing data in clinical research--part 2: multiple imputation. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine.* 2007;14(7):669-78.
139. Alin A. Multicollinearity. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics.* 2010;2(3):370-4.
140. Mainous AG, Hueston WJ. Passive smoke and low birth weight. Evidence of a threshold effect. *Arch Fam Med.* 1994;3(10):875-8.
141. Legay J-M. Pour une biométrie. *Statistique et analyse des données.* 1976;1(2):5-11.
142. Varenne F, editor *Epistémologie des modèles et des simulations. Epistémologie des modèles et des simulations: tour d'horizon et tendances; 2008.*
143. Legay J-M. Méthodes et modèles dans l'étude des systèmes complexes. *Les cahiers de la Recherche Développement.* 1986(11):1-6.
144. Dahan Dalmedico A, Armatte M. Modèles et modélisations, 1950-2000 : Nouvelles pratiques, nouveaux enjeux / *Models and modeling, 1950-2000 : New practices, new implications*. *Revue d'histoire des sciences.* 2004:243-303.
145. Yin HL, Leong TY. A model driven approach to imbalanced data sampling in medical decision making. *Stud Health Technol Inform.* 2010;160(Pt 2):856-60.
146. Wan X, Liu J, Cheung WK, Tong T. Learning to improve medical decision making from imbalanced data without a priori cost. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2014;14:111.
147. Kilkenny M, Robinson K. Data quality: "Garbage in – garbage out". *Health Information Management Journal.* 2018;47:183335831877435.
148. Song D, Wang Z, Marmarelis VZ, Berger TW. A modeling paradigm incorporating parametric and non-parametric methods. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004;1:647-50.
149. Shmueli G. To Explain or to Predict? *Statistical Science.* 2010;25(3):289-310.
150. Guidi M, Csajka C, Buclin T. Parametric Approaches in Population Pharmacokinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2020;n/a(n/a).
151. Goutelle S, Woillard JB, Neely M, Yamada W, Bourguignon L. Nonparametric Methods in Population Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* 2020;n/a(n/a).
152. Goutelle S, Woillard JB, Buclin T, Bourguignon L, Yamada W, Csajka C, et al. Parametric and Nonparametric Methods in Population Pharmacokinetics: Experts' Discussion on Use, Strengths, and Limitations. *J Clin Pharmacol.* 2021;n/a(n/a).
153. Steyerberg EW, Harrell FE, Jr. Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. *Journal of clinical epidemiology.* 2016;69:245-7.
154. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):W1-73.
155. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ.* 2015;350:g7594.
156. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J.* 2014;35(29):1925-31.
157. Nicora G, Rios M, Abu-Hanna A, Bellazzi R. Evaluating pointwise reliability of machine learning prediction. *Journal of Biomedical Informatics.* 2022;127:103996.

158. Kaur I, Doja MN, Ahmad T. Data mining and machine learning in cancer survival research: An overview and future recommendations. *Journal of Biomedical Informatics*. 2022;128:104026.
159. Nagarajan R, Scutari M, Lbre S. *Bayesian Networks in R: with Applications in Systems Biology*: Springer Publishing Company, Incorporated; 2013.
160. Pearl J, Verma TS. A theory of inferred causation. In: Prawitz D, Skyrms B, Westerståhl D, editors. *Studies in Logic and the Foundations of Mathematics*. *Studies in Logic and the Foundations of Mathematics*. 134: Elsevier; 1995. p. 789-811.
161. Beretta S, Denti L, Previtali M. Graph Theory and Definitions. In: Ranganathan S, Gribskov M, Nakai K, Schönbach C, editors. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*. Oxford: Academic Press; 2019. p. 922-7.
162. Spirtes P, Glymour C, Scheines R. *Causation, Prediction, and Search*. New York: Springer-Verlag; 1993 1993.
163. Pearl J. *Models, reasoning and inference*. Cambridge, UK: CambridgeUniversityPress. 2000;19:2.
164. Pearl J, Verma T, editors. *A Theory of Inferred Causation* 1991 1991. San Francisco, CA, USA: Morgan Kaufmann Publishers Inc.
165. Friedman N, Geiger D, Goldszmidt M. Bayesian Network Classifiers. *Machine Learning*. 1997;29(2):131-63.
166. Greiner R, Grove AJ, Schuurmans D. Learning Bayesian nets that perform well. *arXiv preprint arXiv:13021542*. 2013.
167. Heckerman D. A tutorial on learning with Bayesian networks. *Innovations in Bayesian networks*. 2008:33-82.
168. Jordan MI. *Learning in graphical models*: MIT press; 1999.
169. Krause PJ. Learning probabilistic networks. *Knowl Eng Rev*. 1999;13(4):321-51.
170. Leray P. *Réseaux bayésiens : Apprentissage et diagnostic de systemes complexes*: Université de Rouen; 2006.
171. Spiegelhalter DJ, Lauritzen SL. Sequential updating of conditional probabilities on directed graphical structures. *Networks*. 1990;20(5):579-605.
172. Geman S, Geman D. Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*. 1984;6(6):721-41.
173. Cowell RG, Dawid P, Lauritzen SL, Spiegelhalter DJ. *Probabilistic Networks and Expert Systems: Exact Computational Methods for Bayesian Networks*. New York: Springer-Verlag; 1999 1999.
174. Dempster AP, Laird NM, Rubin DB. Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1977;39(1):1-38.
175. Lauritzen SL. The EM algorithm for graphical association models with missing data. *Computational Statistics & Data Analysis*. 1995;19(2):191-201.
176. Neal RM, Hinton GE. A view of the EM algorithm that justifies incremental, sparse, and other variants. *Learning in graphical models*: Springer; 1998. p. 355-68.
177. Thiesson B, Meek C, Heckerman D. Accelerating EM for large databases. *Machine Learning*. 2001;45(3):279-99.
178. Ducher M, Maire P, Cerutti C, Bourhis Y, Foltz F, Sorensen P, et al. Renal elimination of amikacin and the aging process. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(12):947-53.
179. Naïm P, Wuillemin P-H, Leray P, Pourret O, Becker A. *Réseaux bayésiens*: Editions Eyrolles; 2011 2011/07/07/. 442 p.
180. Pearl J. *Probabilistic Reasoning in Intelligent Systems: Networks of Plausible Inference*: Elsevier; 2014 2014/06/28/. 573 p.
181. Kim J, Pearl J, editors. *A computational model for causal and diagnostic reasoning in inference systems*. *International Joint Conference on Artificial Intelligence*; 1983.
182. Jensen FV. *Introduction to Bayesian Networks*. 1st ed. Secaucus, NJ, USA: Springer-Verlag New York, Inc.; 1996 1996.

183. Jensen F, Lauritzen S, Oleson K. Bayesian updating in causal probabilistic networks by local computation. *Computational Statistics Quarterly*. 1990;4(4):269-82.
184. Lauritzen SL, Spiegelhalter DJ. Local Computations with Probabilities on Graphical Structures and Their Application to Expert Systems. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1988;50(2):157-224.
185. Henrion M. Propagating uncertainty in Bayesian networks by probabilistic logic sampling. *Machine intelligence and pattern recognition*. 5: Elsevier; 1988. p. 149-63.
186. Gilks R, Richardson SS. *Markov Chain Monte Carlo in practice*. Chapman and Hall/CRC; 1996.
187. Metropolis N, Rosenbluth AW, Rosenbluth MN, Teller AH, Teller E. Equation of state calculations by fast computing machines. *The journal of chemical physics*. 1953;21(6):1087-92.
188. Neal RM. *Probabilistic inference using Markov chain Monte Carlo methods*: Department of Computer Science, University of Toronto Toronto, ON, Canada; 1993.
189. York J. Use of the Gibbs sampler in expert systems. *Artificial Intelligence*. 1992;56(1):115-30.
190. McComb M, Ramanathan M. Generalized Pharmacometric Modeling, a Novel Paradigm for Integrating Machine Learning Algorithms: A Case Study of Metabolomic Biomarkers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;107(6):1343-51.
191. Jayasurya K, Fung G, Yu S, Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, Hope A, et al. Comparison of Bayesian network and support vector machine models for two-year survival prediction in lung cancer patients treated with radiotherapy. *Med Phys*. 2010;37(4):1401-7.
192. Yang L, Fu B, Li Y, Liu Y, Huang W, Feng S, et al. Prediction model of the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancers by a Naive Bayes algorithm. *Comput Methods Programs Biomed*. 2020;192:105458.
193. Kahn CE, Jr., Roberts LM, Wang K, Jenks D, Haddawy P. Preliminary investigation of a Bayesian network for mammographic diagnosis of breast cancer. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*. 1995:208-12.
194. Kahn CE, Jr., Roberts LM, Shaffer KA, Haddawy P. Construction of a Bayesian network for mammographic diagnosis of breast cancer. *Comput Biol Med*. 1997;27(1):19-29.
195. Bulashevska S, Szakacs O, Brors B, Eils R, Kovacs G. Pathways of urothelial cancer progression suggested by Bayesian network analysis of allelotyping data. *Int J Cancer*. 2004;110(6):850-6.
196. Burnside ES, Rubin DL, Shachter RD. Using a Bayesian network to predict the probability and type of breast cancer represented by microcalcifications on mammography. *Stud Health Technol Inform*. 2004;107(Pt 1):13-7.
197. Burnside ES, Rubin DL, Fine JP, Shachter RD, Sisney GA, Leung WK. Bayesian network to predict breast cancer risk of mammographic microcalcifications and reduce number of benign biopsy results: initial experience. *Radiology*. 2006;240(3):666-73.
198. Gevaert O, De Smet F, Timmerman D, Moreau Y, De Moor B. Predicting the prognosis of breast cancer by integrating clinical and microarray data with Bayesian networks. *Bioinformatics*. 2006;22(14):e184-90.
199. Cruz-Ramírez N, Acosta-Mesa HG, Carrillo-Calvet H, Nava-Fernández LA, Barrientos-Martínez RE. Diagnosis of breast cancer using Bayesian networks: a case study. *Comput Biol Med*. 2007;37(11):1553-64.
200. Smith WP, Doctor J, Meyer J, Kalet IJ, Phillips MH. A decision aid for intensity-modulated radiation-therapy plan selection in prostate cancer based on a prognostic Bayesian network and a Markov model. *Artif Intell Med*. 2009;46(2):119-30.
201. Jayasurya K, Fung G, Yu S, Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, Hope A, et al. Comparison of Bayesian network and support vector machine models for two-year survival prediction in lung cancer patients treated with radiotherapy. *Med Phys*. 2010;37(4):1401-7.
202. Alvaro-Meca A, Gil-Prieto R, Gil de Miguel A. In-hospital death caused by pancreatic cancer in Spain: application with a bayesian network. *Int J Biomed Sci*. 2011;7(2):125-30.
203. Oh JH, Craft J, Al Lozi R, Vaidya M, Meng Y, Deasy JO, et al. A Bayesian network approach for modeling local failure in lung cancer. *Phys Med Biol*. 2011;56(6):1635-51.

204. Zhao D, Weng C. Combining PubMed knowledge and EHR data to develop a weighted bayesian network for pancreatic cancer prediction. *J Biomed Inform.* 2011;44(5):859-68.
205. Wang KJ, Makond B, Wang KM. Modeling and predicting the occurrence of brain metastasis from lung cancer by Bayesian network: a case study of Taiwan. *Comput Biol Med.* 2014;47:147-60.
206. Kourou K, Rigas G, Exarchos KP, Papaloukas C, Fotiadis DI. Prediction of oral cancer recurrence using dynamic Bayesian networks. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016;2016:5275-8.
207. Xiao L-H, Chen P-R, Li M, Gou Z-P, Xiang L-C, Li Y-Z, et al. [Tree-Augmented Naïve Bayesian network model for predicting prostate cancer]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2016;22(6):506-10.
208. Cai ZQ, Guo P, Si SB, Geng ZM, Chen C, Cong LL. Analysis of prognostic factors for survival after surgery for gallbladder cancer based on a Bayesian network. *Sci Rep.* 2017;7(1):293.
209. Cypko MA, Stoehr M, Oeltze-Jafra S, Dietz A, Lemke HU. A Guide for Constructing Bayesian Network Graphs of Cancer Treatment Decisions. *Stud Health Technol Inform.* 2017;245:1355.
210. Yin B, Xin S, Zhao Y. Development of Asian Non-Small Cell Lung Cancer Survival Prediction Model Using an Innovative Method of Bayesian Network. *Stud Health Technol Inform.* 2017;245:1291.
211. Koch D, Eisinger RS, Gebharter A. A causal Bayesian network model of disease progression mechanisms in chronic myeloid leukemia. *J Theor Biol.* 2017;433:94-105.
212. Tang ZH, Geng ZM, Chen C, Si SB, Cai ZQ, Song TQ, et al. [The survival prediction model of advanced gallbladder cancer based on Bayesian network: a multi-institutional study]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2018;56(5):342-9.
213. Khayi F, Lafarge L, Terret C, Albrand G, Falquet B, Culine S, et al. Prediction of docetaxel toxicity in older cancer patients: a Bayesian network approach. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019;33(6):679-86.
214. Luo Y, McShan D, Ray D, Matuszak M, Jolly S, Lawrence T, et al. Development of a Fully Cross-Validated Bayesian Network Approach for Local Control Prediction in Lung Cancer. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci.* 2019;3(2):232-41.
215. Huang Y, Zheng C, Zhang X, Cheng Z, Yang Z, Hao Y, et al. The Usefulness of Bayesian Network in Assessing the Risk of Triple-Negative Breast Cancer. *Acad Radiol.* 2020;27(12):e282-e91.
216. Jiang X, Wells A, Brufsky A, Shetty D, Shajihan K, Neapolitan RE. Leveraging Bayesian networks and information theory to learn risk factors for breast cancer metastasis. *BMC Bioinformatics.* 2020;21(1):298.
217. Reijnen C, Gogou E, Visser NCM, Engerud H, Ramjith J, van der Putten LJM, et al. Preoperative risk stratification in endometrial cancer (ENDORISK) by a Bayesian network model: A development and validation study. *PLoS Med.* 2020;17(5):e1003111.
218. Sieswerda MS, Bermejo I, Geleijnse G, Aarts MJ, Lemmens V, De Ruyscher D, et al. Predicting Lung Cancer Survival Using Probabilistic Reclassification of TNM Editions With a Bayesian Network. *JCO clinical cancer informatics.* 2020;4:436-43.
219. Trilla-Fuertes L, Gámez-Pozo A, Arevalillo JM, López-Vacas R, López-Camacho E, Prado-Vázquez G, et al. Bayesian networks established functional differences between breast cancer subtypes. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234752.
220. Wang KM, Wang KJ, Makond B. Survivability modelling using Bayesian network for patients with first and secondary primary cancers. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020;196:105686.
221. Luo Y, Jolly S, Palma D, Lawrence TS, Tseng HH, Valdes G, et al. A situational awareness Bayesian network approach for accurate and credible personalized adaptive radiotherapy outcomes prediction in lung cancer patients. *Phys Med.* 2021;87:11-23.
222. Rodin AS, Gogoshin G, Hilliard S, Wang L, Egelston C, Rockne RC, et al. Dissecting Response to Cancer Immunotherapy by Applying Bayesian Network Analysis to Flow Cytometry Data. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5).
223. Ladyzynski P, Molik M, Foltynski P. Dynamic Bayesian networks for prediction of health status and treatment effect in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Sci Rep.* 2022;12(1):1811.

224. Osong B, Masciocchi C, Damiani A, Bermejo I, Meldolesi E, Chiloiro G, et al. Bayesian network structure for predicting local tumor recurrence in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation followed by surgery. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2022;22:1-7.
225. Sanders JE. Bone marrow transplantation for pediatric malignancies. *Pediatric Clinics of North America.* 1997;44(4):1005-20.
226. Horwitz ME. Stem-cell transplantation for inherited immunodeficiency disorders. *Pediatric Clinics of North America.* 2000;47(6):1371-87.
227. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e157-e67.
228. Sansot C, Kalbacher E, Lemoine S, Bourguignon L, Fauvel J-P, Ducher M. A Bayesian Model to Describe Factors Influencing Trough Levels of Vancomycin in Hemodialysis Patients. *Nephron.* 2015;131(2):131-7.
229. Meurer WJ, Tolles J. Logistic Regression Diagnostics: Understanding How Well a Model Predicts Outcomes. *JAMA.* 2017;317(10):1068-9.
230. Tolles J, Meurer WJ. Logistic Regression: Relating Patient Characteristics to Outcomes. *JAMA.* 2016;316(5):533-4.
231. Furey TS, Cristianini N, Duffy N, Bednarski DW, Schummer M, Haussler D. Support vector machine classification and validation of cancer tissue samples using microarray expression data. *Bioinformatics.* 2000;16(10):906-14.
232. Lombardo F, Obach RS, Dicapua FM, Bakken GA, Lu J, Potter DM, et al. A hybrid mixture discriminant analysis-random forest computational model for the prediction of volume of distribution of drugs in human. *J Med Chem.* 2006;49(7):2262-7.
233. Yee GC, Self SG, McGuire TR, Carlin J, Sanders JE, Deeg HJ. Serum cyclosporine concentration and risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1988;319(2):65-70.
234. Stocksclaeder M, Storb R, Pepe M, Longton G, McDonald G, Anasetti C, et al. A pilot study of low-dose cyclosporin for graft-versus-host prophylaxis in marrow transplantation. *Br J Haematol.* 1992;80(1):49-54.
235. Ghalie R, Fitzsimmons WE, Weinstein A, Manson S, Kaizer H. Cyclosporine monitoring improves graft-versus-host disease prophylaxis after bone marrow transplantation. *The Annals of Pharmacotherapy.* 1994;28(3):379-83.
236. Malard F, Szydlo RM, Brissot E, Chevallier P, Guillaume T, Delaunay J, et al. Impact of cyclosporine-A concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(1):28-34.
237. Woillard J-B, Lebreton V, Neely M, Turlure P, Girault S, Debord J, et al. Pharmacokinetic tools for the dose adjustment of ciclosporin in haematopoietic stem cell transplant patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):836-46.
238. Schultz KR, Nevill TJ, Balshaw RF, Toze CL, Corr T, Currie CJ, et al. Effect of gastrointestinal inflammation and age on the pharmacokinetics of oral microemulsion cyclosporin A in the first month after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(5):545-51.
239. Jacobson PA, Ng J, Green KGE, Rogosheske J, Brundage R. Posttransplant day significantly influences pharmacokinetics of cyclosporine after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(5):304-11.
240. Stocker N, Dulery R, Battipaglia G, Brissot E, Mediavilla C, Sestili S, et al. Impact of Cyclosporine-A Concentration on Acute Graft-versus-Host Disease Incidence after Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Eur J Haematol.* 2019;0(ja).
241. Bianchi M, Heim D, Lengerke C, Halter J, Gerull S, Kleber M, et al. Cyclosporine levels > 195 µg/L on day 10 post-transplant was associated with significantly reduced acute graft-versus-host

- disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2019;98(4):971-7.
242. de Kort EA, de Lil HS, Bremmers MEJ, van Groningen LFJ, Blijlevens NMA, Huls G, et al. Cyclosporine A trough concentrations are associated with acute GvHD after non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213913.
243. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):168-73.
244. Andreassen S, Jensen FV, Olesen KG. Medical expert systems based on causal probabilistic networks. *Int J Biomed Comput.* 1991;28(1-2):1-30.
245. Ducher M, Kalbacher E, Combarrous F, Finaz de Vilaine J, McGregor B, Fouque D, et al. Comparison of a Bayesian network with a logistic regression model to forecast IgA nephropathy. *Biomed Res Int.* 2013;2013:686150.
246. Ducher M, Mounier-Véhier C, Lantelme P, Vaisse B, Baguet J-P, Fauvel J-P. Reliability of a Bayesian network to predict an elevated aldosterone-to-renin ratio. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(5):293-9.
247. Hamilton PW, Montironi R, Abmayr W, Bibbo M, Anderson N, Thompson D, et al. Clinical applications of Bayesian belief networks in pathology. *Pathologica.* 1995;87(3):237-45.
248. Kalet AM, Doctor JN, Gennari JH, Phillips MH. Developing Bayesian networks from a dependency-layered ontology: A proof-of-concept in radiation oncology. *Med Phys.* 2017;44(8):4350-9.
249. Kalet AM, Gennari JH, Ford EC, Phillips MH. Bayesian network models for error detection in radiotherapy plans. *Phys Med Biol.* 2015;60(7):2735-49.
250. Khayi F, Lafarge L, Terret C, Albrand G, Falquet B, Culine S, et al. Prediction of docetaxel toxicity in older cancer patients: a Bayesian network approach. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019.
251. Lalande L, Bourguignon L, Carlier C, Ducher M. Bayesian networks: a new method for the modeling of bibliographic knowledge: application to fall risk assessment in geriatric patients. *Med Biol Eng Comput.* 2013;51(6):657-64.
252. Langarizadeh M, Moghbeli F. Applying Naive Bayesian Networks to Disease Prediction: a Systematic Review. *Acta Inform Med.* 2016;24(5):364-9.
253. Stojadinovic A, Nissan A, Eberhardt J, Chua TC, Pelz JO, Esquivel J. Development of a Bayesian Belief Network Model for personalized prognostic risk assessment in colon carcinomatosis. *Am Surg.* 2011;77(2):221-30.
254. Su C, Andrew A, Karagas MR, Borsuk ME. Using Bayesian networks to discover relations between genes, environment, and disease. *BioData Min.* 2013;6(1):6.
255. Tucker A, Vinciotti V, Liu X, Garway-Heath D. A spatio-temporal Bayesian network classifier for understanding visual field deterioration. *Artificial Intelligence in Medicine.* 2005;34(2):163-77.
256. van Gerven MAJ, Taal BG, Lucas PJF. Dynamic Bayesian networks as prognostic models for clinical patient management. *Journal of Biomedical Informatics.* 2008;41(4):515-29.
257. Bouckaert RR. Bayesian network classifiers in Weka. Working Paper. Waikato University, Hamilton: Department of Computer Science; 2004.
258. Kurgan LA, Cios KJ. CAIM discretization algorithm. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering.* 2004;16(2):145-53.
259. Nistal-Nuno B. Tutorial of the probabilistic methods Bayesian networks and influence diagrams applied to medicine. *Journal of evidence-based medicine.* 2018;11(2):112-24.
260. Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, Bleyzac N. Pharmacokinetic drug-drug interaction of calcium channel blockers with cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant children. *The Annals of pharmacotherapy.* 2014;48(12):1580-4.
261. Schechter T, Lewis VA, Schultz KR, Mitchell D, Chen S, Seto W, et al. Relationship between cyclosporine area-under-the curve and acute graft versus host disease in pediatric patients

- undergoing hematopoietic stem cell transplant: A prospective, multicenter study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2018;35(4):288-96.
262. Willemze AJ, Press RR, Lankester AC, Egeler RM, den Hartigh J, Vossen JM. CsA exposure is associated with acute GVHD and relapse in children after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(6):1056-61.
263. Kahan BD. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. *Transplant Proc.* 2004;36(2 Suppl):378S-91S.
264. Lindholm A. Factors influencing the pharmacokinetics of cyclosporine in man. *Ther Drug Monit.* 1991;13(6):465-77.
265. Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Burckart GJ. Clinical pharmacokinetics of cyclosporin. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(2):107-32.
266. Lindholm A, Henricsson S, Lind M, Dahlqvist R. Intraindividual variability in the relative systemic availability of cyclosporin after oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;34(5):461-4.
267. Schultz KR, Nevill TJ, Toze CL, Corr T, Currie C, Strong DK, et al. The pharmacokinetics of oral cyclosporin A (Neoral) during the first month after bone marrow transplantation. *Transplant Proc.* 1998;30(5):1668-70.
268. Inoue Y, Saito T, Ogawa K, Nishio Y, Kosugi S, Suzuki Y, et al. Pharmacokinetics of cyclosporine A at a high-peak concentration of twice-daily infusion and oral administration in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(4):518-24.
269. Hogan WJ, Storb R. Use of cyclosporine in hematopoietic cell transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(2 Suppl):367S-71S.
270. Colombo D, Ammirati E. Cyclosporine in transplantation - a history of converging timelines. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011;25(4):493-504.
271. Cooney GF, Habucky K, Hoppu K. Cyclosporin pharmacokinetics in paediatric transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(6):481-95.
272. Inoue Y, Saito T, Ogawa K, Nishio Y, Kosugi S, Suzuki Y, et al. Pharmacokinetics of Cyclosporine a Conversion From Twice-Daily Infusion to Oral Administration in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation 2012.
273. Kimura S, Oshima K, Okuda S, Sato K, Sato M, Terasako K, et al. Pharmacokinetics of CsA during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(6):1088-94.
274. Choi JS, Lee SH, Chung SJ, Yoo KH, Sung KW, Koo HH. Assessment of converting from intravenous to oral administration of cyclosporin A in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(1):29-35.
275. Wallemacq PE, Reding R, Sokal EM, de Ville de Goyet J, Clement de Clety S, Van Leeuw V, et al. Clinical pharmacokinetics of Neoral in pediatric recipients of primary liver transplants. *Transpl Int.* 1997;10(6):466-70.
276. Dunn S. Neoral use in the pediatric transplant recipient. *Transplant Proc.* 2000;32(3A Suppl):20s-6s.
277. Leclerc V, Ducher M, Bleyzac N. Bayesian Networks: A New Approach to Predict Therapeutic Range Achievement of Initial Cyclosporine Blood Concentration After Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Drugs R D.* 2018;18(1):67-75.
278. Aitken C, Mavridis D. Reasoning under uncertainty. *Evidence-based mental health.* 2019;22(1):44-8.
279. Lee KJ, Carlin JB. Recovery of information from multiple imputation: a simulation study. *Emerging themes in epidemiology.* 2012;9(1):3.
280. Yang Y, Webb GI. Discretization for naive-Bayes learning: managing discretization bias and variance. *Machine Learning.* 2009;74(1):39-74.
281. Onisko A, Druzdzal MJ, Austin RM. Application of Bayesian network modeling to pathology informatics. *Diagnostic cytopathology.* 2019;47(1):41-7.

282. Flores CD, Fonseca JM, Bez MR, Respicio A, Coelho H. Method for Building a Medical Training Simulator with Bayesian Networks: SimDeCS. *Stud Health Technol Inform.* 2014;207:102-14.
283. Leclerc V, Ducher M, Ceraulo A, Bertrand Y, Bleyzac N. A Clinical Decision Support Tool to Find the Best Initial Intravenous Cyclosporine Regimen in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(11):1485-92.
284. Leclerc V, Bleyzac N, Ceraulo A, Bertrand Y, Ducher M. A decision support tool to find the best cyclosporine dose when switching from intravenous to oral route in pediatric stem cell transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020.
285. Marsit H, Philippe M, Neely M, Rushing T, Bertrand Y, Ducher M, et al. Intra-individual Pharmacokinetic Variability of Intravenous Busulfan in Hematopoietic Stem Cell-Transplanted Children. *Clin Pharmacokinet.* 2020.
286. Fanta S, Niemi M, Jönsson S, Karlsson MO, Holmberg C, Neuvonen PJ, et al. Pharmacogenetics of cyclosporine in children suggests an age-dependent influence of ABCB1 polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(2):77-90.
287. Kikuchi T, Mori T, Yamane A, Kato J, Kohashi S, Okamoto S. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(5):E544-8.
288. Dunvald A-CD, Järvinen E, Mortensen C, Stage TB. Clinical and Molecular Perspectives on Inflammation-Mediated Regulation of Drug Metabolism and Transport. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2021;n/a(n/a).
289. White CM. Inflammation Suppresses Patients' Ability to Metabolize Cytochrome P450 Substrate Drugs. *Ann Pharmacother.* 2021;0(0):10600280211047864.
290. Simon F, Garcia J, Guyot L, Guittou J, Vilchez G, Bardel C, et al. Impact of Interleukin-6 on Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Intestinal Cells. *AAPS J.* 2019;22(1):16.
291. Simon F, Gautier-Veyret E, Truffot A, Chenel M, Payen L, Stanke-Labesque F, et al. Modeling Approach to Predict the Impact of Inflammation on the Pharmacokinetics of CYP2C19 and CYP3A4 Substrates. *Pharm Res.* 2021;38(3):415-28.
292. Vet NJ, de Hoog M, Tibboel D, de Wildt SN. The effect of inflammation on drug metabolism: a focus on pediatrics. *Drug Discov Today.* 2011;16(9-10):435-42.
293. Ling J, Yang XP, Dong LL, Jiang Y, Zou SL, Hu N, et al. Population pharmacokinetics of ciclosporin in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: C-reactive protein as a novel covariate for clearance. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(4):483-92.
294. Mittelstadt B, Russell C, Wachter S. Explaining Explanations in AI. *Proceedings of the Conference on Fairness, Accountability, and Transparency; Atlanta, GA, USA: Association for Computing Machinery; 2019.* p. 279–88.
295. Emmert-Streib F, Yli-Harja O, Dehmer M. Explainable artificial intelligence and machine learning: A reality rooted perspective. *WIREs Data Mining and Knowledge Discovery.* 2020;n/a(n/a):e1368.
296. Barredo Arrieta A, Díaz-Rodríguez N, Del Ser J, Bennetot A, Tabik S, Barbado A, et al. Explainable Artificial Intelligence (XAI): Concepts, taxonomies, opportunities and challenges toward responsible AI. *Information Fusion.* 2020;58:82-115.
297. Holzinger A, Biemann C, Pattichis CS, Kell DB. What do we need to build explainable AI systems for the medical domain? *arXiv preprint arXiv:171209923.* 2017.
298. Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nature Machine Intelligence.* 2019;1(5):206-15.
299. Kononenko I. Inductive and Bayesian learning in medical diagnosis. *Applied Artificial Intelligence an International Journal.* 1993;7(4):317-37.
300. Molnar C. *Interpretable machine learning: Lulu. com; 2020.*
301. Stiglic G, Kocbek P, Fijacko N, Zitnik M, Verbert K, Cilar L. Interpretability of machine learning-based prediction models in healthcare. *WIREs Data Mining and Knowledge Discovery.* 2020;n/a(n/a):e1379.

302. Souza-Pereira L, Ouhbi S, Pombo N. A process model for quality in use evaluation of clinical decision support systems. *Journal of Biomedical Informatics*. 2021;123:103917.
303. Ben-Israel D, Jacobs WB, Casha S, Lang S, Ryu WHA, de Lotbiniere-Bassett M, et al. The impact of machine learning on patient care: A systematic review. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2020;103:101785.
304. Teramoto M, Maruyama S, Tamaki H, Kaida K, Mayumi A, Fukunaga K, et al. Association between the pharmacokinetics of rabbit anti-thymocyte globulin and acute graft-versus-host disease in patients who received haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2022;116(2):248-57.
305. Lempers VJC, Martial LC, Schreuder MF, Blijlevens NM, Burger DM, Aarnoutse RE, et al. Drug-interactions of azole antifungals with selected immunosuppressants in transplant patients: strategies for optimal management in clinical practice. *Current Opinion in Pharmacology*. 2015;24:38-44.
306. Mihara A, Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, Iketani O, Tanigawara Y, et al. Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(1):89-91.
307. Schrama YC, Koomans HA. Interactions of cyclosporin A and amlodipine: blood cyclosporin A levels, hypertension and kidney function. *J Hypertens Suppl*. 1998;16(4):S33-8.
308. Engle JA, Wasko JA, Rogosheske J, Defor TE, Rashidi A. Comparison of continuous versus intermittent infusion cyclosporine and impact on transplant related outcomes in allogeneic transplant recipients. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;0(0):1078155220970608.
309. Dessars B, Cotton F, Thiry P, Gulbis B. Comparison of automated ACMIA and EMIT immunoassays for whole blood cyclosporin monitoring. *Clinical laboratory*. 2003;49(3-4):135-40.
310. Wang X, Qin W, Chen W, Liu H, Zhang D, Zhang X, et al. Validation of a novel UPLC-HRMS method for human whole-blood cyclosporine and comparison with a CMIA immunoassay. *Exp Ther Med*. 2021;21(3):191.
311. Al-Riyami I, Al-Khabori M, Al Balushi K, Al-Zadjali S, Al-Rawahi M, Dennison D, et al. Impact of Glutathione S-Transferase Polymorphisms on Busulfan Pharmacokinetics and Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ther Drug Monit*. 2022;44(4):527-34.
312. Lawson R, Staatz CE, Fraser CJ, Ramachandran S, Teague L, Mitchell R, et al. Population Pharmacokinetic Model for Once Daily Intravenous Busulfan in Paediatric Subjects Describing Time-Associated Clearance. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022.
313. Fohner AE, Volk KG, Woodahl EL. Democratizing Precision Medicine Through Community Engagement. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;0(0):488-90.
314. Par OE, Akcapinar Sezer E, Sever H. Clinical Decision Support Systems: From the Perspective of Small and Imbalanced Data Set. *Stud Health Technol Inform*. 2019;262:344-7.
315. Lin W-C, Tsai C-F. Missing value imputation: a review and analysis of the literature (2006–2017). *Artificial Intelligence Review*. 2019;53(2):1487-509.
316. Donders AR, van der Heijden GJ, Stijnen T, Moons KG. Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *Journal of clinical epidemiology*. 2006;59(10):1087-91.
317. Gupta A, Liu T, Shepherd S. Clinical decision support system to assess the risk of sepsis using Tree Augmented Bayesian networks and electronic medical record data. *Health Informatics Journal*. 2020;26(2):841-61.
318. Sesen MB, Nicholson AE, Banares-Alcantara R, Kadir T, Brady M. Bayesian networks for clinical decision support in lung cancer care. *PLoS One*. 2013;8(12):e82349.
319. Park E, Chang H-j, Nam HS. A Bayesian network model for predicting post-stroke outcomes with available risk factors. *Frontiers in neurology*. 2018;9:699.
320. Scutari M. Learning Bayesian Networks with thebnlearnRPackage. *Journal of Statistical Software*. 2010;35(3).
321. Yu H, Moharil J, Blair RH. BayesNetBP: An R Package for Probabilistic Reasoning in Bayesian Networks. 2020. 2020;94(3):31.

322. Chen J, Zhang R, Dong X, Lin L, Zhu Y, He J, et al. shinyBN: an online application for interactive Bayesian network inference and visualization. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(1):711.
323. Atienza D, Bielza C, Larrañaga P. PyBNesian: An extensible python package for Bayesian networks. *Neurocomputing*. 2022;504:204-9.
324. Dash R, Paramguru RL, Dash R, editors. *Comparative Analysis of Supervised and Unsupervised Discretization Techniques* 2011.
325. Kyrimi E, Dube K, Fenton N, Fahmi A, Neves MR, Marsh W, et al. Bayesian Networks in Healthcare: What is preventing their adoption? *Artificial Intelligence in Medicine*. 2021:102079.
326. Kyrimi E, McLachlan S, Dube K, Neves MR, Fahmi A, Fenton N. A comprehensive scoping review of Bayesian networks in healthcare: Past, present and future. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2021;117:102108.
327. Kyrimi E, Mossadegh S, Tai N, Marsh W. An incremental explanation of inference in Bayesian networks for increasing model trustworthiness and supporting clinical decision making. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2020;103:101812.
328. Marcot BG. Metrics for evaluating performance and uncertainty of Bayesian network models. *Ecological Modelling*. 2012;230:50-62.
329. Wang D, Khosla A, Gargeya R, Irshad H, Beck AH. Deep learning for identifying metastatic breast cancer. *arXiv preprint arXiv:160605718*. 2016.
330. Cruz Rivera S, Liu X, Chan A-W, Denniston AK, Calvert MJ, Darzi A, et al. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI extension. *Nature Medicine*. 2020;26(9):1351-63.
331. Liu X, Cruz Rivera S, Moher D, Calvert MJ, Denniston AK, Chan A-W, et al. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. *Nature Medicine*. 2020;26(9):1364-74.
332. Peng K, Huang YN, Sarwal V, Alachkar H, Wong-Beringer A, Mangul S. Integrating big data computational skills in education to facilitate reproducibility and transparency in pharmaceutical sciences. *JACCP: JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY*. 2021;4(10):1263-6.
333. What to expect from AI in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(11):655.
334. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019.
335. Panagiotou OA, Högg LH, Hricak H, Khleif SN, Levy MA, Magnus D, et al. Clinical Application of Computational Methods in Precision Oncology: A Review. *JAMA Oncol*. 2020;6(8):1282-6.
336. Snowden JA, McGrath E, Orchard K, Kröger N, Sureda A, Gratwohl A. Visions for a JACIE Quality Management System 4.0. *Bone Marrow Transplant*. 2021.
337. Bardenheuer K, Speybroeck MV, Hague C, Nikai E, Price M. Haematology Outcomes Network in Europe (HONEUR) - a collaborative, interdisciplinary platform to harness the potential of Real-World Data in hematology. *Eur J Haematol*. 2022.
338. Osterman TJ, Terry M, Miller RS. Improving Cancer Data Interoperability: The Promise of the Minimal Common Oncology Data Elements (mCODE) Initiative. *JCO clinical cancer informatics*. 2020(4):993-1001.
339. Mosquera Orgueira A, González Pérez MS, Diaz Arias J, Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Unsupervised machine learning improves risk stratification in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of the Spanish Myeloma Group. *Blood Cancer Journal*. 2022;12(4):76.
340. Ribba B, Dudal S, Lave T, Peck RW. Model-Informed Artificial Intelligence: Reinforcement Learning for Precision Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;n/a(n/a).
341. Lee S, Song M, Han J, Lee D, Kim B-H. Application of Machine Learning Classification to Improve the Performance of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmaceutics*. 2022;14(5):1023.

342. Keutzer L, You H, Farnoud A, Nyberg J, Wicha SG, Maher-Edwards G, et al. Machine Learning and Pharmacometrics for Prediction of Pharmacokinetic Data: Differences, Similarities and Challenges Illustrated with Rifampicin. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1530.
343. Woillard J-B, Labriffe M, Debord J, Marquet P. Mycophenolic Acid Exposure Prediction Using Machine Learning. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;110(2):370-9.
344. Woillard J-B, Labriffe M, Debord J, Marquet P. Tacrolimus Exposure Prediction Using Machine Learning. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;110(2):361-9.
345. Karatza E, Papachristos A, Sivolapenko GB, Gonzalez D. Machine Learning-Guided Covariate Selection for Time-To-Event Models Developed from a Small Sample of Real-World Patients Receiving Bevacizumab Treatment. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. n/a(n/a).
346. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1324-34.
347. Massard C, Michiels S, Ferté C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov*. 2017;7(6):586-95.
348. Klute KA. The Future of Precision Oncology for the Treatment of Solid Tumors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108(3):416-8.
349. Petak I, Kamal M, Dirner A, Bieche I, Doczi R, Mariani O, et al. A computational method for prioritizing targeted therapies in precision oncology: performance analysis in the SHIVA01 trial. *npj Precision Oncology*. 2021;5(1):59.

Annexes

An artificial intelligence tool to find the best cyclosporine initial intravenous dosing regimen in pediatric hematopoietic stem cell transplantation

Authors: Vincent Leclerc¹, Michel Tod¹, Michel Ducher¹, Nathalie Bleyzac¹

1. EMR 3738, Ciblage, Thérapeutique en Oncologie, Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux, Université Claude Bernard Lyon 1, 165 chemin du Grand Revoyet-BP 12, 69921 Oullins Cedex, France

Abstract topic: pediatric treatment

Keywords: Artificial intelligence, Bayesian network, Pediatrics, Cyclosporine, Stem cell transplantation, Hematology

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) revolutionized the treatment of both malignant and non-malignant hematologic diseases. An immunosuppressive regimen is needed after HSCT, generally including cyclosporine A (CsA). However, this drug with narrow therapeutic index is difficult to handle for clinicians. Finding the best initial dosing regimen in pediatric patients is not only challenging because of the extremely wide inter-individual variability encountered in this population, but also essential to shorten time to reach therapeutic range which reduces the risk of occurrence and severity of both acute and chronic graft versus host disease.

Objectives

The aim of this work was to design a decision tool to help clinicians finding the best initial CsA dosing regimen after pediatric HSCT by using a probabilistic artificial intelligence method (Bayesian network, BN).

Methods

We built a BN with data from a retrospective monocentric cohort of 149 pediatric patients undergoing HSCT from 2008 to 2016. We recorded anthropometric, clinical, and biological data. We used the WEKA software (version 3.8.2) to build the BN on train data and to perform a ten-fold cross-validation. We generated with the Tree-Augmented Naïve (TAN) algorithm the network structure and used conditional probabilities to fill the probabilities tables. We assessed predictive performance with AUC-ROC, the percentage of misclassified patients, the true and false positive rates (TPR and FPR respectively). The final BN was then replicated in the Netica software (version 6.05), allowing an easy online use.

Results

We included 11 variables in the final model in addition to the target variable (the initial intravenous dosing regimen). On train data, the TAN-BN AUC-ROC was 0.99, the percentage of misclassification 4.03%, the TPR 0.96, and the FPR 0.08. After a 10-fold cross-validation the model had an AUC-ROC of 0.95, 10.07% of misclassified patients, a TPR of 0.90 and a FPR of 0.19.

Conclusion

We designed and cross-validated a Bayesian network showing interesting predictive capacity to find the best CsA initial dosing regimen after pediatric HSCT. This model should undergo an external validation before its use in clinical practice.

EACPT Young Investigator Award

This is to certify that the award-winning abstract of 2019 is

*Switching from intravenous to oral cyclosporine after
hematopoietic stem cell transplantation: an artificial
intelligence tool*

V. Leclerc, M. Tod, N. Bleyzac, M. Ducher

for its original, innovative and promising approach to the
difficult problem of finding the best dosing for drugs
with high variability. In our opinion, this work represents
the essence of the clinical pharmacology field.



Isabella Ekheden

Isabella Ekheden

on behalf of the EACPT Young
Clinical Pharmacologists
working group

Yra Böttiger

Yra Böttiger

Chairman of the EACPT
Executive Committee

Switching from intravenous to oral cyclosporine after hematopoietic stem cell transplantation: an artificial intelligence tool

Authors: Vincent Leclerc¹, Michel Tod¹, Nathalie Bleyzac¹, Michel Ducher¹

1. EMR 3738, Ciblage, Thérapeutique en Oncologie, Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux, Université Claude Bernard Lyon 1, 165 chemin du Grand Revoyet-BP 12, 69921 Oullins Cedex, France

Abstract topic: pediatric treatment

Keywords: Artificial intelligence, Bayesian network, Pediatrics, Cyclosporine, Stem cell transplantation, Hematology

Introduction

Switching a drug from intravenous (IV) to oral route is often challenging for clinicians, particularly for drugs with narrow therapeutic index. This is the case in pediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with immunosuppressant such as cyclosporine A (CsA), the most widely used one. This drug has a large interindividual variability towards bioavailability, justifying a global approach. Bayesian networks (BN) are classification and prediction probabilistic models, belonging to artificial intelligence (AI). They are of interest in medicine as they can deal with many variables, missing values, and provide an easy-to-understand graph allowing predictions thanks to inference algorithms.

Objectives

The purpose of this work was designing a decision tool to help clinicians finding the best oral CsA dosing regimen in pediatric HSCT patients when switching from IV route, using a probabilistic AI method (BN).

Methods

We built a BN with data from a retrospective monocentric cohort of 147 pediatric patients undergoing HSCT from 2008 to 2016. We recorded anthropometric, clinical, and biological data. We used the WEKA software (version 3.8.2) to build the BN on train data and to perform a ten-fold cross-validation. We used the Tree-Augmented Naïve (TAN) algorithm for the network structure and conditional probabilities to fill the probabilities tables. We assessed predictive performance with AUC-ROC, the percentage of misclassified patients, the true and false positive rates (TPR and FPR respectively). The final BN was then replicated in the Netica software (version 6.05), allowing an easy online use.

Results

We included 16 variables in the final model in addition to the target variable (the oral dosing regimen at switching time). On train data the TAN-BN AUC-ROC was 0.97, the percentage of misclassification 13.6%, the TPR 0.86, and the FPR 0.06. After a 10-fold cross-validation the model had an AUC-ROC of 0.85, 30.6% of misclassified patients, a TPR of 0.69 and a FPR of 0.14.

Conclusion

We designed and cross-validated a bayesian network showing promising predictive capacity to find the best oral CsA dosing regimen at time of changing administration route after pediatric HSCT. This model should undergo an external validation before its use in clinical practice.

Maladie du greffon contre l'hôte en transplantation de cellules souches hématopoïétiques pédiatrique : une approche par fouille de données.

Vincent Leclerc^{1,2}, Michel Ducher^{1,2}, Laurent Bourguignon^{1,3}

1. Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpital Pierre Garraud, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, 136 rue du Commandant Charcot, 69005 Lyon, France
2. EMR 3738, Ciblage Thérapeutique en Oncologie, Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux, Université Claude Bernard Lyon 1, 165 chemin du Grand Revoyet-BP 12, 69921 Oullins Cedex, France
3. UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Équipe EMET, Université Lyon 1

Introduction : La maladie du greffon contre l'hôte (ou *graft-versus-host disease*, GVHD) est l'une des principales complications pouvant survenir après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). Elle peut être aiguë (aGVHD) ou chronique (cGVHD) si elle survient après les 100 premiers jours suivant la greffe. La aGVHD est divisée en 5 grades (0 à 4) par la classification de Glucksberg. Une aGVHD de grade 1 peut être souhaitée dans les pathologies malignes (moins de rechutes et effet *graft-versus-leukemia*) alors qu'une aGVHD de grade 2 ou plus est considérée comme délétère pour le patient(réf). La survenue d'une aGVHD est multifactorielle et fait intervenir des phénomènes complexes. Aussi, l'application de méthodes de fouille de données (*data mining*) semble indiquée pour tenter de comprendre les déterminants et la part explicable de la aGVHD.

Matériels et méthodes : Nous avons recueilli les données de patients pédiatriques ayant reçu une TCSH entre 2008 et 2018. Au total, 162 patients ont été inclus dans l'analyse, avec 21 variables (données anthropométriques, cliniques, biologiques, et thérapeutiques). La variable d'intérêt était la survenue d'une aGVHD soit de grade 0 ou 1, soit de grade 2 à 4 selon la classification de Glucksberg. Nous avons ensuite réalisé un réseau bayésien naïf augmenté (RB TAN, logiciel Netica™ version 6.05), qui nous a permis d'obtenir l'information mutuelle de chaque variable sur la survenue d'une aGVHD. Nous avons ensuite pu utiliser l'inférence du réseau bayésien pour tester des hypothèses et émettre des conjectures.

Résultats : Le RB TAN obtenu décrit de façon satisfaisante nos données avec une AUC-ROC de 0.99, et 3.7% de patients mal classés. Les variables apportant le plus d'information pour

prédire la survenue et la sévérité d'une aGVHD sont liées au greffon (10.6% pour l'origine du greffon, 8.6% pour la quantité de lymphocytes T3 par kilo, 6.5% pour la quantité de cellules nucléées totale par kilo, 4.5% pour la quantité de cellules CD34+ par kilo), au conditionnement (7.5% pour la dose de sérum anti-lymphocytaire, 4.3% pour l'étoposide, 3.6% pour l'irradiation corporelle totale, et 2.3% pour le busulfan), au patient (7.2% pour l'âge), ou à la concentration résiduelle de ciclosporine A utilisée en prophylaxie de la aGVHD (3.6% pour le 3^{ème} prélèvement post-greffe, réalisé majoritairement entre J-7 et J-9 post-greffe). Après inférence, il semblerait que les patients sous-exposés en ciclosporine au 3^{ème} prélèvement post-greffe aient plus de risque de développer une aGVHD de grade 2 ou plus, ainsi que les patients irradiés, ou recevant de l'étoposide lors du conditionnement. La présence de busulfan semble être un facteur protecteur.

Discussion/Conclusion : La survenue d'une aGVHD et sa sévérité semblent assez difficiles à prédire avec les données usuellement disponibles. Notre étude est la première à utiliser la fouille de données pour explorer les déterminants de la aGVHD. Néanmoins il s'agit d'une étude monocentrique avec peu de patients, et les techniques de fouilles de données ont des performances améliorées lorsqu'elles traitent des données massives (*big data*). Il serait intéressant de disposer d'une base de données plus importante (européenne ou mondiale). Il semble possible de minimiser le risque de survenue et de sévérité de aGVHD grâce au choix du conditionnement et à l'adaptation précoce des doses de ciclosporine. Enfin, des études fondamentales et cliniques apparaissent nécessaires afin de mieux appréhender ce phénomène.

MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE EN TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES PÉDIATRIQUE : UNE APPROCHE PAR FOUILLE DE DONNÉES.

Vincent Leclerc^{1,2}, Michel Ducher^{1,2}, Laurent Bourguignon^{1,3}

1. Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpital Pierre Garraud, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, 136 rue du Commandant Charcot, 69005 Lyon, France
2. EMR 3738, Ciblage Thérapeutique en Oncologie, Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux, Université Claude Bernard Lyon 1, 165 chemin du Grand Revoyet-BP 12, 69921 Oullins Cedex, France
3. UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Équipe EMET, Université Lyon 1

INTRODUCTION

- La **maladie du greffon contre l'hôte** (ou *graft-versus-host disease*, GVHD) est l'une des principales **complications** pouvant survenir après une **transplantation de cellules souches hématopoïétiques** (TCSH)
- L'atteinte d'un faible grade de GVHD aiguë (aGVHD) peut être souhaitée dans les pathologies malignes (**moins de rechutes** et **effet graft-versus-leukemia**)
- Les aGVHD sont difficiles à anticiper (intervention de phénomènes multifactoriels complexes)



Notre objectif était d'évaluer les facteurs les plus fortement associés à une aGVHD de grade 1, par une méthode de fouille de données (*data mining*)

MATERIEL ET METHODE



- Données: **162 patients d'un centre d'oncologie pédiatrique** ayant reçu une TCSH entre 2008 et 2018
- Au total **21 variables** retenues pour la modélisation (données anthropométriques, cliniques, biologiques, et thérapeutiques)
- Variable d'intérêt → **survenue d'une aGVHD de grade 0 ou 1** selon la classification de Glucksberg
- Un **réseau bayésien naïf augmenté** a été construit (RB TAN, logiciel Netica™ version 6.05) → obtention de l'information mutuelle de chaque variable sur la survenue d'une aGVHD, et inférence

RESULTATS



- Aire sous la courbe ROC du RB TAN = **0,99**
- **3,7%** de patients mal classés
- Inférence :
 - Augmentation du risque de développer un aGVHD de grade ≥ 2 : sous-exposition en CsA au 3^{ème} prélèvement post-greffe, irradiation corporelle totale, étoposide lors du conditionnement
 - La présence de busulfan dans le conditionnement semble être un facteur protecteur

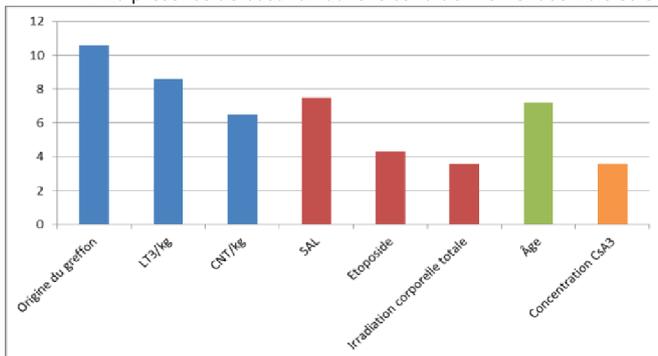


Figure 1: Pourcentage d'information mutuelle apportée par les variables explicatives sur la survenue et l'intensité de la aGVHD

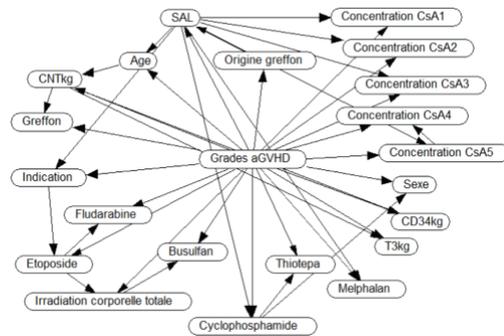


Figure 2: Réseau bayésien naïf augmenté

DISCUSSION/CONCLUSION

- La **survenue d'une aGVHD et sa sévérité semblent assez difficiles à prédire** avec les données usuellement disponibles
- Notre étude basée sur une méthode originale de fouille de données montre l'importance des variables liées au greffon, au patient, et au conditionnement sur le contrôle du grade de l'aGVHD
- Le niveau d'immunosuppression intervient, mais de manière complexe (variabilité de la liaison selon la séquence du prélèvement).

POSTER
531

Le suivi thérapeutique pharmacologique, l'optimisation du conditionnement et du traitement immunosuppresseur semblent utiles pour contrôler la survenue et la sévérité de aGVHD en population pédiatrique.

Le pharmacien a toute sa place dans cette prise en charge complexe.

Mots clés : Intelligence artificielle, hématologie, pédiatrie, pharmacie clinique





Dr Christophe BARDIN
Secrétaire
Hôpital Cochin AP-HP
27, Rue du Faubourg Saint-Jacques
75014 Paris
christophe.bardin@htd.aphp.fr

ATTESTATION D'AFFICHAGE
XIIèmes JOURNÉES NATIONALES
ACTUALITÉS EN ONCOLOGIE
9, 10 et 11 octobre 2019 - Avignon

Avignon, le 17/10/2019 ,

Je soussigné, Christophe BARDIN, Président du comité scientifique des XIIèmes Journées Nationales de la Société Française de Pharmacie Oncologique, atteste que la communication n°531 "Maladie du greffon contre l'hôte en transplantation de cellules souches hématopoïétiques pédiatrique : une approche par fouille de données." proposée par **Vincent LECLERC** a été retenue et affichée lors des XIIèmes Journées Nationales ACTUALITES EN ONCOLOGIE organisées par la SFPO les 9, 10 et 11 octobre 2019 à Avignon.

Christophe BARDIN

MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE EN TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES PÉDIATRIQUE : UNE APPROCHE PAR FOUILLE DE DONNÉES.

Vincent Leclerc^{1,2}, Michel Ducher^{1,2}, Laurent Bourguignon^{1,3}

1. Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpital Pierre Garraud, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, 136 rue du Commandant Charcot, 69005 Lyon, France
2. EMR 3738, Clôture Thérapeutique en Oncologie, Faculté de Médecine et de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux, Université Claude Bernard Lyon 1, 165 chemin du Grand Revoyet-BP 12, 69621 Oullins Cedex, France
3. UMR CNRS 3558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Équipe EMET, Université Lyon 1

INTRODUCTION

- La **maladie du greffon contre l'hôte** (ou *graft-versus-host disease*, GVHD) est l'une des principales **complications** pouvant survenir après une **transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH)**
- L'atteinte d'un faible grade de GVHD aiguë (aGVHD) peut être souhaitée dans les pathologies malignes (**moins de rechutes** et **effet graft-versus-leukemia**)
- Les aGVHD sont difficiles à anticiper (intervention de phénomènes multifactoriels complexes)

Notre objectif était d'évaluer les facteurs les plus fortement associés à une aGVHD de grade 1, par une méthode de fouille de données (*data mining*)

MATERIEL ET METHODE

- Données: **162 patients d'un centre d'oncologie pédiatrique** ayant reçu une TCSH entre 2008 et 2018
- Au total **21 variables** retenues pour la modélisation (données anthropométriques, cliniques, biologiques, et thérapeutiques)
- Variable d'intérêt → **survenue d'une aGVHD de grade 0 ou 1** selon la classification de Glucksberg
- Un **réseau bayésien naïf augmenté** a été construit (RB TAN, logiciel Netica™ version 6.05) → obtention de l'information mutuelle de chaque variable sur la survenue d'une aGVHD, et inférence

An artificial intelligence (AI) tool to find the best cyclosporine initial intravenous dosing regimen in pediatric hematopoietic stem cell transplantation (pHSCT)

Vincent Leclerc¹, Michel Tod¹, Michel Ducher^{1*}, Nathalie Bleyzac^{1*}

1. EMR 3738, Ciblage, Thérapeutique en Oncologie, Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux, Université Claude Bernard Lyon 1, 165 chemin du Grand Revoyet-BP 12, 69921 Oullins Cedex, France

*PhD Directors

Email : vincent.l.france@gmail.com

Allogeneic HSCT revolutionized the treatment of hematologic diseases. An immunosuppressive regimen is needed after HSCT, generally including cyclosporine A (CsA), a narrow therapeutic index drug difficult to handle for clinicians. Finding the best initial dosing regimen is challenging because of the wide inter-individual variability encountered in pediatric patients, but essential to shorten time to reach therapeutic range, which reduces the risk of occurrence and severity of acute and chronic graft versus host disease.

The aim of this work was to design a decision tool to help clinicians finding the best initial CsA dosing regimen after pHSCT by using a probabilistic AI method (Bayesian network, BN).

We built a BN with anthropometric, clinical, and biological data from a retrospective monocentric cohort of 149 patients undergoing pHSCT from 2008 to 2016. The WEKA software (version 3.8.2) was used to build the BN on train data and to perform a ten-fold cross-validation. We generated with the Tree-Augmented Naïve (TAN) algorithm the network structure and used conditional probabilities to fill the probabilities tables. We assessed predictive performance with AUC-ROC, percentage of misclassified patients, true and false positive rates (TPR and FPR respectively). The final BN was then replicated in the Netica software (version 6.05), allowing an easy online use.

We included 11 variables in the final model in addition to the target variable (initial intravenous dosing regimen). On train data, the TAN-BN AUC-ROC was 0.99, the percentage of misclassification 4.03%, the TPR 0.96, and the FPR 0.08. After a 10-

fold cross-validation the model had an AUC-ROC of 0.95, 10.07% of misclassified patients, a TPR of 0.90 and a FPR of 0.19.

We designed and cross-validated a BN showing interesting predictive capacity to find the best CsA initial dosing regimen after pH SCT. This model should undergo an external validation before its use in clinical practice.

An artificial intelligence (AI) tool to find the best cyclosporine initial intravenous dosing regimen in pediatric hematopoietic stem cell transplantation (pHSCT)

Vincent Leclerc¹, Michel Tod², Michel Ducher³, Nathalie Bleyzac¹

1. EMR 3738, Ciblage, Thérapeutique en Oncologie, Faculté de Médecine et de Maieutique Lyon-Sud Charles Mérieux, Université Claude Bernard Lyon 1, 165 chemin du Grand Revoyet-BP 12, 69921 Oullins Cedex, France

Background & Objectives

- **Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in pediatrics** = complex clinical situation, many differences between patients
- **Cyclosporine A (CsA)** = narrow therapeutic margin drug, high inter-individual and intra-individual PK variability, many variation factors
- **Underdosing or overdosing of CsA** → serious complications (GVHD, toxicity, relapse...)
- **Some limitations of PK approaches for optimal first dose determination**
- **Aim of the study:** design a decision tool to help clinicians finding the best initial CsA dosing regimen after pHSCT by using a probabilistic AI method (Bayesian network, BN).

Material & Methods

- **Inclusion criteria first IV dose:** starting CsA the day before HSCT and 1st CsA trough blood concentration available
- **Discretization** : according literature or with entropy or equal width methods, depending on the variable
- **Missing data imputation** : with a Naïve bayes classifier (Orange Canvas software version 3.2)
- **Modelling procedure** : Tree-Augmented Naïve BN (TAN-BN) and external validation (Weka software version 3.8.2)
- **Online support decision tool** (Netica software version 6.05)

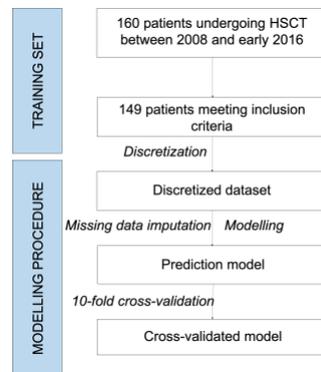


Figure 1: Flow chart

Results

- **Train data:**
 - AUC-ROC = 0.99
 - Misclassified patients = 4.03%
 - TPR = 0.960
 - FPR = 0.008
- **Ten-fold cross-validation :**
 - AUC-ROC = 0.95
 - Misclassified patients = 10.07%
 - TPR = 0.900
 - FPR = 0.190

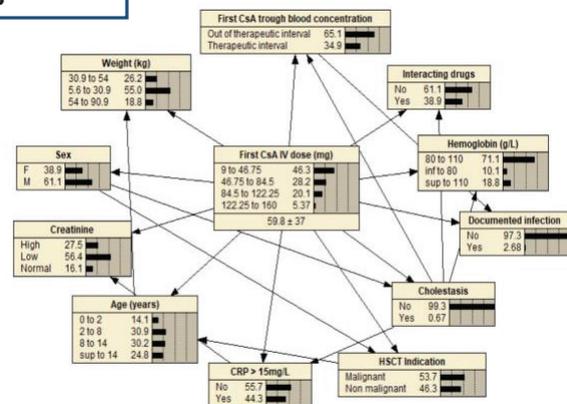


Figure 2: Final Bayesian Network

Discussion & Conclusion

- We designed and cross-validated a BN showing **interesting predictive capacity to find the best CsA initial dosing regimen after pHSCT.**
- Artificial intelligence approaches like BN seem useful when applied to complex clinical situations
- BN advantages such as easiness of appropriation, and ability to give a result even with missing information
- This model has been reworked and validated with an external pediatric cohort (data from 2016 to 2018). A scientific article is under submission.
- Promising approach with good results, however monocentric (generalization and applicability according to practice changes?)



EDISS
INTERDISCIPLINAIRE
SCIENCES- SANTÉ
UNIVERSITÉ DE LYON

Université Claude Bernard Lyon1
Direction de la Recherche et des Etudes Doctorales
Bâtiment Atrium - 1er étage, bureau 110
43, boulevard du 11 novembre 1918
69622 Villeurbanne Cedex
Tél : +33 04 72 44 83 62
E-mail : secretariat.ediss@univ-lyon1.fr

<http://ediss.universite-lyon.fr/>

To whom it may concern

I hereby certify that Vincent Leclerc, PhD student enrolled in the Interdisciplinary Sciences - Health Doctoral School (EDISS n°205), won one of the Best Poster Awards at the 25th Annual Scientific Day of the Doctoral School held on November, 12th, 2020 for his poster entitled "An artificial intelligence tool to find the best cyclosporine initial intravenous dosing regimen in pediatric hematopoietic stem cell transplantation".

Villeurbanne, December 10th 2020

Professor Sylvie RICARD-BLUM
Director of the Inter-Disciplinary Sciences - Health Doctoral School (EDISS n°205)
Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)
UMR 5246 Université Lyon 1 - CNRS - INSA de Lyon - CPE
Université Lyon 1
43 Boulevard du 11 novembre 1918
69622 Villeurbanne cedex - France
E-mail : sylvie.ricard-blum@univ-lyon1.fr
Phone: +33(0)4 72 44 82 32

This certificate is issued for all legal intents and purposes.

Publication : Marsit H, Philippe M, Neely M, Rushing T, Bertrand Y, Ducher M, Leclerc V, Guitton J, Bleyzac N, Goutelle S. Intra-individual Pharmacokinetic Variability of Intravenous Busulfan in Hematopoietic Stem Cell-Transplanted Children. *Clin Pharmacokinet.* 2020 Aug;59(8):1049-1061. doi: 10.1007/s40262-020-00877-z. PMID: 32157629.

