

# Prix de thèse Chugai-SFPO 2019 :

## Prédiction de la première concentration sanguine de ciclosporine en post-transplantation de cellules souches hématopoïétiques pédiatrique par un réseau bayésien

SOUTENUE LE 25 MAI 2018 À LYON

SOUS LA DIRECTION DU DR MICHEL DUCHER & DR NATHALIE BLEYZAC

PAR VINCENT LECLERC, INTERNE EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE

HOSPICES CIVILS DE LYON

EMR 3738 CIBLAGE THÉRAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE, UNIVERSITÉ LYON 1



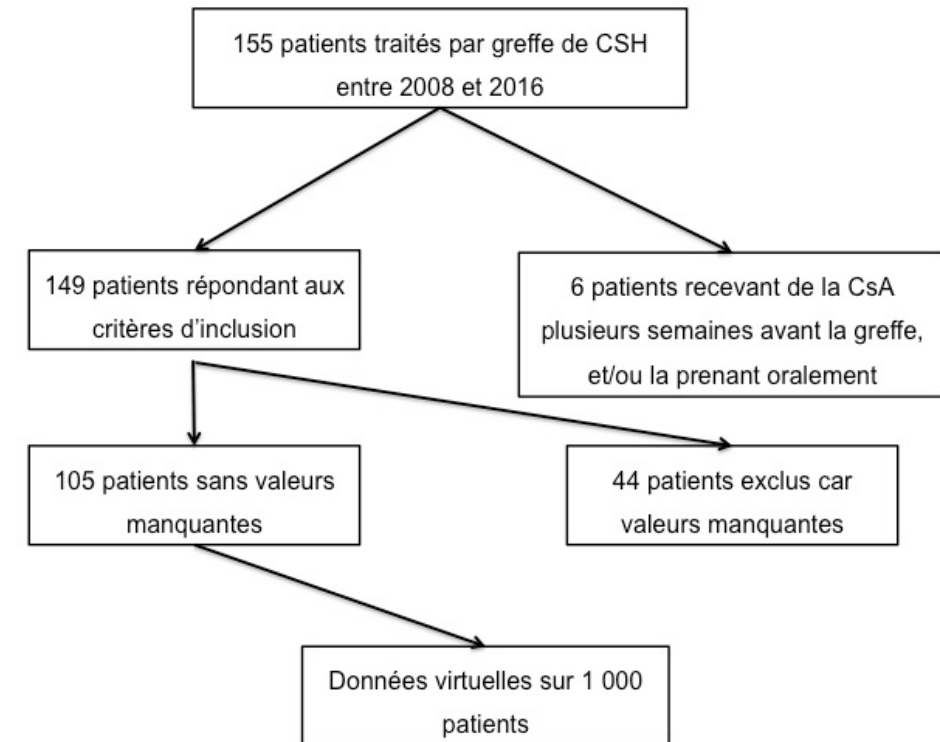
# Contexte & Objectif

---

- **Transplantation de cellules souches hématopoïétiques:**
  - Traitement adulte et enfant hémopathies malignes, hémoglobinopathies sévères, déficits immunitaires congénitaux sévères...
  - Immunosuppression post-greffe → limiter le risque et l'intensité de la maladie du greffon contre l'hôte (*graft-versus host disease*, GVHD)
    - Ciclosporine A (CsA) IV puis oral, marge thérapeutique étroite, risque de toxicité (surdosage) ou de GVHD (sous-dosage)
    - Nombreux facteurs de variabilité inter- et intra-individuelle → suivi thérapeutique, modélisation pharmacocinétique et adaptation de posologies
- **Réseaux bayésiens:**
  - Techniques issues de l'IA, utilisées dans de nombreux domaines (aéronautique, finance, médecine...), permettent de classifier, prédire
  - Modèles graphiques, composés de nœuds (= variables aléatoires) et de liens entre les nœuds (= influences entre les variables), tables de probabilités conditionnelles (basé sur théorème de Bayes)
- **Objectif:** Développer un outil d'aide à la décision permettant de prédire l'atteinte de l'intervalle thérapeutique des concentrations sanguines de CsA en post-TCSH pédiatrique immédiat

# Patients & Méthodes

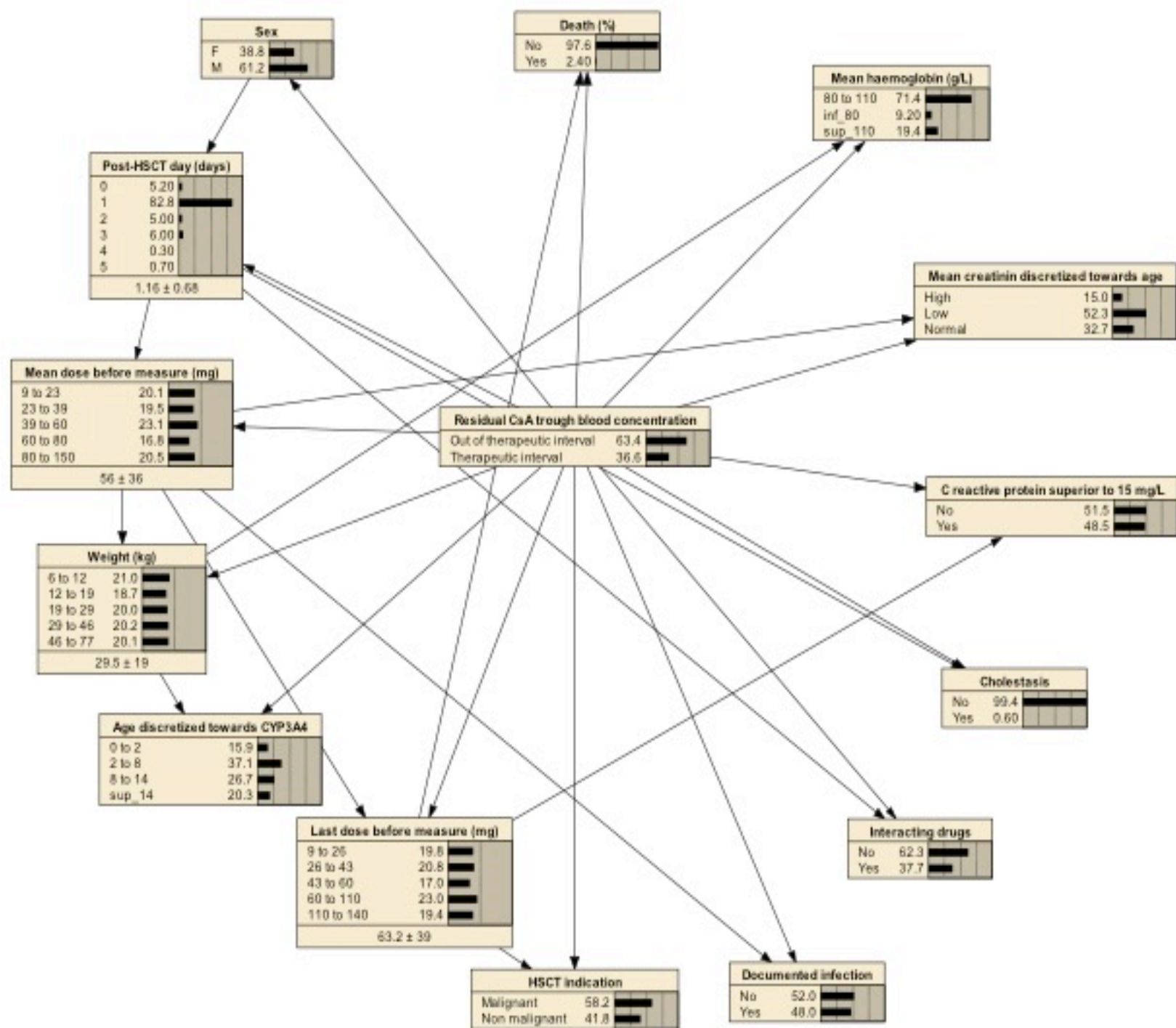
- Recueil de données monocentrique, données anthropométriques, cliniques, et biologiques, discrétisation selon la littérature
- Choix de la meilleure méthode de modélisation sur données synthétiques (comparaison de 5 méthodes avec et sans valeurs manquantes)
- Génération d'un RB TAN sur la cohorte de patients (données de vie réelle)
- Étude de sensibilité (*sensitivity to findings*) sur le RB TAN final afin d'identifier l'apport d'information des différentes covariables sur la variable cible



# Résultats

- Capacités prédictives des différents modèles testés

	Régression logistique	Réseau bayésien naïf	Réseau bayésien TAN	Support Vector Machines	Random Forest
AUC-ROC	0.84	0.78	0.89	0.67	0.85
% mal classés	23.6	28.5	18.9	32.1	23.2
Valeur prédictive positive	0.70	0.64	0.86	0.55	0.70
Valeur prédictive négative	0.79	0.75	0.74	0.78	0.80



# Discussion

---

- Dans notre population → RB TAN meilleure méthode pour atteindre notre objectif
- Premier modèle à inclure autant de variables à la fois pour prédire l'atteinte de l'intervalle thérapeutique de la CsA en post-TCSH immédiat (variables reflétant un état inflammatoire influençant l'activité du CYP3A4 donc le métabolisme de la CsA)
- Limites du modèle :
  - Validation externe pour utilisation en routine
  - Evaluation de l'impact clinique
  - Ne prédit l'atteinte de l'intervalle thérapeutique que pour la première concentration sanguine

# Conclusion & Perspectives

---

- Modèle prédictif de l'atteinte de l'intervalle thérapeutique des concentrations de CsA en post-TCSH immédiat (population pédiatrique), publié dans *Drugs in R&D*
  - Intègre de nombreuses covariables anthropométriques, biologiques, et cliniques utilisées en routine
  - Capacités de classification et de prédiction en validation croisée satisfaisantes, robustesse vis-à-vis des valeurs manquantes
- Intérêt des méthodes d'IA pour créer des outils de ciblage thérapeutique, aux côtés des méthodes PK-PD, afin d'adapter au mieux les thérapeutiques des patients
- Espoir pour améliorer la prise en charge des patients pédiatriques greffés
- Poursuite du travail en thèse de sciences, deux nouveaux modèles en cours de publication

# Bayesian Networks: A New Approach to Predict Therapeutic Range Achievement of Initial Cyclosporine Blood Concentration After Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Vincent Leclerc<sup>1,2,3</sup> · Michel Ducher<sup>1,2</sup> · Nathalie Bleyzac<sup>1,3</sup>

© The Author(s) 2018. This article is an open access publication

## Abstract

**Background** Pediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) allows the treatment of numerous diseases, both malignant and non-malignant. Cyclosporine, a narrow therapeutic index drug, is the major immunosuppressant used to prevent graft-versus-host disease (GVHD), but may also cause severe adverse effects in case of overdosing.

**Objective** The objective of this study is to predict the initial cyclosporine residual blood concentration value after pediatric HSCT, and consequently the dose necessary to reach the therapeutic range, using a mathematical individual predictive model.

**Methods** Clinical and biological data collected from the graft infusion for 2 months after transplantation in 155 pediatric patients undergoing HSCT between 2008 and 2016 were used to generate synthetic data for 1000 subjects which were used to build a Bayesian network model. We compared the characteristics and sensitivity to clinical or biological missing data of this model with four other methods.

**Results** The tree-augmented Naïve Bayesian network showed the best characteristics, with no missing data (area under the curve of the receiving operator characteristics curve [AUC-ROC] of  $0.89 \pm 0.02$ ),  $18.9 \pm 2.6\%$  of patients

misclassified, and positive and negative predictive values of  $85.9 \pm 3.4\%$  and  $74.2 \pm 5.1\%$ , respectively, and this trend is found in the synthetic dataset from no to 10% missing data. The most relevant variables that could influence whether the initial residual cyclosporine concentration is in the therapeutic range are the last dose before measurement and the mean dose before measurement.

**Conclusions** We developed and cross-validated an online Bayesian network to predict the first cyclosporine concentration after pediatric HSCT. This model allows simulation of different dosing regimens, and enables the best dosing regimen to reach the therapeutic range immediately after transplantation to be found, minimizing the risk of adverse effects and GVHD occurrence.

## Key Points

Bayesian network as a new approach for therapeutic targetting.

Individual prediction of first cyclosporine therapeutic range achievement after pediatric HSCT.

Inclusion of many clinical and biological variables, including inflammation level through CRP value in a cyclosporine concentration predictive model after pediatric HSCT.

## 1 Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) allows the treatment of numerous diseases in both children and adults, such as hematologic malignancies, non-malignant

Pour plus  
d'informations...

✉ Michel Ducher  
michel.ducher@chu-lyon.fr

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Hôpital Pierre Garraud, Service pharmaceutique, 136 rue du Commandant Charcot, 69005 Lyon, France

<sup>3</sup> Institute of Pediatric Hematology and Oncology, Place Professeur Joseph Renaut, 69008 Lyon, France



---

Merci pour votre attention

