

**Ecole doctorale Environnements-Santé**  
**Dossier de projet de thèse « Contrat doctoral Etablissements »**  
**ANNEE 2024**

**TITRE DU PROJET : Optimisation des associations de traitements anti-VIH à l'aide des méthodes et outils de l'intelligence artificielle (OCTAVIA)**

**1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse<sup>1</sup> (1 page maximum) :**

Directeur de thèse HDR :  
Nom : DAVANI  
Prénom : Siamak

Co-directeur de thèse éventuel :  
Nom : GOGA  
Prénom : Camelia

**2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :**

- **Nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu) :** SINERGIES + LMB

- **Localisation :** UFR Sciences de la Santé - UFC

- **Nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu :** Pr Siamak Davani ([siamak.davani@univ-fcomte.fr](mailto:siamak.davani@univ-fcomte.fr)), Co-directeur de thèse : Pr Camelia Goga ([camelia.goga@univ-fcomte.fr](mailto:camelia.goga@univ-fcomte.fr))

**- Description du projet (2 pages maximum)**

**1. Le contexte :**

En France, environ 170 000 personnes seraient infectées par le VIH et 25 000 ignoreraient leur séropositivité.[2] Parmi ces personnes vivantes avec le VIH (PVVIH), l'âge médian des personnes séropositives est de 49 ans, ce qui signifie que 50% des personnes séropositives ont plus de 50 ans, contre 8,5% en 1993. Par ailleurs, les découvertes de séropositivité ont lieu pour 20% chez des personnes de plus de 50 ans. [4]. Ces données impliquant à la fois le vieillissement de la population des PVVIH et un diagnostic à un stade intermédiaire ou tardif, complexifient la prise en charge thérapeutique. En effet, des traitements du VIH doivent être associés à des traitements des comorbidités des patients, multipliant le risque d'interactions médicamenteuses et de iatrogénie.[5, 6]. Les patients vivant avec le VIH (PVVIH) présentant des variabilités inter- et intra-individuelle nécessitant d'adapter régulièrement les associations de traitements antirétroviraux (cART) de manière personnalisée. Une prescription non optimisée peut conduire notamment à l'apparition d'effets indésirables aboutissant au diagnostic d'une maladie iatrogène, ce qui peut entraîner une inobservance du traitement suivi d'un échec du contrôle virologique.

En pratique quotidienne notre structure de pharmacologie, composée d'un laboratoire de suivi thérapeutique pharmacologique et du centre régional de pharmacovigilance (CRPV)

---

<sup>1</sup> ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

est largement impliquée auprès des cliniciens infectiologues dans le suivi immunothérapeutique des PPVIH au niveau régional et inter-régional pour le diagnostic de la maladie iatrogène. Cependant, ce suivi de routine ne permet pas d'anticiper la survenue des effets indésirables pouvant aboutir au diagnostic de la maladie iatrogène à l'échelle individuelle.

L'objectif de ce projet est de construire un modèle de connaissance et de classification de profil de tolérance des patients vis-à-vis des cART, guidé par un système IA génératif (SIAG), en se basant sur les données de pharmacovigilance, de suivi thérapeutique pharmacologique, d'autres données biologiques et démographiques. La modélisation et l'exploitation de la base de données « NADIS » de la cohorte nationale Dat'Aids ((CNIL2021/762876), partenaire de ce projet, regroupant les données clinico-biologiques de plus de 70 000 PPVIH, doit nous permettre de créer un algorithme de prédiction, appelé démonstrateur. Ce dernier, outil innovant et pionnier, combiné aux options thérapeutiques disponibles doit permettre une aide à la décision dans le choix des traitements en anticipant les risques de survenue de maladie iatrogène. Le démonstrateur sera construit sous forme d'établissement de score individualisé pour chaque PPVIH. Ce score numérique sera construit grâce à l'établissement de clusters de risque de survenue d'effets indésirables avec une valeur prédictive de plus de 90%.

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une nouvelle médecine "haute définition" qui se veut prédictive, préventive, personnalisée en tirant partie d'une quantité inédite de données aujourd'hui disponibles.

## 2. Programme de travail de thèse

Ce travail de thèse s'articulera autour de 4 grandes étapes décrites dans le tableau ci-dessous, partiellement ordonnées dans le temps.

<p align="center"><b>Etape 1 :</b> <b>Ingénierie des connaissances et des données</b></p>	<p>Cette étape sera réalisée sous la supervision des équipes de pharmacologie pour permettre à l'étudiant(e) de s'approprier la littérature et de se familiariser avec la base de données NADIS :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Revue de littérature : <ul style="list-style-type: none"> <li>- VIH et sa prise en charge</li> <li>- Application de l'IA pour le suivi thérapeutique pharmacologique et pour la pharmacovigilance</li> </ul> </li> <li>2. Maitriser l'architecture de la base NADIS</li> <li>3. Création d'un dictionnaire des données</li> <li>4. Définition d'un cadre théorique statistique et analyse</li> <li>5. Définition des limitations</li> </ol>
<p align="center"><b>Etape 2 :</b> <b>Exploitation de la base de données : Phase statistique : (Analyse statistique inférentielle et spectrale)</b></p>	<p>Cette étape sera réalisée en collaboration entre les équipes de pharmacologie et d'IA pour générer des hypothèses de cluster de risque de survenue d'effets indésirables :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Analyse des biais discriminants et nettoyage des données</li> <li>7. Analyse statistique descriptive, univariée et multivariée</li> <li>8. Analyse de causalité et de corrélation</li> <li>9. Analyse statistique hiérarchique</li> <li>10. Visualisation et interprétation des résultats</li> </ol>
<p align="center"><b>Etape 3 :</b> <b>Exploitation de la base de données Phase IA : (Algorithmes IA avancés et Prédiction)</b></p>	<p>Cette étape sera réalisée par l'équipe IA pour valider les hypothèses et le cas échéant, créer les clusters de risque de survenue d'effets indésirables :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>11. Organisation des données pour l'apprentissage et l'inférence</li> <li>12. Clusters de thérapies cART pour l'inférence explicative</li> <li>13. Apprentissage statistique</li> <li>14. Apprentissage profond</li> </ol>
<p><b>Etape4 : Test du démonstrateur sur</b></p>	<p>Cette étape sera réalisée en collaboration avec les infectiologues du CHU de</p>

un échantillonnage de PPVIH : (Analyse de performances et Robustesse)	Besançon afin de valider le démonstrateur et en vérifier la pertinence clinique Indicateurs, optimisation et expérimentation 15. Expérimentation clinique 16. Tests
--	--

### **- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)**

Ce projet demande le financement d'un doctorant. Une station de travail sera mise à disposition de l'étudiant par le laboratoire SINERGIES. Ce projet a été validé en conseil scientifique du laboratoire SINERGIES.

### **- Connaissances et compétences requises**

Le doctorant recruté devra avoir des compétences en biostatistiques et en informatique avec des notions en pharmacologie.

### **Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)**

Ce projet de thèse s'intéresse à l'optimisation des associations de traitements anti-VIH à l'aide des méthodes et outils de l'intelligence artificielle. Ce projet est inscrit dans l'axe de recherche transversal " Health-AI " de l'Unité de Recherche SINERGIES. Ce travail de thèse consistera à mettre au point un outil informatique, appelé démonstrateur, qui fournira une aide à la décision au clinicien sous forme de score, pour lui permettre d'anticiper les risques de survenue de maladie iatrogène liés au cART chez les PVVIH. Une approche pluridisciplinaire impliquant les biostatistiques, l'informatique, la pharmacologie et la pharmacovigilance sera utilisée par l'étudiant pour développer ce démonstrateur.

This thesis project focuses on the optimization of HIV treatment combinations using artificial intelligence methods and tools. This project is part of the "Health-AI" transversal research axis of the SINERGIES Research Unit. The aim of the thesis is to develop a computerized tool, known as a demonstrator, which will provide clinicians with a decision aid in the form of a score, enabling them to anticipate the risk of iatrogenic disease associated with cART in PLWHA. A multidisciplinary approach involving biostatistics, computer science, pharmacology and pharmacovigilance will be used by the student to develop this demonstrator.

### **Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :**

Santé, médecine humaine  
Sciences de la donnée (stockage, sécurité, mesure, analyse)

### **Mots clés :**

VIH, Effets indésirables, IA, Statistiques