



HAL
open science

Réseau bayésien en toxicologie clinique Gradation de l'envenimation vipérine

Giovanni Mazzobel, David Boels, Philippe Leray

► **To cite this version:**

Giovanni Mazzobel, David Boels, Philippe Leray. Réseau bayésien en toxicologie clinique Gradation de l'envenimation vipérine. 10èmes journées francophones sur les réseaux bayésiens et les Modèles graphiques probabilistes JFRB 2021, 2021, Ile de Porquerolles, France. hal-03364451

HAL Id: hal-03364451

<https://hal.science/hal-03364451>

Submitted on 4 Oct 2021

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.

Réseau bayésien en toxicologie clinique Gradation de l'envenimation vipérine

Giovanni Mazzobel¹, David Boels², Philippe Leray¹

¹ Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes (LS2N UMR CNRS 6004)

² Service de Pharmacologie clinique CHU Nantes - Unité Toxicologie clinique (Inserm UMR-S 1144)
giovanni.mazzobel@etu.univ-grenoble-alpes.fr, david.boels@univ-nantes.fr, philippe.leray@ls2n.fr

Abstract

En toxicologie clinique, la gradation des cas d'envenimations vipérine nécessite une expertise accrue. Pour répondre à ces besoins, un système clinique d'aide à la décision a été initié reposant sur un moteur d'inférence par les règles. L'utilisation de celui-ci nécessite une réponse exhaustive à toutes les entrées du système, ne prend pas en compte l'incertitude et possède un questionnement fixe et non adapté aux réponses de l'utilisateur.

Nous avons initié le développement d'un réseau bayésien, capable de reproduire la logique clinique et offrant des résultats similaires au système actuel. Nous nous sommes appuyés sur une méthode de construction mixte. Nous avons testé le système en condition d'entrées exhaustives pour mesurer la performance du modèle et observé une technique d'ordonnement des questions basé sur la maximisation de l'information mutuelle entre les variables d'entrées et la sortie du réseau. En comparant l'entropie du nœud de sortie entre l'ordre actuel et l'ordre modulé par les réponses.

Le système offre des performances similaires en condition exhaustive. Sur les 12 questions posées à l'utilisateur, l'entropie est réduite significativement ($p\text{-value} < .05$) pour chaque question hormis la dernière et réduit le taux de fausse alarme en augmentant le taux de certitude du système.

La mise en place d'un réseau bayésien pour répondre aux contraintes citées est efficace et a permis une interaction et des échanges offrant des pistes de réflexion pour la recherche dans le domaine clinique.

Mots-clés : *Réseau bayésien, toxicologie clinique, envenimation vipérine*

Introduction

Les morsures de serpent tuent, dans le monde, entre 81 000 et 138 000 personnes (Lancet 2019) et affectent en Europe, entre 0.22 à 1.43 personnes pour 100 000 habitants. (Lamb et al. 2017) Relevant d'un domaine d'expertise particulier, elles nécessitent, pour la prise en charge adaptée des patients, une subtile attention à la symptomatologie. Dans un contexte sanitaire difficile sur le plan économique et organisationnel, l'homogénéisation des pratiques reste un enjeu majeur en Europe, mais est également nécessaire pour les pays possédant un système sanitaire moins robuste.

Les signes cliniques de l'envenimation sont bien connus et ont été formalisés par divers travaux pour fournir des

lignes de conduite aux praticiens. Les travaux de Audebert, Sorkine, and Bon (1992) ou Boels et al. (2012) permettent notamment de statuer sur l'administration d'antivenin ou sur le retour du patient à domicile. Bien que formalisées et accessibles ces recommandations divergent avec la pratique médicale, dû notamment à la rareté des cas traités par les professionnels. Pour faciliter l'intégration de ces règles en pratique, un système d'aide à la décision clinique nommé VIPGRADE, conçue par Boels et al. (2021) a vu le jour. En pratique, certains paradigmes liés au moteur d'inférence utilisé engendrent des difficultés d'utilisation. Les deux principaux paradigmes négatifs du système sont l'exhaustivité, i.e. le praticien doit répondre à l'ensemble des questions, et le déterminisme, i.e. il ne permet pas de prendre en compte l'incertitude liée à la décision.

La gradation n'a pas encore fait l'objet de systèmes automatisés, hormis le système déterministe VIPGRADE. Les réseaux bayésiens ont cependant connu pléthore d'application dans le domaine médical, on peut citer les travaux de Carvalho et al. (2020) dans le domaine de la classification des pathologies psychiatriques ou de Sanders and Aronsky (2006) dans le cadre de la détection de l'exacerbation de l'asthme en environnement pédiatrique.

Nous nous proposons dans cet article, de décrire notre démarche de transposition du système basé sur les règles actuel à un système à base de réseau bayésien ainsi que de démontrer les avantages qu'offre un tel système.

Dans la section **Problématique** nous définissons plus formellement les besoins du système actuel et l'intérêt d'utiliser un moteur à base de réseau bayésien pour répondre aux contraintes actuelles. Dans la section **Contributions** nous présentons le modèle et les différentes techniques utilisées par notre équipe. Dans la section **Résultats** nous répondons à la problématique posée précédemment et enfin la section **Conclusion et perspectives** offrira une synthèse du document ainsi qu'une prospective sur l'amélioration et les opportunités apportées par le présent modèle.

Problématique

La gradation du patient repose sur un ensemble de signes cliniques et biologiques évalués par le praticien dans l'objectif d'évaluer le niveau de gravité du patient afin d'orienter sa prise en charge.

Les grades de l'envenimation vipérine sont définis de la façon suivante (Audebert, Sorkine, and Bon 1992; Boels et al. 2012) :

- grade 1: œdème localisé au niveau de la morsure, douleur modérée.
- grade 2a: œdème extensif et/ou suffusion hématique au-delà des points de morsure et/ou douleur intense.
- grade 2b: grade 2a + signes généraux (digestif, cardiovasculaires, neurologiques, etc.) ou biologiques.
- grade 3: extension de l'œdème au tronc et/ou signes généraux sévères.

Le système actuel (VIPGRADE) attribue des points pour chaque question en fonction du grade, 10 pour un grade 1, 20 pour un grade 2a, 25 pour un grade 2b et 30 pour un grade 3. Finalement, il statue sur la gradation en considérant uniquement la question offrant le maximum de point.

Nous nous proposons de réaliser un réseau bayésien prenant en entrée les différentes réponses aux questions pour fournir une évaluation optimisée de la gradation.

Pour réaliser ce modèle, dans l'objectif d'amélioration de l'existant, nous devons respecter les points suivants :

- Il doit être **explicable**, en effet, une condition à l'adoption des solutions décisionnelles médicales est la transparence du modèle à destination de l'évaluation et l'explicabilité pour le praticien et le patient comme expliqué par Séroussi, Hollis, and Soualmia (2020).
- Il doit permettre de **prendre en compte l'incertain**, aussi bien dans l'observation éventuelle de certaines entrées que dans les dépendances entre les variables.
- Il doit offrir une **réponse en cas d'entrées incomplètes**.
- Il doit offrir un **processus d'interrogation optimisé**, pour permettre au praticien de suivre l'évaluation clinique la plus pertinente et diminuer le temps d'examen si possible.

Contribution

Nous nous proposons, pour répondre aux enjeux décrits précédemment, d'utiliser les réseaux bayésiens. Ces systèmes probabilistes sont des modèles graphiques probabilistes interprétables permettant des sorties probabilistes par leur théorie sous-jacente, n'ayant pas besoin d'entrées exhaustives. Ils permettent aussi à travers les tests d'information mutuelle par exemple, de guider le praticien vers le meilleur examen clinique.

Le processus de développement du modèle par expertise repose sur le cycle d'itération décrit par Kjærulff and Madsen (2008). La première étape de ce processus est l'étape de modélisation présentée dans cette section incluant les sous-étapes suivantes :

1. Définition des sources d'information
2. Détermination des variables
3. Détermination de la structure
4. Détermination des paramètres

Sources d'informations

Nous utilisons une approche de modélisation mixte. La partie qualitative est conduite par expertise et la partie quantitative repose sur les données.

Cette approche est optimale pour deux raisons. D'abord, la modélisation par expertise offre une plus grande explicabilité du modèle, car construit sur la logique du praticien. Ensuite, les paramètres sont estimés avec un échantillon de taille conséquente (N=133) relativement à l'expérience clinique du praticien, nous permettant ainsi d'éviter des erreurs d'estimation par cet expert. En effet, il est plus fréquent pour les cliniciens d'observer un faible nombre de cas d'envenimation. Pour les données, nous avons utilisé les résultats de l'évaluation de l'outil VIPGRADE déterministe ainsi que des données issues de la littérature (Boels et al. 2012; Jollivet et al. 2015).

Variables

Pour déterminer la gradation, qui est la variable d'intérêt du modèle, il est nécessaire d'observer différents signes cliniques et biologiques, ces variables sont synthétisées dans la figure 1 et ont été identifiées, à travers le tableau de gradation clinique de Boels et al. (2012).

La plupart des signes cliniques observables prennent les modalités $\{present, absent\}$, certains comme la présence d'hématome, œdème ou d'hypotension engendrent des modalités différentes car nécessaire à la distinction des gradations. Par exemple, un hématome localisé est le signe d'une gradation de type 1 quand le même symptôme modéré est associé à un grade 2a.

Les valeurs de ces variables étant mutuellement exclusives, nous avons fait le choix de regrouper les concepts au sein d'un même nœud multimodal plutôt que distinguer plusieurs nœuds binomiaux pour faciliter la lisibilité et la compréhension du modèle.

Selon la classification proposée par Kjærulff and Madsen (2008) on distingue trois types de variables : *Problem Variables* (PV), *Information Variables* (IV), *Mediating Variables* (MV). Les IV sont catégorisées en 2 types : *Background information* (BI), *Symptom information* (SI).

Dans cette première partie, notre travail s'est concentré sur l'acquisition des PV et des IV, ainsi que de leurs modalités respectives, synthétisées dans la figure 1.

Dans cette étape, nous avons également pu réaliser une classification des symptômes en fonction du grade associé, la classification est décrite par un code couleur dans la figure 1.

Structure

Pour déterminer la structure par expertise, c'est-à-dire le sens des arcs entre les nœuds du modèle, ainsi que la mise en place de structures de simplification et aboutir au modèle présenté dans la figure 2, nous avons mis en place, comme introduit par Pradhan et al. (1994) plusieurs sous-modèles indépendants menant à la gradation finale **G**.

La structure de notre modèle peut donc être décomposée en deux parties, la première partie (couche un à deux) représente la structure de décision de **G** et la deuxième partie (couche deux et +) représente la modélisation des facteurs de

Catégorie	Label	Attribut	Modalités
IV (SI)	D	Douleur topique *	
IV (SI)	AS	Adénopathie satellite douloureuse *	
IV (SI)	IRA	Insuffisance rénale aigu *	
IV (SI)	OAP	Oedème aigu pulmonaire *	
IV (SI)	CC	Choc cardiovasculaire ou réaction anaphylactoïde sévère *	present, absent
IV (SI)	SE	Saignements externalisés *	
IV (SI)	SD	Signes digestifs *	
IV (SI)	PT	Ptosis *	
IV (SI)	DAP	Difficulté à parler en absence d'angioedème *	
IV (SI)	O	Oedème	absent, localise *, extensif modérée *, extensif majeur *
IV (SI)	Hé	Hématome	
IV (SI)	INR	INR *	
IV (SI)	FB	Fibrinogène *	positif, négatif
IV (SI)	PL	Plaquettes *	
IV (SI)	LE	Leucocyte *	
IV (SI)	Hy	Hypotension	absent, transitoire *, persistant *
PV	G	Gradation	g0, g1, g2a, g2b, g3

Figure 1: Variables du modèle. IV = information variable, PV = problem variable, SI = symptom variable. * : grade 1, * : grade 2a, * : grade 2b, * : grade 3.

décision intermédiaires. Cette partie inclue un sous-modèle pour chaque groupement de symptômes ($g1, g2a, g2b, g3$).

Partie 1 : structure de décision Cette structure est composée par le nœud **G** ainsi que des nœuds sorties des sous-modèles cités précédemment et détaillés dans la partie 2. Les nœuds de sorties des sous-modèles sont respectivement : Symptômes de grade 1 (S_{g1}), Symptômes de grade 2a (S_{g2a}), Symptômes de grade 2B (S_{g2b}), Symptômes de grade 3 (S_{g3}), prenant pour chacun les modalités *present*, *absent*.

Il a été identifié que les sorties des sous-modèles (S_{gi}) devaient représenter les parents du nœud **G** pour modéliser le comportement suivant.

La gradation **G** est définie comme étant égale au groupe de symptômes présent le plus sévère. En effet, chaque S_{gi} correspond à l'estimation possible du grade gi et donc le grade G correspond au plus grand gi détecté.

$$G = \begin{cases} \max\{gi/S_{gi} = present\} \\ g0 \end{cases} \quad \text{sinon} \quad (1)$$

Les groupements de symptômes sont des variables intermédiaires issus de la technique de *parent divorcing*,

ing, regroupant des concepts similaires et permettant de réduire la complexité de la table de probabilité de **G**. Ainsi si l'on cherchait à modéliser directement $P(G|D, AS, SHOE, PSS, SB)$, le nombre de paramètres associés à cette CPD serait égal à $(5-1)*2*2*4*32 = 384$. L'ajout des variables intermédiaires SGi nous amène à décrire les tables $P(SG1|D, SHOE)$ (8 paramètres), $P(SG2a|AS, SHOE)$ (8 paramètres), $P(SG2b|PSS, SB)$ (6 paramètres), $P(SG3|SHOE, PSS)$ (12 paramètres) et $P(G|SG1, SG2a, SG2b, SG3)$ est une fonction déterministe sans paramètres, soit un total de 34 paramètres au lieu des 384 initiaux.

Partie 2 : structuration des variables d'information

Pour réaliser la structure des variables d'informations présentées dans la figure 1, nous avons utilisé des sous-modèles décrivant individuellement les groupes de symptômes associés au grade de l'envenimation.

On retrouve en sortie, les nœuds présentés dans la partie 1, ainsi que de nouveaux nœuds intermédiaires de types *Meditating variable*, permettant de réduire la complexité en taille des distributions de probabilité conditionnelle (CPD) des nœuds de sorties. Ces nœuds sont présentés dans la figure 3.

Les CPD les plus complexes font aussi l'objet

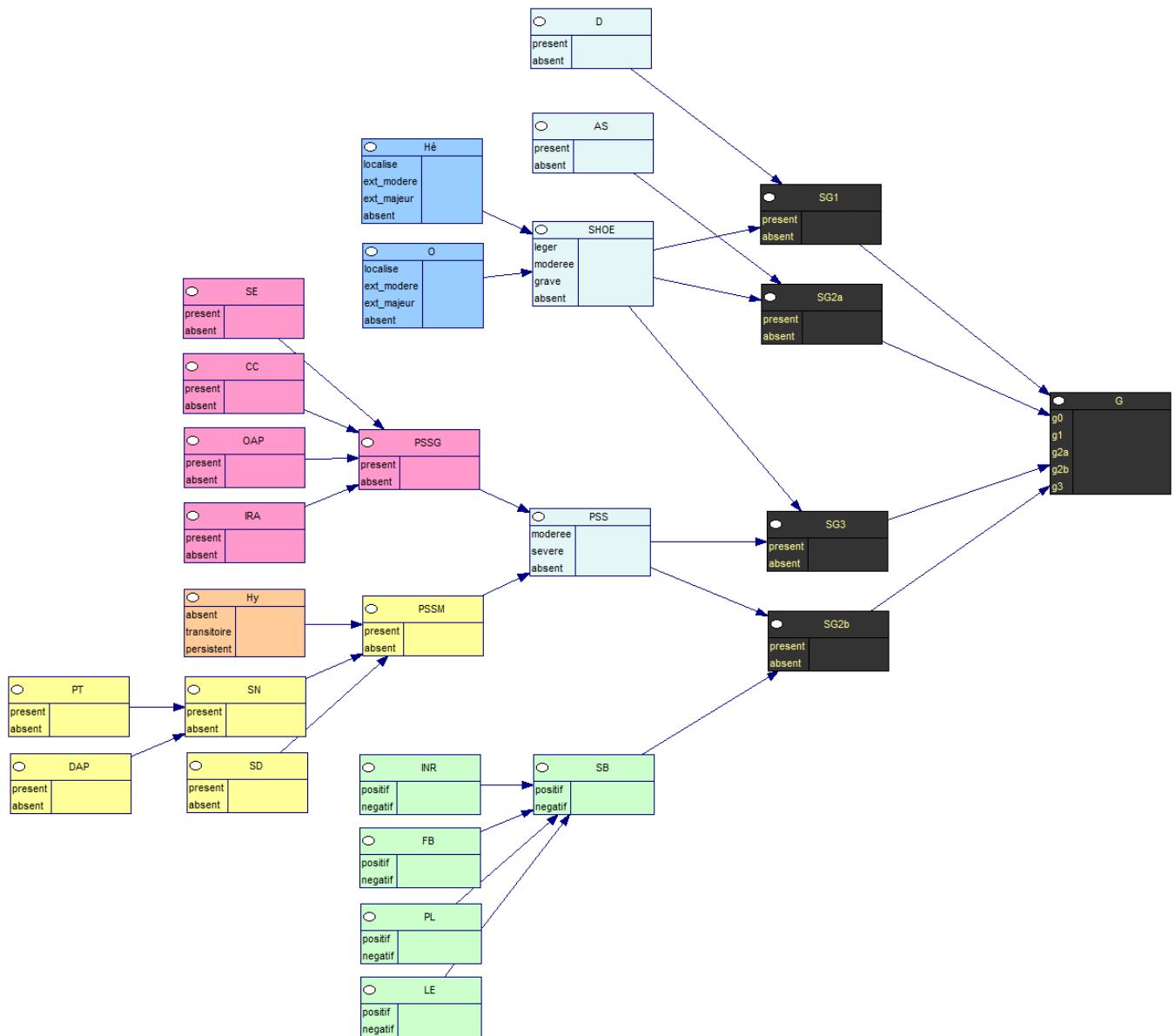


Figure 2: Structure du réseau bayésien

Label	Nom	Modalités	Type de CPD
PSSG	Présence de symptômes systémiques sévère	present, absent	leaky NOISY-MAX
PSSM	Présence de symptômes systémiques modérée		leaky NOISY-MAX
SB	Signes biologiques		leaky NOISY-OR
SN	Signes neurologiques		leaky NOISY-OR
SHOE	Sévérité hématome ou oedème		
PSS	Présence de symptômes systémiques	absent, modérée, sévère	

Figure 3: Variables intermédiaires du modèle

S_{g1}	present	...	
S_{g2a}	present	...	
S_{g2b}	present	...	
S_{g3}	present	absent	...
g0	0	0	...
g1	0	0	...
g2a	.002	.008	...
g2b	.008	.98	...
g3	.99	.002	...

Figure 4: Fragment de la table de probabilités conditionnelles pour la gradation $P(G|S_{g1}, S_{g2a}, S_{g2b}, S_{g3})$

d'approximations appelées communément leaky NOISY-OR et leaky NOISY-MAX (Díez 2013; Henrion 1988). Cette approximation contribue aussi à réduire le nombre de paramètres à estimer (d'exponentiel à linéaire par rapport au nombre de parents) et a souvent été utilisée dans le domaine médical lorsque les entrées ont des effets mutuellement indépendants sur la variable cible et lorsqu'on cherche à apprendre les paramètres du modèle avec peu de données (Onisko, Druzdzel, and Wasyluk 2000).

Paramètres

La distribution de probabilité de chaque symptôme est estimée par maximum de vraisemblance à l'aide des trois sources de données décrites dans la section en ce qui concerne les nœuds de catégorie IV.

Pour les nœuds de catégorie PV, MV, l'objectif était de transposer le système déterministe, on a donc des tables de probabilités avec un facteur $> .98$ sur la réponse initialement attendue et une application du résidu aux plus proches résultats. Un exemple pour la table de probabilité G est présenté dans la figure 4.

Résultats

Dans la suite des résultats, le réseau bayésien est labellisé par *rb* (réseau bayésien) et le système déterministe VIPGRADE par *vg* (vipgrade).

Expérimentation sur des données réelles

Les données (gradation de 133 patients) sont issues de la base de données utilisée pour la validation du système VIPGRADE déterministe et ont permis de quantifier les tables de probabilités pour les différents symptômes.

Le réseau bayésien, implementé grâce à la librairie PILGRIM développée au sein du LS2N, a été utilisé avec l'ensemble des résultats disponibles pour chaque patient dans la base de données, afin de comparer les performances dans des conditions d'exhaustivité. De part le nombre réduit de données, nous avons testé ici le modèle sur les données qui ont servi à l'apprentissage pour fournir à l'expert la gradation retournée par notre modèle sur les 133 patients de la base. Une estimation de la qualité du modèle par validation croisée de type leave-one-out est envisagée en perspective pour estimer plus proprement la qualité du modèle appris.

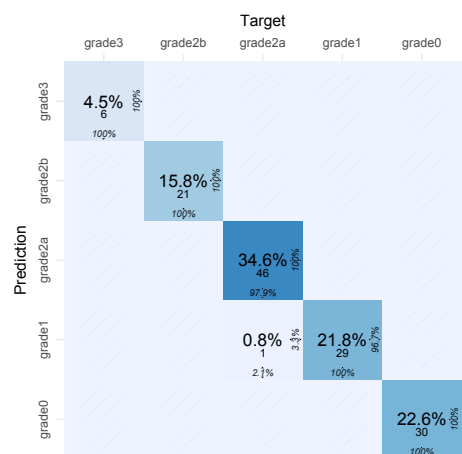


Figure 5: Matrice de confusion *rb* (Prediction) vs *vg* (Target). Pour chaque case, au centre, le taux dans la population (N=133), en bas, le pourcentage dans la colonne, à droite, le pourcentage dans la ligne.

En considérant que le résultat de gradation de plus forte probabilité est la sortie à prendre en compte, les résultats sont présentés dans la matrice de confusion de la figure 5.

Le seul cas divergent (g1 prédit pour 2a vrai) est issu, après vérification, d'une erreur de gradation présente dans la base de données VIPGRADE. D'après ces résultats et dans un cadre d'entrées exhaustives, le réseau bayésien remplit donc le critère de performance attendue.

Modulation des entrées

Notre approche sur la modulation des questions posées par l'expert dans son examen des signes, cherche à maximiser l'information mutuelle entre les variables d'entrées et le noeud de sortie G conditionnellement aux réponses déjà fournies.

Pour montrer son intérêt nous utilisons le réseau bayésien que nous avons conçu et faisons varier l'ordre des questions présentées au système. Dans un cas l'ordre des questions est celui utilisé dans l'outil VIPGRADE (*vg*) déterministe et dans l'autre les questions sont choisies en maximisant l'information mutuelle (*rb*) entre les variables d'entrées et la sortie.

La figure 6 présente l'entropie du noeud G dans ces deux contextes. Une entropie plus faible est signe d'un degré de certitude plus important sur la valeur de sortie.

De part le jeu de données utilisé, seules 12 questions sont nécessaires pour identifier les valeurs de nos 16 variables d'entrée. Pour les questions 1 à 11, l'entropie de sortie est significativement différente. Un test de WILCOXON bilatéral a été réalisé entre les distributions d'entropies. La dernière question ne présente pas de différence significative.

La figure 7 présente le taux de fausse alarme dans les deux mêmes contextes.

Sur la très grande majorité du processus itératif, l'ordre

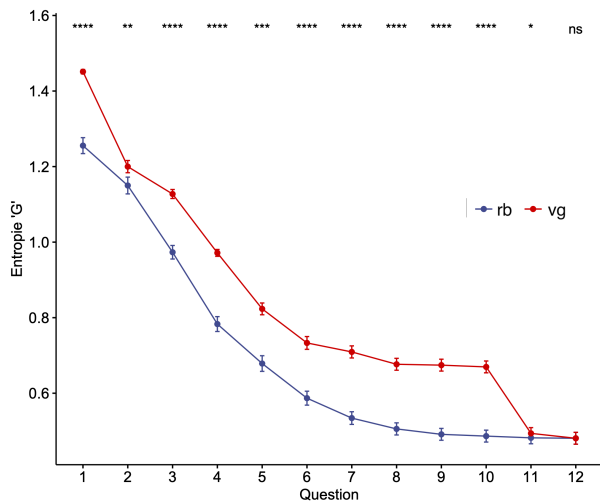


Figure 6: Entropie de sortie calculée dans notre réseau bayésien utilisé de manière itérative, avec deux ordres de questions, l'un maximisant l'information mutuelle (rb) et l'autre étant l'ordre pré-établi dans le logiciel VIPGRADE (vg)

(1) ns: $p > 0.05$, *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, ***: $p \leq 0.001$, ****: $p \leq 0.0001$

Lecture : Pour la question 1, l'entropie du noeud G est égale à 1.26 pour le questionnaire modulaire (rb) et de 1.45 pour le questionnaire fixe (vg). Cette différence est significative ($p < 0.0001$).

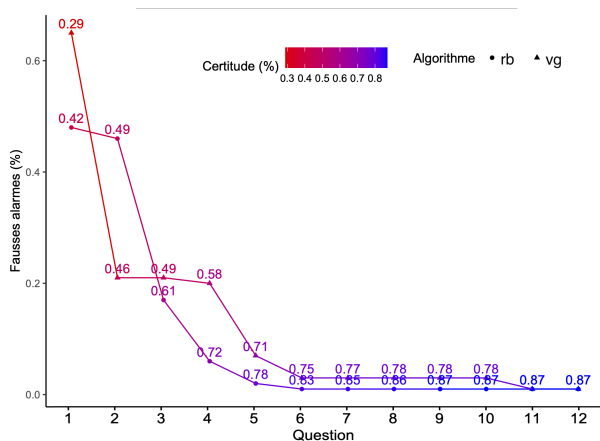


Figure 7: Taux de fausse alarme calculé dans notre réseau bayésien utilisé de manière itérative, avec deux ordres de questions, l'un maximisant l'information mutuelle (rb) et l'autre étant l'ordre pré-établi dans le logiciel VIPGRADE (vg)

En ordonnée le taux de fausse alarme. En abscisse le numéro de la question. La couleur et le label détaillent le niveau de certitude moyen pour la question.

des questions rb proposé par notre approche à base d'information mutuelle semble plus pertinent que l'ordre par

défaut vg. Seule la deuxième question posée semble être localement plus pertinente que notre approche incrémentale dont les questions posées dépendent des résultats obtenus aux réponses précédentes.

Conclusion et perspectives

Dans cet article, nous avons décrit notre démarche de construction de réseau bayésien pour la gradation des cas d'envenimations vipérine. Nous avons décrit notre approche mixte entre modélisation par expertise et modélisation conduite par les données.

La construction du modèle lui même a permis une interaction et des échanges avec les experts du domaine. L'ajout de variables intermédiaires par exemple a permis à ces experts de mieux structurer et formaliser leur pratique.

Le modèle a ensuite été confronté à des données réelles en condition d'exhaustivité des entrées pour tester les performances face au système actuel. Les résultats obtenus sont prometteurs car le modèle propose bien des résultats équivalents au système de gradation actuel, et a permis de corriger une erreur de labellisation dans le benchmark de référence.

Nous avons aussi proposé un mécanisme d'interrogation incrémental se basant sur l'information mutuelle. Les expériences réalisées ont montré l'intérêt de cette approche permettant d'obtenir une gradation sans avoir à poser toutes les questions au patient.

Ces travaux ouvrent aussi plusieurs perspectives en termes d'amélioration de la démarche proposée, et aussi en termes applicatifs.

Tout d'abord, l'estimation de la qualité du modèle appris doit être améliorée en utilisant des méthodes de validation croisée. Le gain lors de l'utilisation itérative du modèle doit aussi être quantifié de manière plus précise.

Ensuite, dans un objectif d'évolution du modèle, de nouvelles variables pourraient être injectées comme l'âge ou le sexe qui sont des variables facilement observables. La prise en compte de la douleur dans le modèle, et surtout la subjectivité de l'évaluation de cette variable pourraient aussi être améliorées en utilisant par exemple des échelles d'évaluation de la douleur utilisées classiquement en médecine au lieu d'une simple variable booléenne.

Pour finir, le fait d'être capable de reproduire l'outil de gradation existant, en lui offrant de nouvelles fonctionnalités, ouvre la porte à d'autres perspectives comme l'évaluation longitudinale de cette gradation,

References

Audebert, f.; Sorkine, M.; and Bon, C. 1992. Envenoming by viper bites in France: Clinical gradation and biological quantification by ELISA. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology* 30: 599–609.

Boels, D.; Courtois, A.; Paradis, C.; Jolliet, P.; Caillet, P.; and Labadie, M. 2021. Interoperator agreement between expert and a new clinical decision support system versus current guidelines regarding the management of viper envenomations: the VIPGRADE study. Soumis à publication.

- Boels, D.; Hamel, J.; Deguigne, M.; and Harry, P. 2012. European viper envenomings: Assessment of Viperfav (TM) and other symptomatic treatments. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 50: 189–96.
- Carvalho, C.; Seixas, F.; Conci, A.; Muchaluat-Saade, D.; Laks, J.; and Boechat, Y. 2020. A dynamic decision model for diagnosis of dementia, Alzheimer’s disease and Mild Cognitive Impairment. *Computers in Biology and Medicine* 126: 104010.
- Díez, F. 2013. Parameter Adjustment in Bayes Networks. The generalized noisy OR-gate. *Proceedings of the 9th Conf. on Uncertainty in Artificial Intelligence (UAI 2001)* .
- Henrion, M. 1988. Practical Issues in Constructing a Bayes’ Belief Network. *Int. J. Approx. Reasoning* 2: 337.
- Jollivet, V.; Hamel, J.; de Haro, L.; Labadie, M.; Sappori, J.-M.; Cordier, L.; Villa, A.; Nisse, P.; Puskarczyk, E.; Berthelon, L.; Harry, P.; and Boels, D. 2015. European viper envenomation recorded by French poison control centers: A clinical assessment and management study. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology* 108.
- Kjærulff, U. B.; and Madsen, A. L. 2008. *Bayesian Networks and Influence Diagrams A Guide to Construction and Analysis*. Springer.
- Lamb, T.; de Haro, L.; Lonati, D.; Brvar, M.; and Eddleston, M. 2017. Antivenom for European *Vipera* species envenoming. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 55: 1–12.
- Lancet, T. 2019. Snakebite—emerging from the shadows of neglect. *The Lancet* 393: 2175.
- Onisko, A.; Druzdzal, M.; and Wasyluk, H. 2000. Learning Bayesian network parameters from small data sets: Application of Noisy-OR gates. In *Working Notes of the Workshop on Bayesian and Causal Networks: From Inference to Data Mining, 12th European Conference on Artificial Intelligence (ECAI-2000)*. Berlin, Germany. URL <http://www.pitt.edu/~druzdzal/psfiles/ecai00.ps>.
- Pradhan, M.; Provan, G.; Middleton, B.; and Henrion, M. 1994. Knowledge Engineering for Large Belief Networks. 484–490.
- Sanders, D.; and Aronsky, D. 2006. Detecting Asthma Exacerbations in a Pediatric Emergency Department Using a Bayesian Network. *Annual Symposium proceedings / AMIA Symposium. AMIA Symposium 2006*: 684–8.
- Séroussi, B.; Hollis, K.; and Soualmia, L. 2020. Transparency of Health Informatics Processes as the Condition of Healthcare Professionals’ and Patients’ Trust and Adoption: the Rise of Ethical Requirements. *Yearbook of Medical Informatics* 29: 007–010.