

Sujet : Représentation sémantique pour la prédiction précoce de la progression de la LLC

Période : Février 2023 à Juin 2023

Lieu du stage : LIMICS

UNIVERSITÉ
SORBONNE
PARIS NORD

MÉDECINE
SORBONNE
UNIVERSITÉ

Encadré par :

- Sylvie DESPRES
- Jérôme NOBECOURT
- Nathalie PERNELLE

Université
Paris Cité

Réalisé par :

- Chiraz HAMADI PIRIOU

Laboratoire SIMHEL INSERM -USPN U978

- Christine LE ROY
- Claudine IRLES
- Stéphanie LE COQUIL

EREN

- Alice BELLICHA

Service d'Hématologie biologique AVC (AP-HP)

- Fanny BARAN-MARSZAK DEYRA
- Malika GANTIER

Hématologues AVC (AP-HP)

- Florence CYMBALISTA (U978)
- Vincent LEVY

LIMICS

Inserm
La science pour la santé
From science to health

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

SIMHÉL
Signalisation, Microenvironnement
et Hémopathies Lymphoïdes B

eren
Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle

Plan

- **I-Introduction**
- **II-Objectif**
- **III-Etat de l'art**
- **IV-Matériel et méthode**
- **V-Résultats et discussion**
- **VI-Conclusion**

I-Introduction

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

=> hémopathie hétérogène maligne touchant les lymphocytes B

=> **facteurs pronostiques /prédictifs**

- **deux formes de LLC =>** Indolente (stable) et Progressive



- évolution clinique **variable** => Pronostic est un défi temporel (forme indolente)
- aucun des facteurs pronostiques pris séparément n'a de valeur absolue à l'échelle individuelle dans la prédiction temporelle de la progression de la maladie

I-Introduction

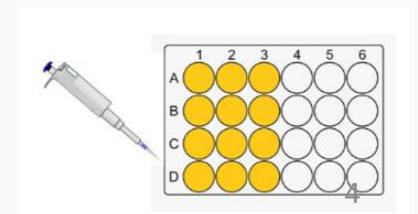
SIMHEL => laboratoire de recherche spécialisé dans la Signalisation, le microenvironnement et les hémopathies lymphoïdes

Le test MTS inspiré du test de viabilité cellulaire MTT

- mesure **l'activité métabolique** des lymphocytes B *ex-vivo* suite à une stimulation antigénique

Structure chimique: 3-(4,5-dimethyl-thiazol-2yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium

- **deux types de patients** => répondeurs et non répondeurs à la stimulation antigénique



I-Introduction

Médecin se base sur des FP pour évaluer le pronostic de chaque patient



Des prélèvements sanguins sont envoyés au SIMHEL



Test MTS



Pas de retour des résultats au médecin

Les marqueurs associés à un pronostic défavorable^{1,3}

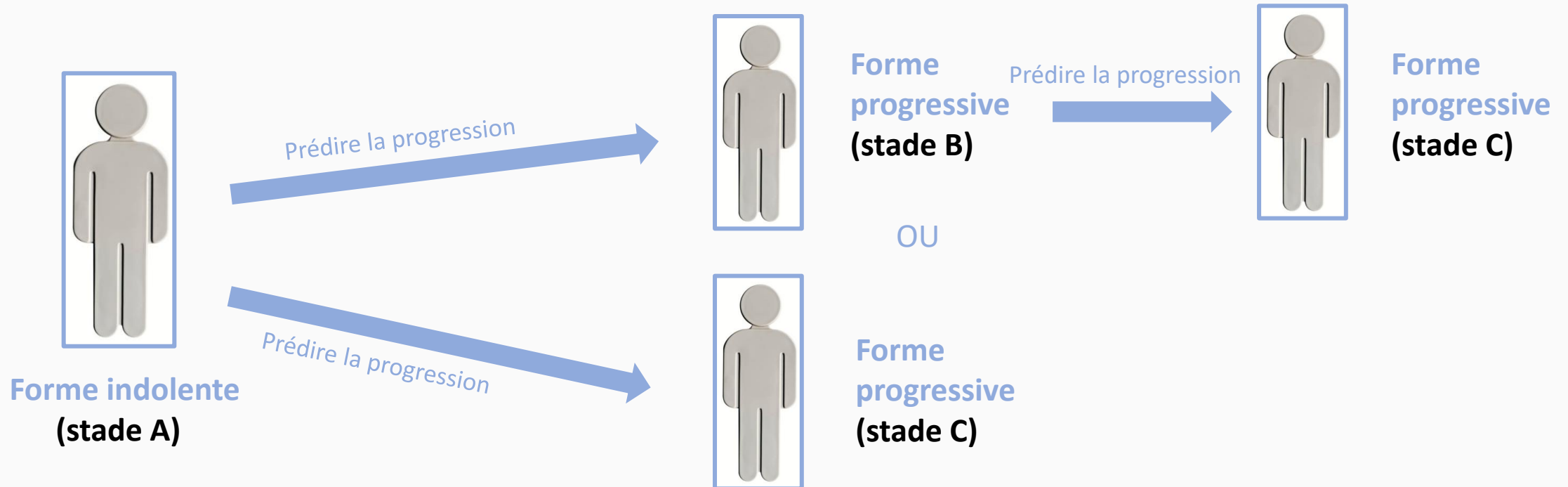
Paramètres	Pronostic défavorable
Stades selon Binet	B et C
Infiltration de la moelle osseuse	Diffuse
Pro-lymphocytes dans le sang	> 10%
Temps de doublement des lymphocytes	< 12 mois
Marqueurs sériques (LDH, β2 microglobuline, transaminases...)	Elevés
Analyses cytogénétique	Del 11q Del 17p
CD 38	> 30%
Statut mutationnel IgVH	Non muté
ZAP-70	Positif

MTS						Céllules congelées			
Date du MTS	MTS (%)	Calcul	R/NR	NS valeur OD	S valeur OD	LB Position Tank/Rack/Boite/#	LB Nombre de tubes	PBMC Position Tank/Rack/Boite/#	PBMC Nombre de tubes
09/03/18	265,65		R	0,425	1,554	80/21/A2	1(39)	80/21/A1	1(20)
10/01/14	21,66		NR	0,709	0,863	2/3/3.1/14	2-1=1	2/2/2.10/23.24.7.15	
21/02/14	43,06		R	1,074	1,536	2/4/4.5/1	1(50)	2/4/4.10/79	1(8)
21/03/14	150,40		R	1,284	3,214	2/2/2.9/44.45.46.47	4(50)	2/2/2.8/36.37	2(25)
11/07/14	36,89		R	0,506	0,693	2/2/2.4/16.17.18	3(83)	2/2/2.3/17.18	2(26)
10/10/14	30,85		R	0,523	0,684	2/1/1.7/1.2.3.4.5	5(56)	2/2/2.2/39.40.41	
09/01/15	78,37		R	0,428	0,764	2/1/1.3/11.12	2(32)	2/1/1.3/76.77	2(40)
14/08/15	5,24		NR	0,592	0,623	2/1/1.5/26.27	2(45)	2/1/1.5/22.23.24.4-2=2(84)	
21/08/15	0,69		NR	0,529	0,533	2/1/1.5/42.43	2	2/1/1.5/44.45.46.4	

II-Objectif

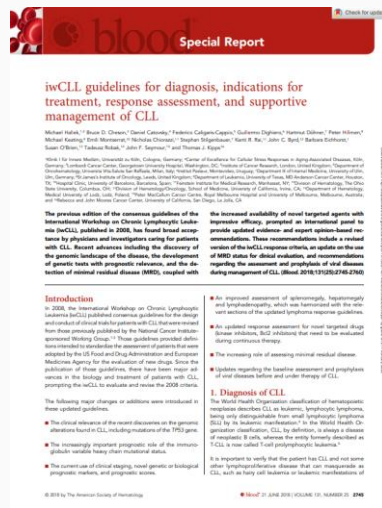
Identifier un profil de patients LLC atteint d'une forme indolente

- prenant en compte la valeur du MTS à **un instant t** qui serait **prédictive de la progression** de la maladie
- dans une nouvelle approche de prise en charge thérapeutique globale du patient



III-Etat de l'art

- dernières recommandations et les avancées présentées par l'**iwCCL** (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) (1). Ces critères ont été révisés en 2018 et sont utilisés par les médecins
- étude et analyse de l'état de l'art des **Graphes de Connaissance** dans le contexte de **l'Oncologie** (2)
- étude et analyse de l'état de l'art pour **la gestion de la temporalité en RDF** (3)



1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCCL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 21 juin 2018;131(25):2745-60.
2. Silva MC, Eugénio P, Faria D, Pasquira C. Ontologies and Knowledge Graphs in Oncology Research. *Cancers*. 10 avr 2022;14(8):1906.
3. Wang HT, Department of Computer Science, The Graduate Center, The City University of New York, USA, Tansel AU, Department of Computer Science, The Graduate Center, The City University of New York, USA, Tansel AU, Paul H. Chook Department of Information Systems and Statistics, Baruch College, The City University of New York, USA, et al. Temporal Extensions to RDF. *JWE*. 2019;18(1):125-68.

IV-Matériel et méthode

Patients inclus

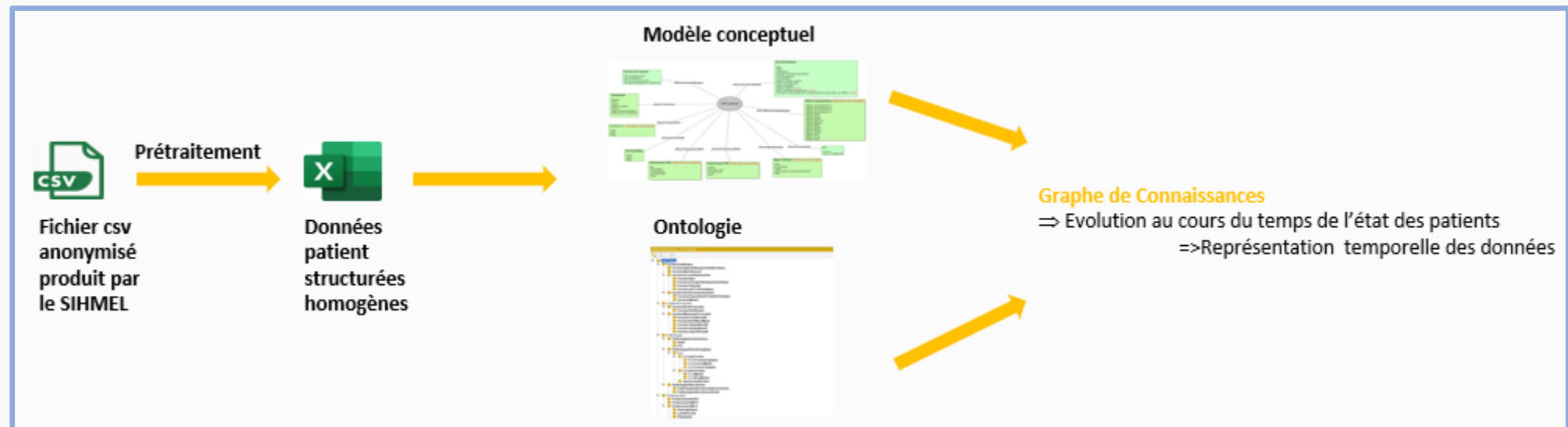
- **445 patients LLC commun aux 3 structures (enregistrements 2009 - 2023)**
- pas de critères d'exclusion

Corpus

- **données** produites par les membres de l'équipe SIMHEL, **anonymisées**, disponible au format csv
- nature des données **clinico-biologiques et thérapeutiques**

Prétraitements des données

- étape de **prétraitements** en vue de l'exploitation de ces données a été nécessaire car elles sont hétérogènes et incomplètes



IV-Matériel et méthode

- Nous avons maintenu une communication régulière avec les spécialistes du domaine
- Dans le but de garantir une collecte de données complète, nous avons développé un questionnaire spécifiquement conçu pour le médecin.
- Ce questionnaire lui permettra de recueillir systématiquement les données lors des consultations


Etiquette du patient

1-DATE DE DIAGNOSTIC :


2-SIGNES CLINIQUES :
 Nombre d'adénopathies :
 Autres signes cliniques :

3-STADIFICATION :

Stade de Binet à la dernière consultation : Evolution à la consultation actuelle :



A B C



Indolent Lentement progressif Progressif

4-COMPLICATIONS :

COMPLICATIONS		OUI	NON	Localisation
Infectieuses	Bactériennes			
	Virales			
	Champignons			
Auto-immunes	Anémie			
	Thrombopénie			
Syndrome de Richter	Date du diagnostic :			

5-TRAITEMENT :

Traitement : NON Rémission spontanée OUI NON

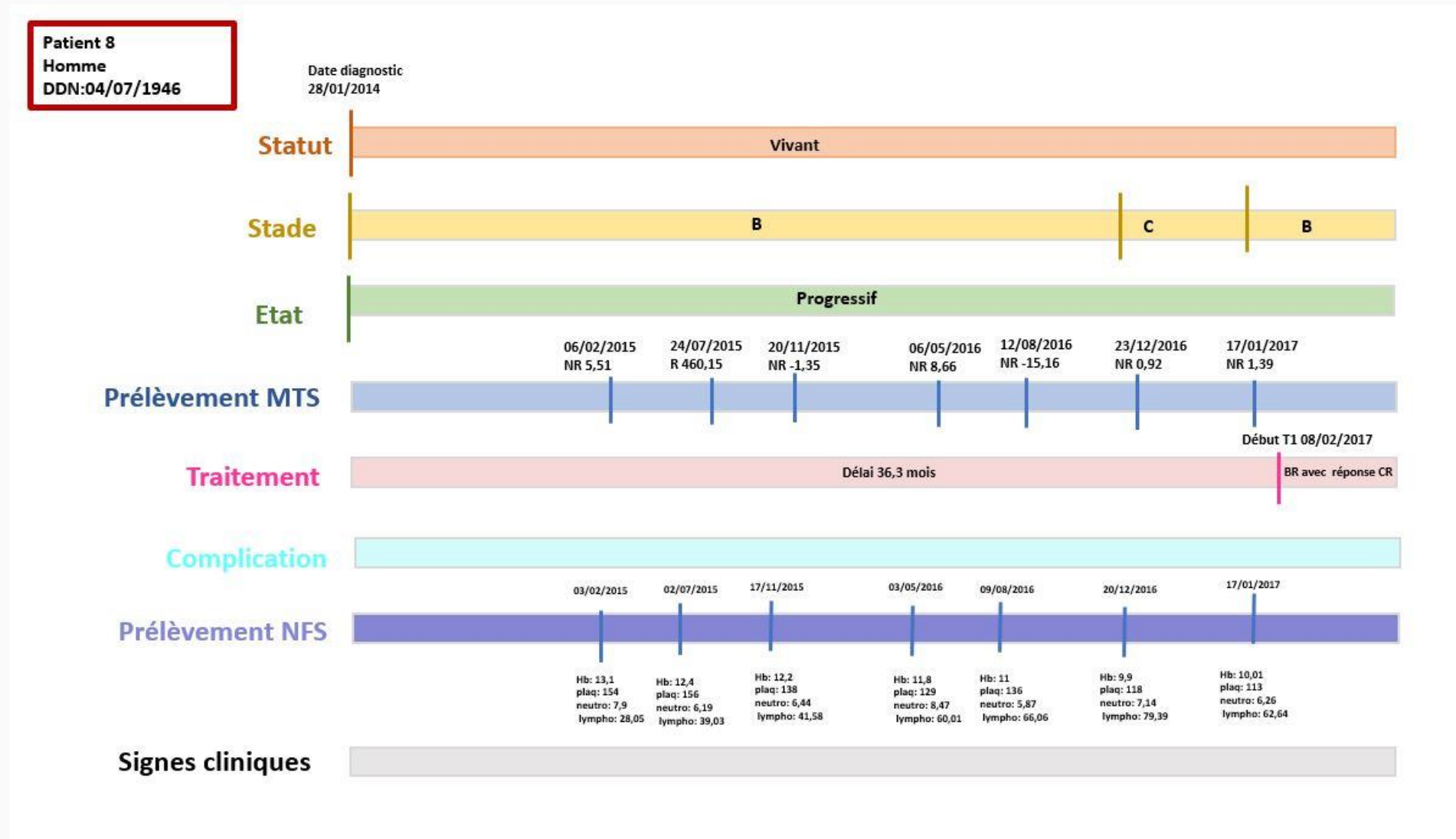
OUI Date de début : Date de fin :

	Traitement	Ligne
	Ibrutinib	
	Acalabrutinib	
	Venetoclax	
	Autres	

Rémission complète	
Rémission partielle	
Échappement	

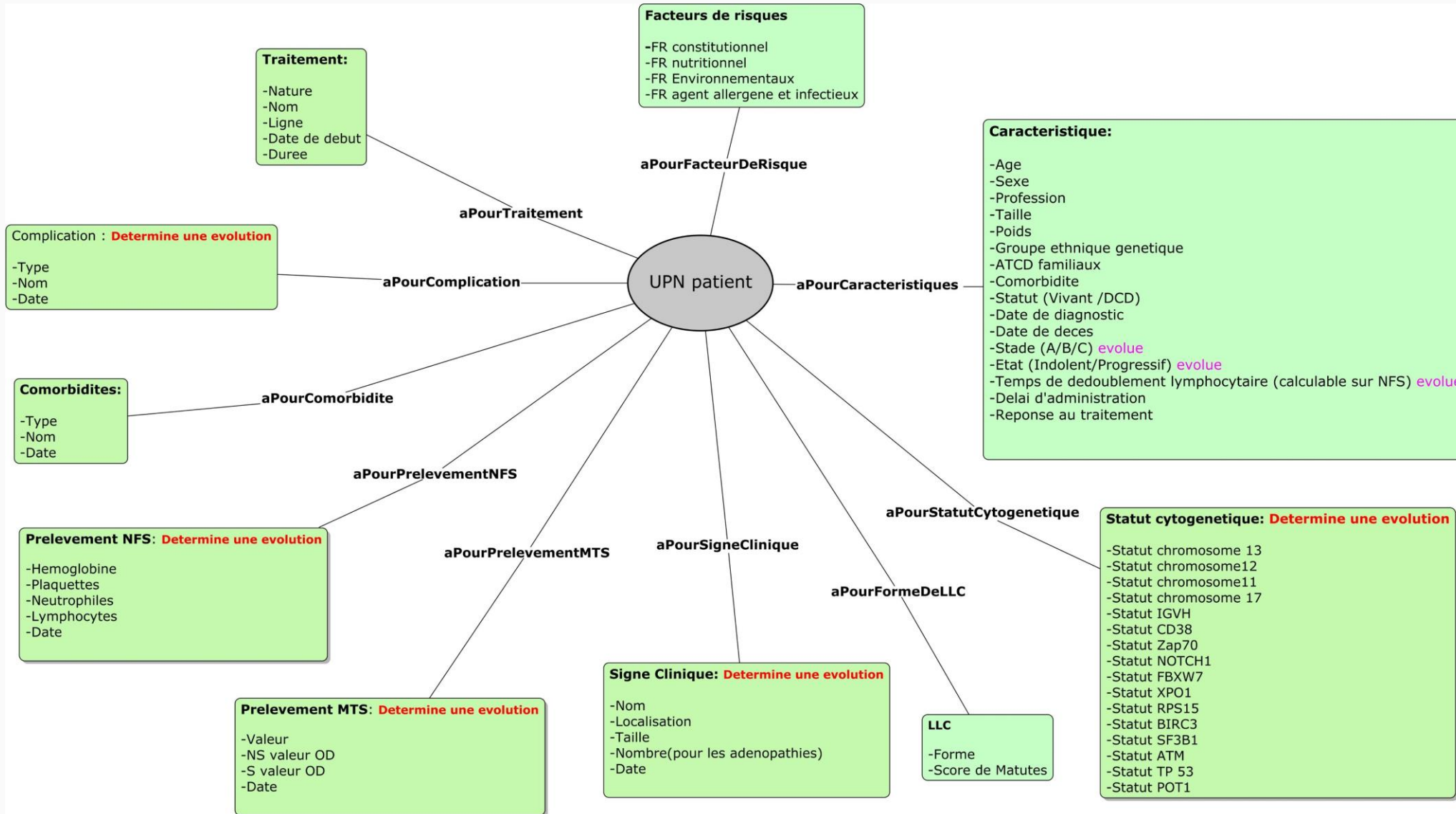
V-Résultats et discussion

Timeline décrivant l'évolution du patient (Instance du GC)



V-Résultats et discussion

Modèle conceptuel des données



V-Résultats et discussion

Classification Internationale des Maladies - 10ème révision

Last updated: March 9, 2017

Summary Classes Properties Notes Mappings Instances Widgets

Jump to

- ARBO - arborescence CIM-10
 - (A00-B99) - certaines maladies infectieuses et parasitaires
 - (C00-D48) - tumeurs
 - (C00-C75) - tumeurs malignes
 - (C76-C80) - tumeurs malignes de sièges mal définis, secondaires
 - (C81-C96) - tumeurs malignes primitives ou présomées primitives
 - C81 - maladie de Hodgkin
 - C82 - lymphome folliculaire (nodulaire) non hodgkinien
 - C83 - lymphome diffus non hodgkinien
 - C84 - lymphomes périphériques et cutanés à cellules T
 - C85 - lymphome non hodgkinien, de types autres et non précis
 - C88 - maladies immunoprolifératives malignes
 - C90 - myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes
 - C91 - leucémie lymphoïde
 - C91.0 - leucémie lymphoblastique aiguë
 - C91.1 - leucémie lymphoïde chronique
 - C91.2 - leucémie lymphoïde subaiguë
 - C91.3 - leucémie à prolymphocytes
 - C91.4 - leucémie à tricholeucocytes
 - C91.5 - leucémie de l'adulte à cellules T
 - C91.7 - autres leucémies lymphoïdes
 - C91.9 - leucémie lymphoïde, sans précision
 - C92 - leucémie myéloïde
 - C93 - leucémie monocyttaire
 - C94 - autres leucémies à cellules précisées
 - C95 - leucémie à cellules non précisées
 - C96 - tumeurs malignes des tissus lymphoïde, hématopoïétique
 - (C97) - tumeurs malignes de sièges multiples indépendants (prim
 - (D00-D09) - tumeurs in situ
 - (D10-D36) - tumeurs bénignes
 - (D37-D48) - tumeurs à localisation localisée ou régionalisée

ID	http://chu-rouen.fr/cismed/CIM-10#C91.1
Preferred Name	C91.1 - leucémie lymphoïde chronique
Synonyms	leucémie lymphoïde chronique
Type	http://www.w3.org/2002/07/owl#Class
notation	C91.1
tui	T191
altLabel	leucémie lymphoïde chronique
prefixIRI	CIM-10.C91.1
cui	C0023434
freeTranslation	http://purl.bioontology.org/ontology/ICD10/C91.1
prefLabel	C91.1 - leucémie lymphoïde chronique
exactMatch	http://purl.bioontology.org/ontology/ICD10/C91.1
changeNote	Le LIRMM a enrichi ce concept en CLU et TUI par un processus automatique
hasSTY	http://purl.lirmm.fr/ontology/STY/T191
subClassOf	C91 - leucémie lymphoïde

Ontologie des urgences

Last updated: October 27, 2015

Summary Classes Properties Notes Mappings Instances Widgets

Jump to

- entité
 - objet abstrait
 - objet intentionnel
 - changement
 - état
 - état interne
 - état pathologique
 - maladie par localisation
 - maladie par mécanisme
 - diagnostic de processus tumoral
 - Cancer
 - Cancer
 - cancer anaplasique
 - cancer métastatique
 - carcinome
 - epithélioma
 - familial neoplastic disease
 - hemopathies malignes
 - leucémie
 - leucémie aiguë
 - leucémie chronique
 - leucémie lymphoïde chronique
 - leucémie myéloïde chronique
 - lymphome
 - syndrome lymphoprolifératif
 - maladie de paget du mamelon
 - mélanome
 - mésothéliome
 - sarcome
 - tumeur de structure embryonnaire
 - tumeur neuro ectoblastique

ID	http://www.limics.fr/ontologies/ontologurgences#LeucemieLymphoideChronique
Preferred Name	leucémie lymphoïde chronique
Synonyms	LLC L.L.C. L.L.C
Type	http://www.w3.org/2002/07/owl#Class
prefLabel	leucémie lymphoïde chronique
snomedid	DC-F4443
structuringConcept	false
terminologicalConcept	true
altLabel	LLC L.L.C. L.L.C
prefixIRI	UrgencesDMP:LeucemieLymphoideChronique ontologurgences:LeucemieLymphoideChronique
hiddenLabel	LeucemieLymphoideChronique
subClassOf	leucémie chronique

Cell Line Ontology [by Mahadevan]

Last updated: August 4, 2014

Summary Classes Properties Notes Mappings Widgets

Jump to

- AnatomicalEntity
- BioMolecule
- CellLine
- CellType
- ChemicalsAndDrugs
- Leukemia
 - HairyCellLeukemia
 - LymphoidLeukemia
 - AcuteLymphoblasticLeukemia
 - B-CellLymphocyticLeukemia
 - B-CellChronicLymphocyticLeukemia
 - B-CellProlymphocyticLeukemia
 - T-CellLymphocyticLeukemia
 - Lymphoma
 - MyeloidLeukemia

Preferred Name	B-CellChronicLymphocyticLeukemia
Synonyms	
ID	http://www.semanticweb.org/pallabi.d/ontologies/2014/2/untitled-ontology-11#B-CellChronicLymphocyticLeukemia
prefixIRI	untitled-ontology-11:B-CellChronicLymphocyticLeukemia
prefLabel	B-CellChronicLymphocyticLeukemia
subClassOf	B-CellLymphocyticLeukemia

Melanoma Ontology

Last updated: May 28, 2021

Summary Classes Properties Notes Mappings Widgets

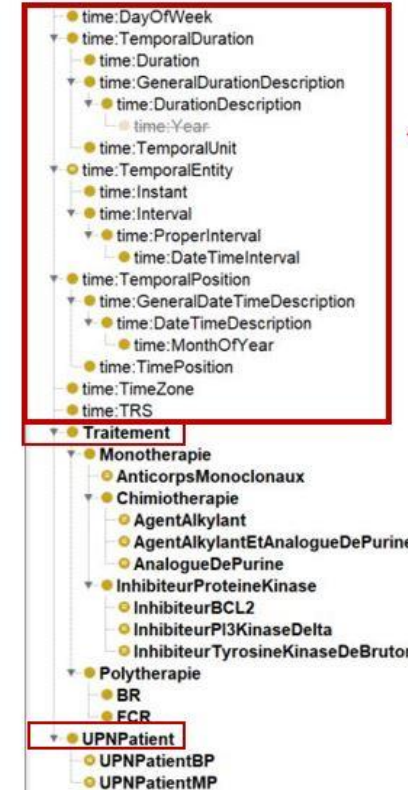
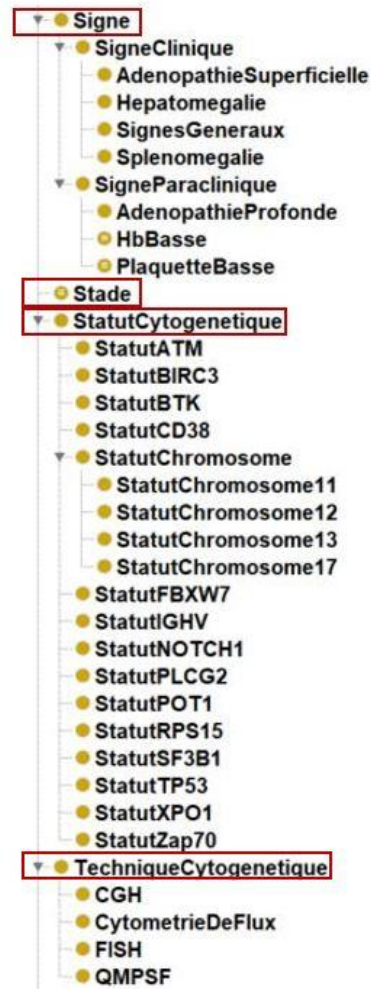
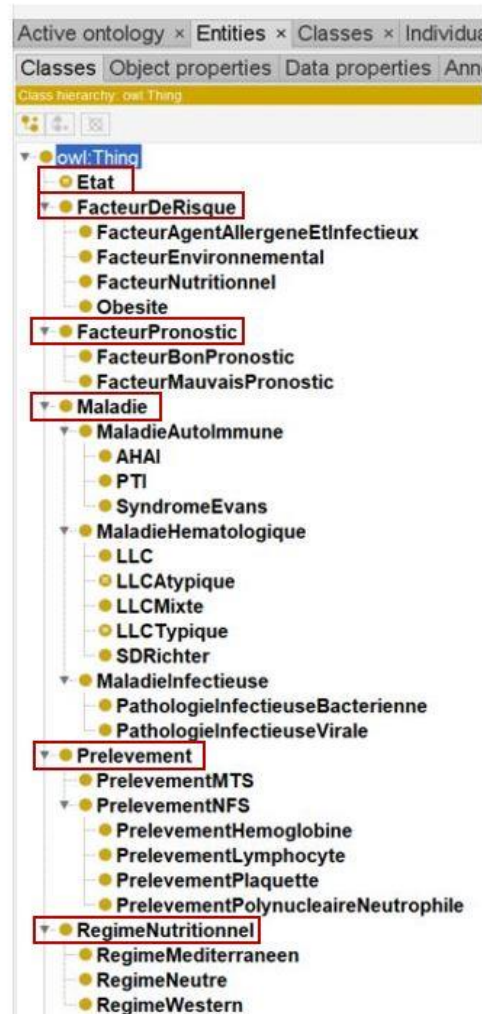
Jump to

- Individuals
- melanoma ontology
 - Anatomical entity
 - Complication
 - Disease
 - disease of anatomical entity
 - disease of cellular proliferation
 - cancer
 - Intervention or Procedure
 - Molecular Abnormality
 - Molecular Sequence Variation
 - Gene Product Sequence Variation
 - Molecular Genetic Variation
 - Pharmacologic Substance
 - Phenotypic abnormality

Preferred Name	cancer
Synonyms	malignant neoplasm
Definitions	Updating out dated UMLS CUI. A disease of cellular proliferation that is malignant and primary, characterized by uncontrolled cellular proliferation, local cell invasion and metastasis.
ID	http://purl.obolibrary.org/obo/DOID_162
comment	Updating out dated UMLS CUI.
database_cross_reference	UMLS_CUI:C0006826 ICD10CM:C80.1 ICDO:M8000.3 KDCM:199 SNOMEDCT_US_2019_09_01:363346000 MESH:D009369 NCI:C9305
has exact synonym	malignant neoplasm primary cancer malignant tumor
has_obo_namespace	disease_ontology
id	DOID:162
imported from	http://purl.obolibrary.org/obo/doi.owl http://purl.obolibrary.org/obo/doi#DOID_AGR_slm http://purl.obolibrary.org/obo/doi#DOID_FlyBase_slm http://purl.obolibrary.org/obo/doi#DOID_Hesaurus http://purl.obolibrary.org/obo/doi#DOID_CX2_slm
in subset	
label	cancer

V-Résultats et discussion

Le processus de construction de l'**ontologie CLLPO** (*CLL Prognosis Ontology*) est itératif selon une **approche agile** avec des ajustements et des révisions à mesure que l'ontologie est développée



← OWL Time

V-Résultats et discussion

Nous avons enrichi notre ontologie avec des annotations et des images.

The screenshot displays the LLC_Onto web interface. The browser address bar shows the URL: http://www.semanticweb.org/despres/ontologies/2023/LLC_Onto. The interface features several tabs: Active ontology, Entities, Classes, Individuals by class, OWLViz, DL Query, OntoGraf, SWRLTab, VOWL, and SPARQL Query. The main content area is titled "AdenopathieSuperficielle" and shows a description in French: "Augmentation, douloureuse ou non, de la taille d'un ganglion qui devient dur et, parfois, enflammé. Une adénopathie peut être provoquée par une infection ou par la migration de cellules cancéreuses. Elle peut être découverte par le patient lui-même (adénopathies superficielles), par le médecin lors de la consultation. Les ganglions superficiels sont accessibles à l'examen clinique." Below the text, there are two lists of lymph node locations: "-Ganglions cervicaux : retro- et sous-maxillaires mentonniers, carotidiens (ou jugulaires), sus-claviculaires, occipitaux." and "-Ganglions des membres et ceintures : axillaires, épitrochléens (au niveau du coude), inguinaux, rétro-poplités (dans le creux du genou)". An anatomical diagram of the human head and neck is shown, with numbered regions (1-5) indicating lymph node locations. The bottom panel lists individuals: intervalP1i, Trp5, fPp6, fPp7, fPp8, fPp9, Gregorian, lbrutinib, ldelalisib, indolent, and intervalP1i.

V-Résultats et discussion

Modélisation de la temporalité

Etape 1

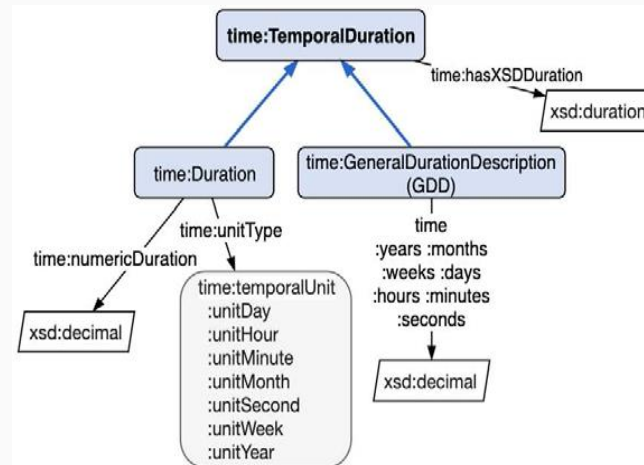
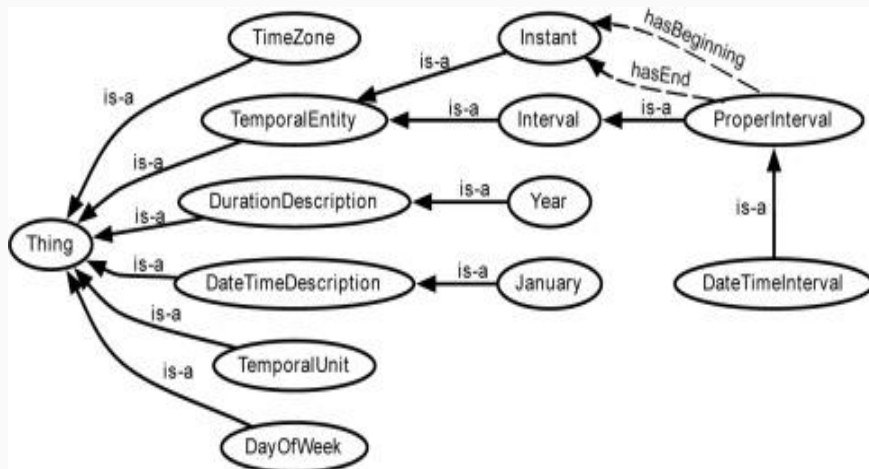
Identification des entités à temporaliser avec un objectif de simplification

Etape 2

Choix de l'ontologie adaptée à notre modélisation => OWL Time

Etape 3

Choix du formalisme de représentation des composantes temporelles pour le GC répondant aux besoins identifiés dans l'étape 1



Time Ontology in OWL

W3C Candidate Recommendation Draft 15
November 2022



▼ More details about this document

This version:

<https://www.w3.org/TR/2022/CRD-owl-time-20221115/>

Latest published version:

<https://www.w3.org/TR/owl-time/>

Latest editor's draft:

<https://w3c.github.io/sdw/time/>

History:

<https://www.w3.org/standards/history/owl-time>

[Commit history](#)

Implementation report:

https://www.w3.org/2015/spatial/wiki/OWL_Time_Ontology_adoption

Editors:

Simon Cox (CSIRO)

Chris Little (Met Office)

C. Changes from previous versions

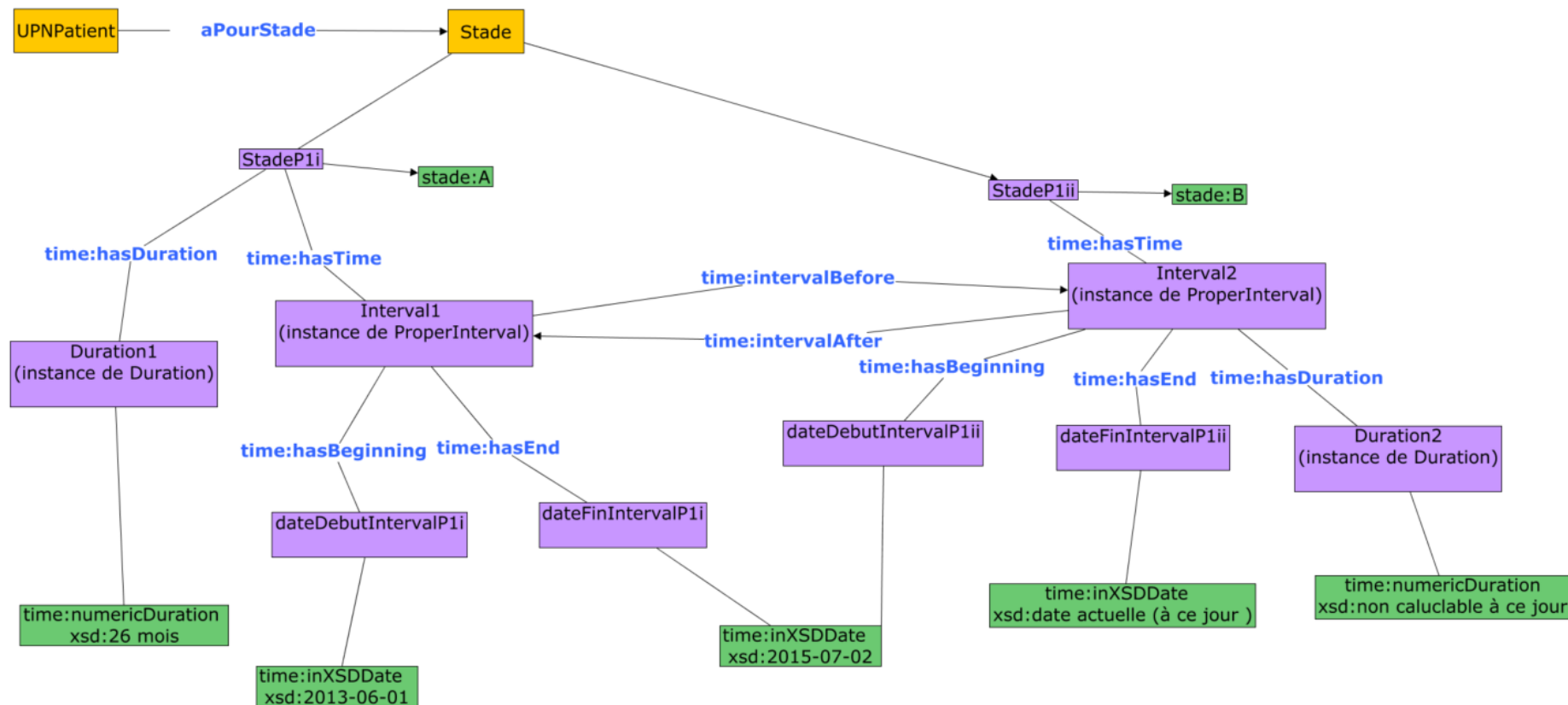
C.1 2021 update

C.2 2017 version

V-Résultats et discussion

Modélisation de la temporalité

Exemple : stade



Entités atemporelles

Date du diagnostic

Date de décès

Statut cytogénétique

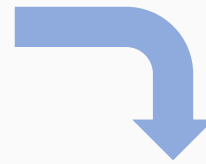
V-Résultats et discussion

Règles expertes de prédiction du pronostic et règles SWRL

- analyse détaillée de la bibliographie de la LLC pour formuler les règles expertes de prédiction **validées**
- validation par des spécialistes dans le domaine de L'hôpital AVC

Règles de prediction du pronostic

Sexe
SI LLC ET Homme ALORS pronostic défavorable
SI LLC ET Femme ET quel que soit l'âge ALORS meilleur survie globale
Age
SI LLC ET Age supérieur à 50 ALORS pronostic défavorable
ATCD Familiaux
SI parent de premier degré de patient LLC ALORS risque 8,5 fois plus élevé de développer la maladie
Stade
SI LLC ET stade bas lors du diagnostic ALORS pronostic favorable
AHAI (anémie hémolytique auto-immune)
SI LLC ET AHAI ALORS pronostic défavorable
PTI (purpura thrombopénique immunologique)
SI LLC ET PTI ALORS pronostic défavorable
Syndrome de Richter
SI LLC ET Syndrome de Richter ALORS pronostic défavorable
Indice fonctionnel
SI LLC ET Indice fonctionnel élevée ALORS pronostic favorable
SI LLC ET Indice fonctionnel bas ALORS pronostic défavorable
Comorbidités
SI LLC ET Comorbidités associées ALORS pronostic défavorable
Qualité de réponse au traitement
SI LLC ET une bonne qualité de réponse au traitement ALORS pronostic favorable



Active ontology	Entities	Classes	Individuals by class	OWLviz	DL Query	OntoGraf	SWRLTab	VOWL	SPARQL Query
		Name	Rule					Comment	
✓	A		aPourMaladie(?p, LLC) ^ sexe(?p, "F") ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurBonPronostic(?p, ?fo)					Sexe féminin et LLC alors pron...	
✓	B		aPourMaladie(?p, LLC) ^ sexe(?p, "M") ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurMauvaisPronostic(?p, ?fo)					Sexe masculin et LLC alors pr...	
✓	C		age(?p, ?a) ^ swrlb:greaterThanOrEqual(?a, 75) ^ UPNPatient(?p) ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ aPourMaladie(?p, LLC) -> aPourFacteurMauvaisProno...					age sup 75 alors mauvais pron...	
✓	D		age(?p, ?a) ^ swrlb:lessThan(?a, 75) ^ UPNPatient(?p) ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ aPourMaladie(?p, LLC) -> aPourFacteurBonPronostic(?p, ?fo)					age sup 75 alors bon pronostic	
✓	E		aPourMaladie(?p, SDRichter) ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurMauvaisPronostic(?p, ?fo)					SD de Richter et LLC alors pro...	
✓	F		aPourMaladie(?p, LLC) ^ GHV(?p, "M") ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurMauvaisPronostic(?p, ?fo)					IGHV muté et LLC alors bon pr...	
✓	G		aPourMaladie(?p, LLC) ^ GHV(?p, "NM") ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurMauvaisPronostic(?p, ?fo)					IGHV non muté et LLC alors m...	
✓	H		aPourMaladie(?p, LLC) ^ CD38(?p, "POS") ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurBonPronostic(?p, ?fo)					CD38 pos et LLC alors mauvais...	
✓	I		aPourMaladie(?p, LLC) ^ CD38(?p, "NEG") ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurBonPronostic(?p, ?fo)					Deletion chromosome 11 et LL...	
✓	J		aPourMaladie(?p, LLC) ^ chromosome11q(?p, "POS") ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurMauvaisPronostic(?p, ?fo)					deletion 11q pos et LLC alors ...	
✓	K		aPourMaladie(?p, LLC) ^ chromosome13q(?p, "POS") ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurBonPronostic(?p, ?fo)					deletion chromosome 13a pos ...	
✓	L		aPourMaladie(?p, LLC) ^ chromosome17p(?p, "POS") ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurMauvaisPronostic(?p, ?fo)					deletion 17p pos et LLC alors ...	
✓	M		aPourMaladie(?p, LLC) ^ zap70(?p, "POS") ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurMauvaisPronostic(?p, ?fo)					zap70 pos et LLC alors pronost...	
✓	N		aPourMaladie(?p, LLC) ^ TP53(?p, "M") ^ aPourFacteurPronostic(?p, ?fo) ^ UPNPatient(?p) -> aPourFacteurMauvaisPronostic(?p, ?fo)					TP53 Muté et LLC alors mauvai...	
✓	O		UPNPatient(?p) ^ aPourTraitement(?p, ?trait1) ^ time:hasTime(?trait1, ?t1) ^ time:hasTime(?trait2, ?t2) ^ aPourTraitement(?p, ?trait2) ^ time:after(?t2, ?t1) -> ...					si un traitement 1 a une une dat...	
✓	P		UPNPatient(?p) ^ aPourTraitement(?p, ?trait1) ^ time:hasTime(?trait1, ?t1) ^ time:hasTime(?trait2, ?t2) ^ aPourTraitement(?p, ?trait2) ^ time:before(?t1, ?t2) -> bef...					si un traitement 1 a une une dat...	
✓	Q		UPNPatient(?p) ^ aPourPrelevement(?p, ?p1) ^ time:hasTime(?p1, ?t1) ^ time:hasTime(?p2, ?t2) ^ aPourPrelevement(?p, ?p2) ^ time:after(?t2, ?t1) -> after...					si prelevement 1 a pour date t1...	
✓	R		UPNPatient(?p) ^ aPourPrelevement(?p, ?p1) ^ time:hasTime(?p1, ?t1) ^ time:hasTime(?p2, ?t2) ^ aPourPrelevement(?p, ?p2) ^ time:after(?t2, ?t1) -> after...					si prelevement 1 a pour date t1...	
✓	S		UPNPatient(?p) ^ aPourSigneClinique(?p, ?s1) ^ time:hasTime(?s1, ?t1) ^ aPourSigneClinique(?p, ?s2) ^ time:hasTime(?s2, ?t2) ^ time:after(?t2, ?t1) -> after...					signe clinique 1 a pour date t1 ...	
✓	T		UPNPatient(?p) ^ aPourSigneClinique(?p, LLC) ^ aPourSigneClinique(?p, ?s1) ^ time:hasTime(?s1, ?t1) ^ aPourSigneClinique(?p, ?s2) ^ time:hasTime(?s2, ?t2) ^ ti...					signe clinique 1 a pour date t1 ...	
✓	U		aPourSigneClinique(?p, ?s2) ^ aPourSigneClinique(?p, ?s1) ^ before(?s1, ?s2) ^ UPNPatient(?p) ^ taille(?s1, ?t1) ^ taille(?s2, ?t2) -> evolueVersLaTaille(?s...					si un traitement 1 a une une dat...	
✓	V		UPNPatient(?p) ^ aPourStade(?p, ?st) ^ time:hasTime(?st, ?t) ^ time:hasBeginning(?t, ?t1) -> time:hasBeginning(?st, ?t1)					stade a pour intervalle inetrvalle...	
✓	W		UPNPatient(?p) ^ aPourStade(?p, ?st) ^ time:hasTime(?st, ?t) ^ time:hasEnd(?t, ?t2) -> time:hasEnd(?st, ?t2)					stade a pour intervalle inetrvalle...	
✓	X		UPNPatient(?p) ^ aPourStade(?p, ?st1) ^ time:hasTime(?st1, ?t1) ^ time:hasTime(?st2, ?t2) ^ aPourStade(?p, ?st2) ^ time:after(?t2, ?t1) -> after(?st2, ?st1)					stade 1 a pour date t1 et stade...	
✓	Y		UPNPatient(?p) ^ aPourStade(?p, ?st1) ^ time:hasTime(?st1, ?t1) ^ time:hasTime(?st2, ?t2) ^ aPourStade(?p, ?st2) ^ time:after(?t2, ?t1) -> after(?st2, ?st1)					stade 1 a pour date t1 et stade...	
✓	Z		UPNPatient(?p) ^ aPourStade(?p, ?st1) ^ time:hasTime(?st1, ?t1) ^ time:hasTime(?st2, ?t2) ^ aPourStade(?p, ?st2) ^ time:before(?t1, ?t2) -> before(?st1, ?...					stade 1 a pour date t1 et stade...	

Règle SWRL

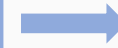
Règle de production « SI ... ALORS »

V-Résultats et discussion

Règles expertes de prédiction du pronostic et règles SWRL

- nous explicitons en étroite collaboration avec des membres du laboratoire SIMHEL de nouvelles règles expertes non encore validées prenant en compte le test MTS
- une étape de test afin de s'assurer de leur pertinence et de leur adéquation avec les données est prévu

- Le MTS est inférieur à 25% dans les cellules des patients au stade A ou dits stables ou dont le temps de doublement des lymphocytes est supérieur à 6 mois
- Le MTS est supérieur à 25% dans les cellules des patients aux stades B et C ou dits progressifs ou dont le temps de doublement des lymphocytes est inférieur à 3 mois
- Le MTS est inférieur à 25% dans les cellules des patients dits stables et est associé à des facteurs de bons pronostics (IgHV M et/ou Zap70- et/ou Del13)
- Le MTS est supérieur à 25% dans les cellules des patients dits progressifs et est associé à des facteurs de mauvais pronostics (IgHV UM et/ou Zap70+ et/ou Del11 et/ou Del17)



MTS
SI LLC ET MTS inférieur à 25 % ALORS stade A de Binet
SI LLC ET MTS inférieur à 25 % ALORS temps de dédoublement lymphocytaire supérieur à 6 mois
SI LLC ET MTS inférieur à 25 % ALORS état indolent
SI LLC ET MTS supérieur à 25 % ALORS stade B de Binet
SI LLC ET MTS supérieur à 25 % ALORS stade C de Binet
SI LLC ET MTS supérieur à 25 % ALORS temps de dédoublement lymphocytaire inférieur à 3 mois
SI LLC ET MTS supérieur à 25 % ALORS état progressif

V-Résultats



The professional home for the engineering and technology community worldwide

Knowledge graph and ontology for representing CLL data

¹ Piriou Chiraz
University Sorbonne Paris Nord
Laboratory of Medical Informatics and Knowledge Engineering in e-Health
LIMICS, INSERM, UMR 1142, F-93000
Bobigny, France
chirazpiriou@gmail.com

² Despres Sylvie
University Sorbonne Paris Nord
Laboratory of Medical Informatics and Knowledge Engineering in e-Health
LIMICS, INSERM, UMR 1142, F-93000
Bobigny, France
sylvie.despres@univ-paris13.fr

³ Nobecourt Jérôme
University Sorbonne Paris Nord
Laboratory of Medical Informatics and Knowledge Engineering in e-Health
LIMICS, INSERM, UMR 1142, F-93000
Bobigny, France
jerome.nobecourt@univ-paris13.fr

⁴ Le Roy Christine
University Sorbonne Paris Nord
Microenvironment and B Lymphoid Hemopathies
SIMHEL, INSERM, UMR 978, F-93000
Bobigny, France
christine.le-roy@inserm.fr

⁵ Irlès Claudine
University Sorbonne Paris Nord
Microenvironment and B Lymphoid Hemopathies
SIMHEL, INSERM, UMR 978, F-93000
Bobigny, France
claudineliliane.irlès@univ-paris13.fr

⁶ Fanny Baran-Marszak
University Sorbonne Paris Nord
Microenvironment and B Lymphoid Hemopathies
SIMHEL, INSERM, UMR 978, F-93000
Service d'Hématologie Biologique APHP Hôpital Avicenne
Bobigny, France
fanny.baran-marszak@aphp.fr

⁷ Vincent Lévy
URC-APHP, Hôpital Avicenne
Circ-APHP, Hôpital Avicenne
Bobigny, France
vincent.levy@aphp.fr

Abstract— This work is part of a project aiming to identify a profile of patients with an indolent form of chronic lymphocytic leukemia (CLL) using the MTS assay as a predictive marker. We describe the first results related to the construction of a knowledge graph representing data from heterogeneous data sources. After identifying the competency questions defining the prediction of the evolution of CLL, we propose a model to represent patient data in a knowledge graph, and we write the first expert rules to predict the disease progression.

Keywords— Knowledge Graph, Ontology, Prediction rules, Chronic Lymphocytic Leukemia.

I. INTRODUCTION

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is a heterogeneous malignant hematological disorder affecting B lymphocytes and is the most common leukemia in the Western world (1). It is called chronic because it develops over several years, even decades, in an indolent form but the disease may progress to a more aggressive form (2). The diagnosis is relatively easy to establish through a blood test. However, the prognosis remains a real temporal challenge in its indolent form because CLL has an extremely variable clinical course (3).

There are validated clinical and biological prognostic factors (lymphocyte doubling time, cytogenetic abnormalities, somatic mutations of the heavy chain genes of immunoglobulins, etc.) (4). However, none of these factors taken separately has an absolute value at the individual level in predicting the temporal progression of the disease. To define a substitute for these clinical and biological factors, SIMHEL group uses MTS assay results, inspired by the MTT cell viability test, to measure B lymphocytes metabolic activity *ex vivo* following antigenic stimulation (5).

The fundamental work of the SIMHEL shows that MTS has predictive value in terms of overall survival and progression of CLL patients (6). There are two types of patients, responders and non-responders to antigenic stimulation. However, there is no other study showing the predictive power of this MTS assay during the follow-up of indolent patients until the development of an aggressive form and its variability based on the type of patient.

In this project, we propose to identify a profile of CLL patients with an indolent form, by considering the value of MTS at a given time, which would be predictive of the progression of the disease in a new approach to indolent patient care. To this end, patient data is represented in the form of a Knowledge



Graphe de connaissance et ontologie pour la représentation des données de la LLC

C. Piriou¹, S. Despres¹, J. Nobecourt¹, C. Le Roy², C. Irlès²

¹ Université Sorbonne Paris Nord, Laboratoire d'Informatique Médicale et d'Ingénierie des Connaissances en e-Santé – LIMICS, INSERM, UMR 1142, F-93000, Bobigny, France.

² Université Sorbonne Paris Nord, Signalisation, Microenvironnement et Hémopathies Lymphoïdes B, SIMHEL, INSERM, UMR 978, F-93000, Bobigny, France.

Résumé

Ce travail s'inscrit dans le contexte d'un projet visant à identifier un profil de patients atteints d'une forme indolente de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en utilisant le test MTS¹ comme un marqueur prédictif. Nous décrivons les premiers résultats relatifs à la construction d'un graphe de connaissances représentant les données issues de sources de données hétérogènes. Après avoir identifié les questions de compétence définissant la prédiction de l'évolution de la LLC, nous proposons une modélisation pour représenter les données des patients dans un graphe de connaissances et nous écrivons les premières règles expertes qui permettent de prédire l'évolution de la maladie.

Mots-clés

Graphe de connaissance, Ontologie, Règles de prédiction, Leucémie lymphoïde chronique.

Abstract

This work is part of a project aimed at identifying a profile of patients with an indolent form of chronic lymphocytic leukemia (CLL) using the MTS assay as a predictive marker. We describe the initial results related to the construction of a knowledge graph representing data from heterogeneous data sources. After identifying the competency questions defining the prediction of the progression of CLL, we propose a modeling to represent patient data in a knowledge graph, and we write the first expert rules to predict the disease progression.

Keywords

Knowledge Graph, Ontology, Prediction rules, Chronic lymphocytic leukemia.

1 Introduction

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est une hémopathie fréquente maligne touchant les lymphocytes B qui est la plus fréquente des leucémies en occident (1). Elle est qualifiée de chronique car elle se développe pendant plusieurs années, voire plusieurs décennies, sous une forme indolente mais elle peut évoluer vers une forme progressive (2). Le diagnostic est relativement simple à établir suite à une prise de sang (lymphocytose > 5 G/L) et après avoir caractérisé le type de

lymphocytes B impliqués. Cependant le pronostic reste un véritable défi temporel sous sa forme indolente car la LLC a une évolution clinique extrêmement variable (3).

Il existe des facteurs pronostiques cliniques et biologiques validés (temps de doublement des lymphocytes, anomalies cytogénétiques, mutations somatiques des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines, ...) (4). En revanche, aucun de ces facteurs pris séparément n'a de valeur absolue à l'échelle individuelle dans la prédiction temporelle de la progression de la maladie.

Pour définir un substitut à ces facteurs cliniques et biologiques, le groupe SIMHEL utilise les résultats du test MTS, inspiré du test de viabilité cellulaire MTT², pour mesurer l'activité métabolique des lymphocytes B *ex-vivo* suite à une stimulation antigénique (5).

Les travaux expérimentaux du SIMHEL montrent que le MTS a une valeur prédictive en termes de survie globale et de progression des patients LLC (6). Il existe deux types de patients, les répondeurs et les non répondeurs à la stimulation antigénique. Cependant, il n'existe aucune autre étude montrant la puissance de prédiction du test MTS au cours du suivi du patient indolent jusqu'au développement d'une forme agressive et sa variabilité en fonction du type de patient.

Dans ce projet, nous nous proposons d'identifier un profil de patients LLC atteint d'une forme indolente, prenant en compte la valeur du test MTS à un instant *t*, qui serait prédictive de la progression de la maladie dans une nouvelle approche de prise en charge thérapeutique globale du patient. A cet égard, les données des patients sont représentées sous forme d'un Graphe de Connaissances (GC) permettant de décrire l'évolution de la forme indolente jusqu'à leur progression. Ensuite l'objectif est de découvrir les règles permettant de prédire l'évolution du patient en collaboration avec les experts.

Dans la section 2, nous présentons l'état de l'art relatif à la LLC et l'utilisation des GC dans le domaine de l'oncologie. En section 3, nous décrivons les étapes nécessaires à l'élaboration GC : construction du corpus, définition des questions de compétence, conception d'une timeline décrivant l'évolution du patient, conception du modèle conceptuel et de l'embryon d'ontologie. Puis nous présentons les règles expertes construites

¹ 3-(4,5-diméthyl-thiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium

² Méthode rapide de numération des cellules vivantes

VI-Conclusion

Ce travail revêt une grande importance dans le domaine médical:

- une prise en charge précoce
- une personnalisation des traitements
- une meilleure compréhension des mécanismes de la maladie

