

Extraction et prédiction de réponses aux chimiothérapies à partir des données hospitalières

Thèse de doctorat présentée par Alice Rogier
Sous la direction d'Adrien Coulet et Bastien Rance

Jury :

Pr. Fleur Mougin
Pr. Brigitte Séroussi
Pr. Sandra Bringay
Pr. Marie-Anne Lorient
Dr. Maud Toulmonde
Dr. Vianney Jouhet
Dr. Adrien Coulet Inria
Dr. Bastien Rance



Introduction

État de l'art

Objectifs

I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Limites, perspectives

Conclusion

Introduction

État de l'art

Objectifs

I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

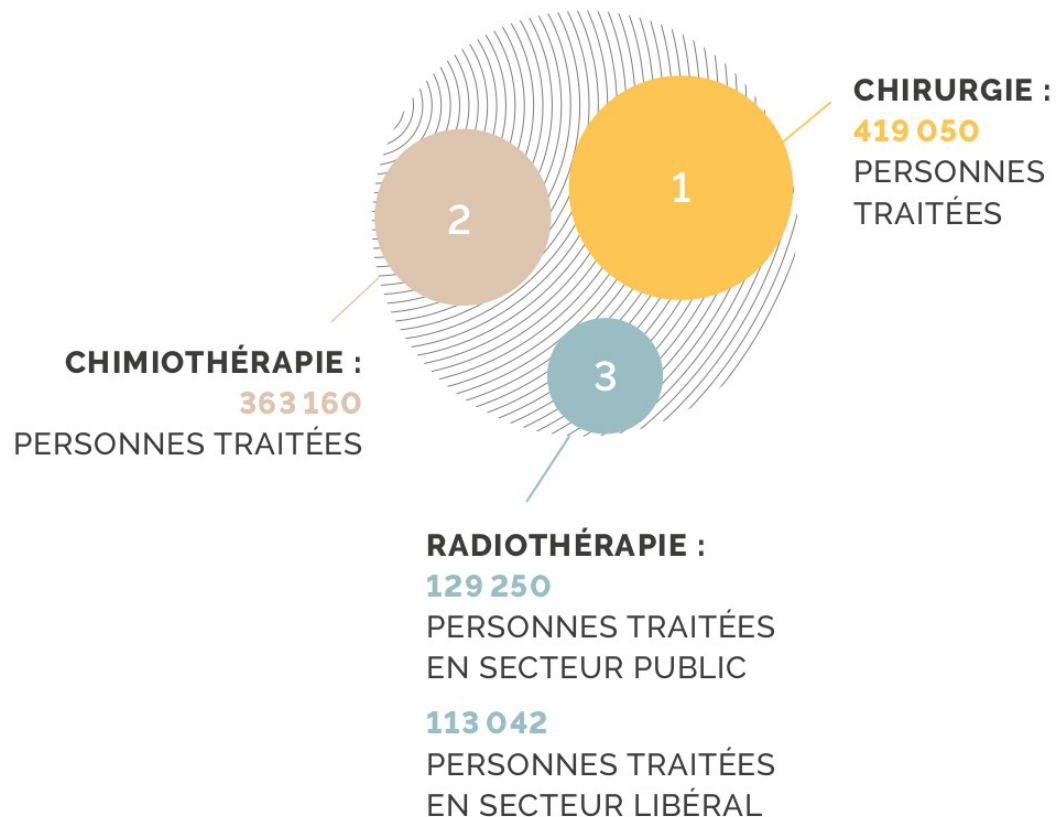
Limites, perspectives

Conclusion

Introduction

La place des chimiothérapies dans le traitement des cancers

40.8% des prises en charges pour soigner les cancers.



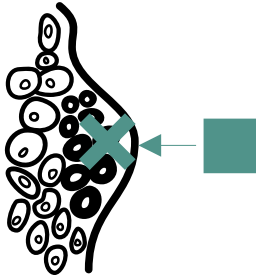
Les chimiothérapies sont **5 à 6** fois plus utilisées que les immunothérapies.

Introduction

Le chimiothérapies et leurs réponses

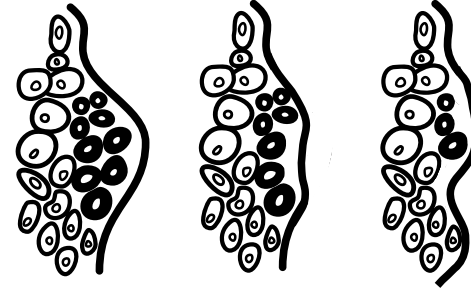


Les médicaments anticancéreux sont
cytoxiques



Éliminer les cellules
tumoraux

L'action des
chimiothérapies



Réduction de la tumeur



Événement de
toxicité

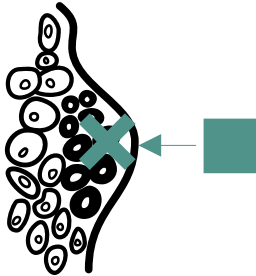
Les réponses aux
chimiothérapies

Introduction

Le chimiothérapies et leurs réponses

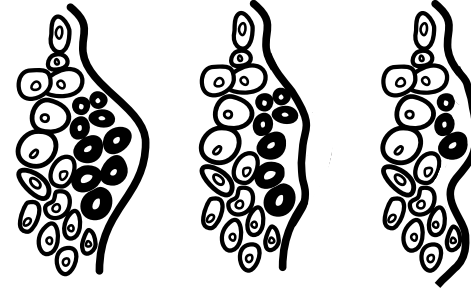


Les médicaments anticancéreux sont
cytoxiques



Éliminer les cellules
tumorales

**L'action des
chimiothérapies**



Réduction de la tumeur



Événement de
toxicité

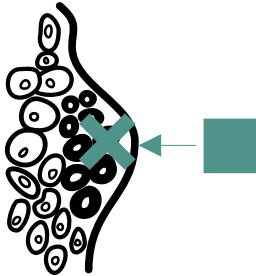
**Les réponses aux
chimiothérapies**

Introduction

Le chimiothérapies et leurs réponses

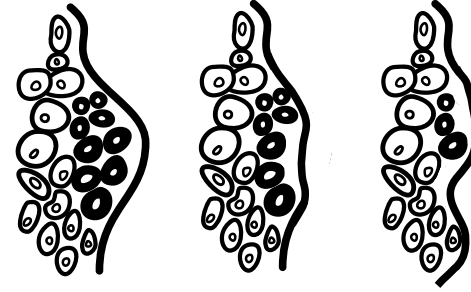


Les médicaments anticancéreux sont
cytoxiques



Éliminer les cellules
tumorales

L'action des
chimiothérapies

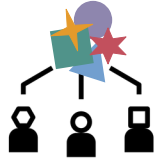


Réduction de la tumeur



Événement de
toxicité

Les réponses aux
chimiothérapies



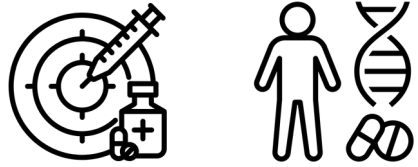
Patient-dépendant

Introduction

Notre matériel d'étude : les données hospitalières

Introduction

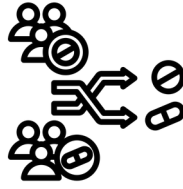
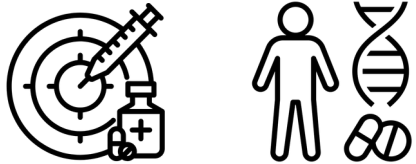
Notre matériel d'étude : les données hospitalières



Les réponses aux
chimiothérapies,
un thème de recherche
actif en oncologie

Introduction

Notre matériel d'étude : les données hospitalières



Études pré-cliniques
et cliniques

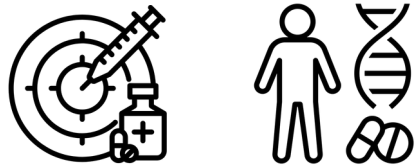


**Données générées
pour la recherche**

Les réponses aux
chimiothérapies,
un thème de recherche
actif en oncologie

Introduction

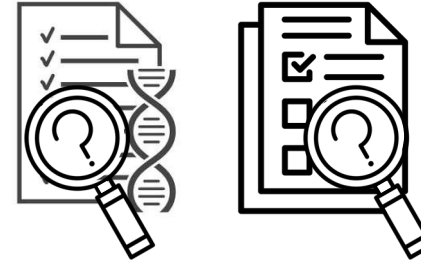
Notre matériel d'étude : les données hospitalières



Les réponses aux
chimiothérapies,
un thème de recherche
actif en oncologie



Études pré-cliniques
et cliniques



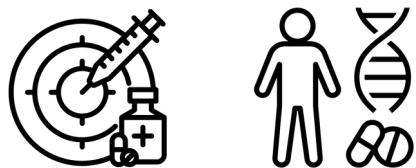
**Données générées
pour la recherche**



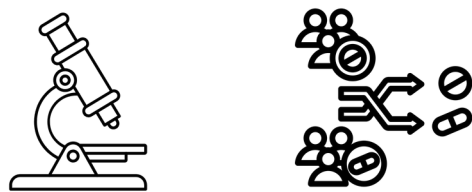
**Réutilisation de
données générées
pour le soin**

Introduction

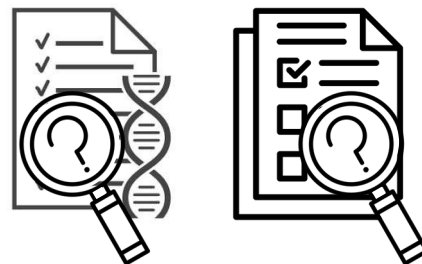
Notre matériel d'étude : les données hospitalières



Les réponses aux
chimiothérapies,
un thème de recherche
actif en oncologie



Études pré-cliniques
et cliniques



**Données générées
pour la recherche**

→ Connaissances
directement
exploitables

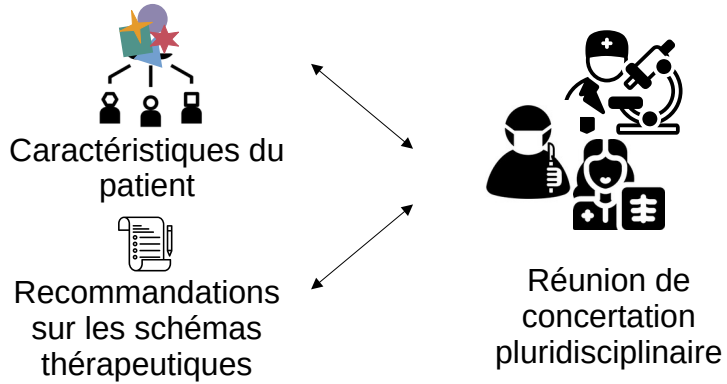


**Réutilisation de
données générées
pour le soin**

→ Connaissances
à extraire et
représenter

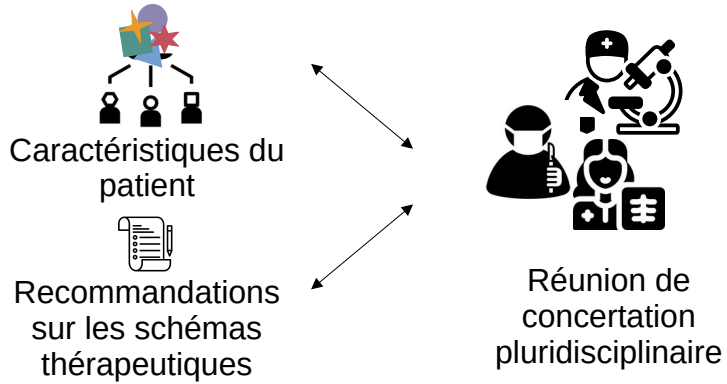
Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (1/3)



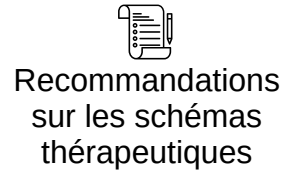
Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (1/3)



Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (1/3)



Réunion de
concertation
pluridisciplinaire



Schéma thérapeutique



Médicaments
anti-cancéreux

Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (2/3)

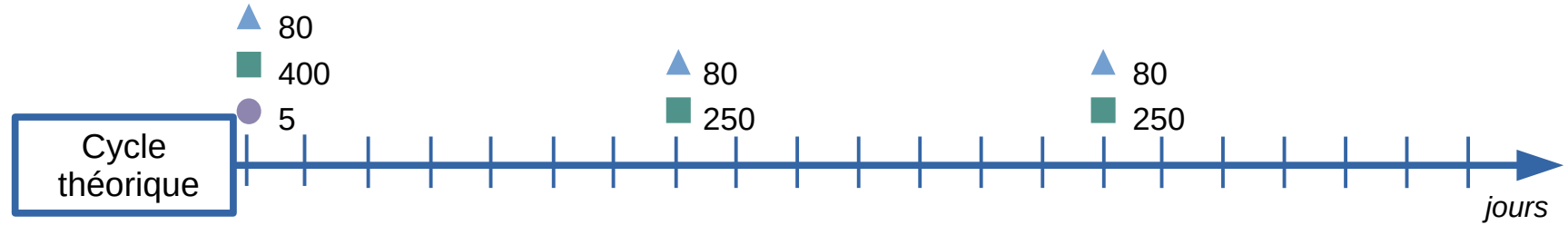


Schéma thérapeutique 1465 pour des patients atteints d'un cancer de la sphère ORL :
"CETUXIMAB Hebdo -CARBO AUC 5 dose de charge"

Molécules anti-cancéreuses :

 Cétuximab

 Carboplatine

 Paclitaxel

Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (2/3)

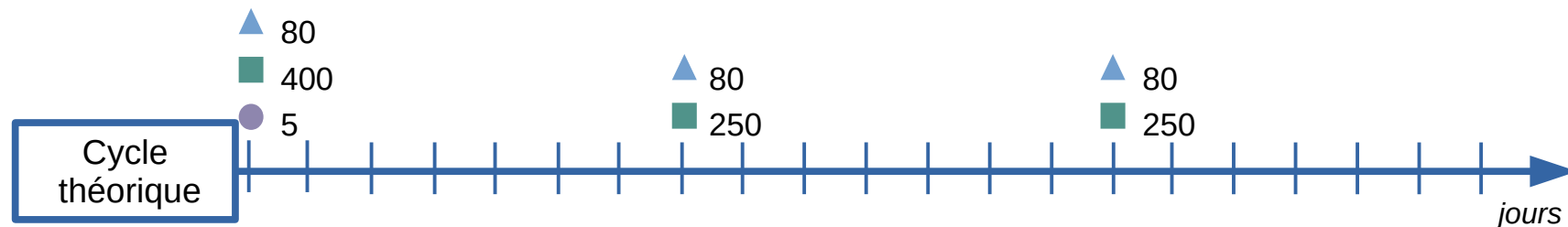
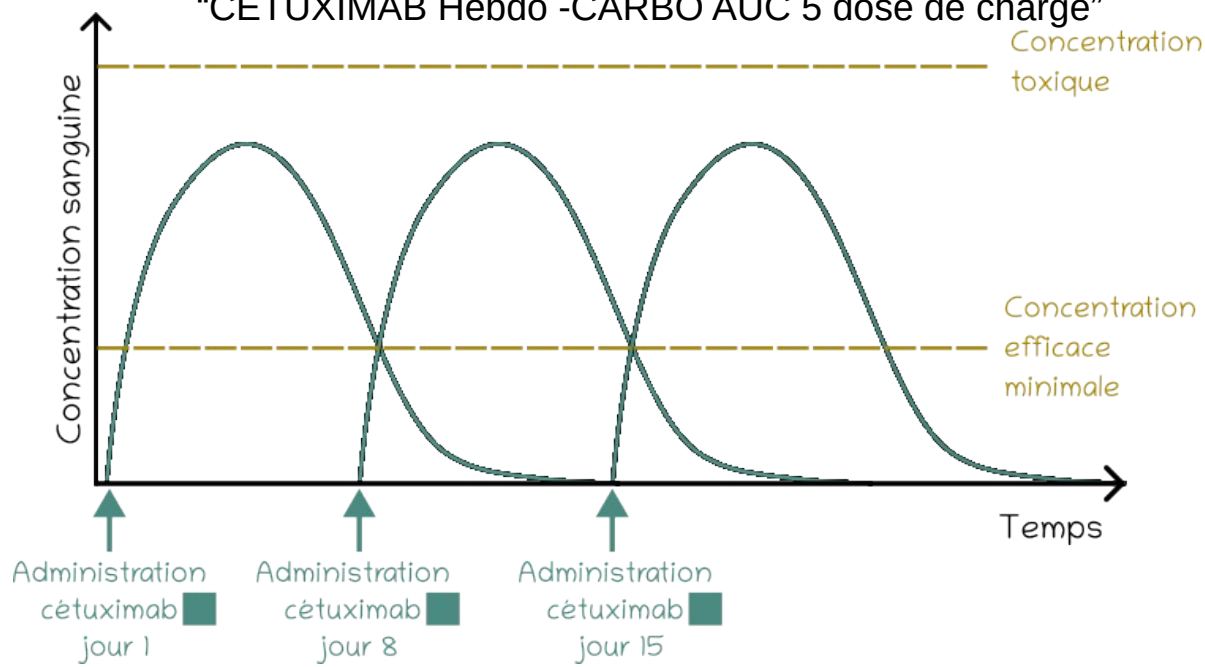


Schéma thérapeutique 1465 pour des patients atteints d'un cancer de la sphère ORL :
"CETUXIMAB Hebdo -CARBO AUC 5 dose de charge"



Molécules anti-cancéreuses :

■ Cétuximab

● Carboplatine

▲ Paclitaxel

Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (2/3)

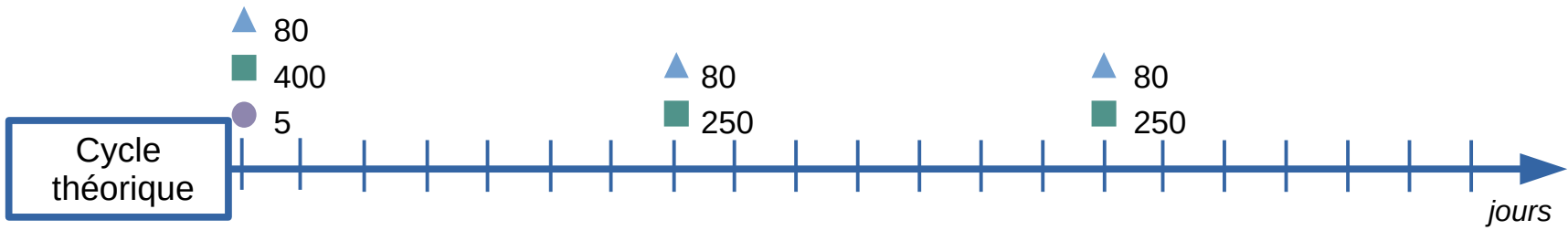
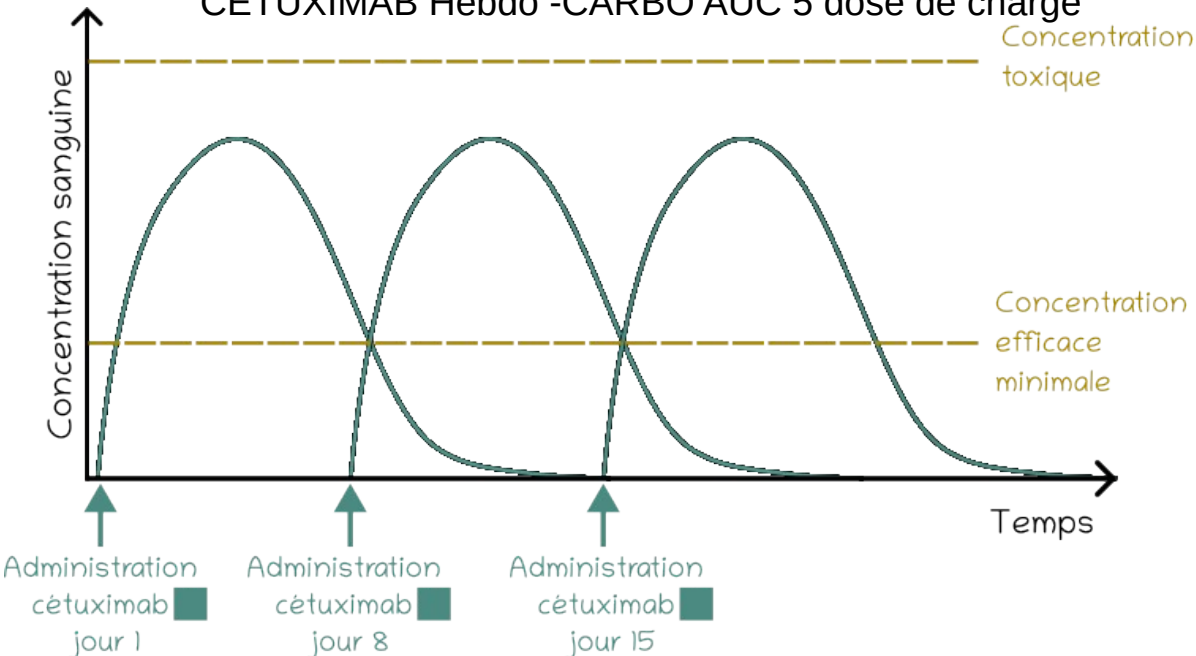


Schéma thérapeutique 1465 pour des patients atteints d'un cancer de la sphère ORL :
"CETUXIMAB Hebdo -CARBO AUC 5 dose de charge"

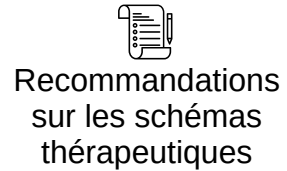


Molécules anti-cancéreuses :

- Cétuximab
- Carboplatine
- ▲ Paclitaxel

Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (3/3)



Réunion de
concertation
pluridisciplinaire



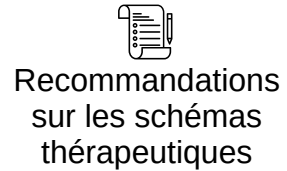
Schéma thérapeutique



Médicaments
anti-cancéreux

Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (3/3)



Réunion de
concertation
pluridisciplinaire



Schéma thérapeutique



Médicaments
anti-cancéreux

Introduction

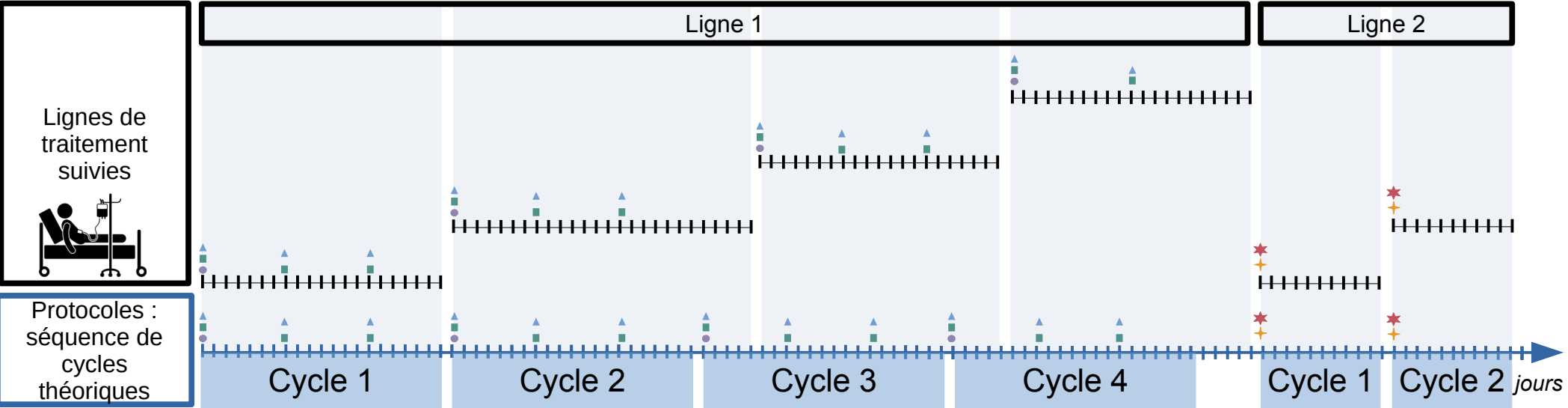
Le déroulement des chimiothérapies (3/3)

Protocoles :
séquence de
cycles
théoriques



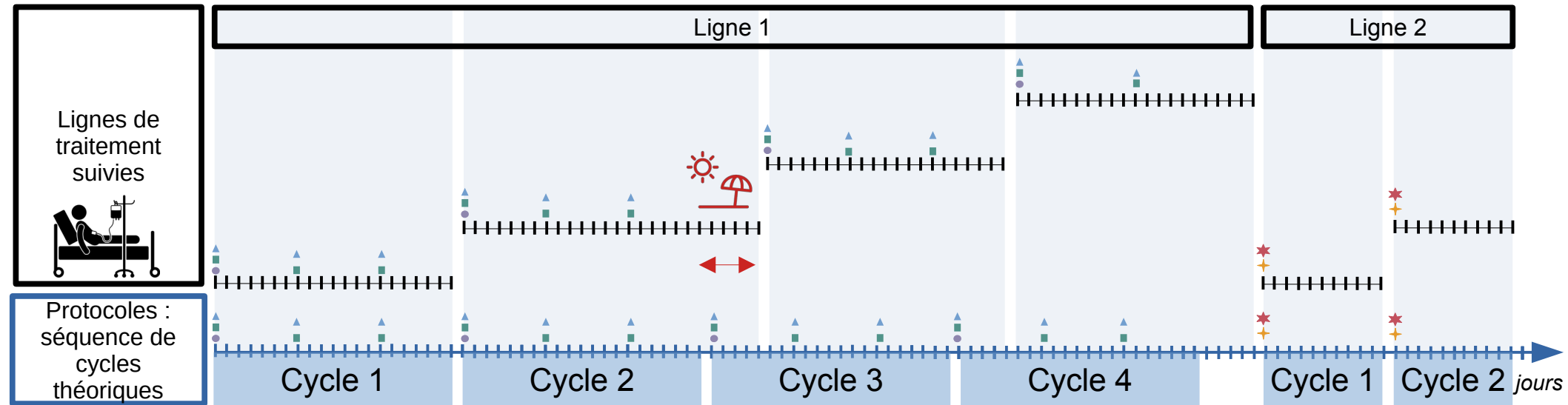
Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (3/3)



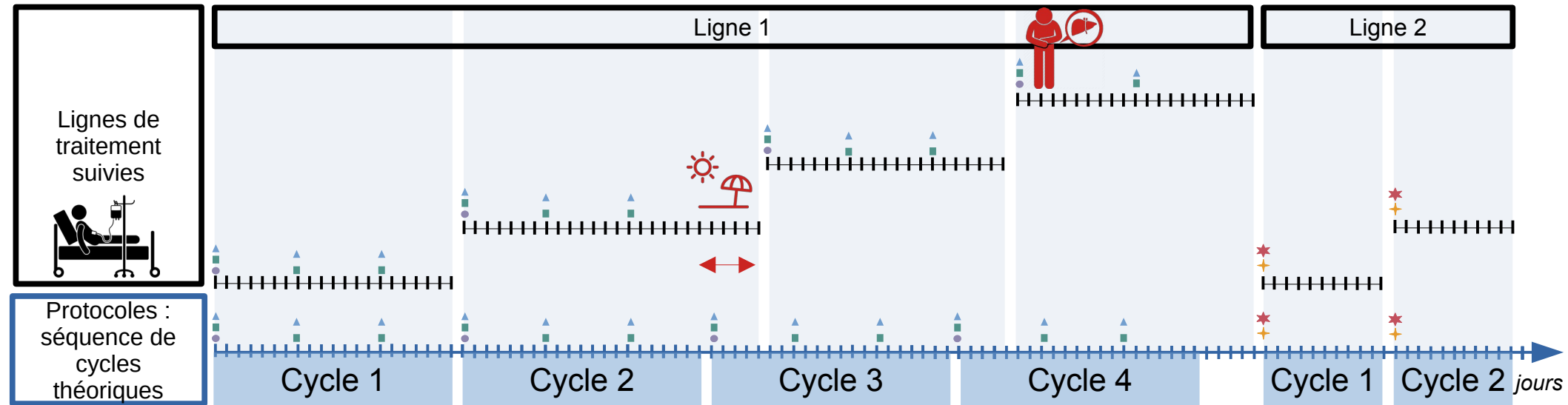
Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (3/3)



Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (3/3)



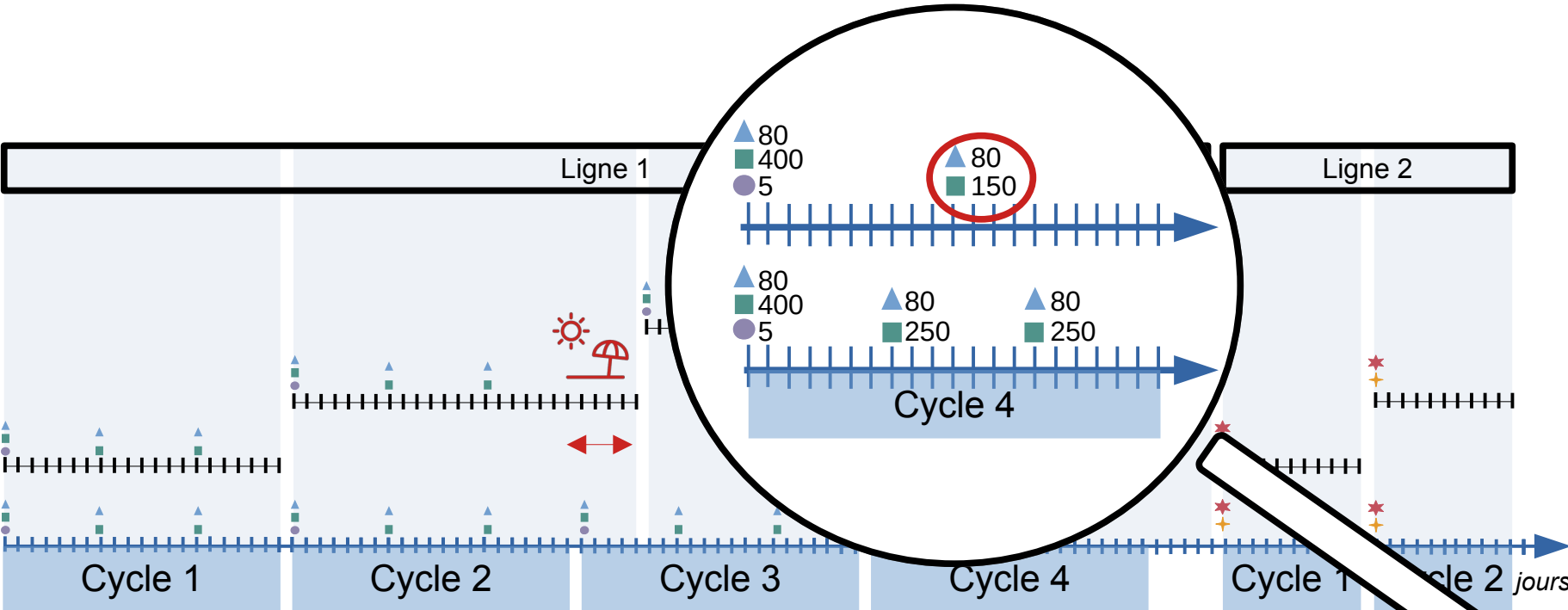
Introduction

Le déroulement des chimiothérapies (3/3)

Lignes de traitement suivies



Protocoles :
séquence de
cycles
théoriques



Introduction

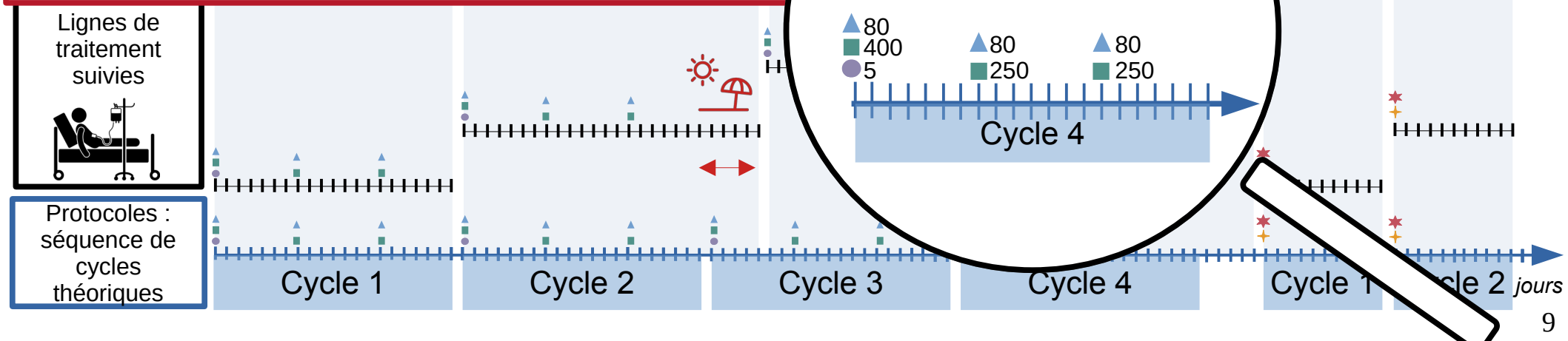
Le déroulement des chimiothérapies (3/3)

Adhésion aux chimiothérapies

Raisons d'adhésion incomplète:

- Stratégies médicales
- Contraintes opérationnelles de l'établissement
- Adaptation au confort du patient

Impact sur les réponses au traitement ?



Introduction

Les connaissances sur les chimiothérapies dans les entrepôts de données



Introduction

Les connaissances sur les chimiothérapies dans les entrepôts de données



Introduction

Les connaissances sur les chimiothérapies dans les entrepôts de données

**Source de connaissances
sur les traitements de
chimiothérapies :**



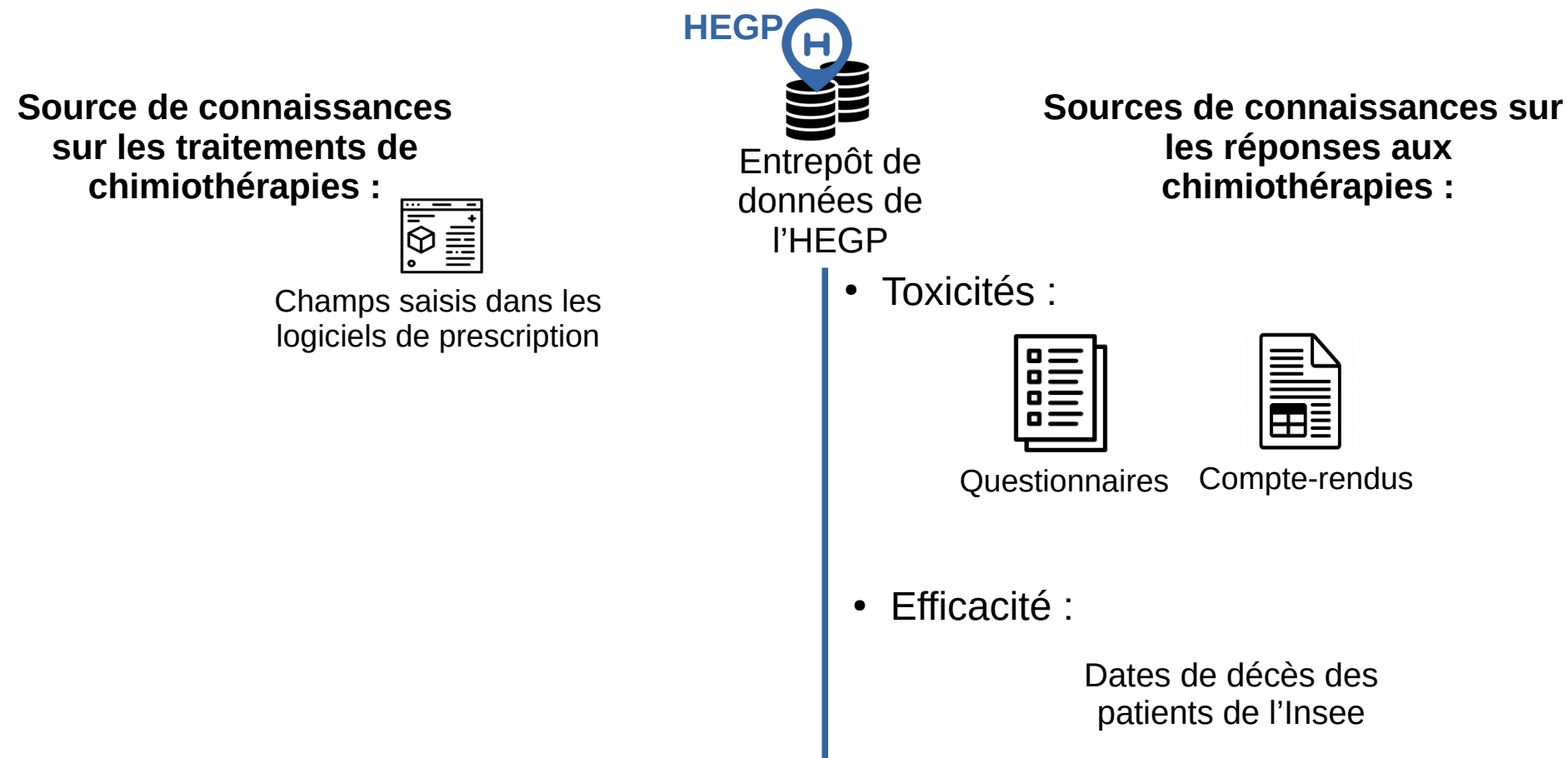
Champs saisis dans les
logiciels de prescription



Entrepôt de
données de
l'HEGP

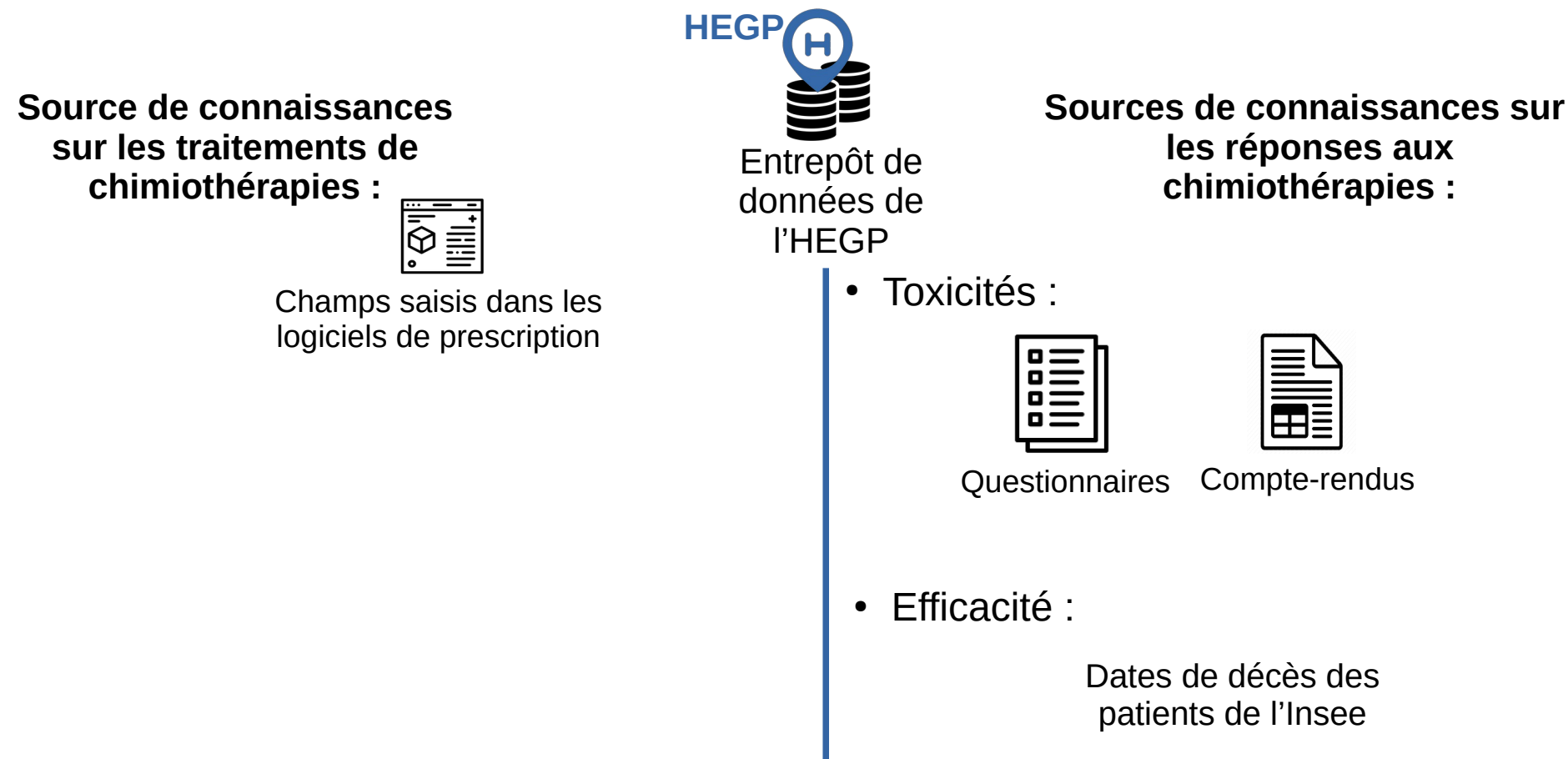
Introduction

Les connaissances sur les chimiothérapies dans les entrepôts de données



Introduction

Les connaissances sur les chimiothérapies dans les entrepôts de données



Remarque : Liste de sources non exhaustive.

Introduction

Les connaissances sur les chimiothérapies dans les entrepôts de données

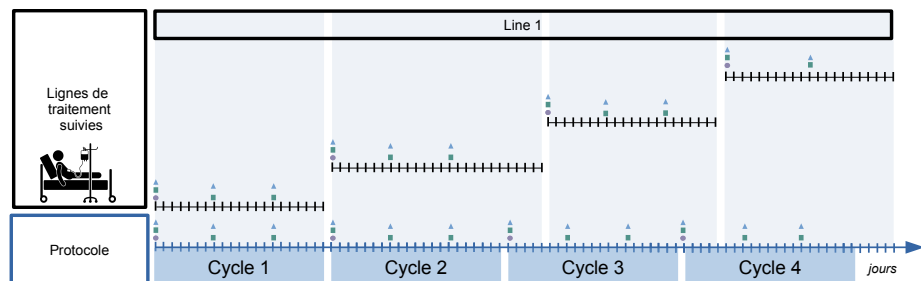


Entrepôt de données de l'HEGP

Source de connaissances sur les traitements de chimiothérapies :



Champs saisis dans les logiciels de prescription



Complexité des concepts

Sources de connaissances sur les réponses aux chimiothérapies :

- Toxicités :



Questionnaires



Compte-rendus



Hétérogénéité des sources

- Efficacité :

Dates de décès des patients de l'Insee



Analyse de survie

Remarque : Liste de sources non exhaustive.

Introduction

État de l'art

Objectifs

I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

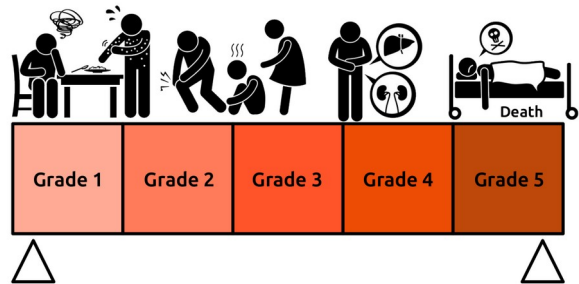
Limites, perspectives

Conclusion

État de l'art

Extraction et la représentation des chimiothérapies et des toxicités

Toxicités :



Limites :

- Pas d'extracteur français existant sur les toxicités et leur sévérité
- Pas de modèle proposé pour intégrer les toxicités extraites à partir de diverses sources

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Esophageal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death



Chimiothérapies :

Modèles existants	Limites
Clinical Catre Treatment Ouctome Ontology (CCTOO)	Représentation de la temporalité
Time Event Ontology (TEO)	Comparaison protocole théorique et ligne suivie
Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model OMOP CDM + HemOnc	Difficulté à mettre en place

État de l'art

Mesure de l'adhésion aux chimiothérapies, et évaluation de l'impact sur les réponses

Hryniuk & Bush, 1988

La Dose Intensité (*Dose Intensity -DI*) :

The DI in milligrams per square meter per week for a particular agent was calculated for each patient by the following formula:

$$\frac{\text{total milligrams of drug in 6 cycles per body surface area}}{\text{total days of therapy}/7},$$

La Dose Intensité Relative (*Relative Dose Intensity – RDI*) :

$$\frac{\text{Actual DI for this patient}}{\text{Projected DI for the regimen}}$$

Pour un schéma thérapeutique donné, la moyenne de la RDI sur tous les médicaments (***All Drugs Relative Dose Intensity – ADRDI***) :

Calculate Average Percentage of Projected DI for All Drugs

État de l'art

Mesure de l'adhésion aux chimiothérapies, et évaluation de l'impact sur les réponses

Hryniuk & Bush, 1988

La Dose Intensité (*Dose Intensity -DI*) :

The DI in milligrams per square meter per week for a particular agent was calculated for each patient by the following formula:

$$\frac{\text{total milligrams of drug in 6 cycles per body surface area}}{\text{total days of therapy}/7}$$

La Dose Intensité Relative (*Relative Dose Intensity – RDI*) :

$$\frac{\text{Actual DI for this patient}}{\text{Projected DI for the regimen}}$$

Pour un schéma thérapeutique donné, la moyenne de la RDI sur tous les médicaments (***All Drugs Relative Dose Intensity – ADRDI***) :

Calculate Average Percentage of Projected DI for All Drugs

Impact of Chemotherapy Dose Intensity on Cancer Patient Outcomes

Gary H. Lyman, MD, MPH, FRCP (Edin), Durham, North Carolina

Management des patients traités en première intention par chimiothérapie adjuvante pour cancer colorectal métastatique (Ready)
Julien Hoba
Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Dose Intensity in Patients with Cancer Who Received Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy in Community Oncology Practices
Neelima Denduluri, MD; Debra A. Patt, MD; Yunfei Wang, PhD; Menaka Bhor, PhD; Xiaoyan Li, PhD; Anne M. Favre, MD; Phuong Khanh Morrow, MD; Richard L. Barron, MS; Lina Asmar, PhD; Shanmugasriya Saravanan, MS; Yanli Li, MD, PhD; Jacob Garcia, MD; and Gary H. Lyman, MD, MPH

OUTCOMES RESEARCH-NON-MALIGNANT CONDITIONS | NOVEMBER 5, 2020

The Oncologist®

Health Outcomes and Economics of Cancer Care

Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumors: The Importance of Dose Intensity in Chemotherapy of Metastatic Breast Cancer

By W. Hryniuk and H. Bush

CARRIE M. NIELSON^a, LAUREN C. BYLSMA^b, JON P. FRYZE^c

^aAmgen Inc., Thousand Oaks, California, USA; ^bEpidStrategies, A Division of ToxStrategies, Inc., Ann Arbor, Michigan, USA;

^cEpidStrategies, A Division of ToxStrategies, Inc., Rockville, Maryland, USA; ^dDuke Cancer Institute, Durham, North Carolina, USA

État de l'art

Mesure de l'adhésion aux chimiothérapies, et évaluation de l'impact sur les réponses

Hryniuk & Bush, 1988

La Dose Intensité (*Dose Intensity -DI*) :

The DI in milligrams per square meter per week for a particular agent was calculated for each patient by the following formula:

$$\frac{\text{total milligrams of drug in 6 cycles per body surface area}}{\text{total days of therapy}/7},$$

La Dose Intensité Relative (*Relative Dose Intensity – RDI*) :

$$\frac{\text{Actual DI for this patient}}{\text{Projected DI for the regimen}}$$

Pour un schéma thérapeutique donné, la moyenne de la RDI sur tous les médicaments (***All Drugs Relative Dose Intensity – ADRDI***) :

Calculate Average Percentage of Projected DI for All Drugs

Évaluation de la réponse et de la survie selon la dose intensité relative de la tri-chimiothérapie +/- bevacizumab chez les patients traités en première ligne du cancer colorectal métastatique (Ready)

Julien Hoba

AD RDI

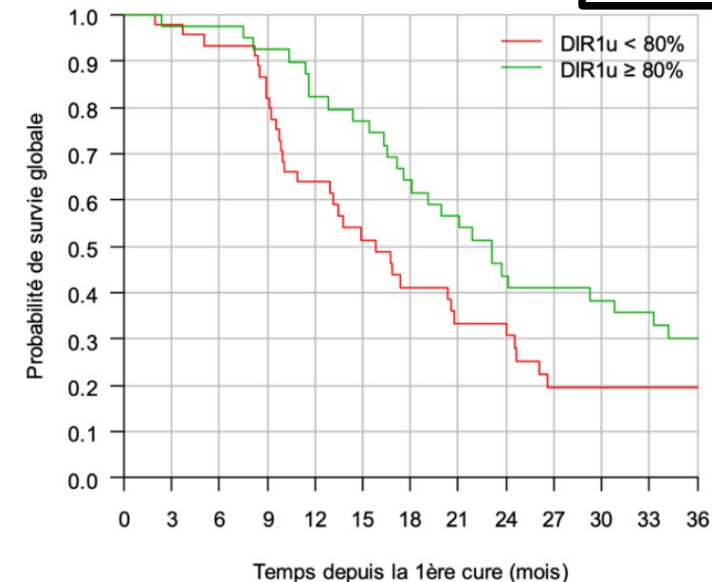


Figure10C. Courbe de SG en fonction de la DIR1u

État de l'art

Mesure de l'adhésion aux chimiothérapies, et évaluation de l'impact sur les réponses

Hryniuk & Bush, 1988

La Dose Intensité (*Dose Intensity -DI*) :

The DI in milligrams per square meter per week for a particular agent was calculated for each patient by the following formula:

$$\frac{\text{total milligrams of drug in 6 cycles per body surface area}}{\text{total days of therapy}/7},$$

La Dose Intensité Relative (*Relative Dose Intensity – RDI*) :

$$\frac{\text{Actual DI for this patient}}{\text{Projected DI for the regimen}}$$

Pour un schéma thérapeutique donné, la moyenne de la RDI sur tous les médicaments (***All Drugs Relative Dose Intensity – ADRDI***) :

Calculate Average Percentage of Projected DI for All Drugs

Évaluation de la réponse et de la survie selon la dose intensité relative de la tri-chimiothérapie +/- bevacizumab chez les patients traités en première ligne du cancer colorectal métastatique (Ready)

Julien Hoba

ADRFI



Limites :

L'ADRFI ne capture que partiellement les dynamiques temporelles de la chimiothérapie.

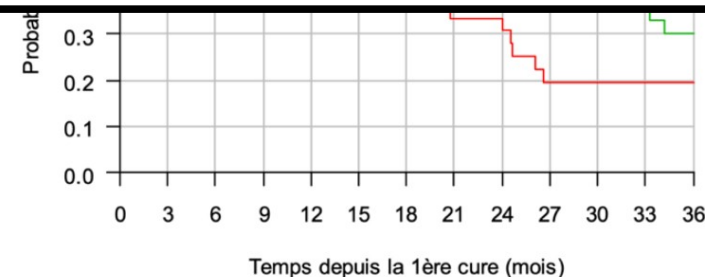


Figure10C. Courbe de SG en fonction de la DIR1u

Introduction

État de l'art

Objectifs

I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Limites, perspectives

Conclusion

Objectifs et contributions

Objectifs



Extraire



Mesurer



Représenter



Méthodes de prédiction



Les réponses aux
chimiothérapies depuis les
données hospitalières

Objectifs et contributions

Objectifs

-  Extraire
-  Mesurer
-  Représenter
-  Méthodes de prédiction

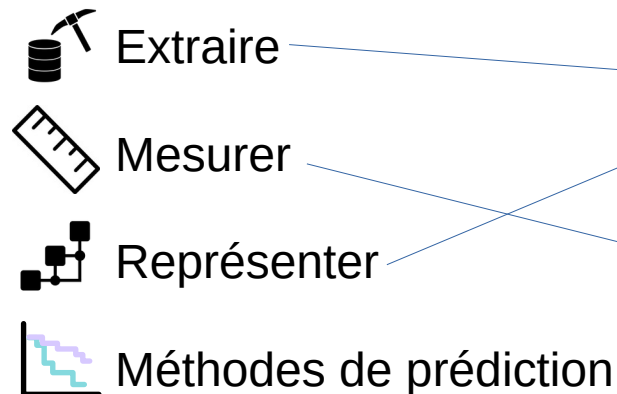
 Les réponses aux
chimiothérapies depuis les
données hospitalières

Contributions

- I. **Représenter** et **extraire** les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses avec **ChemoOnto** et **OntoTox**.
- II. Mesurer l'adhésion avec **ProtoDrift**, et évaluer son impact sur la **survie globale**.

Objectifs et contributions

Objectifs



 Les réponses aux
chimiothérapies depuis les
données hospitalières

Contributions

- I. **Représenter et extraire** les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses avec **ChemoOnto et OntoTox**.
- II. Mesurer l'adhésion avec **ProtoDrift**, et évaluer son impact sur la **survie globale**.

Introduction

État de l'art

Objectifs

I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

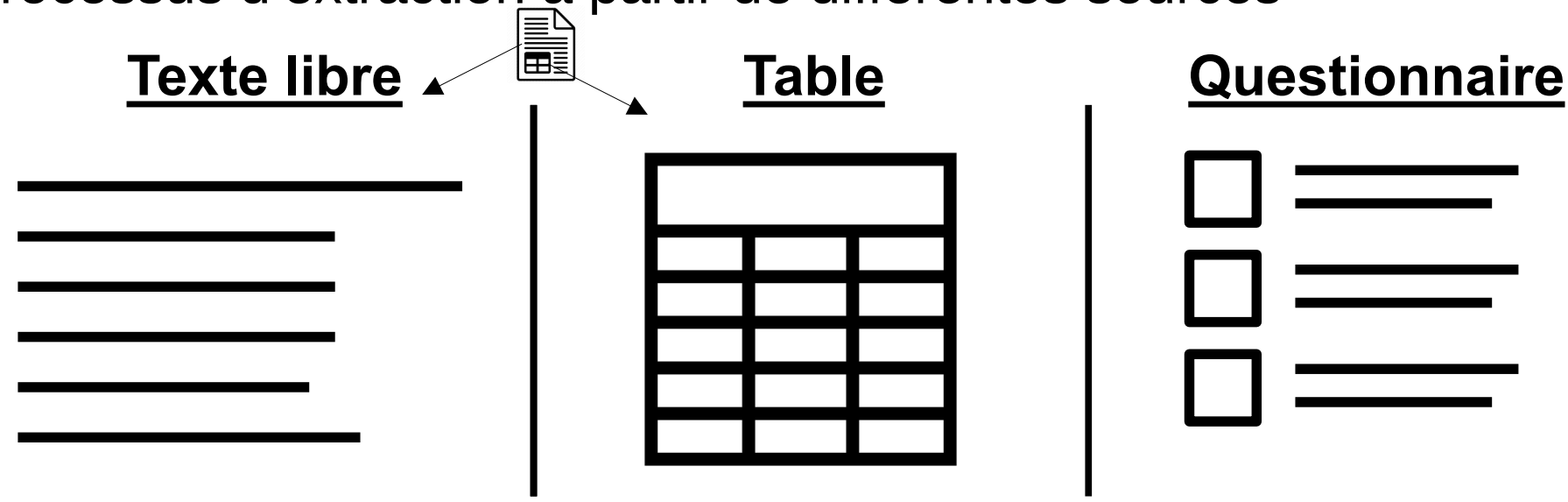
Limites, perspectives

Conclusion



I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

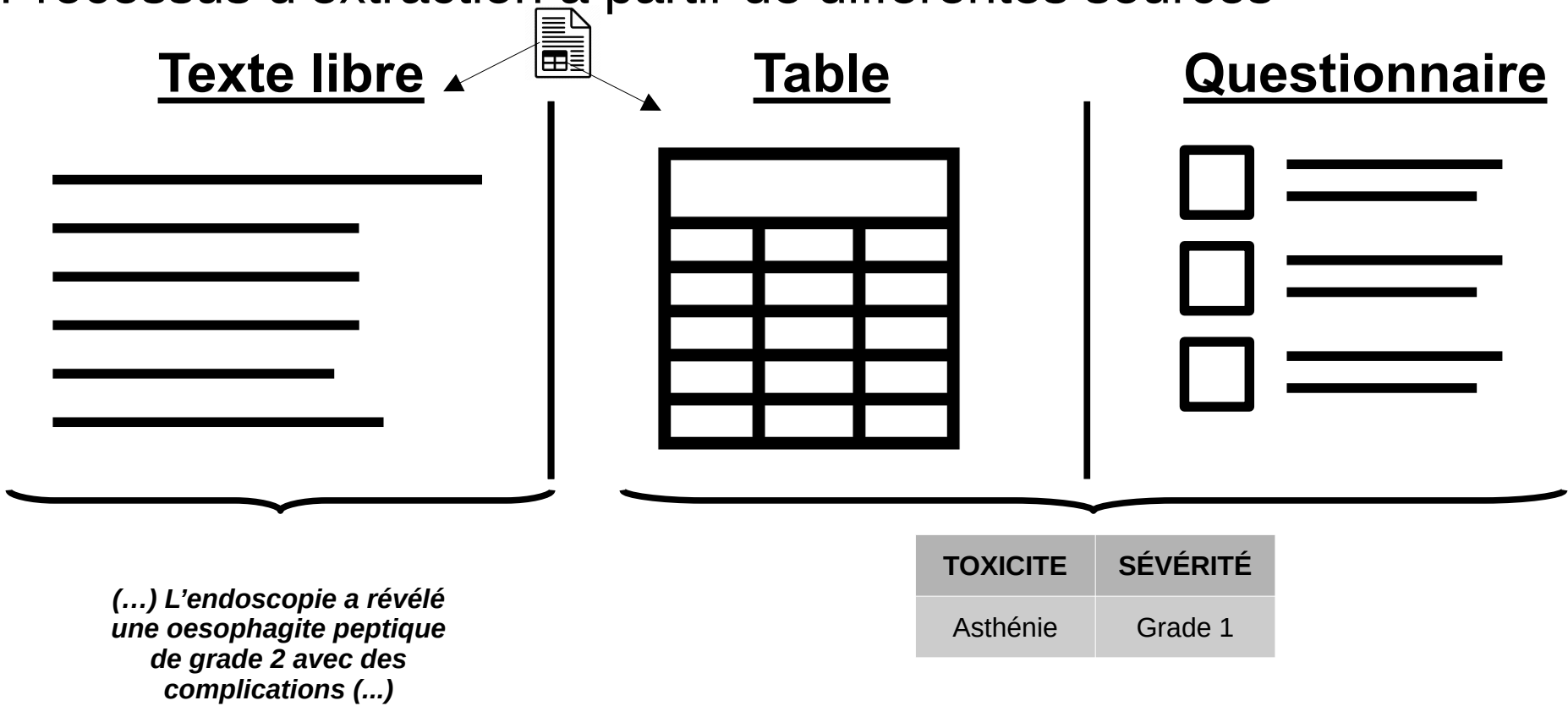
Processus d'extraction à partir de différentes sources





I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

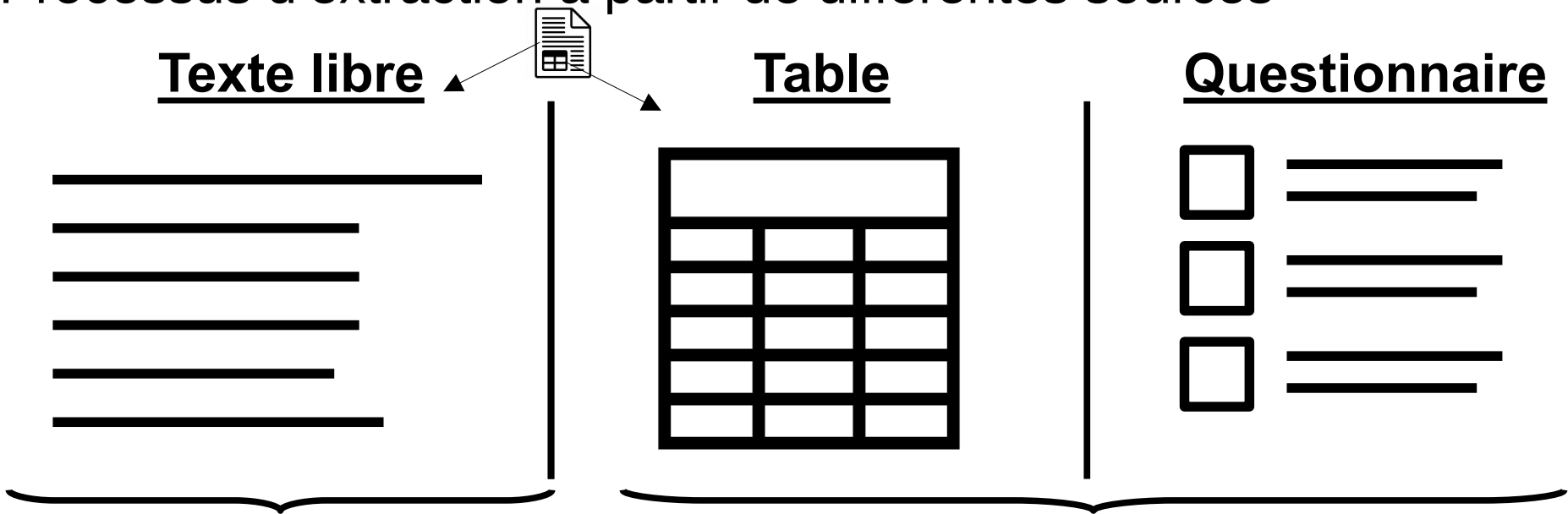
Processus d'extraction à partir de différentes sources





I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Processus d'extraction à partir de différentes sources



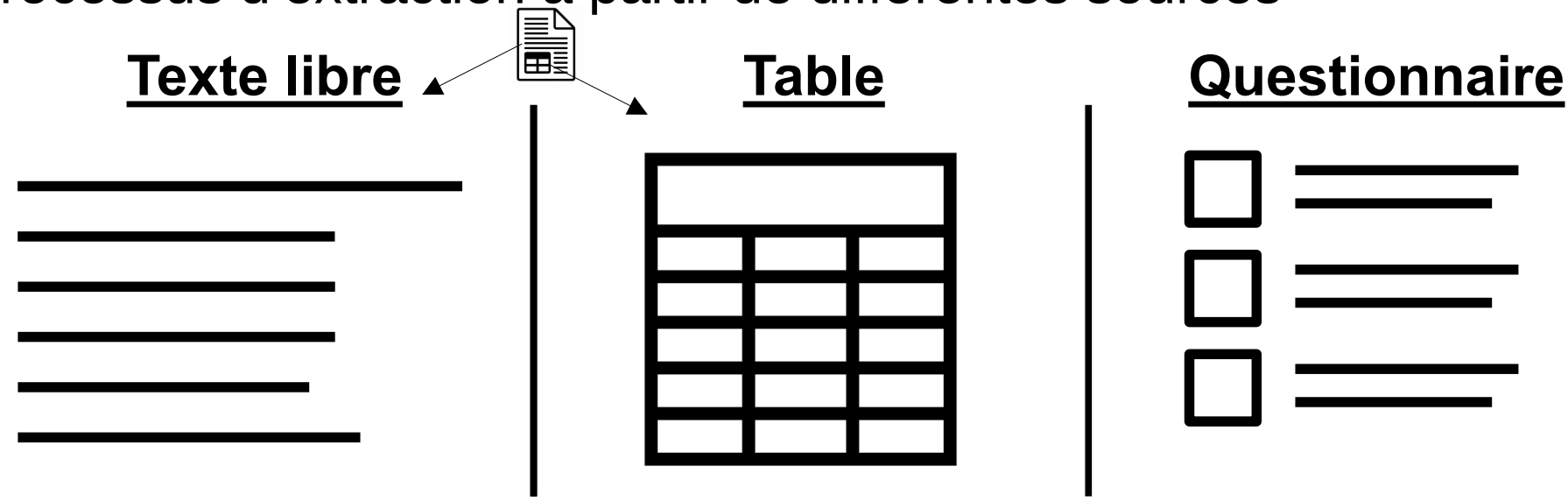
(...)  ndoscopie a révélé
une oesophagite peptique
de  grade 2 avec des
complications (...)

TOXICITE	SÉVÉRITÉ
 Asthénie	 grade 1



I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

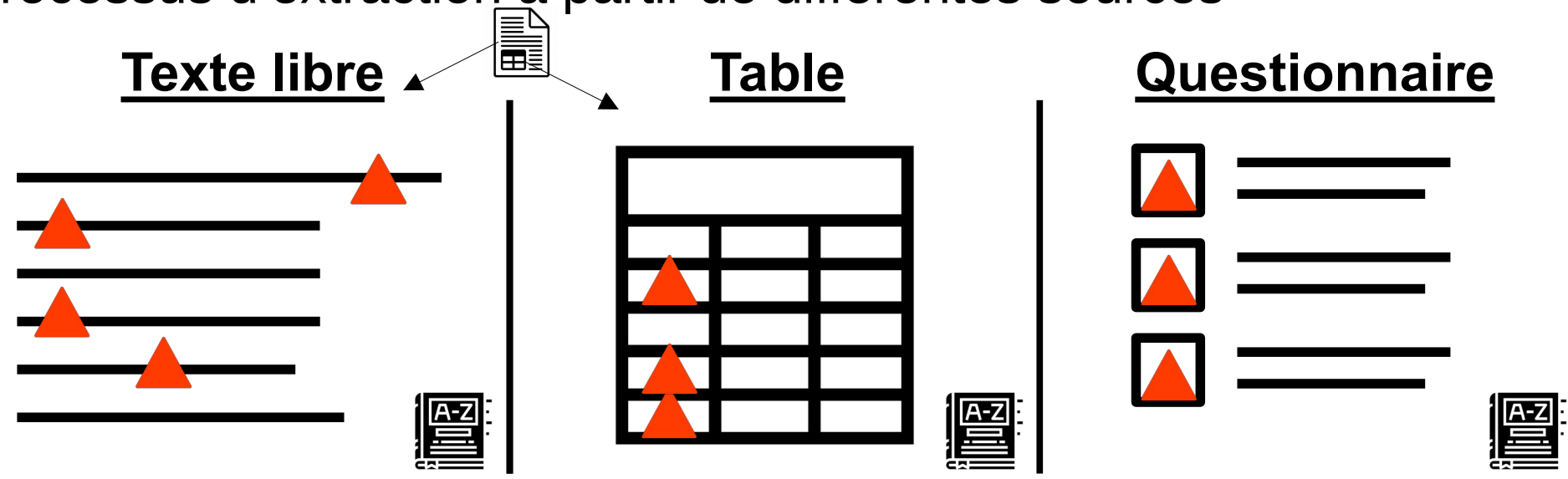
Processus d'extraction à partir de différentes sources





I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Processus d'extraction à partir de différentes sources



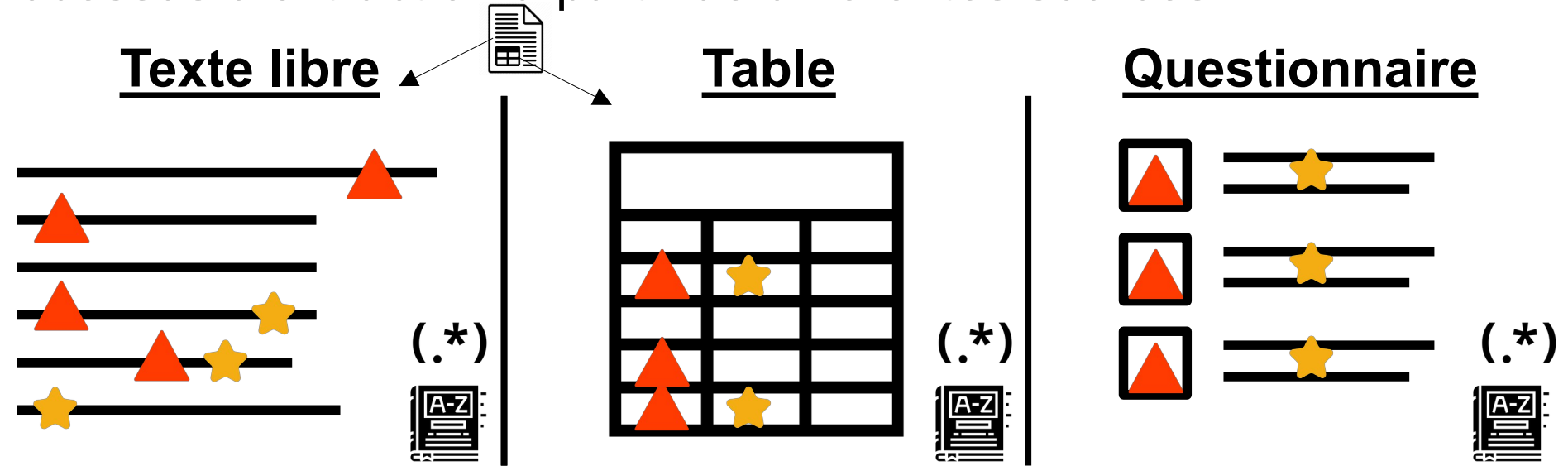
Reconnaissance d'entités:

▲ : toxicité -----  : Dictionnaire de 4 038 temes de toxicité



I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Processus d'extraction à partir de différentes sources



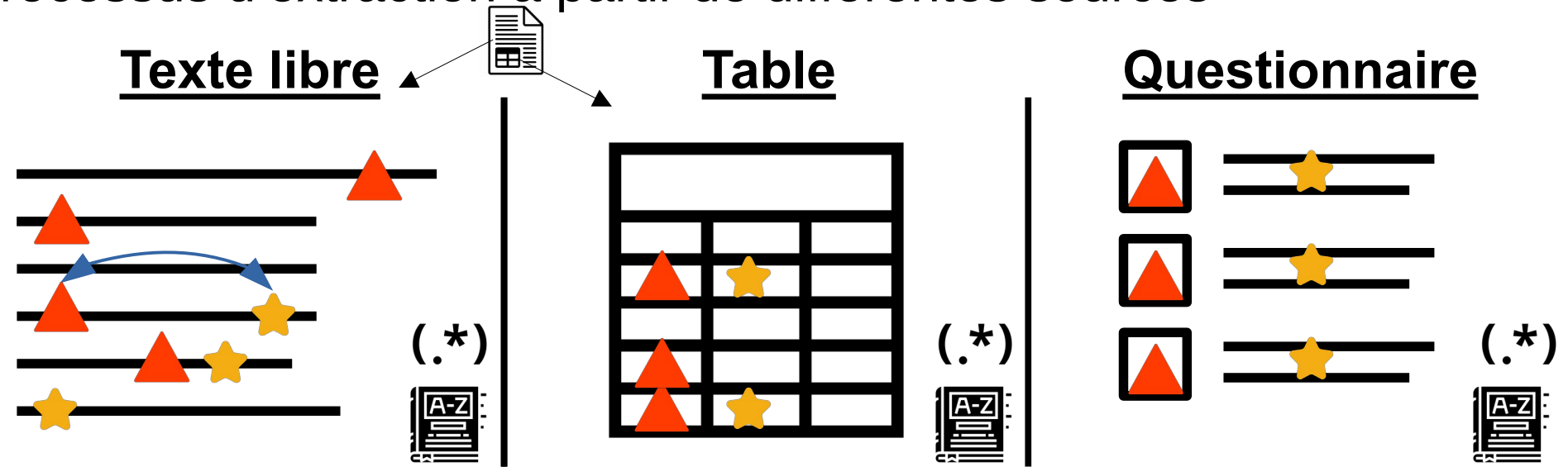
Reconnaissance d'entités:

- ▲ : toxicité ----- A-Z : Dictionnaire de 4 038 temes de toxicité
- ★ : grade ----- (.*): Expression régulière



I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Processus d'extraction à partir de différentes sources



Reconnaissance d'entités:

▲ : toxicité -----  : Dictionnaire de 4 038 temes de toxicité

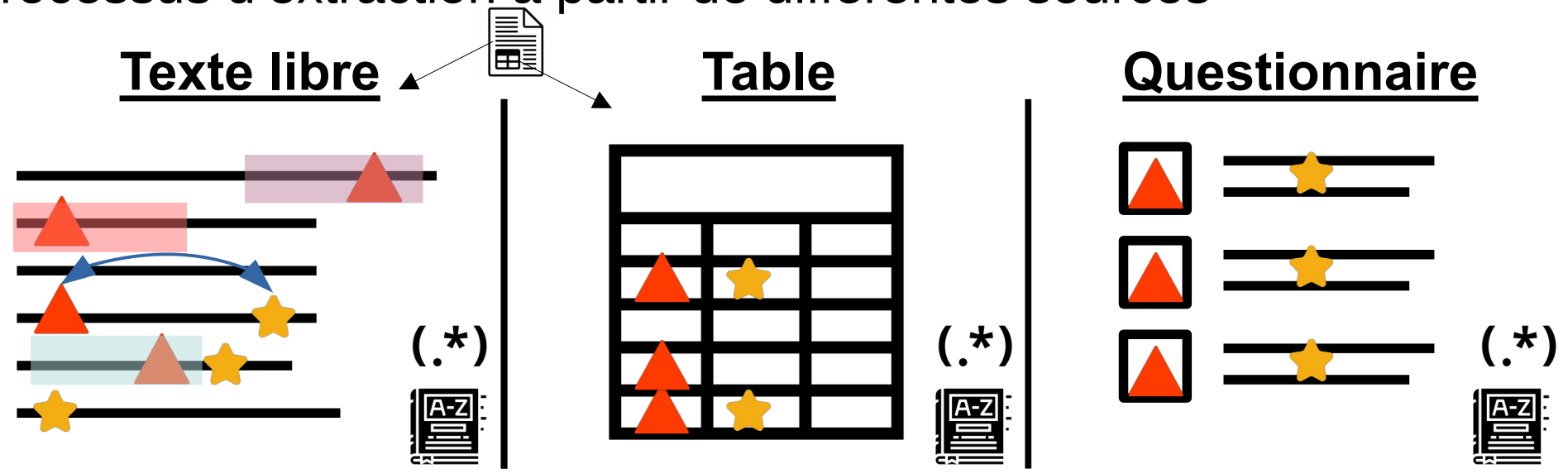
★ : grade ----- $(.*)$: Expression régulière

 : Lier les entités d'intérêt avec un parseur de dépendance



I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Processus d'extraction à partir de différentes sources



Reconnaissance d'entités:

- ▲ : toxicité ----- [A-Z] : Dictionnaire de 4 038 temes de toxicité
- ★ : grade ----- (.*): Expression régulière

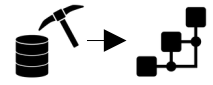
Context detection:

- negation
- hypothèse
- famille

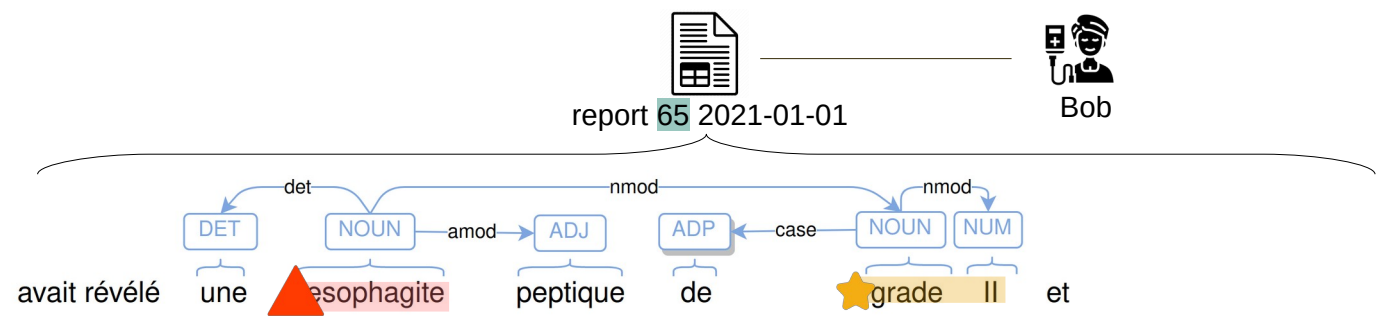
 : Lier les entités d'intérêt avec un parseur de dépendance

I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

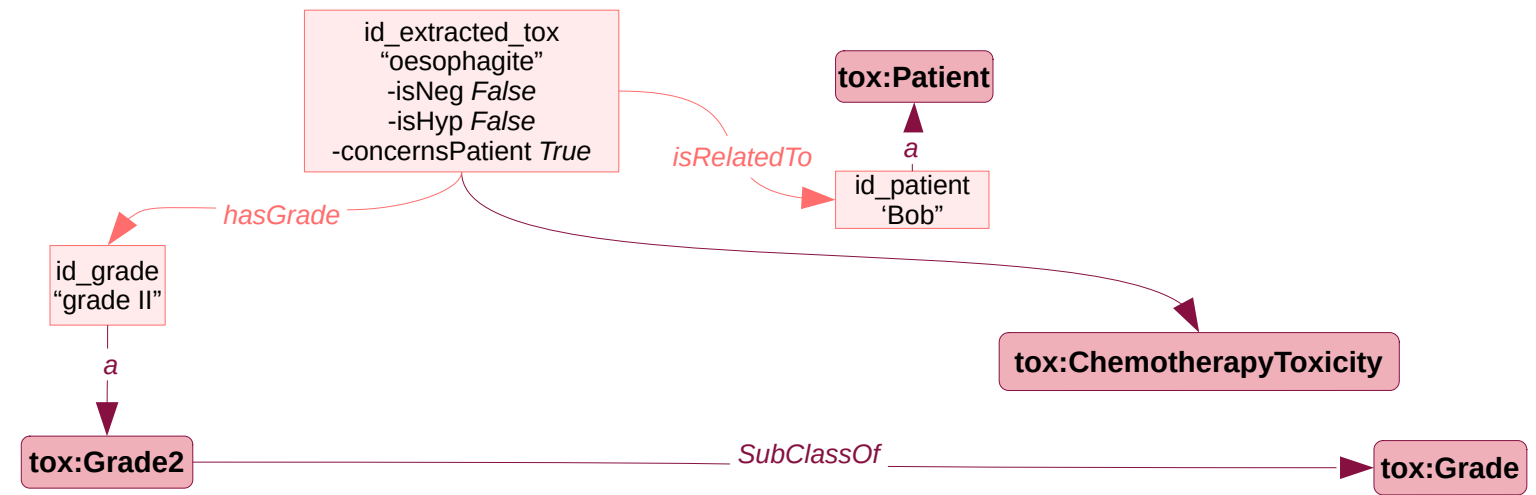
De l'extraction des toxicités à leur instantiation dans OntoTox

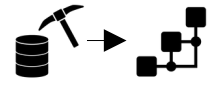


Toxicity extraction



OntoTox instantiation



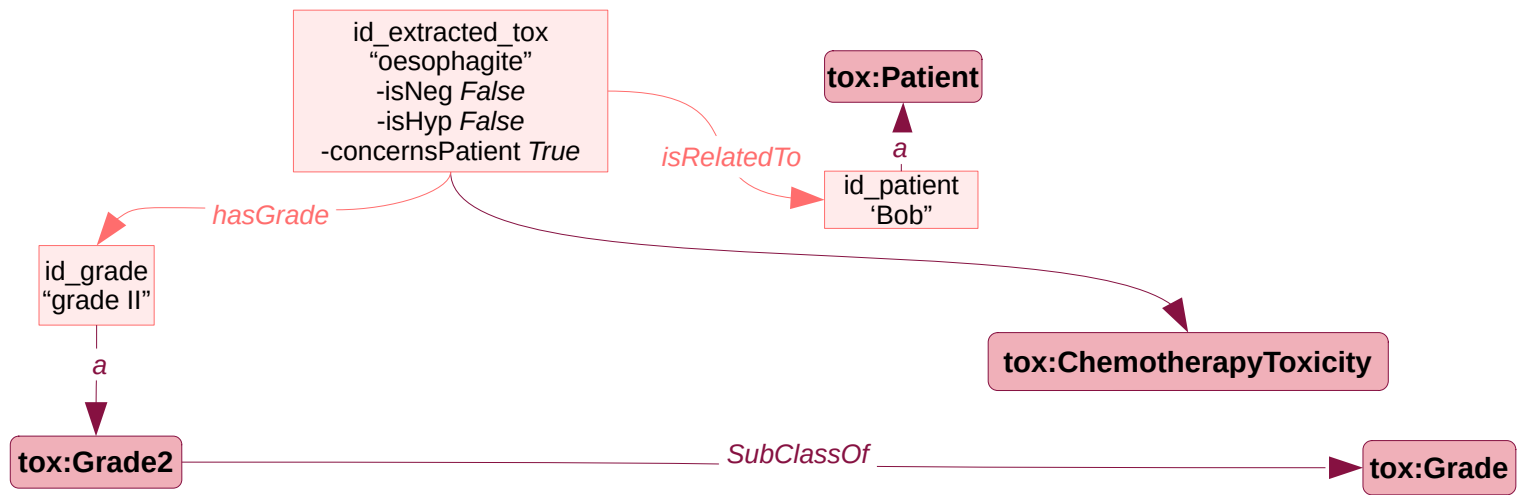
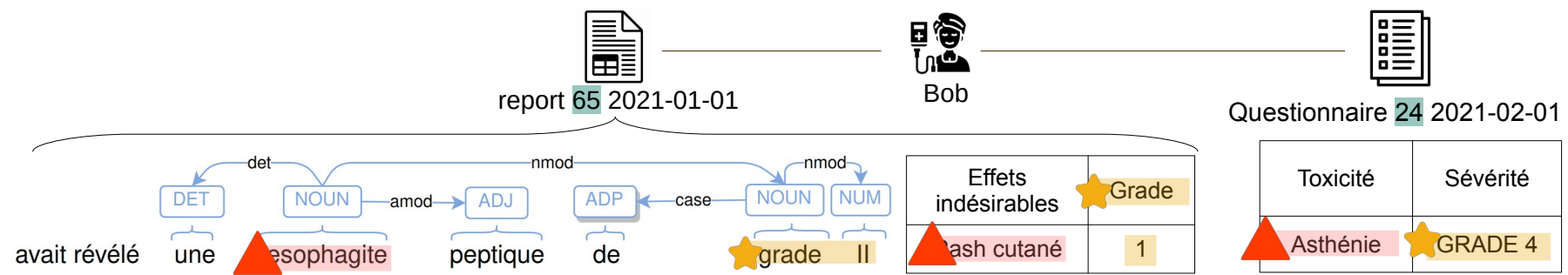


De l'extraction des toxicités à leur instantiation dans OntoTox

Toxicity extraction

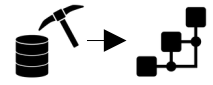


OntoTox instantiation



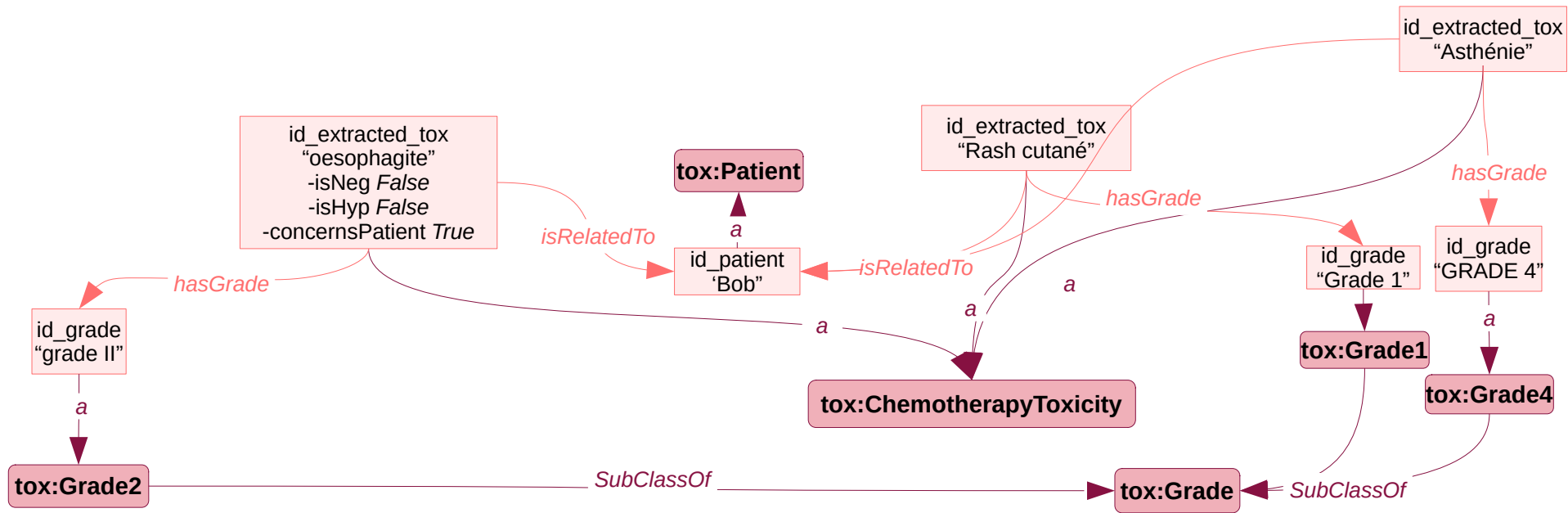
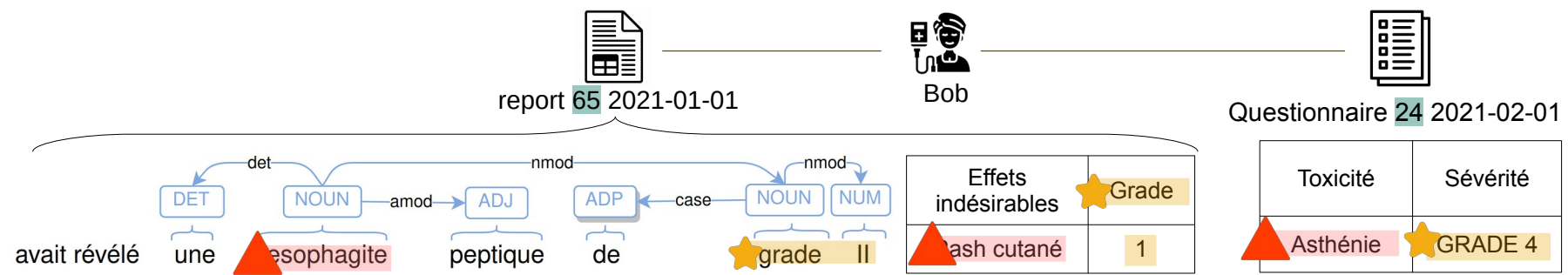
I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

De l'extraction des toxicités à leur instantiation dans OntoTox



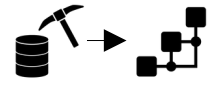
Toxicity extraction

OntoTox instantiation



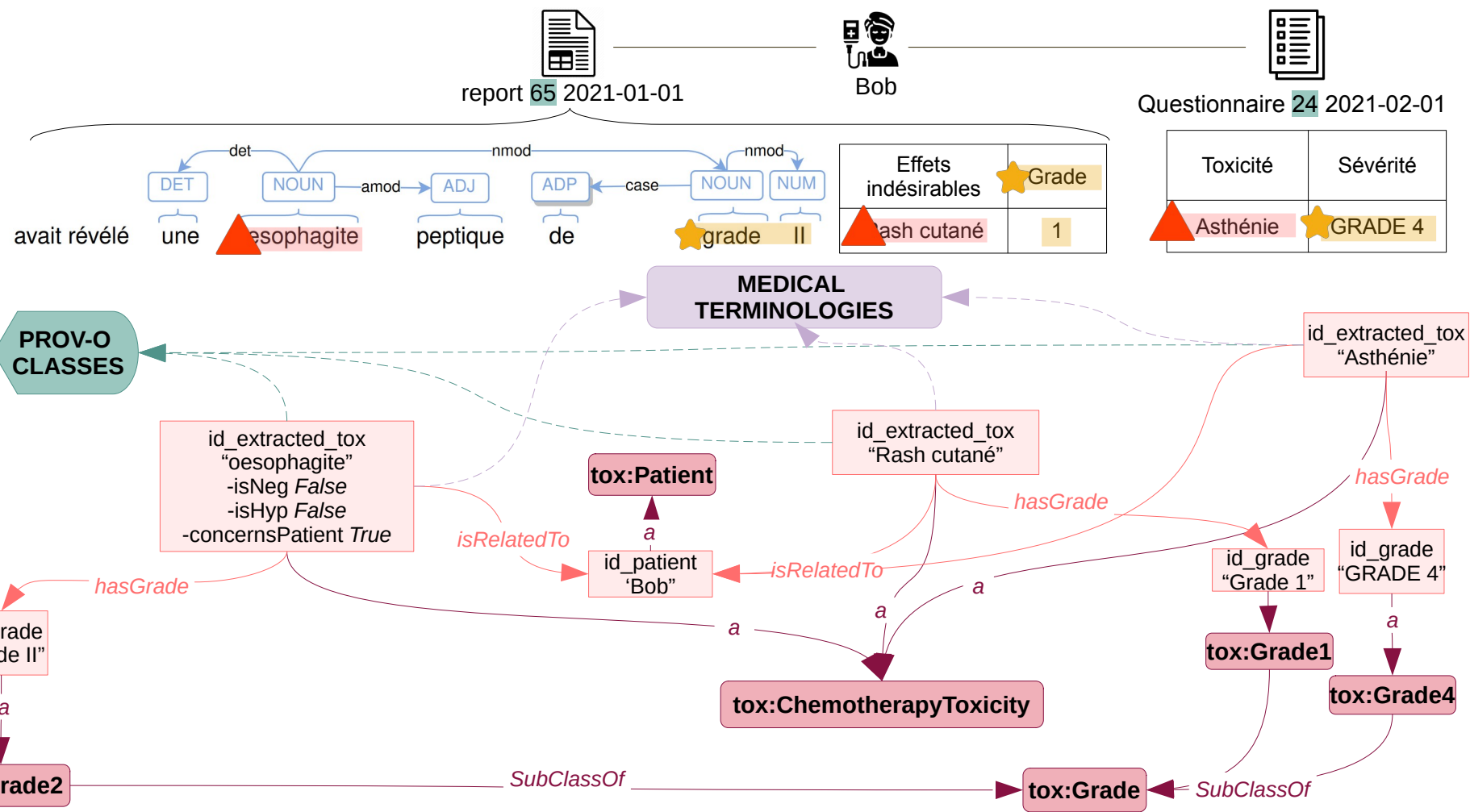
I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

De l'extraction des toxicités à leur instantiation dans OntoTox



Toxicity extraction

OntoTox instantiation





Cas d'usage d'instanciation OntoTox

Peu de toxicités extraites en commun entre les sources. Explications (2/2) :

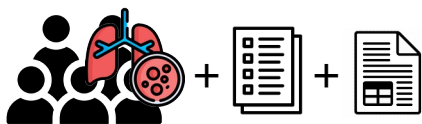


330 patients atteints d'un
cancer du poumon avec
11 819 comptes-rendus et
71 140 items de
questionnaires

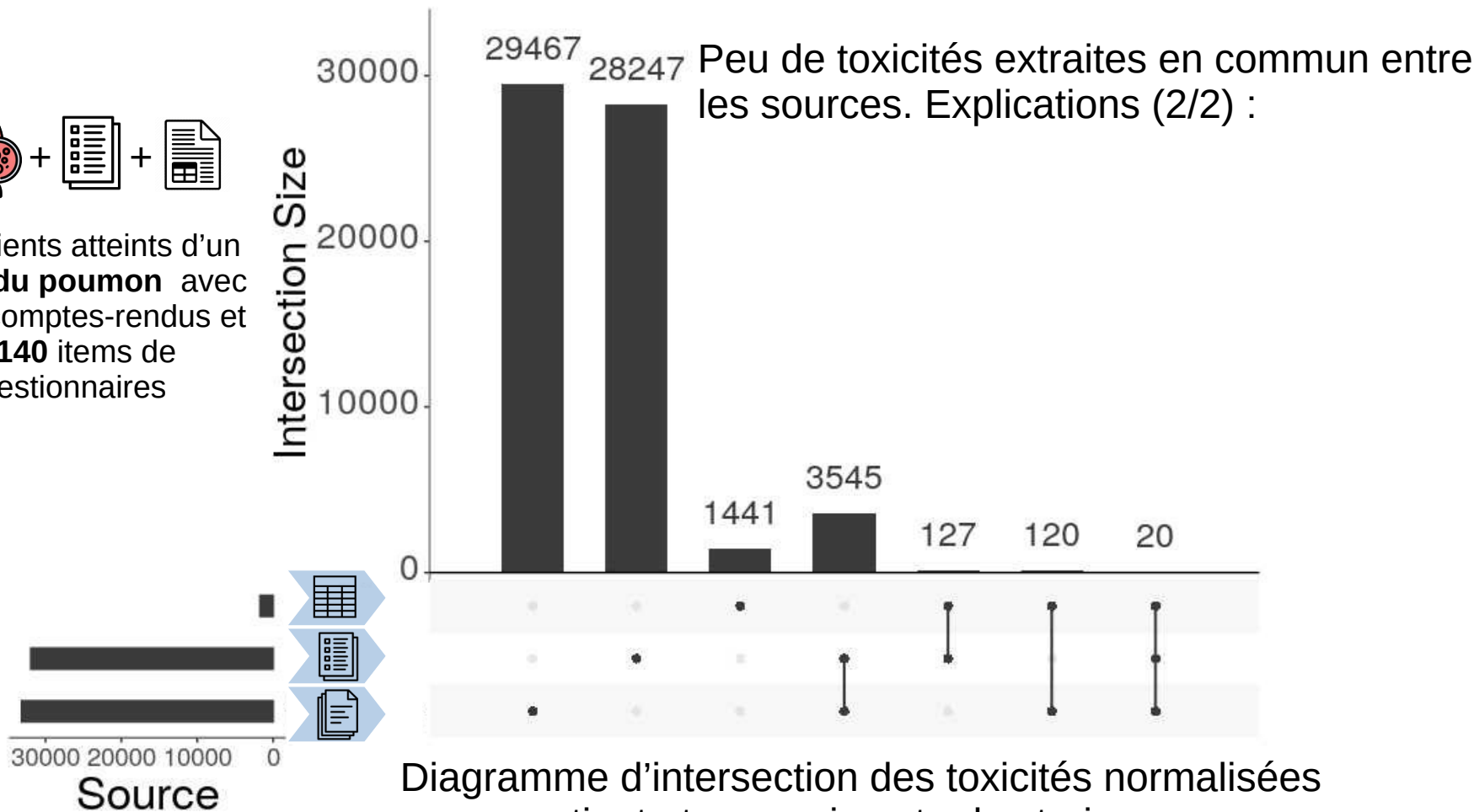


I. Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Cas d'usage d'instanciation OntoTox



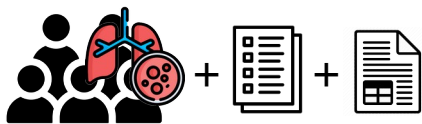
330 patients atteints d'un **cancer du poumon** avec **11 819** comptes-rendus et **71 140** items de questionnaires



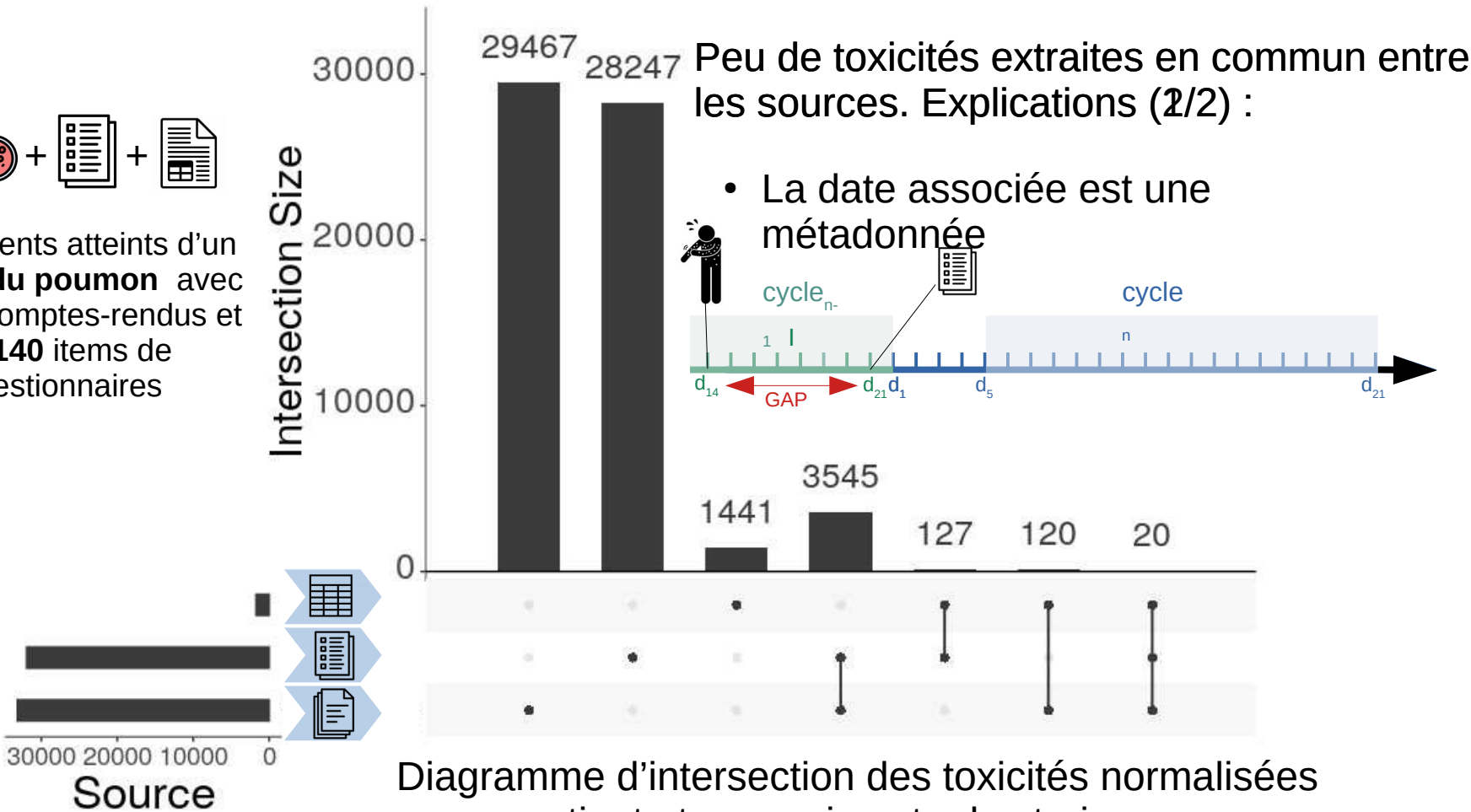


I. Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Cas d'usage d'instanciation OntoTox



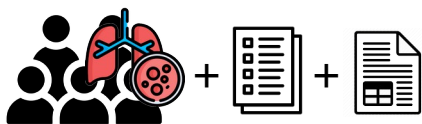
330 patients atteints d'un **cancer du poumon** avec **11 819** comptes-rendus et **71 140** items de questionnaires



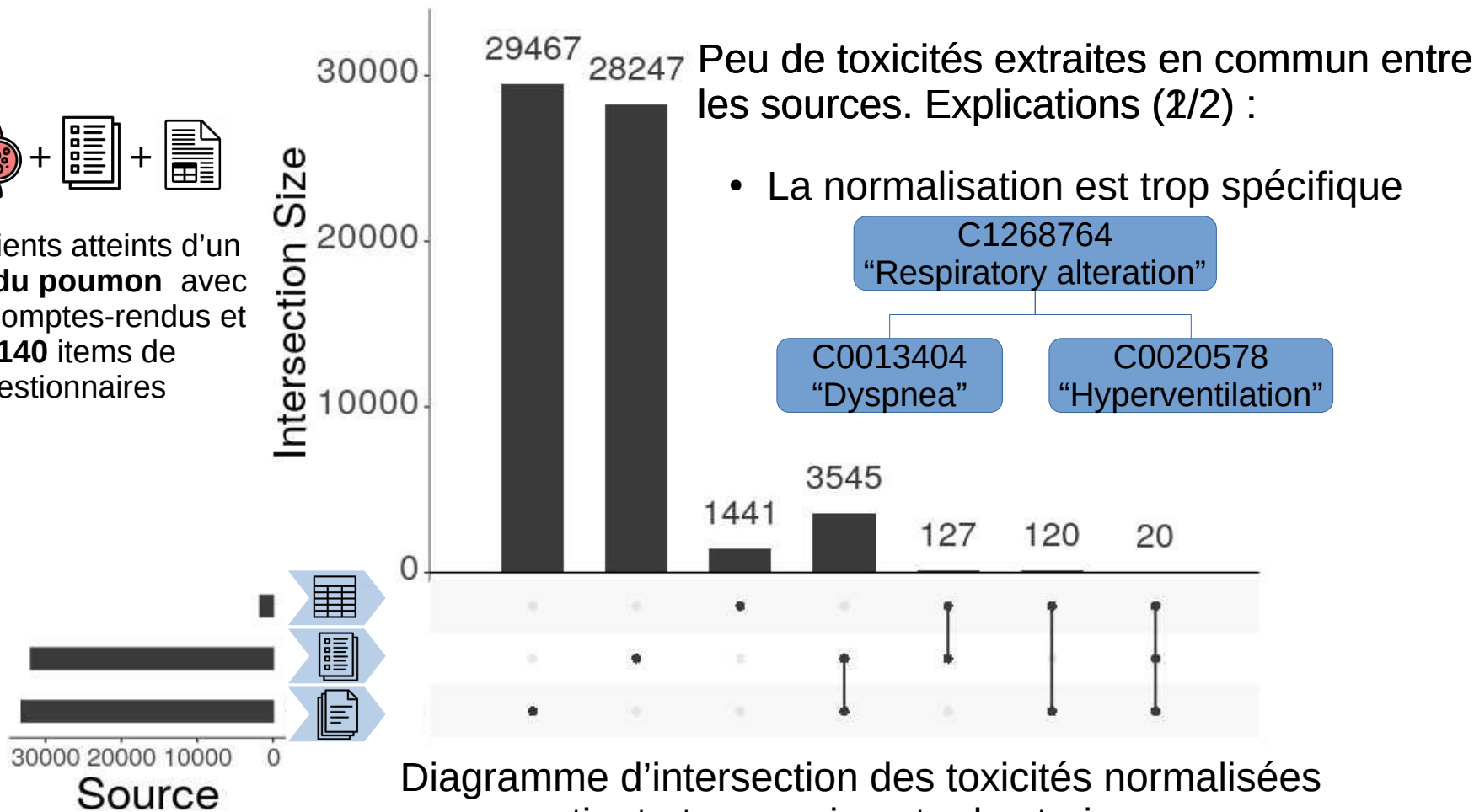


I. Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Cas d'usage d'instanciation OntoTox



330 patients atteints d'un **cancer du poumon** avec **11 819** comptes-rendus et **71 140** items de questionnaires



I. Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Bilan: OntoTox, ontologie dédiée aux extractions de toxicités



- Processus d'extraction simples à partir de diverse sources
→ extracteur de relations dans Medkit



- Possible intégration dans OntoTox



Rogier, A., Coulet, A., & Rance, B. (2021, October). Using an ontological representation of chemotherapy toxicities for guiding information extraction and integration from EHRs. In Medinfo 2021-18th World Congress on Medical and Health Informatics

I. Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Bilan: OntoTox, ontologie dédiée aux extractions de toxicités



- Processus d'extraction simples à partir de diverse sources
→ extracteur de relations dans Medkit



- Possible intégration dans OntoTox



Rogier, A., Coulet, A., & Rance, B. (2021, October). Using an ontological representation of chemotherapy toxicities for guiding information extraction and integration from EHRs. In Medinfo 2021-18th World Congress on Medical and Health Informatics



I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Bilan: OntoTox, ontologie dédiée aux extractions de toxicités



- Processus d'extraction simples à partir de diverse sources
→ extracteur de relations dans Medkit



- Possible intégration dans OntoTox

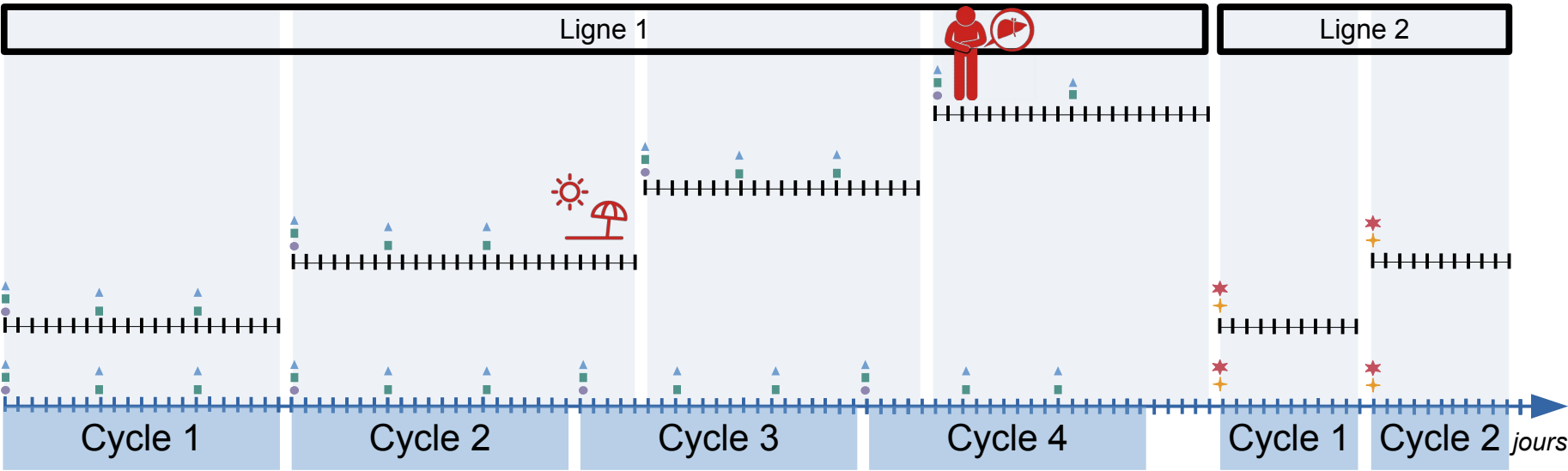


Rogier, A., Coulet, A., & Rance, B. (2021, October). Using an ontological representation of chemotherapy toxicities for guiding information extraction and integration from EHRs. In Medinfo 2021-18th World Congress on Medical and Health Informatics

Lignes de traitement suivies



Protocole :
séquence de
cycles
théoriques

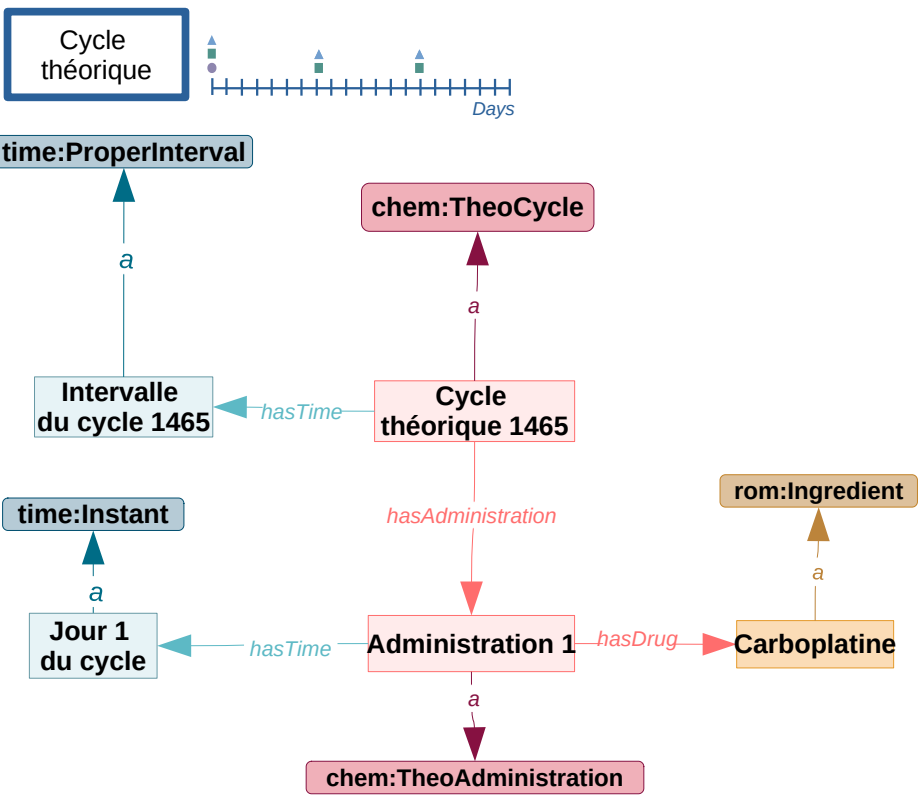


Représenter le traitement de chimiothérapies avec ChemoOnto.



I. Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Représenter les chimiothérapies



Namespaces:

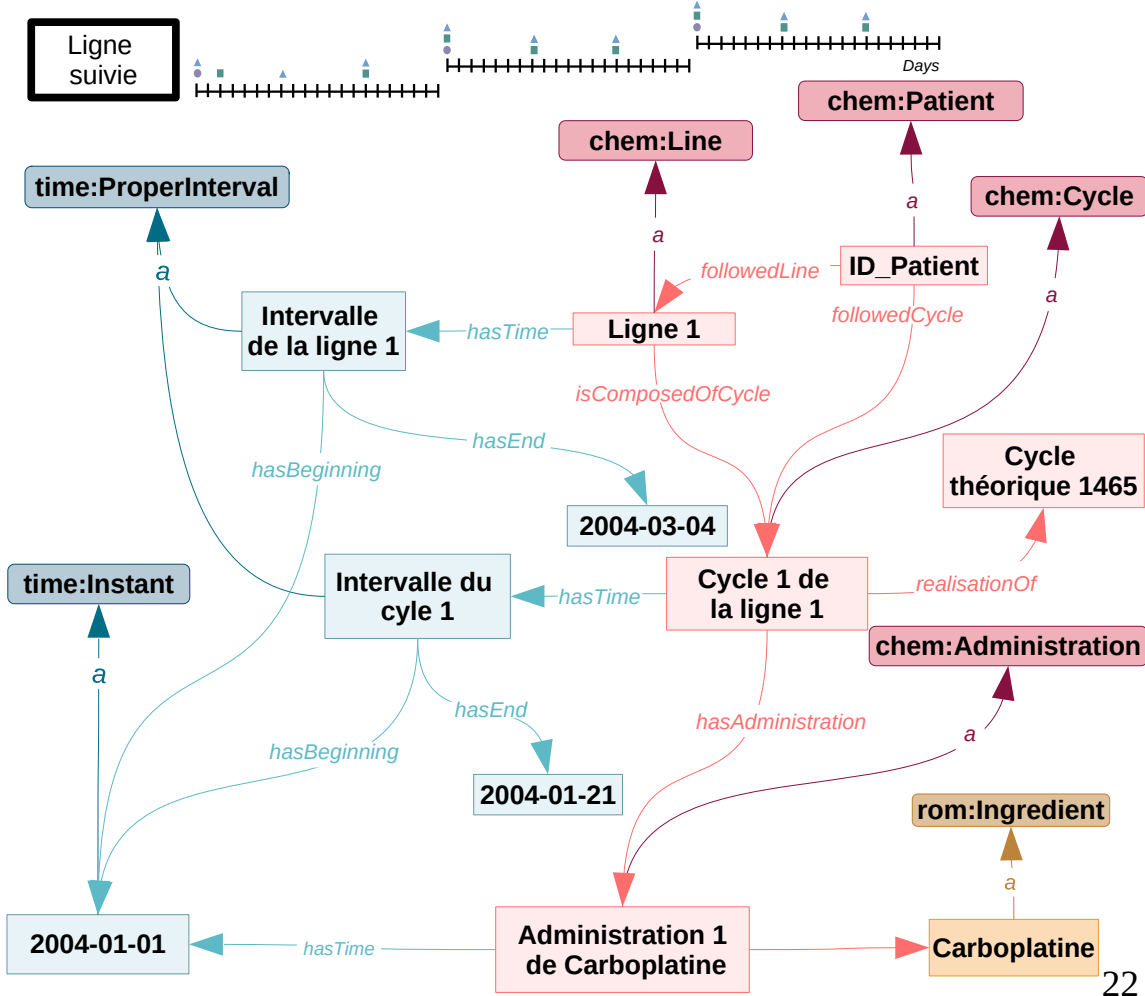
time: <https://www.w3.org/TR/owl-time/>

rom: <https://romedi.fr>

chem: <https://chemonto.owl>

Classes:

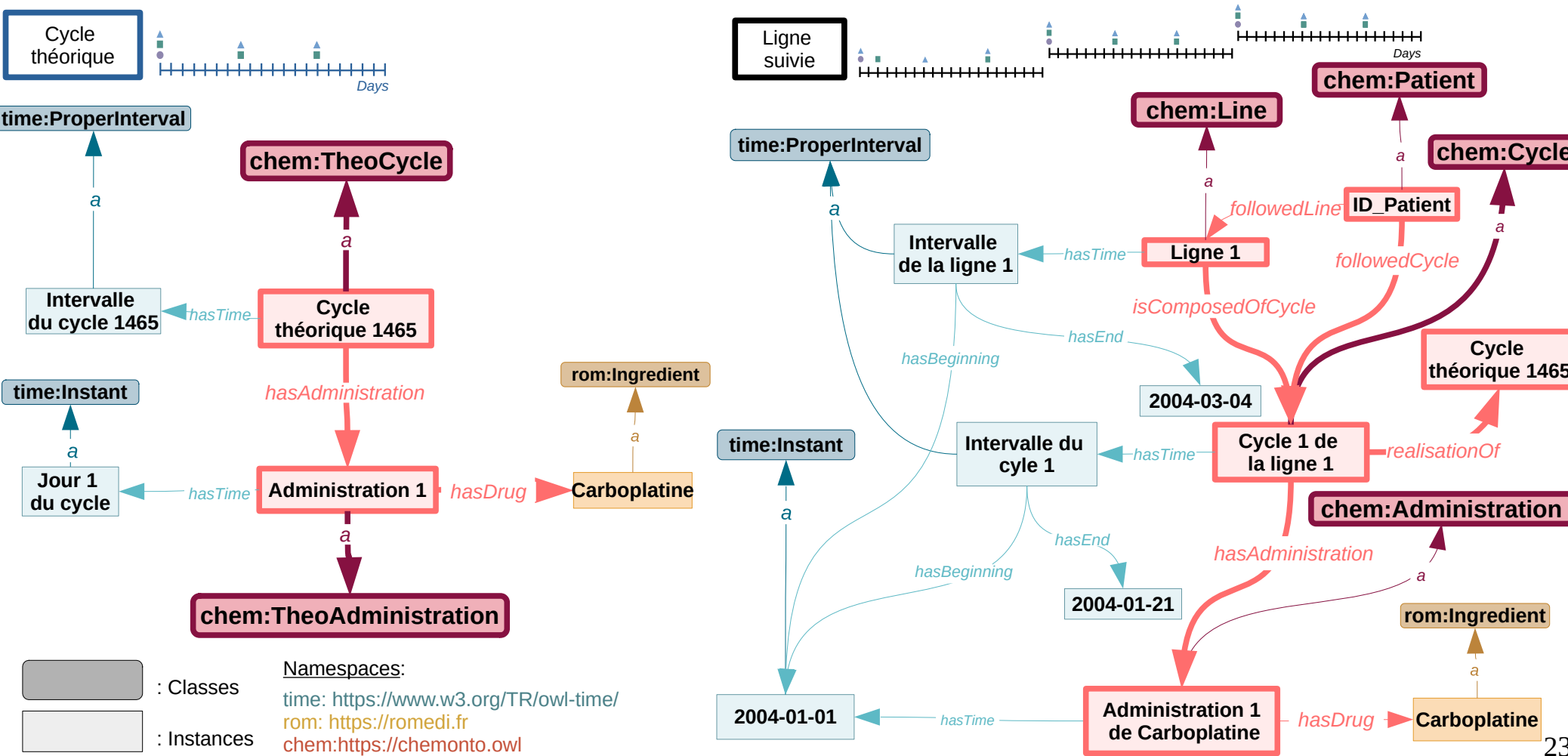
Instances:





I. Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

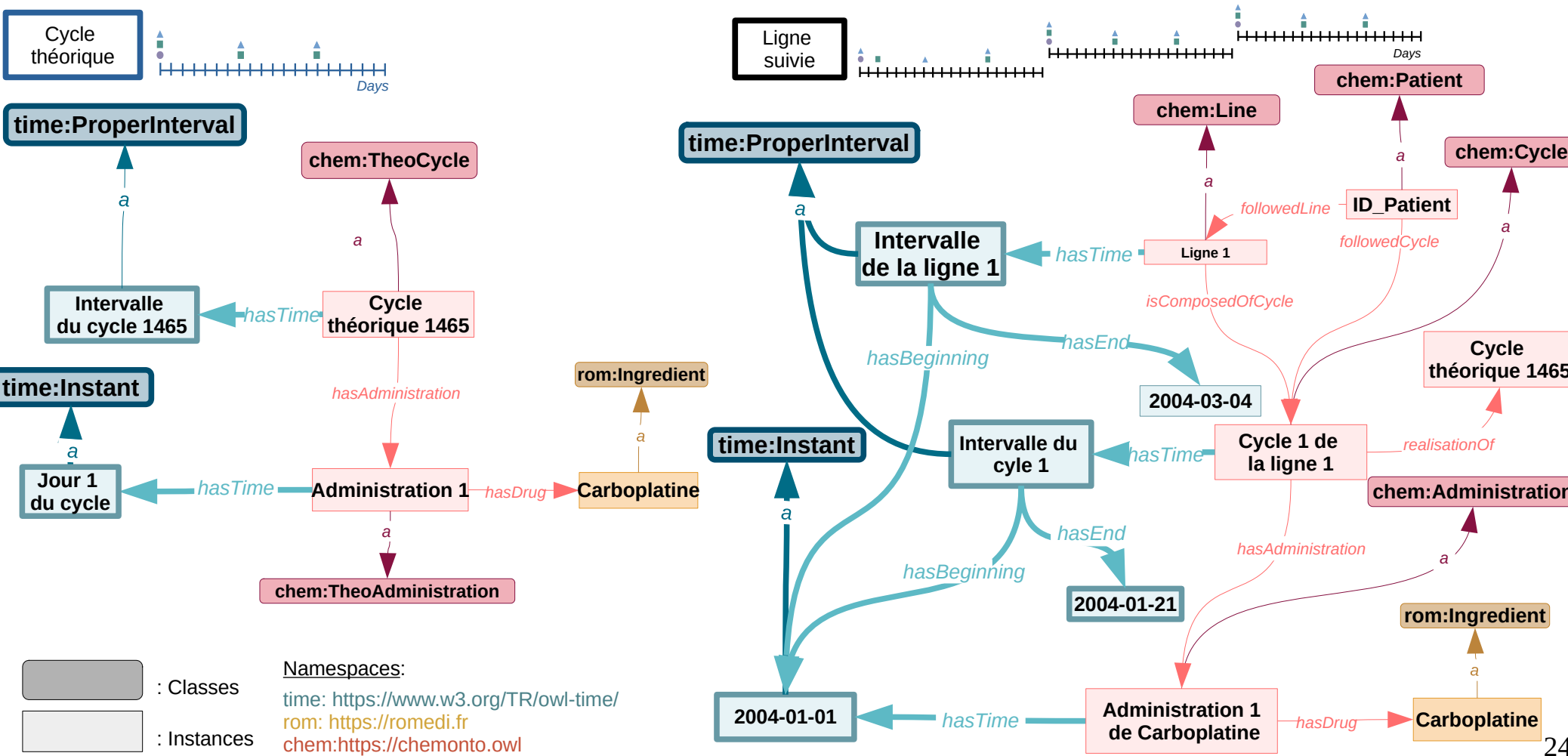
Les classes de ChemoOnto les protocoles et lignes suivies





I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

La Time Ontology pour représenter la temporalité des chimiothérapies



I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

Bilan

Pourquoi les ontologies ?	ChemoOnto	OntoTox
1.Représenter un domaine	chem:TheoAdministration chem:TheoCycle chem:Administration chem:Cycle chem:Line	tox:ChemoterapyToxicity tox:Grad
2.Lier à des modèles existants et de référence	Time ontology Romedi	UMLS PROV-O
3.Utiliser le raisonnement automatique	Raisonnement temporel	
Faciliter le développement de nouvelles approches et perspectives de recherche	Réutilisations: - Clustering de schéma thérapeutiques ChemoKG - ProtoDrift	

Introduction

État de l'art

Objectifs

I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

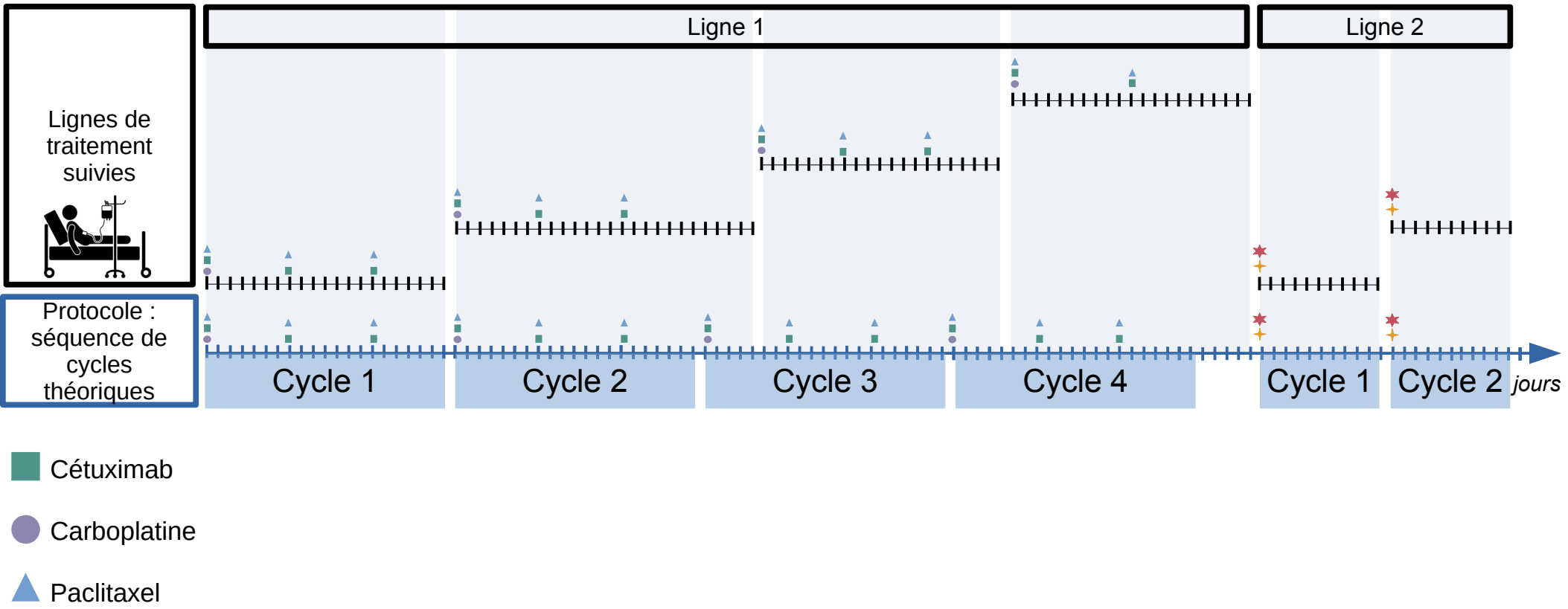
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Limites, perspectives

Conclusion

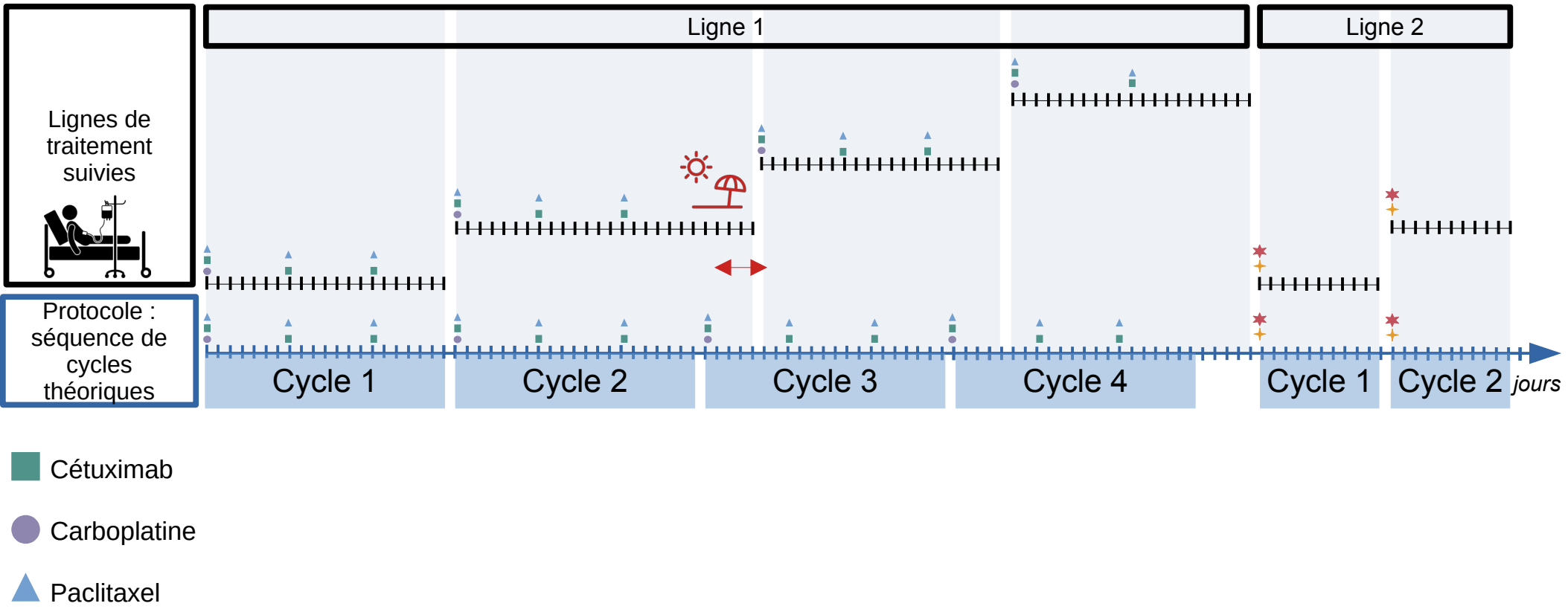
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : une dissimilarité associée à chaque déviation



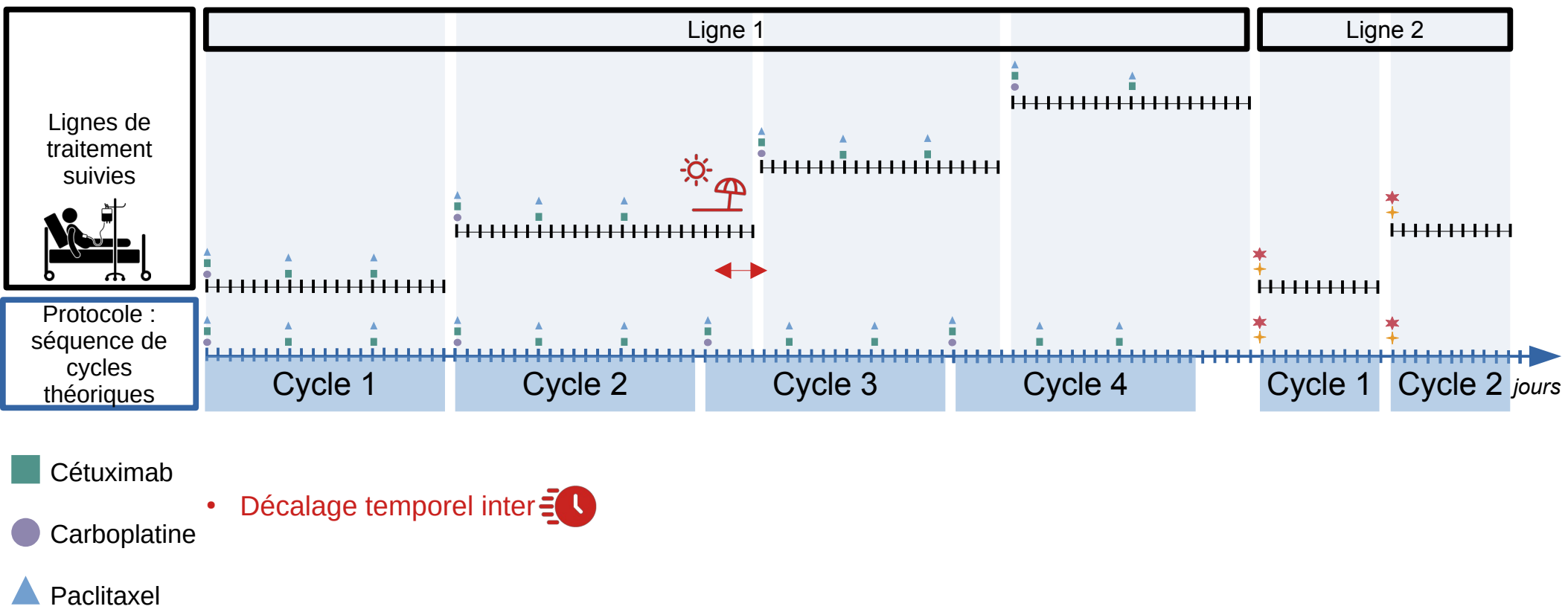
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : une dissimilarité associée à chaque déviation



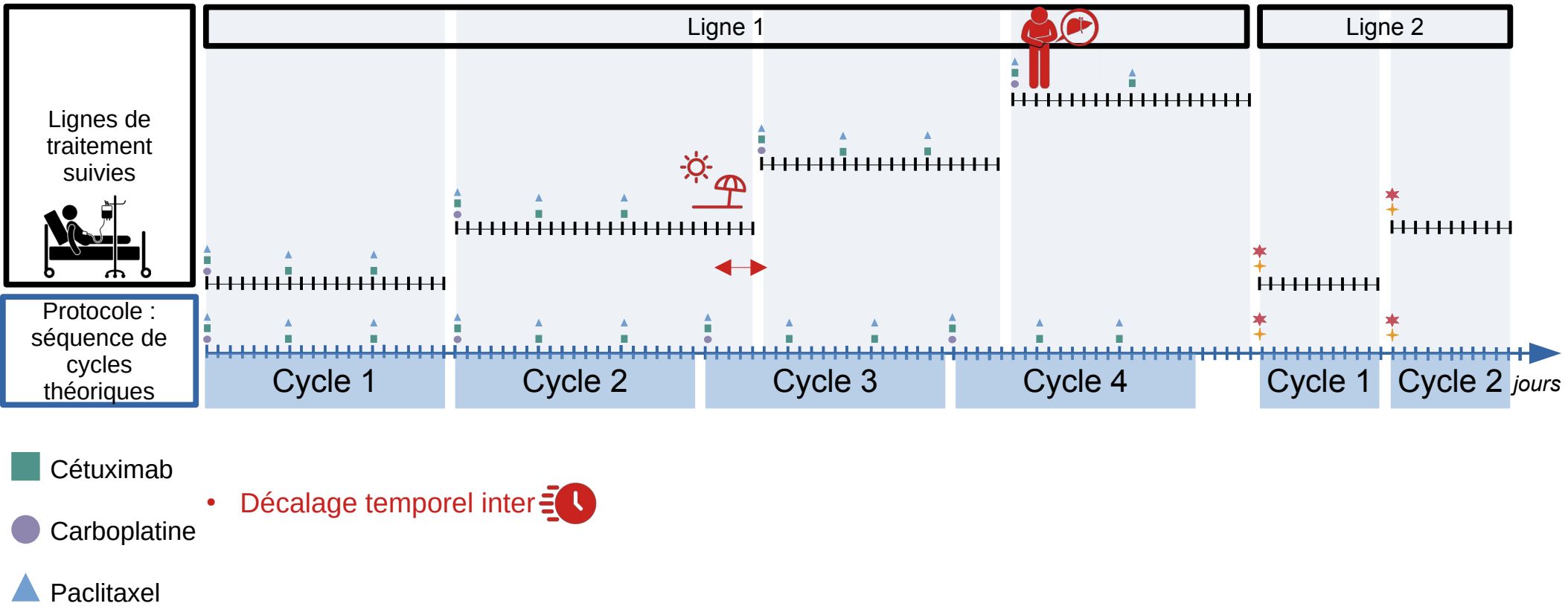
II. Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : une dissimilarité associée à chaque déviation



II. Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : une dissimilarité associée à chaque déviation

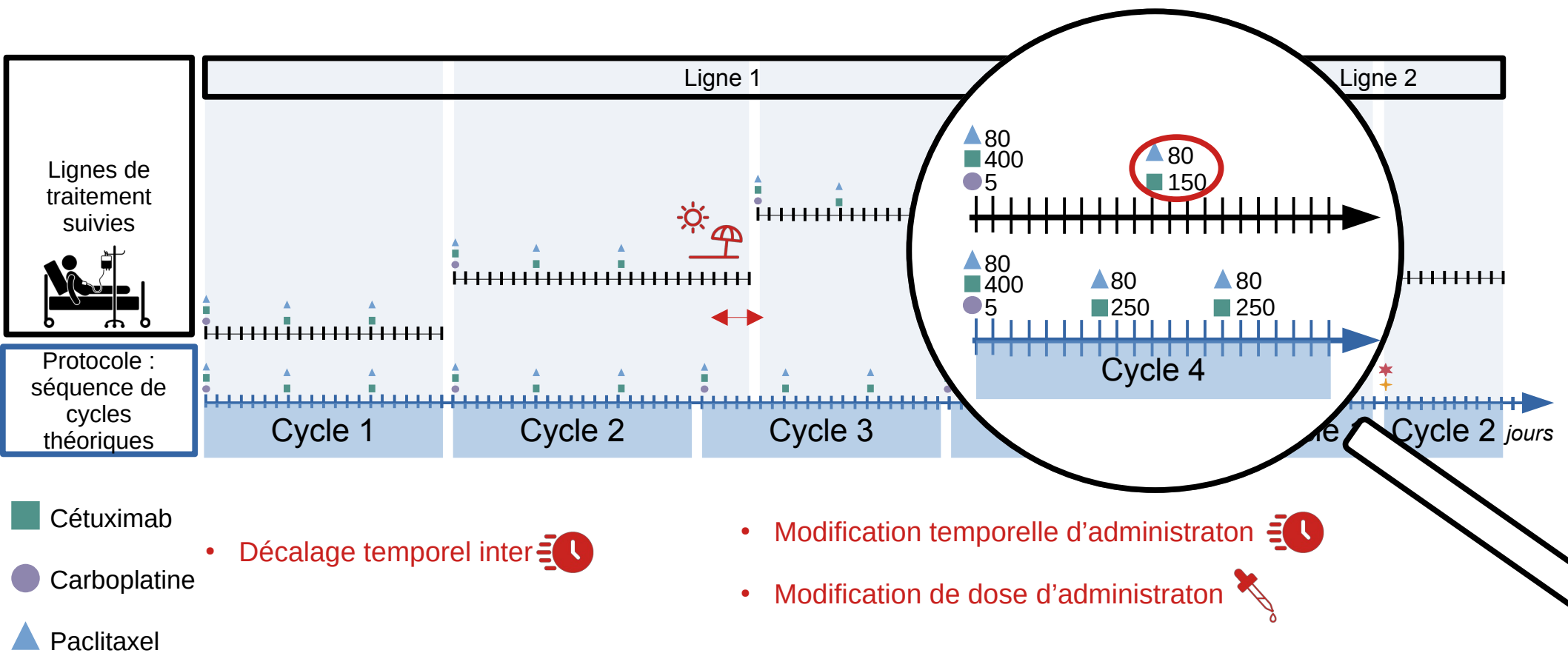


Conception de ProtoDrift : une dissimilarité associée à chaque déviation



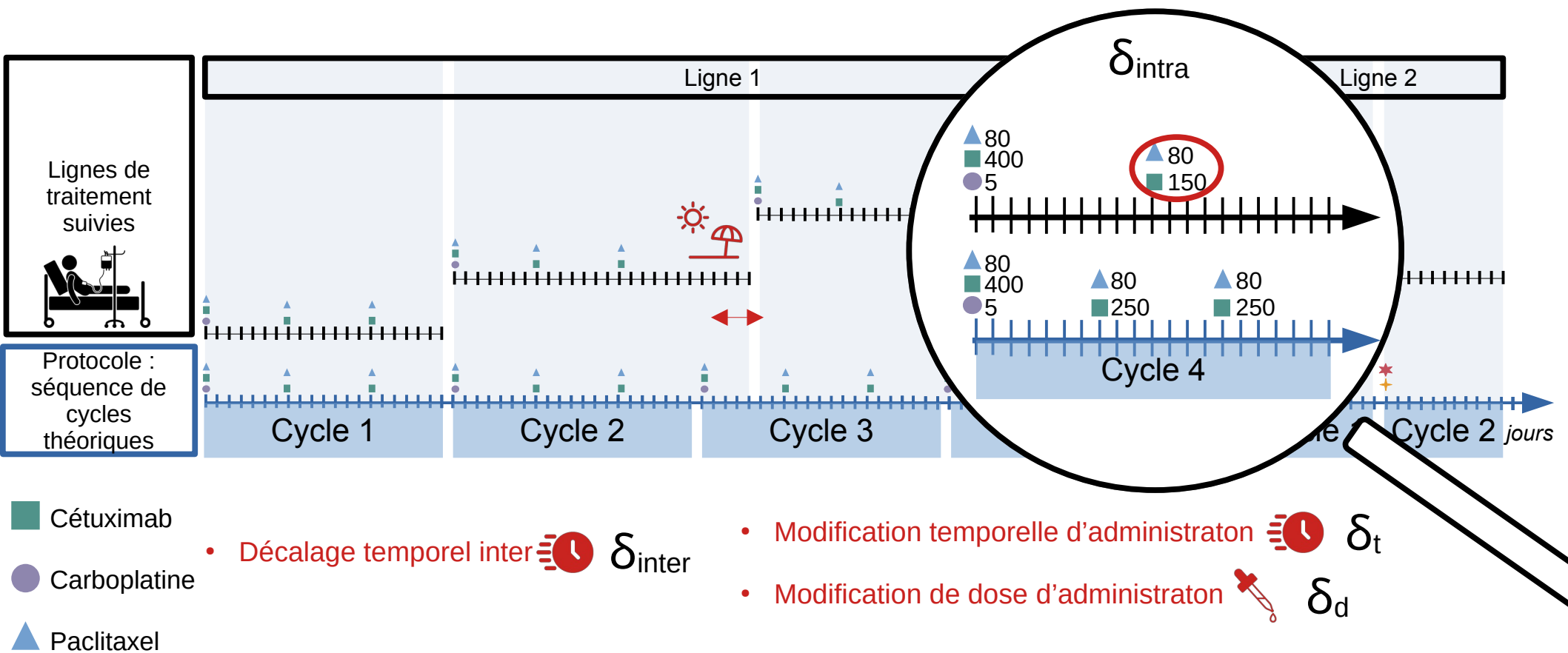
II. Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : une dissimilarité associée à chaque déviation



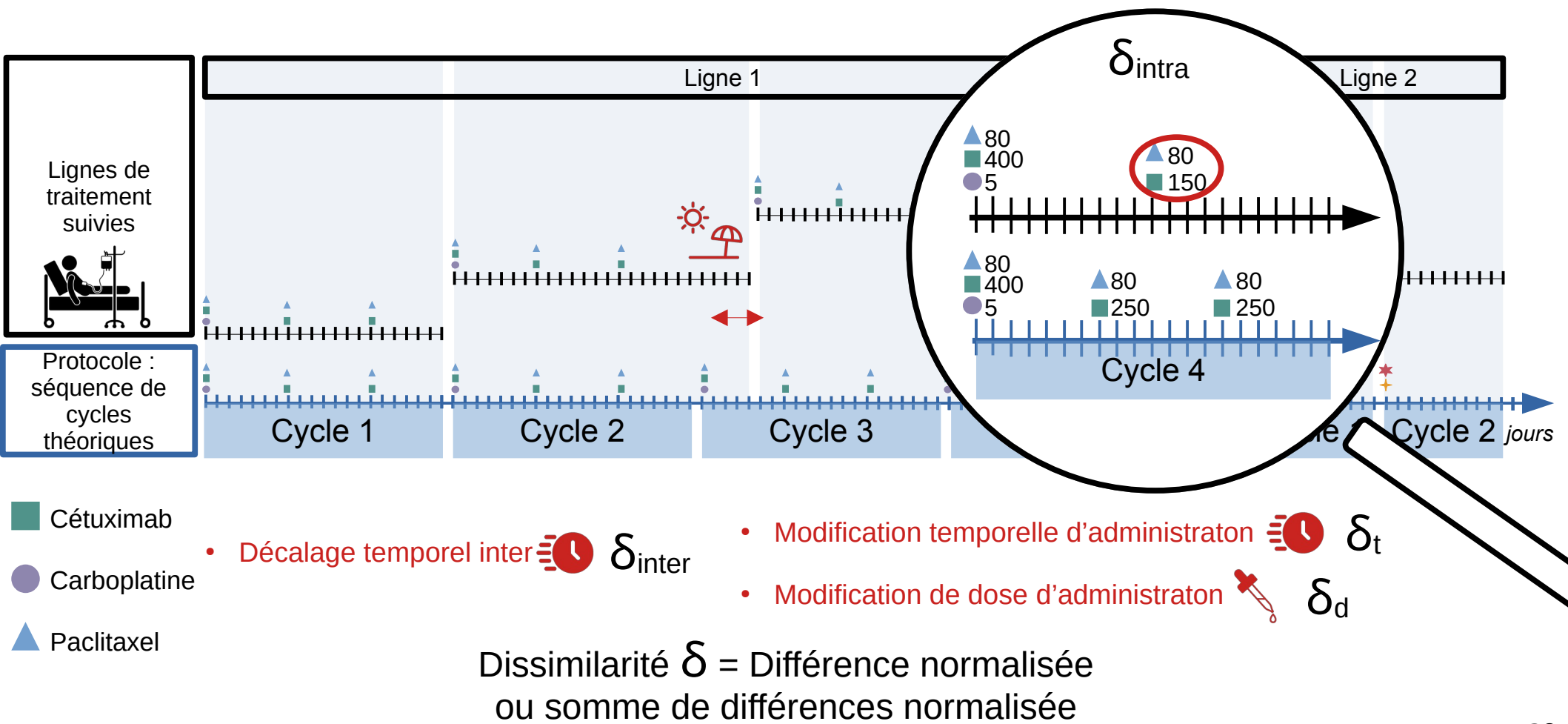
II. Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : une dissimilarité associée à chaque déviation



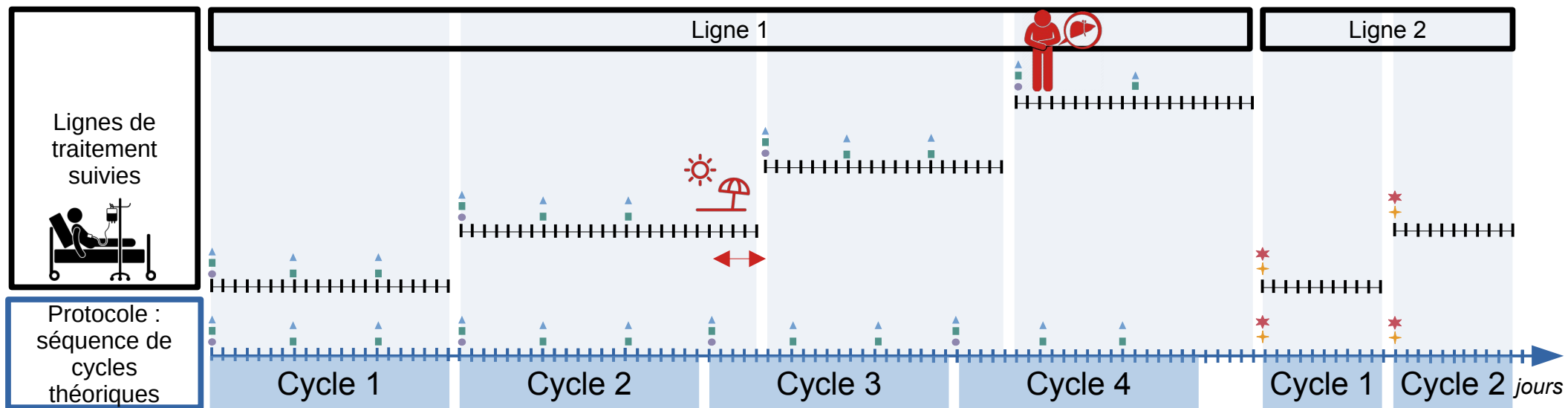
II. Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : une dissimilarité associée à chaque déviation



II. Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : dissimilarité inter-cycle



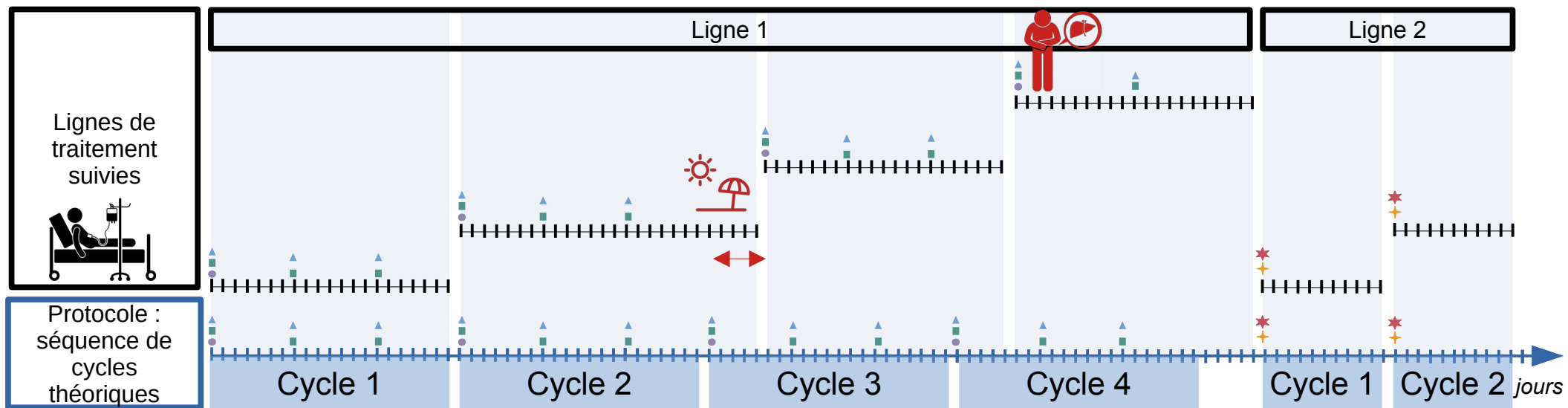
$$\delta_{inter}(\mathcal{C}^i, \mathcal{C}^{theo}) = \begin{cases} 0 & \text{if } i = 1 \\ \frac{|\tau_{\mathcal{C}^{i-1}} - \tau_{\mathcal{C}^{theo}}|}{\max(\tau_{\mathcal{C}^{i-1}}, \tau_{\mathcal{C}^{theo}})} & \text{if } i > 1 \end{cases}$$



Avec $\tau_{\mathcal{C}^{i-1}}$ et $\tau_{\mathcal{C}^{theo}}$ les durées du cycle suivi i-1 et du cycle théorique

II. Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : dissimilarité inter-cycle



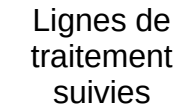
$$\delta_{inter}(\mathcal{C}^i, \mathcal{C}^{theo}) = \begin{cases} 0 & \text{if } i = 1 \\ \frac{|\tau_{\mathcal{C}^{i-1}} - \tau_{\mathcal{C}^{theo}}|}{\max(\tau_{\mathcal{C}^{i-1}}, \tau_{\mathcal{C}^{theo}})} & \text{if } i > 1 \end{cases}$$



Avec $\tau_{\mathcal{C}^{i-1}}$ et $\tau_{\mathcal{C}^{theo}}$ les durées du cycle suivi i-1 et du cycle théorique

$$\delta_{inter}(\mathcal{C}^3, \mathcal{C}^{theo}) = \frac{|\tau_{\mathcal{C}^2} - \tau_{\mathcal{C}^{theo}}|}{\max(\tau_{\mathcal{C}^2}, \tau_{\mathcal{C}^{theo}})}$$

Conception de ProtoDrift : dissimilarité inter-cycle



Protocole :
séquence de
cycles
théoriques

$$\delta_{inter}(\mathcal{C}^i, \mathcal{C}^{theo}) = \begin{cases} 0 & \text{if } i = 1 \\ \frac{|\tau_{\mathcal{C}^{i-1}} - \tau_{\mathcal{C}^{theo}}|}{\max(\tau_{\mathcal{C}^{i-1}}, \tau_{\mathcal{C}^{theo}})} & \text{if } i > 1 \end{cases}$$



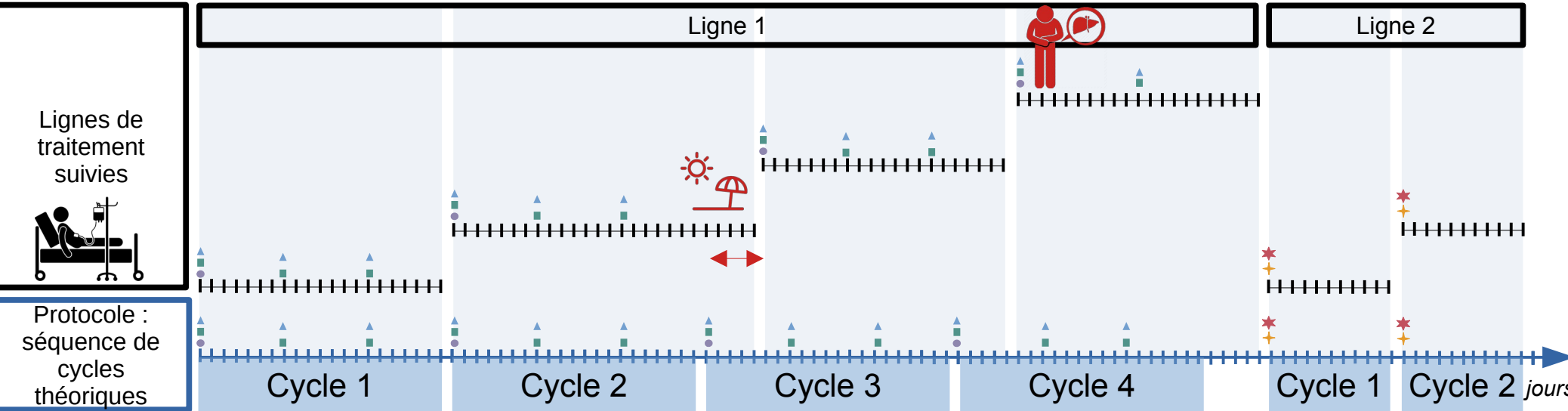
Avec τ_{Ci-1} et $\tau_{C^{theo}}$ les durées du cycle suivi i-1 et du cycle théorique

$$\delta_{inter}(\mathcal{C}^3, \mathcal{C}^{theo}) = \frac{|\tau_{\mathcal{C}^2} - \tau_{\mathcal{C}^{theo}}|}{\max(\tau_{\mathcal{C}^2}, \tau_{\mathcal{C}^{theo}})}$$

$\delta_{inter}(\mathcal{C}^i, \mathcal{C}^{theo})$	$\tau_{\mathcal{C}^1} = 21$	$\tau_{\mathcal{C}^2} = 26$	$\tau_{\mathcal{C}^3} = 21$	$\tau_{\mathcal{C}^4} = 21$
$\tau_{\mathcal{C}^{theo}} = 21$	0			
$\tau_{\mathcal{C}^{theo}} = 21$		$\frac{ 21 - 21 }{26}$		
$\tau_{\mathcal{C}^{theo}} = 21$			$\frac{ 26 - 21 }{26}$	
$\tau_{\mathcal{C}^{theo}} = 21$				$\frac{ 21 - 21 }{26}$

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : dissimilarité inter-cycle



$$\delta_{inter}(\mathcal{C}^i, \mathcal{C}^{theo}) = \begin{cases} 0 & \text{if } i = 1 \\ \frac{|\tau_{\mathcal{C}^{i-1}} - \tau_{\mathcal{C}^{theo}}|}{\max(\tau_{\mathcal{C}^{i-1}}, \tau_{\mathcal{C}^{theo}})} & \text{if } i > 1 \end{cases}$$

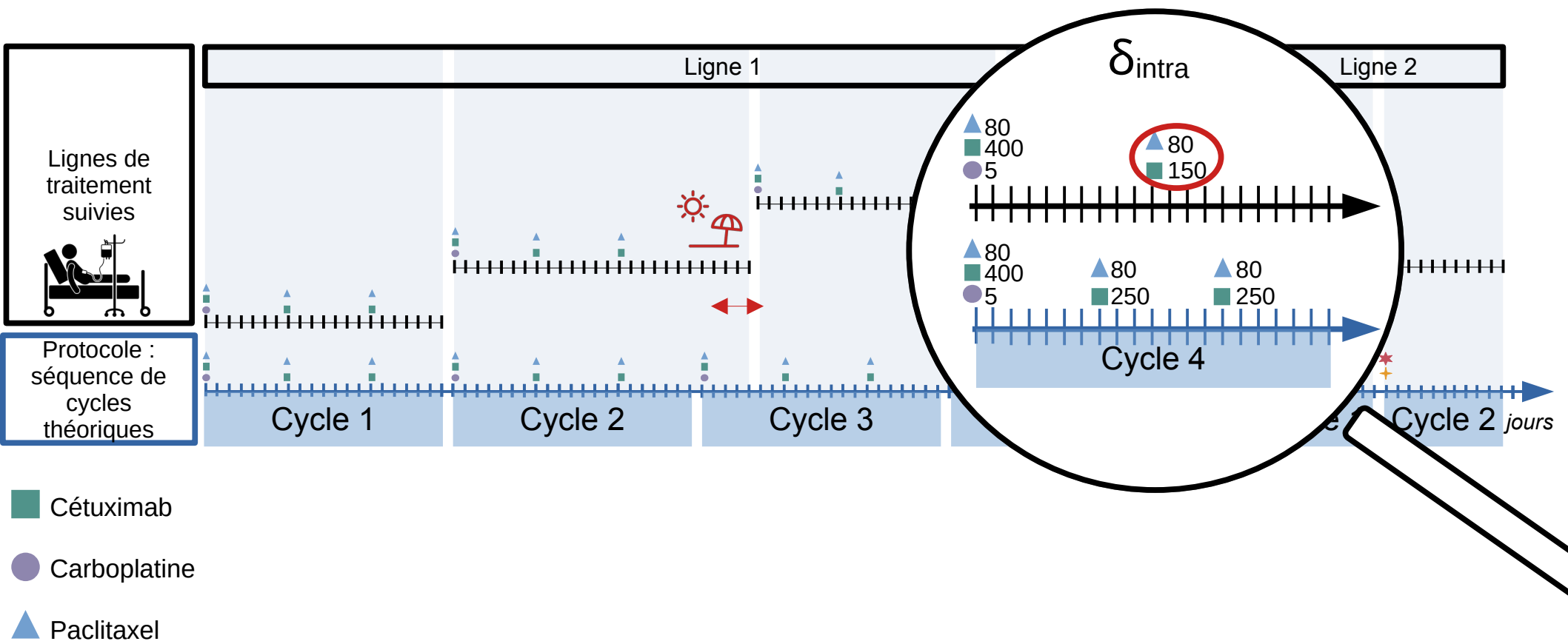
Avec $\tau_{\mathcal{C}^{i-1}}$ et $\tau_{\mathcal{C}^{theo}}$ les durées du cycle suivi i-1 et du cycle théorique

$\delta_{inter}(\mathcal{C}^i, \mathcal{C}^{theo})$	$\tau_{\mathcal{C}^1} = 21$	$\tau_{\mathcal{C}^2} = 26$	$\tau_{\mathcal{C}^3} = 21$	$\tau_{\mathcal{C}^4} = 21$
$\tau_{\mathcal{C}^{theo}} = 21$	0			
$\tau_{\mathcal{C}^{theo}} = 21$		0		
$\tau_{\mathcal{C}^{theo}} = 21$			0, 19	
$\tau_{\mathcal{C}^{theo}} = 21$				0

$$\delta_{inter}(\mathcal{C}^3, \mathcal{C}^{theo}) = \frac{|\tau_{\mathcal{C}^2} - \tau_{\mathcal{C}^{theo}}|}{\max(\tau_{\mathcal{C}^2}, \tau_{\mathcal{C}^{theo}})}$$

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : dissimilarité intra-cycle

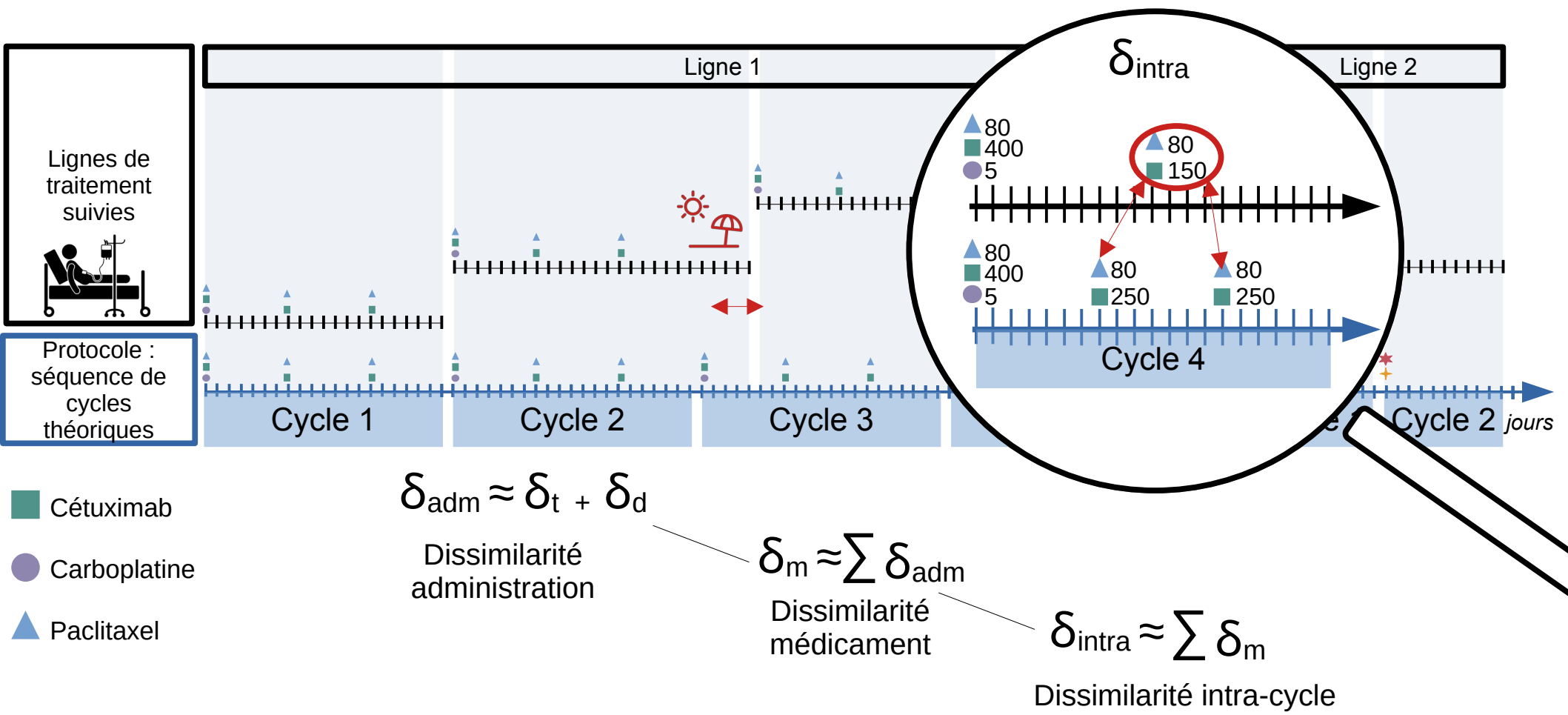


Conception de ProtoDrift : dissimilarité intra-cycle



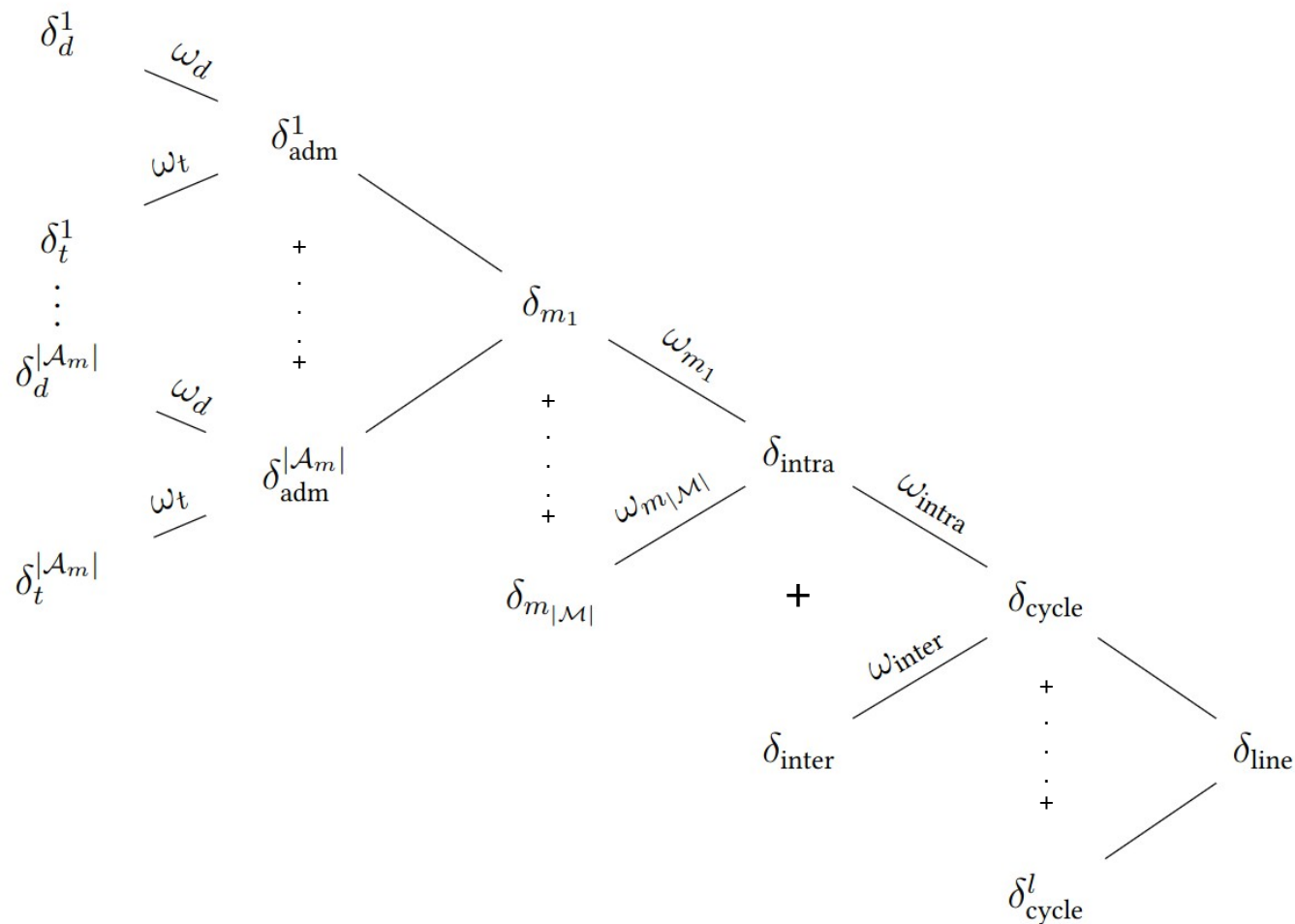
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Conception de ProtoDrift : dissimilarité intra-cycle

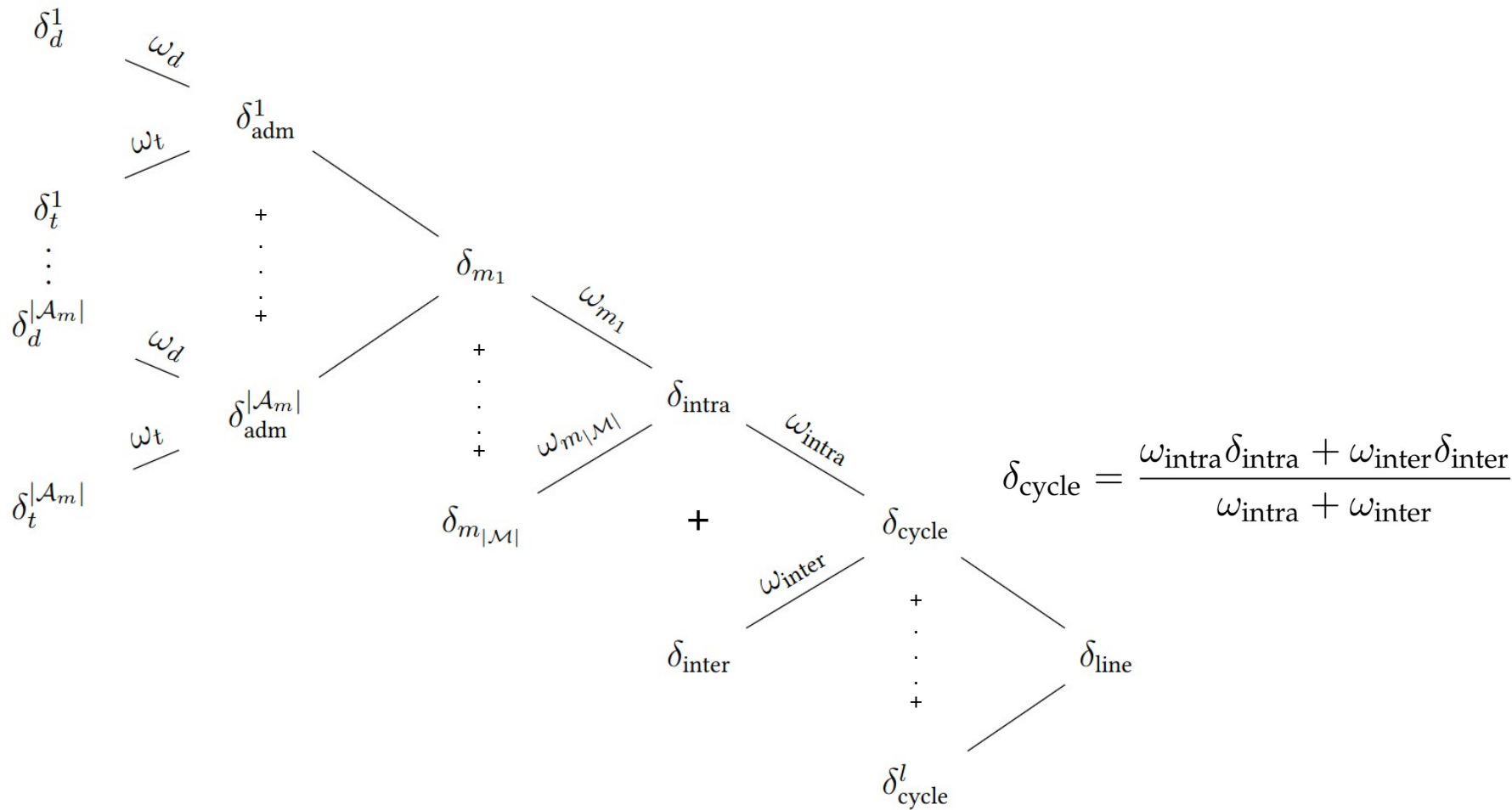


II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

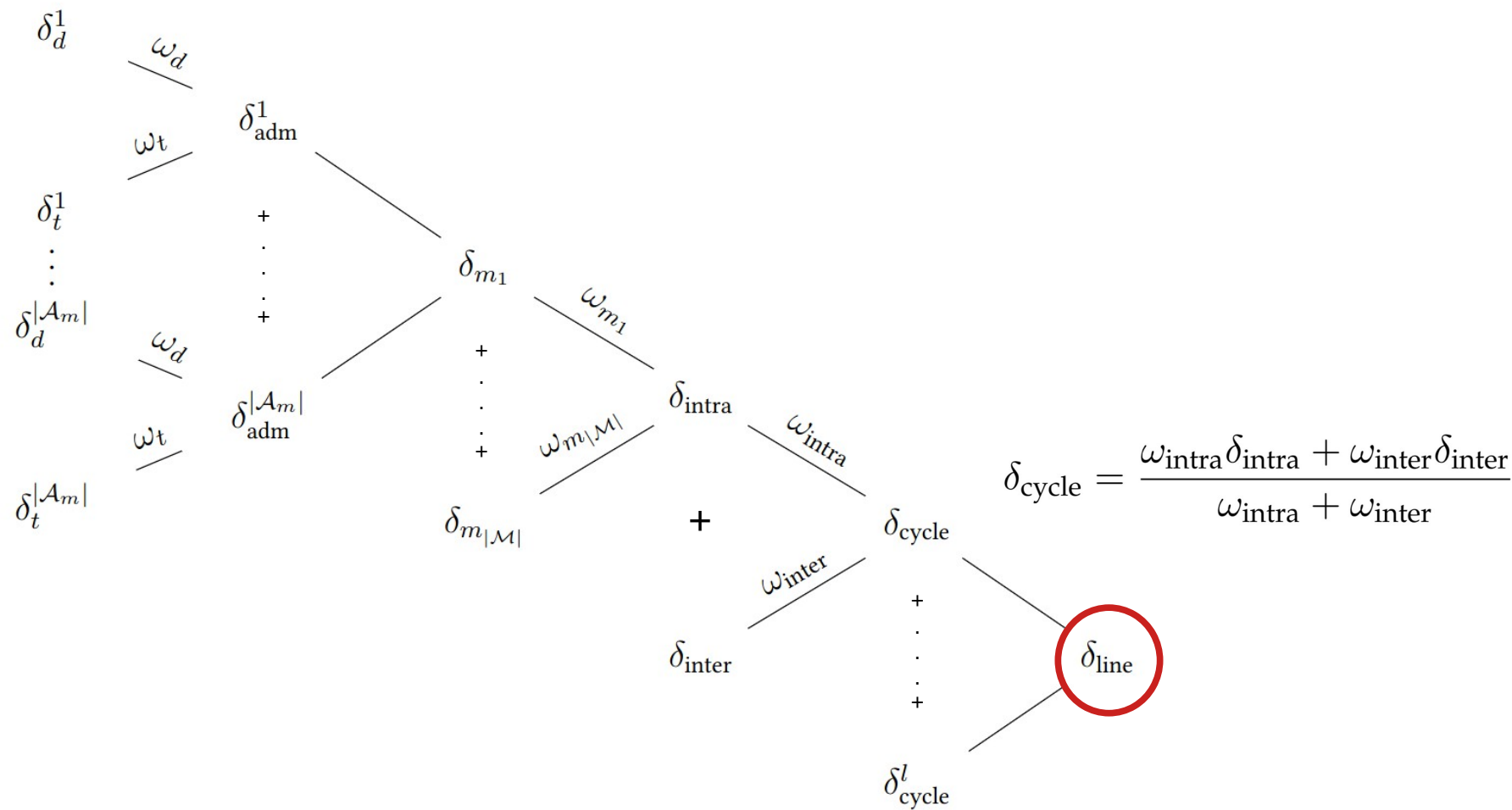
Conception de ProtoDrift : un arbre de dissimilarités



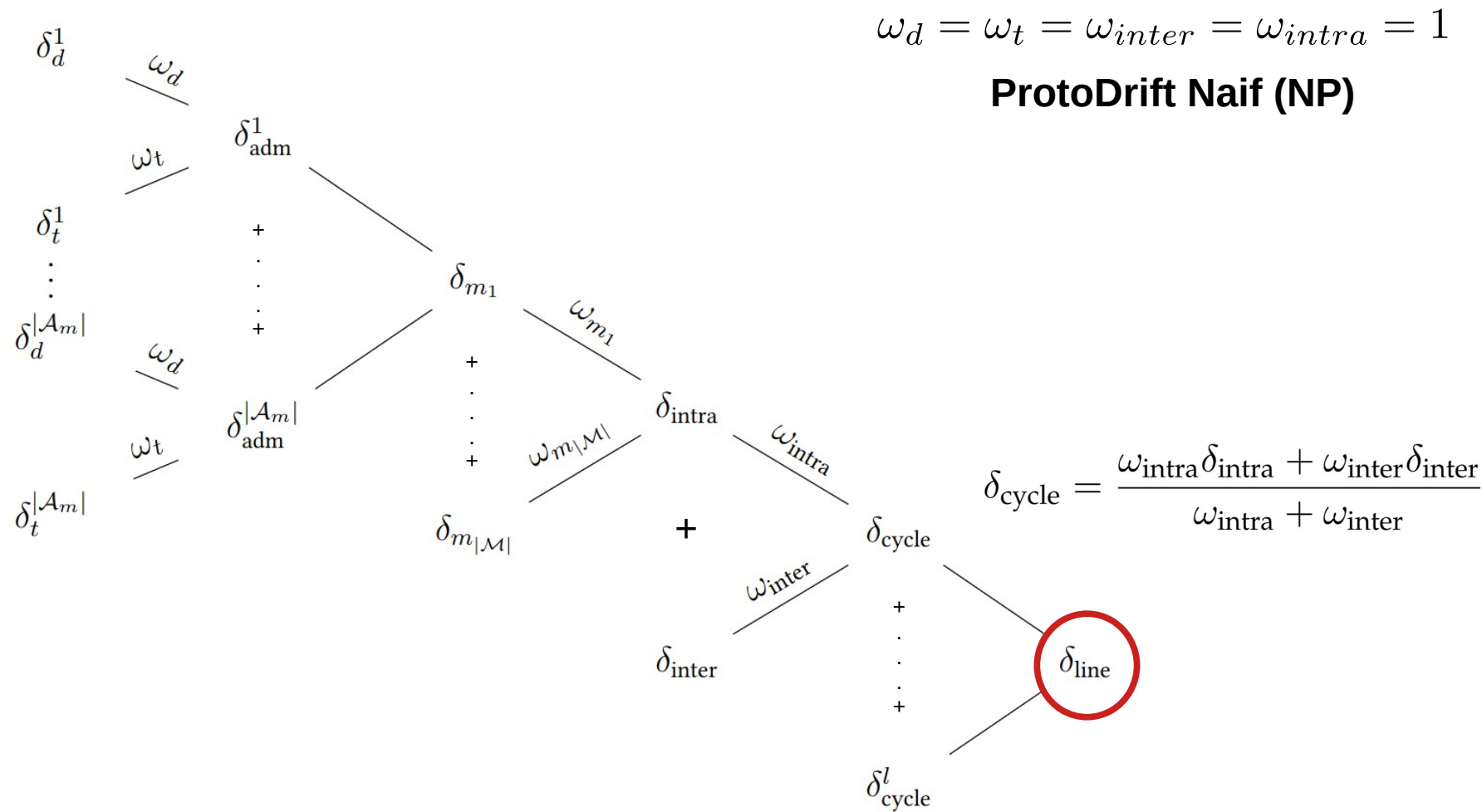
Conception de ProtoDrift : un arbre de dissimilarités



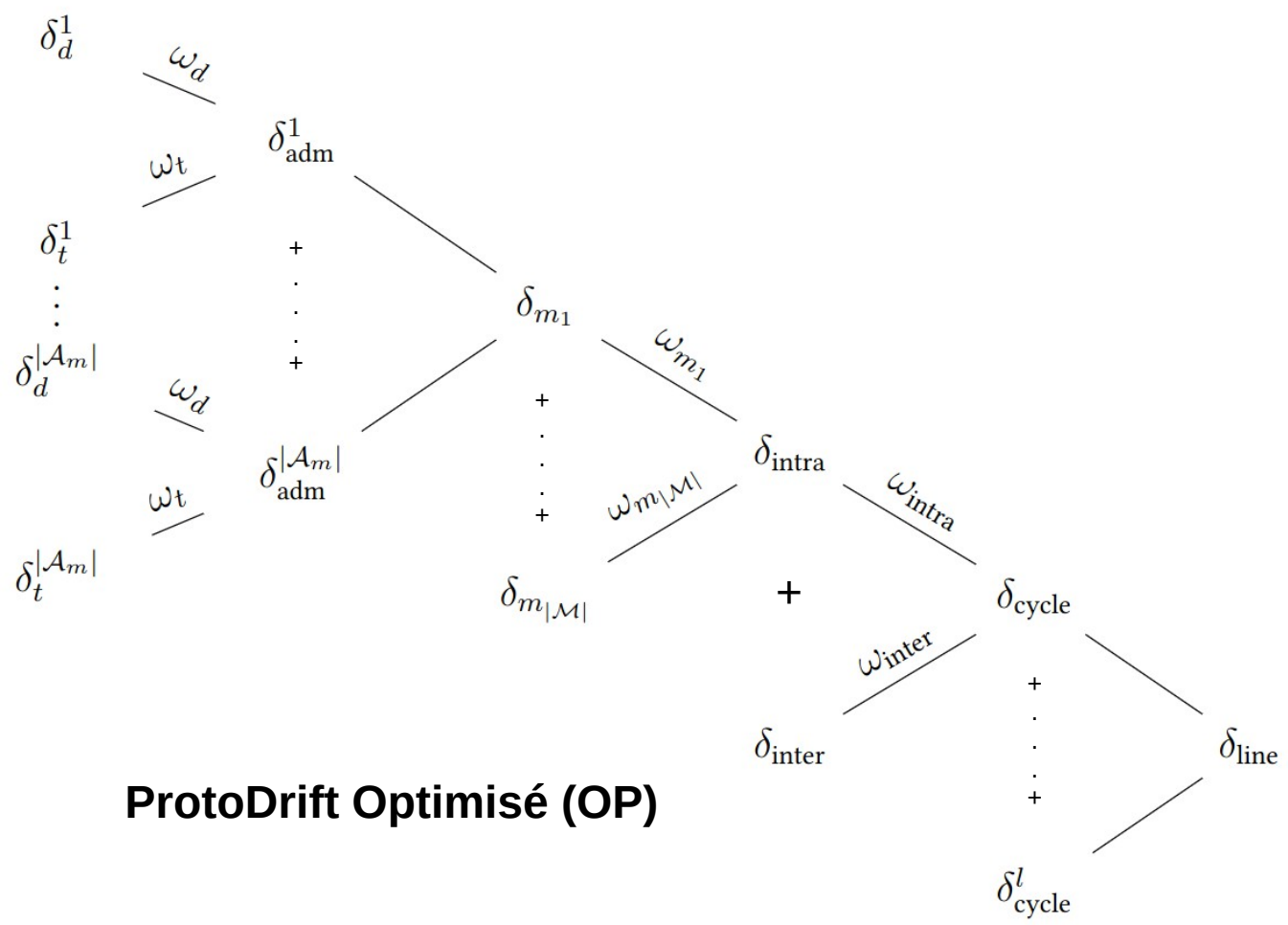
Conception de ProtoDrift : un arbre de dissimilarités



Conception de ProtoDrift : un arbre de dissimilarités

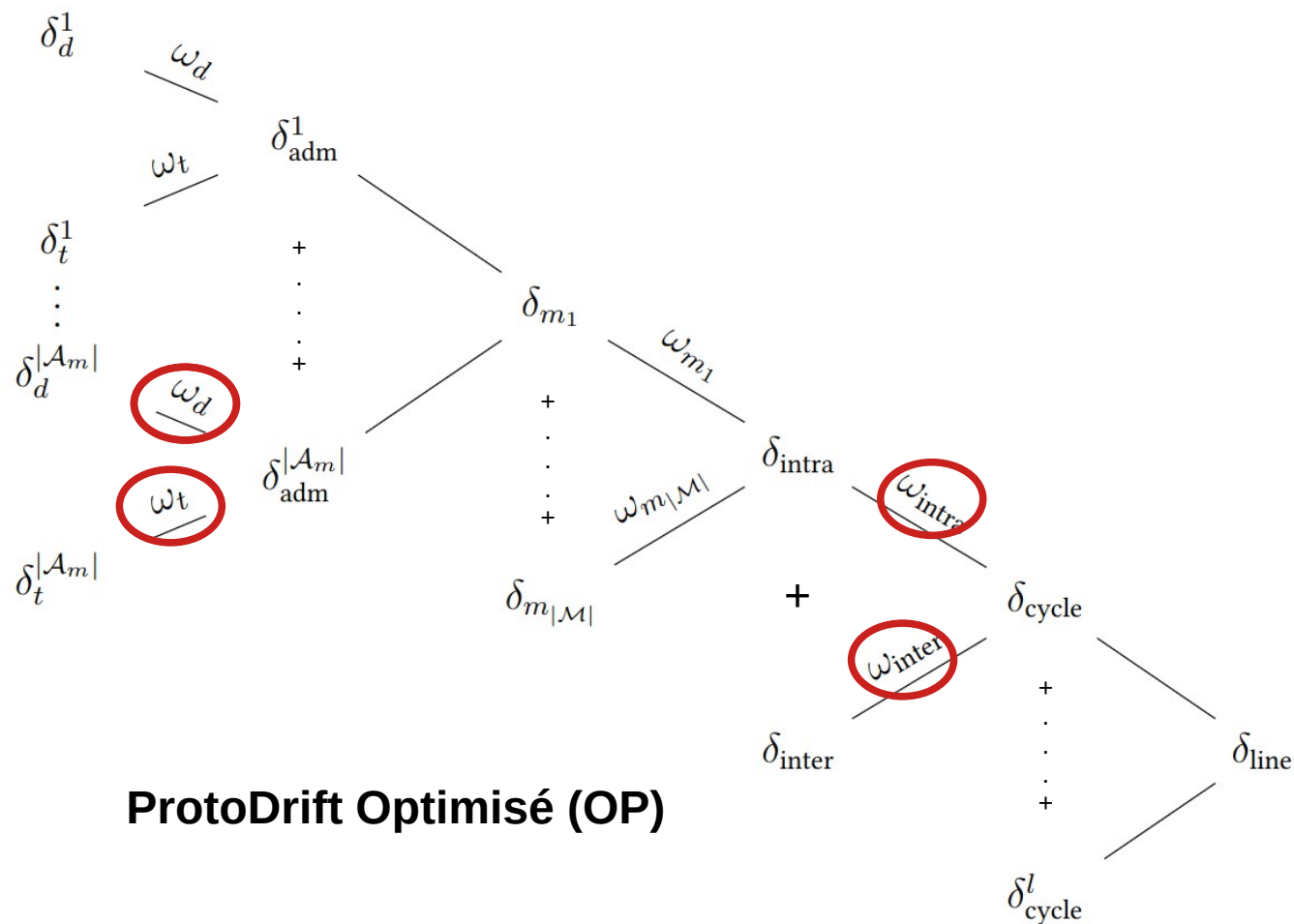


II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies Optimiser les poids de ProtoDrift (OP)

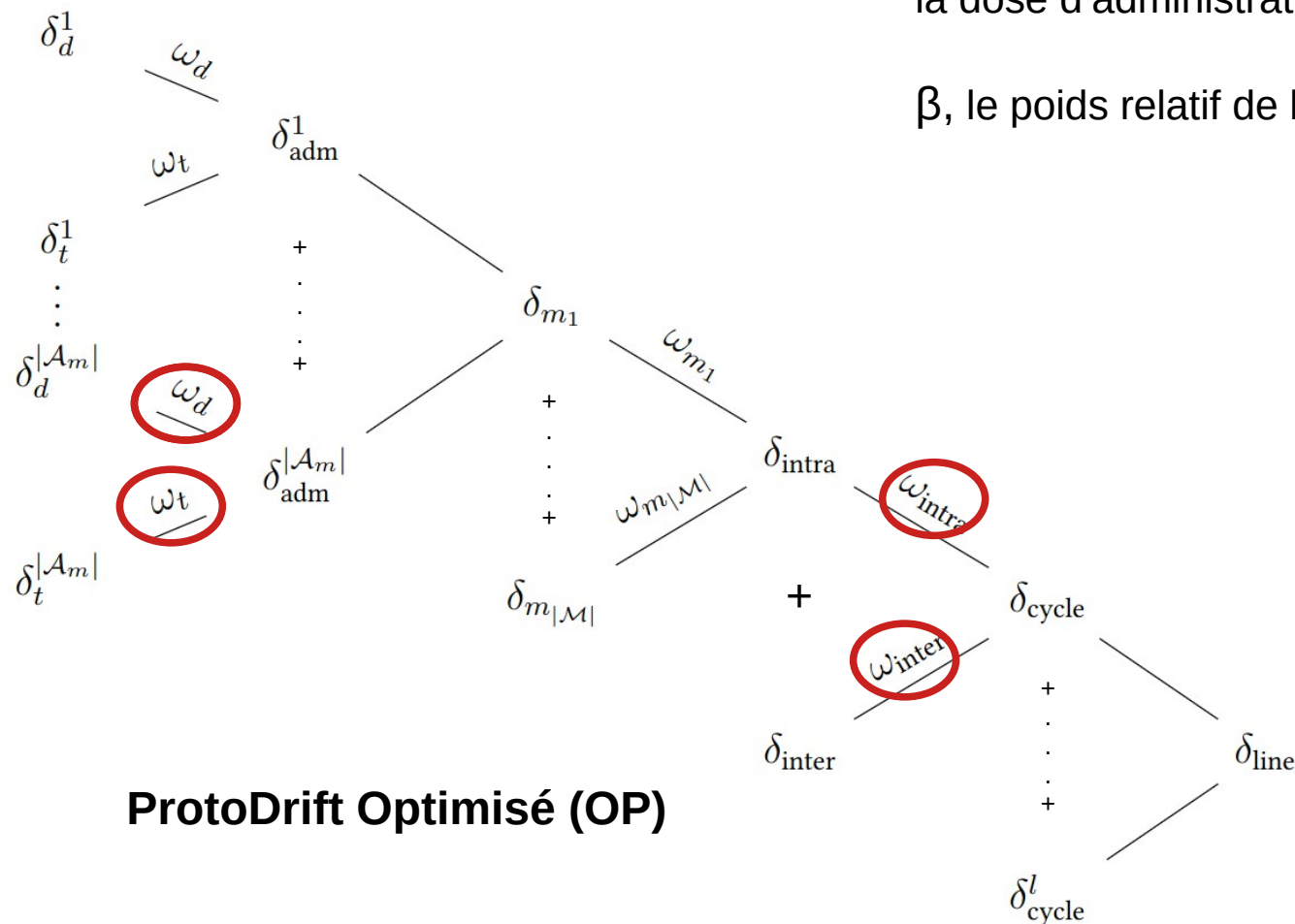


ProtoDrift Optimisé (OP)

Optimiser les poids de ProtoDrift (OP)



Optimiser les poids de ProtoDrift (OP)



ProtoDrift Optimisé (OP)

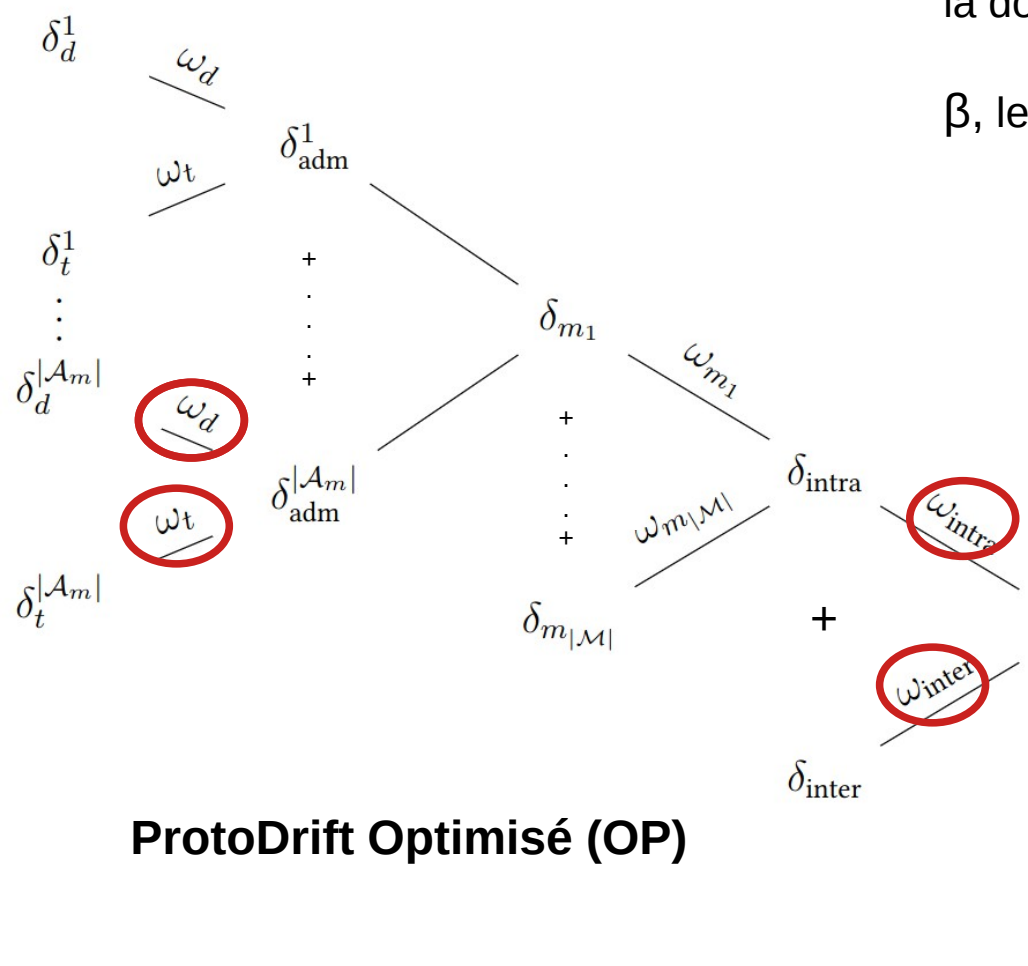
α , le poids relatif temporel d'administration sur la dose d'administration :

$$\alpha = \frac{\omega_t}{(\omega_t + \omega_d)}$$

β , le poids relatif de l'inter sur l'intra-cycle :

$$\beta = \frac{\omega_{inter}}{(\omega_{inter} + \omega_{intra})}$$

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies Optimiser les poids de ProtoDrift (OP)



ProtoDrift Optimisé (OP)

α, le poids relatif temporel d'administration sur la dose d'administration :

$$\alpha = \frac{\omega_t}{(\omega_t + \omega_d)}$$

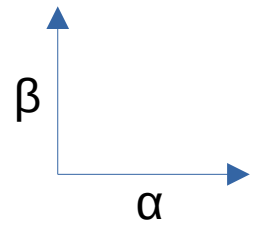
β, le poids relatif de l'inter sur l'intra-cycle :

$$\beta = \frac{\omega_{inter}}{(\omega_{inter} + \omega_{intra})}$$

$$\delta_{adm} = \alpha \delta_t + (1 - \alpha) \delta_d$$

$$\delta_{cycle} = \beta \delta_{inter} + (1 - \beta) \delta_{intra}$$

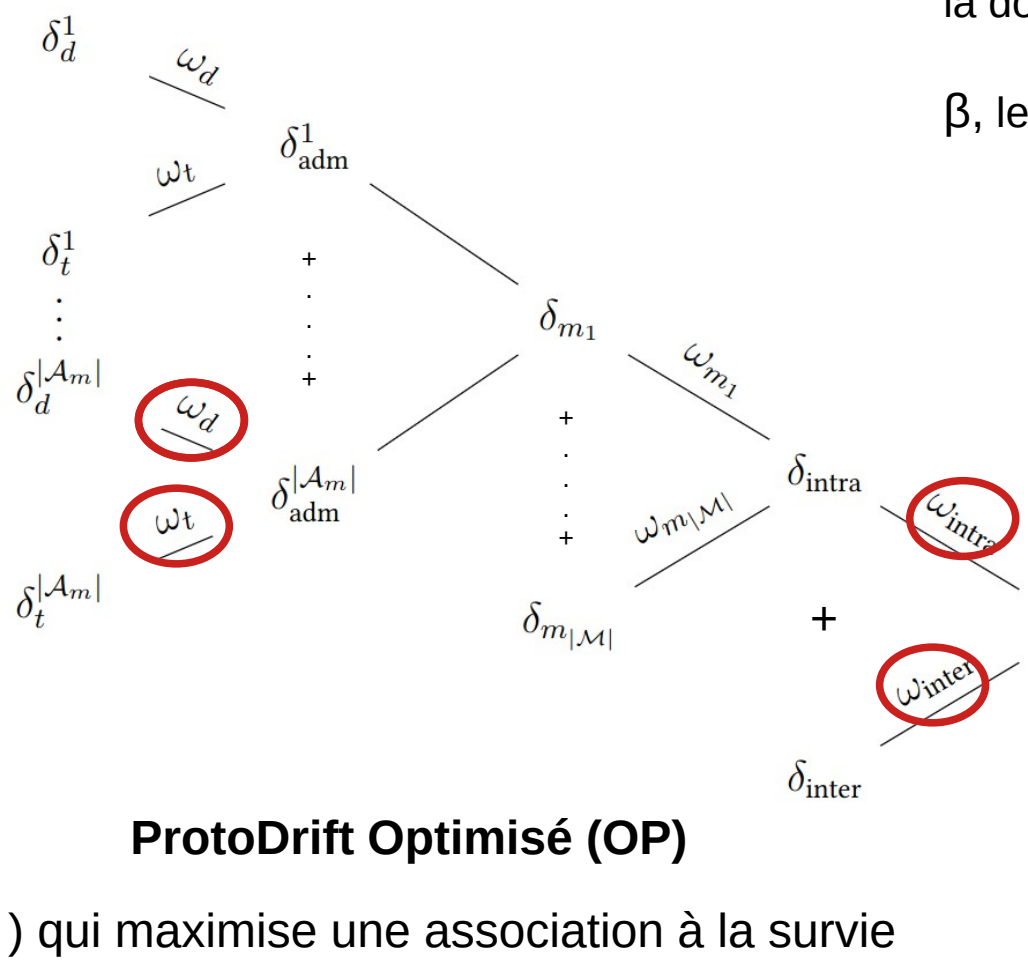
δ_{line} est fonction de α et β



Grid search sur α et β

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Optimiser les poids de ProtoDrift (OP)



ProtoDrift Optimisé (OP)

$\delta_{line}(\alpha^*, \beta^*)$ qui maximise une association à la survie

α , le poids relatif temporel d'administration sur la dose d'administration :

$$\alpha = \frac{\omega_t}{(\omega_t + \omega_d)}$$

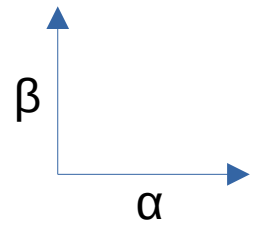
β , le poids relatif de l'inter sur l'intra-cycle :

$$\beta = \frac{\omega_{inter}}{(\omega_{inter} + \omega_{intra})}$$

$$\delta_{adm} = \alpha \delta_t + (1 - \alpha) \delta_d$$

$$\delta_{cycle} = \beta \delta_{inter} + (1 - \beta) \delta_{intra}$$

δ_{line} est fonction de α et β



Grid search sur α et β

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Optimiser les poids de ProtoDrift (OP)

α , le poids relatif temporel d'administration sur la dose d'administration : $\alpha = \frac{\omega_t}{(\omega_t + \omega_d)}$

β , le poids relatif de l'inter sur l'intra cycle : $\beta = \frac{\omega_{inter}}{(\omega_{inter} + \omega_{intra})}$

$$\delta_{adm} = \alpha\delta_t + (1-\alpha)\delta_d$$

$$\delta_{cycle} = \beta\delta_{inter} + (1-\beta)\delta_{intra}$$

ProtoDrift : $\delta_{line}(\alpha, \beta)$

α : temps vs. dose
 β : inter vs. intra



ProtoDrift Naïf (NP) :

$$\delta_{line}(\alpha=1/2, \beta=1/2)$$

ProtoDrift Optimisé (OP) :

$$\delta_{line}(\alpha^*, \beta^*)$$

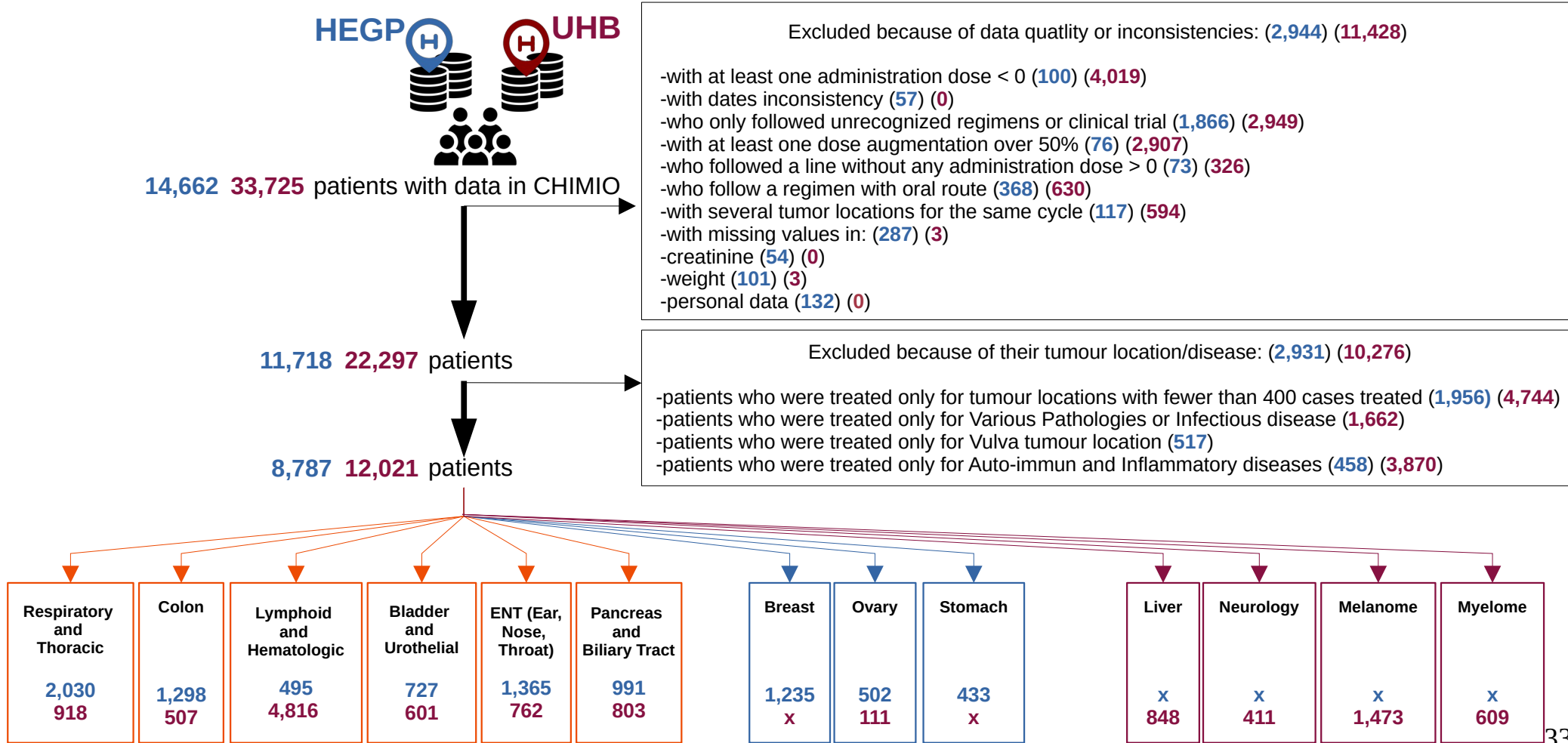
ProtoDrift Optimisé (OP)

Grid search sur α et β

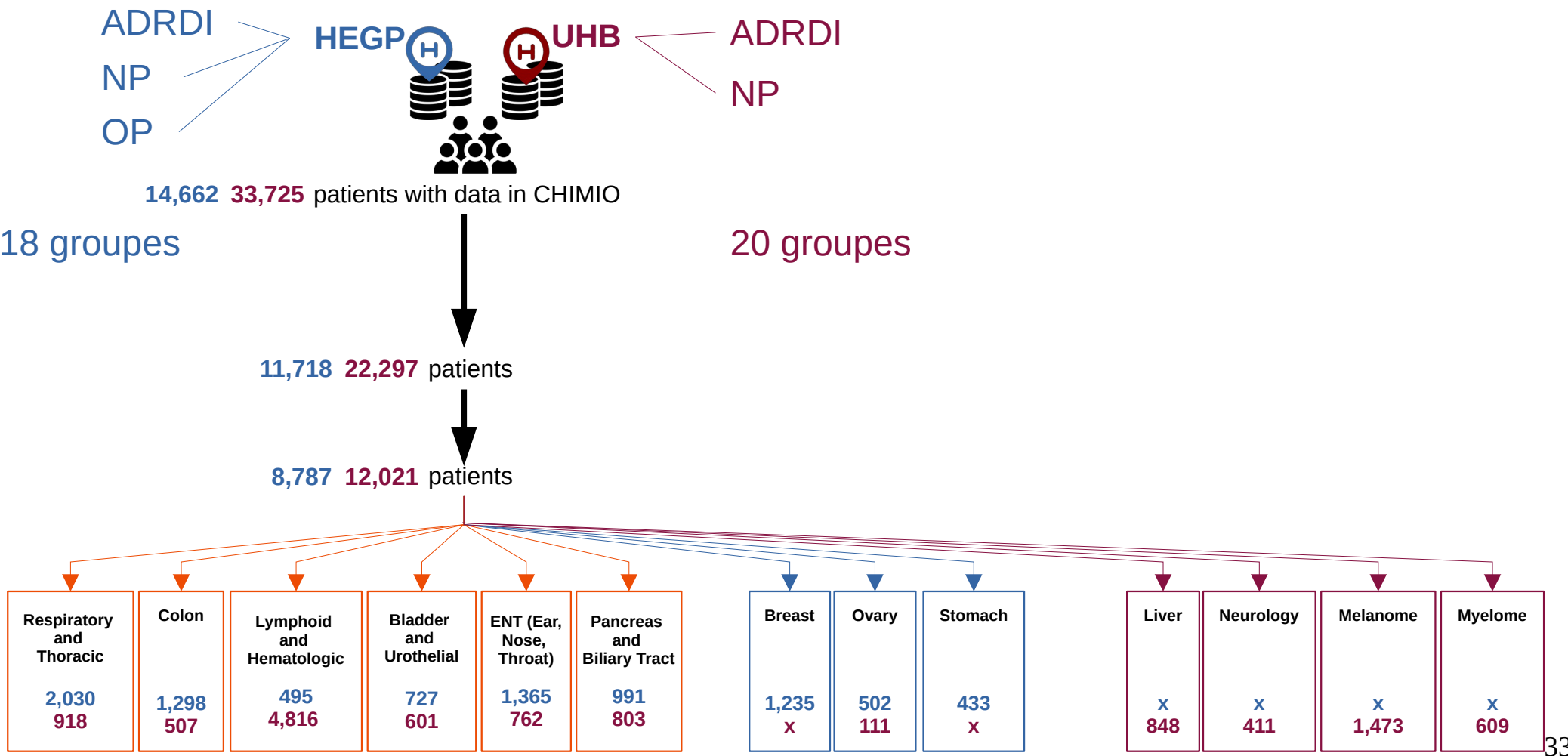
$\delta_{line}(\alpha^*, \beta^*)$ qui maximise une association à la survie

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Application : Sélection des groupes de patients

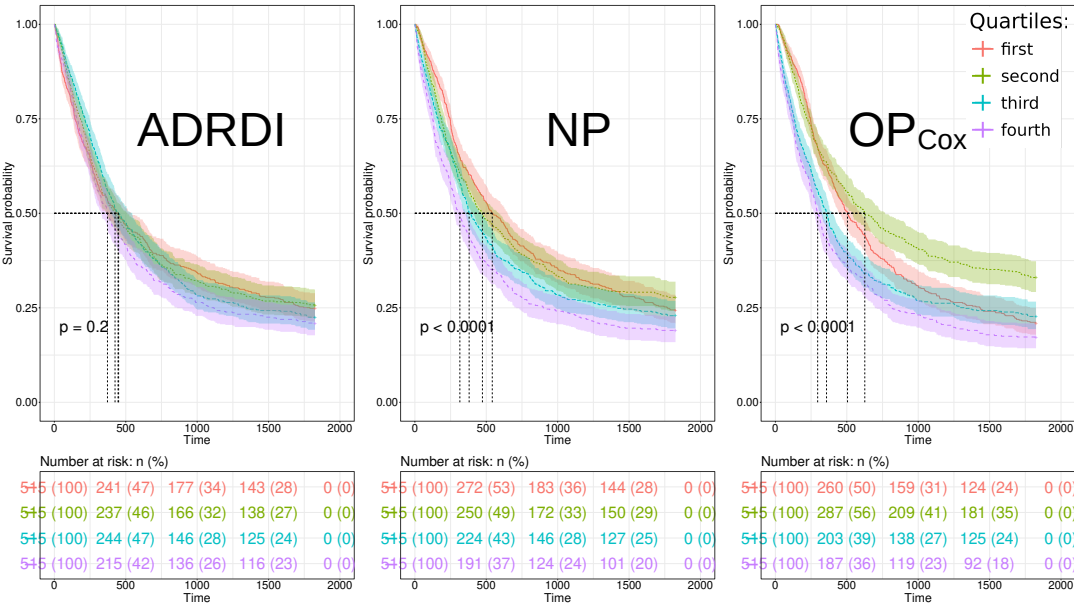


Application : Sélection des groupes de patients



II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

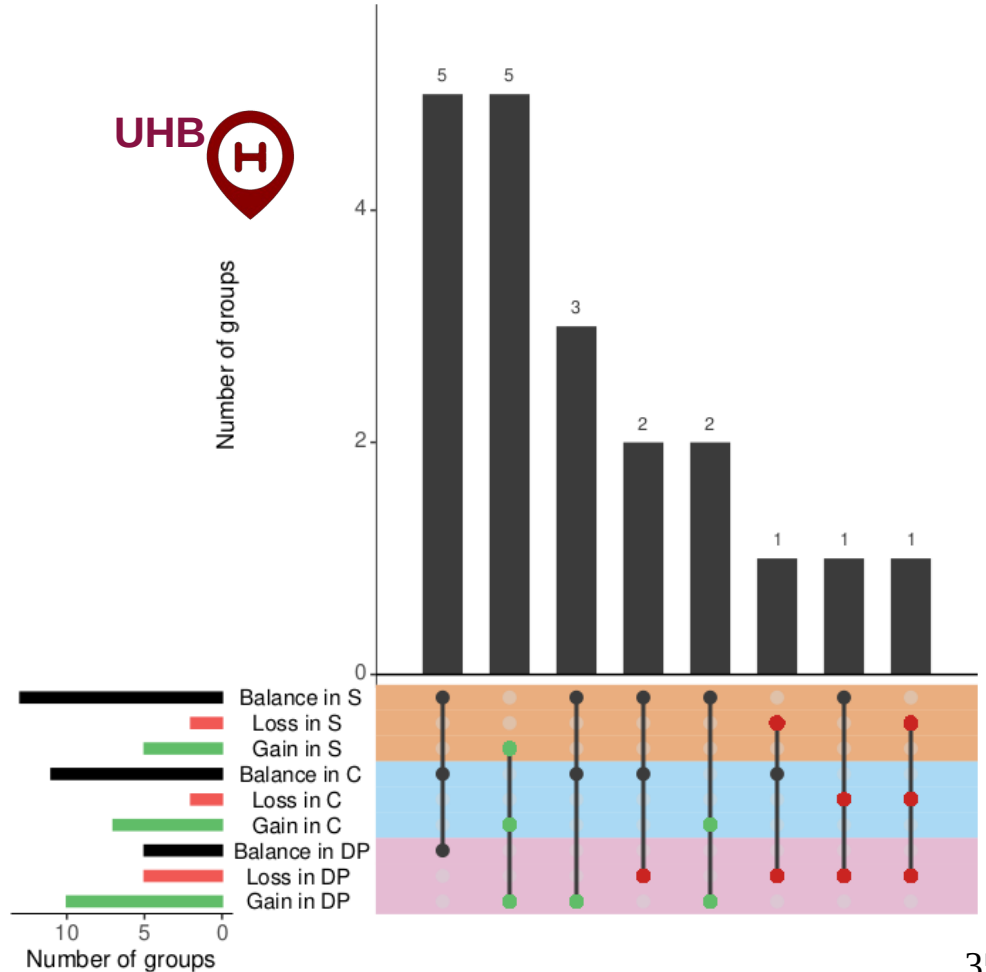
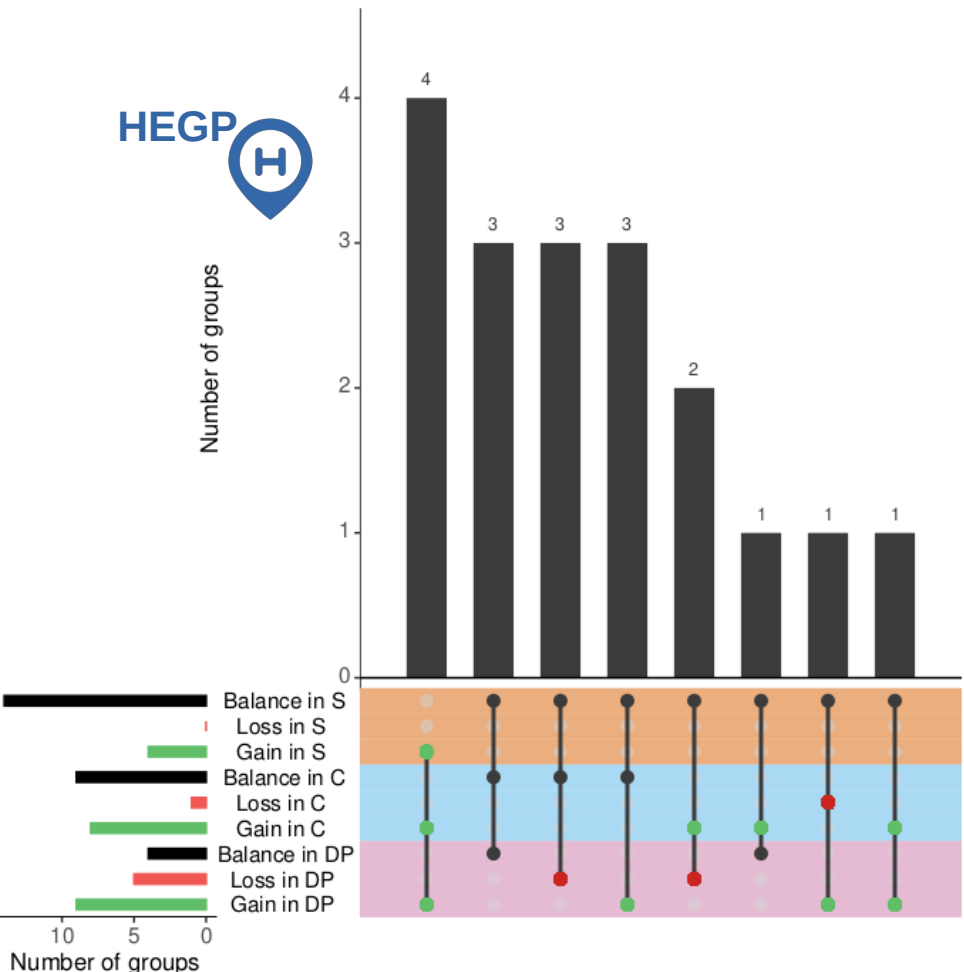
Analyse comparative sur le groupe respiratoire et thoracique en 1^{ère} ligne



	Significance of the explanatory variable				Prediction score (C-index)			Discriminative power analysis between quartiles (LogRank test p-values)					
	θ ₁	CI	sd	p-value	Value	CI	sd	1 st vs. 2 nd	1 st vs. 3 rd	2 nd vs. 3 rd	1 st vs. 4 th	2 nd vs. 4 th	3 rd vs. 4 th
OP _{Cox}	1.10	(0.72 - 1.49)	0.23	0.01	0.55	(0.52 - 0.58)	0.02	0.01	0.04	0.01	0.01	0.01	0.03
NP	1.44	(0.76 - 2.10)	0.40	0.01	0.54	(0.51 - 0.57)	0.02	0.89	0.05	0.06	0.01	0.01	0.03
ADRDI	-0.28	(-0.62 - 0.07)	0.21	0.23	0.52	(0.49 - 0.55)	0.02	0.89	0.89	0.89	0.21	0.21	0.21

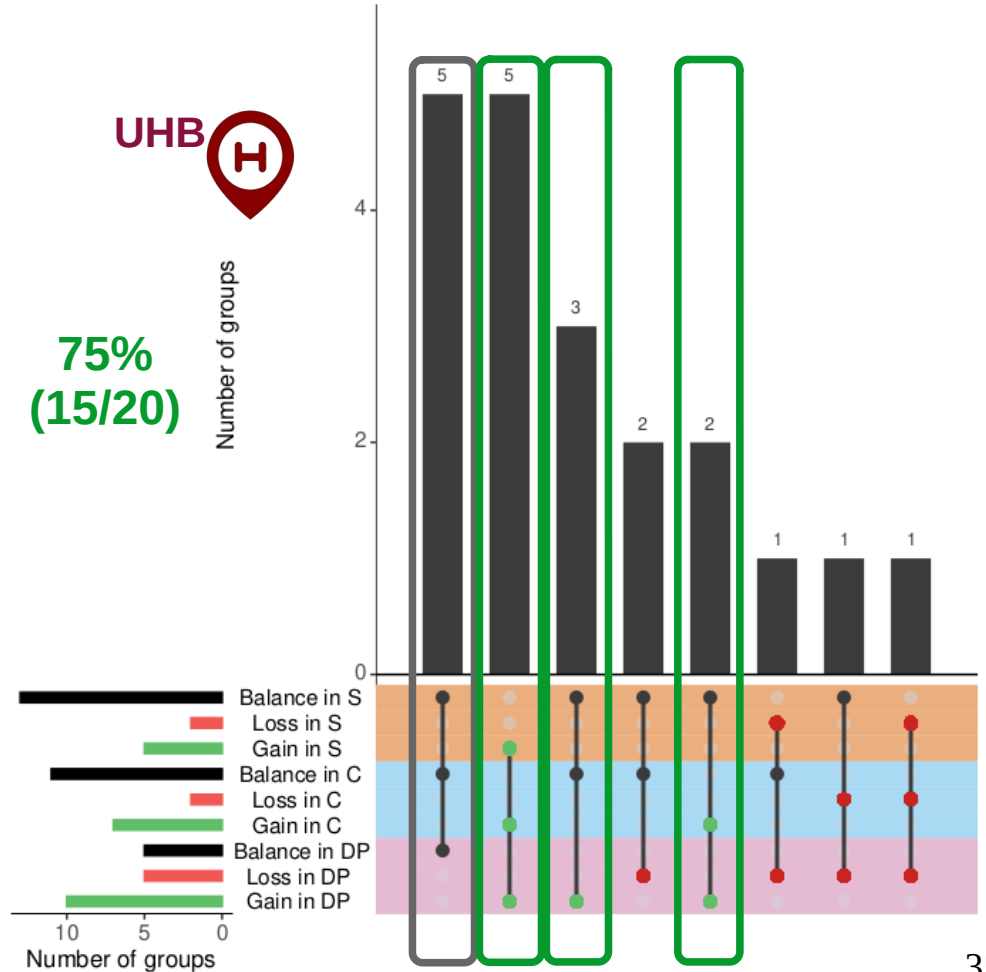
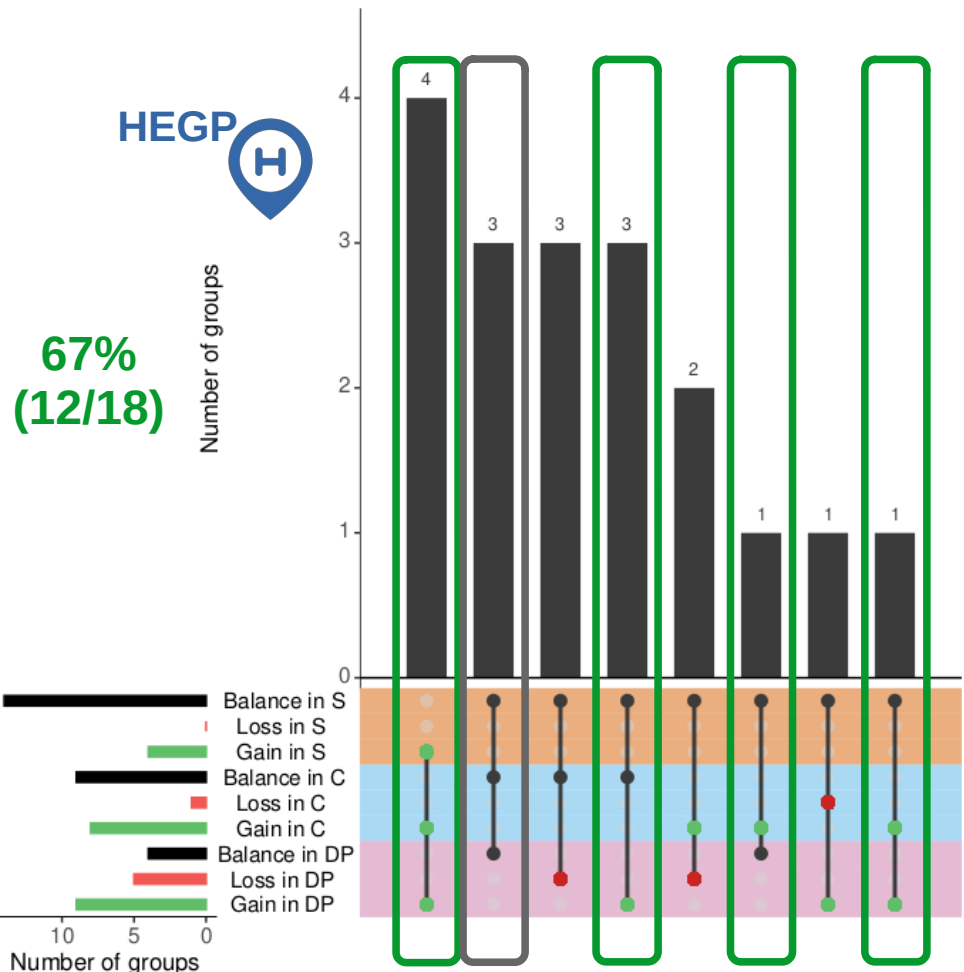
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Analyse comparative NP-ADRDl sur tous les groupes de patients



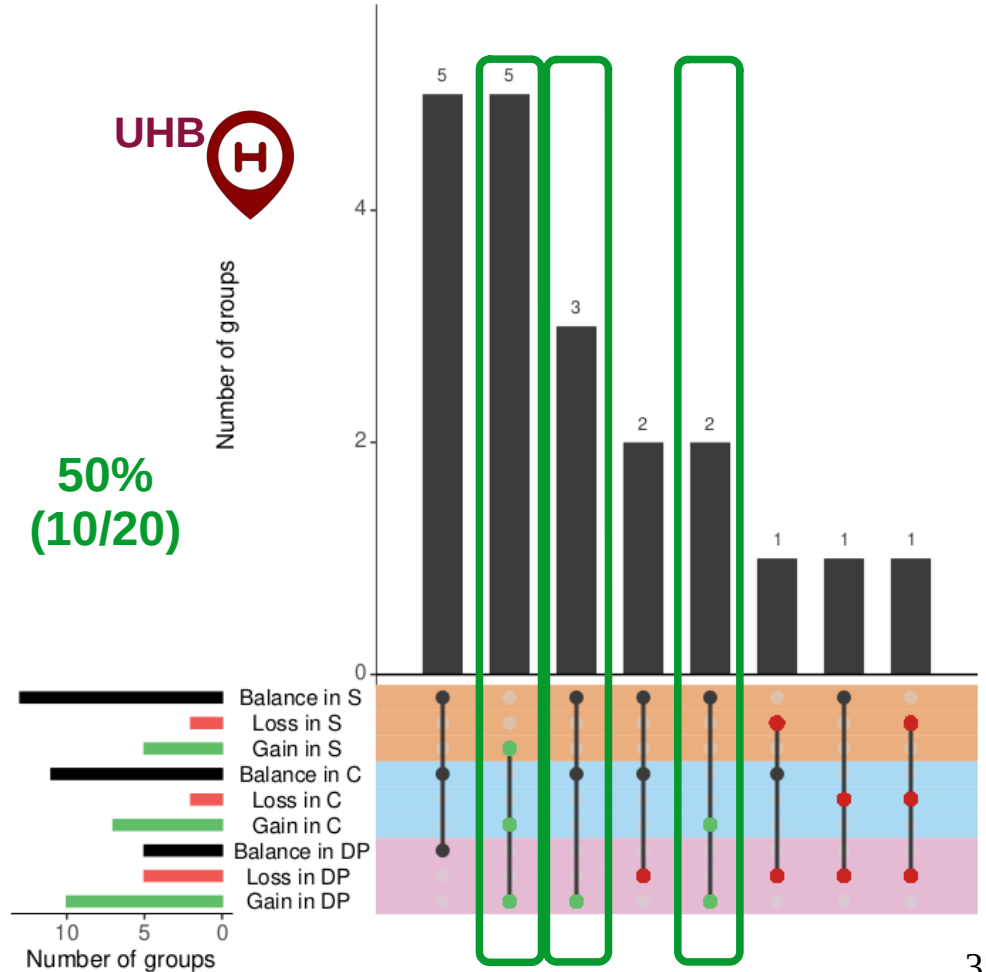
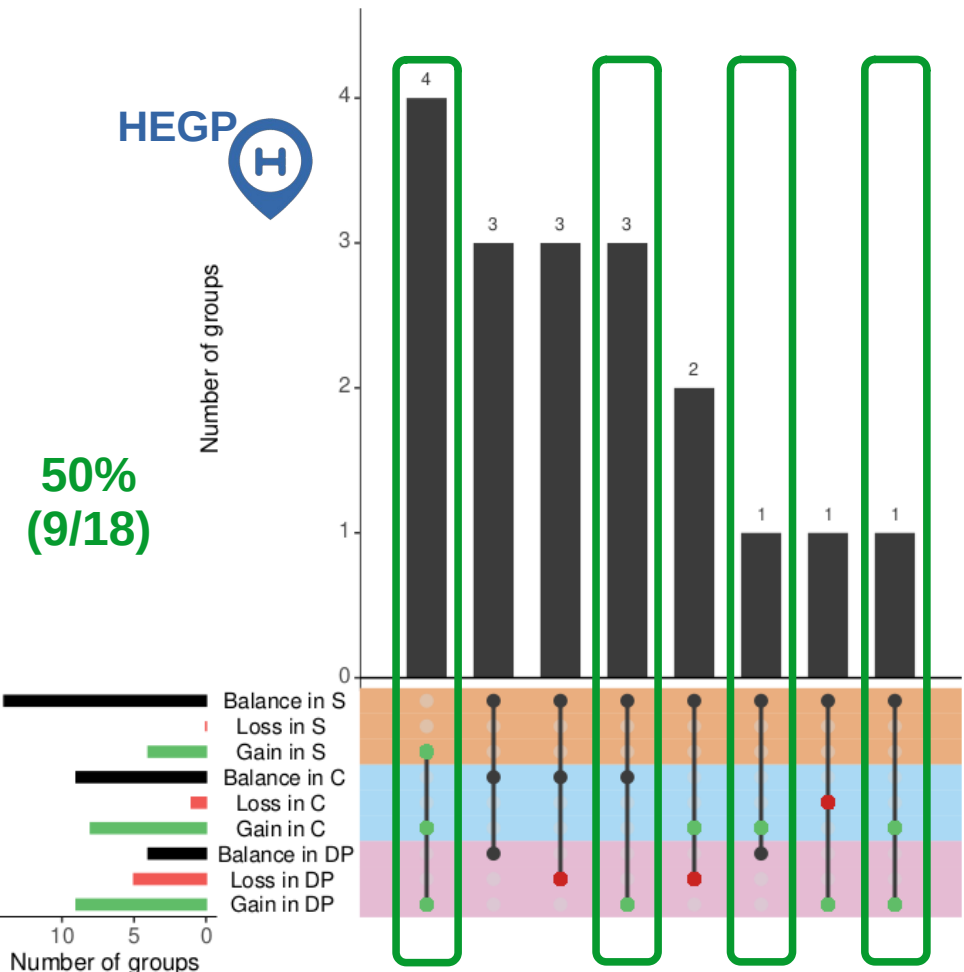
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Analyse comparative NP-ADRDl sur tous les groupes de patients



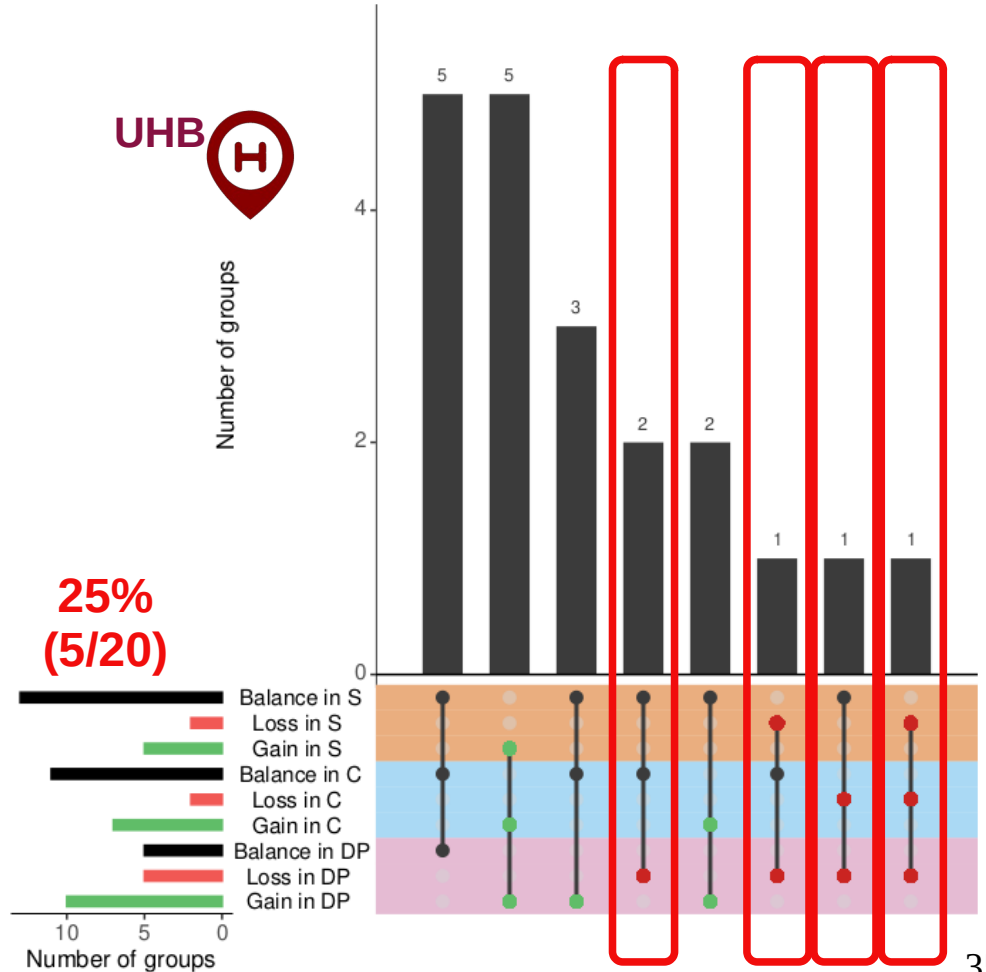
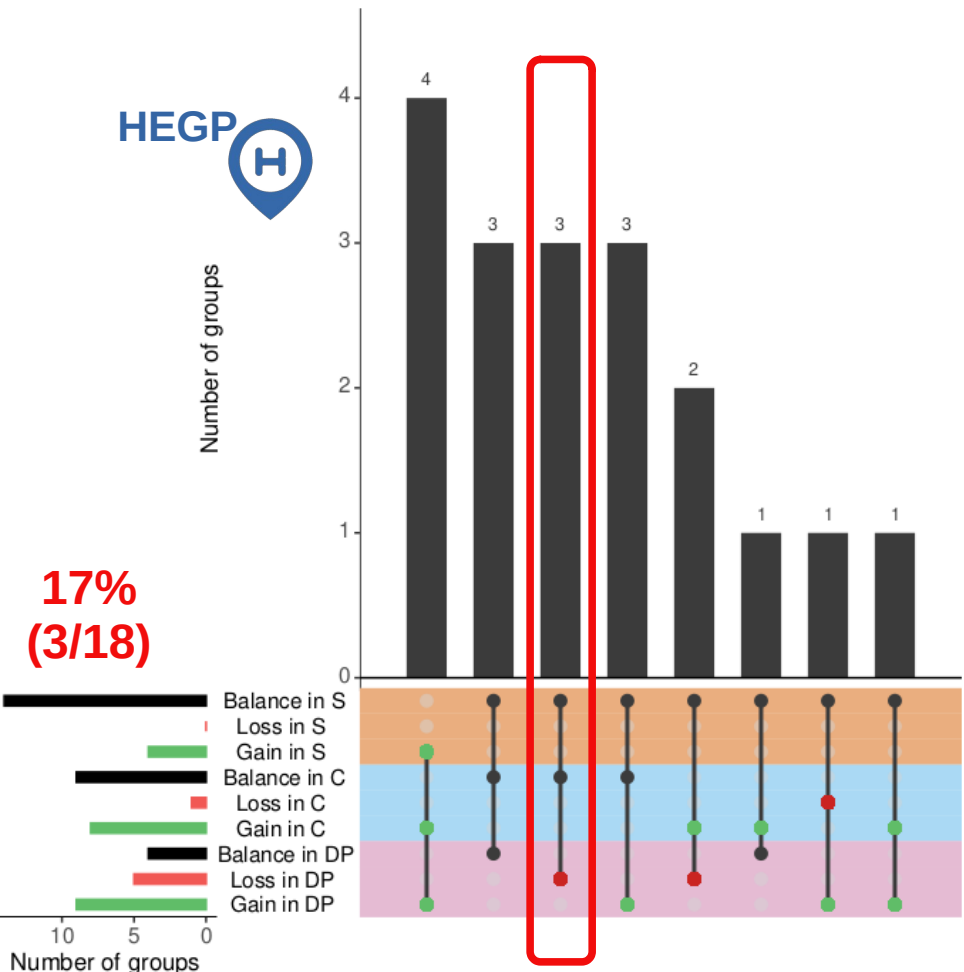
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Analyse comparative NP-ADRDl sur tous les groupes de patients



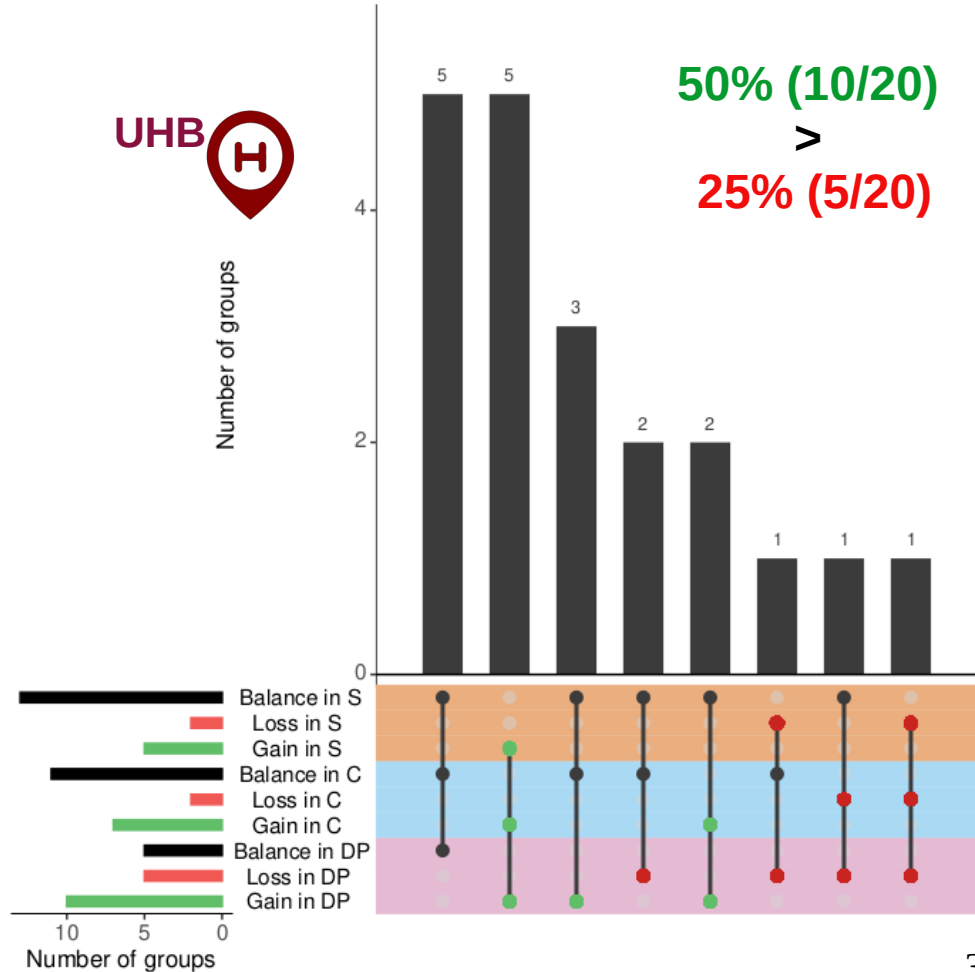
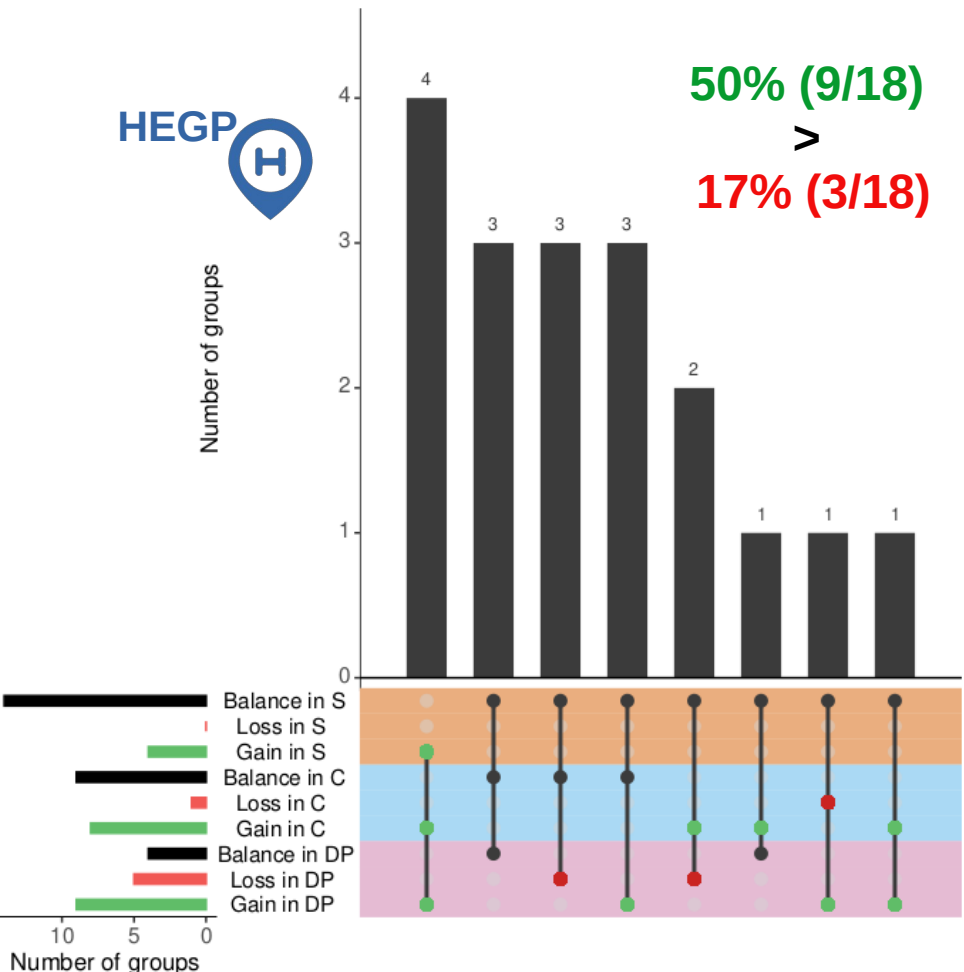
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Analyse comparative NP-ADRDl sur tous les groupes de patients



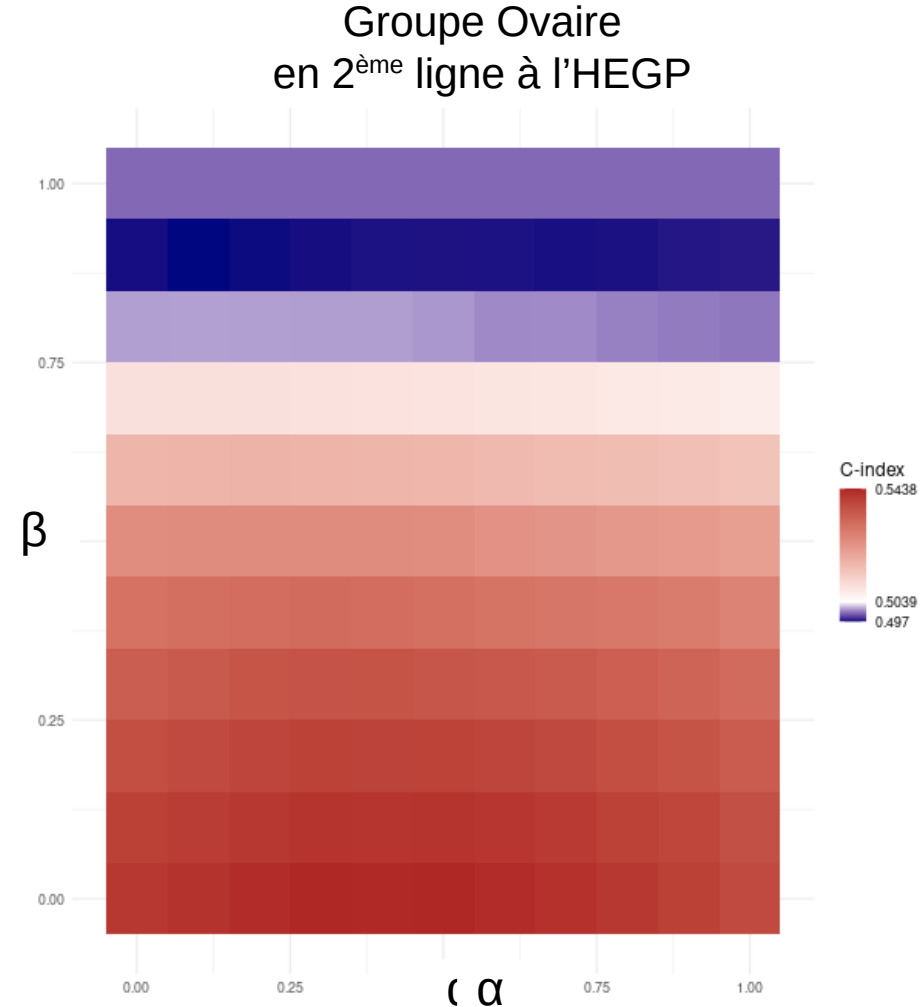
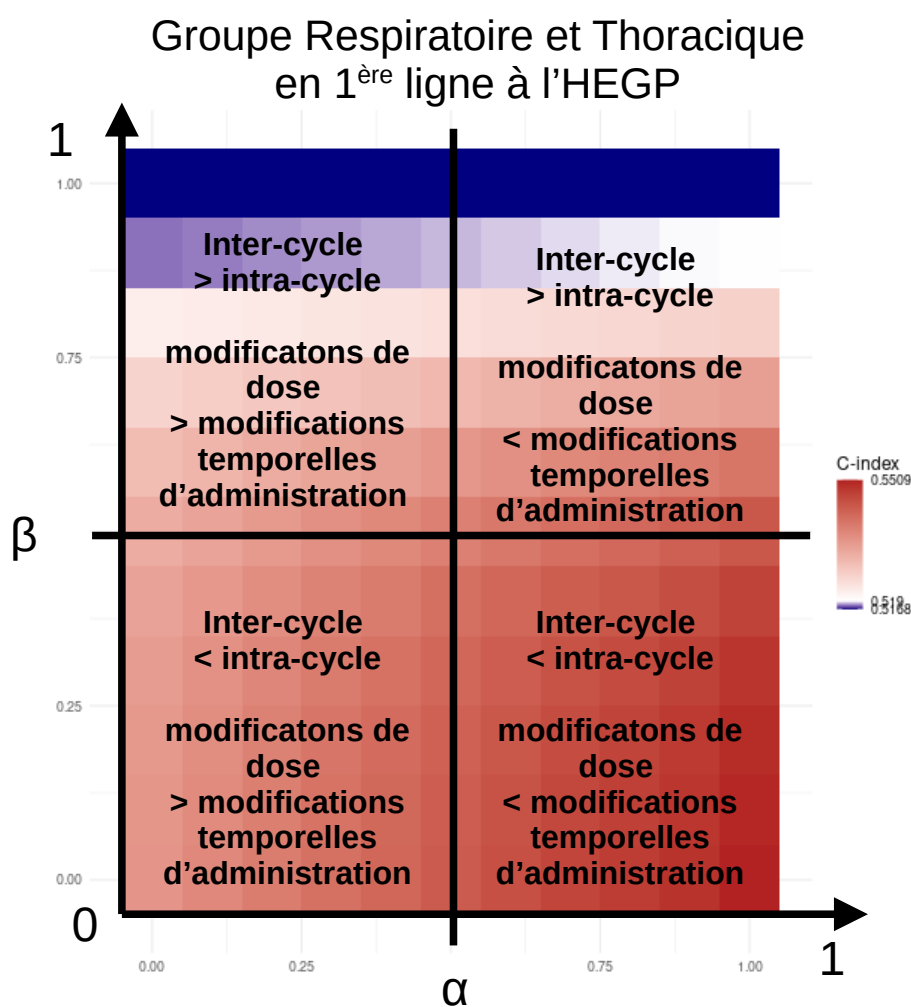
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Analyse comparative NP-ADRDl sur tous les groupes de patients



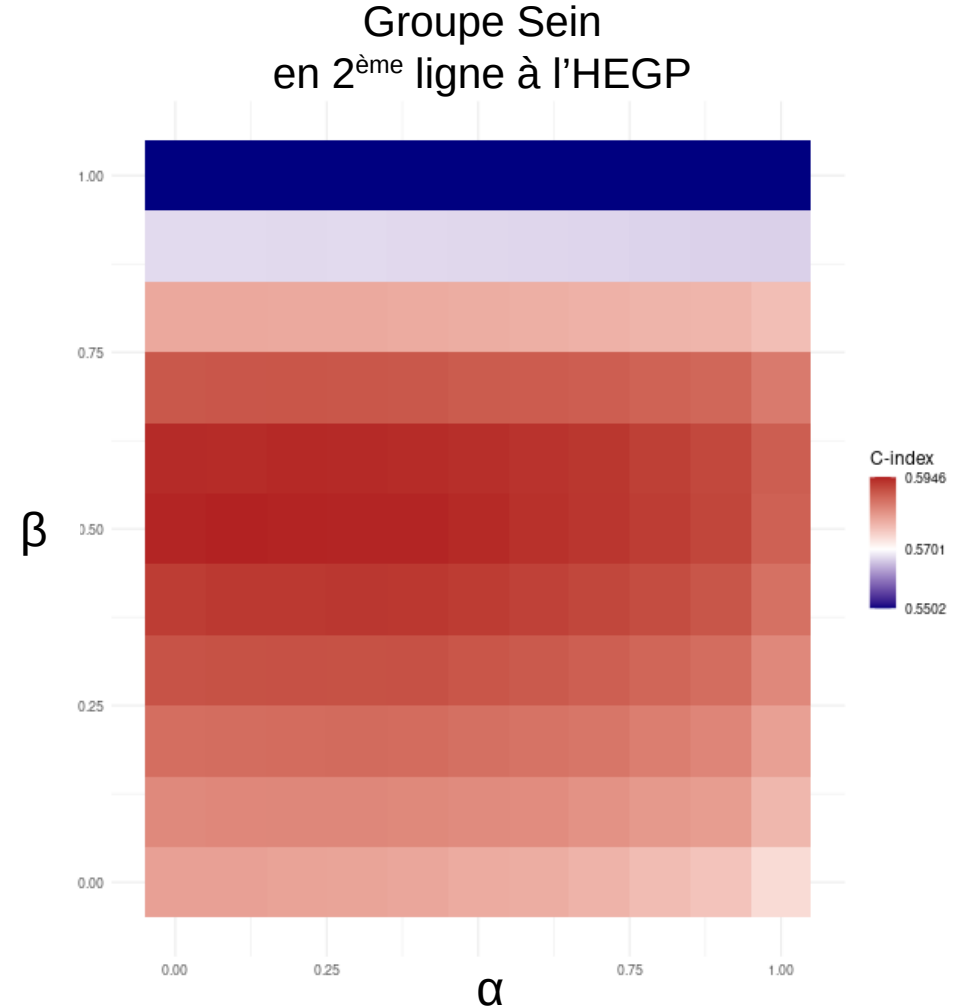
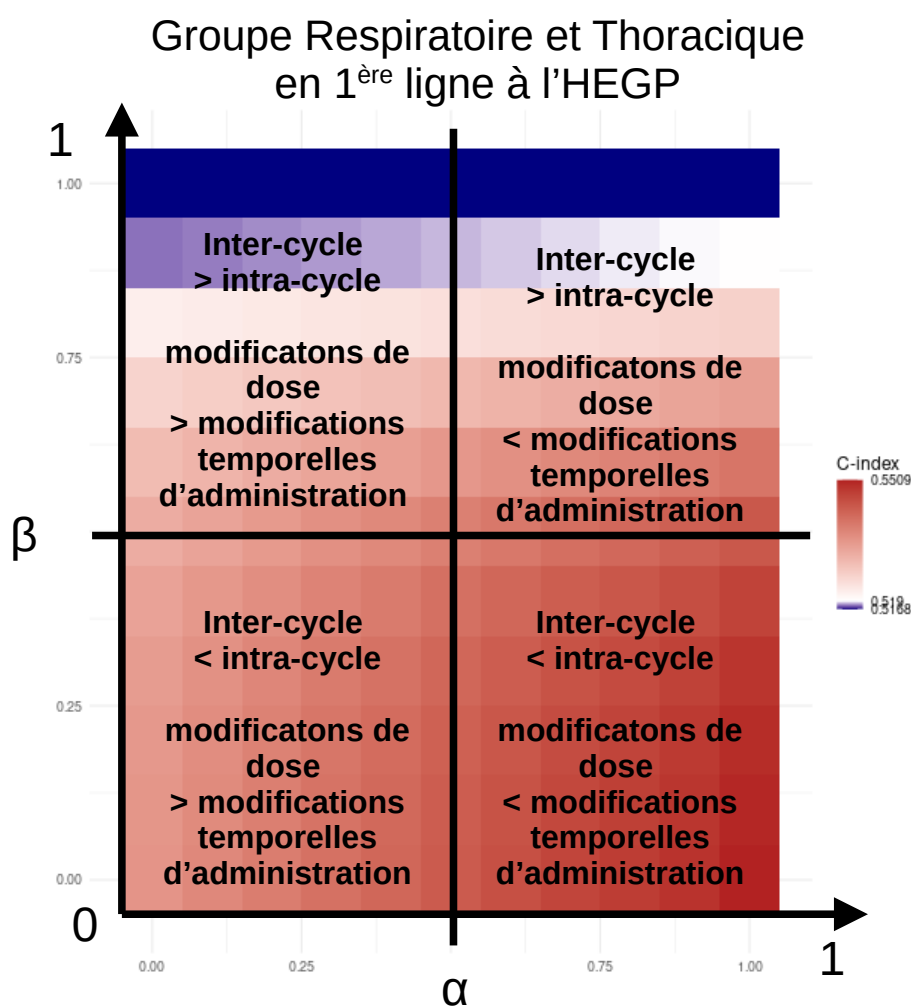
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Exploration de l'impact sur l'OS des ajustements de dose vs. temps



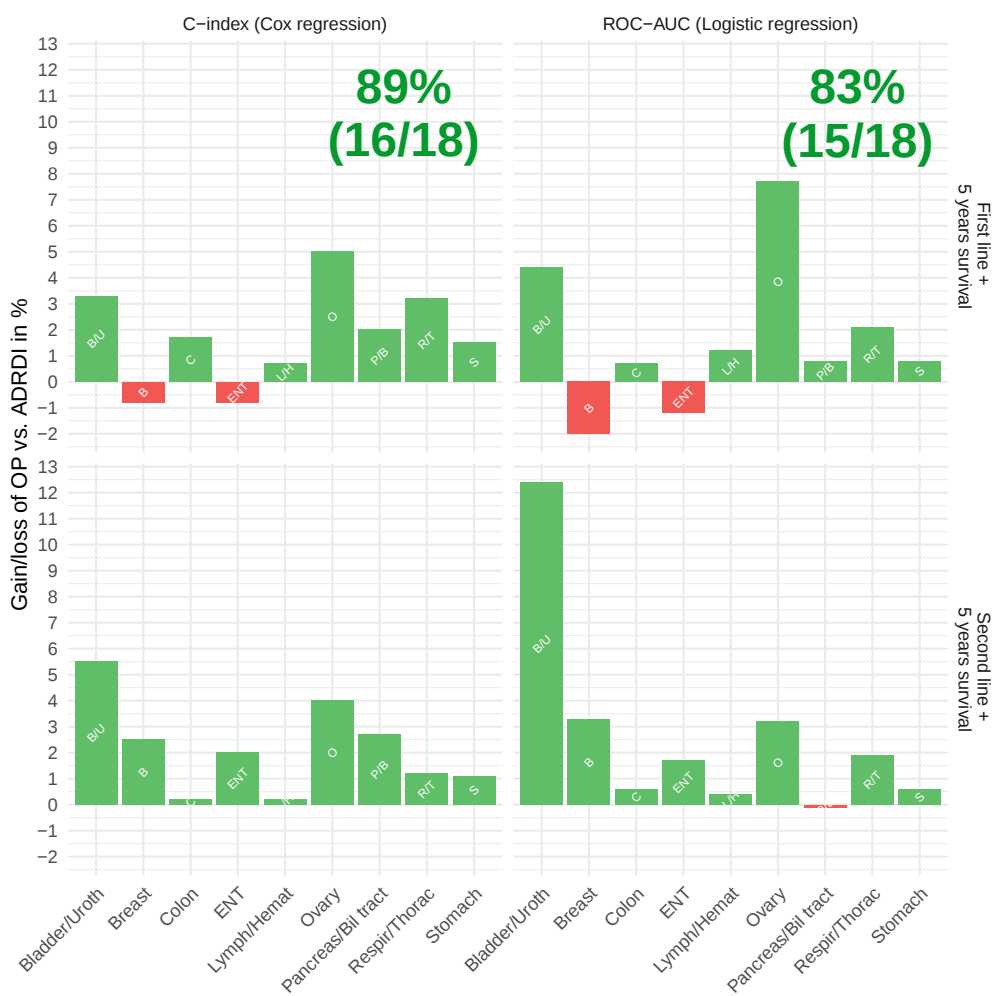
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Exploration de l'impact sur l'OS des ajustements de dose vs. temps



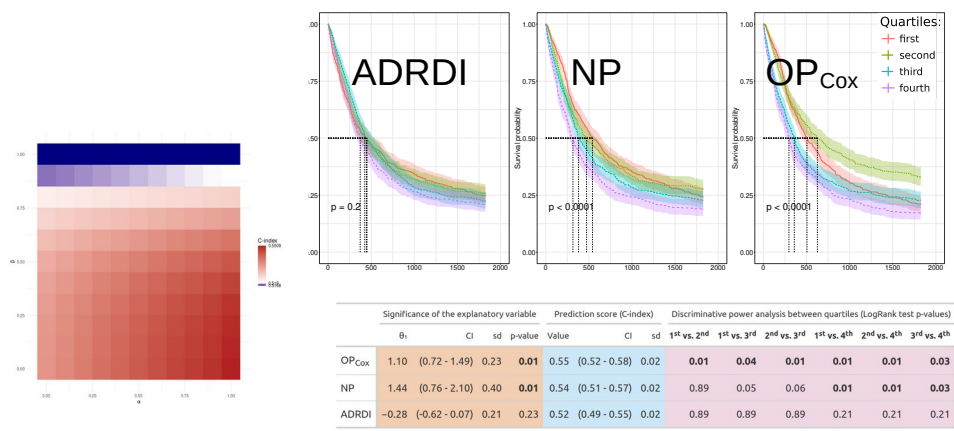
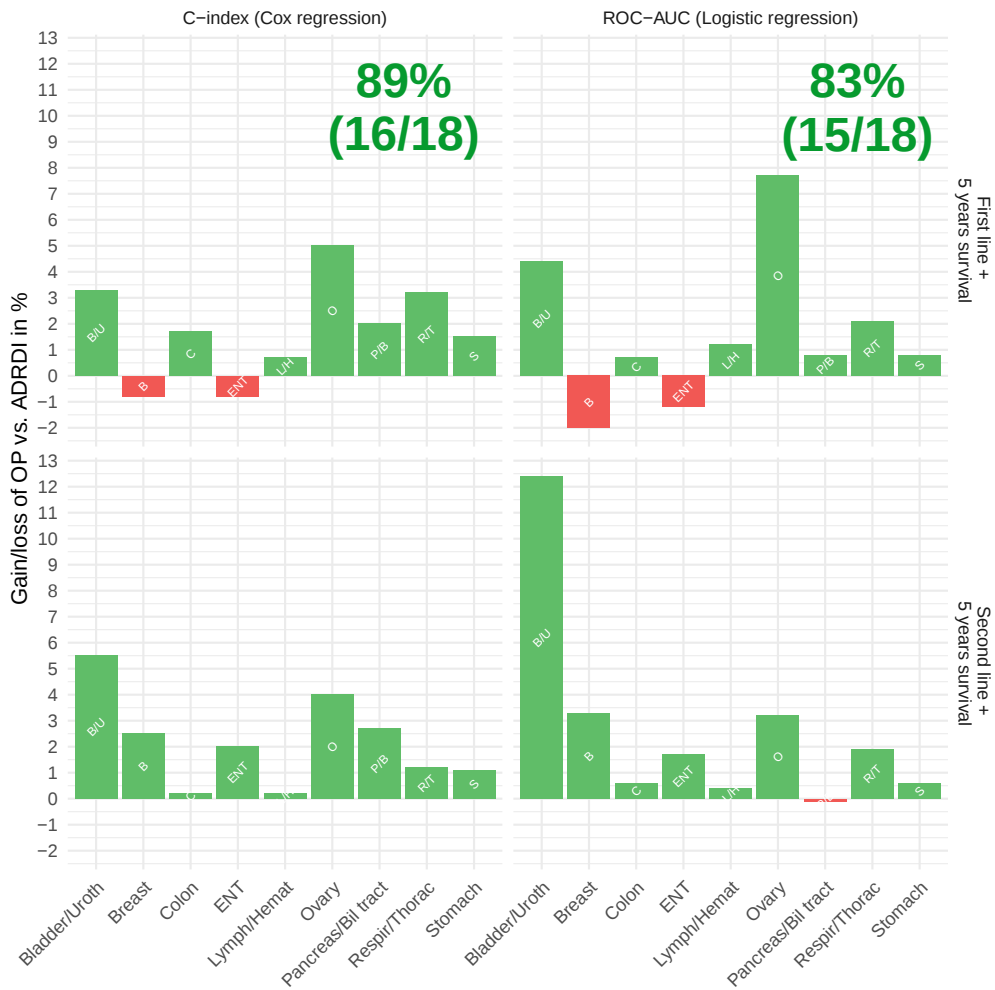
II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Optimisation réalisée sur les 18 groupes de l'HEGP



II. Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Optimisation réalisée sur les 18 groupes de l'HEGP



<https://files.inria.fr/protodrift-surv/>

II. Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Discussion

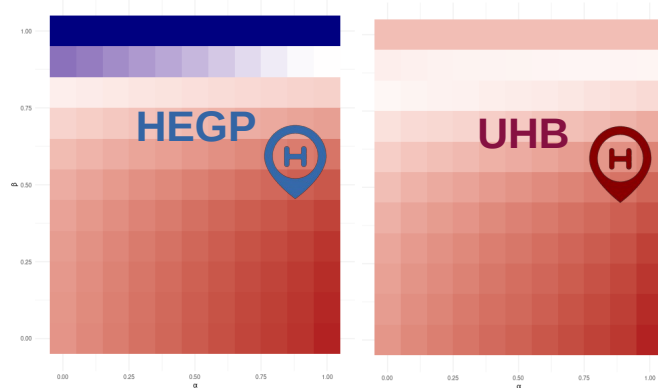
- ProtoDrift plus associé à la survie que l'ADRDI
 - → **Remplacer l'ADRDI** pour mesurer l'adhésion
 - Meilleure prise en compte du **calendrier**
- Apporte plus d'**interprétabilité** sur les différents ajustements
- Générateur d'hypothèses

II. Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

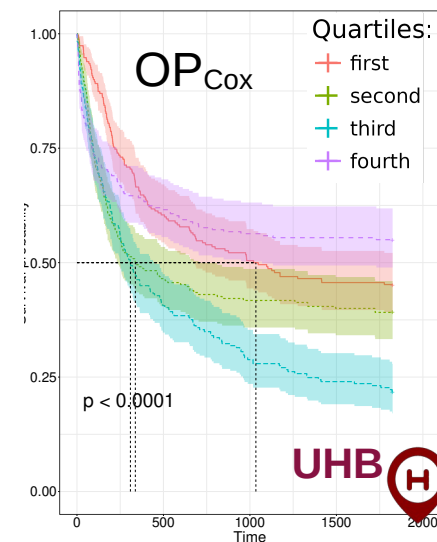
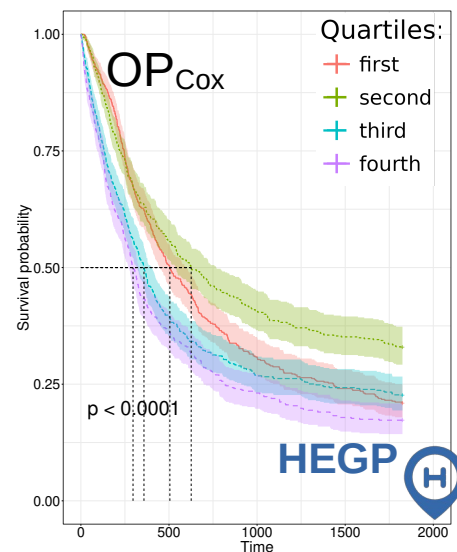
Discussion

- ProtoDrift plus associé à la survie que l'ADRDI
 - → **Remplacer l'ADRDI** pour mesurer l'adhésion
 - Meilleure prise en compte du **calendrier**
- Apporte plus d'**interprétabilité** sur les différents ajustements
- Générateur d'hypothèses

Groupe Respiratoire et Thoracique en 1^{ère} ligne à l'HEGP et au CHU BDX:



Inter-cycle < Intra-cycle
Dose < décalage temporel intra cycle



Quartile le moins adhérent ≠ entre HEGP et BDX

Introduction

État de l'art

Objectifs

I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Limites, perspectives

Conclusion

Limites et perspectives



OntoTox:

- **Évaluation** des extractions
- Utilisation de **Grands Modèles de Langages** :
 - En France : OncoBERT
 - *Ruiz Sarrias et al. (2024)* : Comparaison GPT-4 vs. oncologues pour classer la gravité des toxicités. 87.5% de précision.
- Amélioration de la **temporalité** des toxicités extraites



ChemoOnto:

- Applications d'algorithmes de **fouille de graphe** sur les lignes suivies



ProtoDrift:

- Application clinique : Cancer de l'**ovaire et gériatrie**
- Développements **méthodologiques** (ex : optimiser les poids médicaments)

Introduction

État de l'art

Objectifs

I.Représenter et extraire les connaissances sur les chimiothérapies et leurs réponses

II.Mesurer l'adhésion aux chimiothérapies

Limites, perspectives

Conclusion

Conclusion

Objectif : Extraire et prédire les réponses aux chimiothérapies à partir des données hospitalières.

- **ChemoOnto et Ontox** : Exploitation des données hospitalières
 - **Outils d'extraction** de connaissances
 - **Intégration** dans un modèle commun
 - Définition de **standards**
 - **Réutilisations** : ChemoKG, Medkit, ProtoDrift
- **ProtoDrift**: Mesure de l'adhésion
 - **ProtoDrift is the new RDI**
 - Exploration nuancée des impacts des doses/temps sur la survie
 - Résultats pan-cancers d'intérêt pour la recherche en oncologie



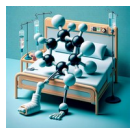
Projets Git :



<https://gitlab.inria.fr/arogier/ChemoOntoTox>



<https://gitlab.inria.fr/arogier/protodrift>



<https://gitlab.inria.fr/arogier/protodrift-survivor>

Merci !



Site de ProtoDrift :



<https://files.inria.fr/protodrift-surv/>

