

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

C. Piriou¹, S. Despres¹, J. Nobecourt¹, C. Le Roy², C. Irles²

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 hétérogène 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 > à 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 validées (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 laboratoire 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 du 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 et leur formalisation en SWRL³.

¹ 3-(4,5-dimethyl-thiazol-2yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium

² Méthode rapide de numération des cellules vivantes

³ Semantic Web Rule Language

2 Etat de l'art

2.1 Critères diagnostiques de la LLC

Parmi les références bibliographiques les plus pertinentes nous retrouvons « IWCLL⁴ qui fait référence aux critères diagnostiques, de prédiction de l'évolution et aux recommandations de traitement établis par le groupe de travail international sur la leucémie lymphoïde chronique, également connu sous le nom de groupe de travail de IWCLL(2). Ces critères ont été révisés en 2018 et sont utilisés par les médecins pour diagnostiquer la LLC et déterminer le stade de la maladie, ainsi que pour guider les décisions de traitement. Les critères de l'IWCLL sont régulièrement mis à jour pour tenir compte des nouvelles découvertes scientifiques et des avancées dans le traitement de la LLC (2). Dans notre approche, nous utilisons ces facteurs pronostiques et nous y ajoutons le test MTS.

2.2 Facteurs pronostiques de la LLC

Les facteurs pronostiques de la LLC sont des éléments qui aident à prédire l'évolution de la maladie et qui permettent de prendre des décisions thérapeutiques adéquates en considérant le rapport bénéfice risque (7). Il est important de disposer de facteurs fiables car ils permettent de prendre en compte la variabilité de l'évolutivité de la maladie entre patients.

Comme dans les autres hémopathies malignes, certains facteurs cliniques tels un âge avancé, un mauvais état général reflété par l'index OMS, l'existence de signes cliniques généraux, de comorbidités associées ont une influence sur l'évolution de la maladie et donc un impact négatif sur la survie. La plupart des études suggèrent aussi un meilleur pronostic de l'évolution de la LLC chez la femme. Les stades B et C de la classification de Binet utilisée en Europe figurent également parmi les facteurs pronostiques de même que la réponse au traitement qui est de plus en plus utilisée (8).

Les facteurs identifiés avec un impact fort sur le pronostic sont le temps de doublement des lymphocytes (TDL) inférieur à six mois, un profil non muté des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGHV), la présence d'une délétion 17p13 ou d'une délétion 11q22-q23 (9). Toutefois, les facteurs pronostiques cliniquement validés et utiles sont rares. Leur validation suit des règles rigoureuses, trop rarement respectées (7). En outre, ils ne prennent pas en compte la variabilité évolutive de la maladie d'un patient à un autre.

Notre approche est centrée sur la prédiction du passage de la forme indolente à la forme progressive pour des patients diagnostiqués indolents en tenant compte du test MTS.

2.3 Graphe de connaissances en Oncologie

Les GC permettent de modéliser des domaines complexes, ce qui en fait une technologie appropriée pour la recherche sur le cancer (10). Ils constituent une manière de structurer des connaissances en organisant l'information sous la forme d'un graphe et représentent un outil idéal pour l'intégration et l'exploitation de données hétérogènes (11).

Pour une pathologie telle que le cancer, particulièrement multifactorielle, avec un profil unique pour chaque patient, il est nécessaire de construire des représentations accessibles aux cliniciens, aux chercheurs qui soient interprétables par la machine. En tant que tels, les GC représentent une opportunité

de prendre en charge la complexité du domaine tout en permettant la construction de solutions facilitant le diagnostic, le pronostic, le traitement et la prévention du cancer (10).

Cette approche offre des avantages pour l'analyse des données, la présentation et la visualisation d'informations précieuses (12). Elle enrichit sémantiquement les données et permet d'établir facilement des liens avec des données tierces. Les résultats démontrent que cette solution fondée sur des graphes permet d'effectuer des requêtes complexes et d'améliorer les performances de leur exécution (12).

3 Méthodologie

Un GC est constitué de trois composants : une ontologie, des vocabulaires contrôlés et les données couvertes par le graphe. La méthodologie de construction d'un GC comporte trois étapes (13): - construction du corpus ; - construction de l'ontologie *CLL Prognosis Ontology* (CLLPO); - instanciation du graphe pour répondre aux questions de compétence définies dans l'étape d'acquisition.

3.1 Construction du corpus

La construction de ce corpus est une étape cruciale déterminant la qualité des prédictions de la progression de la maladie et leur fiabilité. Elle permet de garantir la qualité des données, de les uniformiser, pour améliorer la précision de notre GC.

3.1.1 Patients atteints de LLC ciblés

Nous avons inclus dans notre corpus uniquement des données de patients atteints de LLC anonymisés, qui sont testés fonctionnellement (test MTS) par le laboratoire SIMHEL. Les patients sont suivis par le Service d'Hématologie Biologique et la consultation d'Hématologie de l'Hôpital Avicenne (AP-HP). À ce jour, 445 patients atteints de LLC ont été inclus dans notre étude.

3.1.2 Données cibles

Nous ciblons la collecte des données clinico-biologiques et thérapeutiques, pour l'ensemble de ces patients, réparties dans les trois structures :

- les données biologiques spécifiques (test MTS) au laboratoire SIMHEL sont regroupés sous format CSV;
- les données biologiques spécifiques au Service d'Hématologie Biologique sont structurées et stockées dans une base de données dont le point d'accès au dossier biologique du patient est le système de gestion de laboratoire GLIMS ;
- les données cliniques et thérapeutiques du patient sont recueillies lors de la consultation et stockées dans le dossier médical du DPI⁵.

3.1.3 Méthodologie de la collecte

Les données anonymisées produites par les membres de l'équipe de recherche SIMHEL constituent le socle de départ de construction du corpus. Les données sont stockées dans une structure tabulaire et disponible sous format CSV. Il est périodiquement complété, avec des données cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients atteints de LLC par le Service d'Hématologie Biologique. Notre approche implique une collaboration avec les trois structures afin d'enrichir le corpus initial et de compléter les données manquantes ou contradictoires du fichier de données CSV hétérogène et incomplet. Il a été par conséquent nécessaire de faire certains

⁴ International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

⁵ Dossier Patient Informatisé

prétraitements en vue de l'exploitation.

Complétion et standardisation des données

Nous avons collaboré avec le laboratoire SIMHEL car certaines dates de consultations n'ont pas de valeur pour le test MTS renseignée mais disposent d'une mention (présence de cellules congelées). Pour enrichir les données disponibles, l'équipe du SIMHEL a manipulé les cellules congelées à ces dates.

Le fichier de données du SIMHEL a été constitué progressivement depuis 2010, par des personnes différentes sans suivre une norme préétablie. L'hétérogénéité des données se manifeste par : i) la coexistence de différents formats (exemple les dates) ; ii) des syntaxes différentes pour qualifier une même valeur d'une donnée (exemple, non répondeur / non resp/NR). Nous avons dû choisir une norme pour la saisie des données textuelles ; - les erreurs de saisie ont été corrigées (exemple, reponder -> répondeur) ; - l'interprétation des symboles figurant dans les valeurs (exemple le tiret qui peut être interprété comme négatif, donnée non renseignée, donnée similaire) ; la normalisation des colonnes contenant des données non atomiques (exemple, Traitement, M2). Plusieurs lignes peuvent correspondre à un patient dans le fichier CSV en fonction du test fonctionnel utilisé et ne sont pas classées par ordre chronologique. Par conséquent, nous avons rassemblé les lignes affectées à chaque patient anonymisé et nous les avons classées en fonction de la date des prélèvements.

Dans le fichier CSV, environ 7 patients n'étaient pas LLC mais relevaient plutôt des diagnostics différentiels tel que le lymphome Manteau ou SD lymphoprolifératif chronique. Nous avons écarté ces patients de nos données.

Nous avons collaboré avec le Service d'Hématologie Biologique de l'Hôpital Avicenne pour compléter les données biologiques spécifiques des patients atteints de LLC (IGHV, remaniements chromosomiques, mutations génétiques, CD38, score de Matutes et NFS) en fournissant les UPN⁶ des patients. Nous avons collaboré avec le médecin hématologue pour enrichir le corpus avec les données cliniques collectées lors des consultations (Signes cliniques, Comorbidités, Facteurs de risques, Stade de Binet, État d'évolution et Traitement). A cet effet, nous avons élaboré un questionnaire qui lui permettra de recueillir ces données au cours des consultations.

3.2 Construction du graphe de connaissance

Les questions de compétences

Afin de comprendre les attentes des chercheurs du domaine, nous avons collecté et explicité un ensemble de questions de compétences pour leur apporter une réponse adéquate en terme de prédiction de la LLC en se fondant sur les facteurs pronostiques chez les patients indolents (14).

Les questions de compétences sont :

- Q1 : La valeur du test MTS, comparée à d'autres facteurs pronostiques, est-elle un meilleur prédicteur de la progression de la maladie ?
- Q2 : Est-ce qu'il y a une cinétique de la valeur du test MTS qui indique le passage de l'état indolent à l'état progressif ?
- Q3 : La valeur MTS est-elle un indicateur d'échappement au traitement médicamenteux ?

Timeline décrivant l'évolution du patient

Nous avons construit une « timeline » représentant l'évolution de l'état du patient en présentant l'ordre chronologique dans lequel les événements se sont produits (Fig.1). Cette représentation permet de visualiser la progression au cours du temps de la LLC chez un patient.

La timeline du patient commence à la date du diagnostic de la LLC où sont identifiés le stade de la maladie (A, B, C) et l'état du patient (indolent, progressif). À partir de cette date, des prélèvements NFS (Numération Formule Sanguine) et des prélèvements pour le test MTS sont effectués à différents moments afin de surveiller l'évolution de la maladie.

Lors des consultations, le patient peut manifester différents signes cliniques tels qu'une hépatomégalie, des adénopathies ou une splénomégalie. Ces signes sont notés dans la timeline pour pouvoir suivre leur progression au fil du temps.

Dans la timeline, nous prenons en compte les traitements administrés et les complications éventuelles liées à la LLC. Nous enregistrons la date de début de chaque traitement, ainsi que le délai d'administration du traitement par rapport à la date du diagnostic. Nous notons également les dates des complications liées à la pathologie, si le patient en a connu. De cette manière, nous pouvons avoir une vue complète de l'historique de la LLC du patient.

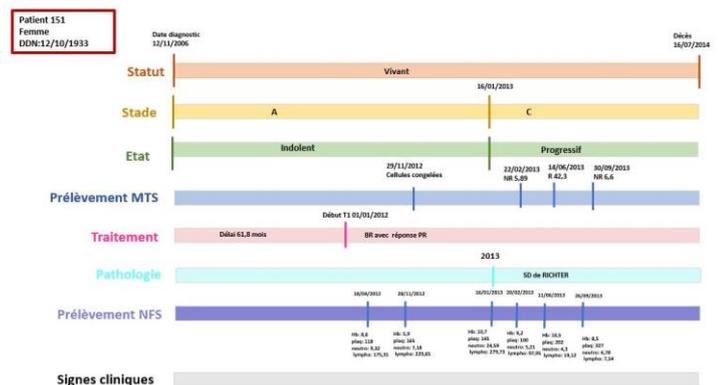


Fig. 1. : Timeline d'une instance du GC

Construction de l'ontologie

Le processus de construction de l'ontologie CLLPO est itératif selon une approche agile avec des ajustements et des révisions à mesure que l'ontologie est développée.

Le modèle conceptuel (Fig. 2) a été construit à partir des données contenues dans le fichier CSV et avec les experts. Nous avons identifié les principaux concepts relatifs à la LLC en les alignant avec les ontologies existantes (BO ; CLO) (15) (16) (17) : le statut cytogénétique, les signes cliniques, les prélèvements, les facteurs de risque, les traitements, les complications et les comorbidités. Ces concepts sont directement liés à l'UPN par des relations qui permettent de relier chaque patient aux données correspondantes. Le concept de statut cytogénétique correspond aux remaniements chromosomiques et aux mutations géniques. Le concept de prélèvement comporte deux types NFS et le test MTS représentés par deux classes dans l'ontologie.

⁶ Numéro d'identification Unique du Patient

Il convient de souligner que certains concepts tels que Signe clinique, Prélèvement et Traitement ont une dimension temporelle qui évolue en fonction des dates de prélèvement ou de consultation. Par exemple, la dimension temporelle pour les prélèvements NFS peut varier en fonction de la progression de la maladie et des traitements administrés.

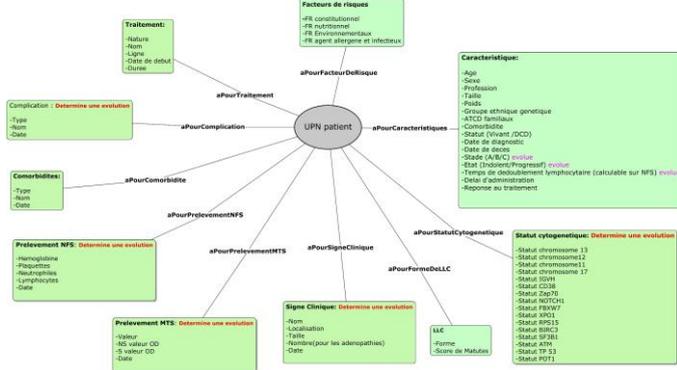


Fig. 2. : Modèle conceptuel des données

Ainsi, dans le GC il est primordial de prendre en compte la dimension temporelle comme l'historique des événements, les changements d'état, les transitions, les durées, les intervalles de temps, etc. La formalisation du modèle conduit à l'ontologie CLLPO (Fig. 3). Elle a été validée sur le plan logique avec OOPS!⁷ et avec des requêtes DL Query pour la partie connaissance.



Fig. 3. : Extrait de l'ontologie

Nous envisageons de mettre en place un processus d'alimentation automatisée pour peupler notre ontologie à partir des données du corpus. Le point de départ est d'extraire les données en utilisant des scripts. Puis de les intégrer dans l'ontologie pour créer une base de connaissances complète et cohérente.

4 Règles expertes

Une analyse détaillée de la bibliographie de la LLC pour formuler les règles expertes de prédiction (Tab. 1) a été nécessaire. Nous les avons validées par la suite avec des spécialistes dans le domaine de L'hôpital Avicenne. Les règles SWRL (Fig. 4) ont été construites à partir de ces règles expertes.

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
SI LLC ET une mauvaise qualité de réponse au traitement ALORS pronostic défavorable

Tab. 1. : Règles expertes de prédiction du pronostic

Ces règles ont été traduites en SWRL. Leur confiance et leur support vont être évalué sur le GC.(18)

Fig. 4. : Règles SWRL

Actuellement, nous explicitons en étroite collaboration avec des membres du laboratoire SIMHEL de nouvelles règles expertes prenant en compte le test MTS (Fig. 5). Une fois ces règles élaborées, nous allons procéder à leur test afin de nous assurer de leur pertinence et de leur adéquation avec les données.

- 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)

Fig. 5. : Règles expertes test MTS laboratoire SIMHEL

Les règles expertes ont été traduites en règle de production (Fig. 6) mais il reste à les rendre opérationnelles en considérant les aspects temporels.

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

Fig. 6. : Traduction des règles expertes MTS laboratoire SIMHEL

5 Conclusion

Dans cet article nous présentons 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 LLC, nous

⁷ <https://oops.linkeddata.es/>

proposons une modélisation pour représenter les données des patients dans un graphe de connaissances et nous écrivons les premières règles expertes permettant de prédire l'évolution de la maladie.

Les premières règles expertes traduites en SWRL ont permis de définir des classes de patient correspondant à des profils similaires. Dans la suite de ce travail, il reste à intégrer les règles prenant en compte le test MTS et les aspects temporels des données en réutilisant l'ontologie OWL Time.

Dans le cadre de la collaboration avec les différentes structures impliquées, le GC a permis une meilleure compréhension des différents éléments impactant l'évolution de la maladie et le pronostic du patient. Nous sommes convaincus que ce processus de collaboration et de validation rigoureuse nous permettra d'obtenir des résultats de qualité pour améliorer la prédiction de l'évolution de cette maladie et ainsi contribuer à l'avancement de la recherche dans ce domaine.

6 Remerciements

Nous sommes reconnaissants envers le Service d'Hématologie Biologique de l'hôpital Avicenne et les hématologues qui ont partagé leur expertise et leurs connaissances avec nous tout au long de ce projet de recherche. Nous remercions tout particulièrement Florence Cymbalista, Vincent Lévy et Fanny Baran Marszak dont l'expertise dans le domaine de la LLC a été précieuse pour la conception et la réalisation de cette étude. Nous remercions Nathalie Pernelle pour les remarques pertinentes formulées.

7 Références

1. Jacque N, Leblond V. La leucémie lymphoïde chronique : mise au point. *La Presse Médicale*. juill 2019;48(7-8):807-15.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 21 juin 2018;131(25):2745-60.
3. Cazin B, Delmer A, Cymbalista F, Leblond V, Letestu R, Levy V, et al. Leucémie lymphoïde chronique. 2023;
4. Troussard X. Facteurs pronostiques utiles dans l'évaluation personnalisée d'un patient avec une leucémie lymphoïde chronique (LLC). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. févr 2009;24(1):1-8.
5. Wang Y, Nguyen DT, Yang G, Anesi J, Kelly J, Chai Z, et al. A Modified MTS Proliferation Assay for Suspended Cells to Avoid the Interference by Hydralazine and β -Mercaptoethanol. *ASSAY and Drug Development Technologies*. 1 avr 2021;19(3):184-90.
6. Le Roy C, Deglesne PA, Chevallier N, Beitar T, Eclache V, Quettier M, et al. The degree of BCR and NFAT activation predicts clinical outcomes in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 12 juill 2012;120(2):356-65.
7. Levy V. Facteurs pronostiques de la LLC. mars 2012.
8. Nguyen-Khac F, Borie C, Callet-Bauchu E, Eclache V, Struski S. Cytogenetics in the management of chronic lymphocytic leukemia: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique*. sept 2016;74(5):561-7.
9. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPi): a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*. juin 2016;17(6):779-90.
10. Silva MC, Eugénio P, Faria D, Pesquita C. Ontologies and Knowledge Graphs in Oncology Research. *Cancers*. 10 avr 2022;14(8):1906.
11. Zou X. A Survey on Application of Knowledge Graph. *J Phys: Conf Ser*. 1 mars 2020;1487(1):012016.
12. Hasan SMS, Rivera D, Wu XC, Durbin EB, Christian JB, Tourassi G. Knowledge Graph-Enabled Cancer Data Analytics. *IEEE J Biomed Health Inform*. juill 2020;24(7):1952-67.
13. Hogan A, Blomqvist E, Cochez M, D'amato C, Melo GD, Gutierrez C, et al. Knowledge Graphs. *ACM Comput Surv*. 31 mai 2022;54(4):1-37.
14. Uschold M, Gruninger M. Ontologies: principles, methods and applications. *The Knowledge Engineering Review*. juin 1996;11(2):93-136.
15. Payne PRO, Kwok A, Dhaval R. Ontology-anchored Approaches to Conceptual Knowledge Discovery in a Multi-dimensional Research Data Repository.
16. Serra LM, Duncan WD, Diehl AD. An ontology for representing hematologic malignancies: the cancer cell ontology. *BMC Bioinformatics*. avr 2019;20(S5):181.
17. Almeida MB. The Blood Ontology: An Ontology in the Domain of Hematology.
18. Lajus J, Galárraga L, Suchanek F. Fast and Exact Rule Mining with AMIE 3. In: Harth A, Kirrane S, Ngonga Ngomo AC, Paulheim H, Rula A, Gentile AL, et al., éditeurs. *The Semantic Web [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 14 avr 2023]. p. 36-52. (Lecture Notes in Computer Science; vol. 12123). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-49461-2_3