

Dérivation d'une base de connaissances à partir d'une instance GEM d'un guide de bonnes pratiques médicales textuel

Gersende Georg, Brigitte Séroussi et Jacques Bouaud

Mission Recherche en Sciences et Technologies de l'Information Médicale
DPA / DSI / Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
{gge, bs, jb}@biomath.jussieu.fr

Résumé : Notre objectif est d'utiliser GEM, un modèle de structuration documentaire des guides de bonnes pratiques textuels (GBP), afin de générer automatiquement une base de connaissances formalisée sous la forme d'une base de règles à partir d'une instance du document. Après une étape préliminaire d'extension de la DTD GEM, nous avons proposé une formalisation des étapes chronologiques des stratégies thérapeutiques afin de contrôler l'interprétation des recommandations canadiennes pour la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle. L'instance GEM a été créée par balisage des éléments d'information pertinents du texte après une phase de normalisation des termes. Les éléments intervenant dans la description des situations cliniques et dans la caractérisation des recommandations thérapeutiques ont été extraits à l'aide d'un *parser* pour construire des règles de production du type SI conditions ALORS actions AVEC niveau de preuve. La base de règle BR_{GEM} ainsi élaborée a été évaluée par comparaison avec la base de règles BR_{ASTI} manuellement construite par deux médecins au cours du projet ASTI. Les résultats montrent que BR_{GEM}, plus spécifique et de meilleure qualité, conduit à des recommandations centrées-patient plus pertinentes sur un échantillon de cas cliniques.

Mots-clés : Systèmes d'aide à la décision ; guides de bonnes pratiques ; bases de connaissances ; GEM ; règles de production ; évaluation.

1 Introduction

Du fait de la production accélérée des connaissances médicales et d'un manque d'outils permettant leur mise en œuvre par les médecins, on observe une grande variabilité des pratiques préjudiciable à la qualité des soins. C'est dans ce contexte que le concept d'*Evidence-Based Medicine* (Sackett *et al.*, 1996), ou médecine factuelle, a émergé en proposant une méthode d'analyse des résultats publiés dans la littérature scientifique afin de produire des recommandations de pratique clinique appelées guides de bonnes pratiques (GBP) ou *clinical practice guidelines*. Edités dans un format documentaire, les GBP se présentent sous la forme d'un catalogue de situations cliniques théoriques, chacune d'elles étant associée aux conduites à tenir (diagnostiques ou thérapeutiques) préconisées. Initialement faiblement diffusés, car

sur support papier, les GBP ont profité de l'avènement des nouvelles technologies de l'information et de la communication. Ainsi, les versions numériques de ces documents textuels sont actuellement largement accessibles sur les réseaux (internet, intranet, etc.). Pourtant la simple diffusion de ces documents n'a aucun impact sur le comportement des médecins (Matillon & Durieux, 2000), et seul l'encadrement des pratiques avec la suggestion d'une recommandation centrée-patient au moment de la décision médicale permet de modifier la décision du médecin dans le sens d'une augmentation de l'observance des recommandations. C'est pourquoi de nombreux travaux s'orientent actuellement vers le développement de systèmes d'aide à la décision médicale (SADM) qui, d'une part, soient eux-mêmes intégrés dans le *workflow* de la prise en charge du patient et qui, d'autre part, intègrent dans leurs bases de connaissances une représentation des éléments d'information contenus dans les GBP.

Du fait d'un processus éditorial linéaire et du style littéraire adopté, les GBP apparaissent comme des documents textuels souvent incomplets, toujours ambigus (Tierney *et al.*, 1995) dont la traduction formelle reste délicate. C'est dans cette problématique que se situent les récents travaux de Shiffman (Shiffman *et al.*, 2000) sur l'élaboration d'un modèle documentaire ou *Guideline Elements Model* (GEM) permettant la structuration des GBP textuels. GEM vise en effet à développer un filtre logique des éléments d'information des GBP textuels afin de faciliter la construction des bases de connaissances des nouveaux SADM.

Sur la base du GBP canadien pour la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle (HTA) (Feldman *et al.*, 1999), choisi comme source d'information dans le projet ASTI (Séroussi *et al.*, 2001a), nous avons construit une instance GEM à partir de laquelle une base de connaissances représentée sous la forme d'une base de règles a été automatiquement dérivée. Après une description du contexte de ce travail basé sur le rappel des différents formalismes de représentation des GBP et une présentation du matériel utilisé, les principes méthodologiques adoptés pour la production de la base de règles sont exposés. La base de règles obtenue automatiquement a finalement été comparée à celle manuellement construite par les médecins du projet ASTI à partir du même GBP.

2 Contexte

Actuellement, de nombreux travaux (Peleg *et al.*, 2003) s'intéressent à la représentation du contenu informationnel des GBP et à la traduction de ce contenu dans des formats computationnels, étape préliminaire au développement de SADM basés sur les recommandations.

Différents formalismes de représentation des connaissances ont été développés. D'abord, l'Arden Syntax qui utilise les Modules Logiques Médicaux ou MLM (Van Der Maas *et al.*, 2001) pour représenter les décisions élémentaires à la manière de règles de production dont l'enchaînement reproduit un raisonnement. En dépit de propriétés de réutilisabilité démontrées, l'Arden Syntax ne s'applique qu'à des cas simples et ne convient pas à la représentation de GBP complexes. Le système EON (Musen *et al.*, 1996) représente les GBP sous la forme d'un plan de soins. La

séquence temporelle d'actions recommandées est implémentée sous la forme d'un graphe orienté dont les nœuds sont caractérisés par des règles de sélection. Lorsqu'elles sont toutes vérifiées, le nœud devient actif et les actions correspondantes sont déclenchées. PROForma (Fox *et al.*, 1998) propose d'associer la logique d'un langage formel à l'expressivité d'un langage de représentation des connaissances. Plus récemment, GLIF pour *Guideline Interchange Format* (Peleg *et al.*, 2000) se veut être un format d'échange de GBP.

Néanmoins, ces différents formalismes ne font que proposer des solutions computationnelles à la représentation de connaissances qui seraient au préalable formalisées. Or, les GBP textuels qui sont le réceptacle de ces connaissances sont exprimés en langage naturel. La première étape est donc de construire une représentation formelle de ces connaissances à partir du texte. Or, la liberté d'interprétation du contexte qu'offre le langage naturel est une richesse que les systèmes formels ne peuvent se permettre. Aussi, à partir d'une même ressource textuelle, dans notre cas un GBP, la construction du modèle formel des éléments d'information contenus peut varier en fonction de l'expérience personnelle et des compétences de la personne en charge de cette construction (Patel *et al.*, 1998), car il s'agit d'exploiter au mieux les connaissances tacites du domaine pour optimiser la modélisation.

L'impossibilité structurelle de formaliser strictement le contexte médical et l'importance de ce contexte dans la décision médicale ont été à l'origine de la proposition d'une approche documentaire de l'aide à la décision médicale par le développement de systèmes tels que Prodigy (Purves *et al.*, 1999) et Oncodoc (Séroussi *et al.*, 2001b). Plus récemment, le projet ASTI (Séroussi *et al.*, 2001a) a proposé une approche mixte de l'aide à la décision médicale basée sur un mode critique et un mode guidé d'utilisation du système. Les bases de connaissances utilisées pour chacun des deux modes sont la représentation sous la forme d'une base de règles pour le mode critique et d'un arbre de décision pour le mode guidé, du GBP canadien sur la prise en charge thérapeutique de l'HTA (Feldman *et al.*, 1999).

Dans une approche centrée sur le document, GEM a été proposé (Shiffman *et al.*, 2000) et approuvé comme standard ASTM E2210-02 pour la structuration logique des documents textuels représentant les GBP. Le modèle est basé sur une DTD XML. Des travaux explorant la dérivation automatique de MLM ou l'implémentation d'un système de guidelines à partir de l'instance (Gershkovich & Shiffman, 2001), sont actuellement en cours d'élaboration. De la même manière, l'objectif de notre travail a consisté à étudier la DTD GEM et à l'étendre, à construire l'instance GEM du GBP canadien et à en dériver automatiquement une base de règles. Cette base de règles notée BR_{GEM} a été comparée à celle notée BR_{ASTI}, construite par deux médecins pour être utilisée dans le mode critique d'ASTI, à partir du même GBP canadien.

3 Matériel

3.1 La DTD GEM

GEM est un modèle XML qui se présente comme une hiérarchie multi-niveaux de plus de 100 éléments organisée en 9 branches à partir de la racine générique *Guideline* (Figure 1)

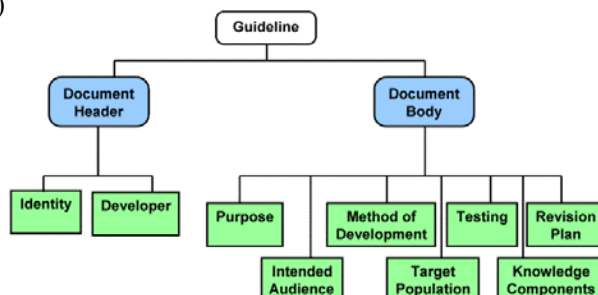


Fig. 1 – Représentation des premiers niveaux de la hiérarchie GEM.

Outre les éléments permettant la caractérisation de la méthodologie à l’origine de l’élaboration du GBP (description du groupe de travail, recherche documentaire dans les bases de données bibliographiques, méta-analyses, calcul du niveau de preuve, etc.), on s’intéresse en particulier à l’élément *Knowledge Components* (Figure 2) qui s’attache à structurer les recommandations du point de vue des actions préconisées.

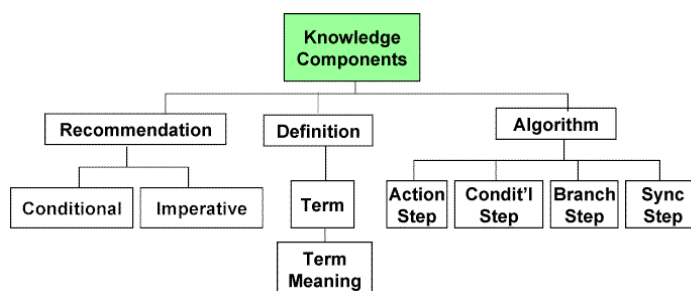


Fig. 2 – Représentation de la hiérarchie issue de l’élément *Knowledge Components*.

Les recommandations peuvent être de deux types : (i) impératives ou *Imperative* lorsqu’elles s’appliquent à l’ensemble de la population cible du GBP, (ii) conditionnelles ou *Conditional* quand elles s’appliquent à une catégorie spécifique d’individus identifiée par des critères particuliers. Les termes imprécis utilisés dans les recommandations sont définis dans l’élément *Definition*. L’enchaînement des recommandations les unes par rapport aux autres dans un plan de soin global est décrit dans l’élément *Algorithm*, sous la forme d’une séquence temporellement ordonnée d’actions.

3.2 Le guide de bonnes pratiques canadien

Comme dans le projet ASTI et afin de disposer d’une base de règles concurrente à celle automatiquement dérivée de l’instance GEM, nous avons choisi de travailler sur les recommandations de 1999 pour le traitement de l’HTA au Canada (Feldman *et al.*,

1999). Ce document présente l'avantage d'être relativement structuré par la description de diverses pathologies associées à l'HTA et propose des recommandations thérapeutiques pour les HTA non compliquées des adultes de moins de 60 ans, les HTA non compliquées des adultes de plus de 60 ans, l'hyperlipidémie, le tabagisme, le diabète, la cardiopathie ischémique, le dysfonctionnement systolique, les maladies vasculaires périphériques, les arythmies et les troubles de la conduction, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'hypertrophie ventriculaire gauche, la néphropathie, les maladies réversibles et non réversibles des voies aériennes, l'hyperuricémie et la goutte. Pour chacun de ces chapitres, les recommandations apparaissent sous la forme d'une liste ordonnée de traitements.

On constate néanmoins que le texte présente de nombreuses ambiguïtés sur la structuration logique globale des éléments d'information. Ainsi, parfois l'ordre des recommandations est chronologique, comme dans le cas du dysfonctionnement systolique (Figure 3), où le traitement de première ligne (item 1) est suivi d'un traitement de rechange (item 2) et d'un ensemble d'options thérapeutiques alternatives (item 3) en cas d'échec des traitements précédents.

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1. Les inhibiteurs de l'ECA constituent le <u>traitement de première ligne</u> chez les patients hypertendus atteints de dysfonctionnement systolique (cote A). Il est également recommandé d'adjoindre des diurétiques comme traitement d'appoint (cote A pour les diurétiques thiazidiques, cote D pour les diurétiques de l'anse).2. L'association d'hydralazine au dinitrate d'isosorbide (cote A) ou un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (cote A chez les patients de plus de 65 ans) est recommandée comme <u>traitement de rechange</u>.3. Si des patients atteints d'un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche demeurent hypertendus malgré l'administration de doses optimales d'inhibiteurs de l'ECA ou d'autres médicaments de première ligne, il est possible d'administrer des antagonistes β-adrénergiques tels que le carvedilol (cote A) ou le métoprolol (cote A) ou des inhibiteurs calciques dihydropyridiniques à action prolongée comme l'amlodipine (cote A) ou la fêlodipine (cote B). |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Fig. 3 – Recommandations thérapeutiques dans le cas du dysfonctionnement systolique.

Ce n'est néanmoins pas toujours le cas, comme le confirment les recommandations pour le diabète (Figure 4) où le retour à la première ligne thérapeutique chez les diabétiques avec néphropathie (item 5), ne correspond pas à la suite chronologique de la recommandation en deuxième ligne thérapeutique chez les diabétiques non néphropathiques (item 4).

On retrouve des ambiguïtés comparables pour la caractérisation de l'état du patient. Par exemple, la différence entre les recommandations liées au chapitre de la néphropathie et celles liées au contexte particulier de l'insuffisance rénale est peu claire. En effet, les recommandations concernant le cas du diabète prennent en compte les patients atteints d'insuffisance rénale avec un traitement de première ligne (item 5), et dans le cas des recommandations pour la néphropathie, un traitement d'appoint est proposé sans traitement de première ligne préliminaire (Feldman *et al.*, 1999).

3. Les médicaments de première ligne chez les personnes diabétiques de moins de 60 ans qui souffrent d'hypertension et qui ne présentent pas de néphropathie franche sont les inhibiteurs de l'ECA ou les antagonistes β -adrénergiques cardio-sélectifs (cote A).
4. Les médicaments de deuxième ligne comprennent les diurétiques thiazidiques à faible dose (cote B), les inhibiteurs calciques à action prolongée (cote B) et les antagonistes α -adrénergiques (cote C). Les antagonistes α -adrénergiques et les anti-hypertenseurs à action centrale devraient être utilisés avec circonspection chez les patients atteints de neuropathie du système autonome (cote C).
5. Le traitement de première ligne chez les patients diabétiques hypertendus qui présentent une néphropathie franche (albuminurie > 300 mg/jour) consiste en l'administration d'un inhibiteur de l'ECA (cote A).
6. Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II peuvent remplacer les inhibiteurs de l'ECA en cas de réaction défavorable à ces derniers (cote D).

Fig. 4 – Recommandations thérapeutiques pour le diabète.

L'imprécision est encore plus importante pour la caractérisation des traitements : plusieurs termes apparaissent en effet pour décrire les traitements, « traitement initial » (hypertension artérielle non compliquée des moins de 60 ans), « traitement de première ligne » (hypertension artérielle non compliquée des plus de 60 ans, diabète, dysfonctionnement systolique, néphropathie), « médicaments de première et de deuxième ligne » (hypertension artérielle non compliquée des plus de 60 ans, diabète) ; « traitement d'appoint » (hypertension artérielle non compliquée des plus de 60 ans, dysfonctionnement systolique et néphropathie), « traitement de rechange » (cardiopathie ischémique, dysfonctionnement systolique), etc. Le parallèle entre les lignes thérapeutiques et le passage d'une mono à une bi ou à une trithérapie est incohérent puisque dans le traitement des adultes de moins de 60 ans atteints d'HTA non compliquée (Figure 5), on observe la recommandation d'une monothérapie en deuxième ligne thérapeutique (item 3) après la recommandation d'une bithérapie (item 2).

1. Le traitement initial, en monothérapie, devrait comporter un diurétique thiazidique, préférablement à faible dose, un antagoniste β -adrénergique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (cote A). En cas de réaction inadéquate ou d'effet indésirable, il faudra choisir un autre médicament parmi les groupes sus-mentionnés (cote D).
2. Si la réaction à la monothérapie n'est que partielle, il faudrait envisager l'association d'un diurétique thiazidique à un antagoniste β -adrénergique ou à un inhibiteur de l'ECA (cote A).
3. Si la tension artérielle n'est pas encore normalisée ou s'il y a des effets indésirables, il faudrait essayer d'autres classes d'antihypertenseurs (inhibiteurs calciques, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II, antagonistes α -adrénergiques ou médicaments à action centrale), seuls ou en association (cote D). Il faudrait également rechercher les causes possibles de la faible réaction au traitement, comme la non-observation du traitement, une hypertension artérielle d'étiologie secondaire ou des interactions entre le traitement prescrit et le régime alimentaire ou d'autres médicaments (cote D).

Fig. 5 – Recommandations pour l'HTA non compliquée des moins de 60 ans.

4 Méthode

4.1 Principes généraux

Le travail a consisté à créer une instance GEM du GBP canadien sous contrainte de la DTD. A partir de cette instance, nous avons développé un module de dérivation automatique d'une base de règles permettant la réécriture du GBP textuel dans un formalisme exploitable. Un moteur d'inférences a également été développé afin d'évaluer, sur une base de cas, la base de règles ainsi construite.

4.2 Création de l'instance GEM

4.2.1 Analyse de la DTD

Lors de l'analyse de la DTD GEM, nous nous sommes attachés à la partie qui concernait les recommandations. Comme il n'existait pas de recommandation impérative dans le GBP canadien, nous avons uniquement considéré la représentation des recommandations conditionnelles (Figure 6).

Parmi les éléments structurant la recommandation conditionnelle, seuls les suivants ont été effectivement utilisés :

- *decision.variable* pour décrire les éléments de la décision,
- *action* pour décrire le traitement recommandé,
- *reason* pour expliciter les raisons du choix du traitement recommandé,
- *evidence.quality* pour établir la qualité de la recommandation,
- *recommendation.strength* pour quantifier le niveau de preuve.

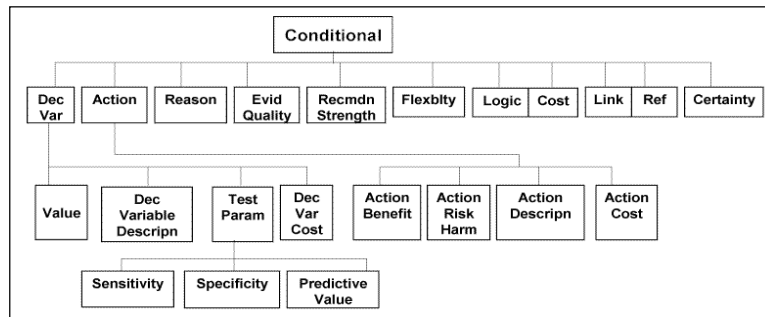


Fig. 6 – Représentation de la hiérarchie issue de *Conditional*.

L'élément *Logic* est également utilisé pour la formalisation des recommandations sous la forme de règles. Ce sont ces règles dont les prémisses correspondent aux

variables de décision et l'action à l'action recommandée, qu'il s'agit de dériver automatiquement à partir des éléments textuels des recommandations conditionnelles.

La première étape de la création de l'instance est le marquage (balisage) du texte. La figure 7 propose un extrait de l'instance GEM qui correspond au chapitre concernant les adultes de moins de 60 ans atteints d'HTA non compliquée (item 1 de la figure 5). Nous avons ainsi identifié les éléments correspondant aux variables de décision, d'action, la raison du choix de la recommandation, la qualité de la recommandation et le niveau de preuve.

```
<decision.variable> adultes de moins de 60 ans atteints d'hypertension artérielle non  
compliquée </decision.variable>  
<action> les diurétiques thiazidiques à faible dose constituent le traitement de première  
ligne </action>  
<reason> le traitement permet en effet, une diminution du nombre d'accidents  
vasculaires cérébraux de 50%, d'infarctus du myocarde de 40%, et de maladie  
d'Alzheimer de 50% </reason>  
<evidence.quality> les recommandations reposent en grande partie sur des essais  
contrôlés de grande taille menés sur des échantillons aléatoires et bien conçus et dont les  
résultats ont été publiés </evidence.quality>  
<recommendation.strength> cote A </recommendation.strength>
```

Fig. 7 – Extrait de l'instance GEM issue du marquage du texte.

4.2.2 Extension de la DTD GEM

Dans la DTD GEM, les variables de décision ont un élément *value* permettant d'indiquer une valeur, ce qui n'est pas le cas des variables d'action. Aussi la DTD GEM a été étendue afin d'ajouter le sous-élément *value* à l'élément *action* et permettre l'identification de la valeur de l'action de la même manière que pour la variable de décision. Cette extension a été faite pour faciliter la dérivation automatique des règles afin que le principe de dérivation soit homogène sur l'ensemble de l'instance.

4.2.3 Normalisation des termes

Caractérisation de l'état du patient

Pour la création de l'instance, une étape de normalisation des termes caractérisant l'état du patient est nécessaire. Parmi les éléments permettant de caractériser une situation clinique, et figurant ainsi parmi les variables de décision des recommandations, se trouvent les caractéristiques patient qui représentent son état. Trois groupes ont été identifiés : l'âge, les facteurs de risque parmi lesquels le tabac, la consommation d'alcool, et l'obésité, ainsi que les pathologies associées à l'HTA. Dans ce dernier groupe, on retrouve les têtes de chapitre du GBP canadien mais également d'autres critères centrés-patient qui apparaissent au sein des recommandations dans la spécification de différents profils cliniques tels que infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, antécédent de goutte, etc. Ces critères

peuvent apparaître dans les recommandations en association avec d'autres éléments caractérisant l'état du patient sous la forme d'une liste conjonctive de critères dénommés critères d'inclusion. Ils peuvent également apparaître en négation et constituent dans ce cas des critères d'exclusion. Afin de produire une cohérence sémantique de l'instance, nous avons procédé à une étape de normalisation des termes utilisés dans les variables de décision. La figure 8 représente cette deuxième étape de création de l'instance. Pour des raisons de simplicité, l'HTA non compliquée a été représentée par un critère d'inclusion noté HTA plutôt que par l'association à l'HTA (en critères d'inclusion) de l'ensemble exhaustif de toutes les pathologies répertoriées (en critères d'exclusion).

```
<decision.variable source = "inferred" decision.variable.id = "etat_patient.age"> moins de 60 ans
  <value source= "implicit" id = "AM" /> </decision.variable>
<decision.variable source="inferred" decision.variable.id="etat_patient.pathologie">HTA
  <value source= "implicit" id = "HTA" /> </decision.variable>
```

Fig. 8 – Extrait de l'instance GEM après normalisation des termes.

Caractérisation des traitements

De la même manière, nous avons caractérisé les traitements en normalisant les termes utilisés. Comme dans toutes les maladies chroniques, la prise en charge de l'HTA s'étend sur de nombreuses années. Aussi, les recommandations thérapeutiques dépendent de la caractérisation de l'état du patient au moment de la nouvelle prescription, mais également de l'historique des traitements déjà administrés et qui ont soit échoué soit conduit à des effets secondaires inacceptables. Par ailleurs, indépendamment des lignes thérapeutiques qui correspondent à des groupes de classes particulières de médicaments, en fonction des situations cliniques, des notions de mono, bi ou trithérapie que nous appellerons niveaux de thérapie doivent également être considérées.

Du fait de l'ambiguïté des termes utilisés pour séquencer les étapes de la stratégie thérapeutique globale mais également pour qualifier les réactions au traitement courant, nous avons établi certaines hypothèses afin de fournir un modèle général de la prescription.

Une stratégie thérapeutique, notée ST, se décrit sous la forme d'une séquence ordonnée de lignes thérapeutiques notées LT_i : $ST = (LT_1, LT_2, \dots, LT_n)$.

De la même manière, chaque ligne thérapeutique se décrit sous la forme d'une séquence ordonnée d'étapes de traitement ou niveaux d'intention thérapeutique, notés NV_{ij} : $\forall_i, LT_i = (NV_{i_1}, NV_{i_2}, \dots, NV_{i_{k_i}})$

Si on note $R(T)$ la réponse du patient au traitement T précédent la nouvelle décision thérapeutique, l'ensemble des valeurs possibles pour $R(T)$ est {inefficacité, intolérance, satisfaction}. On suppose que :

- H1 : si $R(T) = \text{satisfaction}$, le traitement courant est adapté et doit être poursuivi. On n'a donc pas recours aux recommandations puisqu'il n'y a pas de nouvelle décision thérapeutique.

- H2 : si $R(T) = \text{inefficacité}$, alors le nouveau traitement T' se définit par addition au traitement T d'une nouvelle classe thérapeutique notée θ , $T' = T \cup \theta$ ce qui conduit à incrémenter de 1 le niveau de thérapie (passage de mono à bithérapie ou de bi à trithérapie).
- H3 : si $R(T) = \text{intolérance}$, alors le nouveau traitement T' se définit par substitution dans T de la classe thérapeutique θ ayant conduit aux effets indésirables, par une nouvelle classe thérapeutique θ' , $T' = C_T^\theta \cup \theta'$.

Ces hypothèses sont conformes à celles qui ont été énoncées dans les recommandations de l'ANAES (révision de 2000).

La Figure 9 donne un exemple de la représentation résultante : la stratégie thérapeutique ST d'une HTA non compliquée chez les adultes de moins de 60 ans comporte deux lignes thérapeutiques LT_1 et LT_2 . La première ligne thérapeutique est composée de trois classes thérapeutiques : les diurétiques thiazidiques à faible dose (DT_{fd}), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les bêtabloquants (BB). Un traitement de première ligne en première intention est constitué d'une de ces trois classes au choix. Puis, si ce traitement n'est pas toléré, la classe thérapeutique est substituée par une autre classe thérapeutique, choisie au sein de la première ligne thérapeutique, et devient un traitement de première ligne mais de deuxième niveau d'intention. Dans le cas d'une inefficacité du traitement de première ligne et de première intention, une classe thérapeutique est ajoutée au traitement. Pour le traitement de deuxième ligne, le processus est identique.

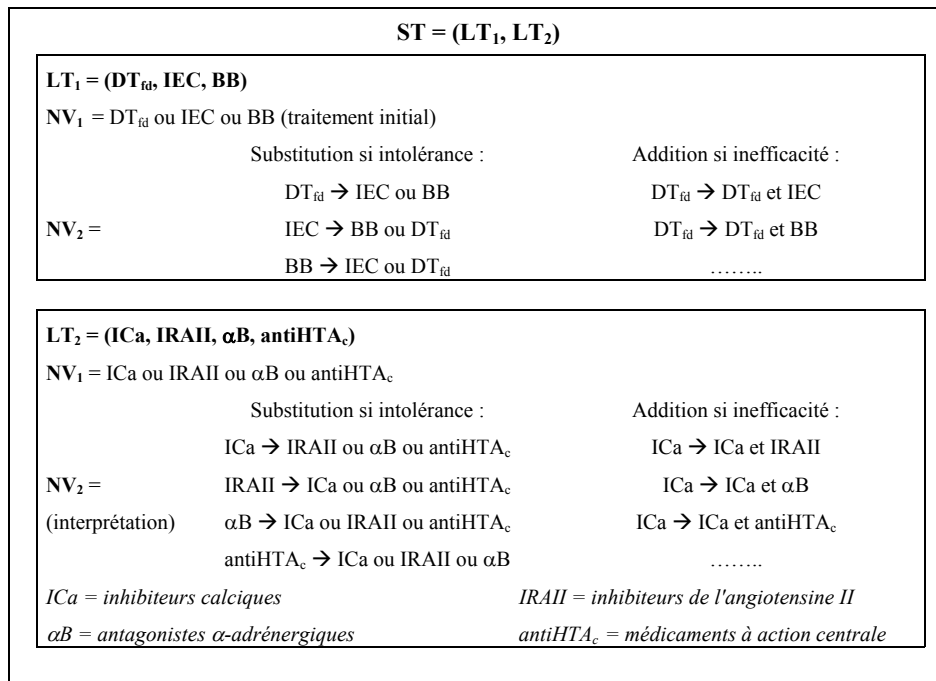


Fig. 9 – Stratégie pour l'HTA non compliquée des adultes de moins de 60 ans.

Ainsi, la caractérisation d'un traitement T prend en compte l'indication de la ligne thérapeutique, le niveau d'intention, le niveau de thérapie et éventuellement la classe thérapeutique concernée ainsi que la réaction du patient à ce traitement. Le nouveau traitement préconisé T' est caractérisé de façon similaire mais ne comporte pas la réaction du patient. Ainsi le passage de T à T' qui marque l'évolution thérapeutique sera de deux types, un changement de niveau d'intention à l'intérieur d'une même ligne thérapeutique ou un changement de ligne thérapeutique. Selon le cas, il peut (en cas d'addition) ou non (en cas de substitution) y avoir une modification du niveau de thérapie.

De même que pour les critères patients et conformément avec la modélisation proposée, une étape de formalisation des termes utilisés pour caractériser les traitements et les réponses aux traitements a été réalisée. La figure 10 donne un exemple de représentation de l'instance après les différentes étapes de normalisation.

```
<decision.variable source="inferred" decision.variable.id="etat_patient.age"> moins de 60 ans
  <value source="implicit" id="AM" /> </decision.variable>
<decision.variable source="explicit" decision.variable.id="etat_patient.pathologie"> HTA
  <value source="implicit" id="HTA" /> </decision.variable>
<decision.variable source="explicit" decision.variable.id="traitement.ligne"> 1ère ligne
  <value source="implicit" id="T1" /> </decision.variable>
<decision.variable source="explicit" decision.variable.id="traitement.niv_intention"> 1ère
intention
  <value source="implicit" id="NV1" /> </decision.variable>
<decision.variable source="explicit" decision.variable.id="traitement.type"> monothérapie
  <value source="implicit" id="MO" /> </decision.variable>
<decision.variable source="explicit" decision.variable.id="traitement.nature"> diurétique
thiazidique à faible dose
  <value source="implicit" id="DTfd" /> </decision.variable>
<decision.variable source="explicit" decision.variable.id="réaction.raison"> inefficace
  <value source="implicit" id="INE" /> </decision.variable>
<action source="explicit" action.id="traitement.ligne"> 1ère ligne
  <value source="implicit" id="T1" /> </action>
<action source="explicit" action.id="traitement.niv_intention"> 2ème intention
  <value source="implicit" id="NV2" /> </action>
<action source="explicit" action.id="traitement.type"> bithérapie
  <value source="implicit" id="BI" /> </action>
<action source="explicit" action.id="traitement.nature"> diurétique thiazidique
  <value source="implicit" id="DT" /> </action>
<action source="explicit" action.id="traitement.nature"> antagoniste β-adrénérique
  <value source="implicit" id="BB" /> </action>
<recommendation.strength source="explicit" id="A"> cote A </recommendation.strength>
```

Fig. 10 – Extrait de l'instance GEM après formalisation de la stratégie thérapeutique.

4.3 Dérivation de la base de règles

A partir de l'instance GEM du GBP textuel, l'objectif est de construire une base de règles de la forme : SI X et Non Y ALORS Z AVEC NP

- X représente une liste conjonctive de critères élémentaires d'*inclusion* qui correspondent aux caractéristiques de l'état du patient, du traitement courant et de la réponse au traitement courant : $X = \wedge_i x_i$.
- Y est de la même manière une liste conjonctive de critères élémentaires d'*exclusion* qui correspondent aux pathologies qui ne doivent pas être présentes dans le profil clinique du patient afin que la recommandation puisse s'appliquer : $Y = \wedge_j y_j$.
- l'action Z de la règle correspond aux caractéristiques du traitement proposé.
- NP représente le niveau de preuve de la recommandation.

Les principes de codage des éléments des variables de décision et des actions, établis au cours de l'étape de normalisation des termes, ont été repris pour la construction des prémisses et des actions des règles.

La construction de la base de règles repose sur une étape préliminaire d'identification des éléments *decision.variable*, *action* et *recommendation.strength* dans l'instance GEM. L'objectif est donc de localiser ces éléments et d'en extraire le contenu. Ce traitement peut être réalisé par un *parser* qui est un programme qui procède à une analyse syntaxique d'un fichier pour en extraire les éléments recherchés. Dans notre cas, le fichier est un document XML (l'instance GEM du GBP) et deux *parsers* pouvaient être considérés. Ils utilisent chacun des approches d'analyse différentes : SAX (<http://www.meggison.com/SAX/>), pour *Simple API for XML*, repose sur une analyse événementielle du document dont la lecture linéaire permet de détecter les éléments recherchés dans l'instance et d'en extraire le contenu. En revanche, DOM (<http://www.w3.org>), pour *Document Object Model* permet la construction d'une représentation arborescente de l'instance du document. Par la suite, des outils propres à DOM permettent d'extraire le contenu des nœuds recherchés.

Etant donné que peu d'éléments de la DTD sont effectivement utilisés pour la dérivation de la base de règles, une approche événementielle était plus adaptée et nous avons choisi d'utiliser SAX. Ainsi, dès que le *parser* rencontre l'élément *recommendation* dans l'instance, il copie le contenu de son attribut *id*, et continue son analyse. Lorsque l'élément *decision.variable* est rencontré, l'attribut *id* de cet élément est récupéré, de même pour l'attribut *id* de l'élément *value*. Par exemple, *etat_patient.age* et *AM* sont récupérés dans l'exemple représenté par la Figure 10 et on obtient *etat_patient.age=AM*, critère d'inclusion élémentaire qui interviendra au niveau de la prémisse de la règle construite, et qui correspond à l'élément textuel du GBP « patient âgé de moins de 60 ans ».

On procède de la même manière pour l'élément *action* afin de produire l'action de la règle à construire, ainsi que pour l'élément *recommendation.strength* pour caractériser le niveau de preuve de la recommandation. Ce principe d'extraction est reproduit à l'identique sur l'ensemble de l'instance. La figure 11 donne un exemple

de la règle construite à partir de l'extrait de l'instance GEM représenté par la Figure 10.

<p>SI</p> <ul style="list-style-type: none"> etat_patient.age = AM ∧ etat_patient.pathologie = HTA ∧ traitement.ligne = T1 ∧ traitement.niv_intention = NV1 ∧ traitement.type = MO ∧ traitement.nature = DT_{fd} ∧ réaction.raison = INE <p>AVEC</p> <ul style="list-style-type: none"> NP = A 	<p>ALORS</p> <ul style="list-style-type: none"> traitement.ligne = T1 ∧ traitement.niv_intention = NV2 ∧ traitement.type = BI ∧ traitement.nature = DT ∧ traitement.nature = BB
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fig. 11 – Règle construite à partir de l'extrait de l'instance GEM représenté par la figure 10.

5 Résultats

Afin de comparer la base de règles BR_{GEM}, dérivée automatiquement de l'instance GEM du GBP canadien, et la base de règles BR_{ASTI}, développée par deux médecins du projet ASTI à partir du même GBP, nous avons utilisé des critères descriptifs et des critères d'opérationnalité. Sur le plan descriptif, nous avons comparé les deux bases de règles selon un axe strictement quantitatif : nombre de règles, nombre moyen de prémisses par règle, nombre moyen d'actions par règle, et selon un axe qualitatif en nous attachant, sur le fond, à évaluer les accords et les désaccords d'interprétation du document textuel.

5.1 Critères descriptifs

Les bases de règles à comparer comportent 104 règles pour BR_{GEM} et 98 règles pour BR_{ASTI}.

5.1.1 Comparaison quantitative

Dans les deux bases, les prémisses des règles sont constituées de critères d'inclusion caractérisant l'état du patient, le traitement courant et la réaction du patient au traitement courant, et de critères d'exclusion caractérisant l'état du patient. Pourtant, il est à noter que les coordonnées temporelles du traitement courant dans l'historique thérapeutique ont été représentées dans ASTI par un critère unique représentant le niveau d'intention thérapeutique alors que cette notion a été représentée par dérivation de l'instance GEM par deux critères, la ligne thérapeutique d'une part, et le niveau d'intention thérapeutique d'autre part, ce qui est plus conforme au modèle sous-jacent exprimé dans le GBP textuel.

Par ailleurs, la réaction au traitement courant est explicite avec GEM par l'utilisation d'un critère spécifique qui figure au niveau des prémisses de la règle

(R(T)=satisfaction, inefficacité, ou intolérance), ce qui n'est pas le cas dans ASTI. Il est donc légitime d'observer un nombre moyen de prémisses dans BR_{ASTI} qui soit inférieur à celui calculé dans BR_{GEM} (Tableau 1).

La représentation des actions est équivalente dans les deux bases de règles avec la caractérisation de la nature de l'action, c'est-à-dire la recommandation thérapeutique, et le niveau de preuve de la recommandation. Mais, il faut noter que dans BR_{GEM} le type de thérapie de l'action préconisée (mono, bi, trithérapie) est précisé et qu'on retrouve une caractérisation des coordonnées temporelles du traitement par deux critères (ligne thérapeutique et niveau d'intention), ce qui n'est pas le cas dans BR_{ASTI}. Il est donc légitime d'observer un nombre moyen d'actions supérieur dans BR_{GEM} que dans BR_{ASTI} (Tableau 1).

Tab. 1 – Comparaison quantitative de BR_{ASTI} et BR_{GEM}

	BR_{ASTI}	BR_{GEM}
Nombre de règles élémentaires	98	104
Nombre moyen de prémisses	2,93	4,49
Nombre moyen d'actions	3,10	4,42

5.1.2 Comparaison qualitative

Les bases de règles BR_{ASTI} et BR_{GEM} se différencient également du fait de l'interprétation différente de certaines parties textuelles du GBP canadien qui a été faite d'une part par les médecins codeurs du projet ASTI et d'autre part, au cours de la création de l'instance GEM. Trente quatre situations cliniques théoriques différentes ont été répertoriées par les deux approches, 30 avec l'approche GEM et 19 avec ASTI, dont 15 situations cliniques théoriques sont communes.

Quand on analyse les 15 situations cliniques spécifiquement identifiées par l'approche GEM (30-15) :

- 8 correspondent à des têtes de chapitre du GBP non retenues dans ASTI (2 situations sur 2 décrites dans le GBP pour les AVC, 3 situations sur 4 décrites pour les maladies vasculaires périphériques, 2 situations sur 3 décrites pour l'hyperuricémie et la goutte et 1 situation sur 1 décrite pour l'hyperlipidémie),
- 5 correspondent à un découpage plus proche du texte donc plus spécifique de la caractérisation patient (la néphropathie du diabétique de moins de 60 ans, les infarctus du myocarde avec angine de poitrine stable et/ou fonctionnement ventriculaire gauche normal, la néphropathie et/ou l'insuffisance rénale),
- 2 correspondent à la caractérisation d'une situation clinique par la description d'un traitement.

Pour ASTI, les 4 règles spécifiques (19-15) correspondent à une interprétation « particulière » du texte. Ces situations cliniques ne sont pas retrouvées avec l'approche GEM.

En ce qui concerne les 15 situations cliniques décrites par les deux bases de règles, on constate qu'elles correspondent à 70 traitements dans BR_{GEM} et 57 dans BR_{ASTI}. Cette différence s'explique par le fait que BR_{GEM} prend en charge de façon plus précise les traitements substitutifs recommandés en cas d'inefficacité ou d'intolérance (meilleure exploration des stratégies thérapeutiques alternatives par proposition de niveaux d'intention et/ou de lignes thérapeutiques supérieurs).

5.2 Critères d'opérationnalité

Les 2 bases de règles ont également été évaluées par la comparaison des recommandations préconisées par BR_{GEM} (un moteur d'inférences exploitant la base de règles ayant été développé) et de celles obtenues par le mode critique d'ASTI sur la base de 10 cas cliniques. Seuls 8 des 10 cas ont été effectivement traités par ASTI, les 2 autres cas ne donnant pas lieu à l'activation de règles. Sur les 8 cas, on a obtenu des résultats identiques avec ASTI et GEM dans 3 cas, et des résultats différents dans les 5 cas restants. Un expert du domaine a alors été requis afin d'interpréter les résultats des deux approches. Dans 100% des cas conduisant à des résultats différents, les résultats de GEM ont produit des recommandations thérapeutiques de meilleure qualité.

6 Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons utilisé la DTD GEM pour construire une instance du GBP canadien sur les recommandations thérapeutiques de la prise en charge de l'HTA. Nous avons développé un système permettant à partir de cette instance de dériver une base de règles notée BR_{GEM}. Nous avons comparé la base de règles manuellement construite par les médecins du projet ASTI, notée BR_{ASTI}, et BR_{GEM} et constaté qu'elles étaient différentes bien que élaborées à partir du même document source. Les résultats de l'approche dérivée de GEM (BR_{GEM} et moteur d'inférences) en terme de qualité des recommandations préconisées sur une base de cas test ont été meilleurs que ceux obtenus par ASTI mode critique.

En effet, les règles de BR_{GEM} sont par construction plus proches du texte, et, la formalisation que nous avons adoptée pour caractériser la réponse au traitement a permis une meilleure exploitation des recommandations du GBP dans les cas particuliers de résistance thérapeutique nécessitant un recours aux bithérapies. Par contre, le GBP ne comportant aucune trithérapie, aucun traitement réel de la chronicité avec le passage à la trithérapie ne peut être dérivé par l'approche GEM. On peut donc considérer que les règles de BR_{GEM} sont de bonne qualité même si elles souffrent de la qualité moyenne du document textuel dont elles ont été dérivées.

Aussi l'objectif ultime de GEM qui est de structurer a priori les GBP textuels et d'utiliser la DTD en amont de la rédaction de ces documents comme grille d'écriture est une bonne piste pour améliorer les GBP et faciliter la construction des bases de connaissances des systèmes d'aide à la décision médicale.

Références

- FELDMAN RD, CAMPBELL N, LAROCHELLE P, BOLLI P, BURGESS ED, CARRUTHERS SG, FLORAS JS, HAYNES RB, HONOS G, LEENEN FHH, LEITER LA, LOGAN AG, MYERS MG, SPENCE JD, ZARNKE KB. (1999). Recommandations de 1999 pour le traitement de l'hypertension artérielle au Canada. *CMAJ* 161(12) p.SF1-25. URL : <http://www.cma.ca/cmaj/vol-161/issue-2/hypertension/hyper-f.htm>
- FOX J, JOHNS N, RAHMANZADEH A. (1998). Disseminating medical knowledge: the PROforma approach. *Artif Intell Med* 14(1,2) p.157-182.
- GERSHKOVICH P & SHIFFMAN RN. (2001). An implementation framework for GEM-encoded guidelines. *J Am Med Inform Assoc* 8(Suppl) p.204-8.
- MATILLON Y & DURIEUX P. (2000). *L'évaluation médicale, du concept à la pratique*. Medecine-Sciences, Flammarion p.43-54.
- MUSEN MA, TU SW, DAS AK, SHAHAR Y. (1996). EON: A component-based approach to automation of protocol-directed therapy. *J Am Med Inform Assoc* 3(6) p.367-88.
- PATEL VL, ALLEN VG, AROCHA JF, SHORTLIFFE EH. (1998). Representing clinical guidelines in GLIF: individual and collaborative expertise. *J Am Med Inform Assoc* 5(5) p.467-83.
- PELEG M, BOXWALA AA, OGUNYEMI O, ZENG Q, TU SW, LACSON R, BERNSTAM E, ASH N, MORK P, OHNO-MACHADO L, SHORTLIFFE EH, GREENES RA. (2000). GLIF3: The evolution of a guideline representation format. *Proc Am Med Inform Assoc* 7(Suppl) p.645-49.
- PELEG M, TU SW, BURY J, CICCARESE P, FOX J, GREENES RA, HALL R, JOHNSON PD, JONES N, KUMAR A, MIKSCH S, QUAGLINI S, SEYFANG A, SHORTLIFFE EH, STEFANELLI M. (2003). Comparing computer-interpretable guideline models: a case study approach. *J Am Med Inform Assoc* 10(1) p.52-68.
- PURVES IN, SUGDEN B, BOOTH N, SOWERBY M. (1999). The PRODIGY project – the iterative development of the release one model. *J Am Med Inform Assoc* 6(Suppl) p.359-63.
- SACKETT DL, ROSENBERG WM, GRAY JA, HAYNES RB, RICHARDSON WS. (1996). Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312(7023) p.71-2.
- SÉROUSSI B, BOUAUD J, DRÉAU H, FALCOFF H, RIOU C, JOUBERT M, SIMON C, SIMON G, VENOT A. (2001a). ASTI: A guideline-based drug-ordering system for primary care. In: Patel VL, Rogers R, Haux R (eds). *MEDINFO* 84(1) p.528-32.
- SÉROUSSI B, BOUAUD J, ANTOINE EC. (2001b). OncoDoc: a successful experiment of computer-supported guideline development and implementation in the treatment of breast cancer. *Artif Intell Med* 22(1) p.43-64.
- SHIFFMAN RN, KARRAS BT, AGRAWAL A, CHEN R, MARENCO L, NATH S. (2000). GEM: a proposal for a more comprehensive guideline document model using XML. *J Am Med Inform Assoc* 7(5) p.488-98.
- TIERNEY WM, OVERHAGE JM, TAKESUE BY, HARRIS LE, MURRAY MD, VARCO DL, McDONALD CJ. (1995). Computerizing guidelines to improve care and patient outcomes: the example of heart failure. *J Am Med Inform Assoc* 2(5) p.316-22.
- VAN DER MAAS AA, TER HOFSTEDE AH, TEN HOOPEN AJ. (2001). Requirements for Medical Modeling Languages. *J Am Med Inform Assoc* 8(2) p.146-62.