

Abstraction de l'historique thérapeutique d'un patient par un traitement heuristique des indéterminations temporelles du dossier médical

Jacques Bouaud

Brigitte Séroussi

Baptiste Touzet

STIM DPA/DSI/AP-HP & INSERM ERM202

91, boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris cedex 13
{jb,bs,bto}@biomath.jussieu.fr

Résumé

L'application d'une stratégie thérapeutique s'appuyant sur des recommandations de pratique clinique dans le contexte d'une maladie chronique requiert du décideur, médecin ou système, qu'il ait une vision claire et au bon niveau d'abstraction de l'historique thérapeutique du patient traité. Cependant, comme c'est le cas pour la majorité des données cliniques, les informations relatives aux traitements passés sont sujettes à l'indétermination temporelle. Nous proposons ici des mécanismes d'abstraction temporelle basés sur une gestion simple et heuristique de la non détermination temporelle des limites des périodes. Les intervalles de Allen sont étendus aux bornes inconnues, puis les conditions de continuité et de simultanéité sont analysées. L'objectif final est de construire une représentation de l'historique thérapeutique d'un patient dans le cas de maladies chroniques afin de le positionner correctement au sein de la stratégie recommandée.

Mots Clef

Abstraction temporelle, indétermination temporelle, historique thérapeutique, système d'aide à la décision médicale

Abstract

Applying a guideline-based therapeutic strategy in the context of a chronic disease requires the decision maker, physician or system, to have a clear picture, at the appropriate level of abstraction, of a patient's particular therapeutic history. However, like most clinical data, information on past treatments is subject to temporal indeterminacy. We propose temporal abstraction mechanisms based on a simple and heuristic treatment of temporal indeterminacy on period bounds. Allen's intervals are extended to unknown bounds and conditions for continuity and simultaneousness are analysed. The aim is to restore a patient's therapeutic history, in the case of chronic diseases, to position her within guideline therapeutic recommendations.

Keywords

Temporal abstraction, temporal indeterminacy, therapeutic history, medical decision-support system

1 Introduction

Aujourd'hui, la prise en charge des maladies, qu'elles soient aiguës ou chroniques, devient de plus en plus complexe du fait d'un nombre toujours croissant d'options thérapeutiques disponibles pour chaque situation clinique. Il en résulte une variabilité des pratiques médicales dont certaines ne sont pas optimales. Dans le but d'améliorer la qualité des soins, des « guides de bonnes pratiques » (GBP), ou recommandations pour la pratique clinique, sont développés pour aider les praticiens à choisir les actions thérapeutiques les mieux adaptées à leurs patients sur des bases scientifiques, c'est-à-dire résultant d'études publiées et analysées selon des méthodologies éprouvées (*evidence-based medicine*).

Cependant, la dimension temporelle dans la prise en charge sur le long terme des maladies chroniques ajoute une difficulté supplémentaire pour la prise de décision. Même si les GBP établissent pour une situation clinique théorique ce que devrait être la bonne stratégie thérapeutique à adopter, celle-ci ne peut être planifiée a priori dès le début de la prise en charge. En effet, les décisions thérapeutiques à prendre dépendent des décisions déjà prises et des actions réalisées lors des précédentes consultations, mais aussi des effets de ces actions sur le patient. Par exemple, dans le cas particulier des adultes de plus de 60 ans souffrant d'une hypertension artérielle non compliquée, les recommandations canadiennes sur la prise en charge de l'hypertension artérielle [1] sur lesquelles nous avons travaillé précisent que « *un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (grade B) devrait être considéré comme un traitement alternatif lorsque les diurétiques (D) ou les inhibiteurs calciques (ICA) sont inefficaces, contre-indiqués ou non tolérés* ». Ainsi, avant de proposer un IEC, un médecin généraliste doit connaître les traitements qui ont été préalablement administrés à son patient, c'est-à-dire si des diurétiques ou des ICA ont été effectivement prescrits, et quel a été l'effet de ces traitements sur le patient, c'est-à-dire si la réponse au traitement est partielle, a donné lieu à des effets indésirables voire toxiques. Ainsi, pour prendre une bonne décision thérapeutique, le médecin doit nécessairement connaître toutes les substances qui ont été prescrites ainsi que leur

impact sur le patient.

Par ailleurs, les patients souffrant de maladie chronique sont habituellement traités selon une séquence temporellement ordonnée d'un ensemble de médicaments administrés seuls ou en associations. Ainsi, on prescrira une association de 2 ou 3 médicaments si la réponse à la monothérapie, resp. bithérapie, est partielle. Il s'agit là d'un principe général d'économie médicamenteuse et de maîtrise des effets positifs ou négatifs des substances sur le patient. Par exemple, le GBP canadien recommande que « *les associations médicamenteuses comprenant soit un diurétique thiazidique (DT) et un agoniste α -adrénergique, soit un diurétique thiazidique et un IEC, devraient être utilisées seulement lorsque la réponse à la monothérapie est partielle (grade A)* » chez les adultes hypertendus de moins de 60 ans, sans complication. Ainsi, pour une pathologie donnée, doit-on connaître non seulement les médicaments qui ont déjà été prescrits, mais également s'ils étaient ou non associés afin d'identifier le niveau d'association thérapeutique, mono, et bi ou trithérapie. Seuls ces éléments d'information permettent d'obtenir une représentation pertinente de l'histoire des traitements ou historique thérapeutique d'un patient permettant de positionner le patient au sein d'une stratégie thérapeutique d'un GBP et ainsi recommander la meilleure étape suivante de traitement.

Malheureusement, ces éléments ne sont pas disponibles tels quels dans les dossiers médicaux, qu'ils soient sous forme papier ou même électronique. Les traitements sont généralement enregistrés de manière indépendante à un faible niveau d'abstraction, c'est-à-dire en utilisant les noms commerciaux des médicaments, lors de la rédaction de l'ordonnance. Ils sont le plus souvent incomplètement spécifiés d'un point de vue temporel. S'agissant, dans le cas de maladies chroniques, de traitements de fond, la date de la consultation durant laquelle une décision thérapeutique a été prise est la seule information temporelle associée à la prescription et elle est considérée, sans autre information, comme la date de début du traitement. Les dates d'arrêt d'un traitement sont, elles, a priori inconnues. Les raisons qui peuvent conduire à l'abandon d'un traitement ne sont pas forcément précisées. L'information brute relative aux traitements telle qu'elle est consignée actuellement dans les dossiers médicaux est donc souvent imparfaite. Elle ne peut être exploitée telle quelle et ne permet donc pas une mise en œuvre pertinente de systèmes d'aide à la décision médicale (SADM) adaptés à la prise en charge des maladies chroniques ; systèmes dont il a été montré par ailleurs qu'ils constituaient un moyen privilégié pour favoriser l'observance des recommandations par les professionnels de santé [2, 3]. Construire de tels systèmes basés sur des recommandations relatives aux stratégies thérapeutiques nécessite non seulement de modéliser la stratégie à proprement parler, c'est-à-dire le séquençement des étapes, à partir des textes des recommandations [4, 5], mais également de procéder à une synthèse des données

brutes disponibles à un niveau d'abstraction compatible avec celui requis par la stratégie.

Dans cet article, nous proposons des mécanismes d'abstraction temporelle basés sur une approche simple faisant intervenir des heuristiques propres à la thérapeutique pour gérer les indéterminations relatives aux bornes, de début ou de fin, des périodes de traitement. La première étape consiste en une généralisation des prescriptions originales exprimées en termes de spécialités médicamenteuses pour atteindre le niveau d'abstraction requis par les GBP dans leurs recommandations thérapeutiques, c'est-à-dire celui des classes pharmaco-thérapeutiques. Ensuite, les intervalles de Allen [6] sont repris et étendus pour permettre la prise en compte de bornes inconnues. Dans ce cadre, deux étapes d'abstraction temporelle sont mises en œuvre pour déterminer la continuité et la simultanéité (de traitements) en éliminant certaines indéterminations. Ces mécanismes sont utilisés pour restaurer, à partir de données temporelles incomplètes sur les traitements passés, une représentation de l'historique thérapeutique d'un patient pouvant ensuite être mise automatiquement en correspondance avec la stratégie thérapeutique d'un GBP codée dans un SADM.

2 Contexte

La synthèse cohérente de grandes quantités d'informations cliniques est une tâche difficile. Selon le niveau de granularité considéré, cette difficulté survient aussi bien en analysant une heure de données de monitoring dans une unité de soins intensifs, que 10 ans de l'histoire thérapeutique d'un patient atteint d'une maladie chronique. Shahar [7] définit la tâche d'abstraction temporelle comme « la création d'interprétations sensibles au contexte de données cliniques datées en termes de concepts de plus haut niveau et de patrons valides sur des intervalles de temps ». Le but est ainsi de transformer une représentation de données patient sous forme hautement fragmentaire en une représentation plus compacte et plus pertinente d'un point de vue médical. Une méthode d'abstraction temporelle à bases de connaissances a été mise en œuvre dans le système RÉSUMÉ [8]. Le principe est de passer d'une représentation temporelle des données à base d'instant (dates) à une représentation à base d'intervalles (périodes). À l'origine, 3 mécanismes ont été proposés : *point temporal abstraction* pour calculer la valeur d'un paramètre à partir de celles d'autres paramètres ; *temporal inference* pour inférer des conclusions au niveau d'un intervalle ou de 2 intervalles jointifs ; *temporal interpolation* pour fusionner des intervalles disjoints. Cependant, l'information temporelle dans les dossiers médicaux est souvent incomplète, incertaine, ou alors exprimée à des niveaux de granularité différents. Par exemple, un généraliste peut savoir que son patient a pris du Lopril® en 1999, mais ne pas connaître les dates exactes de début et de fin du traitement. Ceci correspond à ce qu'on appelle l'indétermination temporelle. Plusieurs systèmes traitent de ce problème dans les bases de données relationnelles cliniques. Chronus [9] et Chro-

nus II [10] proposent des extensions du modèle relationnel classique pour représenter des informations temporelles complexes et permettre des interrogations temporelles associées. Plus récemment, l'approche développée dans le système Tzolkín [11], qui intègre Chronus II et RÉSUMÉ, repose sur le modèle probabiliste proposé par Dyreson [12] pour les bases de données et utilise des instants indéterminés et des périodes indéterminées. Une autre approche pour gérer l'indétermination temporelle consiste à utiliser la théorie des ensembles flous [13]. Asbru [14], un système dédié à la représentation de GBP, propose de contraindre temporellement les différentes occurrences d'éléments de plans génériques. Chaque élément est défini par un point de référence auquel sont associés 3 intervalles, un intervalle de début, SI, un intervalle de fin, FI, et un intervalle de durée, DI. Chaque élément doit débuter pendant SI, finir pendant FI et sa durée doit être contenue dans DI. Comme les limites des intervalles peuvent ne pas être contraintes, Asbru permet la représentation d'incertitudes temporelles. Ici, l'exécution de la logique du GBP se formalise comme un problème de satisfaction de contraintes temporelles [15].

3 Méthode

L'objectif de ce travail s'inscrit dans le cadre plus large du développement d'un SADM capable de fournir le meilleur traitement recommandé sur la base d'un GBP pour tout patient souffrant d'une maladie chronique, comme par exemple l'hypertension artérielle. Le problème traité ici est la construction de l'historique thérapeutique du patient au niveau d'abstraction requis pour la mise en œuvre d'un tel SADM.

Partant de la représentation classique des données temporelles à base d'intervalles proposée par Allen [6], nous étendons ces intervalles pour prendre en compte des bornes inconnues. Puis, dans ce cadre, nous introduisons 3 mécanismes d'abstraction qui vont opérer principalement sur les prescriptions enregistrées dans un dossier patient :

1. La première étape d'abstraction thérapeutique consiste à abstraire les prescriptions stockées dans le dossier patient et à les représenter au niveau d'expression utilisé dans les GBP, c'est-à-dire en termes de classes pharmaco-thérapeutiques.
2. La seconde étape consiste à déterminer l'extension temporelle d'un traitement suite à de multiples prescriptions. Pour cela, certaines indéterminations temporelles sont éliminées en utilisant des heuristiques propres au domaine.
3. Enfin, des inférences de simultanéité sont mises en œuvre pour déterminer les niveaux d'associations médicamenteuses des traitements reçus et par conséquent identifier les scénarios de mono-, bi-, ou tri-thérapies réalisés afin de les comparer ultérieurement à la stratégie globale recommandée dans le GBP.

3.1 Abstraction thérapeutique

Les recommandations des GBP sont le plus souvent exprimées en termes de classes thérapeutiques. Par exemple, pour les patients hypertendus atteints d'affection des voies aériennes respiratoires, le GBP canadien recommande que chez « *les patients qui prennent des agonistes des adrénorécepteurs β_2 comme bronchodilatateurs, et qui doivent également prendre un diurétique, il est recommandé d'associer un diurétique épargneur de potassium et un diurétique thiazidique (grade B)* ». En revanche, les prescriptions notées dans les dossiers patients sont issues des ordonnances et sont donc exprimées en utilisant les noms commerciaux des médicaments. Par exemple, l'Aldactone[®], le Spirix[®] et Spiropal[®] sont des spécialités pharmaceutiques différentes mais qui contiennent toutes du spironolactone, un diurétique antagoniste compétitif de l'aldostérone épargneur de potassium.

Afin de pouvoir mettre en correspondance les recommandations des GBP et les prescriptions des patients, ces dernières doivent être généralisées au même niveau d'abstraction que les premières. Pour réaliser cette généralisation, indépendante du temps, nous avons utilisé la classification pharmacothérapeutique internationale ATC, développée par le *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de l'OMS. Cette classification constitue une triple ontologie des médicaments selon 3 points de vue, anatomique (A), thérapeutique (T) et chimique (C). Chaque médicament possède un code qui définit sa position en fonction de l'organe ou du système sur lequel il agit, en fonction de son effet thérapeutique principal et, enfin, en fonction de ses caractéristiques chimiques. Le code d'un médicament inclut ainsi le groupe thérapeutique principal qui correspond à la classe thérapeutique qui le subsume.

Soit un patient hypertendu dont le dossier médical contient des prescriptions de Lopril[®], Lasilix[®], Flodil[®], et Hyzaar[®]. Puisque le Lopril[®] et l'Hyzaar[®] sont, d'après leur code ATC, tous deux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le Lasilix[®] un diurétique, et le Flodil[®] un inhibiteur calcique, la première étape de généralisation conduira à une liste de prescriptions composée uniquement d'IEC, de diurétiques et d'ICA.

3.2 Extension des intervalles aux bornes inconnues

La représentation et le raisonnement sur des données temporelles au moyen d'intervalles ont été initialement proposés par Allen [6]. Dans ce cadre, un événement est caractérisé par une période définie par un intervalle, noté $[a, b]$, lui-même caractérisé par deux instants, un instant de début a et un instant de fin b . L'algèbre d'intervalles de Allen se base sur un ensemble de 13 relations mutuellement exclusives entre 2 intervalles : “before, meets, overlaps, starts, during, finishes”, ainsi que leur relation inverse et “equals”. Les relations temporelles entre événements sont alors exprimées par des relations entre intervalles.

Nous utilisons ici la même représentation à base d'in-

tervalles mais admettons que leurs bornes peuvent rester indéterminées par un instant inconnu, noté “?”. On obtient alors quatre types d'intervalles de base :

- les intervalles « standard » où les 2 bornes sont connues, notés $[a, b]$ et représentés par $\text{---} \blacklozenge \text{---} \blacklozenge \text{---}$;
- les intervalles semi-indéterminés, gauches ou droits, définis lorsque seul l'instant de début, resp. de fin, est inconnu, notés $]?, b]$, resp. $[a, ?[$ et représentés par $\text{---} \blacklozenge \text{---}$, resp. par $\text{---} \blacklozenge \text{---}$;
- les intervalles entièrement indéterminés lorsque les 2 bornes sont inconnues, notés $]?, ?[$ et représentés par $\text{---} \text{---}$.

Sur la base des relations de Allen, nous avons analysé toutes les relations pouvant exister entre paires de ces 4 types d'intervalles. Nous avons ainsi obtenu 208 configurations ($4 \times 4 \times 13$). Après élimination des doublons et des configurations symétriques, nous avons obtenu un ensemble irréductible de 28 configurations élémentaires. Pour chacune d'elles, nous avons étudié qualitativement ce que pourraient être leurs interprétations possibles en termes de relations classiques de Allen selon la valeur que pourrait prendre la, ou les, borne(s) inconnue(s), afin de déterminer si l'indétermination sur les bornes des intervalles conduisait à une indétermination sur les relations qu'ils pouvaient entretenir. Pour chaque configuration, les interprétations possibles sont reportées dans le tableau 1.

Sept configurations correspondent aux configurations classiques de Allen, p. ex. R9 correspond à *overlaps* ; 6 configurations, bien que partiellement indéterminées, ne sont pas ambiguës selon la sémantique de Allen, p. ex. R8 correspond à *meets* quelle que soit la borne indéterminée. Pour les 15 autres configurations, l'indétermination au niveau des intervalles se traduit par une indétermination au niveau de l'interprétation, p. ex. R10 peut s'interpréter par n'importe quelle relation parmi *before*, *meets*, *overlaps*, *starts*, *during*, *finishes*, *equals*.

En utilisant les notations graphiques introduites ci-dessus, la représentation de l'historique thérapeutique du patient introduit dans l'exemple précédent est illustré par la figure 1.

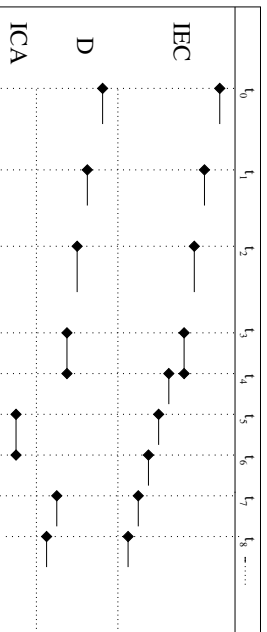


FIG. 1 – Visualisation des prescriptions regroupées par classe thérapeutique avec des intervalles déterminés et semi-indéterminés

3.3 Caractérisation de la continuité

L'objectif est de généraliser par aggrégation les prescriptions continues d'une même classe thérapeutique. Par exemple, si un diurétique donné D_1 a été administré pendant une période i_1 et si un second diurétique D_2 a été administré pendant une période i_2 consecutive (jointive) à i_1 , alors on peut déduire qu'un traitement par diurétique a été administré pendant une période continue correspondant à la fusion de i_1 et i_2 . Cette première étape d'abstraction temporelle conduit à étudier si des intervalles sont en relation de continuité pour ensuite déterminer comment les fusionner.

Nous définissons la continuité entre 2 intervalles i et j , notée $cont(i, j)$, lorsque i et j ne sont pas disjoints. En utilisant la relation de Allen *before*, on a donc :

$$\forall i, j, cont(i, j) \equiv \neg(before(i, j) \vee before(j, i)) \quad (1)$$

Continuité formelle. Selon les différentes configurations, la continuité entre 2 intervalles peut être formellement établie ou indéterminée (figure 2). Conformément à la définition 1, la continuité n'est jamais satisfaite pour les configurations dont l'interprétation est limitée à la relation *before* (R1–R4). Elle est toujours satisfaite quand les interprétations possibles n'incluent jamais *before* (R5–R9, R13–R15, R19, R21, R23–R27). Dans les 9 autres situations, *before* pouvant être une interprétation possible, la continuité formelle ne peut pas être établie et reste indéterminée.

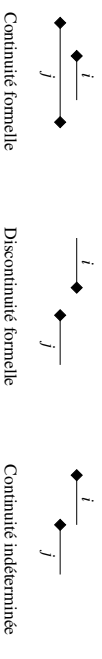


FIG. 2 – Exemples de configurations où la continuité est déterminée ou indéterminée

Extension heuristique de la continuité. Lorsque la continuité entre 2 intervalles ne peut être établie du fait de l'indétermination d'une ou de plusieurs bornes, nous avons utilisé des heuristiques pour définir une continuité « heuristique ». Le principe est d'adopter des hypothèses de travail « raisonnables » qui vont permettre, sous certaines conditions, d'éliminer l'interprétation en *before*. En prenant en compte des connaissances contextuelles, propres au domaine, c'est-à-dire la prise en charge thérapeutique des maladies chroniques en médecine de ville, nous avons considéré par défaut que la durée de validité d'une prescription médicamenteuse se calquait sur la durée recommandée entre 2 consultations médicales. Par exemple, dans le domaine de la prise en charge de l'hypertension artérielle, cette période est de 3 mois. De fait, en France,

TAB. 1 – Les 28 configurations et leurs interprétations possibles en termes de relations de Allen

Conf. Numéro	Représentation graphique	Interprétations possibles
R1*		“before”
R2		“before”
R3		“before”
R4		“before”
R5*		“meets”
R6		“meets”
R7		“meets”
R8		“meets”
R9*		“overlaps”
R10		“before, meets, overlaps, starts, during, finishes, equals”
R11		“before, meets, overlaps, during, finishes”
R12		“before, meets, overlaps, starts, during”
R13*		“starts”
R14		“starts, equals”
R15*		“during”
R16		“before, meets, overlaps, during, finishes”
R17		“before, meets, overlaps, starts, during”
R18		“before, meets, overlaps, starts, during, finishes, equals”
R19		“overlaps, during, finishes”
R20		“before, meets, overlaps, starts, during, finishes, equals”
R21		“overlaps, starts, during”
R22		“before, meets, overlaps, starts, during, finishes, equals”
R23*		“finishes”
R24*		“equals”
R25		“finishes, equals”
R26		“starts, equals”
R27		“finishes, equals”
R28		“before, meets, overlaps, starts, during, finishes, equals”

les prescriptions d'antihypertenseurs doivent être renouvelées par un médecin tous les 3 mois. Ainsi, pour une prescription dont seule la date de début est connue (semi-indétermination à droite), ce qui est fréquent, on fera, sans autre information, l'hypothèse d'une durée d'au moins 3 mois.

Soit M la durée de validité estimée d'une prescription médicamenteuse, lorsqu'une prescription est semi-indéterminée, l'intervalle qui la représente perd sa borne inconnue et possède une durée de M au moins. De cette manière et sur des caractéristiques quantitatives basées sur les bornes, certaines indéterminations en termes de relations entre intervalles peuvent être levées. En prenant par exemple la configuration R11, si la distance entre les débuts des 2 intervalles est inférieure à M , alors, l'interprétation *before* est impossible et la continuité peut être supposée vraie (cf. figure 3 pour la configuration R11). Ce principe heuristique peut concerner 5 configurations (R10–R12, R16, R17). Néanmoins, l'ambiguïté de l'interprétation pour la continuité n'est pas résolue pour R18, R20, R22 et R28 qui sont des configurations mettant en jeu des intervalles totalement indéterminés. D'une manière générale, la présence d'un intervalle totalement indéterminé rend toute inférence temporelle impossible.

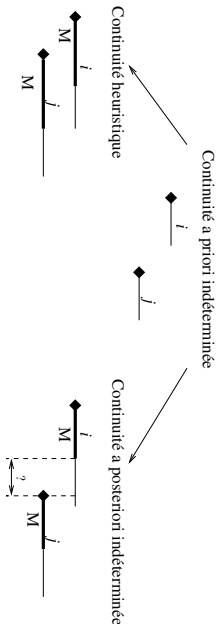


FIG. 3 – Détermination heuristique de la continuité dans le cadre de la configuration R11

Calcul de la continuité. Lorsque la continuité est établie entre 2 intervalles i et j , ils sont réunis pour former un nouvel intervalle. Toutefois, même lorsque la continuité formelle est établie, l'intervalle résultant reste indéterminé dès lors qu'un des arguments l'est, p. ex. R6. En utilisant la durée M , un opérateur de fusion d'intervalles continus est défini pour permettre d'interpoler i et j sur la base de l'heuristique précédente.

Ces calculs nous conduisent à introduire la notion de macro-intervalle ayant une période de validité temporelle déterminée (minimale) mais dont les bornes, à droite ou à gauche, peuvent être indéterminées. Un tel intervalle peut être vu comme une combinaison possible d'au plus 3 intervalles élémentaires. On en distingue 4 sortes :

- le macro-intervalle clos, valide entre les instants a et b , et où les 2 bornes sont connues, noté également $[a, b]$ et représenté par $\blacklozenge \xrightarrow{\quad} \blacklozenge$;
- le macro-intervalle semi-indéterminé, ouvert à gauche ou à droite, valide entre les instants a et b , défini lorsque

seul l'instant de début, resp. l'instant de fin, est inconnu. On le note $[a, b]$, resp. $[a, b[_$, et on le représente par $\blacklozenge \xrightarrow{\quad} \blacklozenge$, resp. par $\blacklozenge \xrightarrow{\quad} \blacklozenge$. On a les équivalences suivantes :

$$[a, b] \equiv meets([a, b], [b, ?])$$

$$[a, b] \equiv meets([?, a], [a, b])$$

- le macro-intervalle entièrement indéterminé, valide entre les instants a et b , mais dont les 2 bornes sont inconnues, noté $[a, b]$ et représenté par $\blacklozenge \xrightarrow{\quad} \blacklozenge$:

$$[a, b] \equiv meets([?, a], [a, b]) \wedge meets([a, b], [b, ?])$$

Pour chacune des configurations de 2 intervalles, le macro-intervalle résultant est défini. Ainsi, par exemple, pour la configuration R6, la continuité est heuristiquement établie sur le macro-intervalle $[start_i, end_a]$. Pour la configuration R11, on obtient $[start_i, start_j + M]$ si et seulement si $start_j - start_i \leq M$.

Sur la base de l'exemple précédent et en faisant l'hypothèse que les instants t_i sont espacés de moins de M , la mise en oeuvre de la continuité conduit à l'historique thérapeutique illustré par la figure 4 avec un traitement par IEC pendant $[t_0, t_8 + M[_$, par diurétiques pendant $[t_0, t_4]$ et $[t_7, t_8 + M[_$, enfin par ICA pendant $[t_5, t_6]$.

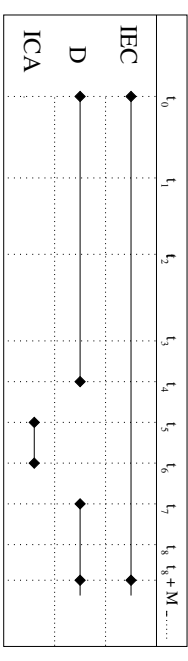


FIG. 4 – Représentation des séquences continues de traitement pour chacune des classes thérapeutiques

3.4 Caractérisation de la simultanéité

Une fois les séquences continues d'administration de classes thérapeutiques calculées, l'objectif est d'identifier celles qui ont été prescrites, pour une même indication, simultanément, ajoutant ainsi leurs effets thérapeutiques, afin de déterminer le niveau d'association médicamenteuse. Ainsi, les intervalles d'administration des différentes classes thérapeutiques doivent être comparés pour repérer et quantifier les périodes de recouvrement. Par exemple, si un diurétique a été administré pendant une période i_1 , et si un IEC a été administré pendant une période i_2 , si i_1 et i_2 se recouvrent (*overlaps*), alors $i_1 \cup i_2$ peut être découpé en 3 périodes distinctes et jointives. Le patient a d'abord été sous une monothérapie par diurétique, puis sous bithérapie par diurétique et IEC, enfin sous monothérapie par IEC pendant la troisième et dernière période. Cette seconde étape d'abstraction temporelle doit donc caractériser la simultanéité entre intervalles afin d'identifier les fenêtres de mono, bi ou trithérapie.

Nous définissons la simultanété de 2 intervalles i et j , notée $simult(i, j)$, lorsque leur intersection $i \cap j$ est un intervalle non vide, c'est-à-dire lorsqu'il existe au moins une période de recouvrement. En utilisant la continuité $cont$ et la relation $meets$, on a donc :

$$\forall i, j, \\ simult(i, j) \equiv cont(i, j) \wedge \neg(meets(i, j) \vee meets(j, i)) \quad (2)$$

Simultanété formelle. Comme la continuité, la simultanété peut être établie formellement ou bien être indéterminée (figure 5). D'après la définition, la simultanété n'est pas satisfaite pour les configurations pouvant être interprétées par *before* ou par *meets* (R1–R8). Elle est satisfaite d'emblée pour les configurations ne pouvant être interprétées en terme de ces 2 relations (R9, R13–R15, R19, R21, R23–R27). Dans les 9 autres configurations, la simultanété ne peut être établie formellement.

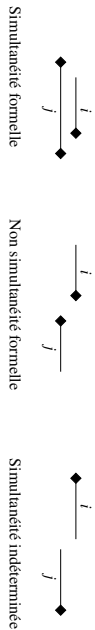


FIG. 5 – Exemples de configurations où la simultanété est déterminée ou indéterminée

Extension heuristique de la simultanété. Comme cela a été fait pour la continuité, nous avons utilisé les mêmes principes heuristiques pour créer des conditions d'élimination des interprétations par *before* et *meets* pour les configurations restant indéterminées et proposer ainsi une simultanété heuristique.

De la même manière, les intervalles semi-indéterminés de prescription sont étendus en leur supposant une durée M . Ainsi, selon la position des intervalles l'un par rapport à l'autre, en tenant compte de leurs bornes connues, 5 configurations ambiguës peuvent être considérées comme présentant une période de simultanété (R10–R12, R16, R17) (cf. figure 6 pour la configuration R10). Les 4 cas restants restent quant à eux indéterminés.

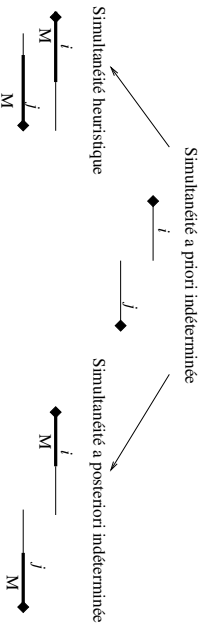


FIG. 6 – Détermination heuristique de la simultanété dans le cadre de la configuration R10

Calcul de la simultanété. À l'instar du calcul de la continuité, un opérateur est défini pour calculer l'intersection de 2 intervalles, c'est-à-dire la période de simultanété minimale, éventuellement en utilisant M sous la forme d'un macro-intervalle. Ainsi, par exemple, pour la configuration R10 on obtient $\lfloor start_i + M, end_j - M \rfloor$ si et seulement si $end_j - start_i \leq 2 \times M$.

Dans l'exemple précédent, la mise en œuvre des calculs de simultanété conduit à l'historique thérapeutique illustré par la figure 7. On constate que le patient a d'abord été sous une bithérapie associant un IEC et un diurétique au cours de $[t_0, t_4]$, suivie d'une monothérapie par IEC pendant $[t_4, t_5]$, le diurétique ayant été abandonné, puis sous bithérapie associant un IEC et un ICA pendant $[t_5, t_6]$; les ICA sont ensuite abandonnés et le traitement est une monothérapie par IEC pendant $[t_6, t_7]$, suivi finalement d'une nouvelle bithérapie associant un IEC et un diurétique au cours de $[t_7, t_8 + M]$. Il n'y a pas de monothérapie par ICA ou par diurétique, pas de bithérapie par ICA et diurétique, et pas de trithérapie IEC-diurétique-ICA.

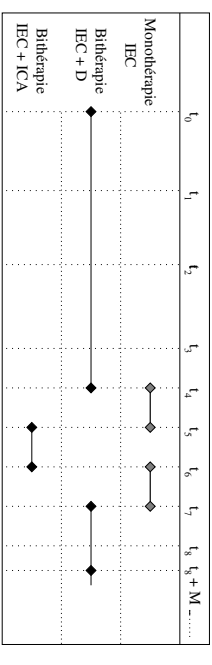


FIG. 7 – Représentation finale de l'historique thérapeutique où apparaissent les périodes de mono et bithérapies

4 Discussion et conclusion

La seule façon de lever les indéterminations consiste à ajouter de nouvelles connaissances. Dans le cas de l'indétermination temporelle, les approches probabilistes font l'hypothèse qu'il existe des fonctions de distribution de probabilité (PDF) pour caractériser les instants indéterminés [12]. Toutefois, ces PDF sont souvent elles-mêmes inconnues. De plus, les approches probabilistes supposent en général que les instants indéterminés sont indépendants, ce qui est une hypothèse très forte dans la mesure où les événements en médecine sont rarement indépendants. La probabilité qu'un événement médical survienne à un moment donné est quasiment toujours lié à la probabilité qu'un autre événement se produise, ou s'est produit, à un autre moment. Dans le cadre de l'inférence floue, la connaissance additionnelle est fournie par des fonctions d'appartenance et la définition de classes utilisées pour décrire des ensembles flous, par nature arbitraire.

L'approche proposée ici repose sur une analyse qualitative des relations de Allen lorsque des bornes d'intervalles sont inconnues. Des travaux théoriques ont déjà été pro-

posés pour des représentations à base de semi-intervalles [16] dans le contexte du raisonnement temporel afin de pouvoir raisonner même en situation d'indétermination sur les instants de début ou de fin. Ce même genre d'approche a été utilisé pour gérer la cohérence d'informations temporelles représentées à différents niveaux de granularité [17]. Cependant pour des raisons pragmatiques et par souci de simplicité, nous avons adopté des principes heuristiques dépendant du domaine, la thérapeutique des maladies chroniques, pour résoudre certaines indéterminations temporelles. Nous avons ainsi considéré que la durée standard, par défaut, d'une prescription médicamenteuse était calquée sur la périodicité recommandée des consultations médicales, c'est-à-dire 3 mois dans le cas particulier du suivi des maladies chroniques en médecine de ville. Ceci constitue également une hypothèse forte. Bien qu'elle soit acceptable « en moyenne » par les généralistes, elle est mise en défaut lorsque, par exemple, l'administration à un patient d'un nouveau traitement produit des effets secondaires non tolérés. Dans ce cas, la consultation suivante est généralement avancée, mais l'arrêt du traitement a alors plus de chance d'être noté dans le dossier ainsi que sa cause. Une autre limitation de cette méthode est de ne pas prendre en compte d'autres sortes d'indéterminations temporelles comme celle liée à la différence de granularité temporelle utilisée [12]. Ici, nous avons fait l'hypothèse d'une granularité constante pour la spécification des intervalles, ce qui est le cas en médecine de ville pour les maladies chroniques.

Pour conclure, nous proposons de traiter l'indétermination temporelle liée à la non connaissance des bornes de périodes en utilisant une approche heuristique simple, dépendant du domaine. Cela semble réaliste dans la mesure où on peut tirer parti des données temporellement mal caractérisées sur les traitements, et le plus souvent limitées aux prescriptions issues des ordonnances, que l'on trouve en pratique dans les dossiers médicaux des médecins généralistes. Cette méthode, bien que limitée, permet ainsi d'élaborer une représentation synthétique de l'historique thérapeutique d'un patient au niveau d'abstraction propice à la décision thérapeutique. Ceci constitue une étape préliminaire obligatoire à la mise en œuvre de systèmes d'aide à la décision médicale basés sur les GBP visant à recommander la bonne stratégie thérapeutique à adopter pour la prise en charge d'une maladie chronique.

Références

- [1] Feldman, R.D., Campbell, N., Larochelle, P., Bolli, P., Burgess, E.D., Carruthers, S.G., Floras, J.S., Haynes, R.B., Honos, G., Leenen, F.H.H., Leiter, L.A., Loggan, A.G., Myers, M.G., Spence, J.D., Zamek, K.B. : 1999 canadian recommendations for the management of hypertension. *CMAJ* **161** (1999)
- [2] Matillon, Y., Durieux, P. : L'évaluation médicale, du concept à la pratique. Flammarion, Paris (2000)

- [3] Shiffman, R.N., Liaw, Y., Brandt, C.A., Corb, G.J. : Computer-based guideline implementation systems : a systematic review of functionality and effectiveness. *JAMIA* **6** (1999) 104–114
- [4] Séroussi, B., Bouaud, J., Chatellier, G. : Modeling patient-specific therapeutic strategy in the guideline-based management of a chronic disease. In : *Proceedings of Medical Informatics Europe (MIE'2003)*, St-Malo, FR (2003) 537–542
- [5] Bouaud, J., Séroussi, B. : Un cadre pour l'interprétation et l'opérationnalisation de l'expression textuelle des stratégies thérapeutiques. In Dieng-Kuntz, R., ed. : *Proceedings of the 14th French Knowledge Engineering Workshop*, Laval, France, Presses universitaires de Grenoble (2003) 35–50
- [6] Allen, J.F. : Maintaining knowledge about temporal intervals. *Communication of the ACM* **26** (1983) 832–843
- [7] Shahar, Y., Cheng, C. : Knowledge-based visualization of time-oriented clinical data. *J Am Med Inform Assoc* **5** (1998) 155–159
- [8] Shahar, Y., Musen, M.A. : Resume : a temporal-abstraction system for patient monitoring. *Comput Biomed Res* **26** (1993) 255–273
- [9] Das, A.K., Musen, M.A. : A temporal query system for protocol-directed decision support. *Methods Inf Med* **33** (1994) 358–370
- [10] O'Connor, M.J., Tu, S.W., Musen, M.A. : The Chronus II temporal database mediator. *J Am Med Inform Assoc* **8** (2002) 567–571
- [11] O'Connor, M.J., Tu, S.W., Musen, M.A. : Representation of temporal indeterminacy in clinical databases. *J Am Med Inform Assoc* **7** (2000) 615–619
- [12] Dyreson, C.E., Snowgrass, R.T. : Supporting valid-time indeterminacy. *Transaction on Database Systems* **23** (1998) 1–57
- [13] Badaloni, S., Giacomini, M. : A fuzzy extension of Allen's intervals algebra. In Lamma, E., Mello, P., eds. : *AI*IA99, LNAI 1792*, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag (2000) 155–165
- [14] Shahar, Y., Miksch, S., Johnson, P. : The Asgaard project : a task-specific framework for the application and critiquing of time-oriented guidelines. *Artif Intell Med* **14** (1998) 29–52
- [15] Dutschmid, G., Miksch, S., Gall, W. : Verification of temporal scheduling constraints in clinical practice guidelines. *Artif Intell Med* **25** (2002) 93–121
- [16] Freksa, C. : Temporal reasoning based on semi-intervals. *Artif Intell* **54** (1992) 199–227
- [17] Euzenat, J. : An algebraic approach to granularity in qualitative time and space representation. In : *IJ-CAI'95*, Montréal, Canada (1995) 894–900