Une plate-forme visuelle pour une information comparative sur les nouveaux médicaments

Jean-Baptiste Lamy, Adrien Ugon, Catherine Duclos, Alain Venot, Madeleine Favre, Hélène Berthelot

▶ **To cite this version:**

Jean-Baptiste Lamy, Adrien Ugon, Catherine Duclos, Alain Venot, Madeleine Favre, et al.. Une plate-forme visuelle pour une information comparative sur les nouveaux médicaments. Ingénierie des Connaissances (IC), Jul 2017, Caen, France. hal-01558576

HAL Id: hal-01558576
https://hal.science/hal-01558576

Submitted on 8 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Une plate-forme visuelle pour une information comparative sur les nouveaux médicaments⋆

Jean-Baptiste Lamy[1], Adrien Ugon[1], Catherine Duclos[1], Alain Venot[1], Madeleine Favre[2], Hélène Berthelot[1]

[1] LIMICS, Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, 93017 Bobigny, France, INSERM UMRS 1142, UPMC Université Paris 6, Sorbonne Universités, Paris
jean-baptiste.lamy@univ-paris13.fr, adrien.ugon@lip6.fr, catherine.duclos@avc.aphp.fr, alain.venot@univ-paris13.fr, helene.berthelot@orange.fr

[2] Dept. de médecine générale, Université Paris Descartes, Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG), Paris
mfavre89@gmail.com

Résumé : Lorsqu'un nouveau médicament arrive sur le marché, les médecins doivent décider s'ils le considéreront pour leurs prescriptions futures ou non. La bonne décision dépend des propriétés du nouveau médicament, des médicaments déjà existants dans la même indication, mais aussi de la pratique du médecin et de sa patientèle. Elle est difficile à prendre, car une part importante de l'information sur les nouveaux médicaments provient de l'industrie pharmaceutique et n'est donc pas indépendante. Nous proposons ici un système visuel d'aide à la décision pour aider le médecin dans ce contexte, à partir d'une information indépendante, objective et fiable.

Le système présenté repose d'une part sur une ontologie comparative du médicament, qui permet la comparaison des propriétés du nouveau médicament avec celles des médicaments existants similaires, et d'autre part sur des techniques de visualisation de connaissance permettant de comparer en un coup d'oeil les propriétés de plusieurs médicaments. Nous présentons ici un prototype incluant 4 nouveaux médicaments et 22 médicaments comparateurs. L'évaluation de ce prototype par un groupe de 22 médecins généralistes montre que ce système visuel permet aux médecins de se forger leur propre opinion sur les nouveaux médicaments, et de changer d'avis sur certains médicaments.

Mots-clés : Ontologies, Visualisation des connaissance, Médicament

1 Introduction

Lorsqu'un nouveau médicament arrive sur le marché, les médecins doivent décider s'ils le prendront en considération pour leurs prescriptions futures ou non. La décision doit prendre en compte les propriétés du nouveau médicament, celles des autres médicaments déjà existants dans la même indication, mais aussi la pratique du médecin et sa patientèle. Par exemple, un nouveau médicament ayant pour effet indésirable fréquent des diarrhées peut être problématique pour un médecin qui traite beaucoup de jeunes enfants (les diarrhées pouvant être fatales dans ce cas), tandis que pour des médecins ayant une patientèle adulte, ce problème sera jugé moins grave.

L'information [1] disponible sur les nouveaux médicaments est souvent peu exploitable : il s'agit principalement d'information en provenance de l'industrie pharmaceutique, qui peut donc être biaisée, ou d'avis d'experts (par exemple dans des journaux comme Prescrire) qui

⋆. Ce travail a été financé par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) au travers du projet de recherche VIIIP (AAP-2012-013).

1. L'usage veut que l'on parle d'*information* sur le médicament, bien qu'il s'agisse en réalité de *connaissance*, au sens de F Nake (Nake F, 2001), c'est-à-dire une information qui est réutilisable dans un autre contexte (par exemple pour différents patients).

ne prennent pas en compte la pratique du médecin et sa patientèle. Une possibilité serait de permettre au médecin de comparer systématiquement les propriétés du nouveau médicament (telles que les contre-indications ou les effets indésirables décrits dans les documents officiels : Résumés des Caractéristiques Produit, RCP) avec celles des médicaments déjà existants dans la même indication. Le médecin pourrait ensuite se faire sa propre opinion en tenant compte de sa situation particulière. En pratique, cela est quasi impossible à cause du nombre important de propriétés et de l'hétérogénéité dans la description d'une même propriété. Cette hétérogénéité se rencontre dans les textes mais également dans les bases de données codées sur le médicament. En effet, ces bases ont été conçues pour la consultation des propriétés d'un médicament, mais pas pour la comparaison de plusieurs médicaments. Ces bases de données ont une dimension sémantique très faible.

Dans cet article, nous proposons une plate-forme visuelle d'aide à la décision pour aider le médecin à se faire une opinion sur les nouveaux médicaments, en situation de formation. Ce système s'appuie d'une part sur une ontologie comparative des médicaments, qui permet de décrire les propriétés des médicaments et de les comparer, et d'autre part sur des méthodes de visualisation des connaissances pour rendre possible la comparaison visuelle des nombreuses propriétés d'un petit groupe de médicaments. Nous présentons un prototype de la plate-forme incluant 4 nouveaux médicaments et 22 médicaments comparateurs ; nous mettrons l'accent sur la comparaison des effets indésirables qui est complexe car il faut prendre en compte la nature des effets mais aussi leur fréquence et leur gravité. Nous présentons également l'évaluation du prototype par 22 médecins généralistes.

La suite de l'article est organisée de la manière suivante. La section 2 présente la construction d'une ontologie comparative des médicaments. La section 3 décrit la plate-forme visuelle que nous proposons pour l'information sur le nouveau médicament. La section 4 aborde l'évaluation de cette plate-forme par un petit groupe de médecins. Enfin, la section 5 discute l'approche d'aide à la décision visuelle que nous avons suivie, avant de conclure.

2 L'ontologie comparative des médicaments

Plusieurs « ontologies » du médicament ont été publiées, cependant aucune d'entre elles ne décrit l'ensemble des propriétés cliniques des médicaments. DrOn (*Drug Ontology*) (Hanna *et al.*, 2013) s'intéresse à l'identification des médicaments selon la nomenclature américaine RxNorm, mais ne renseigne ni contre-indication ni effet indésirable. PDO (*Prescription of Drugs Ontology*) (Ethier *et al.*, 2016) modélise seulement les lignes de prescription (par exemple « 1 comprimé de paracétamol 2 fois par jour »). OAE (*Ontology of Adverse Events*) (He *et al.*, 2014) décrit les événements indésirables qui ont eu lieu chez un patient donné (*adverse events*) mais pas les effets indésirables potentiels des médicaments (*adverse effects*). DID (*Drug-Indication Database*) (Sharp ME, 2017) s'intéresse aux indications, mais ne propose pas un modèle détaillé de celles-ci et se limite à des couples (médicament, pathologie traitée), l'ontologie étant décrite comme une « base de données ». OntoADR (Souvignet *et al.*, 2016) propose un modèle ontologique de la terminologie MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) utilisée pour les effets indésirables, mais se limite à la nature des effets et ne les relie pas au médicament.

De plus les experts avec lesquels nous avons travaillé maîtrisaient mal l'anglais. Nous avons donc construit une ontologie des médicaments centrée sur les propriétés cliniques et cherchant

à rendre comparables ces propriétés malgré leurs descriptions hétérogènes. Cette ontologie est « comparative » dans le sens où son objectif est de permettre la comparaison des propriétés entre médicaments, ce que ne permettent pas les bases de données actuelles.

2.1 Construction de l'ontologie

Les principales catégories d'information nécessaires aux médecins pour évaluer les nouveaux médicaments ont été déterminées à partir d'études précédentes réalisées dans notre laboratoire (Iordatii *et al.*, 2013), et à partir de deux séances de focus groupes réalisées ultérieurement et ayant réuni 17 médecins généralistes au total. L'objectif de ces séances était de réaliser l'expression des besoins des généralistes en matière d'information sur les nouveaux médicaments. Les séances comportaient une discussion générale sur l'innovation pharmaceutique puis un travail personnel des médecins sur un ensemble de documents portant sur les médicaments suivants, considérés comme nouveau : Alvesco® (ciclésonide, un nouveau corticoïde pour l'asthme), Cialis® (tadalafil, une nouvelle indication de ce médicament pour l'hypertrophie bénigne de la prostate), Pyléra® (bismuth + métronidazole + tétracycline, une nouvelle thérapie pour éradiquer *H. pylori*), Jext® (adrénaline, une nouvelle forme galénique avec un stylo injecteur). Les documents incluaient des documents promotionnels issus des laboratoires, les notices patients et les RCP, l'avis de la commission de transparence, et des tableaux comparatifs incluant les prix et les effets indésirables (réalisés par HB, pharmacienne experte). Les médecins ont lu les documents, ont surligné les passages jugés importants, qui ont ensuite été analysés. Les séances ont également été enregistrées.

Ensuite, nous avons conçu une ontologie comparative des médicaments, centrée sur les nouveaux médicaments. Cette ontologie inclut les propriétés du nouveau médicament et la liste des médicaments comparables (déterminée par les experts à partir des avis de la commission de transparence, lesquels prennent en compte les indications mais aussi les niveaux de prise en charge ; par exemple on ne comparera pas le paracétamol avec la morphine, ni la metformine (antidiabétique oral) avec l'insuline injectable) et leurs propriétés. La CIM10 (Classification Internationale des Maladies, version 10) a été utilisée pour coder les contre-indications, et MedDRA (version 18) pour les effets indésirables. Le modèle obtenu a été instancié manuellement sur 15 médicaments nouveaux par les auteurs : JBL, CD, AL, HB et MF ont traité 3 médicaments chacun. Chaque jeu incluait un médicament avec un nouveau principe actif, un avec une nouvelle forme galénique ou une nouvelle voie d'administration, un avec un nouveau dosage. Le modèle a été enrichi et corrigé par les auteurs suite à cette phase de test, afin d'ajouter les éléments identifiés comme manquants. En particulier, la date de mise sur le marché a été ajoutée, et nous avons distingué les propriétés valables pour un médicament en général et celles valables seulement dans une indication donnée (certains médicaments ayant plusieurs indications). Enfin, l'ontologie a été éditée avec Protégé et formalisée en OWL 2 (*Web Ontology Language*).

2.2 Description de l'ontologie

L'ontologie appartient à la famille $\mathcal{SHOIQ}(D)$ des logiques de description. La partie générale de l'ontologie (non spécifique à un médicament donné) comprend 240 classes, 167 propriétés, 154 individus et 2071 axiomes. Sa publication n'est pas possible car elle intègre des

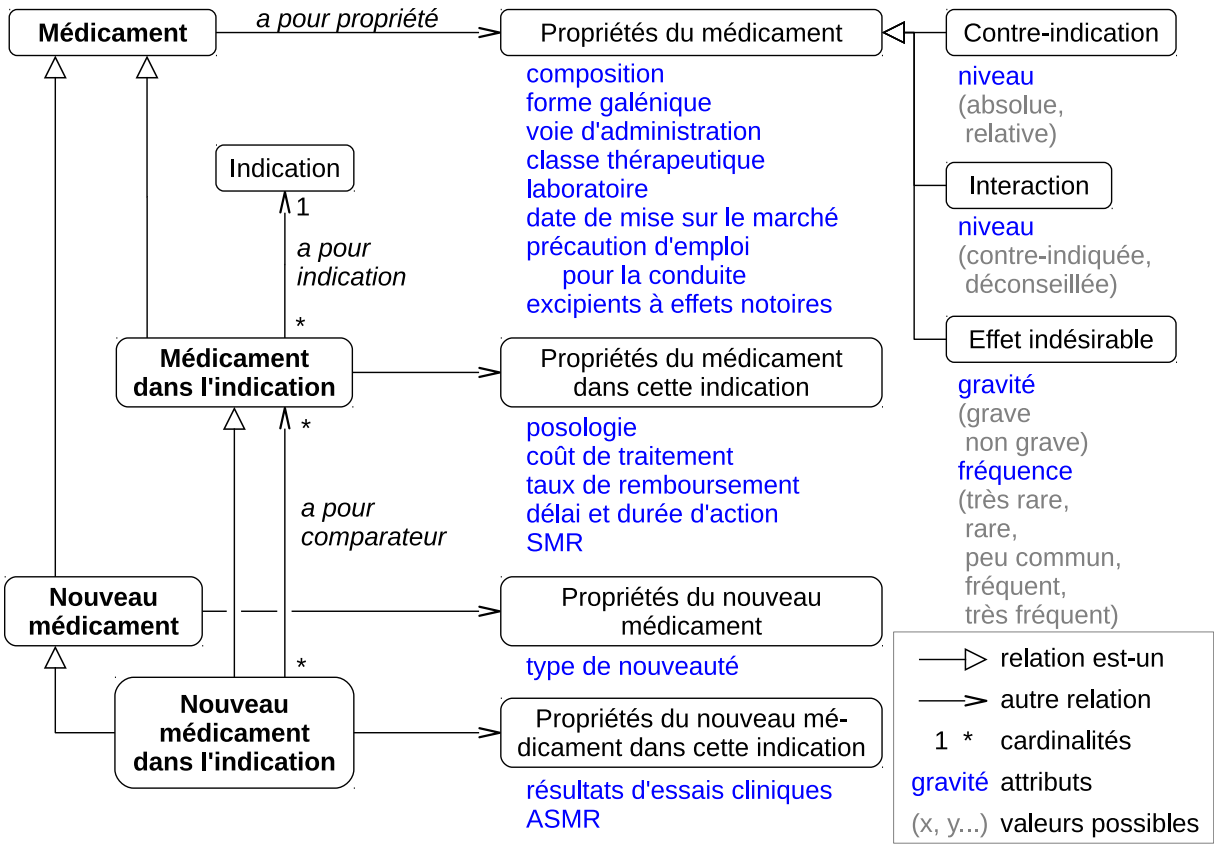

FIGURE 1 – Les principales classes de l'ontologie comparative des médicaments, les principales propriétés et le niveau où elles sont rattachées.

terminologies non redistribuables (comme MedDRA).

La Figure 1 montre les principales classes de l'ontologie et les différentes propriétés qui permettront la comparaison des médicaments. L'ontologie distingue les nouveaux médicaments (ceux-ci ne peuvent pas être déterminés automatiquement par rapport à leur date d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), car la mise sur le marché effective est parfois très éloignée de la date d'AMM). Lorsqu'un médicament possède plusieurs indications, certaines propriétés sont valables pour le médicament (par exemple la composition ou les contre-indications), tandis que d'autres ne sont valables pour ce médicament que dans une indication donnée (par exemple la posologie, le coût ou la liste des comparateurs). De plus, certaines propriétés ne sont pertinentes que pour le nouveau médicament (par exemple l'ASMR, Amélioration du Service Médical Rendu, qui est donné à un temps t et pas toujours mis à jour). Par conséquent, nous avons créé quatre classes (Médicament, Médicament dans l'indication, Nouveau médicament et Nouveau médicament dans l'indication) avec des relations d'héritage, et nous avons rattaché chaque propriété à la classe appropriée. Les propriétés complexes (contre-indications, interactions et effets indésirables) sont représentées par des classes car elles ont elles-mêmes des attributs. De plus, elles peuvent être restreintes à une indication.

Pour les contre-indications, les interactions et les effets indésirables, des attributs supplémentaires sont présents : niveau de contre-indication ou d'interaction, fréquence et gravité des

effets indésirables. La liste des interactions et des effets indésirables pouvant être longue, nous l'avons limitée aux interactions de niveaux contre-indiqué et déconseillé, et aux effets indésirables graves et/ou fréquents (y compris très fréquents). Ce choix correspond aux demandes exprimées par les médecins lors des focus groupes.

Cette ontologie permet la comparaison des propriétés des médicaments. La principale difficulté rencontrée pour la comparaison est l'expression de propriétés proches à des niveaux de granularité différents, par exemple un nouveau médicament est contre-indiqué avec les maladies hémorragiques tandis qu'un de ses comparateurs est contre-indiqué avec les maladies hémorragiques *constitutionnelles* ou *acquises*, ce qui revient au même. L'ontologie permet des méthodes de raisonnements sémantiques pour résoudre ces problèmes (Lamy *et al.*, 2015). Dans l'exemple précédent, constitutionnelle et acquise réalisent une partition, que l'on peut exprimer formellement :

$Acquise \sqsubseteq Origine$
$Constitutionnelle \sqsubseteq Origine$
$Acquise \sqcap Constitutionnelle \sqsubseteq \bot$
$Origine \sqsubseteq (Acquise \sqcup Constitutionnelle)$

Il est ensuite possible de définir les trois maladies :

$Maladie \sqsubseteq (\exists aPourOrigine.Origine) \sqcap (\forall aPourOrigine.Origine)$
$MaladieHémorragique \sqsubseteq Maladie$
$MHAcquise \equiv MaladieHémorragique \sqcap \exists aPourOrigine.Acquise$
$MHConsti \equiv MaladieHémorragique \sqcap \exists aPourOrigine.Constitutionnelle$

Puis nous définissons un médicament m ayant deux contre-indications ciA et ciC :

$(ContreIndication \sqcap (\exists aPourMaladie.MHAcquise) \sqcap (\forall aPourMaladie.MHAcquise))(ciA)$
$(ContreIndication \sqcap (\exists aPourMaladie.MHConsti) \sqcap (\forall aPourMaladie.MHConsti))(ciC)$
$MHAcquise \sqsubseteq aPourMaladie^{-}.\{ciA\}$ [2]
$MHConsti \sqsubseteq aPourMaladie^{-}.\{ciC\}$
$(Médicament \sqcap (\forall aPourContreIndication.\{ciA, ciC\}))(m)$
$aPourContreIndication(m, ciA)$
$aPourContreIndication(m, ciC)$

Nous pouvons enfin définir la classe de l'ensemble des maladies contre-indiquées avec m :

$Maladie_CI_avec_m \equiv Maladie \sqcap (\exists aPourMaladie^{-}.(\exists aPourContreIndication^{-}.\{m\}))$

Un raisonneur permet alors d'inférer $MaladieHémorragique \sqsubseteq Maladie_CI_avec_m$ (et pas seulement $MHAcquise \sqsubseteq Maladie_CI_avec_m$ et $MHConsti \sqsubseteq Maladie_CI_avec_m$).

3 La plate-forme visuelle

La plate-forme contient une page pour chaque indication de chaque nouveau médicament. Des liens hypertextes permettent de naviguer entre les indications d'un même médicament. Chaque page suit la même structure générale (Figure 2) en 4 parties : (1) une zone de titre identifiant le nouveau médicament, (2) une synthèse récapitulant les propriétés du nouveau médicament seul (information non comparative), l'indication concernée et la liste des comparateurs pour cette indication, (3) une comparaison des propriétés du nouveau médicament avec

2. $aPourMaladie^{-}$ est la relation inverse de $aPourMaladie$.

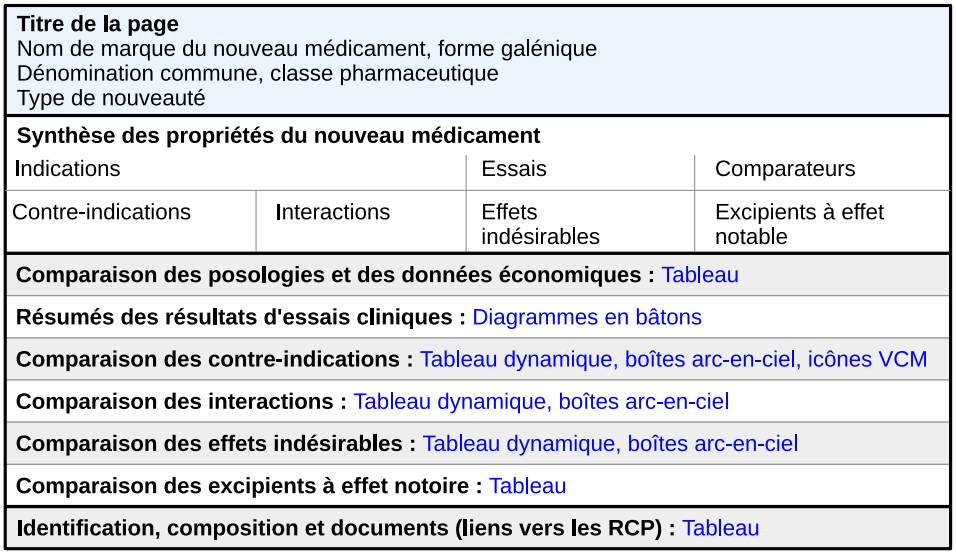

FIGURE 2 – Structure générale d'une page de la plate-forme présentant un nouveau médicament dans une de ses indications. En bleu figurent les techniques de visualisation utilisées dans chaque rubrique.

les comparateurs, divisée en 6 rubriques, et (4) un tableau identifiant chaque médicament et pointant vers les documents de référence.

La plate-forme est un site web en HTML avec des styles CSS et du JavaScript, généré par un programme Python utilisant la programmation orientée ontologie pour accéder à l'ontologie. La plate-forme avec 4 nouveaux médicaments peut être consultée à l'adresse suivante : http://www.lesfleursdunormal.fr/static/viiip_proto/html/.

En plus des techniques de visualisation simples (tableaux et diagrammes en bâton), la plate-forme combine trois techniques avancées pour comparer les propriétés des médicaments en rapport avec la sécurité (contre-indications, interactions, effets indésirables). Celles-ci posent problème car elles sont souvent très nombreuses. Lorsque plusieurs techniques sont disponibles pour une rubrique, des boutons permettent de basculer de l'une à l'autre. Les sections suivantes décrivent ces techniques avancées.

3.1 Icônes

Nous avons utilisé des icônes VCM (Visualisation des Connaissances Médicales). VCM est un langage iconique qui permet de représenter les principaux concepts médicaux, dont les maladies, par une combinaison de couleurs, formes et pictogrammes (Lamy *et al.*, 2008). Les icônes VCM ont été utilisées pour enrichir les listes de contre-indications. Elles permettent d'identifier en un coup d'oeil la présence ou l'absence de contre-indications d'un type donné (cardiaque par exemple, en recherchant visuellement le pictogramme coeur). La Figure 3 montre un exemple d'utilisation de VCM.

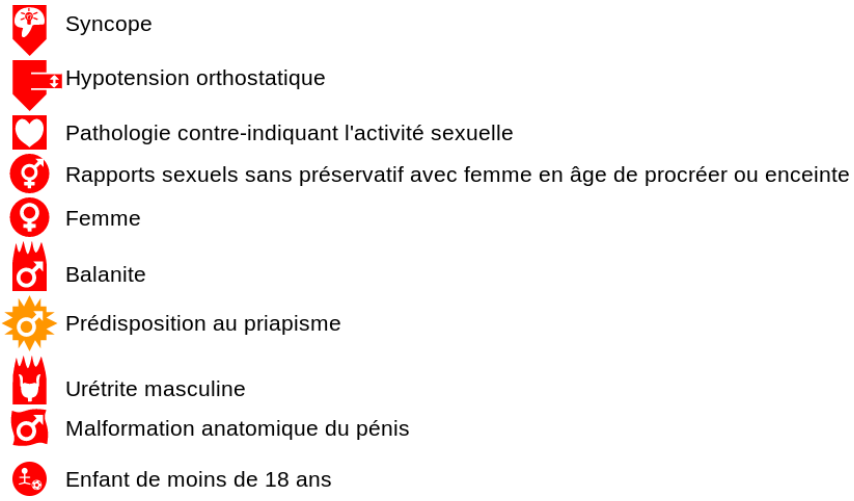

FIGURE 3 – Exemple de liste de contre-indications enrichie par des icônes VCM.

	AINS + opiacé	paracétamol + opiacé			
	Antarene Codeine	Dafalgan Codeine	Izalgi	Lamaline	Ixprim
Affections hématologiques et du système lymphatique					
Anémie hémolytique	■				
Agranulocytose	■				
Affections du système immunitaire					
Hypersensibilité médicamenteuse	■	■■	■■	■■	■■
Choc anaphylactique	■	■■	■■	■■	■■
Angioedème	■	■■	■■	■■	■■
Affections du système nerveux					
Méningite aseptique	■				
Vertige	■■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■
Somnolence	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■
Affections cardiaques					
Infarctus du myocarde	■				
Insuffisance cardiaque	■				

FIGURE 4 – Extrait (environ 1/3) d'un tableau dynamique montrant les effets indésirables d'Antarène codéine et de quatre comparateurs. Tous les effets du nouveau médicament sont affichés, ainsi que les effets que les comparateurs partagent avec lui.

3.2 Tableaux dynamiques

Les experts médicaux utilisent généralement des tableaux pour comparer les médicaments, avec une colonne par médicament et une ligne par propriété. Ces tableaux sont faciles à comprendre mais souvent difficiles à lire à cause du grand nombre de propriétés. Nous avons amélioré ces tableaux (1) en ajoutant des symboles colorés, (2) en mettant en surbrillance les lignes pour lesquelles le nouveau médicament diffère des comparateurs et (3) en rendant le tableau interactif, afin de n'afficher qu'une partie des lignes.

Le tableau dynamique permet d'afficher : (a) les propriétés du nouveau médicament seules (celles des comparateurs ne sont affichées que si elles sont partagées avec le nouveau médicament), (b) une comparaison entre les propriétés du nouveau médicament et un comparateur choisi par l'utilisateur (en cliquant sur la colonne correspondante), cette option permet au mé-

decin de comparer le nouveau médicament avec celui qu'il a l'habitude de prescrire, (c) les propriétés partagées par la majorité des comparateurs mais absentes du nouveau médicament, ce qui permet de vérifier si le nouveau médicament peut être prescrit lorsque la plupart des médicaments existants sont contre-indiqués, et (d) toutes les propriétés de tous les médicaments. Les options (b) et (c) utilisent un raisonnement sémantique pour calculer les lignes affichées.

La Figure 4 montre un exemple de tableau dynamique affichant les effets indésirables du nouveau médicament (option (a)). Les effets graves sont en rouge, les autres en noir. Dans chaque case, la fréquence des effets est représentée par 0 à 5 petits carrés orange (0 : effet absent, 1 : effet très rare, 2 : rare, 3 : peu commun, 4 : fréquent, 5 : très fréquent).

3.3 Boîtes arc-en-ciel

La comparaison des propriétés des médicaments relève du champ de la visualisation d'ensembles non disjoints (*overlapping set visualization*). En effet, les médicaments peuvent être considérés comme des éléments, et leurs propriétés comme des ensembles regroupant les médicaments partageant une propriété commune (par exemple l'ensemble des médicaments pouvant provoquer des vomissements). Plusieurs approches ont été proposées dans ce domaine (Alsallakh *et al.*, 2014) : les diagrammes d'Euler et de Venn, la superposition de régions sur des cartes géographiques, les graphes reliant chaque élément aux ensembles auxquels il appartient, les tableaux, les données agrégées et les nuages de points. Nous avons mis au point la technique des *boîtes arc-en-ciel* (Lamy *et al.*, 2016a).

Dans les boîtes arc-en-ciel, les éléments (médicaments) sont affichés en colonne et les ensembles (propriétés) sont représentés par des boîtes rectangulaires qui recouvrent les colonnes correspondant aux éléments appartenant à l'ensemble. Les colonnes sont ordonnées à l'aide d'un algorithme heuristique pour que les éléments partageant une même propriété soient placés côte à côte. Lorsque cela n'est pas possible, un « trou » est présent dans la boîte qui comporte alors deux rectangles reliés par un trait horizontal. Les boîtes sont empilées verticalement, en plaçant les boîtes les plus larges en bas.

La Figure 5 montre un exemple de boîtes arc-en-ciel pour la comparaison des effets indésirables de cinq médicaments (un nouveau + 4 comparateurs). Le nouveau médicament est placé dans la colonne de gauche. Des couleurs ont été appliquées sur les boîtes pour indiquer la gravité et la fréquence : les effets graves ont une teinte rouge et les non graves une teinte orange, et la saturation indique la fréquence (plus la couleur est vive, plus l'effet est fréquent ; nous avons retenu 5 niveaux de fréquence pour les effets graves et 2 seulement pour les autres).

La visualisation donne une vue d'ensemble des effets indésirables et permet de répondre facilement à différentes questions que peut se poser un médecin lorsqu'il évalue un nouveau médicament : A-t-il des effets graves fréquents ? (il suffit de rechercher la couleur rouge vif dans la colonne du nouveau médicament ; ici pour Antarène codéine, il s'agit d'hématémèse et méléna). Sont-ils partagés par les médicaments similaires ? (regarder si les boîtes correspondantes se prolongent sur les comparateurs ; ici, l'hématémèse n'est pas présente chez les comparateurs et le méléna est présent chez un seul comparateur avec une fréquence plus faible). Le nouveau médicament a-t-il plus d'effets indésirables ? (regarder le nombre de boîtes dans les différentes colonnes ; ici Antarène codéine semble présenter davantage d'effets indésirables que les autres médicaments).

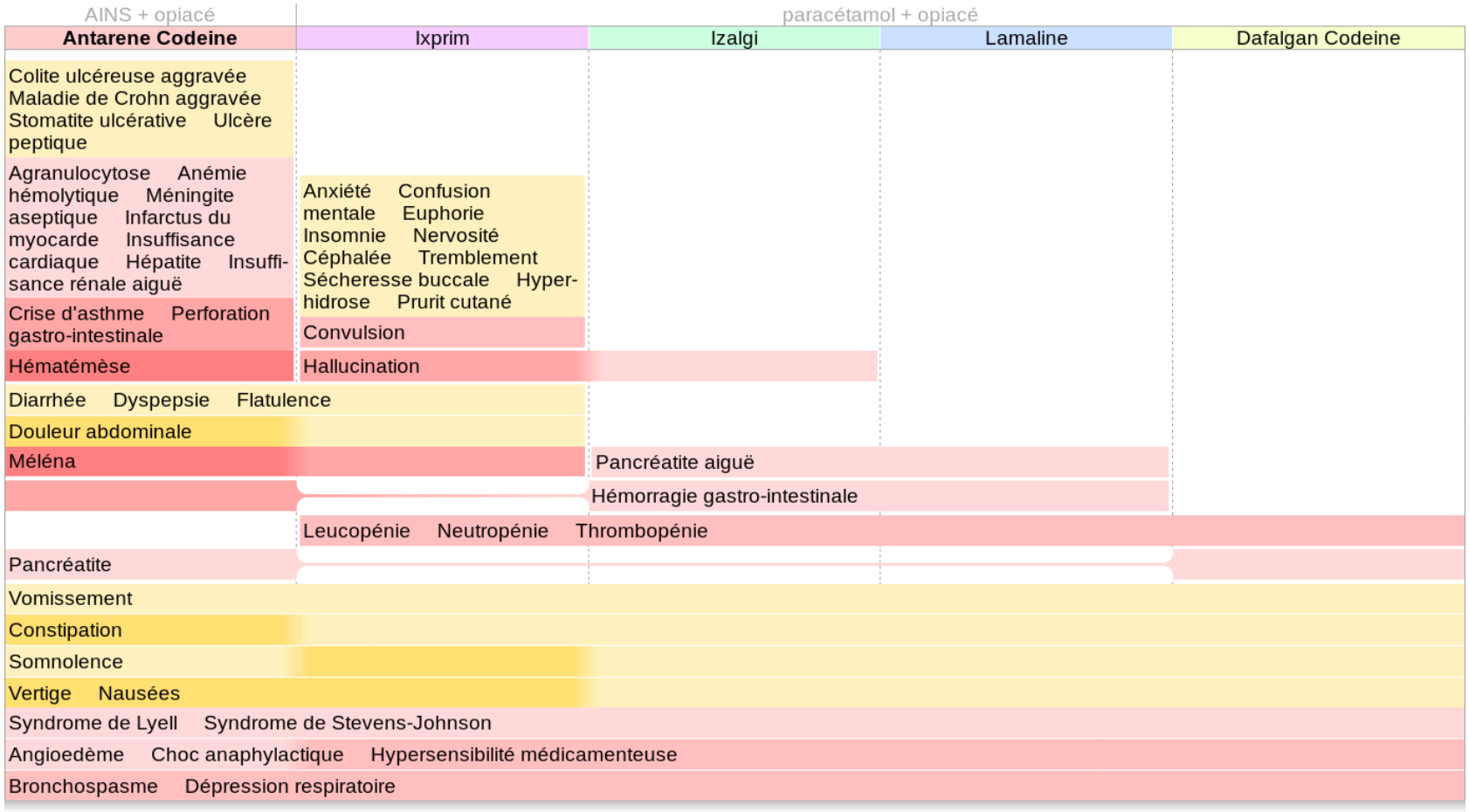

FIGURE 5 – Boîtes arc-en-ciel comparant les effets indésirables d'Antarène codéine (nouveau médicament) avec 4 comparateurs (même jeu de données que la Figure 4, mais les boîtes arc-en-ciel permettent d'afficher la totalité des effets indésirables sur un écran).

4 L'évaluation de la plate-forme

4.1 Méthodes

Pour l'évaluation, nous avons conçu un prototype comportant 4 nouveaux médicaments : Antarène codéine® (ibuprofen+codeine, pour traiter les douleurs modérées à sévères), Ciloxan® (ciprofloxacine, pour les infections auriculaires avec deux indications distinctes), Vitaros® (alprostadil, pour la dysfonction érectile) et Pyléra® (bismuth+métronidazole+tétracycline, pour l'éradication de *H. pylori*). Par rapport à la section 2.1, nous n'avons conservé qu'un seul médicament pour limiter les risques de biais (c'est-à-dire ne pas évaluer uniquement sur les médicaments que nous avons étudiés). Les informations pour ces 4 médicaments et leurs 22 comparateurs ont été extraites et codées manuellement par HB. Nous avons recruté 22 nouveaux médecins généralistes via une association de formation continue (12 hommes, 10 femmes, âge moyen : 54,6 ans).

Nous avons choisi un protocole de type « avant-après ». L'évaluation s'est déroulée en présentiel, au cours de deux séances identiques. Au début de la séance, la plate-forme était présentée rapidement aux médecins (20 minutes). Les médecins ont rempli un premier questionnaire [3] demandant, pour chacun des 4 nouveaux médicaments, s'ils manquaient d'information et s'ils étaient prêts à le prescrire en pratique. Ensuite, les médecins ont consulté la plate-forme pendant 45 minutes. Puis ils ont rempli un second questionnaire avec les mêmes questions que le premier et des questions additionnelles portant sur leur opinion sur la plate-forme. Enfin une discussion générale a été organisée.

4.2 Résultats

88 décisions ont été collectées (22 médecins $\times$ 4 nouveaux médicaments), avant et après la consultation de la plate-forme. Les décisions ont été classées selon 3 catégories : (1) le médecin manque d'information sur le nouveau médicament (ce qui, normalement, l'amène à ne pas le prescrire faute d'information), (2) le médecin a suffisamment d'information et n'est pas prêt à prescrire le nouveau médicament, (3) le médecin a suffisamment d'information et est prêt à prescrire. Avant la consultation de la plate-forme, dans 39 cas le médecin manquait d'information, dans 14 cas il n'était pas prêt à prescrire et dans 35 cas il était prêt. Après la consultation, dans 1 seul cas le médecin manquait d'information, dans 45 cas il n'était pas prêt à prescrire et dans 42 cas il était prêt. Parmi les cas où initialement le médecin manquait d'information, dans 20 cas le médecin se décide pour la non-prescription et dans 18 cas pour la prescription. De plus, dans 11 cas le médecin était prêt à prescrire et change d'avis après consultation de la plate-forme ; en revanche nous n'avons pas observé de changement d'avis dans le sens contraire.

L'ensemble des médecins ont dit que la plate-forme leur a permis de se forger une bonne idée des quatre nouveaux médicaments, et préfèrent une information comparative à une information limitée au nouveau médicament. 21 médecins recommanderaient la plate-forme à un collègue, 19 ont facilement appris à utiliser la plate-forme. Lors de la discussion générale, les médecins ont fait preuve d'un grand enthousiasme. Ils ont apprécié la neutralité de la plate-forme et trouvé que les deux outils proposés (tableaux dynamiques et boîtes arc-en-ciel) étaient complémentaires. Ils ont plus particulièrement été intéressés par la comparaison des effets indésirables.

3. Voir annexe : http://www.lesfleursdunormal.fr/static/_downloads/ic2017_annexe.pdf

5 Discussion et conclusion

Dans cet article, nous avons présenté une plate-forme visuelle pour une information comparative sur les nouveaux médicaments. Nous avons décrit l'ontologie sous-jacente à la plate-forme et les techniques de visualisation employées. Nous avons donné des résultats d'évaluation sur un petit groupe de médecins qui ont montré une bonne acceptation de leur part ainsi que la capacité de la plate-forme à faire évoluer l'avis des médecins.

Lors de l'évaluation, les médecins ont fait plusieurs propositions pour enrichir la plate-forme, avec des résultats plus détaillés sur les essais cliniques et incluant des comparaisons indirectes (nouveau médicament - comparateur *via* un placebo par exemple). Ils ont trouvé le site adapté à la formation continue (l'utilisation initialement prévue) mais aussi pour l'aide à la prescription, et souhaiteraient généraliser l'information comparative à l'ensemble des médicaments (sans se limiter aux nouveaux).

La principale limite actuelle de la plate-forme est l'extraction des informations. Nous avons tenté une extraction automatique, à partir de bases de données sur le médicament ou par des méthodes de traitement automatique de la langue naturelle (TAL) (Li *et al.*, 2013) appliquées sur les RCP (Lamy *et al.*, 2016b). Aucune méthode n'a permis d'obtenir une information permettant une vraie comparaison entre médicaments. Une méthode semi-automatique incluant TAL et vérification manuelle est sans doute la meilleure option.

Dans la littérature, la plupart des approches de visualisation d'ontologie s'appuient sur des arbres ou des graphes (Katifori & Halatsis, 2007; Dudás *et al.*, 2014). Au contraire, pour la visualisation des propriétés des médicaments, ce sont principalement des tableaux qui ont été utilisés (Iordatii *et al.*, 2015). Dans le domaine médical, la plupart des systèmes d'aide à la décision utilisent le raisonnement automatique (base de règles par exemple) pour présenter au médecin des recommandations explicites (« prescrivez ceci ou cela ») ou de déclencher des messages d'alerte lorsque le médecin a pris une mauvaise décision. Cette approche ne convient pas à notre contexte, car la bonne décision dépend de l'expérience du médecin, de ses pratiques et de ses patients, et tous ces éléments sont difficiles, voire impossibles, à modéliser et à intégrer dans un raisonnement automatique. Une autre approche est la recherche d'information (RI) : l'utilisateur formule une requête et obtient la réponse à sa question. Dans notre contexte, la RI ne convient pas car le médecin a besoin d'une *vue d'ensemble* des propriétés des médicaments et non pas d'une vue centrée sur une propriété spécifique. De plus, le médecin n'a que peu de temps à consacrer à l'expression et la saisie des requêtes. Ici, nous avons proposé une approche visuelle pour aider les médecins à prendre eux-mêmes une décision concernant les nouveaux médicaments.

En conclusion, nous avons montré que la comparaison des propriétés « brutes » des médicaments était possible avec une approche visuelle. Intégrée dans une plate-forme d'information sur les nouveaux médicaments, cette comparaison a permis à des médecins de se forger une bonne opinion sur quatre nouveaux médicaments, et de changer d'opinion le cas échéant. Ces travaux pourraient conduire à une information plus indépendante sur les médicaments, qui reposerait sur la comparaison systématique de leurs propriétés avérées plutôt que sur des avis d'experts dont l'indépendance est parfois difficile à établir et qui ne sont pas toujours adaptés à la patientèle ou à la pratique d'un médecin donné.

Références

ALSALLAKH B., MICALLEF L., AIGNER W., HAUSER H., MIKSCH S. & RODGERS P. (2014). Visualizing Sets and Set-typed Data : State-of-the-Art and Future Challenges. In *Eurographics Conference on Visualization (EuroVis)*.

DUDÁS M., ZAMAZAL O. & SVÁTEK V. (2014). Roadmapping and navigating in the ontology visualization landscape.

ETHIER J. F., TASEEN R., LAVOIE L. & BARTON A. (2016). Improving the semantics of drug prescriptions with a realist ontology. In *International Conference on Biomedical Ontology and BioCreative*.

HANNA J., JOSEPH E., BROCHHAUSEN M. & HOGAN W. R. (2013). Building a drug ontology based on RxNorm and other sources. *Journal of biomedical semantics*, **4**(1), 44.

HE Y., SARNTIVIJAI S., LIN Y., XIANG Z., GUO A., ZHANG S., JAGANNATHAN D., TOLDO L., TAO C. & SMITH B. (2014). OAE : The Ontology of Adverse Events. *Journal of biomedical semantics*, **5**, 29.

IORDATII M., VENOT A. & DUCLOS C. (2013). Designing concept maps for a precise and objective description of pharmaceutical innovations. *BMC medical informatics and decision making*, **13**, 10.

IORDATII M., VENOT A. & DUCLOS C. (2015). Design and evaluation of a software for the objective and easy-to-read presentation of new drug properties to physicians. *BMC medical informatics and decision making*, **15**, 42.

KATIFORI A. & HALATSIS C. (2007). Ontology visualization methods - A survey. *ACM Computing Surveys*, **39**(4), 10.

LAMY J. B., BERTHELOT H. & FAVRE M. (2016a). Rainbow boxes : a technique for visualizing overlapping sets and an application to the comparison of drugs properties. In *20th International Conference Information Visualisation*, volume 253-260, Lisboa, Portugal.

LAMY J. B., DUCLOS C., BAR-HEN A., OUVRARD P. & VENOT A. (2008). An iconic language for the graphical representation of medical concepts. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, **8**, 16.

LAMY J. B., UGON A. & BERTHELOT H. (2016b). Automatic extraction of drug adverse effects from product characteristics (SPCs) : A text versus table comparison. *Stud Health Technol Inform*, **228**, 339–343.

LAMY J. B., UGON A., FAVRE M., DUCLOS C., VENOT A. & BERTHELOT H. (2015). Comparaison et visualisation des contre-indications des médicaments. In *Actes du 3ème Symposium Ingénierie de l'Information Médicale (SIIM)*.

LI Q., DELEGER L., LINGREN T., ZHAI H., KAISER M., STOUTENBOROUGH L., JEGGA A. G., COHEN K. B. & SOLTI I. (2013). Mining FDA drug labels for medical conditions. *BMC medical informatics and decision making*, **13**, 53.

NAKE F (2001). Data, Information, and Knowledge. In LIU, K. AND CLARKE, R.J. AND ANDERSEN, P.B. AND STAMPER, R.K., Ed., *Organizational Semiotics : Evolving a Science of Information Systems*, volume 41-50, Montréal, Québec, Canada : Kluwer.

SHARP ME (2017). Toward a comprehensive drug ontology : extraction of drug-indication relations from diverse information sources. *Journal of biomedical semantics*, **8**(1), 2.

SOUVIGNET J., DECLERCK G., ASFARI H., JAULENT M. C. & BOUSQUET C. (2016). OntoADR a semantic resource describing adverse drug reactions to support searching, coding, and information retrieval. *J Biomed Inform*, **63**, 100–107.