

SYSTÈME EXPERT D'AIDE À LA VALIDATION DES RÉSULTATS DE L'ANTIBIOGRAMME

Etude de faisabilité sur l'exemple de *Staphylococcus aureus*

S. COMBY, J.P. FLANDROIS, A. PAVE

COMBY S., FLANDROIS J.P., PAVE A. — Système expert d'aide à la validation des résultats de l'antibiogramme. Etude de faisabilité sur l'exemple de *Staphylococcus aureus*. *Path Biol*, 1988, 36, n° 5, 381-385.

RÉSUMÉ : Une maquette de système expert utilisant le langage Prolog a été développée afin de vérifier la cohérence des résultats donnés par l'antibiogramme. Les connaissances sont formalisées de trois façons différentes : affectation à chaque résistance observée, dans un environnement donné, d'un coefficient de vraisemblance déterminée sur des bases épidémiologiques ; description des associations de résistances sous forme de listes de résistances *implicites*, reflet des phénotypes observés au sein d'un groupe d'antibiotiques ; adjonction à chaque résistance isolée ou *implicite* d'une tenue de « grégarisme » exprimant la nature plasmidique des résistances. Appliqué à *Staphylococcus aureus*, le système expert s'est révélé apte à diagnostiquer les invraisemblances de l'antibiogramme et à identifier les connaissances utilisées. Son emploi s'étend donc aussi à une interprétation des résultats.

MOTS-CLÉS : Antibiogramme. — Prise de décision. — Système expert. — Résistances. — *Staphylococcus aureus*.

COMBY S., FLANDROIS J.P., PAVE A. — Expert system as an aid to the validation of the results of the antibiotic sensitivity test. Feasibility study on *Staphylococcus aureus*. (In French). *Path Biol*, 1988, 36, n° 5, 381-385.

SUMMARY : A model of expert system using Prolog language was developed, to verify the coherence of the results of the antibiotic sensitivity test. Biological knowledge was formalized in three different ways : a credibility coefficient based on epidemiological data is assigned to known observed resistance ; co-existent resistances are described with lists of « implicit » resistances, reflecting phenotypes commonly observed within some antibiotic groups ; every single or « implicit » resistance is connected to a « gregarius » status, expressing the plasmidic nature of resistance. Applied to *Staphylococcus aureus*, the expert system is able to detect the inconsistencies of the antibiotic sensitivity test and to identify required knowledges. It therefore allows phenotypic interpretation of results.

KEY-WORDS : Antibiotic sensitivity test. — Decision taking. — Expert system. — Resistance. — *Staphylococcus aureus*.

L'antibiogramme par diffusion est la manière la plus simple de déterminer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. C'est une méthode ancienne, dont l'emploi a été validé par le temps, mais qui n'est pas dépourvue d'aléas. Utilisant des produits d'origine biologique (milieu et bactéries) et des réactifs instables (antibiotiques), son contrôle de qualité est indispensable [3], malgré la standardisation et l'homogénéité biologique préconisée. Ce contrôle de validité des résultats vise à détecter des erreurs, ponctuelles ou non, ainsi qu'à reconnaître des phénotypes anormaux qui peuvent correspondre à de nouvelles modalités de la résistance bactérienne. Cette

procédure nécessite une très bonne connaissance de la physiologie, de l'épidémiologie, de la biochimie et de la génétique de la résistance aux antibiotiques. Elle reste sous la responsabilité du biologiste dont on ne peut exiger, toutefois, une application stricte et continue des très nombreuses connaissances sur les bactéries et les antibiotiques.

Laboratoire de Bactériologie, Université Claude-Bernard, Hôtel-Dieu, 69288 LYON Cedex 02.

Manuscrit reçu à la Rédaction le 24 décembre 1987. Accepté le 18 février 1988.

TABLEAU I. — Exemples de mécanismes enzymatiques et de résistances « implicites » chez les aminosides, d'après [4]. Les phénotypes observés avec la gentamicine et la dibékacine illustrent l'analogie des relations « implicites » avec l'implication logique, après comparaison du tableau (b) avec la table de vérité (S = 0 et R = 1).

| Enzymes | Phénotypes de résistance | | | | Relations de résistances « implicites » |
|----------------------------|--------------------------|------------------|------------------|------------------|---|
| | Nét ¹ | Gen ¹ | Dib ¹ | Kan ¹ | |
| ANT (6) | S | S | S | S | (a) Dib \nrightarrow Kan |
| APH (3') | S | S | S | R | (b) Gen \nrightarrow Dib |
| APH (2'')-AAC (6') | S/I | R | R | R | De même |
| ANT (4') | S | S | R | R | Gen \nrightarrow Kan |
| + Phénotype jamais observé | | R | S | | |

| p | q | p \rightarrow q |
|---|---|-------------------|
| 0 | 0 | V |
| 1 | 1 | V |
| 0 | 1 | V |
| 1 | 0 | F |

1. Nét = nétilmicine ; Gen = gentamicine ; Dib = dibékacine ; Kan = kanamycine.

Nous avons voulu, dans ce travail, faciliter la détection par le biologiste de ces incohérences, en élaborant un système informatisé d'aide à la validation des résultats, un système expert. Afin de démontrer sa faisabilité, *Staphylococcus aureus* est choisi en tant que modèle simple du formalisme de l'expertise. Le langage Prolog est utilisé pour le développement de la maquette du système car il possède un moteur d'inférence logique intégré.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Antibiogrammes de *S. aureus*

Les résultats de cent antibiogrammes de cent souches de *S. aureus*, issus de différents produits pathologiques, ont servi à tester les règles d'expertise et leur formalisme. L'antibiogramme comportait treize antibiotiques : les pénicillines G, A et M, l'érythromycine, la clindamycine, la pristinamycine, la dibékacine, la nétilmicine, la kanamycine, la doxycycline, la vancomycine, la fosfomycine et la rifampicine. Les résultats ont été analysés par deux experts afin de détecter les invraisemblances dues, soit à des erreurs techniques, soit à des résistances peu fréquentes ou anormales.

Enoncé des règles de l'expert

La conception de la maquette du système expert a imposé une formalisation de la connaissance sur les profils de la résistance de *S. aureus* aux antibiotiques testés selon un ensemble de règles.

Règles liées à la nature des antibiotiques

L'appartenance d'antibiotiques à un même groupe ou une même famille (exemple des pénicillines G et A) conduit à un résultat similaire pour ces produits.

Règles concernant la vraisemblance de la résistance ponctuelle à un antibiotique

La vraisemblance de la résistance observée isolément est le reflet de connaissances sur l'espèce, l'écosystème et sur ses mécanismes de résistance [13]. Par exemple, la résistance à la pénicilline G ou A par production de bêtalactamases est fortement vraisemblable, contrairement au caractère exceptionnel que revêt la résistance à la rifampicine par mutation chromosomique. Un coefficient de vraisemblance peut donc être associé à chaque modalité de réponse (sensible ou résistant), et être ajusté par des constatations de nature épidémiologique, pour traduire une fréquence d'apparition.

Règles tenant compte de la combinaison des résultats

Selon des critères biochimiques, une résistance, qualifiée « implicite », existe toujours conjointement à une autre, au sein d'un groupe d'antibiotiques. Ce terme, *implicite*, a été choisi par analogie avec l'implication logique (tableau I). Un cas simple de résistance *implicite* est celui des aminosides. Le tableau I regroupe les différents phénotypes, qui correspondent à l'expression d'enzymes inactivant ces antibiotiques [4]. Il peut se réduire aux relations suivantes :

— gentamicine \nrightarrow dibékacine \nrightarrow kanamycine, où A1 \nrightarrow A2 note la relation *implicite* (si la résistance à A1 est observée alors la résistance à A2 l'est aussi).

Le cas des macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS) est plus complexe du fait de la plus grande diversité des mécanismes de résistance [4]. Les phénotypes observés chez *S. aureus*, pour les 3 représentants des MLS testés, sont regroupés dans le tableau II, par génotype. Ils se résument à l'existence de 2 groupes de résistances *implicites* dont les relations figurent également dans le tableau II.

La même formalisation des connaissances est appliquée aux bêtalactamines :

— pénicilline M \nrightarrow pénicilline G et/ou pénicilline A. Aucune règle concernant les céphalosporines n'a été incluse. En effet, le test de ces antibiotiques sur *S. aureus* est déconseillé car la résistance est parallèle à celle de la pénicilline M, mais plus difficile à détecter [9].

TABLEAU II. — Génotypes et résistances « implicites » dans le groupe des MLS, d'après [4]. La nomenclature des caractères génotypiques se réfère aux travaux de certains auteurs [1, 6, 14]. Le génotype *linA* a été négligé dans notre étude.

| Mécanismes | Pri ¹ | Cli ¹ | Lin ¹ | Ery ¹ | Relations de résistances « implicites » |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---|
| <i>ermi</i> | S | S | S | R | Pri ↔ Cli ↔ Lin ↔ Ery |
| perméabilité | S | S | S | R | |
| <i>ermc</i> | R/S | R | R | R | Pri ↔> Lin |
| <i>lsa</i> | S | R | I | S | |
| <i>linA</i> | S | S | R | S | souches très rarement isolées |
| <i>saa-sbh</i> | R | S | I | S | |

1. Pri = pristinamycine ; Cli = clindamycine ; Lin = lincomycine ; Ery = érythromycine.

Règles liées au support génétique

De part la nature plasmidique de la plupart des nombreux facteurs de résistance, ou l'existence de déterminants transposables, il faut s'attendre à ce que chacun soit accompagné d'un ou de plusieurs autres facteurs [12]. La résistance, alors qualifiée de « grégaire », à un représentant des pénicillines, pénicilline M non comprise, des aminosides, ou des MLS, où la résistance à la doxycycline doit coexister avec au moins une résistance à un antibiotique n'appartenant pas à la même famille chimique. Les souches résistantes à la méticilline doivent présenter au moins deux autres résistances *grégaires*, du fait de la fréquence des plasmides de résistance (MLS, aminosides...) portés par ces souches.

Réécriture de ces règles pour le système expert

A la vue de cette formalisation de l'expertise, 3 règles ont été dégagées.

Règles sur les résistances ponctuelles

La satisfaction devant les réponses, prises individuellement, est estimée par une combinaison numérique des coefficients de vraisemblance de la réponse à chacun des antibiotiques. Cette combinaison s'inspire du renforcement diagnostique proposé par les facteurs de crédibilité de Mycin [16], pour permettre la mise en évidence des résistances très peu fréquentes.

Règles sur les résistances implicites

La validité des résistances dites *implicites* est vérifiée par la concordance des profils de réponses à des listes, les relations *implicites* mises en évidence d'après les phénotypes de résistance. Pour l'expertise, chacune de ces relations *implicites* est affectée d'un coefficient de vraisemblance qui est de 99 % puisqu'aucune équivoque n'est possible. Si la concordance n'est pas observée, le coefficient est rendu défavorable (- 0,99).

Règles sur les résistances grégaires

L'expertise sur la polyrésistance est réalisée par comptabilisation des résistances, en exprimant un indice de vraisemblance dépendant du nombre de résistances *grégaires* observées et du nombre de résistances attendues.

La gestion de ces règles nécessite l'accès à une base de connaissances facilement extensible et indépendante (fig. 1), contenant les caractéristiques de chaque antibiotique ou groupe d'antibiotiques (coefficients de vraisemblance, résistances *grégaires*, *implicites*...). Toute cette connaissance est manipulée

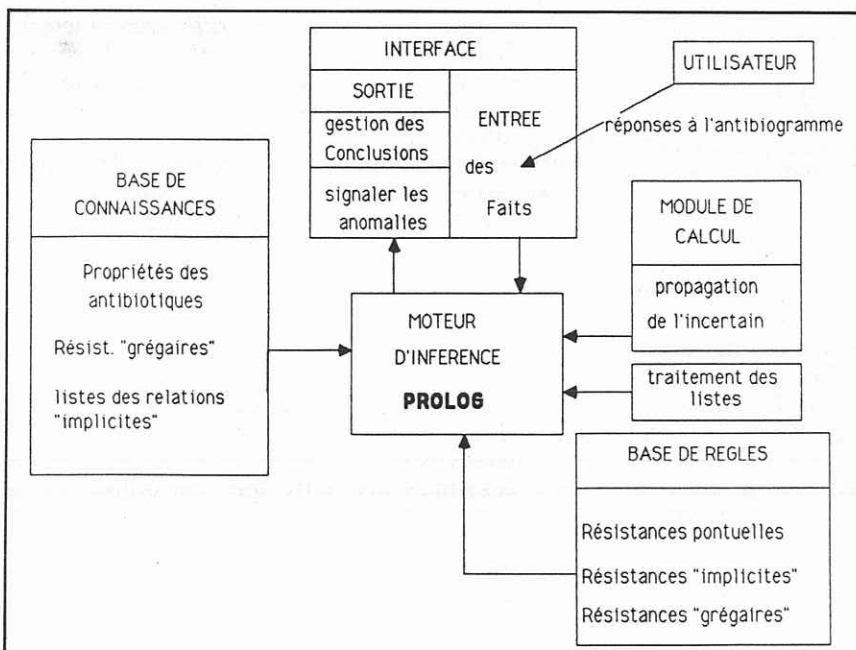


Fig. 1. — Schéma du principe de fonctionnement du système expert. Les modules les plus importants sont représentés : le moteur d'inférence (ici Prolog) gère la base de connaissances, la base de règles et l'interface pour la conduite du raisonnement. Les flèches symbolisent le transfert des connaissances, des faits...

Fig. 1. — Scheme of principle of expert system. The most important modules are displayed : the inference engine (Prolog) manages the knowledge base, the rule base and the interface for reasoning. The arrows mean knowledge transfer, facts transfer...

sous forme de clauses (affirmations logiques) ou de listes par Prolog [2] qui tient lieu de moteur d'inférence au prototype du système expert envisagé.

Un exemple de connaissance écrite sous forme de clause est : antibiot (Staph, vanco, rs, - 0.9, ng) -> ; qui signifie : la vraisemblance de la résistance du germe à la vancomycine est estimée par un indice (chiffré entre - 1 et + 1), de bas niveau, égal à - 0.9. Cette résistance est non « grégaire » (ng).

Prolog offre en outre la possibilité de faire du calcul, nécessaire à la combinaison des coefficients de vraisemblance. Il présente donc les capacités requises pour tester rapidement les règles en vue de l'élaboration de la maquette. Le système (fig. 1), fonctionnant sur un Mac Intosh (Apple France), possède une interface très sommaire, qui reçoit en entrée les résultats de l'antibiogramme (constituant la base de faits) sous la forme des modalités résistant ou sensible, les intermédiaires ayant été regroupés avec les résistants. Il signale en sortie les anomalies et délivre un indice de vraisemblance global, facilement interprétable, compris entre - 1 et + 1. Plus il est proche de 1 (resp. - 1) plus l'antibiogramme est vraisemblable (resp. invraisemblable), un indice proche de 0 témoigne d'une indécision. Il résulte de la combinaison des coefficients de vraisemblance issus de l'application de chacun des trois types de règles.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les cas cliniques différents étaient en nombre limité, aussi des situations ont-elles été simulées, à l'aide d'exemples tirés d'un ouvrage de référence [5]. Les résultats délivrés par le système concordaient avec ceux des experts, dans tous les cas. Aucune indécision n'était à signaler de part et d'autre. Les anomalies détectées parmi les cas cliniques résultaient, soit d'une résistance peu vraisemblable à la fosfomycine, soit d'une incompatibilité des résistances *implicites* dans le groupe des pénicillines, avec un manque de résistances plasmidiques *grégaire*.

Le choix de *S. aureus*, comme support modèle de l'expertise formalisée sur les antibiogrammes, a permis de démontrer la faisabilité d'un système d'aide à leur validation. Les trois règles d'expertise, la base de connaissances, dont les valeurs des différents indices, conviennent parfaitement. Ce système, outre l'appréciation globale de la cohérence signale les anomalies ou les règles utilisées, contribuant ainsi à la reconnaissance des phénotypes, donc des hypothèses de mécanismes sous-jacents. Sa mise en routine est envisageable à condition toutefois d'automatiser davantage la saisie des résultats de l'antibiogramme et de réaliser une validation définitive sur plus de données cliniques. Toutefois, les coefficients devront être modulés en fonction de l'écosystème hospitalier.

Une extension du système à d'autres espèces bactériennes que *S. aureus* est possible puisque les trois principales règles sur les résistances semblent généralisables.

Les indices de satisfaction sur les résistances ponctuelles continuent à s'appliquer, si leur fréquence ou les caractéristiques du mécanisme sont connues.

Les résistances *implicites*, reflet des phénotypes, se rencontrent par exemple chez les entérobactéries. Avec les aminosides, une synthèse paraît un peu plus délicate car les phénotypes sont plus nombreux, du fait de la diversité des enzymes modificateurs de l'antibiotique ou de leur mode d'expression [11]. Au niveau du programme cela se traduirait par un éventuel allongement des listes. Chez *Pseudomonas aeruginosa*, pour certains phénotypes de résistance, ce n'est plus la règle du tout ou rien. Une résistance à la carbénicilline peut très bien coexister avec une résistance ou une sensibilité à la ticarcilline [15] : dans le premier cas la vraisemblance est de 99 %, tandis que dans l'autre cas elle peut être fixée à 40 %, pour résumer les différences d'affinité, vis-à-vis de ces deux antibiotiques, des bêta-lactamases mises en jeu. La principale conséquence au niveau du programme sera donc l'utilisation de coefficients de vraisemblance différents de ceux retenus pour *S. aureus* (0,99 ou - 0,99).

Il est envisageable d'appréhender la résistance *grégaire* par un degré d'appartenance de la résistance à un ensemble de *grégaire*s, et de se rattacher ainsi à une théorie ensembliste [7]. Ceci semblerait nécessaire, notamment avec *P. aeruginosa*, dont la polyrésistance plasmidique ne peut être simplifiée de façon aussi satisfaisante que pour *S. aureus*, en un ensemble de déterminants indépendants. En outre, les groupes d'incompatibilité plasmidique devraient être pris en compte [10].

Cette approche *Intelligence Artificielle* caractérisée par la dissociation de la connaissance et de sa manipulation, est tout à fait adaptée à l'application d'un formalisme d'expertise issu de la « culture » sur l'antibiogramme. En complément, ces informations pourraient spécifiquement être déduites des résultats stockés dans une base de données, gérée au sein du laboratoire hospitalier de bactériologie.

CONCLUSION

Une formalisation des connaissances, applicables à la vérification de la cohérence des antibiogrammes de *S. aureus*, s'est révélée possible et généralisable. Il est désormais démontré que son utilisation dans un système expert est aisée et performante. Les connaissances portant sur l'épidémiologie et sur les mécanismes de résistance utilisés permettent au système de détecter les erreurs techniques ou les résultats jugés anormaux de part leur fréquence très faible dans un environnement donné.

A côté de l'indice de vraisemblance qui exprime globalement la cohérence du résultat, le système expert identifie les règles utilisées. Il concourt ainsi à

la reconnaissance des mécanismes enzymatiques ou génétiques de la résistance, qui sont à la base de la lecture interprétative de l'antibiogramme.

RÉFÉRENCES

1. BRISSON-NOEL A., COURVALIN P. — Nucleotide sequence of the gene *linA* encoding resistance to lincosamides in *Staphylococcus haemolyticus*. *Gene*, 1986, 43, 247-253.
2. COLMERAUER A., KANOUI H., VAN CANEGHEM M. — Prolog, bases théoriques et développement actuel. *TSI*, 1983, 2, 271-304.
3. COURVALIN P. — Erreurs fréquentes et contrôle de qualité. In : COURVALIN P., GOLDSTEIN F., PHILIPPON A., SIROT J. — *L'antibiogramme*, pp. 15-18. Paris, Edition MPC-Vidéom, 1985.
4. COURVALIN P., FLANDROIS J.P., GOLDSTEIN F., PHILIPPON A., QUENTIN C., SIROT J. — *L'antibiogramme automatisé*. 1^{re} édition. Paris, Edition MPC-Vigot, 1988.
5. COURVALIN P., GOLDSTEIN F., PHILIPPON A., SIROT J. — *L'antibiogramme*. Paris, Edition MPC-Vidéom, 1985.
6. DAVIES J., SMITH D.I. — Plasmid-mediated resistance to antimicrobial agents. *Ann Rev Microbiol*, 1978, 32, 469-518.
7. DUBOIS D., PRADE H. — Théories des possibilités. Applications à la représentation des connaissances en informatique. Paris, Masson, 1985.
8. GOLDSTEIN F. — Limites de l'antibiogramme. In : COURVALIN P., GOLDSTEIN F., PHILIPPON A., SIROT J. — *L'antibiogramme*, pp. 19-22. Paris, Edition MPC-Vidéom, 1985.
9. GUTMANN L., GOLDSTEIN F. — Staphylocoques et bêta-lactamines. In : COURVALIN P., GOLDSTEIN F., PHILIPPON A., SIROT J. — *L'antibiogramme*, pp. 23-28. Paris, Edition MPC-Vidéom, 1985.
10. JACOBY G.A. — Resistance plasmids of *Pseudomonas aeruginosa*. In : BRYAN L.E. — *Antimicrobial drug resistance*, pp. 497-514. Orlando, Academic Press, 1984.
11. LEMOZY J., BISMUTH R., COURVALIN P. — Entérobactéries et aminosides. In : COURVALIN P., GOLDSTEIN F., PHILIPPON A., SIROT J. — *L'antibiogramme*, pp. 111-125. Paris, Edition MPC-Vidéom, 1985.
12. LYON B.R., SKURRAY R. — Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* : genetic basis. *Microbiol. Reviews*, 1987, 51, 88-134.
13. MICHEL-BRIAND Y. — Mécanismes moléculaires de l'action des antibiotiques. Paris, Masson, 1986.
14. NOVICK R.P., CLOWES R.C., COHEN S.N., CURTISS III R., DATTA N., FALKOW S. — Uniform nomenclature for bacterial plasmids : A proposal. *Bacteriol Rev*, 1976, 40, 168-189.
15. PHILIPPON A., THABAUT A., NEVOT P. — *Pseudomonas aeruginosa* et bêta-lactamines. In : COURVALIN P., GOLDSTEIN F., PHILIPPON A., SIROT J. — *L'antibiogramme*, pp. 103-110. Paris, Edition MPC-Vidéom, 1985.
16. SHORTLIFFE E.H., BUCHANAN B.G. — A model of inexact reasoning in medicine. *Math Biosciences*, 1975, 23, 351-379.



