

Equipe biocuration et méta-recherche médicament

Projet thématique transversal SHUPT et Equipe EMET UMR CNRS 5558

L'équipe biocuration et méta-recherche médicament s'intéresse aux aspects méthodologiques et opérationnels du transfert à la pratique médicale des résultats des études cliniques sur le médicament (essais cliniques, études observationnelles sur l'efficacité et la safety, recherche des marqueurs prédictifs).

Il s'agit d'étudier les problématiques méthodologiques survenant après la recherche, d'où l'appellation de méta-recherche, et de développer des solutions opérationnelles (méthodologique et techniques) pour optimiser ce transfert.

Problématiques émergentes dans le transfert des résultats de la recherche clinique sur le médicament vers la pratique médicale : biais de publication, spin de conclusion, data dredging et p hacking, dévoiement des pratiques de méta-analyse

Ces problématiques découlent 1) de la profusion des résultats produits par une activité de recherche clinique sur le médicament sans précédent, 2) de la fiabilité variable des études réalisées, 3) de l'adoption préférentielle du raisonnement inductif au détriment de l'approche hypothético-déductive et 4) d'une tentation de perversion des principes scientifiques liée à la présence d'intérêts industriels ou académiques sous-jacents, prenant la forme des spins de conclusion, du biais de publication, du p hacking et du dévoiement des pratiques de synthèse et de méta-analyse.

Proposer des solutions conceptuelles (doctrines) et techniques (bases de connaissances, biocuration intensive basée sur l'automatisation de la revue systématique et de la méta-analyse par l'IA)

L'objectif de ce groupe est d'analyser ces phénomènes post-recherches et de proposer des solutions conceptuelles (doctrines) et techniques (bases de connaissances, biocuration intensive basée sur l'automatisation de la revue systématique et de la méta-analyse par l'IA) afin de rendre les pratiques scientifiques plus...scientifiques dans le domaine de l'évaluation des médicaments.

Comprendre - Méta recherche

- Comprendre comment sont exploités les résultats de la recherche clinique sur le médicament

Quantifier - Méta-épidémiologie

- Mettre en évidence l'importance des problématiques liées à distorsion par rapport à la réalité effectuée par les pratiques de recherche et de publication actuelles

Développer - Automatiser la biocuration par l'IA

- Développer des solutions de biocuration intensive pour optimiser la mise en pratique des résultats de la recherche clinique sur le médicament

Rendre accessible - Dissémination, Base de connaissances

- Donner un accès direct à la connaissance produites par la recherche clinique sur le médicament, actualisé en temps réelle

Les travaux conduits au sein de ce thème couvrent plusieurs axes.

Axe 1 - Comment survivre à l'envahissement par les preuves ?

La recherche clinique connaît actuellement une activité sans précédent avec une augmentation quasi exponentielle du nombre de molécules, d'essais randomisés et d'études observationnelles sur l'efficacité et la safety ainsi que d'études de biomarqueurs prédictifs.

Il est ainsi nécessaire de développer des outils pour gérer cette profusion de nouveaux résultats qui dépasse les capacités de traitement des approches couramment utilisées (par exemple les recommandations sont maintenant constamment en retard dans les domaines comme l'oncologie où l'activité d'évaluation est intense¹).

Développer des bases de connaissances des résultats des études

Dans cette finalité nous développons une approche basée sur la création de **bases de connaissances** donnant un accès direct pour un traitement ou une situation clinique donné à la synthèse des résultats des toutes les études disponibles annotée de leur degré de certitude.

Développer des outils d'automation de la biocuration intensive nécessaire pour le remplissage de ces bases à l'aide des techniques de l'IA

Le remplissage de ces bases s'inscrit dans une démarche de **biocuration**, similaire à celle initiée depuis plusieurs années dans d'autres domaines comme la génétique. Compte tenu de l'importance

de la tâche nous développons des outils automatiques basés sur des algorithmes **d'IA pour automatiser** la recherche des études, leur sélection, l'extraction des données, et l'interprétation des résultats de la synthèse par méta-analyse. Ces travaux sont dans la continuité des propositions actuelles de méta-analyse dynamique (live meta-analysis) et de « meta-analysis automation ».

Développer une doctrine unifiée permettant une interprétation standardisée, reproductible et prédictible pour la prise de décision en fonction des résultats prouvés

L'annotation du degré de certitude des résultats produits par la recherche clinique nécessite le développement d'une doctrine unifiée permettant une interprétation standardisée, reproductible et prédictible pour la prise de décision en fonction des résultats des études. Nous développons une doctrine non dogmatique qui est la formalisation directe des principes épistémologique, statistique et méthodologique prévalant actuellement dans l'évaluation des thérapeutiques et des résultats empiriques issues des études de méta-épidémiologie. Cette activité s'inscrit dans la continuité des travaux sur les échelles de risque de biais comme le ROB Cochrane, ROBINS-I

Cette doctrine a été décliné en un modèle informatique permettant de construire une plateforme en ligne de publication d'interprétations standardisées des nouveaux essais (www.txRating.org).

Axe 2 – Comment s'effectue la mise en application des résultats de la recherche thérapeutique ?

Le transfert de connaissance entre la recherche thérapeutique et la pratique médicale a des enjeux en termes d'optimalité des stratégies thérapeutiques et des recommandations ainsi que de garanties scientifiques sur l'efficacité et de la sécurité des traitements proposée aux patients. De ce fait l'implication de santé publique est forte.

Ce transfert s'effectue dans un contexte particulier où rentre aussi en action des intérêts académiques, industriels et un mélange entre communication promotionnelle et communication scientifique.

Le champ de méta-recherche est ce qui se passe après la recherche principalement à l'aide de la méta-épidémiologie qui est l'utilisation de l'approche de l'épidémiologie sur les études elles-mêmes

La **méta-recherche** s'intéresse à ces problématiques survenant après la recherche. Elle a pour objet d'étude les pratiques de recherche et de diffusion de leurs résultats, à l'aide des outils de l'épidémiologie (d'où le terme de **méta-épidémiologie**).

Les travaux conduit dans cet axe concernent les problématiques suivantes :

- Biais de publication, biais de « selective reporting » des résultats et p hacking : importance de son existence suivant les domaines, marqueurs de risque de biais, moyens de correction.

L'objectivation empirique de l'existence du biais de publication et du p hacking impliquerait de profonds changements des pratiques de prise de décision, principalement dans les champs de la sécurité ou des données observationnelles.

- Hétérogénéité de fiabilité des résultats produits
- Enjolivement des conclusions (spins de conclusion, présentant comme positive, des études négatives)
- Fiabilité des pratiques utilisés actuellement pour effectuer ce passage : sources secondaires, revues de la littérature, méta-analyses, KOL, etc. Hijacking de l'EBM, prolifération des méta-analyse exploitant la possibilité de vibration des résultats
- Marqueurs associés aux biais (RCT, observationnelles) : identification empirique des marqueurs à prendre en considération dans l'évaluation de la fiabilité des études et la lecture critique

(NB cette activité ne s'intéresse pas aux aspects sociologiques, politiques ou anthropologiques de ce transfert de connaissance, mais seulement à la méthodologie nécessaire de mettre en œuvre pour assurer la fiabilité de ce transfert).

Les résultats de ses travaux sont le fuel de l'axe 1 de développement des solutions et des outils.

Par exemple, une partie de nos travaux en cours ont pour but de quantifier l'importance du biais de publication et du p hacking dans les études de safety des médicaments (y compris les études médicaments et grossesse) et de proposer des outils d'évaluation systématique de ces problèmes dans nos bases de connaissances. Ces outils éviteront ainsi de se faire abuser par des résultats faussement positifs dans la prise de décision clinique.

Axe 3 – Diffusion des concepts et des savoir-faire. Implication en termes d'enseignement et de formation.

L'importance de ces phénomènes abordés dans l'axe 2 et leurs enjeux sous-jacents doit conduire à une formation opérationnelle de tous les professionnels de santé à la lecture critique et au décodage des messages promotionnels.

Proposer un enseignement de 3^{ème} cycle des études médicales et pharmaceutiques de lecture critique des résultats de la recherche clinique sur le médicament et de décodage des messages promotionnels

A côté du DU interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale, une réflexion pourrait être conduite sur la création d'un parcours de master, plutôt professionnalisant, focalisé sur ces aspects. Le but serait la formation de professionnelle de l'engineering des résultats des études cliniques sur le médicament (revue systématique, méta-analyse, méta-analyse en réseau, MAIC, validation des surrogates, évaluation des études) tel que mis en œuvre dans l'health technology assesment, l'évaluation pour l'accès au marché, et la préparation des dossiers correspondants, etc.

Développer un enseignement en engineering des résultats des études cliniques du médicament pour pouvoir les besoins des secteurs du HTA, de la régulation, de l'accès au marché et de l'élaboration des recommandations (institutions et prestataires de service)

Les débouchés pour les étudiants seraient les agences d'HTA et de régulation (comme l'HAS), les boîtes de services réalisant les dossiers d'accès au marché pour les industriels, les groupes d'élaboration des recommandation (institutions, sociétés savantes, payeurs).

Réalisations, projets en cours

Plateformes d'automatisation de la revue systématique et de la méta-analyse

- **autoMeta** - plateforme de biocuration intensive et semi-automatique des études cliniques sur le médicament
- **autoGrade** : plateforme pour la réalisation des recommandations de pratique suivant la méthode GRADE

Bases de connaissances en ligne donnant un accès direct aux résultats des études randomisées ou observationnelles sur l'efficacité et la sécurité des médicaments et sur leurs marqueurs prédictifs

- **metaPreg** (www.metapreg.org) – base de connaissances sur médicament et grossesse, en collaboration avec l'ANSM
- **metaIO** – base de connaissances des résultats des études de traitements immuno-oncologiques, financée dans le cadre d'un projet européen H2020
- **metaEvidence** (www.metaEvidence.org/) - base de connaissances tous domaines des résultats des études d'efficacité et de sécurité des traitements
- **metaPGx** (www.metaPGx.org) - base de connaissances des résultats des études de pharmacogénétique (partenariat avec Auragen)