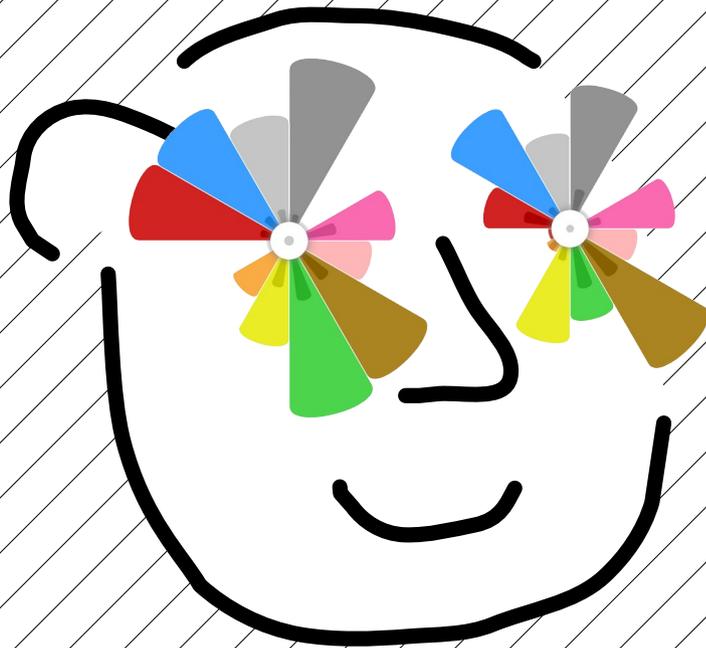


Science des données et sécurité du médicament :



Jean-Baptiste
Lamy

Fouille visuelle et sémantique des effets indésirables observés
lors des essais cliniques des traitements de la douleur



LIMICS

Université Sorbonne Paris Nord, Sorbonne Universités, INSERM UMRS 1142

LRI équipe BioInfo, CNRS

Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Orsay

Introduction

- **Les essais cliniques sont la base de la médecine fondée sur les preuves**
- **L'analyse des résultats des essais restent largement manuelles**
 - ◆ Méta-analyses, rédaction des RCP, des guides de bonnes pratiques
 - Travaux longs et difficiles
 - Qui ne sont pas mis à jour automatiquement à chaque nouvel essai
 - Méthodes statistiques, qui ont des limites connues
 - Ex : une différence très faible peut être statistiquement significative
 - Problème de **la variabilité et l'indépendance des experts** :
 - Non reproductible : experts différents => conclusions différentes
 - Il est presque impossible de prouver l'indépendance des experts
 - 90 % des auteurs de guides de bonnes pratiques ont des liens avec l'industrie [Cosgrove 2013]
 - Ex : retrait du guide « dyslipidémie » de la HAS en 2018

Point de départ : Comparaison visuelle des effets indésirables de 8 médicaments (projet VIIP)

Boîtes arc-en-ciel à partir des données des RCP / des notices :

Prostaglandine E1				Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5			
Vitaros	Caverject	Edex	Muse	Levitra	Viagra	Cialis	Spedra
					Chromatopsie	Reflux gastro-oesophagien	
					Perturbation visuelle	Douleur dorsale	
					Vision trouble	Extrémités douloureuses	
					Nausées	Myalgie	
Rash					Fibrillation auriculaire	Dermatite exfoliatrice	
Balanite			Hypotension symptomatique		Syndrome de Lyell		
Douleur génitale chez l'homme			Saignement urétral		Accident ischémique cérébral		
Erythème génital			Douleur testiculaire		Accident ischémique transitoire		
Erythème pénien			Démangeaisons vaginales		Accident vasculaire cérébral hémorragique	Occlusion vasculaire	
Inconfort génital			Sensation vertigineuse		rétinienne	Mort subite cardiaque	
Oedème pénien	Contractures musculaires	Fibrose des corps caverneux			Syndrome de Stevens-Johnson		
Prurit génital chez l'homme	Maladie de La Peyronie	Ecchymose					

Très peu d'effets indésirables pour Spedra dans les RCP / les notices :

- moins d'effets indésirables avec Spedra...
- ou règles éditoriales du laboratoire différentes ?

Douleur du pénis

Douleur thoracique

Céphalée

Priapisme

Erection prolongée

Introduction

➤ De plus en plus, les résultats bruts des essais sont disponibles

- ◆ 2005 : International Committee of Medical Journal Editors
- ◆ 2008 : déclaration d'Helsinki révisée
- ◆ 2017 : FDAAA 801, Final Rule aux États-Unis
- ◆ => **+ de 42.000 résultats en ligne** sur ClinicalTrials.gov

➤ Mais cette masse de données reste très peu utilisée

- ◆ Données complexes
- ◆ Données agrégées
 - Pas adaptées pour de l'apprentissage machine

A Four-Arm Study Comparing the Analgesic Efficacy and Safety of Tramadol Once a Day 100, 200 and 300 mg Versus Placebo for the Treatment of Pain Due to Osteoarthritis of the Knee

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00832416

▼ Serious Adverse Events ⓘ

	1: Tramadol Once A Day 100mg		2: Tramadol Once A Day 200mg		3: Tramadol Once A Day 300mg		4: Placebo	
	Affected / at Risk (%)	# Events	Affected / at Risk (%)	# Events	Affected / at Risk (%)	# Events	Affected / at Risk (%)	# Events
Total	2/110 (1.82%)		1/113 (0.88%)		4/115 (3.48%)		3/227 (1.32%)	
Cardiac disorders								
Acute myocardial infarction *	1/110 (0.91%)	1	0/113 (0.00%)	0	0/115 (0.00%)	0	0/227 (0.00%)	0
Gastrointestinal disorders								
Pancreatitis aggravated *	0/110 (0.00%)	0	0/113 (0.00%)	0	1/115 (0.87%)	1	0/227 (0.00%)	0
Faecal impaction *	0/110 (0.00%)	0	0/113 (0.00%)	0	1/115 (0.87%)	1	0/227 (0.00%)	0
Gastroenteritis viral NOS *	0/110 (0.00%)	0	0/113 (0.00%)	0	0/115 (0.00%)	0	1/227 (0.44%)	1
Rectal prolapse *	0/110 (0.00%)	0	0/113 (0.00%)	0	0/115 (0.00%)	0	1/227 (0.44%)	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)								
Breast cancer invasive NOS *	0/110 (0.00%)	0	1/113 (0.88%)	1	0/115 (0.00%)	0	0/227 (0.00%)	0
Thyroid neoplasm NOS *	0/110 (0.00%)	0	0/113 (0.00%)	0	1/115 (0.87%)	1	0/227 (0.00%)	0
Psychiatric disorders								
Bipolar disorder NEC *	1/110 (0.91%)	1	0/113 (0.00%)	0	0/115 (0.00%)	0	0/227 (0.00%)	0

Introduction

➤ Méthodes récentes en informatique pour traiter les données :

- ◆ Science des données (*data science, big data*)
- ◆ Visualisation (*visual analytics*)
- ◆ Données liées (*linked data*)
- ◆ Technologies du web sémantique (*semantic web*)
- ◆ (Apprentissage machine)

➤ Ces méthodes ont fait leur preuve dans de nombreux domaines, dont l'analyse du risque médical [Cerrito 2011]

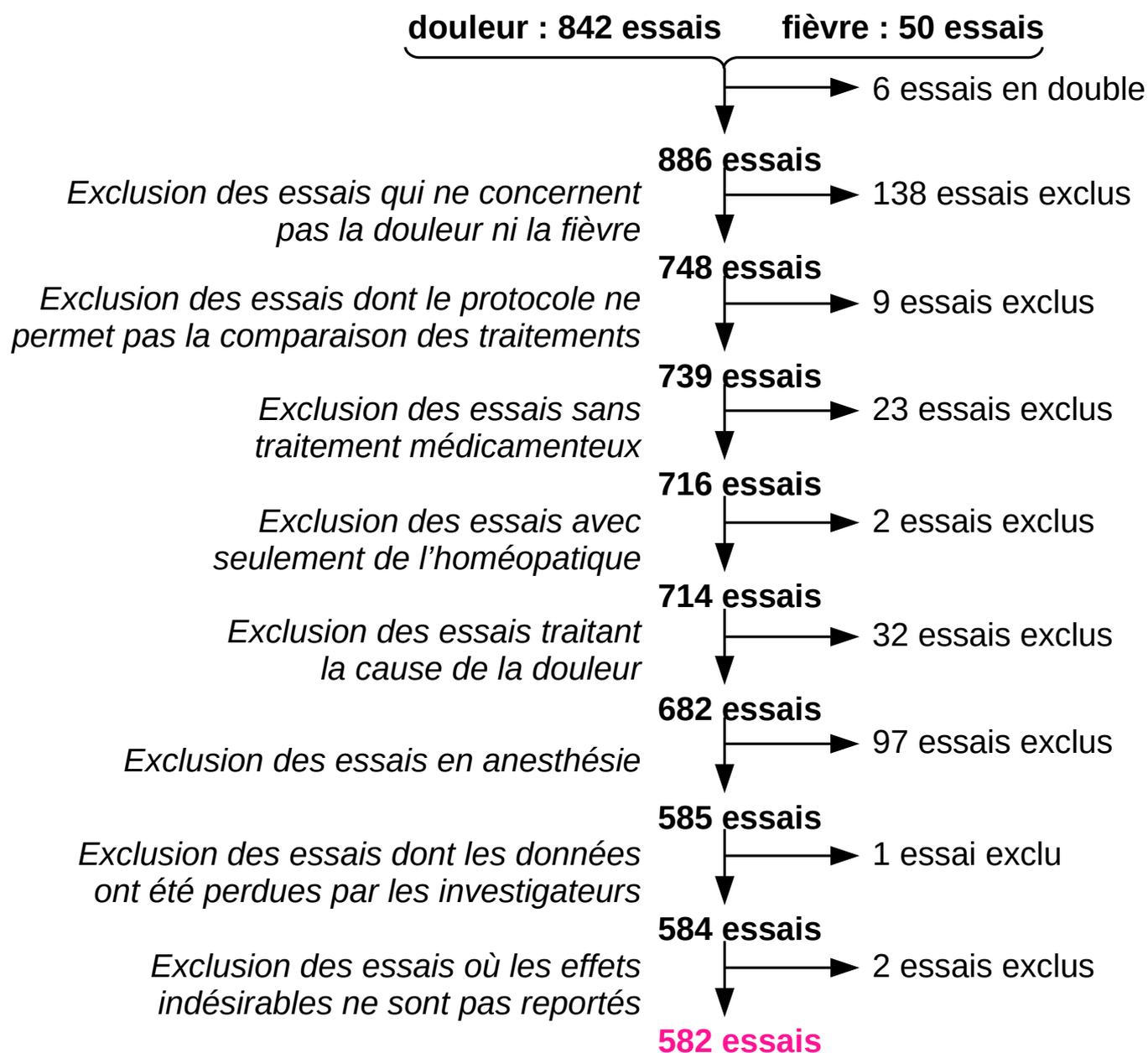
Peut-on appliquer les méthodes de la science des données aux données d'essais cliniques pour étudier la sécurité du médicament ?

- ◆ Traitement (semi-)automatique des données
 - Facile à mettre à jour
 - Reproductible et indépendant

Introduction

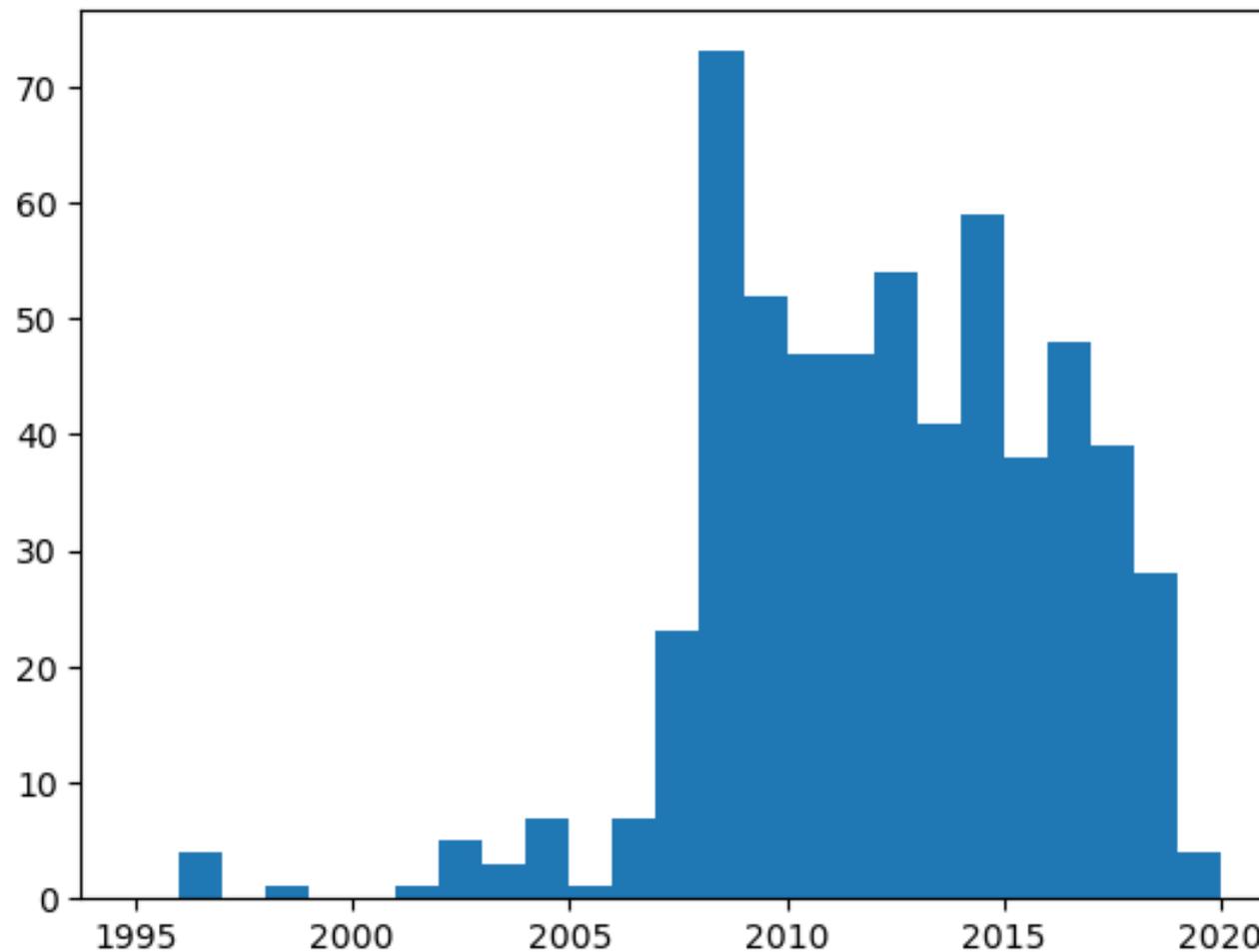
- => **Conception d'une plateforme pour l'analyse des effets indésirables observés lors des essais cliniques**
 - ◆ Application aux traitements de la douleur
 - Ajout des traitements de la fièvre (paracétamol, ibuprofène)

Sélection des essais cliniques

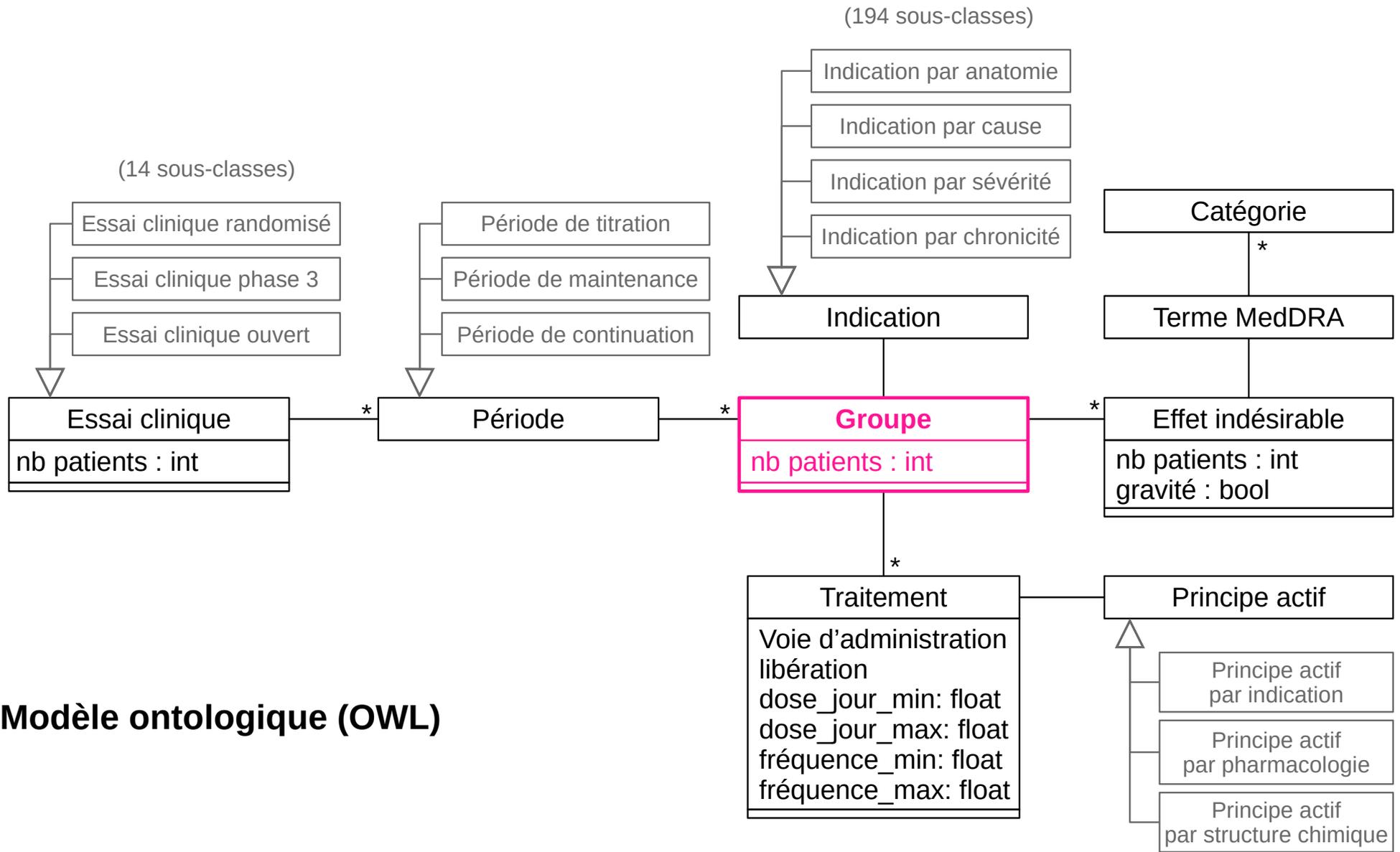


Sélection des essais cliniques

▣ Histogramme des dates de complétions des 582 essais sélectionnés

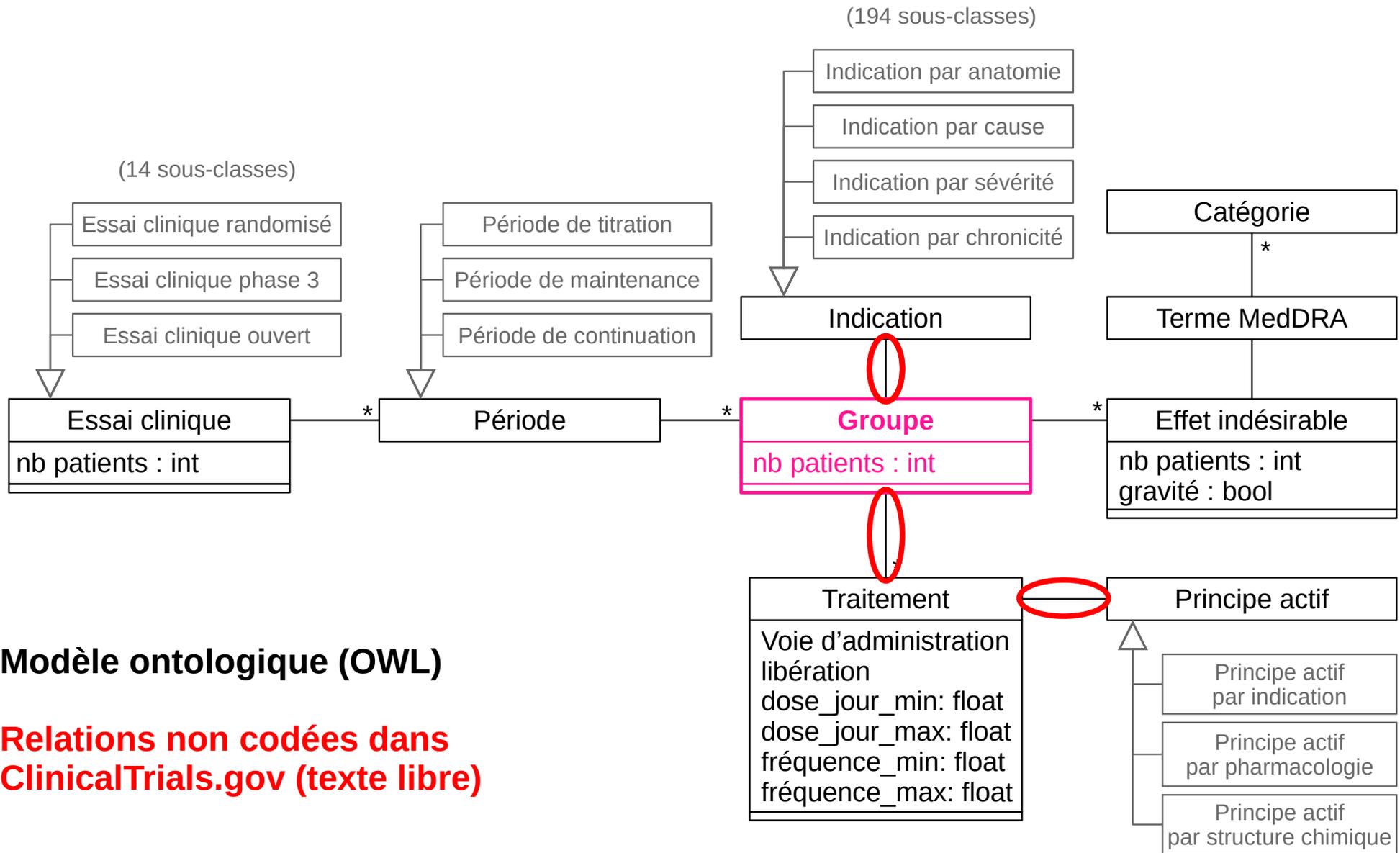


Modélisation



Modèle ontologique (OWL)

Modélisation



Modèle ontologique (OWL)

Relations non codées dans
ClinicalTrials.gov (texte libre)

Peuplement de l'ontologie

➤ Extraction des données de ClinicalTrials.gov

➤ Semi-automatique :

- ◆ Les effets indésirables sont des libellés MedDRA à 95 %
- ◆ Les traitements et les indications ne sont pas codées
 - => Codage automatique par extraction d'entités nommées (55-90%) puis correction manuelle

➤ => 157.665 patients et 148.868 observations d'effets indésirables

NCT ID	nb_arms	group	brief_summary	title	description	treatment
NCT03714672	4	E1	This study evaluated a new drug fixed-dose combination tablet (FDC) called tramadol/diclofenac at two different strengths (fixed doses of 25 milligrams [mg] of tramadol and of diclofenac or of 50 mg each). Tramadol and diclofenac each relieve pain, but they do so by different mechanisms. They were used alone as comparator drug in this study. Both are marketed drugs and are standard treatment for acute pain, including wisdom tooth removal.	Tramadol/Diclofenac 50/50	Participants received 3 doses of tramadol hydrochloride/diclofenac sodium 50 mg/50 mg over a 24-hour period if they developed acute moderate to severe pain within 4 hours after third molar extraction. Tramadol/Diclofenac 50/50: Each dose comprised 1 fixed-dose combination tablet and 3 placebo tablets or capsules matching the other active treatment groups. Doses were taken 8 hours apart.	tramadol oral 50 mg 3x, diclofenac oral 50 mg 3x
		E2		Tramadol/Diclofenac 25/25	Participants received 3 doses of tramadol hydrochloride/diclofenac sodium 25 mg/25 mg over a 24-hour period if they developed acute moderate to severe pain within 4 hours after third molar extraction. Tramadol/Diclofenac 25/25: Each dose comprised 1 fixed-dose combination tablet and 3 placebo tablets or capsules matching the other active treatment groups. Doses were taken 8 hours apart.	tramadol oral 25 mg 3x, diclofenac oral 25 mg 3x
		E3		Tramadol 50	Participants received 3 doses of tramadol hydrochloride 50 mg over a 24-hour period if they developed acute moderate to severe pain within 4 hours after third molar extraction. Tramadol 50: Each dose comprised 1 capsule containing 50 mg tramadol hydrochloride and 3 placebo tablets matching the other active treatment groups. Doses were taken 8 hours apart.	tramadol oral 50 mg 3x
		E4		Diclofenac 50	Participants received 3 doses of diclofenac sodium 50 mg over a 24-hour period if they developed acute moderate to severe pain within 4 hours after third molar extraction. Diclofenac 50: Each dose comprised 1 tablet containing 50 mg diclofenac sodium and 3 placebo tablets or capsules matching the other active treatment groups. Doses were taken 8 hours apart.	diclofenac oral 50 mg 3x

Fonctionnalités de recherche

➤ Possibilité de rechercher dans l'ontologie :

- ◆ Par indication
- ◆ Par traitement

➤ Interrogation possible à différents niveaux de granularité :

- ◆ Douleur neuropathique, douleur neuropathique périphérique,...
- ◆ Ibuprofène, AINS, antalgique de palier 1,...

➤ Chaque recherche produit 3 « jeu de résultats » :

- ◆ Comparaisons directes
 - A vs B
- ◆ Comparaisons directes + indirectes (*via placebo*)
 - A vs B, A vs placebo, B vs placebo
- ◆ Valeurs absolues (non corrigées => non comparables)
 - A seul, B vs C

Meilleure qualité



Plus de données

Correction et normalisation des jeux de résultats

➤ Comparaison directe :

◆ Correction en fonction du nombre de patients par groupe

● Exemple :

● Essai A :

- ➔ Groupe A1 : 100 patients paracétamol
- ➔ Groupe A2 : 100 patients ibuprofène

● Essai B :

- ➔ Groupe B1 : 100 patients paracétamol
- ➔ Groupe B2 : 200 patients ibuprofène

- Dans l'ensemble des patients ibuprofène, l'essai B a un poids plus important que l'essai A
- C'est un biais si les conditions de l'essai B diffèrent de l'essai A (ex patients plus/moins à risque d'effets indésirables)

$$w_x = \frac{\min(|TD_i| \text{ for } i \in [1, n])}{|TD_x|}$$

w_x = poids des Patients du groupe x

n = nombre de groupe

$|TD_x|$ = nombre de patients dans le groupe x

Correction et normalisation des jeux de résultats

➤ Comparaison indirecte :

◆ Normalisation par rapport au *placebo*

● Exemple :

● Essai A :

- ➔ Groupe A1 : 100 patients paracétamol, vomissement : 20 %
- ➔ Groupe A2 : 100 patients placebo, vomissement : 10 %

● Essai B :

- ➔ Groupe B1 : 100 patients ibuprofène, vomissement : 30 %
- ➔ Groupe B2 : 100 patients placebo, vomissement : 30 %

● En moyenne, 20 % de vomissement dans le placebo

● Dans l'essai A, 10 % de vomissement dans le placebo => il « manque » 10 % que l'on doit ajouter à l'essai A

E_c = taux de l'effet indésirable E corrigé

P = placebo

$$E_c(T_x D_y) = E(T_x D_y) + \left(\frac{\sum_{i=1}^n E(T_i P)}{\sum_{i=1}^n |T_i P|} - \frac{E(T_x P)}{|T_x P|} \right) \times |T_x D_y|$$

$E(T_x D_y)$ = taux de l'effet indésirable E dans le groupe D_y de l'essai T_x

Visualisation des résultats

➤ Pour chaque groupe retrouvé :

◆ Visualisation du profil d'effet indésirable

- 12 grandes catégories d'effets indésirables (cardiaque, neuro,...)
- +1 catégorie « autre » (fatigue, infections sans précision,...)
- 2 niveaux de gravité
- => 26 dimensions

➤ Comparaison de quatre approches visuelle

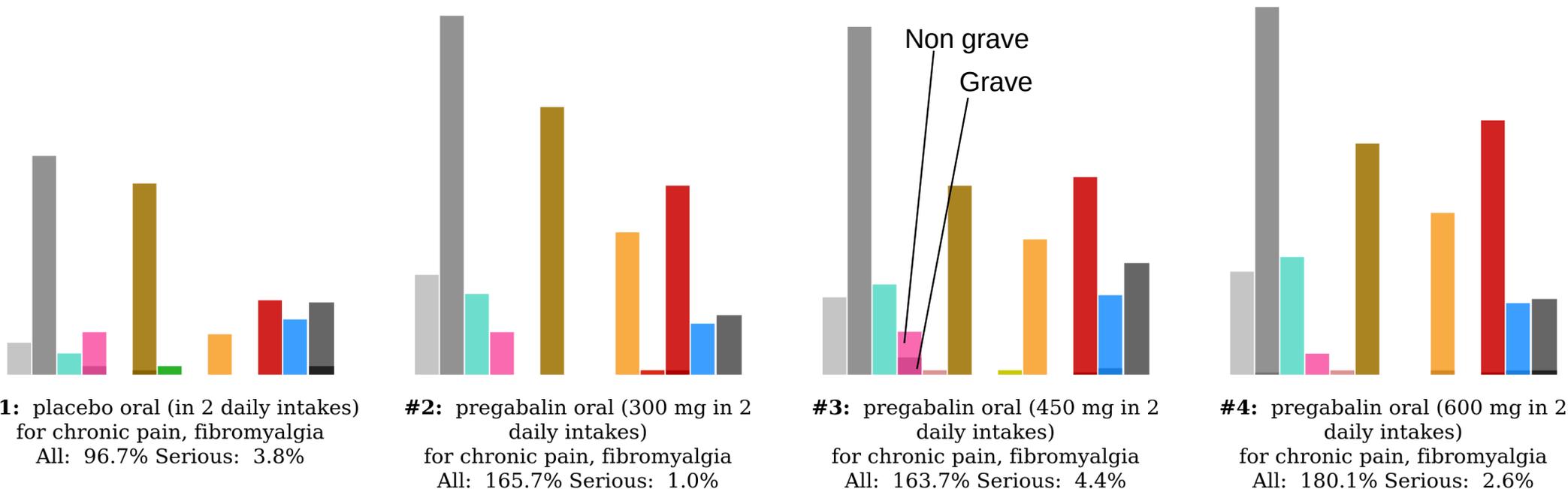
- ◆ Diagramme en bâton vertical
- ◆ Diagramme en bâton horizontal
- ◆ Glyphe en étoile (*star glyph*)
- ◆ Glyphe en fleur

Visualisation des résultats

➤ Comparaison de quatre approche visuelle

◆ Diagramme en bâton vertical

- Un bâton par catégorie
- Couleur plus sombre pour les effets graves

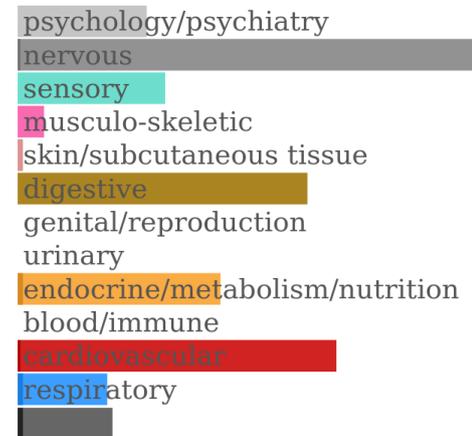
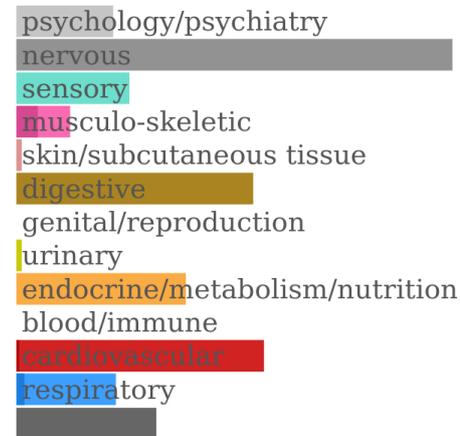
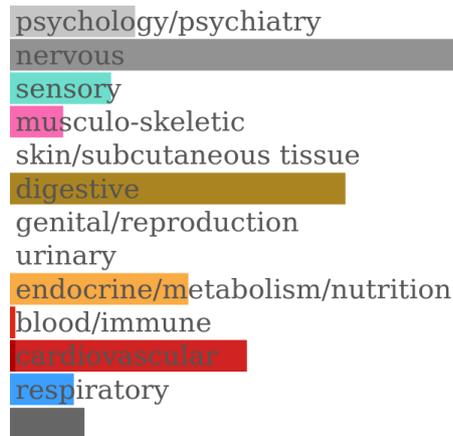
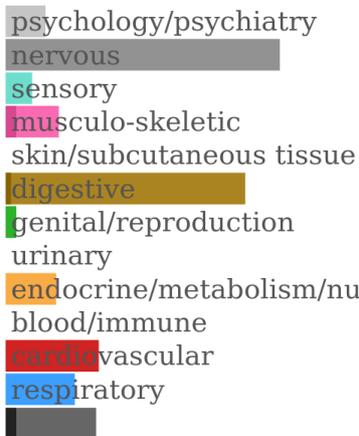


Visualisation des résultats

➤ Comparaison de quatre approches visuelle

◆ Diagramme en bâton horizontal

- Un bâton par catégorie
- Couleur plus sombre pour les effets graves
- Libellés textuels



#1: placebo oral (in 2 daily intakes)
for chronic pain, fibromyalgia
All: 96.7% Serious: 3.8%

#2: pregabalin oral (300 mg in 2
daily intakes)
for chronic pain, fibromyalgia
All: 165.7% Serious: 1.0%

#3: pregabalin oral (450 mg in 2
daily intakes)
for chronic pain, fibromyalgia
All: 163.7% Serious: 4.4%

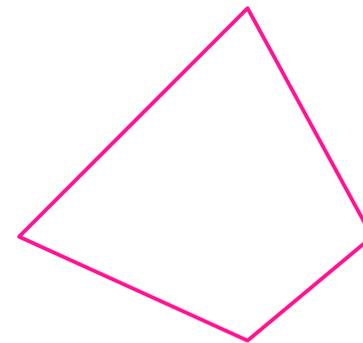
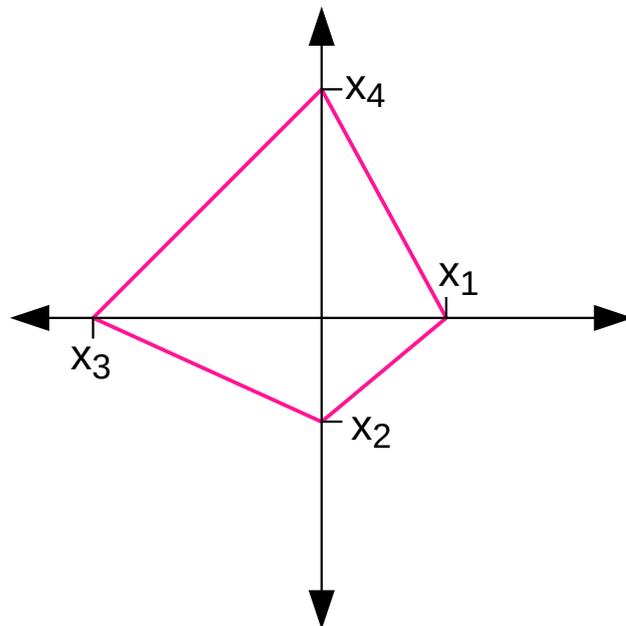
#4: pregabalin oral (600 mg in 2
daily intakes)
for chronic pain, fibromyalgia
All: 180.1% Serious: 2.6%

Visualisation des résultats

➤ Comparaison de quatre approche visuelle

◆ Glyphes en étoile

- Un axe par dimension
- Chaque axe partage la même origine
- Le glyphe est un polygone fermé
- Les axes ne sont généralement pas affichés

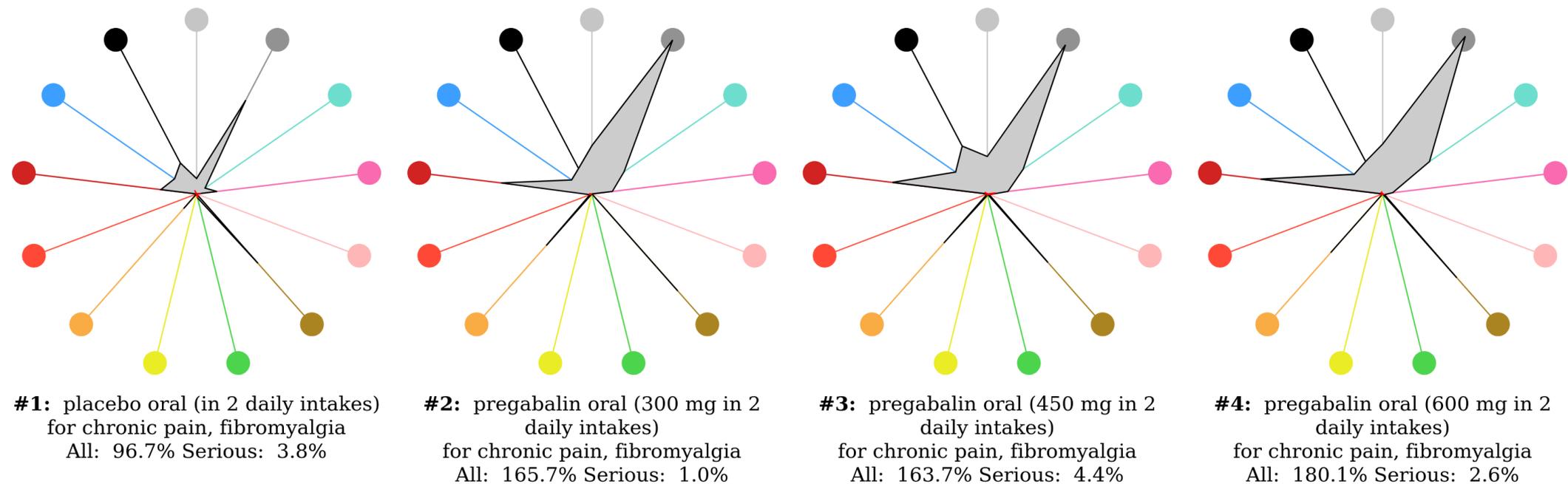


Visualisation des résultats

➤ Comparaison de quatre approche visuelle

◆ Glyphe en étoile

- 13 dimensions = une par catégorie
- 2 glyphes = 1 gris pour tous les effets, un rouge pour les effets graves

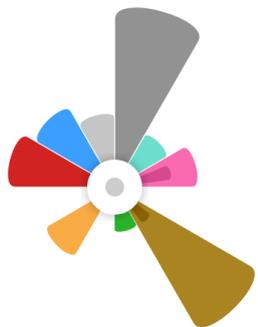


Visualisation des résultats

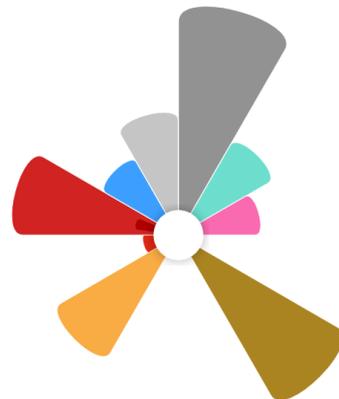
➤ Comparaison de quatre approche visuelle

◆ Glyphe en fleur

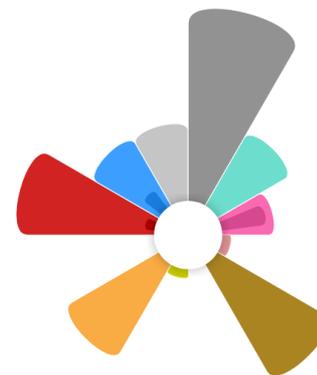
- 13 dimensions => 12 pétales + 1 zone central « autre »
- La **surface** est proportionnelle au taux d'effet indésirable (pas la taille)



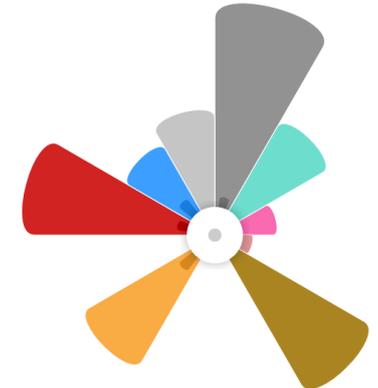
#1: placebo oral (in 2 daily intakes)
for chronic pain, fibromyalgia
All: 96.7% Serious: 3.8%



#2: pregabalin oral (300 mg in 2
daily intakes)
for chronic pain, fibromyalgia
All: 165.7% Serious: 1.0%



#3: pregabalin oral (450 mg in 2
daily intakes)
for chronic pain, fibromyalgia
All: 163.7% Serious: 4.4%



#4: pregabalin oral (600 mg in 2
daily intakes)
for chronic pain, fibromyalgia
All: 180.1% Serious: 2.6%

Étude utilisateur

➤ 8 participants en informatique médicale

- ◆ En ligne

- ◆ Chaque participant a classé les 4 approches

 - La première reçoit 3 points, la seconde 2 points, la troisième 1 point

➤ Résultats :

Score moyen :

Glyphe en fleur : 2.0

Diagramme en bâton horizontal : 1.375

Diagramme en bâton vertical : 1.25

Glyphe en étoile : 1.25

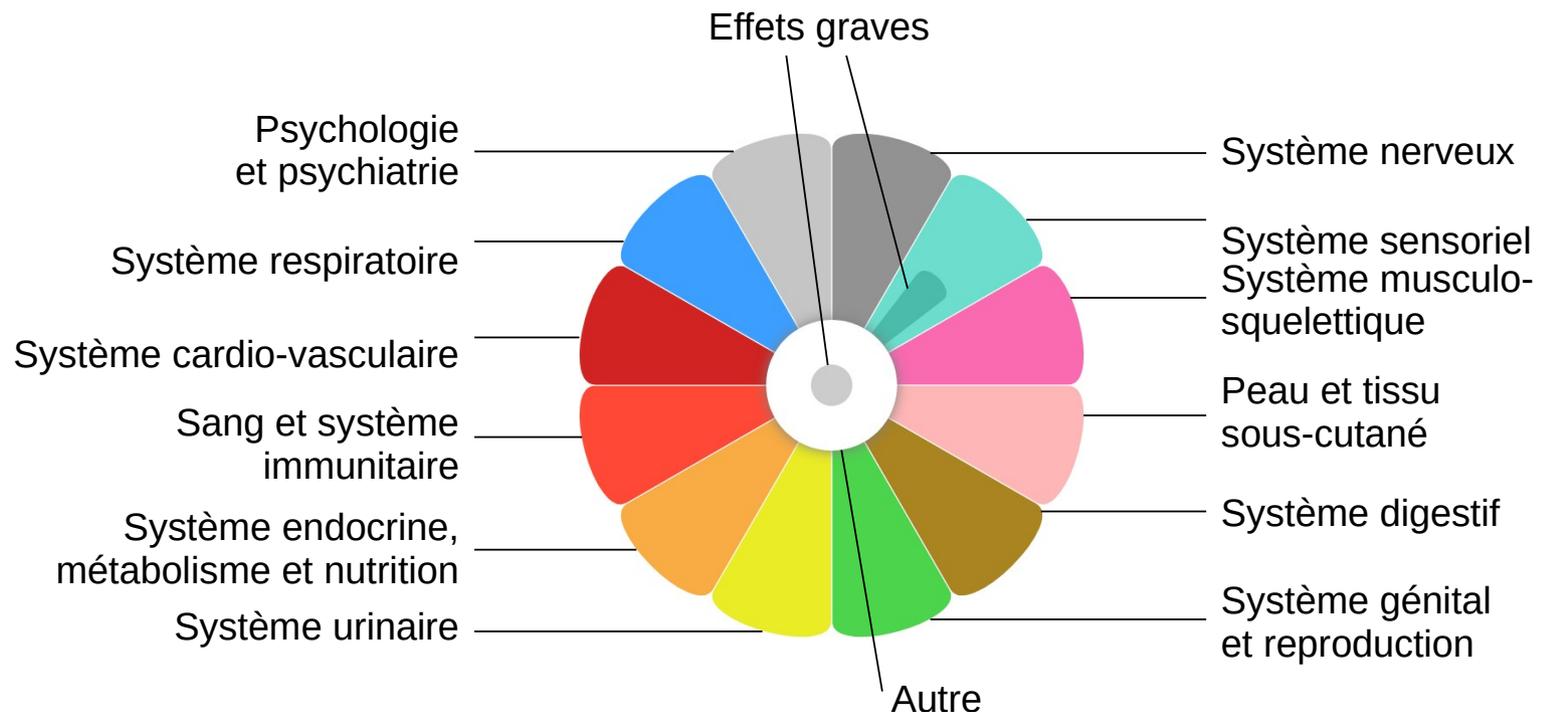
- ◆ Analyse des commentaires :

 - Certains participants ont cru à tort que la surface du glyphe en étoile était proportionnel au taux global d'effet indésirable

Visualisation des résultats

➤ Pour chaque groupe recherché :

- ◆ Visualisation du profil d'effet indésirable dans un « glyphe en fleur »
 - Chaque pétale = une catégorie d'effet indésirable
 - Zone centrale = effets non classés ailleurs (fatigue,...)
 - Région sombre = effets graves
 - La **surface** de chaque pétale est proportionnelle à la fréquence



Cas d'utilisation : paracétamol vs ibuprofène

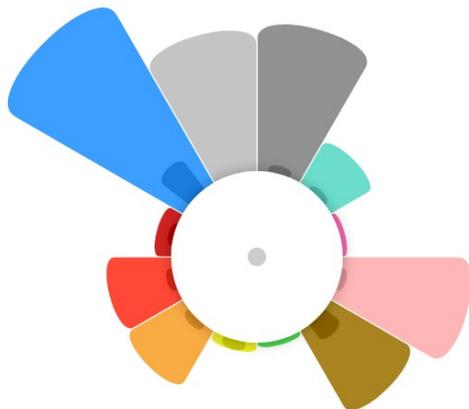
➤ **Le paracétamol et l'ibuprofène sont les deux médicaments recommandés pour la douleur en automédication**

http://lesfleursdunormal.fr/appliweb/pain/index.html?lang=fr&group_1_ap=paracétamol&group_1_route=oral&group_2_ap=ibuprofène&group_2_route=oral

Comparaisons directes
(9 essais, 3042 patients)

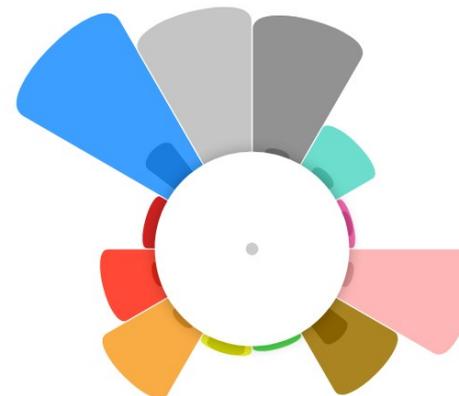
Comparaisons directes et indirectes
(29 essais, 7129 patients)

Valeurs absolues
(42 essais, 8771 patients)



Δ

n°1: paracétamol oral
Tous : 203,1% Graves : 4,4%



Δ

n°2: ibuprofène oral
Tous : 214,7% Graves : 4,9%

Cas d'utilisation : tramadol

➤ Comparaison des effets indésirables du tramadol avec les autres opioïdes

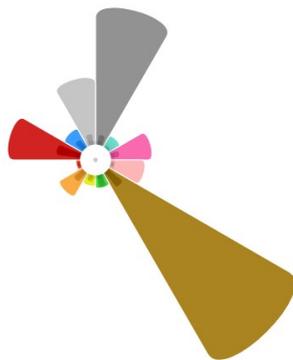
- ◆ TRAMADOL : une mesure pour limiter le mésusage en France - Point d'information (ANSM 16/01/2020)

http://www.lesfleursdunormal.fr/appliweb/pain/index.html?lang=fr&group_1_ap=tramadol&group_1_route=oral&group_2_ap=opio%C3%AFde&group_2_route=oral

Comparaisons directes
(0 essais, 0 patients)

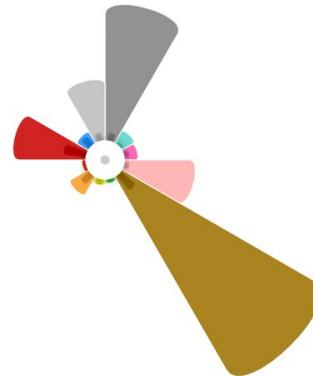
Comparaisons indirectes
(29 essais, 8851 patients)

Valeurs absolues
(84 essais, 28924 patients)



Δ

n°1: tramadol oral
Tous : 97,9% Graves : 2,4%



Δ

n°2: autre opioïde oral
Tous : 111,2% Graves : 2,5%

Cas d'utilisation : tapentadol

➤ Une méta-analyse a montré que le tapentadol avait moins d'effets indésirables digestifs que les autres opioïdes [Wang 2020]

◆ Peut-on retrouver ce résultats ?

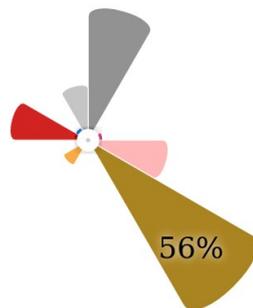
http://www.lesfleursdunormal.fr/appliweb/pain?group_1_indication=acute_pain&group_1_ap=tapentadol&group_1_route=oral&group_2_indication=acute_pain&group_2_ap=opioïd&group_2_route=oral

Comparaisons directes
(6 essais, 2819 patients)

Comparaisons directes et indirectes
(10 essais, 3366 patients)

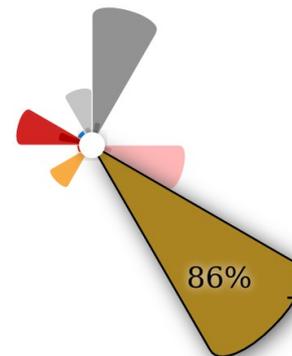
Valeurs absolues
(28 essais, 5452 patients)

?



n°1: tapentadol oral
dans douleur aigue
Tous : 103,0% Graves : 0,3%

Δ



n°2: autre opioïde oral
dans douleur aigue
Tous : 141,1% Graves : 1,2%

Δ

Systeme digestif: 85,97%
Nausées: 41,40%
Vomissement: 32,54%
Constipation: 10,03%
Flatulence: 1,28%
Bouche sèche: 0,73%
Dont graves : 0%

Cas d'utilisation : douleurs neuropathiques périphériques

➤ Recommandations [EFNS 2010] : duloxetine, prégabaline, gabapentine, antidépresseur tricyclique ou venlafaxine

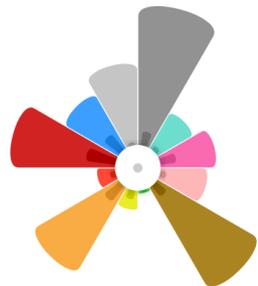
http://lesfleursdunormal.fr/appliweb/pain/index.html?lang=fr&group_1_indication=douleur%20neuropathique%20p%3%A9riph%3%A9rique

http://lesfleursdunormal.fr/appliweb/pain/index.html?lang=fr&group_1_indication=douleur%20neuropathique%20p%3%A9riph%3%A9rique&group_1_ap=pr%3%A9gabaline&group_2_indication=douleur%20neuropathique%20p%3%A9riph%3%A9rique&group_2_ap=dulox%3%A9tine&group_3_indication=douleur%20neuropathique%20p%3%A9riph%3%A9rique&group_3_ap=tapentadol&group_4_indication=douleur%20neuropathique%20p%3%A9riph%3%A9rique&group_4_ap=gabapentine

Comparaisons directes
(0 essais, 0 patients)

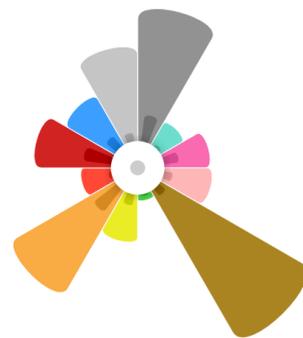
Comparaisons indirectes
(18 essais, 4453 patients)

Valeurs absolues
(33 essais, 9470 patients)



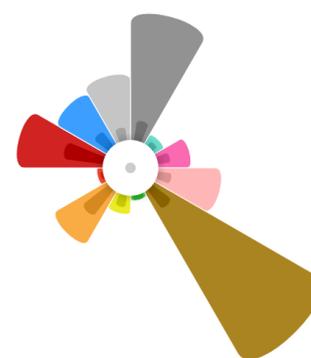
Δ

n°1: prégabaline
dans douleur neuropathique
périphérique
Tous : 105,9% Graves : 4,0%



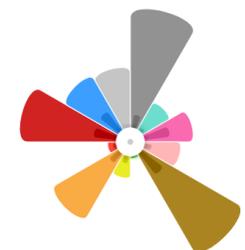
Δ

n°2: duloxétine
dans douleur neuropathique
périphérique
Tous : 132,6% Graves : 5,4%



Δ

n°3: tapentadol
dans douleur neuropathique
périphérique
Tous : 120,7% Graves : 7,1%



Δ

n°4: gabapentine
dans douleur neuropathique
périphérique
Tous : 71,3% Graves : 3,1%

Cas d'utilisation : gabapentinoïdes

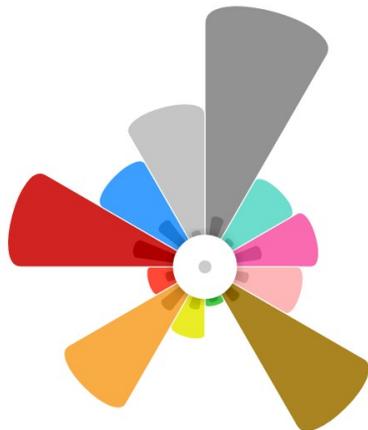
➤ Les gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) sont utilisés pour traiter les douleurs neuropathiques périphériques

http://lesfleursdunormal.fr/appliweb/pain/index.html?lang=fr&group_1_indication=douleur%20neuropathique%20p%20%C3%A9riph%C3%A9rique&group_1_ap=pr%C3%A9gabaline&group_2_indication=douleur%20neuropathique%20p%20%C3%A9riph%C3%A9rique&group_2_ap=gabapentine&tab=1

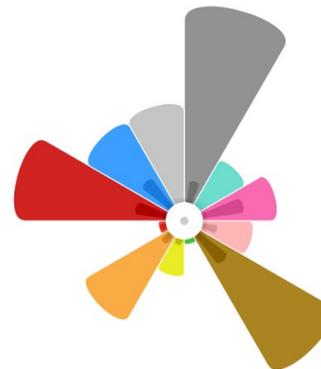
Comparaisons directes
(1 essai, 348 patients)

Comparaisons directes et indirectes
(14 essais, 3501 patients)

Valeurs absolues
(23 essais, 5742 patients)



n°1: prégabaline
dans douleur neuropathique
périphérique
Tous : 97,6% Graves : 3,2%



n°2: gabapentine
dans douleur neuropathique
périphérique
Tous : 64,1% Graves : 2,6%



Résultats

➤ La plateforme et les données sont disponibles en ligne :

<http://www.lesfleursdunormal.fr/appliweb/pain>

Arxiv preprint arxiv:2006.16910 2020 <https://arxiv.org/abs/2006.16910>
(en révision dans Artificial Intelligence in Medicine)

A data science approach to drug safety:
Semantic and visual mining of adverse drug events from clinical trials of pain treatments

Jean-Baptiste Lamy^{a,b,*}

^aUniversité Sorbonne Paris Nord, LIMICS, Sorbonne Université, INSERM, UMR 1142, F-93000, Bobigny, France

^bLaboratoire de Recherche en Informatique, CNRS/Université Paris-Sud/Université Paris-Saclay, Orsay, France

Abstract

Clinical trials are the basis of Evidence-Based Medicine. Trial results are reviewed by experts and consensus panels for producing meta-analyses and clinical practice guidelines. However, reviewing these results is a long and tedious task, hence the meta-analyses and guidelines are not updated each time a new trial is published. Moreover, the independence of experts may be difficult to appraise. On the contrary, in many other domains, including medical risk analysis, the advent of data science, big data and visual analytics allowed

Avis d'experts

- **Présentation à 4 experts de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)**
 - ◆ En ligne
 - ◆ Ils ont apprécié l'approche et l'interface
 - ◆ Souhaiteraient l'inclusion de fonctions statistiques (risque relatif,...)
 - ◆ Intéressant aussi pour les médicaments pas encore approuvés
 - ◆ Intéressant pour les médicaments qui ont changé d'indication
 - Les effets indésirables du RCP correspondent généralement à la première indication, mais sont-ils encore valables pour la seconde ?
 - ◆ Proposent l'application des glyphes en fleur aux effets indésirables décrits dans le RCP

Discussion

- **On retrouve des résultats de méta-analyses récentes**
- **Approche nouvelle pour l'analyse des résultats d'essais cliniques**
 - ◆ Traitement des essais avant de poser la question médicale
 - => Diminue le biais de confirmation ?
- **Principale limite :**
l'approche dépend de la disponibilité des données
 - ◆ Données limités sur les médicaments anciens (données non disponibles)
 - Ex : pas de données sur l'utilisation de l'aspirine comme antalgique
- **Formation nécessaire des utilisateurs**

Discussion

➤ Extraction des données

◆ Semi-automatique :

- Indication : 77 % de bonnes extractions automatiques
- Sévérité : 97 %
- Chronicité : 71 %
- Principe actif : 77 %
- Voie d'administration : 70 %
- Libération : 90 %
- Dose : 55 %
- Unité de dose : 61 %
- Nombre de prise quotidienne : 74 %

◆ Amélioration possible avec des techniques plus sophistiquées ?

- Apprentissage ?

Perspectives

➤ Application à d'autres domaines médicaux ?

- ◆ Lesquels ?

➤ Utilisation pour la sécurité du médicament ?

- ◆ Utiliser les données de pharmacovigilance à la place des données d'essai clinique ?

➤ Utilisation pour l'aide à la prescription ?

- ◆ Comparer les effets indésirables des médicaments recommandés dans les guides de bonnes pratiques

- ◆ Étude en cours avec Rosy

➤ Extension avec les données portant sur l'efficacité des traitements

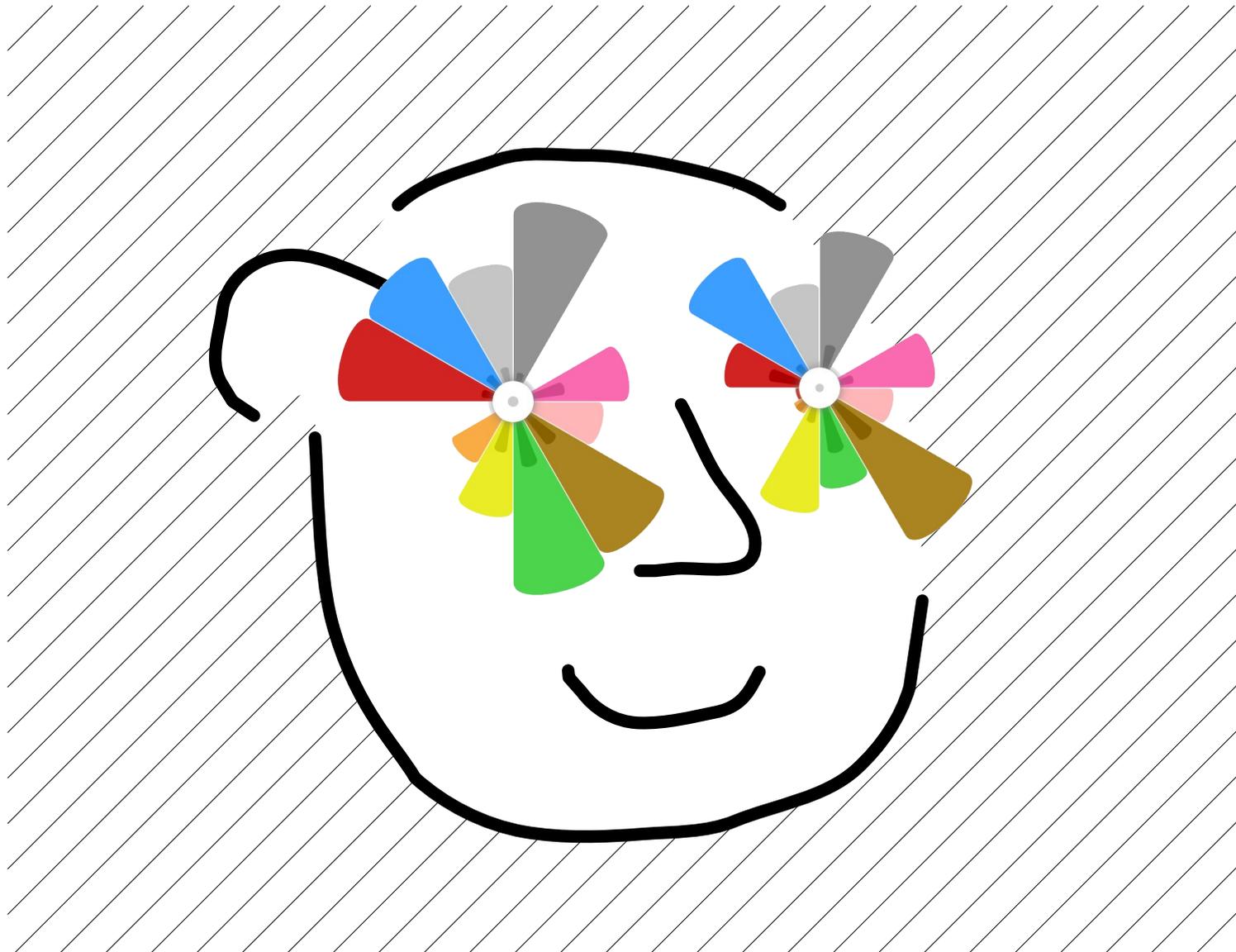
➤ Comparaison des effets indésirables de la plateforme avec ceux des RCP

Références

- ◆ **[Cosgrove 2013]** L. Cosgrove, E. E. Wheeler, Drug firms, the codification of diagnostic categories, and bias in clinical guidelines, *The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics* 41 (3) (2013) 644-53
- ◆ **[Lamy 2016]** J. B. Lamy, H. Berthelot, M. Favre, A. Ugon, C. Duclos, A. Venot, Using visual analytics for presenting comparative information on new drugs, *J Biomed Inform* 71 (2017) 58-69.
- ◆ **[Cerrito 2011]** P. B. Cerrito, *Data mining to determine risk in medical decision*, IOS Press, 2011
- ◆ **[Wang 2020]** X. Wang, S. W. Narayan, J. Penm, A. E. Patanwala, Efficacy and Safety of Tapentadol Immediate Release for Acute Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis, *The Clinical journal of pain* 36 (5) (2020) 399-409

Questions et discussion

<http://www.lesfleursdunormal.fr/appliweb/pain>



autoportrait au glyphe en fleur, 2020