

Contrairement à certaines idées reçues, les résultats des recherches faites sur les personnes malades (c'est-à-dire la recherche clinique) ne sont pas toujours rapidement transférés vers la pratique médicale, d'où le délai qui existe entre la production de ces résultats et les bénéfices qui en découlent pour la santé des populations. Des recherches intermédiaires sont nécessaires avant que les populations cibles puissent bénéficier des innovations médicales. De plus, à l'heure actuelle, le nombre important de données générées par les nouvelles technologies biologiques ou d'imagerie bouscule les modèles classiques de transfert des connaissances et offre de nouvelles opportunités. De nouveaux modèles interdisciplinaires de recherche sont donc nécessaires afin de réaliser ce transfert dans les meilleurs délais, tout en s'adaptant au nombre croissant de données disponibles.

Recherche clinique et amélioration de la santé des populations

Geneviève Chêne

Université Bordeaux Segalen, Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement ; Inserm, U897 ET CIC-EC7 ;
CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, 1, place Amélie Raba-Léon, 33400 Bordeaux, France. genevieve.chene@isped.u-bordeaux2.fr

L'amélioration de l'état de santé des populations dépend principalement des actions de prévention ou de promotion de la santé. Néanmoins, les résultats provenant de la recherche clinique contribuent également à cette amélioration, lorsqu'ils sont transférés vers la population qui peut en bénéficier. On entend le plus souvent par recherche translationnelle la recherche qui permet le transfert des connaissances issues des sciences fondamentales vers le patient (*bench to bedside*¹). Son dynamisme se mesure par une accélération du transfert des découvertes biologiques vers le lit du malade. Cependant,

la recherche translationnelle va bien au-delà du lit du malade, car sa finalité est l'amélioration de la santé des populations. Par ailleurs, deux phases doivent être distinguées pour mieux comprendre le processus de transfert : une première phase de transfert des résultats issus de la recherche fondamentale vers la recherche clinique, et une seconde phase de transfert des résultats issus de la recherche clinique vers la population (*Figure 1*) [1]. Cette deuxième phase reste le « maillon faible » de la recherche translationnelle. Or, le rôle des spécialistes de santé publique y est crucial, et il leur appartient donc de mobi-

liser toutes leurs compétences et leur savoir-faire pour la dynamiser.

LES DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DE LA RECHERCHE CLINIQUE

L'essor de la recherche clinique a été considérable dans tous les pays développés et particulièrement en Europe au cours des vingt dernières années. En France, la structuration de ce champ a fait l'objet d'une politique très volontariste depuis le début des années 1990 avec la mise en place des centres d'investigation clinique,

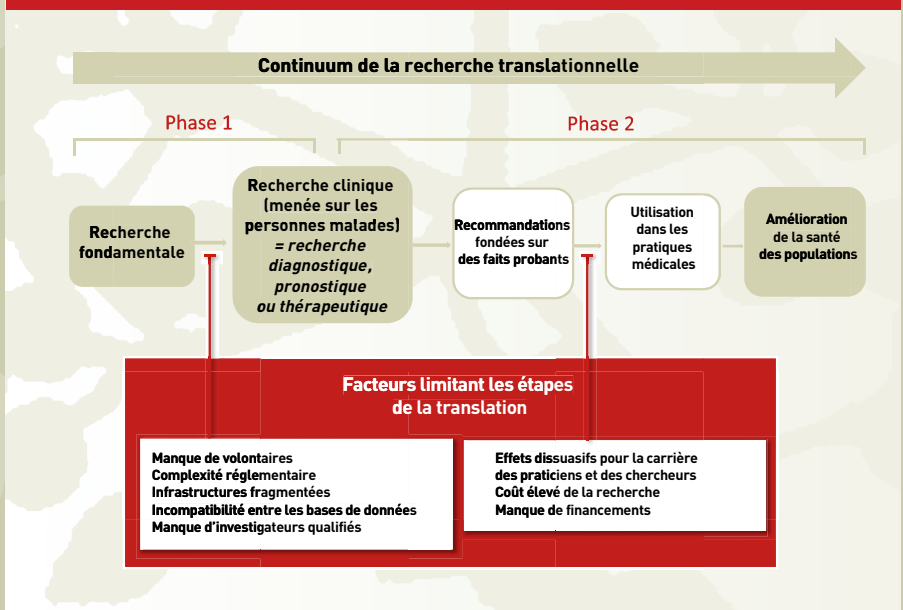
1. Littéralement « du laboratoire au chevet du patient ».

des unités de soutien méthodologique, des programmes nationaux de soutien à la recherche clinique et d'appels à projets spécifiques, ainsi que l'émergence de nombreuses associations de patients. Souvent assimilée aux seuls essais de nouveaux médicaments (essais thérapeutiques), la recherche clinique couvre en réalité un champ beaucoup plus large de questionnements autour du patient, liés à la fois aux aspects diagnostiques (identification des maladies), pronostiques (évolution des maladies) et thérapeutiques (traitements). Cette recherche s'appuie sur des méthodes épidémiologiques² et biostatistiques qui visent à produire des résultats aussi fiables et valides que possible. Sa finalité est de fournir aux professionnels de santé des informations fondées sur des faits probants (*evidence-based*) pour les aider à prendre la meilleure décision, tout en tenant compte des préférences, des valeurs et de la propre expérience du malade. Idéalement, les résultats de la recherche clinique devraient donc être incorporés dans les meilleurs délais dans la pratique des professionnels de santé. Il reste toutefois des défis de taille à relever pour améliorer le transfert de connaissances.

SURMONTER LES OBSTACLES DANS UN MONDE CHANGEANT

Grâce à une recherche clinique très productive, la quantité d'informations à disposition des praticiens a littéralement explosé au cours des dernières années. Les revues systématiques et les analyses synthétisant les études existantes et leurs résultats (appelées méta-analyses) ont progressivement émergé, dans le cadre de collaborations de type Cochrane par exemple³. Ces méta-analyses servent de base à l'élaboration des recommandations de prise en charge ou de prévention pour telle ou telle maladie. Elles ont élargi et optimisé l'usage des informations scientifiques et ont, de ce fait, accéléré la transformation des connaissances biomédicales en bénéfices pour la santé des individus et de la population. Elles ont également permis d'identifier les connaissances manquantes ou mis en évidence les limites de certaines informations existantes, guidant ainsi les priorités de recherche. Enfin, elles ont élevé le niveau des recherches et, par répercussion, leur potentiel de transfert en

Figure 1. Recherche translationnelle.



intégrant une appréciation critique de leur qualité, à chaque étape de la chaîne des connaissances.

Malheureusement, les synthèses et les recommandations n'atteignent pas toujours ceux qui devraient les utiliser. Par exemple, une étude menée auprès de cliniciens américains a montré que moins de la moitié d'entre eux suivent les recommandations en vigueur pour la prise en charge de l'hypertension artérielle et 40 % en ignorent l'existence [2]. Ainsi, sur environ 50 millions d'Américains souffrant d'hypertension artérielle, plus de la moitié ne sont pas traités pour la contrôler, alors que leurs médecins reconnaissent qu'il s'agit d'un facteur de risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral qui peut être contrôlé [3].

L'analyse des résistances à la mise en place de pratiques médicales efficaces est donc un champ important de recherche. Afin que les professionnels s'approprient ces pratiques médicales, il est en effet nécessaire de connaître les savoirs et les compétences qui leur sont indispensables et de leur fournir la formation nécessaire à leur maîtrise. Un autre axe de recherche à investir est l'ajustement des actions de santé évaluées dans le cadre d'essais cliniques aux conditions réelles des pratiques médicales. En effet, il est nécessaire de connaître les performances cliniques de ces pratiques dans les situations réelles (par exemple, dans le cabinet du médecin), ainsi que leurs failles éventuelles et la manière de les pallier,

pour maintenir leur efficacité sur le long cours et donner accès à ces pratiques aux populations qui en ont le plus besoin. Il existe de nombreux exemples de diffusion de nouvelles pratiques médicales à l'échelle d'une population, comme l'introduction des traitements contre le sida ou la prévention de la transmission mère-enfant du VIH ou encore celui de l'usage de la circoncision pour la prévention de la transmission hétérosexuelle du virus⁴. Deux phénomènes récents viennent renforcer le besoin d'informations fiables sur les pratiques médicales. Tout d'abord, les « payeurs » (assurance maladie, mutuelles, etc.) veulent de plus en plus souvent disposer de faits probants (d'un niveau souvent bien supérieur aux résultats obtenus dans les seules études de recherche clinique) sur les performances de tests diagnostiques ou d'innovations thérapeutiques, en regard de leur coût. Par ailleurs, du côté des malades ou de leur entourage et de la « population » en général, les connaissances se sont considérablement accrues grâce à un accès massif à des informations diffusées par les technologies numériques, d'où la nécessité de diffuser sur des sites officiels et non commerciaux des informations validées scientifiquement.

2. L'épidémiologie étudie la distribution des événements de santé (c'est-à-dire des maladies, accidents, handicaps) dans les populations, ainsi que les facteurs de risque influençant la survenue de ces événements de santé.
 3. Créée en 1993, Cochrane est une organisation internationale à but non lucratif, qui produit et diffuse des revues systématiques sur l'évaluation des pratiques médicales. <http://www.cochrane.fr/>
 4. Voir le numéro 16 (mars 2012) de Questions de santé publique.

UNE NÉCESSAIRE TRANSFORMATION DU CHAMP DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

Les études épidémiologiques traditionnelles ont largement contribué à la prévention vis-à-vis d'un facteur de risque isolé en estimant, par exemple, les liens entre tabac et cancer du poumon, ou bien entre tabac et maladie coronarienne. Plus récemment, l'épidémiologie sociale⁵ ou encore l'étude de l'environnement ont montré que la santé était également influencée par des déterminants environnementaux au sens large (environnement écologique et social). Dès lors, de nouvelles questions de recherche ont émergé : quels sont les effets des évolutions environnementales (par exemple, pollution de l'air ou de l'eau, réchauffement climatique) sur la santé des populations ? Quelles interventions⁶ sont possibles pour atténuer ces effets ? Comment atteindre les populations dont les besoins sont les plus importants et limiter les inégalités sociales potentielles ?

Toutes ces questions émergentes ne peuvent être traitées qu'en intégrant l'ensemble des niveaux de connaissance (de la molécule à la population, en passant par l'individu et son environnement) et leurs interrelations. La pertinence de chacune des informations, y compris contextuelles ou environnementales, pour comprendre un phénotype⁷ clinique et biologique ou l'histoire d'une maladie à travers ses différentes phases, est ainsi interrogée. L'intégration de l'ensemble de ces connaissances est incontournable pour générer des hypothèses pertinentes de recherche translationnelle, et pour identifier les populations les plus exposées et donc prioritaires pour bénéficier d'interventions innovantes.

En conséquence, la recherche translationnelle, jusqu'à présent considérée comme un transfert linéaire (*Figure 1*), voit ses processus traditionnels voler en éclat. Les épidémiologistes sont désormais face au défi qui consiste à intégrer dans leur champ de recherche l'évaluation des conditions d'application en grandeur réelle pour que les résultats obtenus bénéficient à la santé des populations [4]. À ce titre, les grands essais pragmatiques (qui mesurent les bénéfices et les inconvénients d'une modification dans la pratique clinique courante afin d'évaluer l'efficacité réelle de la pratique modifiée) ou les études qui comparent l'efficacité des pratiques à partir de cohortes

ou grandes bases de données (c'est-à-dire des études qui évaluent l'efficacité en prenant en compte les coûts) sont des outils puissants pour répondre aux questions émergentes en santé publique.

DES PLATES-FORMES POUR ACCÉLÉRER LE TRANSFERT DES CONNAISSANCES

C'est donc un enjeu stratégique majeur de donner la priorité aux grandes études ou bases de données permettant d'analyser une maladie ou un problème de santé dans sa continuité, de la détection précoce, la réponse aux traitements, l'évaluation du pronostic aux différentes étapes de progression de l'événement de santé (maladies, accidents, handicaps) jusqu'au décès éventuel. Ces bases de données constituent des plates-formes capables de mesurer l'ensemble des expositions aux facteurs de risque, de disposer de matériel biologique et d'imagerie, et devant permettre l'évaluation des nouveaux traitements et la compréhension des obstacles à la diffusion des pratiques efficaces. Au sein de ces plates-formes, le niveau de collaboration nécessaire entre chercheurs (des biologistes aux économistes de la santé, des bio-informaticiens aux cliniciens, des mathématiciens aux épidémiologistes), professionnels de santé, décideurs et patients doit être élevé, et clairement établi. Cette collaboration interdisciplinaire est indispensable si l'on souhaite élargir les perspectives des découvertes fondamentales en vue de leur transfert dans la pratique médicale à destination des populations cibles. En France, certaines cohortes⁸ dont celles financées par les « investissements d'avenir »⁹, sont bâties dans cet objectif et doivent être considérées comme un véritable bien commun.

Avec de grandes bases de données de qualité, l'évaluation de l'impact des pratiques médicales, des politiques publiques de santé ou de la gestion du système de santé devient possible, à condition de développer des solutions fiables et efficaces d'interopérabilité des données entre les bases existantes. Ainsi, le partage des données et des protocoles devrait permettre de dupliquer les résultats obtenus par ailleurs et de garantir leur reproductibilité, accélérant ainsi leur acceptation par les praticiens. De même, la performance des nouveaux tests diagnostiques, par exemple

génétiques, doit bénéficier d'un meilleur niveau d'évaluation en pratique réelle, à la fois sous l'angle de la reproductibilité et de la pertinence clinique.

PROMESSES ET DÉFIS DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Chaque personne est donc désormais associée à des milliards d'informations potentiellement utiles pour sa santé. La médecine, et plus généralement les actions de promotion de la santé, doivent s'attacher à en faire le meilleur usage possible pour optimiser le parcours des individus dans le système de santé. Avec la montée en puissance de la génomique¹⁰ et l'accès simplifié aux données qui en découlent, naît le concept de médecine personnalisée, c'est-à-dire une médecine permettant de traiter les patients en prenant en compte à la fois leurs spécificités (génétique, environnement, mode de vie, etc.) et celles de leur maladie (caractéristiques génétiques et biologiques d'une tumeur par exemple) [5]. Mais loin de régler tous les problèmes, la génomique en crée de nouveaux, à la fois techniques et sociétaux. Défis techniques tout d'abord, car la science de l'information doit innover pour traiter et résumer les milliards de données individuelles et collectives sur lesquelles les décisions de cette nouvelle pratique médicale vont s'appuyer [6]. Cette science interdisciplinaire étudie les processus de production et d'utilisation de l'information, et est indispensable pour traiter ces données de santé, de plus en plus souvent dématérialisées. Dans le domaine biomédical, les disciplines particulièrement mobilisées par la science de l'information sont la biostatistique, la modélisation mathématique, l'informatique médicale et la bio-informatique. Mais il s'agit d'une science débutante et les spé-

5. L'épidémiologie sociale est la branche de l'épidémiologie qui étudie l'influence de l'environnement social sur la santé.

6. Le terme « intervention » concerne ici une recherche en population qui évalue par l'expérimentation l'impact d'une modification sur l'amélioration de la santé à l'échelle d'une population.

7. Le phénotype désigne l'ensemble des caractères observables d'un organisme.

8. Une étude de cohorte consiste à suivre au cours du temps, et à l'échelle individuelle, un groupe de sujets partageant un certain nombre de caractéristiques. Cette démarche repose sur la collecte d'informations concernant des expositions à des facteurs de risque subies par les sujets suivis, qui sont susceptibles de modifier le risque de survenue de phénomènes de santé divers, et qui sont recueillies avant le moment d'apparition des effets analysés.

9. Programme lancé par le Président de la République en 2009, qui a pour objectif de stimuler l'innovation en France en finançant des infrastructures de recherche et d'innovation.

10. La génomique est l'étude qui porte sur le génome des êtres vivants, c'est-à-dire sur leur matériel génétique.

cialistes formés sont encore trop rares pour être en capacité de valider, traiter et mettre à disposition d'autres chercheurs une quantité massive d'informations en croissance exponentielle. De plus, les outils informatiques suffisamment puissants pour l'analyse de ces données restent à développer. Les défis sont également d'ordre sociétal, car une nouvelle forme d'articulation entre chercheurs, professionnels de santé, décideurs et malades devient indispensable pour harmoniser la compréhension de ces nouvelles informations scientifiques. Les réseaux collaboratifs sont un outil d'adaptation très efficace dans un monde rapidement changeant, et leur mise en place contribue à abolir le vain mais tenace cloisonnement entre ces acteurs. Par ailleurs, une réflexion éthique et réglementaire approfondie sur le stockage et le traitement de ces informations, sur la sécurité, la propriété et le partage des données, est également indispensable et à renouveler constamment pour faire face aux situations nouvelles.

L'IMPLICATION DES DÉCIDEURS DANS CE NOUVEAU DISPOSITIF

Afin que ce nouveau modèle de recherche translationnelle se traduise par une amélioration de la santé des populations, il convient de mettre les résultats de recherche à disposition des secteurs de décision ayant un impact sur la santé, comme la médecine et les politiques de

santé publique bien sûr, mais aussi l'enseignement scolaire, ou le développement urbain ou industriel par exemple. Les sciences humaines et sociales (qui étudient entre autres le comportement individuel ou social, les sciences politiques et la communication) doivent contribuer à la conception d'interventions en population qui soient bien acceptées et qui puissent être traduites en actions de santé publique.

La mise en place de réseaux de santé permettrait un partage durable des connaissances entre tous les acteurs impliqués en participant à une recherche répondant aux questions du quotidien, impliquant la prévention, les soins et leur organisation. Un tel cadre pourrait contribuer à améliorer le transfert d'innovations vers la pratique en les adaptant au contexte spécifique (système de santé du pays, géographie, etc.). Un réseau de santé de ce type a d'ores et déjà été mis en place dans l'état d'Australie-Occidentale [7]. Initialement prévu pour être un réseau de recherche clinique, ce réseau s'est progressivement transformé en réseau de santé en intégrant les parties prenantes extérieures à la recherche clinique qui jouent un rôle important dans la planification, l'application et l'évaluation des services de santé : les patients, le personnel soignant et les organisations gouvernementales et non-gouvernementales. Il a pour finalité de mettre en place de nouveaux services de santé ou de modifier les services existants.

CONCLUSION

Pour que les progrès de la biologie et des nouvelles technologies puissent bénéficier aux populations, les professionnels de santé (dont les spécialistes de santé publique) avec les chercheurs, les décideurs et les communautés de patients concernés doivent s'emparer pro-activement et collectivement de l'évaluation de ces innovations en situation réelle. Une politique très volontariste doit faire émerger de nouvelles formes de collaborations interdisciplinaires, afin d'intégrer l'ensemble des informations issues des sciences fondamentales, cliniques et populationnelles, et d'ajuster la pratique pour que les innovations bénéficient aux populations qui en ont besoin et ce, au meilleur coût. Les décideurs et les gestionnaires des systèmes de santé pourraient ainsi appuyer leurs choix stratégiques, souvent difficiles, sur des données solides car issues des meilleures évaluations possibles.

[1] Sung NS, Crowley WF, Genel M, Salber P, Lewis S, Sherwood LM, *et al.* Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA* 2003 ; 289 : 1278-87.

[2] Volpe M, Dedhiya S. Physicians, patients, and public knowledge and perception regarding hypertension and stroke: a review of survey studies. *Curr Med Res Opin* 2006 ; 22 : 1319-30.

[3] Bramlage P, Thoenes M, Kirch W, Lenfant C. Clinical practice and recent recommendations in hypertension management: reporting a gap in a global survey of 1259 primary care physicians in 17 countries. *Curr Med Res Opin* 2007 ; 23 : 783-91.

[4] Khoury MJ, Lam TK, Ioannidis JPA, Hartge P, Spitz MR, Buring JE, *et al.* Transforming epidemiology for 21st century medicine and public health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 ; 22 : 508-16.

[5] Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (p4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011 ; 8 : 184-7.

[6] Ioannidis JPA, Schully SD, Lam TK, Khoury MJ. Knowledge integration in cancer: current landscape and future prospects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 ; 22 : 3-10.

[7] Briggs AM, Bragge P, Slater H, Chan M and Towler SCB. Applying a health network approach to translate evidence-informed policy into practice: a review and case study on musculoskeletal health. *BMC Health Services Research* 2012 ; 12 : 394.

PRÉSENTATION DE L'INSTITUT DE RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE

L'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) est un groupement d'intérêt scientifique créé en 2007 par une convention entre 23 partenaires, acteurs de la recherche en Santé Publique (voir ci-dessous). Son objectif général est de constituer une communauté scientifique de taille internationale capable de répondre au développement souhaité de la recherche en Santé Publique et de contribuer aux nouveaux dispositifs mis en place par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique. Pour atteindre cet objectif, le GIS-IReSP s'appuie sur une mutualisation des compétences et des moyens de ses partenaires. Le GIS-IReSP est dirigé par Jean-Paul Moatti, professeur en économie de la santé.

Les domaines de recherche soutenus sont les suivants :

- Fonctionnement du système de santé

- Politiques publiques et santé
- Interaction entre les déterminants de la santé

Les modalités d'actions du GIS sont :

- Lancement d'appels à projets ciblés
- Aide à l'émergence d'équipes de recherche
- Mutualisation d'outils pour la recherche en Santé Publique
- Constitution de groupes de travail sur des sujets émergents
- Aide à la mise en place et à l'exploitation de grandes enquêtes et de grandes bases de données
- Valorisation et communication

Afin de pallier le manque de visibilité des résultats de la recherche en Santé Publique en France, l'IReSP a décidé de créer ce bulletin trimestriel à large diffusion

intitulé *Questions de Santé Publique*. Chaque trimestre, un sujet de recherche en Santé Publique intéressant le grand public est traité par un chercheur.

LES PARTENAIRES DE L'IReSP

Ministères (Ministère de la Santé [DGS et DREES], Ministère délégué à la Recherche), Opérateurs de la recherche en Santé Publique (CNRS, Inserm, IRD, INED, EHESP, UDESCA, CPU, Institut Pasteur, CNAM, Sciences Po), Agences et opérateurs de la Santé Publique (InVS, HAS, ANSM, ANSES, EFS, ABM, INPES, INCa), Organismes de protection sociale (CNAMTS, RSI, CNSA).

Site internet : www.iresp.net

Cet article ainsi que les précédents numéros de *Questions de Santé Publique* sont téléchargeables sur le site internet de l'IReSP : www.iresp.net