

Applicabilité des résultats et valorisation de la recherche Pierre Duhaut, Roland Chapurlat, Jean-Pierre Ducroix

Le but de la recherche clinique est, *in fine*, l'amélioration de l'état de santé des patients en passant par la prévention, un meilleur diagnostic, une meilleure thérapeutique permettant de ralentir l'évolution, de préserver l'existant, d'améliorer le présent, voire, parfois, de guérir le patient. Ce chapitre passe en revue les conditions d'applicabilité de la recherche clinique aux patients effectivement pris en charge en pratique médicale quotidienne.

La recherche clinique permet aussi de promouvoir dans la carrière médicale les jeunes collègues s'y engageant et de maintenir chez les médecins praticiens une exigence de progrès, conditions *sine qua non* au maintien de soins de bonne qualité. Ce chapitre revoit également les modes de valorisation de la recherche dans les différents types d'exercice médical.

Le but final de la recherche clinique est d'améliorer la prise en charge des patients dans le domaine diagnostique ou thérapeutique, d'éventuellement prévenir certaines maladies par une meilleure compréhension des facteurs de risque ou l'application de mesures en découlant, de mieux répartir les ressources disponibles en matière de santé pour le bénéfice du plus grand nombre... il s'agit donc essentiellement d'une recherche appliquée se situant à une extrémité du spectre de la recherche, alors que la recherche fondamentale, visant à mieux comprendre le monde environnant sans action immédiate sur celui-ci, se situe à l'autre extrémité.

La recherche clinique se doit d'être applicable, puisqu'il s'agit de son ambition première... qu'en est-il dans la réalité, et quelles peuvent être les conditions de son applicabilité ?

A- Applicabilité et application :

I- Applicabilité, population atteinte et critères d'inclusion ou d'exclusion des patients dans les études :

L'une des premières conditions serait que la recherche clinique soit faite sur des patients similaires à ceux de la pratique quotidienne, puisque ses résultats s'appliqueront, justement, à ces patients. Il s'agit aussi d'une des difficultés majeures : les patients inclus doivent donner leur consentement éclairé, beaucoup d'essais randomisés notamment comportent une limite d'âge d'inclusion, des comorbidités représentent souvent autant de critères d'exclusion pour atteindre une population homogène... alors que les patients soignés quotidiennement sont plus souvent âgés, polypathologiques, et lorsqu'ils sont gravement atteints, peuvent ne pas être en mesure de donner un consentement éclairé. Par contre, lorsque les résultats d'un essai randomisé sont publiés, le message tend à se centrer sur l'efficacité de la thérapeutique, et les critères d'inclusion ou d'exclusion tendent à être oubliés.

La plupart des essais randomisés en cancérologie sont construits sur la base d'une espérance de vie des patients supérieure à 6 mois. De ce fait, les patients avec métastases cérébrales, altération de l'état général, comorbidités, antécédents d'autres cancers, sont le plus souvent exclus. Or, ils sont nombreux dans certains cancers fréquents comme les cancers pulmonaires, pour lesquels ils peuvent représenter jusqu'à 65 % des patients vus en première intention[1].

Les essais randomisés portant sur la thrombolyse dans l'accident vasculaire cérébral (AVC) aigu ont montré un bénéfice -modeste au demeurant- à condition qu'elle soit réalisée dans les trois premières heures suivant le début des symptômes, et que le patient ne présente pas de risque hémorragique évident : ceci ne représente pas plus de 10 % des patients en pratique courante dans de nombreuses régions [2] Si l'on peut espérer une amélioration du pronostic chez une minorité de patients parmi ces 10 %, il sera difficile de mettre en évidence l'impact de la thrombolyse de l'AVC en termes de santé publique.

Les statines représentent en France l'unique famille médicamenteuse classée en Service Médical Rendu 1 (SMR 1), dans une échelle allant de 1 à 5 (1 : service maximal prouvé, 5 : service médical inexistant ou non prouvé). Les anti-tuberculeux, les antibiotiques, les diurétiques de l'anse sont classés en 2, les anti-épileptiques en 3... Il est cependant troublant de constater que toutes les études concernant les statines ont été réalisées dans les pays à forte mortalité et morbidité cardiovasculaire, essentiellement les pays du Nord de l'Europe, alors qu'aucune étude n'a été réalisée dans les pays à faible mortalité cardiovasculaire comme la France ou d'une manière générale les pays du pourtour Nord de la Méditerranée. Si la mortalité cardiovasculaire peut atteindre 60 % en Finlande ou en Ecosse, elle ne dépasse pas 40 % en France : compte tenu de ce différentiel, quel est le bénéfice réel de la prescription des statines en France ? Peut-on justifier leur poste budgétaire, très important à la Sécurité Sociale, sans avoir étudié leur impact dans les conditions de leur utilisation ? Que penser de la généralisation de leur prescription chez les personnes de plus de 80 ans ayant vécu en bonne harmonie toute leur vie avec un taux de cholestérol à 2,4 g/l, sans autre facteur de risque cardiovasculaire évident ? (l'étude chez les personnes âgées n'a été faite, elle aussi, que dans les pays à forte mortalité cardiovasculaire)[3] .

Un des principes de base de l'épidémiologie clinique est que les résultats d'une étude s'appliquent à la population dont sont issus les cas : ceci est particulièrement vrai en thérapeutique des facteurs de risque, par opposition aux thérapeutiques à visée étiologique (antibiotiques essentiellement), dans la mesure où les facteurs de risque varient beaucoup d'une région du monde à l'autre.

II- Applicabilité en pratique clinique et taille d'échantillon des études :

a- Dans le domaine de la thérapeutique :

On entend souvent dire qu'un essai est d'autant plus valable que sa taille d'échantillon est importante : il s'agit souvent d'un argument des représentants de l'industrie pharmaceutique. Taille d'échantillon et validité n'ont bien entendu que peu de relations, et l'on oublie trop souvent qu'une taille d'échantillon importante est nécessaire pour mettre en évidence *une efficacité marginale* :

Le premier essai randomisé sur acyclovir et encéphalite herpétique a été interrompu après 20 inclusions : 8 patients sur 10 dans le bras traité par acyclovir évoluaient favorablement, alors que 8 sur 10 dans le bras placebo décédaient : l'action était telle qu'*a posteriori*, la randomisation n'aurait pas été nécessaire. La randomisation, *nec plus ultra* des études cliniques car elle égalise toutes les conditions au départ entre les groupes comparés, n'est utile que lorsque l'efficacité n'est pas visible à l'œil nu. Les anti-tuberculeux, les antibiotiques dans la méningite à méningocoque n'ont pas eu besoin de randomisation.

Lorsque l'efficacité n'est pas immédiatement visible, c'est-à-dire, lorsque l'action du médicament testé est marginale dans l'immédiat, ou l'amplitude de l'effet modérée, voire

modeste à moyen ou long terme, une taille d'échantillon importante permet de rendre une différence statistiquement significative entre *deux grands groupes de patients*. Dès lors, le bénéfice individuel devient plus aléatoire (et en règle générale très difficile à définir), et se pose la question de la différence entre le *statistiquement significatif* et le *cliniquement significatif*.

Exemples :

Personne ne songerait à contester l'intérêt de la prise en charge en soins intensifs de l'infarctus du myocarde au stade aigu, avec réalisation d'une coronarographie et thrombolyse ou mise en place d'un stent. La mortalité en est améliorée de 20 %, ce qui est présenté comme spectaculaire... et est retrouvé de façon constante dans toutes les études. *Il s'agit d'une réduction du risque relatif de mortalité de 20%*.

Cependant, la mortalité spontanée de l'infarctus aigu du myocarde tout venant est de 12 %. La prise en charge intensive la ramène (en supprimant les décimales) à 9 %, et 20 % (ou 25 %) représente le différentiel $(12 - 9)/12$. Autrement dit, la réduction absolue, effective du risque de mortalité est de 3%... [4]

Quelles en sont les conséquences en pratique lors de la prise en charge d'un patient aux urgences ?

- On sauve 23 vies en traitant 1000 patients : il faut donc appliquer le traitement.
- On provoque 9 accidents vasculaires hémorragiques graves, pour le prix des 23 vies sauvées.
- On a sans doute traité 973 patients sans utilité notable pour eux.
- Le problème est que l'on ne sait pas au moment de la prescription, et que l'on ne saura jamais ensuite, quel patient, quel individu, aura bénéficié du traitement. On saura rapidement par contre pour qui le traitement aura été délétère, et il n'est pas certain –il est même peu probable- qu'il s'agisse des patients qui seraient décédés de toute façon.

Un moyen pratique de déterminer l'applicabilité des résultats est de s'interroger sur la fréquence de l'événement, que l'on peut juger par l'intermédiaire de l'incidence observée dans le groupe placebo. Si celle-ci est importante (par exemple 30% de femmes présentant au moins une nouvelle fracture vertébrale en 3 ans de suivi), avec une réduction du risque relatif notable, cela signifie que le produit est intéressant dans une population à haut risque. On identifiera facilement ces individus à haut risque dans la pratique clinique en observant les caractéristiques des individus inclus dans l'essai (par exemple des femmes ménopausées de plus de 70 ans en moyenne ayant déjà au moins une fracture vertébrale).

Point important : l'application généralisée en pratique clinique des résultats des essais randomisés à très grande taille d'échantillon permet sans doute de sauver quelques vies dans le meilleur des cas, mais traduit avant tout notre incapacité à définir les patients bénéficiant réellement du traitement et à affiner les contre-indications : pour être mieux applicable, la recherche clinique de demain devra s'intéresser aux facteurs prédictifs de réponse. C'est une démarche parfois envisagée dans les essais cliniques actuels, avec la publication d'analyses permettant de définir les groupes à meilleure réponse. Trop souvent ces analyses sont néanmoins réalisées a posteriori, pour servir des intérêts commerciaux. Mais de plus en plus, ces analyses sont prévues dans les protocoles a priori, et facilitent l'orientation de la prise en charge. Par exemple, l'analyse d'un certain nombre de catégories de patientes qui bénéficient le plus du traitement de l'ostéoporose par l'acide zolédronique a été prévue dans le protocole, ce qui a permis de mettre en évidence les meilleures cibles.

Par ailleurs, les essais thérapeutiques contrôlés contre placebo sont de moins en moins réalisés car il existe des traitements de référence dans nombre de pathologies. De ce fait, la différence attendue entre un traitement de référence et un nouveau produit est généralement moindre qu'entre un placebo et un nouveau médicament, si bien que les tailles d'échantillon s'accroissent. Pour échapper à ce problème, des critères de jugement intermédiaires sont souvent utilisés, mais leur pertinence clinique est souvent inférieure à celle des critères cliniques dits durs. Certains polymorphismes génétiques pourraient être associés à une meilleure réponse au traitement, et les détecter pourrait permettre dans l'avenir de mieux individualiser les traitements.

b- Dans le domaine des études d'observation:

Il n'y a pas là d'action directe et voulue sur le patient comme dans un essai randomisé. Un facteur d'exposition peut être rare mais très toxique, un événement peut être rare mais grave, et la rareté même de l'exposition ou de l'événement nécessitera des études de population à grande taille d'échantillon pour être mise en évidence.

La plupart des cancers ne sont pas des pathologies fréquentes, mais mettre en évidence leurs facteurs de risques environnementaux de telle sorte à en prévenir l'action peut être utile :

Exemples :

- L'exposition à l'amiante est plutôt rare comparée aux facteurs de risque cardiovasculaire, et le mésothéliome reste à l'heure actuelle une tumeur rare. La reconnaissance de la toxicité de l'amiante a cependant permis de diminuer l'exposition en modifiant un certain nombre de procédés de fabrication.
- L'hépatocarcinome n'est pas le cancer le plus fréquent, mais de larges études de cohorte ont permis de confirmer le rôle étiologique du virus de l'hépatite B : le vaccin devrait permettre d'en diminuer l'incidence.
- L'observation de dizaines de milliers de nouveaux-nés a permis d'objectiver le rôle du décubitus ventral dans la mort subite du nourrisson, événement heureusement 'rare' si on le rapporte à l'ensemble de la cohorte. L'applicabilité en est évidente.
- Les registres de cancer basés sur la population permettent d'objectiver les différences régionales en incidence, et de formuler des hypothèses quant aux facteurs favorisant tel ou tel cancer : les registres nationaux des pays scandinaves, exhaustifs sur l'ensemble de la population, en illustrent tout l'intérêt.

Point important : une taille d'échantillon importante peut être nécessaire dans une étude d'observation pour mettre en évidence l'effet d'un facteur de risque corrigé ou modifiable, avec conséquences non 'marginales' et des résultats et conséquences (élimination ou modification du facteur de risque) plus souvent justifiées en terme de santé publique et individuelle.

III- Applicabilité, comparabilité des bras d'un essai, et éléments confondants :

De fait de sa fréquence, la pathologie cardiovasculaire est riche de multiples essais randomisés, et bêta-bloqueurs, calci-bloqueurs, anti-hypertenseurs, hypocholestérolémiants, anti-agrégants ont été testés sans relâche depuis plus de 20 ans. Pour certains médicaments, un bénéfice au long terme en survie a pu être montré. Pour beaucoup, l'efficacité a porté sur des données moins 'dures' que la survie. Pour tous, les essais ont toujours été de grande taille, car l'efficacité de ces différentes classes thérapeutiques ne se voit pas à l'œil nu. La randomisation, lorsqu'elle a fonctionné, a permis d'égaliser les conditions pathologiques initiales et les facteurs de risque entre les groupes comparés. *Son but est d'éliminer de la*

comparaison les éléments confondants, ceux-ci pouvant expliquer par eux-mêmes tout ou partie du pronostic indépendamment de la thérapeutique testée.

Cependant, la mortalité ou la morbidité à long terme ne dépend pas uniquement des conditions initiales, mais également de la persistance, ou non, de l'action des facteurs de risque pendant le suivi. Le tabagisme est un des facteurs de risque cardiovasculaire majeurs, qui plus est corrigeable. Il est fort probable que sa poursuite au long cours aggrave le pronostic, et l'on pourrait penser que son arrêt puisse l'améliorer.

Aucun essai randomisé dans le domaine cardiovasculaire ne prend en compte ce facteur confondant majeur *pendant le suivi, et non pas seulement comme condition initiale*, dans l'analyse des résultats. Il n'est pourtant pas impossible de le mesurer et de le prendre en compte en analyse multivariée, *ce qui permettrait de mesurer avec plus d'exactitude l'ampleur de l'action thérapeutique une fois le puissant facteur de risque 'tabac' éliminé*. Il serait intéressant de savoir ce qui resterait alors de l'efficacité des multiples traitements proposés (augmentée ? ou diminuée car marginale par rapport à l'arrêt de l'intoxication ?). Faudrait-il continuer à prescrire des hypocholestérolémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans coûteux, ou se lancer dans des campagnes anti-tabac énergiques et soutenues dans le temps alors que des centaines de millions d'euros ont été dépensés chaque année dans le cadre de la politique agricole commune pour... soutenir la culture du tabac en Europe ?

Point important : de toutes les études cliniques, les essais thérapeutiques sont sans doute celles dont les résultats –ou la conclusion- sont le plus appliqués. Pourtant, les éléments confondants en cours d'essai, contrairement aux éléments confondants initiaux, sont rarement mesurés et analysés.

IV- Applicabilité, force des conclusions, et force de l'évidence. Valeur des critères de jugement:

Il est rare que l'application des résultats d'une étude soit directe... L'information, pourtant accessible directement par la lecture des revues, passe en règle générale par toute une série de relais avant d'être livrée au prescripteur : les laboratoires pharmaceutiques font d'importants efforts de promotion en délivrant un message simple, les conférences de consensus, les sessions de formation médicale continue 'digèrent' l'information et la présentent sous forme de conduite à tenir... Pourtant la réalité n'est pas aussi simple, et l'on a sans doute tort de considérer qu'un médecin 'Bac + 10' ne devrait pas comme tout scientifique aller vers la source des données.

Les anti-aromatases ont obtenu très rapidement l'autorisation de prescription en première ligne dans le cancer du sein, au détriment du plus ancien tamoxifène (Nolvadex®). Cette autorisation est survenue après l'essai randomisé publié dans le New England Journal of Medicine, concluant à l'amélioration notable du pronostic des patientes traitées par anti-aromatase par rapport au bras 'tamoxifène' (4500 patientes incluses), amélioration saluée par un éditorial dithyrambique titrant sur 'les nouvelles étoiles dans le ciel du cancer du sein' [5] Les publicités en dernière page dans les revues de médecine générale françaises suivaient de peu l'article original (15 jours...).

Pourtant, les courbes de survie publiées dans cet article ne montrent aucune différence de mortalité. Il existe simplement une différence statistiquement significative en terme de survie sans rechute, retardée de quelques semaines dans le bras 'anti-aromatase'. En parallèle, les patientes sous anti-aromatase présentent fréquemment des arthralgies, et leur risque de fracture ostéoporotique est significativement augmenté par rapport à celles sous tamoxifène, du fait du blocage de la sécrétion résiduelle d'oestrogènes. Le bénéfice global, quantifié sous forme d'amélioration de la qualité de vie, est ainsi difficile à transposer dans la pratique

clinique. Quel en est l'impact vrai dans la vie des patientes ? Cela justifie-t-il un coût 10 fois plus élevé que le tamoxifène, en sachant que les sommes investies dans une direction ne le seront pas dans une autre, peut-être plus efficace ?

La même question peut se poser face à la généralisation des traitements anti-Alzheimer : ils sont coûteux, ralentissent (peut-être ?) la dégradation du Mini Mental Score (MMS), mais changent-ils vraiment la vie des patients et de leur famille ? Faut-il dépenser des millions d'euros dans une thérapeutique pour l'instant très fragile, ou vaudrait-il mieux les investir dans la recherche fondamentale susceptible un jour d'apporter une amélioration réelle ?

Points importants :

- *La justice a compris depuis des siècles l'importance de la séparation des pouvoirs : le juge d'instruction, l'avocat, le procureur, le juge, sont des personnes différentes et supposées être indépendantes. Toutes ces fonctions sont à l'heure actuelle réunies en une seule dans l'évaluation des thérapeutiques : les laboratoires pharmaceutiques produisent la molécule, construisent l'essai randomisé, l'organisent, l'analysent, le publient -assez souvent à l'heure actuelle- et en présentent les résultats, notamment dans les congrès qu'ils financent très largement. Ils possèdent la puissance financière nécessaire à l'ensemble, mais les payeurs in fine sont les systèmes d'assurance maladie. Ne vaudrait-il pas mieux appliquer le vieux principe de la justice, avec des laboratoires -indispensables- effectuant la recherche pharmacologique, défendant leur molécule, les sociétés savantes -après tout, des docteurs en médecine et en sciences...- évaluant la molécule de façon indépendante sur le plan clinique, des instances nationales telles l'AFSSAPS ou la FDA instruisant le dossier, avant de faire passer une information plus objective ?*
- *Les résultats sur critères de jugement 'légers' (MMS pour Alzheimer, chiffres tensionnels pour hypertension, densité osseuse pour ostéoporose...) doivent être considérés avec plus de recul que les critères cliniques lourds (survie, incidence d'AVC ou d'infarctus du myocarde, incidence de fracture...) avant de généraliser une thérapeutique.*

V- Applicabilité des études médico-économiques:

Les médecins ont tendance à ne pas s'intéresser aux études médico-économiques... et de fait, laisser les décisions aux économistes non médecins. Il est important de connaître les types d'études économiques, leur philosophie de base (coût-utilité, coût-efficacité, coût-bénéfice, etc), qui elle-même peut déjà faire l'objet de discussions. Il est important ensuite, d'en connaître les modes de calcul et de se rappeler que comme toute étude, leurs résultats ne s'appliquent qu'aux populations sur lesquelles elles ont été faites : les coûts diffèrent considérablement d'un pays à l'autre au sein même des pays d'Europe de l'Ouest, le montant de la consultation d'un médecin généraliste est 5 fois plus élevé aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni qu'en France, le coût total du travail varie en fonction des charges, très différentes d'un pays à l'autre, et le coût des médicaments lui aussi est décidé au niveau national et non pas international. Enfin, les 'ingrédients' (les coûts) inclus dans les calculs varient tout aussi considérablement en fonction de ce que l'on veut montrer : faut-il n'inclure que les coûts directs (coût total d'une hospitalisation par exemple), ou une partie de coûts indirects (allocations, estimation du coût du handicap, suite des soins à domicile, manque à

gagner....) ? Jusqu'où faut-il inclure les coûts indirects (eux-mêmes très variables en fonction du statut social ou familial, de la couverture sociale, et bien sûr des pays) ?

Dans un même contexte national et économique, les coûts peuvent varier considérablement en fonction même des caractéristiques cliniques du patient : le traitement de l'ostéoporose de l'homme de plus de 60 ans peut ainsi varier du simple au décuple si l'on prend en compte l'âge et les antécédents [6] Par exemple, il est coût-efficace, dans la plupart des systèmes de santé, de traiter les individus à fort risque de fracture à court terme, plutôt que de prescrire des traitements préventifs de la perte osseuse à une grande partie de la population préalablement sélectionnée sur la base d'une mesure de densité minérale osseuse. Ainsi ce sont surtout les sujets âgés, dont le risque de fracture est le plus grand, qu'il est le plus coût-efficace de prendre en charge. Certains pays font des choix radicaux, en ne remboursant qu'une seule ligne de traitement, sous forme de générique. Par exemple, au Royaume-Uni, seul l'alendronate générique est remboursé en première ligne du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. De même, seule la première ligne de chimiothérapie est remboursée dans le traitement du cancer du sein métastatique.

Points importants :

- *Les sciences économiques, tout en utilisant les outils mathématiques et le langage scientifique, sont plus proches des sciences sociales dans les bases de leur raisonnement : elles traduisent donc plus un mode de fonctionnement social qu'une 'réalité' au sens scientifique du terme, et les résultats de leurs études doivent être interprétés en gardant en mémoire cette relativité.*
- *On ne fait jamais la preuve que telle ou telle mesure est 'économiquement' efficace ou rentable : on apporte juste quelques indices pouvant aider à la décision, valables uniquement dans un contexte géographique et temporel étroit.*
- *Les médecins doivent comprendre la méthodologie de ces études pour pouvoir discuter, arguments solides à l'appui, de leur application face aux personnes qui prendront les décisions, non-médecins le plus souvent dans le contexte actuel.*
- *Il n'y a, dans la presse médicale nationale ou internationale, presque aucune étude médico-économique française. Quelle est la validité de décisions prises sur des études non publiées, dont la méthodologie n'est pas connue, et qui peut-être n'ont tout simplement pas été faites ?*
- *Il reste là un très large domaine d'étude pour les médecins cliniciens.*

VI- Application des résultats... et traditions ancrées :

Il arrive également que des résultats d'étude s'opposent à certaines règles de prescription solidement ancrées dans l'enseignement et les habitudes : la 'double antibiothérapie adaptée au germe', répétée par des générations d'étudiants en est certainement une illustration exemplaire. La 'double antibiothérapie' sous-entend habituellement l'adjonction d'un aminoside.

De multiples essais randomisés comparant une mono-antibiothérapie au même antibiotique avec adjonction d'un aminoside ont été effectués, dans des situations cliniques très différentes. Ils n'ont que très rarement soutenu l'emploi de l'aminoside, et la constance de leurs résultats est en soi remarquable. Deux méta-analyses de ces essais, l'une chez les patients immuno-compétents, l'autre chez les patients immuno-déprimés, confirment les résultats individuels de la grande majorité de ces essais : les aminosides n'améliorent en rien le pronostic *tant clinique que bactériologique* (guérison/mortalité, éradication du germe). Par contre, leur seul effet statistiquement et cliniquement significatif est représenté par... leur

néphrotoxicité [7] [8]. Les résultats de ces multiples études et de leur synthèse seraient facilement applicables. Quelles résistances les empêchent d'être au moins cités dans les conférences de consensus ?

Points importants :

- *Les études médicales apportent un lot important de connaissances... mais doivent être considérées comme le socle sur lequel bâtir ensuite le front mouvant des connaissances applicables.*
- *Les conclusions d'une conférence de consensus ne devraient jamais être enseignées sans qu'en soient décortiquées les fondations et la façon d'arriver au dénominateur minimal commun (entre qui ?) qui les établissent.*

B- Valorisation de la recherche clinique :

L'application aux patients des résultats lorsqu'ils sont applicables constitue sans doute l'élément primordial de la valorisation de la recherche clinique : le but unique d'une recherche clinique est l'amélioration, d'une façon ou d'une autre, de la condition des patients. D'autres éléments cependant ne sont pas à négliger:

I- Valorisation et enseignement du deuxième cycle :

L'enseignement des sciences fondamentales en premier cycle de faculté de médecine est souvent directement en prise avec la recherche correspondante, et il ne s'est pas écoulé des années entre la découverte des introns et leur introduction dans les cours de génétique ou de biologie moléculaire. La communication des résultats des études cliniques en cours passe un peu plus mal, car elle est trop souvent considérée comme étant réservée aux spécialistes. Les résistances à l'enseignement de la lecture critique, et ses reports successifs dans les programmes officiels en témoignent. Les résistances à l'enseignement des biostatistiques, outil indispensable à une lecture critique documentée, sont encore plus importantes tant de la part des étudiants que des enseignants. Tout le monde cependant s'accorde à dire, voire à penser, que les sciences cliniques sont profondément évolutives.... Alors ? Comment concilier le caractère évolutif de la connaissance et un enseignement d'allure fixée ?

Certaines facultés ont introduit depuis plus d'une décennie des enseignements de raisonnement médical : d'autres ont encore à le faire, et la lecture critique ne peut se concevoir sans enseignement sérieux des outils dont elle se nourrit. On ne peut pas interpréter un article sans en comprendre les méthodes tant épidémiologiques que statistiques, et l'on ne peut appliquer ses conclusions sans en comprendre les fondations. La recherche clinique doit donc être introduite dans l'enseignement à deux niveaux :

- a- L'indispensable enseignement des méthodes et techniques, de leurs applications, mais aussi de leurs forces et faiblesses et de la variabilité des interprétations en découlant. Ceci doit faire l'objet d'un enseignement spécifique avant les modules de lecture critique ;
- b- L'intégration de lecture d'articles spécifiques dans les modules de spécialités, vise à faire démontrer par les étudiants, la naissance, l'évolution, et dans certains cas, l'aboutissement d'un concept médical : pourquoi favorise-t-on, ou dénigre-t-on, telle technique diagnostique ou telle thérapeutique à tel moment ?

Exemples :

- *Il s'est écoulé 10 années entre l'abandon de l'artériographie pulmonaire, examen 'gold standard' pour l'embolie pulmonaire, et la démonstration que l'angio-scanner qui l'a remplacée était faussement négatif dans... 50 % des cas. Pendant ces 10 années, la nature a remplacé l'action thérapeutique*

médicale pour des dizaines de milliers de patients... à l'époque des soins intensifs performants. La comparaison des deux techniques n'avait tout simplement pas été faite auparavant. Combien d'étudiants, et a fortiori combien de praticiens, le savaient ? La valeur diagnostique du scanner, y compris par technique hélicoïdale, reste débattue et mal évaluée cinq années plus tard [9]

- *Il s'est écoulé 30 ans, de multiples débats et congrès et des dizaines de milliers d'articles, entre l'application généralisée de l'hormonothérapie post-ménopausique dans les années 70 et la mesure de ses effets positifs et négatifs au début des années 2000 : par chance, les effets négatifs (augmentation de l'incidence des cancers du sein et des accidents cardio-vasculaires) ont été plus ou moins compensés par les effets positifs (diminution de l'incidence des cancers du colon et des fractures ostéoporotiques). Mais fallait-il laisser un tel rôle à la chance, et n'aurait-on pu prévenir les effets négatifs en les connaissant, c'est-à-dire en randomisant le traitement avant sa généralisation à des centaines de milliers de femmes NON malades ? Là encore, combien d'étudiants et de praticiens connaissaient les bases scientifiques sur lesquelles la prescription s'était généralisée ?*

II- Valorisation et enseignement du troisième cycle :

Le troisième cycle des études médicales comprend bien sûr la thèse et le mémoire de spécialité, mais aussi de multiples diplômes universitaires dont l'obtention, bien souvent, se fait sur la base d'un examen et d'un mémoire. Thèses et mémoires peuvent être bibliographiques, et reposer ensuite non lus dans les bibliothèques des services, car d'un intérêt modéré, ... ils peuvent également -pour un investissement en temps et travail presque similaire (à condition d'être bien encadrés)-, être le sujet d'une recherche clinique originale conduite par le candidat, validant son diplôme et faisant l'objet d'une publication pour le bénéfice des patients, du candidat, du service et du directeur du projet...

III- Valorisation de la recherche et communication des résultats :

Tout résultat doit être accessible, et par conséquent publié. Un résultat négatif est parfois aussi intéressant qu'un résultat positif, même s'il est plus difficile à publier en pratique.

a- Les congrès :

Les résultats peuvent être communiqués dans les congrès nationaux et internationaux, et permettre ainsi l'établissement de liens et de coopérations avec d'autres équipes travaillant sur des thèmes voisins. Les communications et posters permettent aussi de motiver et promouvoir les jeunes collègues dans la discipline, et d'accroître l'attractivité d'un service. En pratique, il n'y a pas de recherche efficace sans l'apport des plus jeunes, et cette recherche en retour est utile pour leur carrière... et donc pour le maintien à un bon niveau de la qualité de soins offerte par un service.

b- Les publications écrites :

Il existe une stratégie de publication, et il ne faut pas craindre –ou se laisser décourager- par les refus des revues : une publication peut être refusée plusieurs fois pour des motifs plus ou moins justifiés. Les motifs justifiés servent à améliorer le papier pour une prochaine soumission. Les motifs moins justifiés ne font que traduire la subjectivité inhérente à toute activité humaine... et ne doivent pas empêcher la poursuite du travail.

Les revues médicales existant depuis quelques années sont pourvues d'un facteur d'impact (impact factor), calculé sur la base du nombre de lecteurs, du nombre de citations de leurs

articles dans des travaux ultérieurs et d'autres indices d'impact dans la communication des connaissances. Ce facteur d'impact n'est pas obligatoirement le reflet de la qualité d'un travail (une revue généraliste avec de multiples lecteurs, abordant des pathologies fréquentes comme les maladies cardiovasculaires aura un facteur d'impact supérieur à une revue très spécialisée de neurochirurgie ou de biostatistiques médicales), mais est souvent pris en compte dans l'évaluation du curriculum vitae d'un candidat. Il est pris en compte dans l'évaluation de l'activité de recherche d'un service ou d'une unité. On peut donc, pour un travail donné, tenter une revue susceptible d'accepter l'article dans la spécialité correspondante avec le facteur d'impact le plus élevé, quitte à essuyer un refus et descendre ensuite l'échelle des facteurs d'impact.

Les publications sur Internet se multiplient à l'heure actuelle : elles ne sont pas toutes pourvues d'un facteur d'impact pour l'instant, mais la donne sera sans doute considérablement modifiée dans la prochaine décennie et les stratégies de publication devront s'adapter.

IV- Valorisation de la recherche et amélioration de la formation des professionnels de santé :

Il n'y a pas de soins sans acteurs de santé (médicaux ou para-médicaux), et il n'y a pas de soins de haut niveau sans acteurs de haut niveau participant à leur amélioration de façon continue... une carrière bien construite doit donc l'être -entre autres- sur une recherche bien conduite, et cet aspect de la carrière médicale doit être abordé très tôt avec les internes en début de cursus. La plupart des masters de recherche sont validés après *soumission* d'un article dans une revue internationale. Même s'il n'existe pas de règle écrite, la plupart des universités demandent, pour qu'une thèse de science puisse être soutenue, qu'elle ait fait l'objet de deux articles originaux en premier auteur *acceptés* dans des revues internationales avec comité de lecture, d'impact facteur supérieur à 2 le plus souvent (à l'exception des spécialités très pointues à lectorat étroit). Le nombre de publications originales *acceptées en premier auteur* sur le même thème monte souvent à 6 pour la soutenance d'une habilitation à diriger les recherches. Ceci ne peut pas s'improviser et il vaut mieux prévoir la mise en œuvre des travaux, et donc des publications, plusieurs années à l'avance en fonction de l'âge du candidat et du calendrier des opportunités : un peu de réalisme ne nuit pas à la conduite d'une recherche de bonne qualité et à l'essor d'un service.

La médecine générale ne fait plus exception à cette règle : elle est devenue depuis la transformation du concours d'internat ancien en examen classant national, une spécialité comme les autres. La création de départements de médecine générale dans les universités, et avec eux, de postes de professeurs, maîtres de conférence, et plus récemment, de chefs de clinique en médecine générale officialisent *de facto* des carrières en médecine générale similaires aux carrières effectuées dans les autres spécialités. La médecine générale reste un immense champ d'investigation clinique pouvant s'organiser au sein de réseaux de médecins libéraux, et les méthodes de l'épidémiologie clinique sont tout particulièrement adaptées à ce type de recherche appliquée.

V- Valorisation des découvertes :

Il faut envisager le dépôt de brevet ou la licence d'une technique le plus tôt possible dans le processus de recherche. Y penser lorsque l'on publie la découverte est déjà trop tard car tout le monde pourra s'approprier gratuitement le travail effectué. Le dépôt de brevet est très important dans une carrière de recherche, souvent plus que les publications elles-mêmes. Ils sont sources de revenus pour l'institution, pour un groupe de recherche, et contribuent au rayonnement d'une école.

Il s'agit d'un domaine d'abord très difficile, car maîtrisé seulement par des spécialistes du droit des brevets. Il convient donc de prendre conseil auprès des cellules de valorisation des universités ou des instituts de recherche (INSERM, CNRS).

Les retombées sont aussi importantes pour les patients, car le dépôt d'un brevet, puis son transfert industriel, sont la clé du développement rapide d'une nouvelle technique.