

THE HENRY G. FRIESEN INTERNATIONAL
PRIZE IN HEALTH RESEARCH

PRIX INTERNATIONAL DE LA
RECHERCHE EN SANTÉ HENRY G. FRIESEN

THE HENRY G. FRIESEN INTERNATIONAL
PRIZE IN HEALTH RESEARCH | 2015/16

**SCIENCE AS A GLOBAL
PUBLIC GOOD:
HOW CAN CANADA
BEST CONTRIBUTE?**

Alan Bernstein, OC FRSC
President and CEO of the Canadian
Institute for Advanced Research

**THE EMERGENCE OF
HEALTH RESEARCH
AS A DATA SCIENCE**

C. David Naylor, MD DPhil
Professor of Medicine & President
Emeritus, University of Toronto

PRIX INTERNATIONAL DE LA RECHERCHE
EN SANTÉ HENRY G. FRIESEN | 2015/16

**LA SCIENCE À TITRE
DE BIEN PUBLIC MON-
DIAL : QUEL PEUT ÊTRE
L'APPORT OPTIMAL DU
CANADA?**

Alan Bernstein, OC FRSC
President and CEO of the Canadian
Institute for Advanced Research

**L'ÉMERGENCE DE LA
RECHERCHE EN SANTÉ
À TITRE DE SCIENCE DES
DONNÉES**

C. David Naylor, MD DPhil
Professor of Medicine & President
Emeritus, University of Toronto

© 2019, Alan Bernstein, C. David Naylor, and the publisher:
Friends of Canadian Institutes of Health Research
 Massey College, University of Toronto
 4 Devonshire Place, Toronto, Ontario M5S 2E1

All rights reserved. No part of this book may be reprinted or reproduced or used in any form or have any electronic, mechanical, or other means, now known or hereafter invented, including photocopying and recording, or in any information storage or retrieval system, without permission in writing from the publishers.

Tous droits réservés. Aucune partie de ce livre ne peut être réimprimée, reproduite, ou utilisée sous quelque forme que ce soit, ou par quelque moyen que ce soit – électronique, mécanique, ou autre – connu ou inventé ultérieurement, y compris la photocopie et l'enregistrement, ou dans quelque système de mise en mémoire et de récupération de l'information que ce soit, sans la permission écrite des éditeurs.

Editor/Révision: Aubie Angel
Designer/Graphisme: Willem Hart
Printed in Canada by/Imprimé au Canada par: Coach House Printing

ISBN 978-0-9809065-5-4

Our Sponsors

The Henry G. Friesen International Prize in Health Research acknowledges the important contributions of all sponsors and contributors to the award and all related programs and activities. Without these continuing contributions, this international recognition of Dr. Henry Friesen's distinguished leadership and vision would not be possible. Through support of the Friesen Prize, the following organizations and individuals increase the public's understanding and value of science as a social good. A scientifically informed community fosters better public policy.
 Editor: Dr. Aubie Angel

Major Sponsors

- *McGill University
- *Canadian Institutes of Health Research (CIHR)
- *University of Ottawa
 - Office of the President
 - Faculty of Medicine
- *University of Toronto
 - VP Research
 - Faculty of Medicine
 - McLaughlin Centre
- *Ottawa Hospital Research Institute (OHRI)
- *University of Manitoba
 - Department of Medicine
 - Faculty of Medicine

- Research and International Relations
- *Ministry of Research and Innovation, Government of Ontario
- *Alberta Innovates
- *Genome Canada
- *University of British Columbia
- *Fonds de recherche du Québec - Santé (FRO-S)
- *Sick Kids Hospital Research Institute

Sponsors – Organizations

- Canadian Science Policy Conference (CSPC)
- CBC Radio One
- *Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEOR)
- *Diabetes Research & Treatment Centre (DRTCR)
- *Friends of CIHR
- *Galini Foundation
- Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute
- Massey College, University of Toronto
- *St. Boniface Hospital Albrechtsen Research Centre
- *University of Alberta
 - Li Ka Shing Institute of Virology
 - Faculty of Medicine
- *University of Calgary
 - Cumming School of Medicine
- *University of Ottawa Heart Institute

Individual Donors

*Aubie Angel
 *Michel Bergeron
 Murray & Ellen Blankstein
 *Margaret Brosnan
 *Juliette Cooper
 *Jean Davignon
 Henry Dinsdale
 *Robert Hegele
 Firouz Khamsi
 Patrick Lafferty
 *Alexander Lowden
 Alex MacKenzie
 Brenda Milner
 David Mulder
 T. Jock Murray
 C. David Naylor
 *Anita Palepu
 Eugenio Rasio
 *Tannis Richardson
 Robert Roberts
 *Allan Ronald
 Janet Rossant
 *Brian Rowe
 Lorne Tyrrell
 *Ursula Verstraete
 Douglas Wilson

Commanditaires

Le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen reconnaît l'importance du soutien apporté par tous les commanditaires et contributeurs au prix et aux colloques et activités qui s'y rapportent. Sans ce soutien continu, la reconnaissance internationale de la vision et du leadership exceptionnel du Dr Henry Friesen ne serait pas possible. Grâce à l'appui du Prix Friesen, les organismes et personnes qui suivent accroissent, pour le public, la compréhension de la science et sa valeur à titre de bien social. Une collectivité scientifiquement éclairée favorise de meilleures politiques publiques. Directeur de la rédaction : Dr Aubie Angel.

Grands commanditaires

*Université McGill
 *Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)
 *Université d'Ottawa
 Bureau du président
 Faculté de médecine
 *University of Toronto
 VP Research
 Faculté de médecine
 McLaughlin Centre
 *L'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa (IRHO)
 *Université du Manitoba
 Department of Medicine
 Faculté de médecine

Research and International Relations

*Le Ministère de la Recherche et de l'Innovation, Gouvernement de l'Ontario
 *Alberta Innovates
 *Génome Canada
 *University of British Columbia
 *Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQ-S)
 *Sick Kids Hospital Research Institute

Commanditaires - liste des organisations

Canadian Science Policy Conference (CSPC)
 CBC Radio One
 *Le Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario
 *Centre de recherche et de traitement pour le diabète
 *Amis des IRSC
 *Galini Foundation
 Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute
 Massey College, University of Toronto
 *St. Boniface Hospital Albrechtsen Research Centre
 *University of Alberta
 Li Ka Shing Institute of Virology
 Faculté de médecine
 *University of Calgary
 Cumming School of Medicine
 *L'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa

Commanditaires - liste des individus

*Aubie Angel
 *Michel Bergeron
 *Murray & Ellen Blankstein
 *Margaret Brosnan
 *Juliette Cooper
 *Jean Davignon
 Henry Dinsdale
 *Robert Hegele
 Firouz Khamsi
 Patrick Lafferty
 *Alexander Lowden
 Alex MacKenzie
 Brenda Milner
 David Mulder
 T. Jock Murray
 C. David Naylor
 *Anita Palepu
 Eugenio Rasio
 *Tannis Richardson
 Robert Roberts
 *Allan Ronald
 Janet Rossant
 *Brian Rowe
 Lorne Tyrrell
 *Ursula Verstraete
 Douglas Wilson

* engagement pluriannuel

Contents Table des matières

ix / <i>Foreword</i>	37 / <i>Avant-propos</i>
xvii / <i>Biography</i>	42 / <i>Biographie</i>
Dr. Henry G. Friesen	D ^r Henry G. Friesen
3 / <i>Lecture 12</i>	45 / <i>12^e Conférence</i>
Science as a public good: how can Canada best contribute?	La science à titre de bien public mondial : quel peut être l'apport optimal du Canada?
14 / <i>Biography</i>	
Dr. Alan Bernstein	60 / <i>Biographie</i>
	D ^r Alan Bernstein
19 / <i>Lecture 13</i>	
The emergence of health research as a data science	63 / <i>13^e Conférence</i>
	L'émergence de la recherche en santé à titre de science des données
35 / <i>Biography</i>	
Dr. C. David Naylor	81 / <i>Biographie</i>
	D ^r C. David Naylor

Foreword

The Henry G. Friesen International Prize in Health Research was established by the Friends of CIHR in 2005 to honour Dr. Friesen's remarkable contributions in health research and health policy development in Canada. Dr. Friesen, Distinguished University Professor, University of Manitoba, is best known for discovering the hormone prolactin and for creating Canada's largest health research agency, the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). From its inception, the Award was given annually to a leader of international stature in Science and Health Policy to lecture on a topic related to the advancement of health research and its evolving contributions to society. Over the years, the Prize has evolved into a national program with a wider mandate and public outreach. Prizewinners give public addresses during Institutional visits to major university centres across Canada.

The Prizewinners also prepare a manuscript for publication based on the Public Forum presentation. These manuscripts closely replicate their lectures and provide a permanent record of current thinking and perspective and are published as the Friesen Prize Lecture series. The overriding purpose of the Friesen Prize program is to increase public understanding and value of scientific research as a public good.

Since the beginning, Friends of CIHR has partnered with CBC Radio One, which broadcasts detailed interviews with Prizewinners on the program "Ideas". Mr. Paul Kennedy has been Host of these interviews and Master of Ceremonies for the Friesen Lectures in Ottawa. We note with a sense of loss his pending retirement this summer. These interviews and videorecordings of the Friesen Lectures have immortalized the visionary insights of the Friesen Prize Laureates.

This is Volume 6 of the series and contains the Friesen Lecture by Dr. Alan Bernstein, CIHR, PhD, FRSC, FCAHS, who is the 2017 Friesen Prize Laureate. Dr. Alan Bernstein is an internationally recognized molecular biologist and institutional builder. The title of his work is: "Science as a Global Public Good: How Can Canada Best Contribute?". His laboratory identified genes that regulate blood stem cell function and that are involved in human cancers, including leukemias, melanomas and sarcomas. In 2000, Dr. Bernstein was appointed the inaugural President of CIHR and in 2012, became President of the Canadian Institute For Advanced Research (CIFAR). See page 15 for a more detailed biosketch.

The second essay in this volume is by Dr. C. David Naylor, OC, MD, DPhil, FRCPC, FRSC, FCAHS, who is one of Canada's most preeminent health scientists. Dr. Naylor is currently Professor of Medicine and Emeritus President, University of Toronto (2005-2013). He has made major scholarly and policy contributions that influenced health service delivery, public health and health research funding in Canada. The title of his Friesen Lecture is: *The Emergence of Health Research as a Data Science*. See page 35 for a more detailed biosketch.

Past Friesen Prize Published Lectures – Volumes 1-5

Volume 1 of this series contains lectures by Dr. Joseph B. Martin, the inaugural Friesen Prizewinner (2006) on *Brain Disease: Health Research Policy for the Public Good* and Dr. John R. Evans (2007 Friesen Prizewinner) on *The Infinite Horizon of Health Research: Is Canada Visible?*.

Volume 2 of the Friesen Prize Lectures contains three essays that can be viewed online at: www.fcibr.ca. Dr. John Bell, Regius Professor of Medicine at Oxford University, discusses **Optimizing Treatment by Redefining Human Disease Through Genetics**. Dr. Bell was the 2009 Friesen Prize Laureate and his lecture was presented in Ottawa on September 22, 2009.

The Fourth Friesen Prize Lecture was delivered by Dr. Shirley M. Tilghman (2010 Friesen Prize Laureate), President of Princeton University, on September 29, 2010 at the University of Ottawa. She discussed *Science and Enterprise as a Social Good: The Role of Universities*. Her plenary lecture, *Bridging the Gender Gap in Science and Technology*, was delivered at Queen's University, her alma mater, on October 1, 2010. At this Institutional visit, President Tilghman points out the pivotal role of universities in promoting social benefits that flow from new knowledge. As well, she provides compelling arguments in favour of increasing the role of women in scientific pursuits and addresses some of the obstacles that must be overcome. Her insights on the unique needs and interests of women in society are particularly relevant in today's world.

Volume 3 of this series contains Friesen Prize Lecture 6 by Dr. Victor Dzau (2011 Friesen Prize Laureate) entitled, *Innovations in Cardiac Care: Stem Cells in the Repair and Regeneration of Heart Muscle* and Lecture by Dr. Marc Tessier-Lavigne (2012): *The Future of Disease Research, Translational Medicine and Drug Discovery: Is the Glass Half Empty or Half Full?*.

Dr. Dzau, then Chancellor for Health Affairs at Duke University, discusses his groundbreaking research, revealing how the renin-angiotensin

system underlies a wide range of heart and blood vessel diseases from hypertension to heart failure, which led to the development of drugs that blocked this system. This work represents the foundation of modern medical therapy for many heart disorders.

The second essay is by Dr. Marc Tessier-Lavigne, President of The Rockefeller University. Dr. Marc Tessier-Lavigne is a native of Trenton, Canada, and received undergraduate degrees from McGill University and Oxford University, as a Rhodes scholar. Dr. Tessier-Lavigne is a translational scientist studying brain development and reviews his pioneering work on the identification of molecules that direct the formation of connections among nerve cells to establish a circuit system in the mammalian brain and spinal cord.

Volume 4 features lectures by Dr. Harvey V. Fineberg (2013 Friesen Prizewinner) and Dr. Lap-Chee Tsui (2014 Friesen Prizewinner).

Dr. Fineberg is a healthcare visionary of international stature, who guided the Institute of Medicine and the National Academy of Sciences that produce 60 to 70 in-depth studies per year that address public health practices, medical care, medical education and health policies. These reports guide many agencies of government, as well as other sectors, and are known for their clarity, objectivity, fundamental soundness and impactfulness. Dr. Fineberg's essay recounts the origin of the US National Academy of Science (NAS) and its enactment by President Abraham Lincoln and how it spawned a number of other organizations, including the Institute of Medicine and how it serves society to advise and improve health.

The second essay is by Dr. Lap-Chee Tsui, the co-discoverer of the cystic fibrosis gene and traces his personal educational path as a basic researcher leading to the development of specific effective treatments of cystic fibrosis and subsequently, taking on senior academic and leadership responsibilities, as Vice-Chancellor and President of The University of Hong Kong (HKU). Dr. Tsui's detailed account of the discovery of the cystic fibrosis gene is a fascinating story of the early application of genomic science to identify the molecular defect, which led to the development of effective lifesaving drugs.

Volume 5 of the series and contains the 10th Friesen Prize Lecture by Sir Paul Nurse (2015 Friesen Prizewinner) and the 11th Friesen Prize Lecture by Dr. Janet Rossant (2016 Friesen Prizewinner).

Paul Nurse is a geneticist and cell biologist who has worked on how the eukaryotic cell cycle is controlled and how cell shape and cell dimensions are determined. His major work has been on the cyclin dependent protein

kinases and how they regulate cell reproduction. He is President of the Royal Society and Director of the Francis Crick Institute in London and has served as Chief Executive of Cancer Research UK and President of Rockefeller University (New York City) 2003-2011. He shared the 2001 Nobel Prize in Physiology or Medicine and has received the Albert Lasker Award, the Gairdner Award and the Royal Society's Royal and Copley Medals.

Dr. Janet Rossant, CC, PhD, FRS, FRSC, is an internationally renowned developmental biologist. She demonstrated the origin of cells in the early embryo that can give rise to all tissues and the entire body of an intact animal, as well as the cells that give rise to the placenta. This fundamental research informed the development of human pluripotent stem cells that have the potential to treat devastating degenerative diseases. In May 2016, she became the President and Scientific Director of the Gairdner Foundation. Her essay focuses on stem cell and genome editing and addresses the ethical challenges in human health.

Summary comment

Thus, the Friesen Lectures published in 6 volumes provide scholarly renderings of advanced Science in a most readable format capturing the current thinking of distinguished scientists (Friesen Laureates) of our day.

Acknowledgments

I would like to acknowledge the collaboration of like-minded organizations, including the Canadian Academy of Health Sciences (CHAS), Canadian Society for Clinical Investigation (CSCI), Royal Canadian Institute for the Advancement of Science (RCIS) and the Banting Research Foundation (BRF), with whom we have collaborated.

Paul Kennedy, Host of CBC Radio One's "Ideas", is also acknowledged for his informative and popular interviews of all Friesen Prizewinners, for serving as MC at the Public Forums and for promoting the Friesen Prize Program to his faithful listeners.

Cristina S. Castellvi of FCIHR provided valuable editorial assistance in developing this book and organizational help in all elements of the Friesen Prize Program and is gratefully acknowledged.

We note with appreciation the many sponsors of the Henry G. Friesen International Prize in Health Research and the expanded Friesen Prize Program. The latter has grown over the years and now includes Institutional visits by the Friesen Laureates to Canadian universities and associated research institutes. We are grateful to the Institutional hosts, where Friesen

Laureates meet young researchers and thereby inspire the future generation of health scientists in Canada.

Aubie Angel, C.M., MD, MSc, FRCPC, FCAHS, Professor Emeritus, President of Friends of CIHR, Senior Fellow, Massey College, University of Toronto.

For further details about the Friesen International Prize in Health Research, Friesen Prizewinners, Friends of CIHR, and the Friesen Prize program, please visit our web site at www.fcibr.ca.

About Henry G. Friesen

A renowned and visionary medical scientist, Dr. Henry Friesen is a Canadian endocrinologist, credited with the discovery of human prolactin and for redefining medical research in Canada. Now a Distinguished Professor Emeritus of the University of Manitoba, Dr. Friesen was Professor and Head of the Department of Physiology and Professor of Medicine. As President of the former Medical Research Council of Canada, he brought together scholars, scientists, practitioners, governments, industry, and patient groups, and inspired the creation of the Canadian Institutes of Health Research. His integrity and selfless idealism attracted the support of thousands of advocates and admirers, both nationally and internationally. He fostered and nurtured the creation of Friends of CIHR and its predecessor, Alumni and Friends of MRC.

Dr. Friesen was President of the National Cancer Institute of Canada and President of the Canadian Society for Clinical Investigation. He is the Past Founding Chair of Genome Canada. A Fellow of the Royal Society of Canada, Dr. Friesen was named an Officer of the Order of Canada in 1987 and promoted to Companion in 2001. That same year he was inducted into the Canadian Medical Hall of Fame and also was awarded the Gairdner Foundation Wightman Award. In 2004, he was awarded the Order of Manitoba. He holds eight Honorary Doctorates from Canadian universities. In 2005, FCIHR bestowed upon him the Distinguished Service Award in recognition of his unique accomplishments in Canadian health research and his qualities as a dedicated servant of humankind.



Lecture 12

**SCIENCE AS A GLOBAL
PUBLIC GOOD:
HOW CAN CANADA
BEST CONTRIBUTE?**

Alan Bernstein

To receive the 2017 Henry G. Friesen International Prize in Health Research is a high honour indeed. For me, it is doubly so. Those who have preceded me are a distinguished group of outstanding researchers, whom I hold in the highest regard and respect. And of course, Henry and I are connected through the MRC to CIHR transition: he was the last president of the MRC and I was the inaugural president of CIHR. It was a deep honour for me to receive the baton from Henry.

I would like to discuss the role that science plays as a global public good, describe how much science, particularly health research, has changed over the past 25 years and emphasize the leadership opportunity that Canada has to shape and drive the future of the research enterprise.

Firstly, what are the current directions and trends of science? How are other countries organizing their scientific enterprise?

What is happening politically elsewhere that bears on our discussions?

What are the exciting scientific questions and grand challenges facing the world today?

Finally, and most important, how should Canada best organize its scientific enterprise to address the outstanding, compelling questions in health research?

Science is transformative

Any discussion about science and society should start with the recognition that science has transformed our lives. We live in an age defined by science. The fruits and wonders of science are everywhere, from the announcement recently of the detection of gravitational waves caused by the collision of two neutron stars, to our ability to edit the genomes of complex organisms including humans, to the development of artificial intelligence and machines with the ability to learn.

What a remarkable time this is to be a scientist!

Nowhere are the advances in science more evident than in health. The great killers of the Middle Ages have been totally eradicated or controlled. We no longer fear influenza, smallpox, polio, measles or a myriad of other infectious diseases that have been the major killers of humanity since our very beginnings.

And because of science, we understand that lifestyle (ie. exercise, smok-

ing, diet) and socio-economic status are major determinants of heart disease, stroke and diabetes.

And because of science, the average Canadian's lifespan has more than doubled since Confederation only 150 years ago!

In my own area of research, our understanding of cancer has been transformed. When I began my career in science, cancer was simply a black box. We knew nothing about why cancer arose, nor why cancer cells behaved differently than normal cells. As a result, cancer treatment was empirical at best and cancer treatment statistics reflected that situation of ignorance. Today, in contrast, we know the most intimate molecular details about the genetic alterations that underlie the aberrant behaviours of cancer cells. And even more profoundly, we have a deep understanding of the molecular control circuitry that has been altered as a result.

These new insights have led to novel strategies for cancer treatment, diagnosis and prevention. We are now in a new era in cancer research, one that is characterized by mechanisms, not phenomena, and by an armamentarium of powerful new technologies that were not imagined even a few years ago.

Health research has undergone two profound revolutions since the end of the Second World War. The first revolution transformed biology from a descriptive science to a mechanism-based science concerned with the molecular mechanisms of heredity, the control of gene expression and then the molecular/genetic pathways that control cell functions. The second revolution, an unanticipated by-product of the human genome project, has transformed biology from a mechanism-based science into an information science. The 3 billion bases of DNA that make up the human genome are simply a lot of information. And the genetic variation that underlies the vast diversity of our species is largely a reflection of sequence (i.e. information) variation, overlaid with differences in environmental exposures.

These two revolutions reflect the vibrancy and excitement of health research over the past 5 to 6 decades. Health research has become a crystallizing force for virtually all other areas of research, from the social sciences to mathematics to physics and chemistry.

But the impact of science extends beyond new understanding, new drugs and smaller cellphones. The fruits of science for humanity extend in at least three very different directions.

First, science is a problem solver. It is a wondrous fact that human curiosity and our unique talent for discovery can be translated into vast improvements in the human condition.

Smallpox provides an example of the enormous power of science to transform our lives: Over the course of the 20th century, approximately 350 million deaths have been attributed to smallpox. That number exceeds the total number of deaths, both civilian and military, in all the wars of the 20th century. Today, the number of people who will die of smallpox this year is the same as last year and the year before that: zero. Smallpox has been eradicated, because of science.

Today, humanity faces many challenges, almost none of which were recognized as a problem just a few decades ago: climate change, clean energy supply, the refugee crisis, income and opportunity inequality, food and water security, weather disasters, the rise of populism, antimicrobial resistance, mental illness, and dementia, to name just a few. Who knows what other challenges lay around the corner? The best we can do to prepare for these as yet unmet and undefined challenges is to support unfettered fundamental research, research that history shows us is humanity's best way to understand the world around us.

The organization where I now work, CIFAR, is founded on the disarmingly simple idea that the best way to address the important questions of our time is to bring together great scientists, across disciplines and borders, to engage in deep thinking and discussions about their solutions. That simple idea led to the current breakthrough in AI, our understanding of the importance of the early years in child and brain development, and the understanding of the central role that strong institutions play in economic development.

The second benefit of science for society is its culture and values, values that extend beyond the boundaries of science. The culture of science is one of transparency, of doubting everything and accepting nothing based on authority, superstition or political or religious ideology. Science demands evidence. In this way, science serves as a powerful voice against repression, ideology and closed societies. It is perhaps no accident that governments elected on a strongly ideological platform of the left or right quickly turn their sights to the scientific enterprise, cutting off funding, ignoring the evidence that comes from science, and attacking the validity of the scientific method itself.

We all know the story of Galileo and his battle with the Church concerning the relative movements of the Earth and the Sun. But the battles between science and vested interests, and the role of science in supporting evidence-based decision-making, continue to this day. From smoking and lung cancer, to HIV and AIDS, to anthropogenic activity and climate change,

science almost always bumps up against vested interests and political or religious dogma.

The third benefit of science, especially in the challenging times in which we live, is as a universal and unifying force that transcends national, political and ethnic boundaries. The culture, values and language of science forge bonds of friendship that are more powerful than the many differences that divide us. As Pasteur wrote over 100 years ago: “Science knows no country because science is the light that illuminates the darkness in the world.”

The discovery of insulin in Toronto almost 100 years ago provided for the first time a treatment for diabetes, not just in Toronto, but everywhere. One of the first patients treated with insulin was a young American girl, dramatically illustrating the power of science to transcend national borders and to bring people together.

And the brilliant research by Brenda Milner on memory at the Montreal Neurological Institute goes beyond our understanding of Canadian brains. Her research has shed light on all 8 billion human brains on the planet today.

The grand challenges facing humanity all require research for their solutions. Global challenges, by their nature, are not unique to any one country nor can any one country solve them: they are shared challenges that are most effectively addressed collectively and collaboratively. Climate change, public health and biodiversity are not Canadian problems, just as food and water security and disease are not African problems. They are global challenges. And global challenges require global solutions.

The international scientific community has shown that it can collectively address major global challenges. The Montreal Protocol on the banning of substances that deplete the ozone layer; the eradication of smallpox; sequencing the human genome; and the dramatic increase in crop yields – these are all examples of scientific achievements that have both advanced human knowledge and addressed major global challenges.

And these projects brought together thousands of people from around the world working together for common cause.

As a group of 7 Nobel Laureates wrote in the *New York Times*:

“As Nobel Laureates, we know better than most that these landmark achievements are rarely the work of one individual. Collaboration, across disciplines and borders, lies at the heart of scientific discovery. Together, science can take on the biggest global challenges of our time.”

The history of science is a history of the migration of people and ideas. It is

replete with stories of revolutionary advances in knowledge by individuals who have moved from one country or one area of science to another. The reasons are clear: outsiders bring fresh perspectives, new ways of thinking, new technologies and naiveté.

Busloads of physicists and chemists, myself included, all influenced by Erwin Schrodinger’s little book “What is Life”, migrated into biology. The result was the birth of molecular biology and the revolutionary advances in our understanding of heredity and our genetic material.

Similarly, Jim Till and the late Ernest McCulloch, the Canadian scientists who together discovered blood stem cells, were trained in physics and oncology, respectively, not stem cells or the blood-forming system.

These examples make a simple point: any robust science architecture must encourage migration and porosity. That is the grease that prevents ossification and self-referential inward looking science.

But at a time when the world needs science more than ever, the world’s strongest science-based countries (USA & UK) are closing their doors to the free flow of people and to ideas that are the feedstock of science, to the values and ethics of science and even to the fruits of science.

Changing landscape

It is within this broader international and scientific context that I view the current situation here in Canada. Twenty years ago, Canada embarked on a bold journey that profoundly transformed the broad contours of Canada’s fundamental research enterprise. New agencies and new programs sprung up like dandelions after the rain. CFI was created to fund research infrastructure; CIHR replaced the MRC to bring an inclusive and strategic approach to health research; Genome Canada was created to kick-start genome science in Canada, etc. And new programs were launched, including the Canada Research Chairs, Canada Excellence Research Chairs, the Indirect Costs Program, and the Canada First Research Excellence Fund.

We recognized at the time that the research landscape needed to change in response to the need for talent, operating grants, and infrastructure. CIHR, the agency that I had the privilege to lead as its inaugural president, was founded with the understanding (much of it from research at CIFAR as it turns out) that the health of Canadians extends beyond the understanding and treatment of disease. Health also includes evidence-based improvements in the delivery of health care, disease prevention and the socioeconomic determinants of health. The result was the creation of CIHR and almost a tripling in its budget over the 7 years that I served as president.

And so, as we discuss how to modernize Canada's research enterprise, we should keep in mind 3 things: first, this is our moment and we should seize it. This is Canada's time to be bold.

The world has entered a period of instability, populism and inward looking nationalism. As a result, doors and minds are closing to those very ideals that are at the core of a vibrant scientific enterprise: the free flow of ideas and people, evidence as a key ingredient in decision making, and a culture that values robust evidence and disdains ideology.

Here in Canada, we are being increasingly celebrated for the opposite: our country is viewed as a liberal, inclusive society, and our cities are vibrant, safe and dynamic. We are incubators for innovation – largely because we have opened our doors to the people of the world. As a recent article in the Economist reads: Canadians uniquely “have found a way to celebrate our differences”. And these differences are central to a vibrant research enterprise.

Here in Canada, we have a deep and enduring appreciation for the value of evidence. It is hard to imagine another country where one of the main campaign issues, such as we saw in our 2015 federal election, would be the length of the census form!

Second, any changes to the research enterprise must ensure a strong foundation of fundamental research and a large cadre of early career investigators. Both young people and fundamental research are key to the vibrancy of the research enterprise.

And third, change is never ending because science and the questions asked by science are always changing. Wise, forward-looking change should reflect the changing ways that research is actually carried out today and tomorrow. Science has become increasingly interdisciplinary, international and collaborative. It follows that a forward-looking research enterprise must be porous and facilitate the free flow of people and ideas between areas of research, institutions and between countries.

Let me add a few more words about young investigators:

The barriers to entry, especially for young investigators, have become too high, and we risk losing an entire generation of researchers if we do not address this situation quickly. Young people are the drivers of progress in research. Fundamental research thrives on young talent, a bold mindset and entrepreneurial spirit, and a burning desire to change the world. Historically, early career investigators have made the great breakthroughs in science. That is why it is essential and opportune that Canada open its doors to attract and fund the best young talent. They are essential to the vibrancy

and success of research and innovation.

CIFAR has launched two programs to support young investigators: First, the CIFAR Azrieli Global Scholars program supports young investigators from anywhere in the world within their first 5 years of becoming an Assistant Professor. It provides significant unrestricted research funds, mentorship, leadership experiences, and peer-to-peer community building. Second, a major pillar of the pan Canadian AI Strategy is the Canada CIFAR AI Chairs program, designed to attract and retain top AI scientists into Canadian institutions.

Talent, especially young talent, will not wait for governments to decide whether and how to support research. Talent goes where there is opportunity and a critical mass of other talent. Indeed, a defining characteristic of research and innovation-intensive societies is mobility. Ideas and talent move freely across borders. And the countries that will benefit from research are the countries that have the talent to both generate new ideas and the talent that knows how to put those ideas to best use.

Young people want to work collaboratively in teams. And happily that is increasingly how leading edge science is done. Consider climate change and the challenge of renewable energy. CIFAR's program in Bio Inspired Solar Energy brings together physicists, chemists, biologists, AI experts and others, developing new tools to discover materials for energy storage and harvesting. The challenge of climate change and renewable energy also requires researchers in the humanities and social sciences to analyze the history of energy usage, the economics of the energy sector and the challenge of going from science to public policy. And it requires understanding the regulatory frameworks of carbon consumption and environmental protection in different jurisdictions.

In commentaries in Nature in 2016¹ and 2017², a group of CIFAR fellows called on governments to collaborate and fund international teams of scientists working on the science behind harvesting and storing renewable sources of energy. The scientific roadmap they developed—combining AI, robotics, high performance computing and synthetic chemistry—has been adopted by Mission Innovation³, the group of 23 countries plus the EU at the Paris Climate Change Meeting in 2016, committed to working together on accelerating the research and development in renewable energy R and D.

There is concern within the research community that an emphasis on collaborative, strategic or mission-oriented research conflicts with the creativity of individual investigators and conflicts with supporting individual scientists vs. collaborative teams. But my experience both as a scientist and

as a science leader is that the very best teams are made up of outstanding individuals. And it is simply not true that individuals have to relinquish their individuality and creativity within a team. Collaborating with colleagues is both rewarding and energizing and an opportunity to observe and learn new ways of thinking and doing. Canada needs to put in place the structures and culture to assemble interdisciplinary teams of researchers across the social, biomedical and physical sciences to respond to today's most exciting scientific and societal challenges.

The most interesting questions in science frequently lie at the boundaries between disciplines and therefore require collaborative, interdisciplinary approaches for their solution. And, despite the discipline-based structures of most universities, the most interesting questions in science and the global challenges facing humanity do not conveniently align with the disciplinary boundaries of any single university department!

For Canada to succeed in this rapidly changing environment, we need great institutions committed to research at the highest international level. To compete for talent, our universities need to create critical mass in priority areas that will define Canada's scientific strengths internationally. The changes in the tempo and style of science should be discussed widely and championed by our academic leaders. Universities might want to pay attention to what the private sector is doing to attract and retain top young talent, encouraging them to work in teams and to move around and across the organization.

A few years ago, I asked a group of philosophy graduate students at a university-based research institute what they liked the most about being attached to this institute, as opposed to being housed in the Department of Philosophy. Their response was surprising and revealing: what they liked most was the fact that they all shared one big room, as opposed to private offices. The spatial arrangement encouraged them to talk together and bounce around ideas with each other, whereas the office layout in the Department discouraged interactions and collaboration. These young philosophers preferred open doors!

This is Canada's time to assume the mantle of global leadership, working with others to address exciting scientific questions and the global challenges of our time. The Canada150 and Canada CIFAR AI Chairs programs, both designed to attract the world's top scientific talent to Canada, are a beginning. But we can do more. We need to support Canada's top researchers, attract top scientific and entrepreneurial talent to Canada, support international and interdisciplinary research, and fund the grand challenges facing humanity.

Goals

How do we transform these high-level goals into reality? Rather than rewrite recent reports - the *Naylor Report (Canada)*⁴ and the *Nurse Report (UK)*⁵ - both of which are very thoughtful and thorough, I would offer the following three suggestions:

First, we should be ambitious. Research requires substantial and sustained increases in the levels of support through the three granting councils. Investigator-initiated research, especially high risk, high impact research, is the foundation for innovation, health and other areas that are of high societal priority.

But we also need to create robust mechanisms to tackle the grand challenges facing Canada and the World. We should launch a new program that funds collaborative, interdisciplinary and multi-institutional initiatives that address major priorities facing Canada and the world. A cross-sectoral advisory committee of prominent researchers and distinguished Canadians should oversee the process to choose the grand challenges. Criteria upon which to select priority areas include building on our existing scientific strengths; the need for an interdisciplinary and international approach; and importance to Canada and the world. Examples include The Arctic; AI and the Future of the Medicine; Stem Cells & Regenerative Medicine; The World's Indigenous Peoples; Renewable Energy; The Future of Cities, etc.

Second, we should simplify. The research funding landscape in this country is too complex, making it difficult to navigate and difficult to be strategic. We have too many agencies with different cultures, different forms, overlapping mandates, and different success rates. And we should demand increased porosity and collaboration between our granting agencies. For example, the launch of the Canada Foundation for Innovation (CFI) in the late 1990s to fund the purchase of major pieces of equipment and new buildings was a brilliant move that recognized Canada's need to modernize its research infrastructure. For the past 20 years, CFI has operated independently from the 3 granting councils, with little or no coordination between them. Today, Canada's investments in infrastructure need to be strategic and aligned with the country's research priorities as developed by the granting councils.

Now is the time to build mechanisms that ensure effective coordination between the operating and infrastructure arms of our research enterprise.

Consider AI and Health. A recent Canadian Senate report, chaired by Senator Kelvin Ogilvie, entitled "Challenge Ahead: Integrating Robotics, Artificial Intelligence and 3D Printing Technologies into Canada's Health-

care Systems”, reviewed evidence that AI will transform medicine and “improve medical decision-making in diagnostics, prognosis, selecting treatment methods”. AI provides a unique opportunity for Canada to build on our scientific strengths in AI, our single payer health care systems, and to innovate within our health system, to significantly improve the quality of health care for all Canadians, especially Canadians living in rural areas and the North, and to build new industries centred on AI applied to health care. To that end, the CFI and the 3 granting councils together should consider launching a national competition calling for interdisciplinary teams of researchers from at least 3 institutions in different provinces to come together to address the exciting opportunity of AI and health.

I know this approach will work because I co-chair Stand Up 2 Cancer Canada and that is exactly how it works.

The great lesson that the United States has taught the world is that innovation works best when the public and private sectors play complementary, not duplicative, roles in research and innovation. Only governments can tolerate the unpredictable outcomes and long time-lines of fundamental research. And conversely, only the private sector can turn ideas into products and companies. It is no accident that the US high-tech and biotech sectors are clustered around the great American universities on the east and west coasts. Therein lie the ideas and talent.

But when governments and the private sector conflate their distinct roles, discovery and innovation are both compromised.

Artificial intelligence provides a case history of the proper role of government. The development of deep learning AI, funded by public and philanthropic funds by CIFAR and then NSERC, did not subsidize existing private sector investments or create market conditions to subsidize existing markets or private sector investment. Rather, public investments in AI were focused entirely on uncertain, groundbreaking research. Over a decade later, those prior investments have now unlocked billions of dollars of private sector investments in AI research and innovation.

As Mariana Mazzucato, the UK-based economist has argued, that is the proper and unique role of government⁶.

Some have argued that governments should be investing in applied research that will directly benefit the private sector. Based on observing the success of the US model of innovation and Canada’s stunning success in AI, I would argue the exact opposite: the key to a successful innovation ecosystem is a robust university-driven research enterprise and a vibrant investment community that is prepared to take risks and build and grow companies based on new ideas and technologies emerging from our universities.

Perhaps the strongest case for a deep rethink of our research enterprise is our nation’s young people: young Canadians are globally oriented, collaborative, and actively seek opportunities that match their global and idealistic aspirations with problem-solving and bold science.

Summary Overview

I have argued here that science has a central role to play in shaping and supporting Canada’s role in the world. Canada has built a strong, internationally respected scientific and research community. Our investments in science are more than prerequisites for innovation: they are an essential pillar of our place in the world, and how we can make a positive difference in this complex, rapidly changing and increasingly dangerous world.

This paper is meant to honour and recognize a true Canadian leader—Henry Friesen. What Canada needs is leadership that understands that research is this country’s most versatile and most powerful tool. Science is a feedstock for innovation and in that way increases productivity and wealth, it provides meaningful and exciting opportunity for young people and it is simply the best way humanity has come to understand our world and to address the challenges it faces.

This is a time for leadership in a world that is closing its doors and minds to science and to new ideas. This is Canada’s time to demonstrate that, by working with others, we can harness the values and fruits of science to address the grand challenges of our time.

References

1. Bernstein, A., Sargent, E., Aspuru-Guzik, A., Cogdell, R., Fleming, G., Van Grondelle, R., Molina, M. (2016) *Renewables need a grand challenge strategy* *Nature* 538: 30
2. <https://www.nature.com/articles/d41586-017-07820-6>
3. *Report of the Clean Energy Materials Innovation Challenge Expert Workshop* <http://mission-innovation.net/wp-content/uploads/2018/01/Mission-Innovation-IC6-Report-Materials-Acceleration-Platform-Jan-2018.pdf>
4. <http://www.sciencereview.ca/eic/site/059.nsf/eng/home>
5. <https://www.gov.uk/government/publications/nurse-review-of-research-councils-recommendations>
6. <https://www.project-syndicate.org/commentary/economy-value-private-public-investment-by-mariana-mazzucato-2018-09>

Alan Bernstein

2017 Henry G. Friesen International Prizewinner

Dr. Alan Bernstein, O.C., PhD, FRSC, FCAHS, is President and Chief Executive Officer of the Canadian Institute for Advanced Research (CIFAR) since May 2012. From 2000 to 2007, he served as the inaugural president of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and led the transformation of health research in Canada. After receiving his PhD from the University of Toronto, and following postdoctoral work at the Imperial Cancer Research Fund in London, Dr. Bernstein joined the Ontario Cancer Institute. In 1985, he joined the Samuel Lunenfeld Research Institute and served as Director of Research from 1994 to 2000. Author of over 225 scientific publications, Dr. Bernstein has made extensive contributions to the study of stem cells, blood cell formation (hematopoiesis) and cancer. He chairs or is a member of advisory and review boards in Canada, the U.S., U.K., Italy and Australia. Dr. Bernstein also served as co-chair of the Scientific Advisory Committee for Stand Up 2 Cancer Canada with Phillip A. Sharp. Dr. Bernstein has received numerous awards and honorary degrees for his contributions to science, including the 2008 Gairdner Wightman Award. In 2015, he was inducted into the Canadian Medical Hall of Fame. He is a Senior Fellow of Massey College, University of Toronto and, in 2002, was made an Officer of the Order of Canada. In March 2017, Dr. Bernstein was awarded the Henry G. Friesen International Prize in Health Research.

Lecture 13

**THE EMERGENCE OF
HEALTH RESEARCH
AS A DATA SCIENCE**

C. David Naylor

Acknowledging Henry Friesen

I am very grateful to Dr Aubie Angel and the Board of the Friends of CIHR for the honour of addressing this distinguished audience. It is humbling to be doing so in the name of Henry Friesen. A long time ago, I had the privilege of being part of the large caravan that followed Dr Friesen as he led us on an epic journey – the one culminating in the transformation of the Medical Research Council of Canada [MRC] into the Canadian Institutes of Health Research.

I did some work with the MRC along the way, and watched closely as Henry worked his magic with the research community and with decision-makers here in Ottawa. His vision was clear, and his timing was impeccable. With a sympathetic Prime Minister and Cabinet, and our friend the Honourable Allan Rock as Minister of Health, the government was receptive. The rest is history.

Speaking of history, to this day, Dr Friesen is still the only person who has won Gairdner Awards in two different categories – truly one of a kind (Exhibit 1).

Some disclaimers

It may be useful at the outset to outline briefly what I won't and will be covering in today's lecture. There is definitely health research policy here, but it's not primarily a health-care policy talk. Nor is it about population health and broad health determinants – that's a quite separate story.

The focus for the first two sections of the talk is instead on clinical and health services research – particularly the growth of quantitative methods as tools to understand healthcare and improve treatment. Throughout those remarks, the connecting thread will be an evergreen issue that is at the heart of every encounter between health professionals and those they serve: how can we match a therapeutic intervention to the specific needs of the patient at hand.

In the third section, I want to look ahead a bit to a better world – one where we have more precise diagnostic and treatment tools, and more opportunities to provide higher quality patient care. In my view, that better future will depend heavily on more sophisticated analysis of patient-specific data of all types, not least genomic and other biomarkers. I will also argue

that other nations are moving much faster to shape and embrace that future, and Canada urgently needs to catch up.

A few disclaimers are probably in order. This entire talk is a fast flight over a lot of terrain, picking out just a few landmarks from high altitude. I can't come close to naming all those who deserve to be acknowledged, even though many Canadians have been part of this story – including some members of today's audience. I accordingly apologize in advance for too many generalizations and errors of non-acknowledgement. Research in which I took part merits only passing mention. I will borrow occasionally from it, as well as from some collective efforts of a more synthetic nature focused on public policy.

The rise of quantitative methods in applied health research

The great Lewis Thomas (1913-1993) once called clinical medicine 'the youngest science'¹ and in many ways it is. Systematic observation has been used by healthcare practitioners with inquiring minds for centuries, but the application of anything resembling formal quantitative methods was a rarity. As a simple illustration, what may well be the most influential medical textbook ever printed was written by a Canadian, Sir William Osler (1849-1919). The first edition of Osler's textbook (1892) was a bracing review of how little was known about most diseases and how to treat them – but the skepticism therein was largely based on qualitative methods.

Osler's period of peak professional activity – the years bridging the late 19th and early 20th century – was also a time in which the field of applied statistics flourished. Two British polymaths, Francis Galton (1822-1911) and his protégé, Karl Pearson (1857-1936) made huge contributions. Both were animated by the emerging field of genetic research, and both dabbled, alas, in eugenics. The toolkit they created was well-suited to clinical research, but found limited uptake in clinical research between the two world wars.

In contrast, in the realm of public health and population-based epidemiology, there was no shortage of advances and practical applications. Mapping of life expectancy into life tables, population-level statistics on incidence and prevalence of diseases, outbreak tracing and statistical analyses of risk factors for the so-called 'diseases of civilization' – all these strategies and more took root in those same years.

Soon enough, a few hardy souls decided that the epidemiology of healthcare itself was almost as interesting as the epidemiology of disease. The methods of public health were therefore transposed into the study of medical decision-making.

An English pediatrician named J. Allison Glover broke new ground in demonstrating inexplicable variations in medical care. Think of it as tracing 'outbreaks' of tonsillectomy among school children. His classic 1938 paper² showed startling differences in tonsillectomy rates by age, sex, county of residence, and hospital to which referral was made. In a mordant closing comment, Glover observed that the "strange bare facts of incidence" were consistent with the opinion expressed earlier by a committee of the UK Medical Research Council, i.e. "...one cannot avoid the conclusion that there is a tendency for the operation to be performed as a routine prophylactic ritual for no particular reason and with no particular result".

Glover's work signaled the beginning of a trend. Many studies in the 1940s, not least in pre-paid health plans in the US, began using the observational methods of public health research and epidemiology to critically examine what doctors were doing. With improved computing power in the post-war period came the assembly of ever larger datasets related to administration of health services and the payment of healthcare bills, whether through public plans or through private insurance schemes.

The potential of these sources caught the attention of a young nephrologist with public health training named John E. Wennberg. In a landmark publication in *Science* in 1973³, Wennberg and Gittelsohn examined geographic variations in the delivery of healthcare in Vermont. Among the findings: tonsillectomy rates in northern New England still wobbled mysteriously by region much as they had decades earlier in Glover's analysis of southern old England.

For the next thirty-five years, Wennberg mapped healthcare within and across the states of America. Rates of surgical procedures and medical admissions, expenditures per capita, hospital costs, lengths of stay, relevant markers of disease incidence, supply of physicians, insurance status – you name it, Wennberg and his colleagues examined it and found puzzling variability.

By 1996, Wennberg's team was able to publish a full atlas of healthcare for the US – a series that continues to this day. Richard Smith, editor emeritus of the *British Medical Journal* later wrote about that first atlas as follows: "It is not wholly fanciful to compare the Dartmouth Atlas of Health Care with *On the Origin of Species*. Both books resulted from a rigorous accumulation of data and fundamentally changed our world view. Darwin's book showed our descent from apes. The atlas exploded the belief that medicine is based firmly on science."⁴

Similar findings were demonstrated in a series of Canadian healthcare

atlases⁵ and in many international analyses of the epidemiology of medical care. The question everyone kept asking was: Why does care vary so much?

Wennberg focused on the demand side. He argued that the prevailing ethos was that more is always better, and the best way to deal with supplier-induced demand was to educate consumers to make better decisions. Others argued that we actually didn't know which rate was right. Was there under-servicing, over-servicing or some combination thereof?

Robert H. Brook, from the Rand Corporation and UCLA, accordingly took a different tack than Wennberg. Using consensus methods and careful literature reviews, Brook asked expert panels of doctors to weigh the available evidence and rate the appropriateness of specific interventions for large numbers of case scenarios with different permutations and combinations of clinical features that one might see in practice. Those scenarios could then be mapped onto individual case records.⁶

This and other work by Brook and his team, stretching over some four decades, has made a huge difference to the way we think about quality of care and manage it within healthcare systems – particularly since automation has allowed pre-review rather than post-hoc assessments. But the findings didn't solve the puzzle of variation. High or lower utilization rates simply weren't well correlated in either direction with better or worse decision-making as judged by the expert panel criteria.⁷

Two other findings emerged from Brook's team. First, clinical culture varied a lot. Interventional cardiologists believed in intervention more than family doctors or non-invasive cardiologists. Surgeons believed in surgery. British doctors were more conservative than US doctors – and when our group got involved with some of these studies, we found – predictably – that Canadians came right up the middle.

The second finding was that for some proportion of cases, the panels either didn't know how to call a given scenario or they disagreed vehemently on what to do. That type of patient ended up in a grey zone⁸ where the evidence simply wasn't definitive in either direction. These weren't just theoretical issues. Actual audits of practice showed that a substantial proportion of intervention was taking place in these zones of uncertainty (Exhibit 2).

Asked in 1998 by the *New England Journal of Medicine* to opine on a definition of appropriate care, I concluded that “it depends. It depends on which clinicians are asked, where they live and work, what weight is given to different types of evidence and end points, whether one considers the preferences of patients and families, the level of resources in a given health system, and the prevailing values of both the system and the society in which it operates.”⁹

Those uncertainties reminded me of an essay by Lewis Thomas, published more than two decades earlier.¹⁰ Thomas wrote about halfway technologies, treatments of marginal effectiveness that really weren't definitive because we simply didn't have a firm enough base in biological science. All things considered, I began to think it was time for a change of direction. Either I would retool as a genetic epidemiologist, and help make some sense of human disease upstream, or I would retreat to administration.

I retreated – and I have no regrets. But I've never lost an uneasy sense that clinical epidemiology is often clinical epiphenomenology, and that the ideal of evidence-based medicine will always be limited in impact so long as the evidence is fundamentally constrained by our collective ignorance about the underlying causes and mechanisms of human disease.

Randomized trials: right clothes, but does one size fit all?

Those constraints notwithstanding, major advances continue to be made based on evidence from randomized clinical trials. These methods are a surprisingly new phenomenon. A glance at the wonderful on-line James Lind library (www.jameslindlibrary.org) provides accounts of many pioneers conducting what today could be described as cross-over studies or comparative trials of some description. However, it was not until after the Second World War that randomized trials were conducted in a manner that seems familiar to modern readers. Three trials of anti-tuberculosis drugs between 1947 and 1951 helped lay the foundations for modern randomized blinded studies – the first involving streptomycin for tuberculous meningitis, and published in *The Lancet* in 1948. All were designed primarily by Austin Bradford Hill, Professor of Medical Statistics at the London School of Tropical Medicine and Hygiene.

Those methods spread rather slowly, and the Swinging Sixties saw growing criticism of unfounded medical practices. By 1971, the time was ripe for a definitive iconoclastic blast. The iconoclast who delivered it was Scottish pulmonologist and public health specialist, Archie Cochrane (1909-1988). His Rock Carling Lectures skewered the prevalence of poorly validated practices, and called for widespread use of rigorous randomized trials to test treatments¹¹. Cochrane was also an early advocate of systematic reviews of randomized trials to see what the totality of evidence told us about various treatments.

Cochrane's work had a huge influence in the Anglosphere. It galvanized the development of the discipline of clinical epidemiology and laid the cornerstone for what became known as evidence-based medicine. Cochrane

today is memorialized through the Cochrane Collaboration, now in its 25th year. Cochrane Centres exist all around the world, covering a huge range of specialties, all dedicated to the continuous quantitative synthesis of relevant randomized trial data.

Along with randomized trials, a variety of new applications of quantitative methods to clinical care were further developed and championed brilliantly by David Sackett (1934-2015) and his colleagues at McMaster during the 1970s and 1980s. Alvan Feinstein (1925-2001) at Yale was another enormously prolific and influential champion of the application of epidemiology and psychometric concepts to deepen our understanding of health and illness.

A broad consensus emerged in this Camelot period about the size of clinical trials. Most, it seemed, were too small for reasonable conclusions to be drawn from them. That view reflected both a sober assessment of the limited efficacy of most treatments, and a recognition that small differences mattered if the outcome of interest was death. Specialties like cardiology and oncology were particularly well-organized and formed massive consortia to test new treatments with big randomized studies in the 1980s and 1990s.

The International Studies of Infarct Survival was one such consortium, spearheaded by Oxford epidemiologist Richard Peto, in some ways the intellectual grandson of A.B. Hill. The second giant study by this group (commonly known as ISIS-2) is widely recognized as an historic endeavor. It used an elegant factorial design, testing chewed aspirin, intravenously infused streptokinase, both or neither. The protocol was deliberately simple, with the result that 417 coronary care units signed up from 16 countries, and 17,187 patients were randomized over 3 years. Each drug worked dramatically to lower mortality, and they worked better together.¹²

However, the question I posed at the outset of this lecture turned up in the minds of the editors of *The Lancet*. Trials give us a sense of what, on average, works for a population of patients. Examining the draft trial manuscript, the editors asked whether more subgroup analyses could be undertaken to determine whether some types of patients benefited more than others.

The cheeky response of the ISIS-2 investigators has become legendary. They did an analysis by astrological signs to prove the pointlessness and dangers of this type of post-hoc data dredging, showing totally implausible variation in the effect sizes for the two interventions based on being a Gemini or a Libra.

There's no question that univariate subgroup slicing and dicing is an invitation to both type I (false positive) and type II (false negative) errors. An appealing alternative approach turns on what Parker and I once termed 'the assumption of multiplicative effects': i.e. The relative benefits of treatment are assumed to be consistent across subgroups of patients at different baseline risks of adverse events, so that the absolute benefits increase when clinicians treat higher risk patients.¹³ It's a useful rule of thumb. But that assumption on occasion can be misleading.

Think of it this way. Epidemiologists have rightly warned against inferences based solely on biology when it comes to treatments. Conversely, making inferences based solely on questionable statistical generalizations can also lead us astray – because sometimes biology matters a lot.

Here's a telling example. Dalcetrapib is a cholesteryl ester transfer protein inhibitor. It dramatically raises HDL cholesterol levels and should in theory improve cardiovascular outcomes among people with acute coronary events. However, in 2012, a well-conducted trial involving 15,871 patients reported no benefit from the drug. A group of Canadian investigators later found that a single-nucleotide polymorphism affecting a gene on chromosome 16 was a major modifier of the drug's effects. The reason the drug appeared useless was because those with genotype AA had a 39% reduction in the endpoint compared to placebo, while those with genotype GG had a 27% increase in events. Heterozygotes fell in the middle.¹⁴

A number of similar examples dot the literature, leaving one to wonder: How often has this type of response heterogeneity been the reason why a particular drug failed in a randomized trial? How much better would treatment be if we could match drug selections more accurately not just according to genetic markers but also taking into account other determinants of outcome and treatment responsiveness?

Let me re-emphasize here that evidence-based decision-making based on randomized trials was and remains a massive improvement over guesswork based on the last case, the best case, the worst case, and other forms of anecdote. In general, it's perilous to draw inferences from pathophysiology or from observational epidemiology without some convergent validation from rigorous clinical experiments. But the evergreen challenge of generalizing trial-derived averages to individuals has persisted.

McMaster's Gordon Guyatt, a visionary scientist and dedicated clinician, addressed this challenge in 1986, when he and his co-authors published a method for N-of-1 studies in the *New England Journal of Medicine*.¹⁵ The laudable goal was to embrace and improve the time-honoured tactic of clinicians who do trials of therapy in individual patients.

Again in 1992, lead-authoring a now famous paper promoting the importance of evidence-based medicine¹⁶, Dr Guyatt acknowledged: "...most patients to whom we would like to generalize the results of randomized trials would, for one reason or another, not have been enrolled in the most relevant study. The patient may be too old, be too sick, have other underlying illnesses, or be uncooperative. Understanding the underlying pathophysiology allows the clinician to better judge whether the results are applicable to the patient at hand..."

Put another way, even with randomized evidence in hand, we are often making educated guesses about whether a given patient will reap the upsides or the downsides of a prescribed treatment.

New data sources, new data sciences

Since 1992 and the proclamation of 'evidence-based medicine', the world of biomedicine and healthcare has changed a lot. The unveiling of the results of the Human Genome Project in 2000 is one relevant milestone. That landmark collaboration heralded a new era, and also exemplified how basic research was being transformed by the convergence of major advances in molecular biology with those occurring in computer science and mathematics. In particular, staggering improvements in computing power and storage capacity were enabling a new era of bioinformatics, with data mining and wide uptake of various forms of machine learning in basic and translational medical science.

There's no question that, early on, the hype around genomics far outstripped what might reasonably be expected even from whole genome sequencing. I think most observers recognized early on that the field was bedeviled by what one might call the 'Population Genomics Paradox'. Big adverse impacts, often coupled with early onset of disease, are relatively rare, occurring primarily in those situations where exon variants or functional RNA mutations affect key developmental genes. For the common non-communicable scourges, disease onset is variably delayed, and single-gene variants appear to have much smaller effects, even acting in concert with diverse non-genetic factors.

The limits of genomic determinism accordingly led a growing number of scientists worldwide to take a more integrative view of the factors that explain why some people are healthy and others are not. That shift was made easier by the growth in the volume of digitized information concerning patients and their journey through the world's healthcare systems. Furthermore, wearables and remote sensors allowed continuous data collection - a

vast improvement on collecting data through intermittent encounters with healthcare systems.¹⁶

Momentum built, and less than a quarter century after EBM was announced as a 'new paradigm', another paradigm shift seemed to be under way. First called molecular or personalized medicine, and then retitled to acknowledge the role of diverse sources of information from and about patients, 'precision medicine' signaled a new level of convergence not just of data science and the health sciences, but a comingling of basic, translational and clinical research.

The ideal was clear: Better targeted treatments for subgroups of patients and sometimes individuals might be achievable if we deepened and broadened the data being collected from various patient populations. In many ways, it was a perfect complement to the epistemological developments and quantitative trends outlined above. The promise of this strategy was reinforced as polygenic risk scores gained credibility in the setting of common diseases. While no single-gene variant on its own carried much etiologic weight, summing the risk across all relevant alleles proved strongly predictive of both coronary heart disease and type 2 diabetes.

As a recovering administrator, I was simply an interested spectator and consumer of this literature until mid-2014 when the Honourable Rona Ambrose, then Canada's Minister of Health, asked me to join a federal advisory panel on healthcare innovation. We toured the country, canvassed the opinions of providers and the public, did considerable research into developments abroad, and gained some sense of how and why Canada's healthcare systems were falling behind. Our 2015 report focused on thematic areas where federal intervention might accelerate innovation in Canadian healthcare. And one of the topics that surfaced repeatedly was the promise of precision medicine.

Then, as now, the United Kingdom was the most aggressive innovator on this front. The UK Biobank had laid crucial foundations, recruiting 500,000 middle-aged individuals between 2006 and 2010, and following them with detailed assessments over time. The deep characterization of various of these individuals with genomic and other measures has made the Biobank an invaluable research resource. Genomics England was then initiated in 2013 to sequence 100,000 whole genomes, with a view to catalyzing a personalized medicine service for the UK National Health Service.

The panel found that many other countries were planning or initiating similar moves. As well, our colleagues at CIHR convened a workshop with leading experts from across Canada to give the panel a sense of the possi-

bilities and Canada's level of preparedness. The session was both exciting and disquieting because it became clear that Canada lacked a large-scale and coordinated plan to keep pace with peer jurisdictions on this frontier.

Exhibit 3 summarizes our thinking about this issue. The associated call to action and recommendations in the panel's report are available on-line. Suffice it to say that no serious action was taken in response to our recommendations, and three years later other nations are moving steadily further ahead.

For example, in 2015, at the time we wrote our report, funding for a big US precision medicine project had only recently been announced. Now the US is rolling out what is evocatively entitled 'All of Us', a plan to do whole exome sequencing and aggregate longitudinal data from diverse sources, including electronic health records, for 1 million American volunteers. Some smaller non-profit prepayment plans in the US are taking similar steps not for research per se, but to enhance clinical care. Geisinger, based in Pennsylvania and New Jersey, is offering genotyping to all its enrollees and already has accumulated profiles on well over 200,000 members. And similar efforts are also afoot in places as far afield as Australia, Qatar, and Singapore.

The UK, moreover, has accelerated its investments, pushed forward by the vision of leaders in the British research community. A commentary in *The Lancet* from 2015 exemplifies their compelling advocacy, arguing for the use of "population data to inform interventions that improve the health of individuals. It emphasizes that, unlike the "one size fits all" population-based strategy that delivered the blockbuster drugs of the past, the future of medicine is likely to be shaped by 4P medicine that is predictive, preemptive, personalised, and participatory."¹⁷

Britain's medical research leaders are being heard. In October 2018 the British Government approved funding to build a huge cohort with whole genome sequencing of 1 million citizens and genotyping of another 4 million.

Notwithstanding all the focus on genomics in these exercises, what is clear is that these genotyping and sequencing exercises are in some measure table stakes. As already emphasized, precision medicine has increasingly come to be conceptualized as encompassing a very broad set of indicators – inter alia, clinical and behavioural information, data from pathological samples and other laboratory tests, input from wearables and remote monitors as well as physiological tracings, digital images, and local environmental data.

Analyzing these types of heterogeneous datasets will require enormous skill and extraordinary analytical tools. Here, too, we see remarkable convergence. Novel machine learning modalities are now available to perform a wide variety of analytical tasks with big complex datasets. Their capacity is nothing short of revolutionary when one recalls that logistic regression – the workhorse tool for data modelling that most researchers know and love – was only refined for wide use in 1958. Most of these new tools, including artificial neural networks, have their roots in mathematical concepts and statistics extending back many decades. However, it is really only in the last 15 years that the data science toolkit has been fit for use in the global precision medicine endeavour.

Perhaps naively, I remain optimistic about Canada's prospects. While we have fallen behind in terms of building the info- and infrastructure structure for precision medicine, or in developing a coherent national strategy, our firepower in data science is an enormous off-setting advantage. For example, three Canadian cities are home to major figures in the field of artificial intelligence – Geoffrey Hinton (Toronto), Yoshua Bengio (Montreal) and Richard Sutton (Edmonton). Coming up right behind them is a veritable army of talented younger researchers in machine learning, many supported by a major federal initiative launched in 2017.

Our young and established talent in basic bioscience and the clinical evaluative sciences is also world class. That's vitally important because many of the results generated from these huge data-gathering exercises must be seen as hypotheses requiring testing variously by rigorous laboratory experimentation or in imaginative randomized clinical trials.

We are very fortunate, too, that our forward-looking immigration policies have turned Canada's big cities into mirrors of the world – veritable hotbeds of genetic, metabolic, nutritional and behavioural diversity. Moreover, the findings from Canadian precision medicine initiatives may well have great relevance to Canada's indigenous peoples as their communities struggle with an excess burden of a variety of chronic diseases.

Last, on the research funding front, there have been some very positive developments. Budget 2018 brought an historic infusion of funding in the billions of dollars for extramural research, including commitments of steady growth over the course of five years. There was also an unprecedented capital investment in digital research infrastructure. The relevant announcement observed that "researchers in genomics can use advanced research computing to analyze genetic sequences to look for DNA-related changes that might cause cancer or dementia. Eventually, researchers may

be able to develop personal medical treatment plans for patients based on genetics, age and behavioural data, improving health outcomes.” While this is by no means a substitute for a national precision medicine strategy, it speaks to the epistemological trends highlighted in this lecture, and sends a welcome signal to the research community.

What is still missing, however, is a national plan for action aligned with the objectives set out in Exhibit 3. With the requisite political will, inter-jurisdictional collaboration on a shared agenda, a meaningful investment in operating funds, and serious leadership from the health research community, there is no reason why Canada cannot leapfrog many nations that have a head start in the domain of precision medicine. Think of this as another Canadian contribution to the betterment of the human condition. We were leaders in bringing evidence-based medicine to wide notice. And now, with some imagination and ambition, perhaps Canada can break new ground in precision evidence-based medicine.

Closing comments

Time is marching on and I want to draw these remarks to a close with two thoughts.

The first relates to the next generation of health researchers. They are digital natives, and I am amazed at how many young bio-scientists are fully comfortable in deploying machine learning in their work. They are radically more diverse in gender and ethno-cultural backgrounds than my generation or the ones that preceded it whose lack of diversity is well illustrated by the ‘old white guys’ named consistently throughout these remarks!

This up and coming generation crosses disciplinary boundaries without fear, and has a healthy disrespect for conventional wisdom. If they are supported properly there is no limit to what they can do. I would therefore like to repeat the call made in the 2017 Fundamental Science Review¹⁸ for better support of Canada’s graduate students, post-doctoral fellows, and early career researchers. Budget 2018 promised further consideration of their needs, and I sincerely hope that future federal budgets will see more generous support for young research talent in this country.

The second and final thought relates to Henry Friesen. When Dr Friesen conceived the Canadian Institutes of Health Research, he argued for an expansive and integrative view of what health research would be. He also argued for a closer linkage of health research with the healthcare system. Much of what is underway abroad in the realm of precision medicine and the new health-related data sciences does exactly that. Let us hope, accord-

ingly, that future research leaders will again inspire Canadian policy-makers to be ambitious and take bold steps to seize new opportunities, just as their predecessors were animated by Henry Friesen’s vision some 20 years ago.

Exhibit 1.

Grey Zones of Clinical Medicine: Procedures performed for Uncertain Indications based on Chart Audits in Settings as Shown, 1980-1990*

Procedure	Location/sample	Year	n	% Uncertain (95% CI)
Carotid endarterectomy	USA, Medicare beneficiaries	1981	1302	32 (30-34)
	3 states USA, 5 Veterans’ Administration teaching hospitals in California	1981	107	32 (23-42)
Upper gastrointestinal endoscopy	USA, Medicare beneficiaries in 3 states	1981	1585	11 (9-13)
Hysterectomy	USA, 7 health maintenance organizations, cases without cancer or emergency surgery	1989-90	642	25 (22-29)
Percutaneous transluminal coronary angioplasty	USA, 15 hospitals in New York State	1990	1306	38 (35-41)

Determination of surgical indications as appropriate, uncertain or inappropriate were made a priori using expert panel processes developed by Brook et al^{6,7}. Confidence intervals were calculated if not reported.

*See reference 8 (*Lancet* 1995; 345: 840), reproduced with permission.

“Reprinted from *The Lancet*, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from *Elsevier*.”

Exhibit 2.

Citations for Two Gairdner Awards won by Henry G. Friesen, CC OM FRSC FCAHS

Gairdner International Award, 1977: In recognition of his contributions to the understanding of the biochemistry, physiology and pathophysiology of lactogenic hormones and, in particular, for the identification of human prolactin.

Canada Gairdner Wightman Award, 2001: For his leadership to Canadian medical research and especially for leading to the establishment of the Canadian Institutes of Health Research. Cf: <https://gairdner.org/winners/index-of-winners>

Exhibit 3

Responding to the Emergence of Precision Medicine (Federal Report on Healthcare Innovation, 2015) “[T]he Panel believes that, in responding to the emergence of precision medicine, Canada must be guided by several objectives:

1. Developing mechanisms to adopt, scale up, and contribute new clinical insights from across the global field of precision medicine;
2. Securing a global leadership position in selected fields of research relevant to precision medicine - a goal where CIHR is obviously the primary agency;
3. Establishing a global leadership position in the systematic uptake and iterative improvement of these methodologies as applied to clinical care in healthcare systems across Canada;
4. Ensuring that national and international collaboration is maximized, and that data are shared widely with due regard for privacy and security;
5. Fostering the development of the Canadian talent pool not only in the relevant biological and clinical fields, but in data analytics and software development; and
6. Promoting the commercialization of made-in-Canada precision medicine concepts.”

Cf. Naylor CD, Fraser N, Girard F, Jenkins T, Mintz J, Power C, and Secretariat of the Federal Advisory Panel on Healthcare Innovation (led by Clements D, Saulnier M, Ainslie P). *Unleashing Innovation: Excellent healthcare for Canada*. Ottawa, *Health Canada*, 2015, pp78-79.

References

1. Thomas L. *The Youngest Science: Notes of a Medicine-watcher*. New York: Viking Press, 1983.
2. Glover JA. *The incidence of tonsillectomy in school children*. Proc R Soc Med. 1938 Aug;31(10):1219-36.
3. Wennberg J, Gittelsohn A. *Small area variations in health care delivery*. Science 1973 (Dec. 14); 182 (4117):1102-08
4. Smith R. *Medical classics: Dartmouth Atlas of Health Care*. BMJ 2011;342:d1756
5. Naylor CD, Anderson GM, Goel V, editors. *Patterns of Health Care in Ontario: ICES Practice Atlas. 1st Edition*. Canadian Medical Association, June 1994. For the full series of atlases, see <https://www.ices.on.ca/Publications/Atlases-and-Reports> (accessed January 6, 2019)
6. Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Koseoff J, Park RE. *A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies*. Int J Technol Assess Health Care. 1986;2(1):53-63.
7. Chassin MR, Koseoff J, Park RE, et al. *Does inappropriate use explain geographic variations in the use of health care services? A study of three procedures*. JAMA. 1987 Nov 13;258(18):2533-7. See also Leape LL, Park RE, Solomon DH, Chassin MR, Koseoff J, Brook RH. *Does inappropriate use explain small-area variations in the use of health care services?* JAMA. 1990 Feb 2;263(5):669-72.
8. Naylor CD. *Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine*. LANCET. 1995; 345:840-2.
9. Naylor CD. *What is appropriate care?* N Engl J Med 1998; 338:1918-20
10. Thomas L. *On the science and technology of medicine*. In: Knowles, JH, ed. *Doing Better and Feeling Worse. Health in the United States*. New York: WW Norton, 1977, pp 35-46.
11. Cochrane AL. *Effectiveness and Efficiency: Random reflections on health services*. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.

12. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2.* *Lancet.* 1988 Aug 13;2(8607):349-60.
13. Parker AB, Naylor CD. *Subgroups, baseline risks, and treatment effects: some lessons from major cardiovascular trials.* *Am Heart J* 2000; 139(6): 952-61
14. Tardif, J-C., Rhéaume, E., Lemieux Perreault, L-P., et al., *Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib.* *Circ Cardiovasc Genet.* 2015 Apr;8(2):372-82.
15. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. *Determining optimal therapy--randomized trials in individual patients.* *N Engl J Med.* 1986 Apr 3;314(14):889-92.
16. Guyatt GH et al (Evidence Based Medicine Working Group). *Evidence-Based Medicine A New Approach to Teaching the Practice of Medicine* *JAMA* 1992; 268 (17):2420-25
17. Horne R, Bell JI, Montgomery JR, Ravn MO, Tooke JE. *A new social contract for medical innovation.* *Lancet* 2015 Mar 28;385(9974):1153-4.
18. Naylor CD, Birgeneau RJ, Crago M, Lazaridis M, Malacrida C, McDonald AB, Piper MC, Quirion R, Wilson A, and Secretariat of the Advisory Panel on Federal Support for Fundamental Science. *Investing in Canada's Future: Strengthening the Foundations of Canadian Research.* Ottawa, Industry Canada, 2017.

C. David Naylor

2018 Henry G. Friesen International Prizewinner

Dr. C. David Naylor, OC, MD, DPhil, FRCPC, FRSC, FCAHS is one of Canada's most preeminent health scientists, who has made major scholarly and policy contributions that influenced health service delivery, public health and health research funding. He is currently Professor of Medicine and Emeritus President, University of Toronto (2005-2013). Before that, he was Dean of Medicine at U of T. He obtained his MD at U of T and as a Rhodes Scholar, earned a DPhil in social and administrative studies at University of Oxford. He initiated and led the Institute of Clinical Evaluative Sciences (ICES), Canada's largest independent network of health care investigators, research trainees and students. He is the author or co-author of over 300 publications with a major interest in cardiovascular care. Naylor Chaired Canada's National Review of Public Health after the 2003 SARS outbreak, which led to the creation of the Public Health Agency of Canada. In 2016-2017, he Chaired the Federal Review of Support for Fundamental Science and produced the "Naylor Report". He is a Senior Fellow at Massey College. He is the recipient of many major awards and was elected FRSC (2004), CAHS (2005), Officer of the Order of Canada (2006); inducted to the Canadian Medical Hall of Fame (2016) and the Henry G. Friesen International Prize in Health Research (2018).

Avant-propos

Le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen a été créé en 2005 par les Amis des IRSC en reconnaissance de l'apport remarquable du D^r Friesen à la recherche en santé et à l'élaboration des politiques en ce domaine au Canada. Le D^r Friesen, professeur distingué à l'Université du Manitoba, doit sa notoriété à la découverte de l'hormone prolactine, essentielle à la procréation normale. De plus, c'est à lui que revient la mise sur pied de la plus importante entité canadienne de recherche en santé, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Depuis sa création, ce prix est remis chaque année à un chef de file accompli, de réputation internationale, en matière de politiques des sciences et de la santé, afin qu'il donne une conférence sur un sujet lié à l'avancement de la recherche en santé et à ses apports dynamiques à la société. Au fil des ans, ce prix est devenu un programme national visant à réaliser un mandat plus vaste et à atteindre un public plus large. Les lauréats prononcent des allocutions publiques pendant les visites aux les grands centres universitaires de tout le Canada.

Les lauréats rédigent aussi un manuscrit dont on publie tel quel le texte dit en tribune publique. Ces manuscrits reprennent de près les conférences et constituent un témoin permanent de la pensée et des perspectives actuelles et sont publiés dans la série des conférences du prix Friesen. L'objectif premier du programme des Prix Friesen est d'améliorer la compréhension de la recherche scientifique par le public et sa valeur à titre de bien public.

Depuis leur fondation, les Amis des IRSC sont partenaires de CBC Radio One, qui diffuse les entrevues détaillées avec les lauréats à l'émission *Ideas*. M. Paul Kennedy est l'hôte de ces entrevues et le maître de cérémonie des conférences des prix Friesen à Ottawa. Nous notons avec un sentiment de perte son départ à la retraite l'été prochain. Ces entrevues et les enregistrements vidéo des conférences Friesen ont immortalisé la pensée visionnaire des lauréats de prix Friesen.

Voici le **tome 6** de la série, qui contient la conférence Friesen du D^r Alan Bernstein, O.C., PhD, FRSC, FCAHS, lauréat 2017 du prix Friesen. Le D^r Bernstein, biologiste moléculaire et père d'établissements de notoriété internationale, a intitulé son article «*La science à titre de bien public mondial : quel peut être l'apport optimal du Canada?*» Son laboratoire a permis d'iden-

tifier les gènes qui règlent la fonction des cellules souches du sang et sont impliquées dans divers cancers humains, dont les leucémies, mélanomes et sarcomes. En 2000, le D^r Bernstein a été nommé premier président des IRSC et, en 2012, il a accédé à la présidence de l'Institut canadien de recherches avancées (ICRA). Voir la notice biographique plus détaillée à la page 60].

Le deuxième article de ce tome est celui du D^r C. David Naylor, OC, MD, DPhil, FRCPC, FRSC, FCAHS, l'un des chercheurs en santé les plus réputés au Canada. Le D^r Naylor est actuellement professeur de médecine et président émérite à l'Université de Toronto (2005-2013). Sur le plan de l'enseignement et des politiques, ses apports marquants ont influencé la prestation des services de santé, la santé publique et le financement de la recherche en santé au Canada. Sa conférence Friesen s'intitule « *L'émergence de la recherche en santé à titre de science des données* ». Voir la notice biographique plus détaillée à la page 81.

Conférences publiées des précédents prix Friesen – Tomes 1-5

Le **tome 1** de cette série regroupe la conférence du D^r Joseph B. Martin, lauréat du premier Prix Friesen (2006), intitulée « *Brain Disease: Health Research Policy for the Public Good* », et celle du D^r John R. Evans (lauréat du Prix Friesen 2007), intitulée « *The Infinite Horizon of Health Research: Is Canada Visible?* ».

Le **tome 2** des conférences des prix Friesen contient trois articles qu'on peut consulter en ligne à : www.fcibr.ca. La conférence du D^r John Bell, Professeur Regius de médecine à l'Université d'Oxford, s'intitule « *Optimiser les traitements en redéfinissant les maladies humaines par la génétique* ». Le D^r Bell, lauréat du prix Friesen 2009, a prononcé sa conférence à Ottawa, le 22 septembre 2009.

La conférence du 4^e Prix Friesen est celle que la D^{re} Shirley M. Tilghman (lauréate du prix Friesen 2010), rectrice de l'Université de Princeton, a prononcée le 29 septembre 2010 à l'Université d'Ottawa. Elle avait pour titre « *La science et l'entreprise à titre de bien collectif : le rôle des universités* ». La D^{re} Tilghman a prononcé sa conférence plénière « *Comblant le fossé entre les sexes en sciences et en technologie* » à l'Université Queen's, son alma mater, le 1^{er} octobre 2010. Lors de son passage à cet établissement, la rectrice Tilghman a décrit le rôle central des universités dans la promotion des progrès sociaux qui découlent des connaissances nouvelles. Elle a en outre énoncé des arguments irréfutables favorisant l'élargissement du rôle des femmes dans la recherche scientifique et a décrit certains obstacles qui restent à vaincre.

L'éclairage qu'elle a jeté sur les besoins et intérêts uniques des femmes dans la société est particulièrement pertinent dans le monde d'aujourd'hui.

Le **tome 3** de cette série contient la conférence du 6^e Prix Friesen décerné au D^r Victor Dzau (lauréat du prix Friesen 2011), intitulée « *Innovations in Cardiac Care: Stem Cells in the Repair and Regeneration of Heart* » Muscle, et la conférence du D^r Marc Tessier-Lavigne (2012) : « *L'avenir de la médecine translationnelle et la découverte de médicaments : Le verre est-il à moitié vide ou à moitié plein?* »

Le D^r Dzau, alors chancelier des affaires de la santé à l'Université Duke, expose ses recherches innovatrices, révélant comment le système rénine-angiotensine est le siège d'un vaste éventail de maladies du cœur et de vaisseaux sanguins, allant de l'hypertension à l'insuffisance cardiaque, qui ont mené à la mise au point de médicaments inhibant ce système. Ces travaux sont le fondement de la thérapie médicale moderne de nombreuses cardiopathies.

Le deuxième article est celui du D^r Marc Tessier-Lavigne, recteur de l'Université Rockefeller. Né à Trenton au Canada, le D^r Tessier-Lavigne reçoit des diplômes de premier cycle de l'Université McGill et de l'Université d'Oxford où il est boursier Rhodes. Il mène des recherches en médecine translationnelle sur le développement du cerveau et énumère ses travaux novateurs qui ont permis d'identifier les molécules présidant à la formation de la connectivité entre les cellules nerveuses afin d'établir les circuits neuronaux dans le cerveau et la moelle épinière de l'être humain.

Le **tome 4** présente les conférences du D^r Harvey V. Fineberg (lauréat du Prix Friesen 2013) et du D^r Lap-Chee Tsui (lauréat du Prix Friesen 2014).

Le D^r Fineberg, visionnaire de calibre international en matière de soins de santé, a guidé l'Institute of Medicine et la National Academy of Sciences (NAS) qui produisent chaque année de 60 à 70 études approfondies sur les méthodes d'hygiène publique, les soins médicaux, la formation médicale et les politiques en matière de santé. Ces rapports guident de nombreux organismes d'État et d'autres secteurs et sont connus pour leur clarté, leur objectivité, leur bien-fondé et leur impact important. Dans son article, le D^r Fineberg relate l'origine de la NAS américaine et sa mise sur pied par le président Abraham Lincoln ainsi que la manière dont elle a donné naissance à divers autres organismes, dont l'Institute of Medicine, et dont elle sert la société en la conseillant et en améliorant la santé.

Le deuxième article, signé par le D^r Lap-Chee Tsui, codécouvreur du gène de la fibrose kystique, relate le cheminement éducatif personnel qui a amené ce chercheur en sciences fondamentales à mettre au point des traitements efficaces précis de la fibrose kystique, puis à accepter des responsabilités de

haut rang à titre d'universitaire et de dirigeant comme vice-chancelier et recteur de l'Université de Hong Kong. Le compte rendu détaillé de la découverte du gène de la fibrose kystique par le Dr Tsui est l'histoire fascinante de l'application précoce de la science génomique à repérer le défaut moléculaire, ce qui a mené à la mise au point de médicaments d'importance vitale.

Le **tome 5** de la série contient la conférence du 10^e Prix Friesen donnée par Sir Paul Nurse (lauréat du Prix Friesen 2015) et la conférence du 11^e Prix Friesen de la D^{re} Janet Rossant (lauréate du Prix Friesen 2016).

Paul Nurse généticien et biologiste cellulaire, a scruté le mode de contrôle du cycle cellulaire chez les eucaryotes et la manière dont se déterminent la forme et les dimensions des cellules. Ses principaux travaux ont porté sur les protéines kinases dépendantes de la cycline et sur la manière dont elles règlent la reproduction des cellules. Sir Paul est président de la Royal Society et directeur du Francis Crick Institute de Londres et il a été directeur général de la recherche sur le cancer au Royaume-Uni et président de l'Université Rockefeller (New York) 2003-2011. Il est colauréat du Prix Nobel de physiologie ou médecine 2001 et s'est vu attribuer les prix Albert Lasker et Gairdner ainsi que les médailles Royal et Copley de la Royal Society.

La D^{re} Janet Rossant, CC, PhD, FRS, FRSC, biologiste du développement de renommée internationale, a démontré l'origine des cellules qui, chez le jeune embryon, peuvent être sources de tous les tissus et du corps entier d'un animal intact, ainsi que des cellules donnant naissance au placenta. Ses recherches fondamentales ont éclairé le développement des cellules souches humaines permettant de traiter des maladies dégénératives dévastatrices. En mai 2016, elle devient présidente et directrice scientifique de la Gairdner Foundation. Son article porte sur la manipulation des cellules souches et des gènes et se penche sur les défis éthiques entourant la santé humaine.

Commentaire résumé

Les conférences du Prix Friesen publiées en 6 tomes fournissent de savants articles de sciences avancées sous une forme très lisible qui capte la pensée actuelle de distingués scientifiques (lauréats du Prix Friesen) de notre temps.

Remerciements

Nous tenons à souligner la collaboration d'organismes poursuivant les mêmes objectifs, dont l'Académie canadienne des sciences de la santé (ACSS), la Société canadienne de recherches cliniques (SCRC), le Royal Canadian Institute pour le progrès des sciences (RCIS) et la Banting Research Foundation (BRF).

Nous tenons aussi à remercier M. Paul Kennedy, hôte de l'émission *Ideas* de la chaîne CBC Radio One, pour ses entrevues informatives et populaires de tous les lauréats du Prix Friesen et pour avoir animé les tribunes publiques et assuré la promotion du programme des Prix Friesen auprès de ses fidèles auditeurs.

Cristina S. Castellvi, des AIRSCC, a fourni une aide précieuse en préparant cet ouvrage et en organisant divers éléments du programme des prix Friesen, et nous lui en sommes vivement reconnaissants.

Notre gratitude va aux nombreux commanditaires du Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen et du Programme des prix Friesen. Ce programme a grandi au fil des ans et comprend maintenant des visites de lauréats de ce prix à divers établissements tels des universités canadiennes et des instituts de recherche associés. Nous sommes reconnaissants aux établissements hôtes où les lauréats du Prix Friesen rencontrent de jeunes chercheurs et inspirent ainsi la génération future de spécialistes en santé au Canada.

Aubie Angel, C.M., MD, MSc, FRCPC, FACSS, professeur émérite, président des Amis des IRSC, agrégé supérieur, Massey College, Université de Toronto.

Pour de plus amples renseignements au sujet du Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen, des lauréats de ce prix, des Amis des IRSC et du Programme des prix Friesen, veuillez consulter notre site Web à www.fcibr.ca.

À propos de Henry G. Friesen

Visionnaire et scientifique médical de renom, le D^r Henry Friesen est un endocrinologue canadien à qui on doit la découverte de la pro-lactine humaine ainsi que la redéfinition de la recherche médicale au Canada. Aujourd'hui professeur émérite distingué de l'Université du Manitoba, le D^r Friesen y a été professeur et chef du département de physiologie ainsi que professeur de médecine. En tant que président de l'ancien Conseil de recherches médicales du Canada, il a réuni des universitaires, des scientifiques, des praticiens, des représentants de gouvernements et de l'industrie et des groupes de patients, et il a inspiré la création des Instituts de recherche en santé du Canada. Son intégrité et son idéalisme altruiste lui ont valu l'appui de milliers de sympathisants et d'admirateurs tant au Canada qu'à l'étranger.

Il a joué un rôle essentiel dans la création de l'organisme les Instituts de recherche en santé du Canada et a été président de l'Institut national du cancer du Canada et président de la Société canadienne de recherches cliniques. Il est président fondateur sortant de Génome Canada. Membre de la Société royale du Canada, le D^r Friesen a été nommé officier de l'Ordre du Canada en 1987 et est devenu compagnon en 2001. Cette même année, il a été intronisé au Temple de la renommée médicale canadienne et s'est vu décerner le Prix Wightman de la Fondation Gairdner. En 2004, il a reçu l'Ordre du Manitoba. Il est titulaire de huit doctorats honorifiques d'universités canadiennes. En 2005, les AIRSC lui ont accordé la Médaille de service méritoire exceptionnel pour souligner ses réalisations extraordinaires dans la recherche canadienne en santé et ses qualités en tant que serviteur dévoué de l'humanité.



12^e Conférence

**LA SCIENCE À TITRE DE
BIEN PUBLIC MONDIAL :
QUEL PEUT ÊTRE L'APPORT
OPTIMAL DU CANADA?**

Alan Bernstein

C'est vraiment un honneur insigne pour moi de recevoir le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen 2017. Pour ma part, je suis doublement honoré. Mes prédécesseurs forment un groupe distingué de chercheurs exceptionnels que je tiens en très haute estime. Et, bien sûr, Henry et moi sommes liés dans la transition du CRM aux IRSC : il a été le dernier président du CRM et j'ai été le premier des IRSC. C'est un grand honneur pour moi de recevoir le flambeau des mains d'Henry.

J'aimerais examiner le rôle que joue la science à titre de bien public mondial, montrer à quel point elle a évolué au cours des 25 dernières années, notamment la recherche en santé, et faire valoir le leadership dont le Canada peut faire preuve pour façonner et diriger l'avenir de l'entreprise de recherche.

Tout d'abord, quelles sont les orientations et les tendances actuelles en science? Comment les autres pays organisent-ils leur entreprise scientifique?

Que se passe-t-il sur la scène politique ailleurs qui a une incidence sur nos propos?

Quelles sont les questions scientifiques passionnantes et les grands défis auxquels le monde doit faire face de nos jours?

Enfin et, point le plus important, quelle serait la meilleure façon pour le Canada d'organiser son entreprise scientifique pour scruter les questions non réglées touchant la recherche en santé?

La science est transformatrice

Toute discussion sur la science et la société devrait se fonder sur la reconnaissance que la science a transformé nos vies. Nous traversons une ère définie par elle. Les fruits et les merveilles de la science sont omniprésents, de l'annonce récente de la détection des ondes gravitationnelles causées par la collision de deux étoiles à neutrons à notre capacité de modifier les génomes d'organismes complexes tels les génomes humains, au développement de l'intelligence artificielle et de machines capables d'apprendre.

Quelle époque remarquable pour être un scientifique!

Nulle part les progrès de la science sont-ils plus évidents qu'en santé. Les

causes principales de décès au Moyen-Âge ont été totalement éradiquées ou contrôlées. Nous ne craignons plus la grippe, la variole, la polio, la rougeole et une foule d'autres maladies infectieuses qui ont été les grands fléaux de l'humanité depuis les premiers temps.

Et, grâce à la science, nous comprenons que le mode de vie (p. ex., exercice, tabagisme, alimentation) et la situation socio-économique sont d'importants déterminants des cardiopathies, des accidents cérébrovasculaires et du diabète.

Et, grâce à la science, la longévité moyenne au Canada a plus que doublé depuis la Confédération, en seulement 150 ans!

Dans mon propre domaine de recherche, notre compréhension du cancer a été transformée. Au début de ma carrière scientifique, le cancer était simplement une boîte noire. Nous ne savions rien de ses causes, ni pourquoi les cellules cancéreuses se comportaient différemment des cellules saines. Aussi le traitement du cancer était-il empirique, au mieux, et les statistiques à cet égard traduisaient cet état d'ignorance.

Par contre, de nos jours, nous connaissons les moindres détails moléculaires des altérations génétiques à l'origine des comportements aberrants des cellules cancéreuses. Et, qui plus est, nous avons une compréhension approfondie des mécanismes de contrôle moléculaire qui en ont été affectés.

Ces percées ont mené à de nouvelles stratégies de traitement, de diagnostic et de prévention du cancer. Nous sommes désormais dans une ère nouvelle de la recherche sur le cancer, caractérisée par des mécanismes et non par des phénomènes, ainsi que par un arsenal de nouvelles technologies puissantes qui n'avaient même pas été conçues il y a quelques années seulement.

La recherche en santé a subi deux révolutions profondes depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale. La première a fait de la science descriptive qu'était la biologie une science reposant sur les mécanismes moléculaires de l'hérédité, le contrôle de l'expression des gènes puis les voies moléculaires/génétiques qui contrôlent les fonctions cellulaires. La seconde révolution, sous-produit inattendu du projet de génome humain, a fait de la science fondée sur des mécanismes qu'était la biologie une science de l'information. Les 3 billions de bases qui forment le génome humain sont simplement une foule d'informations. Et la variation génétique qui sous-tend la vaste diversité de notre espèce est surtout le reflet de la variation des séquences (c.-à-d. de l'information), superposée par les différences d'exposition environnementale.

Ces deux révolutions reflètent le dynamisme et la fébrilité au niveau de la recherche en santé depuis une soixantaine d'années. Cette recherche en est devenue une force qui a cristallisé presque tous les autres domaines de recherche, des sciences sociales aux mathématiques en passant par la physique et la chimie.

Mais la portée de la science déborde la nouvelle compréhension, les nouveaux médicaments et les téléphones cellulaires plus petits. Les fruits de la science pour l'humanité se retrouvent dans au moins trois orientations fort différentes.

Premièrement, la science sert à résoudre les problèmes. Il est merveilleux que la curiosité des humains et leur talent unique pour la découverte puissent se traduire en immenses améliorations de la condition humaine. La variole illustre bien la puissante capacité de la science à transformer nos vies : Au 20^e siècle, environ 350 millions de décès ont été attribués à la variole, ce qui dépasse le nombre total de décès à la fois civils et militaires dans toutes les guerres de ce siècle. De nos jours, le nombre de personnes qui mourront de la variole cette année est le même que l'an passé et que l'an dernier, soit zéro. La variole a été éradiquée grâce à la science.

De nos jours, l'humanité fait face à bien des enjeux, dont presque aucun n'a été qualifié de problème il y a quelques décennies : les changements climatiques, l'approvisionnement en énergie propre, la crise des réfugiés, l'inégalité des revenus et des chances, la sécurité des aliments et de l'eau, les catastrophes climatiques, la montée du populisme, la résistance aux antimicrobiens, les troubles psychiques et la démence, pour n'en nommer que quelques-uns. Qui sait quels autres défis nous attendent? La meilleure façon de nous préparer à faire face à ces défis encore à venir et inconnus est d'appuyer une recherche fondamentale sans entraves, recherche qui, l'histoire nous le montre, est la meilleure façon pour l'humanité de comprendre le monde qui nous entoure.

L'organisation où j'œuvre actuellement, l'ICRA, est fondée sur l'idée, désarmante de simplicité, que la meilleure façon de scruter les questions importantes de notre époque est d'amener de grands scientifiques de toutes disciplines et de tous horizons à s'engager à réfléchir et à discuter en profondeur de leurs solutions. Cette idée simple a déclenché la percée en cours de l'intelligence artificielle (IA), la prise de conscience de l'importance de la petite enfance dans le développement de l'enfant et du cerveau et la compréhension du rôle central que jouent les établissements puissants dans le développement économique.

Le deuxième avantage que procure la science à la société concerne sa

culture et ses valeurs, valeurs qui vont au-delà des limites de la science. La culture de la science consiste à être transparent, à douter de tout et à ne rien accepter pour un motif d'autorité, de superstition ou d'idéologie politique ou religieuse. La science exige des preuves. Ainsi sert-elle de moyen puissant contre la répression, l'idéologie et les sociétés fermées. Ce n'est peut-être pas par accident que les gouvernements élus grâce à un programme idéologique fort, de gauche ou de droite, se tournent vivement vers l'entreprise scientifique, coupant le financement, ignorant les preuves que fournit la science et critiquant la validité de la méthode scientifique même. Nous connaissons tous l'histoire de Galilée et de sa bataille avec l'Église concernant les mouvements relatifs de la Terre et du Soleil. Mais la bataille entre la science et les intérêts particuliers et le rôle de la science pour appuyer la prise de décisions fondées sur des données probantes perdurent encore à ce jour. Du tabagisme au cancer du poumon et du VIH et au SIDA, en passant par l'activité anthropique et les changements climatiques, la science heurte presque toujours des intérêts particuliers ainsi que des dogmes politiques ou religieux.

Le troisième avantage de la science, surtout par les présents temps difficiles, est une force universelle et unificatrice qui transcende les limites nationales, politiques et ethniques. La culture, les valeurs et la langue de la science tissent des liens d'amitié qui sont plus puissants que les nombreuses différences qui nous divisent. Comme l'écrivait Pasteur il y a plus de 100 ans, « La science ne connaît pas de frontières, car elle est la lumière qui éclaire les ténèbres de notre monde ».

La découverte de l'insuline à Toronto, il y a près de 100 ans, a fourni pour la première fois un traitement pour le diabète, pas seulement à Toronto mais partout au monde. L'un des premiers patients traités à l'insuline fut une jeune Américaine, ce qui illustre avec force la capacité de la science à transcender les frontières nationales et à réunir les gens.

Et la brillante recherche de Brenda Milner sur la mémoire à l'Institut neurologique de Montréal déborde notre compréhension du cerveau canadien. Sa recherche a éclairé l'ensemble des 8 milliards de cerveaux humains de la planète de nos jours.

Tous les grands enjeux auxquels fait face l'humanité obligent à en chercher les solutions. Leur nature même fait qu'ils ne sont uniques à aucun pays et que nul d'entre eux ne peut les régler : il s'agit d'enjeux communs qu'il est plus efficace d'aborder collectivement et en collaboration. Les changements climatiques, la santé publique et la biodiversité ne sont pas des enjeux canadiens comme tels, tout comme la sécurité des aliments et

de l'eau et les maladies ne sont pas des enjeux propres à l'Afrique. Ce sont des enjeux mondiaux qui, à ce titre, requièrent des solutions mondiales.

La collectivité scientifique internationale a montré qu'elle peut faire face collectivement aux enjeux mondiaux importants. Le protocole de Montréal interdisant l'utilisation de substances qui appauvrissent la couche d'ozone; l'éradication de la variole; le séquençage du génome humain; et la croissance spectaculaire du rendement des cultures – voilà des exemples de réalisations scientifiques qui ont toutes à la fois accru le savoir humain et fait face aux enjeux mondiaux importants.

Et ces projets ont réuni des milliers de personnes de par le monde, travaillant ensemble à une œuvre commune.

Comme l'écrivait dans le *New York Times* un groupe de sept lauréats de prix Nobel : « À titre de lauréats de prix Nobel, nous savons fort bien que la plupart de ces réalisations marquantes sont rarement le fait de personnes seules. La collaboration de toutes les disciplines et horizons est au cœur de la découverte scientifique. Ensemble, la science peut faire face aux enjeux mondiaux les plus importants de notre époque. »

L'histoire de la science en est une de migration de gens et d'idées. Elle déborde d'histoires de progrès révolutionnaires du savoir par des gens qui sont passés d'un pays ou domaine scientifique à un autre. Les raisons sont limpides : les gens de l'extérieur apportent de nouvelles perspectives, de nouvelles façons de penser, de nouvelles technologies et de la naïveté.

Une foule de physiciens et de chimistes, dont moi-même, tous influencés par le petit ouvrage d'Erwin Schrodinger « *What is Life* », sont passés à la biologie. Cela a donné naissance à la biologie moléculaire et aux progrès révolutionnaires de notre compréhension de l'hérédité et de notre matériel génétique.

De même, Jim Till et feu Ernest McCulloch, scientifiques canadiens qui ont découvert ensemble les cellules souches sanguines, ont eu une formation en physique puis en oncologie, respectivement, mais non pas en cellules souches ni en système hématopoïétique.

Ces exemples illustrent un principe simple : toute architecture scientifique solide doit encourager la migration et la porosité. C'est le lubrifiant qui empêche l'ossification et le nombrilisme en science.

Mais à un moment où le monde a plus que jamais besoin de la science, les pays les plus fortement fondés sur la science (États-Unis et Royaume-Uni) ferment la porte à la libre circulation des gens et des idées, sine qua non de la science, des valeurs et de l'éthique de la science et même de ses fruits.

C'est dans ce vaste contexte international et scientifique que je vois la situation actuelle au Canada. Il y a 20 ans, notre pays a entrepris une audacieuse équipée qui a profondément transformé les vastes lignes de l'entreprise de recherche fondamentale au Canada. Les nouveaux organismes et programmes ont poussé comme des pissenlits après la pluie. La FCI a vu le jour pour financer l'infrastructure de recherche; les IRSC ont remplacé le CRM pour donner une approche inclusive et stratégique à la recherche en santé; Génome Canada a été créé pour lancer la science génomique au Canada, etc. Et quelques-uns des nouveaux programmes : les Chaires de recherche du Canada, les Chaires d'excellence en recherche du Canada, le Programme des coûts indirects et le Fonds d'excellence en recherche Apogée Canada.

À l'époque, nous avons reconnu que le paysage de la recherche devait changer en raison du besoin de talents, de subventions pour dépenses courantes et d'infrastructure. Les IRSC, organismes dont j'ai eu le privilège d'être le premier président, ont vu le jour sachant (surtout par la recherche à l'ICRA au fil des découvertes) que la santé des Canadiens va au-delà de la compréhension et du traitement des maladies. La santé englobe aussi des améliorations fondées sur des données probantes dans la prestation des soins santé, la prévention des maladies et les déterminants socioéconomiques de la santé. Cela a amené à créer les IRSC et à tripler leur budget, ou presque, au fil des sept années où j'en occupais la présidence. Ainsi, tout en examinant la manière de moderniser l'entreprise de recherche au Canada, il y a trois choses à ne pas oublier : la première est que le temps est venu pour nous et qu'il nous faut le saisir. Pour le Canada, c'est le temps d'être audacieux.

Le monde est entré dans une période d'instabilité, de populisme et d'involution nationaliste. Ce qui fait que portes et esprits se referment à ces idéaux mêmes qui sont au cœur d'une entreprise scientifique dynamique : la libre circulation des idées et des gens, des preuves à titre d'élément clé de la prise des décisions et une culture qui donne toute leur importance aux éléments de preuve solides et méprise l'idéologie.

Ici au Canada, on nous célèbre de plus en plus pour des raisons contraires : notre pays est considéré comme une société libérale et inclusive, et nos villes comme vivantes, sûres et dynamiques. Nous sommes des incubateurs de l'innovation – surtout parce que nous avons ouvert nos portes aux gens du monde. Comme on peut le lire dans un article récent du magazine *Economist* : les Canadiens « ont trouvé un moyen de célébrer nos différences (have found a way to celebrate our differences) » de manière unique. Et ces différences sont au cœur d'une entreprise de recherche dynamique.

Ici au Canada, nous avons une appréciation profonde et durable de la valeur des preuves. Il est difficile d'imaginer un autre pays où l'un des grands enjeux de campagne, comme celle de l'élection fédérale de 2015, soit la longueur du questionnaire de recensement!

En second lieu, tout changement à l'entreprise de recherche doit être assuré d'une forte base de recherche fondamentale et d'un fort effectif de jeunes chercheurs. Ceux-ci et la recherche fondamentale sont tous deux essentiels au dynamisme de l'entreprise de recherche.

Et en troisième lieu, le changement est infini, car la science et les questions qu'elle soulève évoluent sans cesse. Le changement judicieux et prospectif doit refléter les façons changeantes de mener la recherche aujourd'hui et demain. La science se fait de plus en plus sur un plan interdisciplinaire et international et en collaboration. Il s'ensuit qu'une entreprise de recherche prospective doit être poreuse et faciliter la libre circulation des gens et des idées entre les domaines de recherche, les établissements et les pays.

J'aimerais ajouter quelques mots au sujet des jeunes chercheurs.

Les obstacles à l'accès, surtout pour les jeunes chercheurs, sont devenus trop grands et nous risquons de perdre toute une génération de chercheurs si nous ne réglons pas rapidement cette situation. Les jeunes sont les moteurs des avancées de la recherche. La recherche fondamentale prospère grâce à leurs talents, à une mentalité audacieuse et à l'esprit d'entreprise ainsi qu'à un vif désir de changer le monde. Historiquement, les jeunes chercheurs ont fait les grandes percées en science. Aussi est-il essentiel et opportun que le Canada ouvre ses portes pour attirer et financer les meilleurs jeunes talents. Ils sont essentiels au dynamisme et au succès de la recherche et de l'innovation.

L'ICRA a lancé deux programmes de soutien des jeunes chercheurs : le premier, appelé Azrieli Global Scholars, soutient les jeunes chercheurs du monde entier lors des cinq premières années de leur formation de maître de conférences. Il procure d'importants fonds de recherche illimités, du mentorat ainsi que des expériences de leadership et de formation de collectivité entre pairs. Le second, pilier important de la Stratégie pancanadienne sur l'intelligence artificielle, est le programme de chaires en IA Canada-ICRA, qui vise à attirer et retenir les plus grands scientifiques en IA dans des établissements canadiens.

Les talents, en particulier les jeunes, n'attendent pas que les gouvernements décident de soutenir la recherche et la façon de le faire. Les talents vont là où les occasions et une masse critique d'autres talents se manifestent. En réalité, une caractéristique distinctive des sociétés de recherche et

à forte innovation est la mobilité. Les idées et talents circulent librement par-delà les frontières. Et les pays qui tireront parti de la recherche sont ceux qui ont à la fois le talent de générer de nouvelles idées et celui de savoir comment en tirer profit le plus possible.

Les jeunes veulent collaborer en équipes. Et heureusement, c'est ainsi que la science de pointe se manifeste de plus en plus. Pensons au défi des changements climatiques et de l'énergie renouvelable. Le programme de l'ICRA appelé Bio Inspired Solar Energy réunit physiciens, chimistes, biologistes, experts en IA et d'autres pour concevoir de nouveaux outils afin de découvrir des matières de stockage et de captage d'énergie. Le défi des changements climatiques et de l'énergie renouvelable a aussi besoin de chercheurs en humanités et sciences sociales pour analyser l'histoire de l'utilisation de l'énergie, l'économie du secteur énergétique et le défi de passer de la science à la politique publique. Et cela oblige à comprendre les cadres réglementaires de la consommation de carbone et de la protection de l'environnement dans différents pays.

Par des commentaires émis dans *Nature* en 2016¹ et 2017², un groupe de boursiers de l'ICRA a invité les gouvernements à collaborer et à financer des équipes internationales de scientifiques œuvrant en science pour le stockage et le captage d'énergie et pour le stockage de sources d'énergie renouvelable. La feuille de route scientifique qu'ils ont conçue, combinant IA, robotique, calcul de haute performance et chimie synthétique, a été adoptée par Mission Innovation³, ce groupe de 23 pays et de l'UE qui, à la réunion de Paris sur le changement climatique en 2016, s'engageait à travailler ensemble à accélérer la recherche-développement sur l'énergie renouvelable.

La collectivité de la recherche craint qu'un accent placé sur la recherche en collaboration, stratégique ou axée sur une mission n'entre en conflit avec la créativité de chaque chercheur et avec l'appui à différents scientifiques par rapport aux équipes œuvrant en collaboration. Mais selon mon expérience, tant à titre de scientifique que de leader en science, les meilleures équipes sont composées de membres exceptionnels. Et c'est simplement faux de dire que les gens doivent renoncer à leur individualité et à leur créativité au sein d'une équipe. Collaborer avec des collègues est à la fois stimulant et valorisant et fournit l'occasion d'observer et d'apprendre de nouvelles façons de penser et de faire. Le Canada doit instaurer les structures et la culture voulues pour former des équipes interdisciplinaires de chercheurs des secteurs social et biomédical et des sciences physiques pour faire face aux enjeux scientifiques et sociaux les plus passionnants de la société actuelle.

Les questions les plus intéressantes en science touchent souvent les limites entre disciplines et leur solution nécessite des approches interdisciplinaires en collaboration. Et, en dépit des structures fondées sur la discipline de la plupart des universités, les questions les plus intéressantes en science et les enjeux mondiaux auxquels fait face l'humanité ne coïncident avec les limites disciplinaires d'aucun département universitaire, ce qui serait bien commode!

Pour que le Canada tire son épingle du jeu dans ce contexte en évolution rapide, il faut des établissements voués à la recherche au plus haut niveau international. Pour réussir à attirer les talents, nos universités doivent créer une masse critique dans des domaines prioritaires qui définiront les forces scientifiques à l'échelle internationale. Nos dirigeants universitaires devraient examiner largement et préconiser les changements de tempo et de style de la science. Les universités pourraient prêter attention à ce que fait le secteur privé pour attirer et retenir les meilleurs jeunes talents et les encourager à travailler en équipes et à se déplacer au sein de toute l'organisation.

Il y a quelques années, j'ai demandé à un groupe de diplômés en philosophie d'un institut de recherche universitaire quels liens avec leur institut ils privilégiaient par rapport à leur appartenance au Département de philosophie. Leur réponse est étonnante et révélatrice : ce qu'ils aimaient le plus était le fait de tous partager une même grande pièce au lieu d'avoir des bureaux privés. Ce partage de locaux les encourageait à échanger et à se renvoyer des idées, alors que le fait de loger dans des bureaux au Département décourageait l'interaction et la collaboration. Ces jeunes philosophes préféreraient les portes ouvertes!

Pour le Canada, le moment est venu d'assumer le rôle de chef de file mondial, œuvrant avec d'autres pour scruter les questions scientifiques passionnantes et les enjeux mondiaux de notre époque. Le programme Canada 150 et celui des chaires en IA Canada-ICRA, qui visent tous deux à attirer les plus grands talents scientifiques du monde au pays, sont un début. Mais nous pouvons faire davantage. Il nous faut soutenir les plus grands chercheurs du Canada, attirer chez nous les plus grands talents scientifiques et entrepreneurs et appuyer la recherche internationale et interdisciplinaire ainsi que financer les grands enjeux auxquels fait face l'humanité.

Objectifs

Comment traduirons-nous dans la réalité ces objectifs de haut niveau? Au lieu de récrire des rapports récents - Naylor (Canada)⁴ et Nurse (R-Uni)⁵ –

tous deux très réfléchis et approfondis, je ferais trois suggestions :
Premièrement, nous devons être ambitieux. La recherche requiert un rehaussement important et soutenu des niveaux de soutien par les trois conseils subventionnaires. Les recherches entreprises par les chercheurs, surtout celles à haut risque et à impact profond, est la fondation pour l'innovation, la santé et d'autres domaines de haute priorité sociale.

Il nous faut aussi créer de puissants mécanismes pour régler les grands enjeux auxquels font face Canada et le monde. Il nous faudra lancer un nouveau programme finançant les initiatives interdisciplinaires menées en collaboration par plusieurs établissements à l'égard des grandes priorités auxquelles font face le Canada et le monde. Un comité consultatif multisectoriel d'éminents chercheurs et de distingués Canadiens devrait superviser le processus de sélection des grands enjeux. Les critères de sélection des domaines prioritaires sont celui de miser sur les forces scientifiques existantes; la nécessité d'une approche interdisciplinaire et internationale; et l'importance pour le Canada et le monde. Entre autres exemples mentionnons l'Arctique; l'IA et l'avenir de la médecine; les cellules souches et la médecine régénérative; les Peuples autochtones du Monde; l'énergie renouvelable; l'avenir des villes, etc.

En second lieu, il nous faut simplifier. Le paysage du financement de la recherche au pays est trop complexe, ce qui rend difficile de naviguer et d'être stratégique. Nous avons de trop nombreuses agences douées de cultures et de formes différentes, de mandats qui se recoupent et de taux de réussite différents. Et il nous faut aussi exiger une porosité et une collaboration accrues entre nos organismes subventionnaires. Par exemple, la création de la Fondation canadienne pour l'innovation (FCI) à la fin des années 1990, pour financer l'achat de gros équipements et de nouveaux immeubles, a été une mesure inspirée qui tenait compte de la nécessité, pour le Canada, de moderniser son infrastructure de recherche. Au cours des 20 dernières années, la FCI a fonctionné séparément des trois conseils subventionnaires, sans coordination aucune, sinon minime, entre eux. De nos jours, les investissements du Canada en infrastructure doivent être stratégiques et conformes aux priorités établies par les conseils subventionnaires pour la recherche au pays.

Le moment est venu d'arrêter des mécanismes qui assurent une coordination efficace entre les volets fonctionnement et infrastructure de notre entreprise de recherche.

Voyons l'IA et la santé. Un rapport récent d'un comité sénatorial canadien présidé par le sénateur Kelvin Ogilvie, intitulé « Défi en vue : in-

tégrer les technologies de la robotique, de l'intelligence artificielle et de l'impression en 3D dans les systèmes canadiens de soins de santé », a recueilli des preuves que l'IA transformera la médecine et « améliorera la prise de décisions médicales en diagnostic, pronostic et choix de méthodes de traitement ». Tout cela fournit au Canada une occasion unique de miser sur nos forces scientifiques en IA et nos systèmes de soins santé à payeur unique, et d'innover dans notre système de santé de manière à améliorer sensiblement la qualité des soins santé pour tous les Canadiens, notamment ceux des zones rurales et du Nord, ainsi que de créer de nouvelles industries axées sur l'IA dans les soins de santé. À cette fin, la FCI et les trois conseils subventionnaires devraient envisager ensemble de lancer un concours national invitant des équipes interdisciplinaires de chercheurs d'au moins trois établissements des différentes provinces à se concerter pour saisir des occasions stimulantes d'IA liée à la santé.

Je sais que cette approche fonctionnera parce que je suis co-président de Stand Up 2 Cancer Canada, dont c'est exactement le mode de fonctionnement.

La grande leçon que les États-Unis ont apprise au monde est que l'innovation réussit le mieux lorsque les secteurs public et privé jouent, en recherche et innovation, des rôles complémentaires et ne chevauchant pas. Seuls les gouvernements peuvent tolérer les résultats imprévisibles et la longue durée de la recherche fondamentale. Par contre, seul le secteur privé peut transformer les idées en produits et entreprises. Ce n'est pas par accident que les secteurs de la haute technologie et de la biotechnique des États-Unis sont regroupés autour des grandes universités américaines des côtes est et ouest. C'est là qu'on trouve les idées et les talents.

Mais lorsque les gouvernements et le secteur privé confondent leurs rôles distincts, la découverte et l'innovation s'en trouvent toutes deux compromises.

L'intelligence artificielle fournit un historique du cas du rôle propre au gouvernement. Le développement de l'apprentissage profond de l'IA, financé par des fonds publics et philanthropiques de l'ICRA puis du CRSNG, n'a ni subventionné les investissements existants du secteur privé ni créé de conditions de marché propres à subventionner les marchés existants ou les investissements du secteur privé. Les investissements publics en IA ont plutôt été entièrement consacrés à des recherches de pointe incertaines. Plus de dix ans après, ces investissements antérieurs ont amené le secteur privé à consacrer des milliards de dollars à la recherche et à l'innovation en IA.

Comme l'affirmait Mariana Mazzucato, économiste au Royaume-Uni, voilà le rôle unique et propre au gouvernement⁶.

Certains ont affirmé que les gouvernements devraient investir dans la recherche appliquée qui profite directement au secteur privé. D'après la réussite observée pour le modèle américain d'innovation et l'étonnant succès du Canada en IA, je soutiendrais exactement le contraire : le secret d'un écosystème d'innovation est une puissante entreprise de recherche axée sur les universités et une collectivité d'investissement qui accepte de prendre des risques ainsi que de créer et faire croître des entreprises misant sur de nouvelles idées et technologies venant de nos universités.

L'argument le plus fort nous invitant à repenser en profondeur notre entreprise de recherche est celui des jeunes de notre pays : les jeunes Canadiens ont une orientation tournée vers le monde et axée sur la collaboration, et ils cherchent activement des possibilités qui fassent correspondre leurs aspirations mondiales et idéalistes à la solution des problèmes et à la science énergétique.

Nous ne pouvons nous permettre de donner dans la complaisance. Si nous ne nous donnons pas une architecture de recherche stratégique, audacieuse et souple, et favorisant la science interdisciplinaire en collaboration, nous risquons de perdre nos avancées des 20 dernières années.

Aperçu succinct

J'ai affirmé que la science a un rôle central à jouer dans la formation et le soutien du rôle du Canada dans le monde. Le Canada s'est donné une puissante collectivité scientifique et de recherche qui est respectée à l'échelle internationale. Nos investissements en science sont plus que des conditions nécessaires à l'innovation : ils sont un pilier essentiel à notre place dans le monde et à la manière dont nous pouvons faire un changement positif dans ce monde complexe, en évolution rapide et de plus en plus dangereux.

Le présent document vise à honorer et à reconnaître un véritable meneur canadien : Henry Friesen. Ce dont le Canada a besoin, ce sont des dirigeants qui comprennent qu'au pays la recherche est un outil fort polyvalent et très puissant. La science est un ingrédient de l'innovation et, de ce fait, accroît la productivité et la richesse, offre des occasions précieuses et stimulantes pour les jeunes et est simplement le meilleur moyen d'amener l'humanité à comprendre notre monde et à scruter les enjeux auxquels il fait face.

L'heure est au leadership dans un monde où portes et esprits se ferment à la science et aux nouvelles idées. Pour le Canada, c'est le temps de montrer qu'en travaillant avec les autres, nous pouvons exploiter les valeurs et les fruits de la science pour scruter les grands enjeux de notre temps.

Références

1. Bernstein, A., Sargent, E., Aspuru-Guzik, A., Cogdell, R., Fleming, G., Van Grondelle, R., Molina, M. (2016) Renewables need a grand challenge strategy Nature 538: 30
2. <https://www.nature.com/articles/d41586-017-07820-6>
3. Report of the Clean Energy Materials Innovation Challenge Expert Workshop <http://mission-innovation.net/wp-content/uploads/2018/01/Mission-Innovation-IC6-Report-Materials-Acceleration-Platform-Jan-2018.pdf>
4. <http://www.examenscience.ca/eic/site/059.nsf/fra/accueil>
5. <https://www.gov.uk/government/publications/nurse-review-of-research-councils-recommendations>
6. <https://www.project-syndicate.org/commentary/economy-value-private-public-investment-by-mariana-mazzucato-2018-09>

Alan Bernstein*Le prix international Henry G. Friesen 2017*

Le Dr Alan Bernstein, O.C., PhD, FRSC, FCAHS, est président et chef de la direction de l'Institut canadien de recherches avancées (ICRA) depuis mai 2012. De 2000 à 2007, il sera le premier président des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et orientera la transformation de ces travaux de recherche au Canada. Après avoir reçu son doctorat de l'Université de Toronto et mené des travaux postdoctoraux au Imperial Cancer Research Fund de Londres, le Dr Bernstein entre à l'Institut ontarien du cancer. En 1985, il entre au Samuel Lunenfeld Research Institute où il dirigera la recherche de 1994 à 2000. Auteur de plus de 225 publications scientifiques, le Dr Bernstein a fait un apport remarquable à l'étude des cellules souches, de la formation des cellules sanguines (hématopoïèse) et du cancer. Il occupera la présidence ou sera membre de conseils consultatifs ou d'examen au Canada, aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Italie et en Australie. Avec Phillip A. Sharp, le Dr Bernstein coprésidera aussi le Comité scientifique consultatif de Stand Up 2 Cancer Canada. Le Dr Bernstein s'est mérité de nombreux prix et grades honorifiques pour ses apports à la science, dont le prix Wightman Gairdner de 2008. En 2015, il sera intronisé au Temple de la renommée médicale canadienne. Il est agrégé supérieur du Massey College de l'Université de Toronto et, en 2002, il est fait Officier de l'Ordre du Canada. En mars 2017, le Dr Bernstein se voit décerner le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen.

13^e Conférence**L'ÉMERGENCE DE LA
RECHERCHE EN SANTÉ
À TITRE DE SCIENCE DES
DONNÉES**

C. David Naylor

Reconnaissance d'Henry Friesen

Je suis très reconnaissant au Dr Aubie Angel et au conseil des Amis des instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) de m'avoir fait l'honneur de m'adresser à un auditoire aussi distingué. Cela incite à la modestie de le faire au nom d'Henry Friesen. Il y a longtemps, j'ai eu le privilège d'être de l'imposante caravane qui suivait le Dr Friesen comme guide d'un itinéraire épique – celui qui a amené le Conseil de recherches médicales du Canada [CRM] à devenir les Instituts de recherche en santé du Canada. J'ai travaillé un peu pour le CRM et surveillé de près Henry qui a exercé ses talents auprès de la collectivité de la recherche et des décideurs ici, à Ottawa. Sa vision était claire et son calendrier, impeccable. Avec un premier ministre et un Cabinet sympathiques et notre ami, l'honorable Allan Rock, comme ministre de la Santé, le gouvernement était réceptif. La suite fait partie de l'histoire.

Parlant d'histoire, le Dr Friesen est encore à ce jour la seule personne à avoir remporté des prix Gairdner dans deux catégories différentes – vraiment unique (pièce 1).

Mises au point

D'entrée de jeu, il peut être utile d'indiquer brièvement les points dont je parlerai et ceux que j'omettrai dans ma conférence d'aujourd'hui. Il s'agit nettement ici de politique de recherche en santé, mais ce n'est pas surtout un entretien sur la politique des soins de santé. Mon entretien ne porte pas, non plus, sur la santé publique, ni sur les grands déterminants de la santé – c'est une affaire tout à fait distincte.

Les deux premières parties de mon entretien traitent plutôt de recherche en services cliniques et de santé – notamment sur l'essor des méthodes quantitatives à titre d'outils pour comprendre les soins de santé et améliorer les traitements. Tout au long de l'entretien, le fil conducteur sera une question incessante, au cœur de toute rencontre entre les professionnels de la santé et leurs bénéficiaires : comment adapter l'intervention thérapeutique aux besoins particuliers du patient traité.

Dans la troisième partie, je tiens à laisser entrevoir un monde meilleur – offrant des outils de diagnostic et de traitement plus précis et davantage de possibilités de procurer aux patients des soins de qualité supérieure. À

mon avis, cet avenir meilleur dépendra beaucoup d'une analyse plus poussée de données de tous types axées sur les patients, et à tout le moins sur les biomarqueurs génomiques et autres. Je dirai aussi que les autres pays sont beaucoup plus rapides à concevoir et à embrasser cet avenir, et que le Canada doit se rattraper au plus vite.

Quelques mises au point s'imposent probablement. Tout cet entretien est un aperçu rapide d'un terrain immense, ne retenant que quelques points de repère en haute altitude. Je ne parviens guère à nommer toutes les personnes qui méritent d'être reconnues, même si beaucoup de Canadiens ont pris part à cette affaire – dont certains sont dans l'auditoire aujourd'hui. Je m'excuse donc à l'avance de bien des généralisations et erreurs de non-confirmation. Les recherches auxquelles j'ai pris part méritent d'être passées sous silence. J'y emprunterai à l'occasion, ainsi que de certains efforts collectifs plus synthétiques, ciblés sur les politiques publiques.

L'essor des méthodes quantitatives dans la recherche appliquée en santé Le grand Lewis Thomas (1913-1993) a un jour qualifié la médecine clinique de « science la plus jeune »¹, ce qu'elle est de bien des manières. Les professionnels de la santé à l'esprit curieux pratiquent une observation systématique depuis des siècles, mais l'application de quoi que ce soit ressemblant à des méthodes quantitatives formelles était rare. À titre d'illustration, le manuel de médecine qui peut fort bien être le plus influent de tous les temps est l'œuvre du Canadien Sir William Osler (1849-1919). La première édition de ce manuel (1892) fut une étude retentissante de notre peu de connaissances sur la plupart des maladies et la manière de les traiter – mais le scepticisme sous-jacent était largement fondé sur des méthodes qualitatives.

Les années d'activité professionnelle les plus intenses d'Osler – englobaient la fin du 19^e siècle et le début du 20^e – ont aussi été une ère de floraison du domaine des statistiques appliquées. Deux érudits britanniques, Francis Galton (1822-1911), et son protégé Karl Pearson (1857-1936), ont eu d'immenses apports. Tous deux étaient animés par le domaine naissant de la recherche en génétique et, hélas, ils ont tous deux abouti en eugénisme. La boîte à outils qu'ils ont conçue convenait bien à la recherche clinique mais a eu une acceptation limitée en recherche clinique entre les deux guerres mondiales.

Par contre, dans le domaine de la santé publique et de l'épidémiologie basée sur la population, il y a eu bien des avancées et des applications pratiques. La représentation de l'espérance de vie en tables de mortalité, les statistiques démographiques sur l'incidence et la prévalence des maladies,

le dépistage des flambées et les analyses statistiques des facteurs de risque de « maladies de civilisation » – toutes ces stratégies, et d'autres, ont vu le jour ces années-là.

Assez vite, quelques âmes fortes ont décidé que l'épidémiologie des soins de santé même était presque aussi intéressante que celle des maladies. Les méthodes de santé publique ont donc été transposées dans l'étude de la prise de décisions médicales.

Le pédiatre anglais J. Allison Glover a fait une percée en démontrant des variations inexplicables en soins médicaux. Il s'agit ici du dépistage de « flambées » d'amygdalectomie chez les écoliers. Son document classique de 1938² a révélé d'étonnants écarts entre les taux d'amygdalectomie selon l'âge, le sexe, le comté de résidence et l'hôpital où l'on envoyait les écoliers. Dans un commentaire de clôture mordant, Glover a fait observer que « les étranges données brutes d'incidence » étaient conformes à l'opinion exprimée plus tôt par un comité du Conseil de recherches médicales du Royaume-Uni, à savoir : « ...on ne peut éluder la conclusion de l'existence d'une tendance au déroulement de l'opération comme un rituel prophylactique de routine sans raison particulière ni sans résultat particulier ».

Les travaux de Glover ont amorcé une tendance. Bien des études des années 1940, notamment sur les régimes d'assurance-maladie payés à l'avance aux États-Unis, ont commencé à employer des méthodes d'observation de la recherche en santé et épidémiologie publiques pour jeter un regard critique sur ce que faisaient les médecins. Avec la puissance accrue de calcul de l'après-guerre ont vu le jour des banques de données de plus en plus grosses ayant trait à l'administration des services de santé et au paiement des soins de santé, soit au moyen de régimes publics ou de régimes d'assurance privés.

Les possibilités que recelaient ces sources ont retenu l'attention d'un jeune néphrologue formé en santé publique, John E. Wennberg. Dans un article-phare paru dans *Science* en 1973³, Wennberg et Gittelsohn ont examiné les variations géographiques de la prestation des soins de santé au Vermont. En voici quelques-uns des constats : les taux d'amygdalectomie dans le nord de la Nouvelle-Angleterre oscillaient encore mystérieusement selon les régions, tout comme ce fut le cas des décennies plus tôt dans l'analyse de Glover dans le sud de la vieille Angleterre.

Au cours des 35 années suivantes, Wennberg a cartographié les soins de santé dans les États américains et entre eux. Wennberg et ses collègues ont examiné les taux d'interventions chirurgicales et d'hospitalisations, les dépenses par habitant, les frais hospitaliers, les durées de séjour, les mar-

queurs pertinents de l'incidence des maladies, les nombres de médecins, les situations sur le plan des assurances – et j'en passe, et ils ont constaté une variabilité déconcertante. En 1996, l'équipe de Wennberg a publié un atlas complet des soins de santé aux États-Unis – série qui existe encore aujourd'hui. Richard Smith, rédacteur en chef émérite du Medical Journal britannique a par la suite écrit ceci au sujet de ce premier atlas : « Il n'est pas purement fantaisiste de comparer Dartmouth Atlas of Health Care à On the Origin of Species. Ces deux ouvrages sont le fruit d'une accumulation rigoureuse de données et ont changé fondamentalement notre vision du monde. L'ouvrage de Darwin a montré notre descendance du singe. L'atlas a anéanti la croyance que la médecine se fonde largement sur la science⁴. »

Des constats similaires ont été démontrés dans une série d'atlas canadiens sur les soins de santé et dans bien des analyses internationales de l'épidémiologie des soins médicaux. Voici la question que tous se posaient : pourquoi les soins varient-ils autant?

Wennberg a ciblé le volet demande. Il a fait valoir que, selon le crédo général, plus est toujours mieux et que le meilleur moyen de répondre à une demande due au fournisseur est d'apprendre aux consommateurs à prendre de meilleures décisions. D'autres ont fait valoir qu'on ne sait pas vraiment quelle intensité était la bonne. S'agissait-il de services mauvais ou trop bons, ou d'un certain mélange des deux?

Robert H. Brook, de la RAND Corporation et de l'UCLA, a donc adopté une optique différente de celle de Wennberg. Employant des méthodes axées sur le consensus et des analyses documentaires soignées, il a demandé à des groupes de médecins experts d'apprécier la preuve existante et de doser la pertinence d'interventions particulières de très nombreux scénarios avec des permutations et combinaisons différentes des caractéristiques de cliniques qu'on peut trouver en pratique. Ces scénarios pouvaient alors être cartographiés en dossiers individuels de cas⁶.

Ces travaux et d'autres de Brook et de son équipe, échelonnés sur plus de quatre décennies environ, ont fait une énorme différence dans la manière dont nous entrevoyons la qualité des soins et les prodiguons dans les systèmes de soins de santé – notamment depuis que l'automatisation a permis des examens préalables plutôt que des évaluations a posteriori. Mais ces constats n'ont pas résolu l'énigme de la variation. Les taux d'utilisation élevés ou moindres n'étaient simplement pas bien corrélés dans aucun sens avec la prise de décisions meilleures ou pires, selon les critères des groupes d'experts⁷.

Deux autres constats sont ressortis des travaux de l'équipe de Brook. Pre-

mièrement, la culture clinique variait beaucoup. Les cardiologues interventionnistes croyaient davantage à l'intervention que les médecins de famille ou les cardiologues non invasifs. Les chirurgiens croyaient à la chirurgie. Les médecins britanniques étaient plus conservateurs que leurs collègues américains – et quand notre groupe a pris part à certaines de ces études, nous avons trouvé – sans surprise – que les Canadiens se situaient en plein centre.

Le second constat est que, dans une certaine proportion de cas, les groupes ne savaient pas comment appeler un scénario donné ou étaient farouchement en désaccord sur ce qu'il fallait faire. Ce type de patients a abouti dans une zone grise⁸ où la preuve n'était simplement pas concluante dans l'un ou l'autre sens. Ce n'était pas seulement des questions théoriques. Des vérifications réelles de la pratique ont révélé qu'une grande proportion des interventions avait lieu dans ces zones d'incertitude (pièce 2).

Lorsque le New England Journal of Medicine m'a demandé de me prononcer sur la définition de soins appropriés en 1998, j'ai conclu : « cela dépend. Cela dépend des cliniciens qui sont interrogés, de l'endroit où ils vivent et travaillent, du poids attribué à différents types de données et aux points terminaux, de la prise en compte des préférences des patients et des familles, du niveau de ressources dans un système de santé donné ainsi que des valeurs dominantes tant du système que de la société qu'il dessert⁹. »

Ces incertitudes m'ont rappelé un essai de Lewis Thomas, publié il y a plus de 20 ans¹⁰. Thomas parlait de technologies de transition, de traitements d'une efficacité marginale qui n'étaient pas vraiment définitifs parce que nous n'avions simplement pas une base assez solide en sciences biologiques. Tout bien considéré, j'en suis venu à penser qu'un changement d'orientation s'imposait. Ou bien je devais me moderniser comme épidémiologiste généticien et aider à comprendre les maladies humaines en amont, ou bien je me retirais en administration.

Je me suis retiré – et je ne regrette rien. Mais je ne me suis jamais libéré du sentiment d'embarras que l'épidémiologie clinique est souvent l'épiphénoménologie clinique, et que l'idéal de la médecine fondée sur des données probantes aura toujours une portée limitée tant que la preuve sera fondamentalement contrainte par notre ignorance collective des causes sous-jacentes et des mécanismes des maladies humaines.

Essais randomisés : les bons vêtements, mais est-ce un modèle à taille unique?

Malgré ces contraintes, on continue de faire de grandes avancées en se

fondant sur les données d'essais cliniques randomisés. Ces méthodes sont un phénomène étonnamment nouveau. Un coup d'œil à la merveilleuse bibliothèque en ligne James Lind (www.jameslindlibrary.org) témoigne de bien des pionniers qui mènent ce qu'on pourrait appeler aujourd'hui des études croisées ou des essais comparatifs d'une certaine description. Ce n'est toutefois qu'après la Deuxième Guerre mondiale que des essais randomisés ont été menés d'une manière qui semble connue des lecteurs modernes. Trois essais d'antituberculeux ont aidé, entre 1947 et 1951, à jeter les bases des études randomisées à insu modernes – le premier utilisant la streptomycine pour la méningite tuberculeuse, publié dans *The Lancet* en 1948. Tous ont été conçus en premier lieu par Austin Bradford Hill, professeur de statistiques médicales à l'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres.

Ces méthodes se sont propagées assez lentement et, dans les années soixante, on a vu une critique croissante des pratiques médicales non fondées. En 1971, le temps était venu de porter un coup définitif. L'iconoclaste qui l'a asséné est le pneumologue et spécialiste en santé publique écossais Archie Cochrane (1909-1988). Dans ses conférences Rock Carling, il a pourfendu la prévalence de pratiques non validées et réclamé le recours général à des essais randomisés rigoureux pour tester les traitements¹¹. Cochrane fut aussi l'un des premiers défenseurs de l'étude systématique des essais randomisés pour voir ce que l'ensemble des données nous révèle sur les divers traitements.

Les travaux de Cochrane ont eu une influence énorme dans le monde anglo-saxon. Ils ont galvanisé le développement de la discipline de l'épidémiologie clinique et jeté les bases de ce qu'on appellerait la médecine fondée sur des données probantes. Cochrane est aujourd'hui commémoré par la Collaboration Cochrane, qui en est à sa 25^e année d'existence. Il y a des centres Cochrane dans le monde entier, couvrant un vaste éventail de spécialités toutes vouées à la synthèse quantitative continue de données d'essais randomisés pertinents.

Outre les essais randomisés, David Sackett (1934-2015) et ses collègues de McMaster, pendant les années 1970 et 1980, ont mis au point et prôné brillamment diverses applications nouvelles de méthodes quantitatives de soins cliniques. À Yale, Alvan Feinstein (1925-2001) fut un autre champion très prolifique et influent de l'application de l'épidémiologie et des concepts psychométriques pour approfondir notre compréhension de la santé et de la maladie.

Un vaste consensus est ressorti de cette période Camelot au sujet de la

taille des essais cliniques. La plupart étaient trop petits, semble-t-il, pour qu'on puisse en tirer des conclusions raisonnables. Cette idée traduisait à la fois une évaluation sérieuse de l'efficacité limitée de la plupart des traitements et la reconnaissance du fait que de faibles écarts importaient si l'issue intéressante était la mort. Les spécialités telles la cardiologie et l'oncologie étaient particulièrement bien organisées et formaient d'immenses consortiums pour tester les nouveaux traitements au moyen de vastes études randomisées dans les années 1970 et 1980.

International Studies of Infarct Survival était l'un de ces consortiums, piloté par l'épidémiologiste d'Oxford Richard Peto, en quelque sorte petit-fils intellectuel d'A.B. Hill. La deuxième étude d'envergure de ce groupe (communément appelé ISIS-2) est largement reconnue comme une entreprise historique. Elle recourait à une conception factorielle élégante, testant l'aspirine mâchée et la perfusion intraveineuse de streptokinase, combinées ou pas du tout. Le protocole était délibérément simple, aboutissant sur 3 ans à ce que 417 unités de soins coronariens soient cautionnés par 16 pays et 17 187 patients, randomisés. Les médicaments ont tous nettement réduit le taux de mortalité et donnaient ensemble de meilleurs résultats¹².

Cependant, la question posée au début de cette conférence est venue à l'esprit des rédacteurs en chef de *The Lancet*. Les essais donnent une idée de ce qui, en moyenne, fonctionne pour une population de patients. En examinant le projet du manuscrit d'essai, les rédacteurs en chef ont demandé si davantage d'analyses de sous-groupes pouvaient être menées afin de déterminer si certains types de patients en bénéficiaient plus que d'autres.

La réponse insolente des chercheurs de l'ISIS-2 est devenue légendaire. Ils ont fait une analyse par signes astrologiques pour prouver l'inutilité et les dangers de ce type de collectes de données a posteriori, montrant une variation tout à fait invraisemblable de l'ampleur des effets des deux interventions fondées sur le fait d'être gémeau ou balance.

Il n'y a aucun doute que le fait de trancher et de découper des sous-groupes à une variable prête à des erreurs à la fois de type I (faux positif) et de type II (faux négatif). Une autre méthode séduisante amène ce que Parker et moi-même avons un jour appelé « l'hypothèse des effets multiplicateurs », soit qu'on suppose que les avantages relatifs du traitement sont conformes entre les sous-groupes de patients à différents risques de base d'événements indésirables, de sorte que les avantages absolus augmentent lorsque les cliniciens traitent des patients à risque plus élevé¹³. C'est une règle pratique utile. Mais cette hypothèse peut parfois être trompeuse.

Voyons la chose ainsi. Les épidémiologistes ont, à bon droit, mis en garde

contre les conclusions fondées uniquement sur la biologie lorsqu'il s'agit de traitements. Inversement, tirer des conclusions fondées uniquement sur des généralisations statistiques discutables peut aussi induire en erreur – car parfois la biologie a beaucoup d'importance.

Voici un exemple éloquent. Le dalcetrapib est un inhibiteur de protéine de transfert d'ester de cholestéryle. Il augmente sensiblement les niveaux de cholestérol LHD et, en théorie, il devrait améliorer les résultats cardiovasculaires chez les victimes d'accidents coronariens aigus. Cependant, en 2012, une étude bien menée auprès de 15 871 patients n'a procuré aucun avantage tiré du médicament. Un groupe de chercheurs canadiens a par la suite trouvé qu'un polymorphisme d'un seul nucléotide affectant un gène du chromosome 16 changeait radicalement les effets du médicament. La raison qui a fait paraître le médicament inutile est que les personnes présentant un génotype AA avaient une réduction de 39 % du paramètre ultime par rapport au placebo, alors que celles présentant un génotype GG avaient une hausse de 27 % du nombre d'accidents. Les hétérozygotes se situaient au milieu¹⁴. Les écrits scientifiques contiennent un certain nombre d'exemples similaires, ce qui incite à se demander : à quelle fréquence ce type de réaction hétérogène explique-t-il pourquoi un médicament particulier a échoué lors d'un essai randomisé? À quel point le traitement serait-il meilleur si nous pouvions mieux apparier le choix des médicaments, pas seulement d'après les marqueurs génétiques mais aussi en tenant compte des autres déterminants des résultats et des réactions aux traitements?

Je tiens à rappeler ici que la prise de décisions fondées sur des données probantes tirées d'essais randomisés était et demeure une amélioration marquée par rapport aux conjectures fondées sur le dernier cas, le meilleur cas, le pire cas et les autres formes d'anecdotes. En général, il est dangereux de tirer des conclusions de la pathophysiologie ou de l'épidémiologie d'observation sans une certaine validation convergente d'expériences cliniques rigoureuses. Mais le défi constant de généraliser des moyennes tirées d'essais sur des individus a persisté.

Le scientifique visionnaire et clinicien dévoué de McMaster, Gordon Guyatt, s'est attaqué à ce défi en 1986 lorsque, avec ses collaborateurs, il a publié une méthode pour études N-de-1 dans le *New England Journal of Medicine*¹⁵. Son objectif louable était d'adopter et d'améliorer la tactique consacrée des cliniciens qui essaient des thérapies chez chaque patient.

À nouveau en 1992, responsable de la rédaction d'un document aujourd'hui célèbre qui fait valoir l'importance de la médecine fondée sur des données probantes¹⁶, le Dr Guyatt a reconnu : « ...la plupart des patients

à qui nous aimerions généraliser les résultats d'essais randomisés ne se seraient pas inscrits, pour l'une ou l'autre raison, à l'étude la plus pertinente. Le patient peut être trop vieux ou trop malade, avoir d'autres maladies sous-jacentes ou être récalcitrant. Comprendre la pathophysiologie sous-jacente permet au clinicien de mieux juger si les résultats s'appliquent au patient concerné... ».

Autrement dit, même si l'on dispose de données randomisées, nous faisons souvent des estimations éclairées à savoir si un patient donné aura les avantages ou les inconvénients d'un traitement prescrit.

Nouvelles sources de données, nouvelles sciences des données

Depuis 1992 et la proclamation de la « médecine fondée sur des données probantes », le monde de la biomédecine et des soins de santé a évolué beaucoup. Le dévoilement des résultats du Projet du génome humain en 2000 est un jalon pertinent. Cette collaboration-phare a annoncé une nouvelle ère et montré comment la recherche fondamentale se transformait par la convergence de grandes avancées en biologie moléculaire et de celles qui se déroulaient en informatique et en mathématiques. En particulier, les améliorations stupéfiantes en puissance de calcul et en capacité de stockage permettaient une nouvelle ère en matière de bio-informatique, avec l'exploration de données et une vaste acceptation de diverses formes d'apprentissage machine en science médicale fondamentale et translationnelle.

Il ne fait aucun doute que, dès le début, le battage au sujet de la génomique a été bien en-deçà de ce qu'on serait en droit d'attendre même du séquençage du génome entier. La plupart des observateurs ont tôt fait de reconnaître, à mon avis, que le domaine a été mystifié par ce qu'on pourrait appeler le « paradoxe de la génomique des populations ». D'importants effets négatifs, souvent associés à l'apparition précoce d'une maladie, sont relativement rares, survenant surtout dans les situations où les variantes d'exons ou les mutations fonctionnelles d'acide ribonucléique (ARN) affectent des gènes clés du développement. Pour les fléaux communs non contagieux, l'apparition de la maladie varie plus ou moins, et les variantes uniques de gènes semblent avoir des effets bien moindres, même de concert avec divers facteurs non génétiques.

Les limites du déterminisme génomique ont donc amené un nombre croissant de scientifiques du monde entier à adopter une optique plus intégrative des facteurs qui expliquent pourquoi certaines personnes sont en santé et d'autres pas. La croissance du volume de données numérisées

concernant les patients et leur expérience des systèmes mondiaux de soins de santé a facilité ce changement. De plus, les dispositifs portables et les capteurs de télédétection ont permis de recueillir les données en continu – ce qui est sensiblement mieux que de les recueillir lors de contacts intermittents avec les systèmes de soins de santé^[16].

L'élan créé et moins d'un quart de siècle après qu'on a annoncé la médecine factuelle à titre de « nouveau paradigme », un autre changement de paradigme semblait amorcé. D'abord appelée médecine moléculaire ou personnalisée puis rebaptisée pour reconnaître le rôle de diverses sources d'information de la part des patients et à leur sujet, la « médecine de précision » a marqué un niveau de convergence nouveau non seulement des sciences de données et des sciences de la santé, mais un amalgame de recherche fondamentale, translationnelle et clinique.

L'idéal était clair : des traitements mieux ciblés pour les sous-groupes de patients et parfois les individus pourraient être possibles si nous approfondissions et élargissions les données recueillies de diverses populations de patients. De bien des façons, c'était un complément parfait des développements épistémologique et des tendances quantitatives visés plus haut. La promesse de cette stratégie a été renforcée quand les cotes de risques polygéniques sont devenues plus crédibles dans le cadre de maladies courantes. Aucune variante de gène unique n'a eu beaucoup de poids étiologique, en soi, mais résumer le risque de tous les allèles pertinents a permis fortement de prévoir tant la coronaropathie que le diabète de type 2.

À titre d'ancien administrateur, j'étais simplement un spectateur et consommateur intéressé de ces documents jusqu'au milieu de 2014, où l'honorable Rona Ambrose, alors ministre de la Santé du Canada, m'a demandé de siéger à un groupe consultatif fédéral sur l'innovation en matière de soins de santé. Nous avons parcouru le pays, recueilli l'opinion de fournisseurs et du public, mené des recherches poussées sur l'évolution à l'étranger et compris un peu comment et pourquoi les systèmes de soins de santé au Canada accusaient du retard. Notre rapport de 2015 ciblait les domaines thématiques où l'intervention fédérale pourrait accélérer l'innovation en soins de santé au Canada. Et l'un des points qui revenaient souvent était la promesse de la médecine de précision.

À ce moment-là, tout comme aujourd'hui, le Royaume-Uni était le pays innovateur le plus dynamique sur ce plan. La biobanque du Royaume-Uni a jeté des bases essentielles, recrutant 500 000 personnes d'âge moyen entre 2006 et 2010, et elle a procédé par la suite à des évaluations détaillées au fil du temps. La profonde caractérisation de plusieurs de ces personnes

par des mesures génomiques et autres a fait de la biobanque une source inestimable de recherche. Genomics England a alors entrepris, en 2013, de séquencer 100 000 génomes entiers en vue de catalyser un service de médecine personnalisée pour le Service national de la santé du Royaume-Uni.

Le groupe a trouvé que bien d'autres pays planifiaient ou entreprenaient des actions similaires. De plus, nos collègues des IRSC ont tenu un atelier réunissant de réputés experts du Canada tout entier afin de donner au groupe une idée des possibilités et du niveau de préparation au Canada. La rencontre a été à la fois intéressante et inquiétante parce qu'il est devenu manifeste que le Canada n'avait pas de vaste plan coordonné pour suivre les États semblables sur ce plan.

La pièce 3 résume notre pensée sur cette question. L'invite connexe à l'action et les recommandations du rapport du groupe peuvent être consultées en ligne. Il suffit de dire qu'aucune mesure sérieuse n'a été prise en réponse à nos recommandations et que, trois ans plus tard, les autres pays continuent de progresser.

Par exemple, en 2015, au moment de rédiger notre rapport, le financement d'un grand projet américain de médecine de précision venait tout juste d'être annoncé. Aujourd'hui, les États-Unis lancent le plan évocateur « All of Us » pour faire le séquençage de l'exome entier et les données longitudinales agrégées de diverses sources, dont les dossiers médicaux électroniques de 1 million de volontaires américains. Aux États-Unis, certains régimes payés à l'avance, plus petits et sans but lucratif, prennent des mesures similaires non pour la recherche en soi, mais pour améliorer les soins cliniques. Geisinger, installée en Pennsylvanie et au New Jersey, offre le génotypage à tous ses participants et a déjà le profil de plus de 200 000 membres. Et l'on fait aussi des efforts semblables aussi loin qu'en l'Australie, au Qatar et à Singapour.

De plus, le Royaume-Uni a accéléré ses investissements, poussé par la vision des leaders de la collectivité britannique de la recherche. Un commentaire trouvé dans *The Lancet* en 2015 illustre leur plaidoyer pressant, préconisant l'usage des « données de populations pour axer les interventions qui améliorent la santé des individus. On y fait valoir que, contrairement à la stratégie « du modèle à taille unique », basée sur la population, qui nous a valu les médicaments vedettes du passé, l'avenir de la médecine découlera probablement de la médecine 4P, c'est-à-dire personnalisée, prédictive, préventive, participative^[17] ».

Les leaders de Grande-Bretagne en recherches médicales se font entendre. En octobre 2018, le gouvernement britannique a approuvé le finance-

ment destiné à constituer une énorme cohorte par le séquençage du génome entier de 1 million de citoyens et le génotypage de 4 millions d'autres.

En dépit de l'accent de toutes ces mesures sur la génomique, il ressort clairement que ces mesures de génotypage et de séquençage sont des enjeux jusqu'à un certain point. Tel qu'il a été souligné plus haut, la médecine de précision est de plus en plus conceptualisée comme englobant un très vaste ensemble d'indicateurs – notamment, l'information sur les cliniques et le comportement, les données d'échantillons pathologiques d'autres tests de laboratoire, l'apport des dispositifs portables et des moniteurs à distance ainsi que les dépistages physiologiques, images numériques et données environnementales locales.

L'analyse de ces types de banques de données hétérogènes exigera une très grande expertise et d'extraordinaires outils analytiques. Ici aussi nous voyons une convergence remarquable. Il existe maintenant de nouvelles modalités d'apprentissage machine pour exécuter une grande variété de tâches d'analyse à partir de banques de données complexes. Leur capacité n'est rien de moins que révolutionnaire si l'on se rappelle que la régression logistique – instrument de modélisation de données que la plupart des chercheurs connaissent et aiment – n'a été peaufinée qu'en 1958 pour utilisation à grande échelle. La plupart de ces nouveaux outils, dont les réseaux neuraux artificiels, ont pour origine des concepts mathématiques et des statistiques remontant à plusieurs décennies. Cependant, ce n'est vraiment que depuis une quinzaine d'années que la boîte à outils des sciences de données peut être utilisée dans l'œuvre mondiale de la médecine de précision.

Je demeure optimiste, et peut-être naïf, quant aux perspectives du Canada. Nous avons pris du retard à construire l'infrastructure et l'infrastructure de la médecine de précision, ou à élaborer une stratégie nationale cohérente, mais notre puissance de feu en science de données est un avantage énorme qui compense. Par exemple, trois villes canadiennes comptent d'importants personnages dans le domaine de l'intelligence artificielle – Geoffrey Hinton (Toronto), Yoshua Bengio (Montréal) et Richard Sutton (Edmonton). Suit immédiatement une véritable armée de jeunes chercheurs talentueux en apprentissage machine, qu'une importante initiative fédérale prise en 2017 finance pour beaucoup d'entre eux.

Nos jeunes talents établis en science biologique fondamentale et en sciences cliniques évaluatives sont aussi de classe mondiale. Cela est d'une importance capitale parce que bien des résultats tirés de ces immenses collectes de données doivent être considérés comme hypothétiques, exigeant divers essais par des expériences rigoureuses en laboratoire ou des essais cliniques randomisés imaginatifs.

Nous sommes aussi très chanceux que nos politiques d'avenir en matière d'immigration aient transformé les grandes villes canadiennes en miroirs du monde – véritables foyers de diversité génétique, métabolique, nutritionnelle et comportementale. De plus, les constats des initiatives de la médecine de précision au pays peuvent être fort pertinents pour les peuples autochtones du Canada au moment où leurs communautés sont aux prises avec une variété inouïe de maladies chroniques.

Enfin, sur le plan du financement de la recherche, il y a eu certains faits nouveaux très positifs. Le budget de 2018 a valu l'infusion historique de plusieurs milliards de dollars pour la recherche extra-muros, dont des engagements à l'égard d'une croissance continue sur cinq ans. Il y a aussi eu un investissement sans précédent en infrastructure de recherche numérique. Selon les annonces pertinentes, « les chercheurs en génomique peuvent recourir à un supercalculateur pour analyser les séquences génétiques et trouver les changements liés à l'ADN qui pourraient causer le cancer ou la démence. Un jour, les chercheurs pourront peut-être élaborer des plans de traitements médicaux personnels fondés sur la génétique pour les patients, les données sur l'âge et le comportement, améliorant les résultats sur l'état de santé ». Même si cela ne peut nullement remplacer une stratégie nationale en médecine de précision, ces plans représentent les tendances épistémologiques mises en lumière dans cette conférence et sont un signal positif pour la collectivité de la recherche.

Ce qui manque encore, cependant, c'est un plan d'action national conforme aux objectifs énoncés dans la pièce 3. Avec la volonté politique voulue, la collaboration intergouvernementale à un programme commun, l'apport significatif de fonds de fonctionnement et un leadership sérieux de la collectivité de la recherche en santé, il n'y a pas de raison que le Canada ne puisse surpasser bien des pays qui ont une avance dans le domaine de la médecine de précision. Voyons cela comme un autre apport du Canada pour le mieux-être de la condition humaine. Nous avons été des leaders à diffuser largement la médecine fondée sur des données probantes. Et maintenant, avec un peu d'imagination et d'ambition, le Canada pourra peut-être faire une percée en médecine de précision fondée sur des données probantes.

Derniers commentaires

Le temps file et j'aimerais conclure cet entretien par deux idées.

La première a trait à la prochaine génération de chercheurs en santé. Ce sont des natifs du numérique et je suis sidéré de voir combien de jeunes bio-scientifiques sont tout à fait à l'aise à déployer l'apprentissage

machine dans leurs travaux. Ils sont radicalement plus diversifiés en genre et en antécédents ethnoculturels que ma génération et que les précédentes, dont le manque de diversité est bien illustré par l'appellation « les vieux de la vieille », les désignant tout au long de cet entretien!

Cette génération, future et déjà là, franchit sans crainte les limites entre disciplines et, de façon flagrante, elle manque de respect pour les opinions toutes faites. Si on l'appuie comme il faut, il n'y a pas de limite à ce qu'elle peut faire. Je répèterais donc l'appel lancé dans l'examen de 2017 sur la science fondamentale^{18} afin qu'on appuie mieux les diplômés, boursiers post-doctorants et chercheurs en début de carrière au Canada. Dans le budget de 2018, on a promis de peser à nouveau leurs besoins et j'espère sincèrement que les futurs budgets fédéraux comporteront des appuis plus généreux pour les jeunes talents en recherche sur notre sol.

Ma deuxième et dernière idée a trait à Henry Friesen. Lorsque le Dr Friesen a conçu les Instituts de recherche en santé du Canada, il a préconisé une optique expansive et intégrative de ce que serait ce type de recherches. Il a aussi prôné un lien plus étroit de la recherche en santé avec le système de soins de santé. C'est exactement le résultat d'une bonne partie de ce qui se fait à l'étranger dans le domaine de la médecine de précision et des nouvelles sciences de données en santé. En conséquence, espérons que les futurs leaders en recherche inspireront à nouveau les décideurs canadiens à être ambitieux et à prendre des mesures énergiques pour profiter des nouvelles possibilités, tout comme leurs prédécesseurs que la vision d'Henry Friesen animait il y a une vingtaine d'années.

Pièce 1.

Zones grises de la médecine clinique : procédures suivies pour les indications incertaines fondées sur les graphiques statistiques selon les paramètres indiqués, 1980-1990*

Procédure	Endroit/échantillon	Année	n	% d'incertitude (95% CI)
endarterectomy de la carotide	États-Unis, bénéficiaires de Medicare dans 3 États américains, 5 hôpitaux d'enseignement de la Veterans' Administration de Californie	1981	1302	32 (30-34)
		1981	107	32 (23-42)
Endoscopie gastroduodénale endoscopy	États-Unis, bénéficiaires de Medicare dans 3 États	1981	1585	11 (9-13)
Hystérectomie	États-Unis, 7 organisations de préservation de la santé cas sans chirurgie de cancer ou d'urgence	1989-90	642	25 (22-29)
Angioplastie coronaire percutanée transluminale	États-Unis, 15 hôpitaux de l'État de New York	1990	1306	38 (35-41)

Déterminations d'indications chirurgicales comme appropriées, incertaines ou inappropriées, faites a priori à l'aide de processus de groupes d'experts élaborés par Brook et autres^{6,7}. Les intervalles de confiance ont été calculés s'ils n'ont pas été déclarés.

*Voir la référence 8 (*Lancet* 1995; 345: 840) [traduction], reproduite avec permission.

« Tiré de *The Lancet*, vol. numéro, auteur(s), titre de l'article, nombre de pages, droit d'auteur (année), avec la permission d'*Elsevier*. »

Pièce 2.

Citations pour les deux prix Gairdner remportés par Henry G. Friesen, CC OM FRSC FCAHS

Prix international Gairdner, 1977 : en reconnaissance de son apport à la compréhension de la biochimie, de la physiologie et de la pathophysiologie des hormones lactogéniques et, en particulier, à l'identification de la prolactine humaine.

Prix Canada Gairdner, 2001 : pour son leadership en matière de recherches médicales au Canada et notamment pour avoir mené à l'établissement des Instituts de recherche en santé du Canada.

Cf : <https://gairdner.org/laureats/index-des-laureats/?lang=fr> [traduction]

Pièce 3.

Faire face à l'émergence de la médecine de précision (rapport fédéral sur l'innovation des soins de santé, 2015)

« [L]e groupe estime que le Canada doit être guidé par plusieurs objectifs dans sa réponse à l'émergence de la médecine de précision :

1. Élaborer des mécanismes afin d'adopter, de déployer à grande échelle et d'apporter de nouvelles connaissances cliniques issues du domaine global de la médecine de précision;
2. Assurer une position de leadership mondial dans certains domaines de recherche pertinents pour la médecine de précision - un objectif où les IRSC sont clairement l'agence primaire;
3. Établir une position de leadership mondial dans l'adoption systématique et l'amélioration itérative de ces méthodologies telles qu'elles sont appliquées aux soins cliniques dans les systèmes de soins de santé partout au Canada;
4. Veiller à une collaboration nationale et internationale maximale et à une vaste distribution des données dans le respect de la vie privée et de la sécurité;
5. Favoriser le développement du bassin de talents canadien, dans les domaines biologiques et cliniques concernés, mais aussi dans l'analyse des données et le développement de logiciels;
6. Promouvoir la commercialisation de concepts de médecine de précision conçus au Canada. »

Cf. Naylor CD, Fraser N, Girard F, Jenkins T, Mintz J, Power C, et Secrétar-

iat du Groupe consultatif fédéral sur l'innovation des soins de santé (dirigé par Clements D, Saulnier M, Ainslie P). Libre cours à l'innovation : Soins de santé excellents pour le Canada. Ottawa, Santé Canada, 2015, p. 78-79.

Références

1. Thomas L. *The Youngest Science: Notes of a Medicine-watcher*. New York: Viking Press, 1983.
2. Glover JA. *The incidence of tonsillectomy in school children*. Proc R Soc Med. 1938 Aug;31(10):1219-36.
3. Wennberg J, Gittelsohn A. *Small area variations in health care delivery*. *Science* 1973 (Dec. 14); 182 (4117):1102-08
4. Smith R. *Medical classics: Dartmouth Atlas of Health Care*. *BMJ* 2011;342:d1756
5. Naylor CD, Anderson GM, Goel V, editors. *Patterns of Health Care in Ontario: ICES Practice Atlas*. 1st Edition. Association médicale canadienne, juin 1994. For the full series of atlases, see <https://www.ices.on.ca/Publications/Atlases-and-Reports> (accessed January 6, 2019)
6. Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Koseoff J, Park RE. *A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies*. *Int J Technol Assess Health Care*. 1986;2(1):53-63.
7. Chassin MR, Koseoff J, Park RE, et al. *Does inappropriate use explain geographic variations in the use of health care services? A study of three procedures*. *JAMA*. 1987 Nov 13;258(18):2533-7. See also Leape LL, Park RE, Solomon DH, Chassin MR, Koseoff J, Brook RH. *Does inappropriate use explain small-area variations in the use of health care services?* *JAMA*. 1990 Feb 2;263(5):669-72.
8. Naylor CD. *Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine*. *Lancet*. 1995; 345:840-2.
9. Naylor CD. *What is appropriate care?* *N Engl J Med* 1998; 338:1918-20
10. Thomas L. *On the science and technology of medicine*. In: Knowles, JH,

ed. *Doing Better and Feeling Worse. Health in the United States*. New York: WW Norton, 1977, pp 35-46.

11. Cochrane AL. *Effectiveness and Efficiency: Random reflections on health services*. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.

12. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988 Aug 13;2(8607):349-60.

13. Parker AB, Naylor CD. *Subgroups, baseline risks, and treatment effects: some lessons from major cardiovascular trials*. *Am Heart J* 2000; 139(6): 952-61

14. Tardif, J-C., Rhéaume, E., Lemieux Perreault, L-P., et al., *Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib*. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Apr;8(2):372-82.

15. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. *Determining optimal therapy--randomized trials in individual patients*. *N Engl J Med*. 1986 Apr 3;314(14):889-92.

16. Guyatt GH et al (Evidence Based Medicine Working Group). *Evidence-Based Medicine A New Approach to Teaching the Practice of Medicine* *JAMA* 1992; 268 (17):2420-25

17. Horne R, Bell JI, Montgomery JR, Ravn MO, Tooke JE. *A new social contract for medical innovation*. *Lancet* 2015 Mar 28;385(9974):1153-4. Taylor DW, Taylor DW, Taylor DW, ylor DW, Chong J, DW, ylor DW, Chong

C. David Naylor

Le prix international Henry G. Friesen 2018

Le Dr C. David Naylor, OC, MD, DPhil, FRCPC, FRFC, FCAHS, est l'un des chercheurs en santé les plus réputés au Canada et ses apports marquants sur le plan de l'enseignement et des politiques ont influencé la prestation des services de santé, la santé publique et le financement de la recherche en santé. Il est actuellement professeur de médecine et président émérite, Université de Toronto (2005-2013). Antérieurement, il avait été doyen de la faculté de médecine à l'Université de Toronto, qui lui a décerné un doctorat en médecine, et boursier Rhodes et l'Université d'Oxford lui avait octroyé un doctorat en philosophie sociale et études administratives. Le Dr Naylor a créé et dirigé le plus vaste réseau indépendant au Canada de chercheurs en soins de santé, de stagiaires et d'étudiants en recherche : l'Institut de recherche en services de santé. Il est auteur ou coauteur de plus de 300 publications traitant principalement de soins cardiovasculaires. Le Dr Naylor a présidé au Canada l'Examen national de la santé publique à la suite de la flambée du SRAS en 2003, ce qui a mené à la création de l'Agence de la santé publique du Canada. En 2016-2017, il a présidé l'examen fédéral du soutien des sciences fondamentales et publié le « rapport Naylor ». Il est agrégé supérieur du Massey College de l'Université de Toronto. Le Dr Naylor s'est vu décerner plusieurs prix prestigieux et a été élu membre de la Société royale du Canada (2004), conseiller national en services de santé (2005) et officier de l'Ordre du Canada (2006); il a été intronisé au Temple de la renommée médicale canadienne (2016) et a reçu le Prix international de la recherche en santé Henry G. Friesen (2018).

Colophon

This book was set in Dutch typographer Martin Majoor's neo-humanist typeface Scala (FontShop International, Berlin, 1991), using both the serifed and unserified (sans serif) versions, and taking advantage of the full range of the set, including small caps, Old Style figures, and italics. Body copy is set in 10/13 Scala, with subheads in 10/13 Scala Sans. Headlines are set in 12/16 Scala Sans caps.

Editor: Dr Aubie Angel

Design: Willem Hart

The book was designed with the InDesign layout program, using the optical setting and taking advantage of the plus or minus tracking fea-

Achevé de d'imprimer

Le présent ouvrage a été composé en utilisant le caractère néo-humaniste Scala du typographe hollandais Martin Majoor (FontShop International, Berlin, 1991), les versions avec et sans empattements, et en tirant partie de toute la gamme, y compris les petites capitales, les formes elzévir, et les italiques. Le corps du texte est composé en Scala 10/13 avec des sous-titres en Scala Sans 10/13. Lest titres sont composés en capitales Scala Sans 12/16.

Révision: le D^r Aubie Angel

Graphisme: Willem Hart

Le présent ouvrage a été conçu avec le logiciel de mise en page InDesign, en utilisant le mode optique et en tirant partie de la fonction de crénage, au besoin.

