

Recherche biomédicale et innovation dans le système de soins.

Jean-Paul Moatti - Francine Belaisch

L'AMÉLIORATION générale du niveau de vie, des conditions d'hygiène et de protection sociale est indéniablement le facteur primordial à l'origine de l'allongement continu de l'espérance de vie dans les sociétés occidentales, depuis le début du siècle. Mais, c'est une réalité historique non moins évidente que *les progrès de la connaissance dans le domaine biomédical constituent une des principales contributions qu'une collectivité peut apporter à l'amélioration de l'état de santé de ses membres.*

Depuis les travaux de Claude Bernard et de Louis Pasteur au siècle dernier, la recherche biomédicale a connu un développement considérable, avec une remarquable impulsion ces quarante dernières années. Entamés avec les premiers sulfamides vers 1937, des progrès thérapeutiques majeurs ont été obtenus, au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, avec la découverte des antibiotiques qui ont permis de mettre fin, du moins dans les pays développés, aux ravages causés jusque-là par les infections bactériennes. Après des millénaires d'impuissance, la médecine a pu disposer, à partir des années 50, d'instruments thérapeutiques pour guérir des maladies aussi redoutables que la tuberculose, la syphilis, les septicémies, les grandes

maladies endocriniennes, voire certains cancers. Dans le même temps, les méthodes de déchocage et de réanimation, qui avaient été mises en œuvre sur les champs de bataille, ont débouché sur des avancées décisives en anesthésie, en réanimation médico-chirurgicale, puis en surveillance intensive des malades dans un état grave.

TROIS DOMAINES FONDAMENTAUX.

Aujourd'hui, les avancées récentes de la recherche biologique semblent promettre, d'ores et déjà ou dans un avenir proche, une nouvelle vague de progrès génériques dans la connaissance de l'organisme, de son développement et de ses mécanismes de régulation avec *des retombées qui dépassent probablement la « révolution thérapeutique » de l'après-1945*. Ceci en particulier dans trois domaines clés :

- celui de l'étude génétique des organismes complexes,
- celui des récepteurs cellulaires pour hormones, neutro-transmetteurs et facteurs immunologiques,
- celui de la biologie du développement et de la maîtrise de la reproduction humaine.

a. Les extraordinaires avancées accomplies depuis la fin des années 70 par la *génétique moléculaire*, en particulier grâce aux techniques de génie génétique qui, en offrant la possibilité d'amplifier un fragment déterminé d'A.D.N. (cette grosse molécule d'acide désoxyribonucléique qui porte l'information génétique), ont permis de rentabiliser les connaissances génétiques accumulées sur les bactéries et d'aborder vraiment l'étude du fonctionnement des gènes des organismes multicellulaires, des animaux supérieurs et de l'homme.

L'application des techniques de la génétique, de la biologie moléculaire et cellulaire et de l'immunologie modernes a ouvert des perspectives, inimaginables il y a seulement quelques années. On peut légitimement espérer comprendre la nature de nombreuses maladies héréditaires et, à terme, envisager des tentatives de correction (par exemple pour les maladies héréditaires de l'hémoglobine).

« *On peut à coup sûr mettre aux oubliettes la théorie selon laquelle la recherche fondamentale en biologie moléculaire ne peut convenir à traiter du problème du cancer* » ; et il faut y adjoindre l'importance des travaux concernant la différenciation des cellules sanguines qui sont à l'origine d'hypothèses nouvelles sur la nature des cellules malignes.

Traditionnellement abordée par deux voies opposées, l'une virale, l'autre chimique, *la cancérogenèse* a été l'objet, au cours des toutes dernières années, de découvertes spectaculaires favorisant la convergence de ces deux approches. La découverte dans le génome humain d'une série de gènes normaux susceptibles de jouer un rôle majeur à l'origine des tumeurs, par expression quantitativement ou qualitativement anormale à des stades de la différenciation où ils ne devraient plus s'exprimer, permet, pour la première fois, de comprendre au plan génétique ce qu'est une tumeur. L'inventaire de ces « oncogènes », leur isolement et leur analyse constituent depuis ces deux der-

nières années une avancée remarquable dont les perspectives sont encore mal cernées. Parallèlement, grâce aux techniques moléculaires longtemps absentes de l'approche chimique de la cancérogenèse, une recherche systématique des perturbations structurales de l'A.D.N., introduites par des agents chimiques ou par des radiations, permet d'explorer, au niveau moléculaire, les mécanismes de la mutagenèse. La relation entre mutagenèse et cancérogenèse, postulée depuis près de soixante-dix ans, a reçu une confirmation massive à la suite du « test de Ames » (du nom de son inventeur) : ce test, mis au point en 1973, permet aux biologistes de détecter rapidement si tel ou tel composé chimique est susceptible d'induire dans les cellules où ils pénètrent un processus de cancérogenèse. Tout récemment, c'est bien une mutation ponctuelle qui a été détectée dans un des oncogènes isolés de tumeur humaine.

b. La dernière décennie a apporté beaucoup de lumière sur *la nature et le fonctionnement des récepteurs* qui permettent aux cellules de reconnaître les signaux chimiques et d'y répondre.

Le développement de la neurobiologie, des travaux sur les récepteurs des neuromédiateurs et en particulier la mise en évidence récente (1973) de l'existence dans le cerveau de molécules qui, sans appartenir à la même famille chimique que la morphine, ont une action similaire (enképhalines et endorphines), ouvrent la voie à une progression radicale des connaissances sur le système nerveux, à des possibilités nouvelles de traitement des maladies du système nerveux et des organes des sens ainsi que de la douleur. À terme, ces travaux laissent entrevoir un éclairage nouveau sur le psychisme et le comportement et sur des maladies mentales comme la schizophrénie ou la dépression nerveuse...

En immunologie, la découverte du rôle régulateur des cellules lymphocytes T et de leurs médiateurs dans la physiologie du système immunitaire a également constitué un tournant. De façon générale, le développement de l'immunologie bénéficie directement au diagnostic et au traitement de problèmes de santé aussi importants que le rejet des allogreffes, le cancer, l'éradication des maladies infectieuses et parasitaires, l'asthme et bon nombre de processus inflammatoires.

c. Enfin, les progrès de la biologie du développement conduisent notamment à poser dans des termes totalement nouveaux pour l'histoire de l'humanité *le problème de la reproduction humaine* avec de multiples conséquences éthiques et culturelles.

Le succès de la « fécondation *in vitro* et transplantation embryonnaire » qui permet de féconder hors de l'organisme « en éprouvette » un ovule humain a été spectaculairement illustré par la naissance, le 24 février 1982, d'Amandine, premier enfant conçu, dans notre pays, selon cette méthode ; elle constitue d'ores et déjà un traitement des stérilités tubaires (anomalie des trompes représentant 20 à 30 % des stérilités féminines). L'obtention par une équipe française d'un stéroïde antiprogesterone permet d'envisager, si les essais cliniques qui s'étendront sur plusieurs années sont concluants, une nouvelle méthode de régulation du cycle féminin (une « pilule » qui n'a besoin d'être prise que deux jours par mois), tandis que se

développe parallèlement avec sérieux, à l'échelon mondial, la mise au point de méthodes efficaces de contraception masculine notamment par traitement hormonal.

Quant au diagnostic prénatal, il va bénéficier au premier chef des méthodes de génie génétique qui permettent de détecter directement les anomalies des gènes par le recours à des sondes moléculaires (séquences d'A.D.N. correspondant à tout ou partie du gène exploré et qui s'hybrident de manière rigoureusement spécifique avec le gène ou le fragment de gène dont elles sont la réplique). Dans certains cas, le diagnostic prénatal par sonde génétique représentera un perfectionnement, par son caractère potentiellement moins invasif, plus précoce et très spécifique, par rapport aux méthodes déjà existantes : c'est le cas pour des maladies héréditaires dues à des anomalies de l'hémoglobine comme la drépanocytose et la thalassémie (affections qui touchent essentiellement les sujets d'origine africaine, méditerranéenne et du Sud-Est asiatique) dont le diagnostic par génie génétique existe désormais dans un laboratoire de recherche hospitalier français. Mais, dans d'autres cas, dans des maladies aussi gravement invalidantes que la myopathie de Duchenne ou la mucoviscidose, il s'agira d'une approche diagnostique totalement nouvelle.

UNE TRIPLE APPROCHE.

La fantastique progression récente des sciences biologiques ne doit pas faire oublier que la recherche biomédicale n'est en mesure de remplir sa finalité de contribution à l'amélioration de l'état de santé des populations que si elle parvient à combiner efficacement *une triple approche* :

— l'approche des *mécanismes moléculaires et cellulaires* de la pathologie qui est le domaine privilégié de la *recherche fondamentale*, qu'il s'agisse des disciplines à proprement parler biologiques (biologie et génétique moléculaires, biologie cellulaire, immunologie fondamentale...) ou physico-chimiques (biochimie structurale, biophysique moléculaire...);

— *l'abord expérimental et clinique* — la recherche clinique concernant toute recherche compatible avec les règles d'éthique fondée sur des informations recueillies sur l'homme sain ou malade — des grands systèmes physiologiques et de leurs dérèglements pathologiques²;

— l'approche des problèmes à *l'échelle des groupes sociaux et des populations* qui relèvent de la *recherche en santé publique*.

Si les méthodes correspondant aux principales composantes de la recherche en santé publique (la statistique, la sociologie et l'économie) ont souvent pris naissance en dehors du champ médical, leur contribution à la connaissance et à l'amélioration de l'état de santé de la population n'en est pas moins décisive. La spécificité de l'homme oblige, en effet, à passer par l'observation (voire à l'expérimentation lorsque celle-ci est compatible avec les règles de l'éthique) sur des individus ou, plus souvent, des groupes d'individus avant de pouvoir affirmer la pertinence vis-à-vis de l'espèce humaine des acquisitions nouvelles de la connaissance, y compris celles qui viennent

d'autres domaines de la recherche biomédicale.

L'épidémiologie, dont certains des spécialistes français les plus éminents ont pu écrire qu'elle est « *une science, aux multiples définitions, une des plus courantes étant l'étude de la répartition des maladies et des facteurs qui leur sont liés*³ », constitue une technique essentielle de la recherche et des actions en santé publique. Sous sa forme d'*épidémiologie descriptive*, qui vise à évaluer la fréquence d'une maladie ou de facteurs associés, elle apporte de précieuses informations pour la surveillance médicale des populations (pour certaines maladies transmissibles, des réseaux de surveillance permettent de déceler précocement leur apparition; un enregistrement des malformations congénitales aurait sans doute révélé plus tôt les phocomélies dues à la thalidomide; les statistiques de mortalité ont mis en lumière dès les années 50 le développement explosif des cancers broncho-pulmonaires), pour la planification et l'évaluation de l'efficacité des actions et programmes de santé, et pour le développement même de la recherche (par exemple, l'adéquation géographique de la mortalité par cirrhose et par cancer des voies aérodigestives supérieures suggère fortement la responsabilité de l'alcool).

Sous sa forme d'*épidémiologie analytique* qui vise soit à déceler les causes d'apparition d'une maladie, soit à déterminer des facteurs de risque prédictifs qui permettent d'intervenir auprès des sujets à haut risque sans forcément se préoccuper de relation causale, elle est souvent la seule méthode scientifique qui permet de pallier les limites et les incertitudes des disciplines biologiques et médicales. Cet apport de l'observation au niveau des populations est en effet essentiel chaque fois que s'avèrent difficiles le passage des études *in vitro* sur des cellules isolées aux effets sur l'organisme entier, ou l'extrapolation de l'animal à l'homme, ou enfin que l'étude de cas cliniques isolés ne permet pas de tirer de conclusions générales. Ainsi par exemple, ce sont de multiples enquêtes épidémiologiques qui ont permis de transformer en quasi-certitude la plausibilité du rôle causal du tabac dans les cancers broncho-pulmonaires, les effets cancérigènes des faibles doses de rayonnements ionisants et de certains toxiques chimiques comme le chlorure de vinyle ou de l'amiante. Ce sont également de telles enquêtes qui ont permis de mettre en évidence de façon indiscutable une augmentation continue, c'est-à-dire sans seuil, du risque de cardiopathies ischémiques, en fonction de la valeur de la pression artérielle, ou bien le rôle propre de l'âge de la mère dans le risque de trisomie 21, ou enfin d'incriminer l'intervention de facteurs nutritionnels (taux et nature des graisses et des protéines alimentaires) dans la fréquence d'une grande variété de cancers ainsi que le rôle des œstrogènes dans l'évolution des cancers du sein. De même, les travaux épidémiologiques sur les facteurs de risque de prématurité et de mortalité périnatale, en liaison étroite avec une recherche clinique efficace qui avait montré par exemple les mécanismes de l'anoxie cérébrale pendant l'accouchement et permis d'en modifier le cours, ont contribué directement aux succès des actions de prévention et de santé publique dans ce domaine⁴. Enfin, il suffit de citer, à titre d'exemples, quelques essais thérapeutiques réalisés en France ces dernières

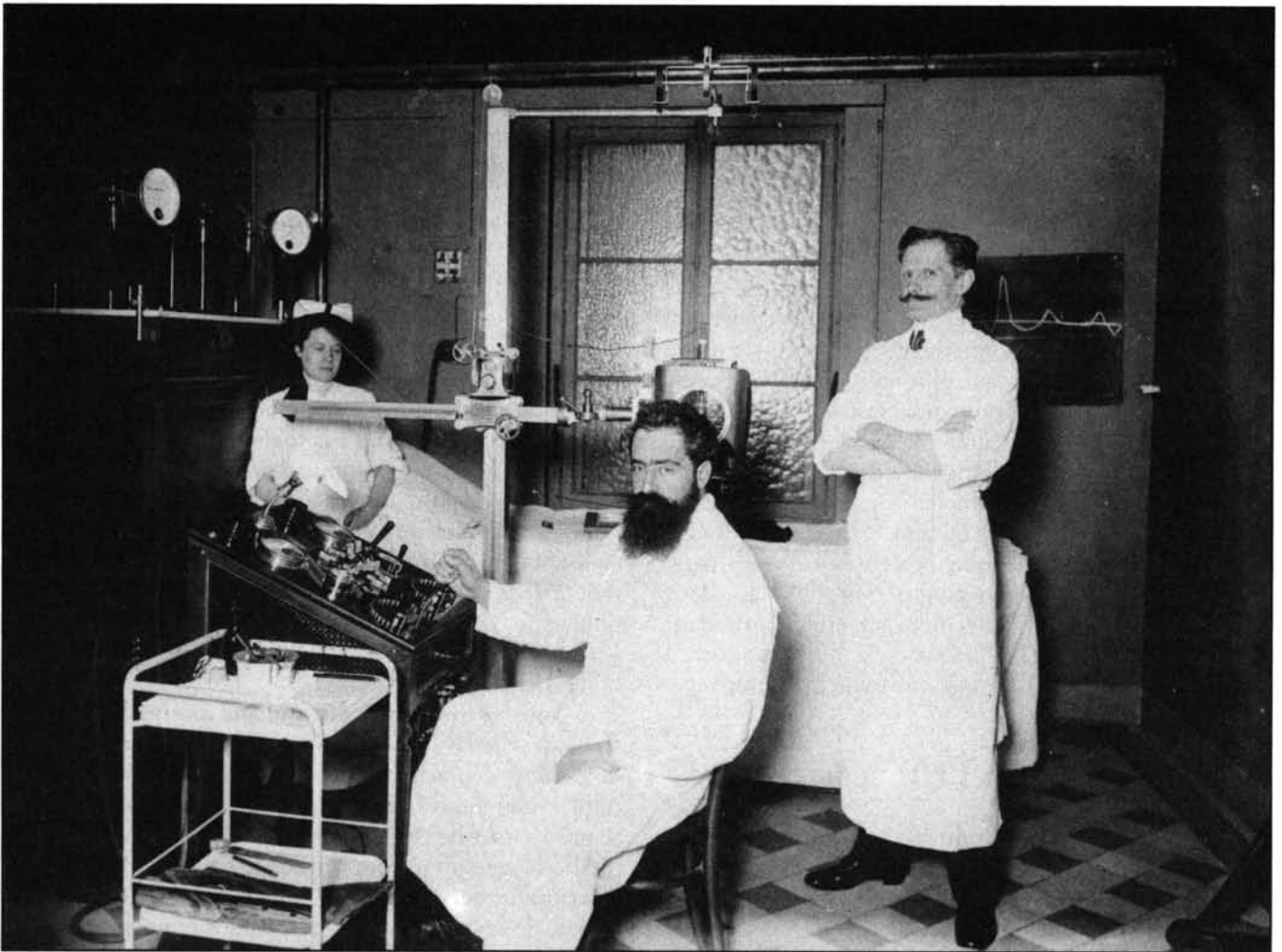


Photo 2

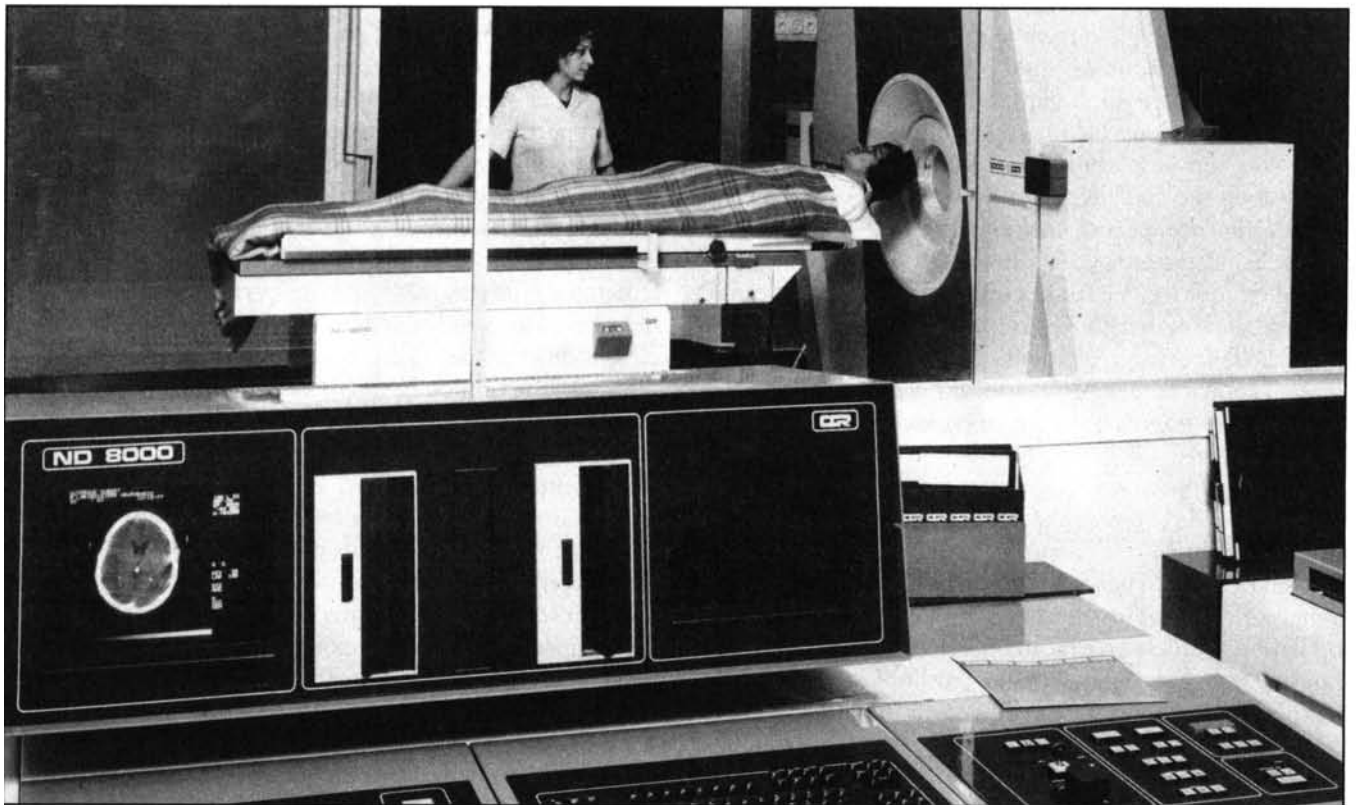


Photo 3

années et dont l'impact sur la santé publique est manifeste : supériorité du traitement journalier à trois piqûres d'insuline sur le traitement à une piqûre pour le diabétique, intérêt de l'antibiothérapie dans les prothèses de la hanche, efficacité de nouveaux traitements du cancer du sein ou des bêta-mimétiques dans les menaces d'accouchement prématuré.

Quant à l'économie de la santé qui vise en particulier à définir les conditions d'une allocation optimale de ressources qui, par nature, ne peuvent jamais être illimitées, elle peut également contribuer directement à augmenter l'efficacité sanitaire et médicale du système de soins.

UN LIEN DIRECT AVEC L'INNOVATION TECHNOLOGIQUE.

La recherche biomédicale ne contribue pas seulement de façon générale aux progrès de la connaissance scientifique. Elle est aussi directement reliée au *flux continu d'innovations technologiques* qui irriguent le système de soins à un rythme sans cesse plus soutenu : soit qu'elle soit elle-même à l'origine de ces innovations (par exemple par la mise au point de certains médicaments ou, avec le développement récent des réactifs d'analyse biologique immunologiques et enzymo-immunologiques), soit qu'elle contribue à l'application dans le domaine biomédical de progrès scientifiques, techniques et industriels issus d'autres secteurs.

Ainsi, les progrès rapides de l'industrie chimique de synthèse ont stimulé la multiplication des molécules susceptibles d'applications thérapeutiques comme médicaments ; ceux de la chimie macromoléculaire, les matériaux plastiques de soins et les conditionnements stériles ; ceux de l'électronique, les matériels de surveillance intensive ou d'exploration fonctionnelle (électrocardiographes, électroencéphalographes, électro-myographes) ainsi que des analyseurs automatiques pour les laboratoires.

On prendra conscience de cette accélération du rythme de l'innovation si l'on veut bien se souvenir que nombre des technologies qui marquent désormais l'exercice médical et qui ont fait leur preuve dans la réduction de la mortalité, de la morbidité ou des handicaps ont pris naissance il y a tout au plus deux ou trois décennies, et n'ont connu une diffusion généralisée que ces dix dernières années.

Parmi ces progrès technologiques les plus marquants des dix dernières années du *génie biologique et médical*⁵, on peut citer : les prothèses articulaires, dont la plus répandue est celle de la hanche, qui transforment le pronostic de la pathologie traumatique ou rhumatismale des personnes âgées ; les stimulateurs cardiaques, dont l'origine remonte à peine à vingt ans, qui donnent aux malades implantés (plus de 60 000 actuellement en France) une durée de survie presque comparable à celle de leurs contemporains qui ne souffrent d'aucune affection cardiaque ; les appareils d'hémodialyse qui assurent actuellement la survie de plus de 100 000 insuffisants rénaux dans le monde occidental tandis que plus de 70 000 transplantations rénales chez les

grands urémiques autrement condamnés ont été réalisées depuis les premières greffes, en 1952, aux Etats-Unis et en France ; le cœur-poumon artificiel extra-corporel, dont le premier prototype date de 1950, et qui permet d'oxygéner le sang et d'en assurer la circulation pendant une intervention chirurgicale sur le cœur et les gros vaisseaux. Plus proche encore dans le temps se situe la diffusion des lasers chirurgicaux, des biomatériaux pour prothèses implantables ou des premières commandes d'environnement pour personnes handicapées ainsi que des systèmes de surveillance dynamique de l'individu en activité (par exemple systèmes Holter d'enregistrement continu de l'E.C.G.).

Mais, c'est dans le domaine des appareillages diagnostics, et plus particulièrement de *l'imagerie médicale*, que le rythme d'innovation a sans nul doute été le plus accéléré dans les quinze dernières années : depuis la première image du corps humain obtenue en 1896 par l'Allemand Roentgen grâce aux rayons X, la radiographie a connu d'immenses progrès mais elle ne fournit que des images anatomiques. C'est seulement dans les années 60 que l'on a pu disposer, pour la première fois, avec la médecine nucléaire, d'une technique d'imagerie qui fournit des informations sur le fonctionnement des organes et l'état des tissus qui les constituent après injection de corps radioactifs (ou radioéléments) spécifiques⁶. Contrairement aux images classiques de radiographie et de scintigraphie, qui sont des projections sur un plan d'une superposition de structures anatomiques, les tomographies fournissent de véritables coupes du corps examiné. Grâce à une technique de reconstruction informatique de l'image, héritée de la radioastronomie, la tomographie axiale transverse assistée par ordinateur, plus connue sous le nom de scanner, a permis de visualiser la répartition de la densité des tissus dans une coupe de l'organe examiné et de mettre en évidence les structures les plus fines : l'apport, notamment dans la localisation anatomique précise des tumeurs en neuroradiologie, a été immense. Et, il s'est écoulé moins de dix ans entre le premier prototype de scanner pour les seuls examens crâniens, mis au point par les Anglais Hounsfield et MacCormack en 1972, et les machines « corps entier » actuelles qui ont, de fait, atteint le niveau de performance maximale obtainable avec cette technologie.

L'informatique a parallèlement rendu possible la numérisation de l'image qui offre des avantages indéniables par rapport à la radiographie classique grâce à la qualité de son information à forte dynamique de mesure, et à la possibilité de stocker directement l'image dans des mémoires (disques, bandes magnétiques) en évitant le recours au film ; la radiographie numérisée est ainsi un instrument particulièrement performant dans l'exploration des vaisseaux.

Mais, l'imagerie médicale a dans le même temps connu un important renouvellement par l'apport d'autres technologies qui n'utilisent pas les rayonnements ionisants : l'échographie ultrasonore dont on sait l'intérêt pour la surveillance de la grossesse, l'exploration de l'abdomen, des cavités cardiaques et des vaisseaux périphériques ; et, dernièrement, la résonance magnétique nucléaire qui utilise les propriétés de certains noyaux ato-

miques, comme l'hydrogène, présents en grande quantité dans le corps humain, dont les premières images du corps datent de 1974-1975. La R.M.N. est porteuse, là encore, d'immenses progrès dans la visualisation des tissus mous et donc l'étude de la jonction entre l'os et le muscle, de la moelle, des tumeurs, dans la discrimination entre tissus sains et pathologiques, et à terme dans la mesure des flux sanguins et du métabolisme (couplage avec la spectrométrie R.M.N.).

Cet exemple de l'imagerie révèle des tendances plus générales d'évolution des technologies biomédicales :

— l'évolution vers des technologies moins invasives, les progrès recherchés visent non seulement à augmenter les performances diagnostiques ou thérapeutiques mais aussi à améliorer la qualité des soins et le confort du patient et à réduire la douleur et les risques. Ainsi la fibroscopie pour l'exploration gastrique, l'échographie⁷ permettent d'éviter des recours aux rayons X, l'angiographie numérisée de supprimer les risques d'injection de produits de contraste par voie artérielle et le recours à des anesthésies générales lors d'examens vasculaires... De même, les techniques de traitement ambulatoire, par exemple pour les insuffisants respiratoires chroniques, s'inscrivent dans une perspective de réinsertion meilleure et plus rapide du malade. On conçoit cependant aisément que la légitime inclusion de tels critères dans la conception des technologies médicales rend d'autant plus complexe l'évaluation de leur efficacité ;

— l'impact de l'informatique et de la technologie des microprocesseurs produit un double mouvement de *concentration et sophistication* d'une part, de *banalisation* d'autre part. La complexité des phénomènes vivants a justifié, jusqu'à présent, leur approche monoparamétrique. Maintenant, des outils physiques (émission de positrons, résonance magnétique nucléaire, tomographie...) et surtout informatiques justifient que l'on tente de comprendre ces phénomènes selon une analyse multiparamétrique et simultanée, ce qui conduit vers des appareils complexes dont l'emploi nécessite une importante logistique en appareils et en hommes. L'autre direction, alimentée par exemple par la miniaturisation des composants, mène vers la création d'appareils de maniement simple, capables d'être à la disposition des médecins cliniciens, voire des patients eux-mêmes et de mesurer des paramètres physiologiques élémentaires (échographes, E.C.G., mesure de la pression artérielle, kits de dosage biologique), ce qui est porteur d'avantages mais peut aussi susciter des inconvénients (problèmes de formation des praticiens, voire risque de développement abusif de l'autodiagnostic et de l'automédication).

AU CŒUR DES ENJEUX INDUSTRIELS.

Dans ce contexte d'accélération simultanée des progrès de la connaissance et de la diffusion des innovations, il peut sembler paradoxal que la récente loi d'orientation et de programmation de la recherche du 15 juillet 1982 ait jugé indispensable d'inclure explicitement des missions dites de transfert pour les organismes publics de

recherche, et que ceci ait été ressenti comme une orientation nouvelle par la communauté scientifique. Ainsi, par exemple, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, en plus de sa finalité intrinsèque de contribution à la connaissance et l'amélioration de la santé de l'homme, doit « *se préoccuper de valoriser ses travaux à la fois du point de vue industriel (pour contribuer à l'essor économique du pays) et du point de vue social (pour favoriser une utilisation aussi rapide que possible des innovations issues de ses recherches en vue d'améliorer les réponses de la société aux problèmes de santé)* ». Il existe, en effet, à l'heure actuelle trois ordres de raisons qui interdisent de s'en remettre à la seule spontanéité des relations entre chercheurs et acteurs du système de soins si l'on veut récolter au mieux les fruits économiques et sociaux de la recherche.

Un *premier ordre de raisons* tient, bien sûr, à l'ampleur considérable des enjeux économiques et industriels liés à la santé. Les pays comme le nôtre consacrent une part croissante de leur richesse nationale aux dépenses de santé : entre 1970 et 1983, la part de la consommation médicale finale (valeur des biens et services médicaux acquis sous une forme marchande) passe de 5,7 % à 8,2 % du produit intérieur brut et de 9,4 % à 12,4 % de la consommation finale des ménages⁸. On a pu estimer le nombre total de personnes employées en France dans la « filière santé » en 1978 à 1 216 000 personnes, soit 5,6 % de l'emploi total, dont 70 % environ correspondent aux seuls emplois médicaux et hospitaliers⁹. Enfin, quel que soit l'indicateur retenu, le poids des industries de santé dans l'ensemble des entreprises industrielles françaises est en augmentation constante depuis dix ans.

Avec ses 38 milliards de francs de chiffre d'affaires en 1983 qui la placent au quatrième rang mondial après les U.S.A., le Japon et la R.F.A., ses exportations en croissance rapide, et son solde des échanges internationaux bénéficiaire de 3 milliards, malgré son déficit pour les produits chimiques actifs, les redevances et les brevets, l'industrie pharmaceutique française présente un bilan que peut lui envier l'autre secteur industriel concerné : celui du génie biologique et médical. Alors qu'au début des années 70 notre production nationale d'équipements biomédicaux équivalait à notre marché intérieur, le différentiel négatif apparu en 1975 ne cesse de se creuser depuis : la France représentait 7,8 % du marché mondial en 1982 pour une part française de la production internationale de 5,2 % seulement, avec comme sanction un déficit de plus d'un milliard pour la balance des paiements.

Dans la santé, comme dans l'électronique, la capacité d'innovation fondée sur la recherche constitue bien la première variable stratégique de la compétitivité des firmes.

L'industrie pharmaceutique l'a compris depuis bien longtemps. Elle investit plus de 11 % de son chiffre d'affaires dans la recherche-développement, ce qui la place au troisième rang français, après la construction aéronautique et l'électronique, devant l'informatique, alors que ces dépenses sont autofinancées pour l'essentiel (88 %) à la différence de ces autres branches. Pourtant, en dépit de cet effort, la position de notre pays pour la mise sur le marché de nouvelles molécules actives tend à se détériorer

(deuxième rang mondial si l'on raisonne sur la période 1970-1980 mais cinquième seulement sur 1975-1980). C'est que, du fait de la taille relativement plus modeste des groupes français¹⁰, lorsque notre industrie consacre un franc à la recherche pour le médicament, ses concurrentes multinationales américaines, japonaises ou suisses, y investissent un dollar, un deutsche mark ou un franc suisse !

Le panorama industriel du génie biologique et médical en France, ce sont « 25 000 salariés productifs, 400 P.M.I., deux grands (*Compagnie générale de radiologie, filiale de Thomson, et Essilor pour la lunetterie*), l'intervention de presque tous les grands groupes (*Elf, Rhône-Poulenc, C.G.E., Matra, S.N.I.A.S.*) dans le domaine par des filiales¹¹ ».

Les difficultés de cette industrie proviennent, pour l'essentiel, de la faiblesse de ses entreprises sur les marchés et technologies porteuses (respirateurs, stimulateurs cardiaques, prothèses, appareils à ultrasons, appareils automatisés d'analyse biologique...). Le diagnostic en est bien établi : « *L'absence d'interaction entre grandes entreprises et P.M.E., de transferts horizontaux de technologie entre industries et de relations réelles avec les milieux de recherche publique et les utilisateurs constitue une entrave aux transferts des résultats de la recherche fondamentale vers leurs applications potentielles mais aussi un obstacle à la perception de ces applications en raison de la méconnaissance des demandes exprimées par les utilisateurs finaux¹².* »

Un deuxième ordre de raisons pour un effort conscient de valorisation de la recherche tient à des pesanteurs bien « françaises ».

L'excellence de notre recherche biomédicale publique est en effet trop rarement le point d'appui de succès industriels. Les héritiers industriels de Louis Pasteur, fondateur de la microbiologie, la science des micro-organismes, se trouvent aujourd'hui plutôt au Japon. Ses entreprises, par leur maîtrise des technologies de la fermentation et du génie enzymatique, ont fait de ce pays le premier producteur mondial d'enzymes, d'acides aminés et de condiments artificiels et le second d'antibiotiques. Les apports décisifs de la recherche française à l'immunologie moderne, qu'illustre par exemple le prix Nobel 1980 du professeur Jean Dausset pour sa découverte du rôle du complexe majeur d'histocompatibilité (ou système H.L.A.) dans les mécanismes de l'immunité cellulaire qui a permis d'immenses progrès dans les greffes et transplantations¹³, n'ont pas empêché « *les compagnies étrangères de prendre une place majoritaire de notre marché dans la commercialisation de réactifs immunologiques, mêmes les plus simples, comme les antisérums bruts¹⁴.* »

Un troisième ordre de raisons, lié aux enjeux économiques de la recherche, n'a rien de spécifiquement hexagonal.

Il s'inscrit comme une nécessité universelle dans les évolutions les plus récentes de la recherche, de la pathologie et du contexte économique qui tendent à rendre caduque la conception de l'innovation comme un processus linéaire déroulant progressivement la séquence : recherche fondamentale/recherche appliquée/développe-

ment/industrialisation/commercialisation.

Prenons l'exemple de la stratégie classique, encore pratiquée par la majorité des centres industriels de recherche, pour *la mise au point d'un médicament*. Son point de départ est l'observation empirique d'effets sur l'homme ou l'animal d'un produit d'origine naturelle (par exemple : le pénicillium) ou d'une molécule chimique isolée. Lorsqu'une propriété thérapeutique d'une structure moléculaire de base est ainsi repérée, l'essentiel de la recherche consiste à effectuer un « screening » ou criblage systématique des composés obtenus par synthèse chimique (addition ou substitution de radicaux à la structure de base), pour aboutir à l'efficacité optimale du principe actif du médicament. Le tri de ces molécules de synthèse est effectué à partir des résultats expérimentaux constatés sur des modèles animaux et de leur extrapolation plus ou moins incertaine à l'homme. Puis viennent les études pharmacologiques, toxicologiques, de dosage et de forme de médicament qui incluent les essais requis par la réglementation avant la mise sur le marché dont les exigences se sont considérablement accrues¹⁵. Cette approche, qui fait largement appel à des techniques répétitives, ne nécessite guère de recherche de « base » que pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse en chimie organique et extractive, ou d'essais cliniques. Elle a donné d'excellents résultats pour des pathologies infectieuses, qui pouvaient être aisément éradiquées par des molécules agissant directement sur leur origine virale ou bactérienne, ainsi que pour des classes thérapeutiques majeures (diurétiques, corticoïdes... sans oublier l'aspirine !). Mais son ratio coût-efficacité ne cesse de se détériorer au fur et à mesure qu'il faut procéder à un screening de plus en plus sophistiqué de molécules de plus en plus nombreuses : actuellement, une molécule sur 5 000 à 6 000 finit par arriver sur le marché au terme d'un processus qui s'étale sur sept à douze ans et coûte de 100 à 300 millions de francs !

Or, il est désormais possible de concevoir un médicament de façon « architecturale » en évoluant « *non plus du médicament vers la cible mais de la cible vers le médicament¹⁶* ». Les nouveaux moyens d'analyse et d'exploration du vivant (microscopie électronique, chromatographie, spectroscopie R.M.N., traitement informatisé du signal, biotechnologies) ont permis une véritable révolution de la recherche clinique qui a spectaculairement progressé dans la connaissance étiologique des maladies et des sciences biologiques qui sont passées de l'étude des fonctions et organes de l'individu à celle de l'organisation des cellules et des facteurs moléculaires de la vie. Les divers « messagers » (hormones, peptides...) qui, en activant leurs cibles biologiques (enzymes, récepteurs cellulaires) sont à l'origine des réponses physiologiques (douleur, tension artérielle, coagulation, immunité...), sont progressivement identifiés et caractérisés. Le point de départ d'un cycle d'innovation peut être la découverte par la recherche fondamentale d'une cible biologique susceptible d'être impliquée dans un mécanisme physiologique ou pathologique, et l'étude de sa structure moléculaire et de son fonctionnement (stimulation, blocage) ; la synthèse chimique de molécules, dont la structure peut alors être « projetée »

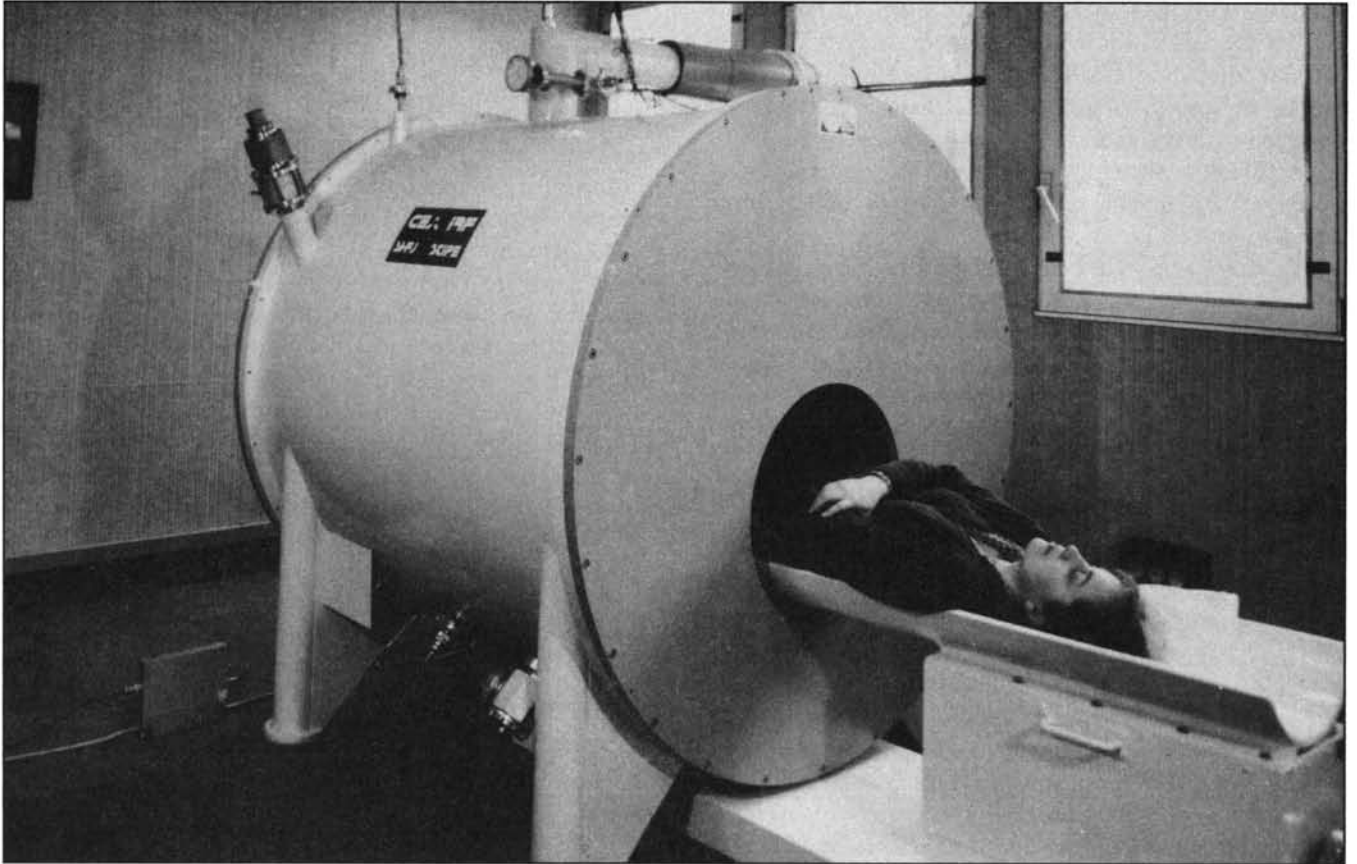


Photo 4

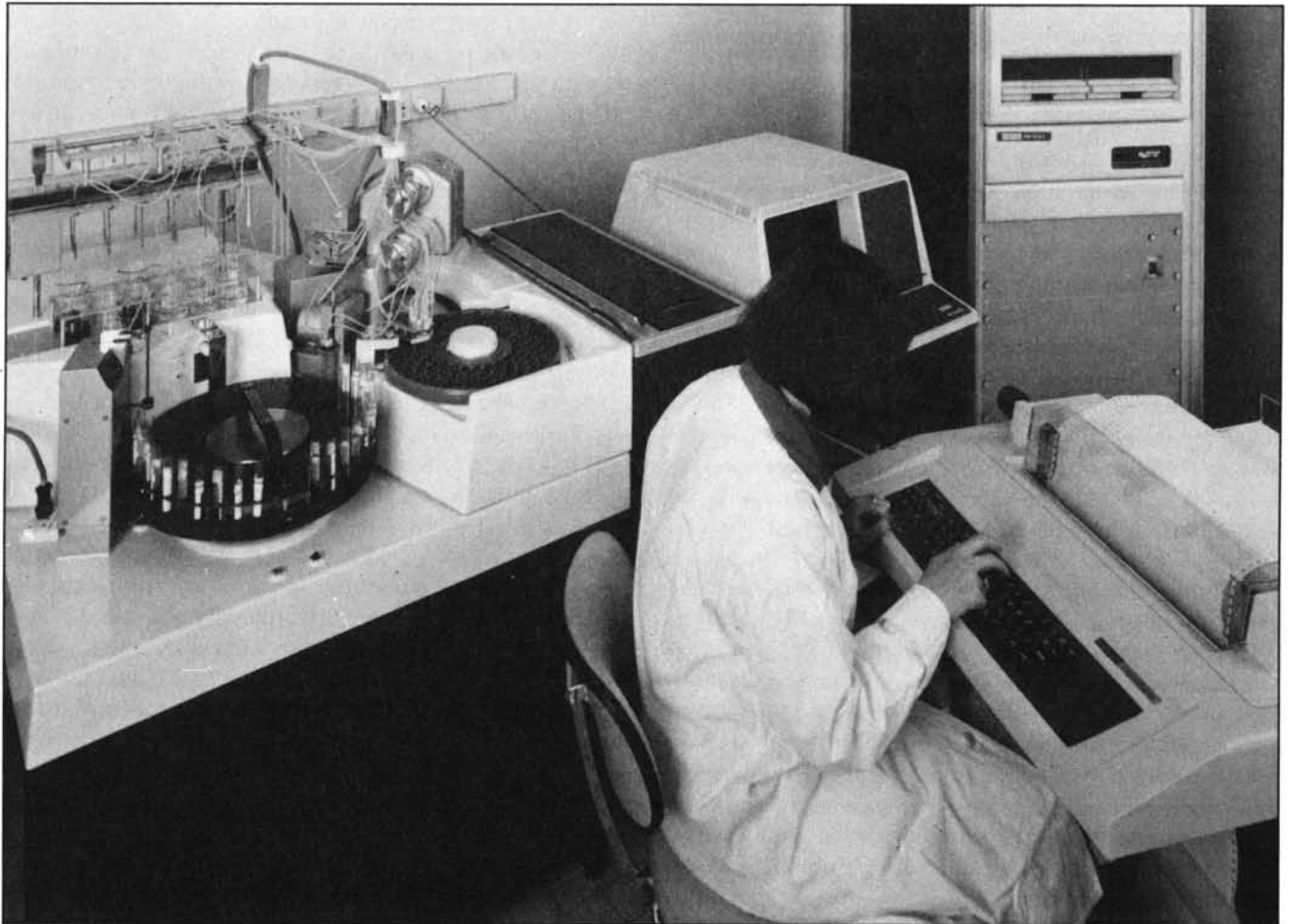


Photo 5

en fonction de celle de la cible visée¹⁷, n'interviendra que dans un second temps.

Cette stratégie de « conception et d'isolement de molécules nouvelles à partir de leurs récepteurs potentiels » a commencé de faire ses preuves avec les antihistaminiques H₂ pour le traitement de l'ulcère, les bêtabloquants pour l'hypertension artérielle ou les antagonistes du calcium dans l'angine de poitrine. Elle est riche de potentialités en immunologie (immunomodulateurs, médiateurs de l'inflammation...), en endocrinologie ou dans les neurosciences (psychotropes, antalgiques, tranquillisants, antiépileptiques...). Ses avantages sont multiples : création de médicaments plus novateurs (et donc plus performants dans la compétition internationale) et plus spécifiques (donc moins à même de produire des effets latéraux imprévus) ; meilleure rentabilité des investissements de recherche-développement (moins de molécules à étudier ; plus de certitude dans l'évaluation des effets). Ils confirment cette notation de la National Science Foundation des Etats-Unis que la recherche fondamentale « *est encore ce qu'il y a de moins cher dans les processus d'innovation*¹⁸ ». La réussite de cette approche suppose que la collaboration entre chercheurs « fondamentalistes » et chercheurs des secteurs industriel et hospitalier ne se fasse plus seulement par transferts successifs (et souvent trop tardifs) de résultats ou de brevets mais se noue, le plus possible, en « amont » par une proximité et un échange constants. C'est cet esprit d'association précoce entre partenaires qui préside en tout cas à nombre des programmes de collaboration passés entre l'I.N.S.E.R.M. et les entreprises pharmaceutiques (85 depuis 1981).

LE COUPLAGE DE LA SCIENCE ET DE LA TECHNOLOGIE.

Le troisième ordre de raisons de la nécessité du transfert vient d'un autre bouleversement récent dans les relations entre recherche biomédicale et industrie : des techniques de pointe, élaborées dans leurs laboratoires par les biologistes pour les progrès de leurs disciplines, constituent en même temps l'occasion d'initier des processus industriels nouveaux.

Jusqu'à présent, pour améliorer les performances des cellules vivantes utilisées dans la recherche ou l'industrie, les chercheurs avaient dû se contenter de sélectionner les meilleures espèces et variétés. En offrant la possibilité d'introduire dans les chromosomes d'une cellule un message génétique qui lui est étranger, et, par exemple, en insérant dans une bactérie un gène étranger codant la synthèse d'une protéine « utile », les techniques de *génie génétique* permettent d'espérer la production massive par des micro-organismes de molécules indispensables mais fabriquées en quantités infimes par les organismes supérieurs et obtenues actuellement, à des coûts très élevés, par extraction de cellules animales ou humaines : hormones humaines comme l'insuline (la première à avoir été synthétisée par génie génétique, 1978, et mise sur le marché, 1983) ; hormone de croissance ; neuropeptides ; substances à propriétés antivirales, voire antitumorales (interférons, inter-

leukine-2) ; vaccins. Ainsi, là où il fallait 500 000 cervelles de mouton pour extraire 5 mg de somatostatine, une hormone essentielle dans le processus de croissance dont certains malades présentent une carence, il suffit maintenant de 100 g de bactéries dans un fermenteur de 8 litres ! Le génie génétique peut également contribuer à améliorer les procédés de production de molécules déjà fabriquées à grande échelle par voie biologique (antibiotiques, vitamines, acides aminés, hormones stéroïdes).

La biologie cellulaire et l'immunologie ont aussi apporté une grande contribution technologique avec la découverte (1975) que la fusion de certaines cellules tumorales (donc immortelles) avec les lymphocytes (vulgairement globules blancs) qui produisent les anticorps, éléments clés de la réponse immunitaire, permettait de constituer à partir de ces « hybridomes » des lignées cellulaires productrices d'un seul type *d'anticorps, dits monoclonaux*, que l'on peut cultiver indéfiniment *in vitro*. Jusque-là, les anticorps ne pouvaient être obtenus que mélangés les uns aux autres au sein d'un sérum sanguin animal. Les anticorps monoclonaux ont d'ores et déjà permis la mise au point de réactifs très spécifiques pour le diagnostic médical d'infections virales ou microbiennes, de l'insuline dans le sang ou de la grossesse ; et ils suscitent des espoirs d'applications thérapeutiques.

Ce couplage de la science et de la technologie explique l'extraordinaire engouement du début des années 80 pour les entreprises de biotechnologies, notamment aux Etats-Unis (220 créations ces dix dernières années). Ces sociétés ont le plus souvent été fondées par des chercheurs universitaires avec l'appui du capital-risque spécialisé dans le lancement d'affaires nouvelles (venture capital) et des grands groupes chimiques et pharmaceutiques : en 1981, lors de leur première introduction à la Bourse de New York, deux des plus célèbres, Genentech et Cetus récoltaient, sans difficultés, respectivement 35 et 120 millions de dollars¹⁹ ! Depuis ce « boom » biotechnologique, une certaine morosité s'est installée, et l'on reconnaît aujourd'hui outre-Atlantique que « *la quasi-totalité des entreprises de génie génétique perd de l'argent et entame progressivement son capital initial*²⁰ ».

Le passage de quelques millièmes de l'activité économique mondiale à plusieurs centièmes d'ici à quinze à vingt ans pour l'ensemble des industries qui recourent à des processus biologiques constitue en soi un énorme enjeu²¹. Mais, les techniques de pointe de l'ingénierie génétique appliquée à la pharmacie ou des anticorps monoclonaux ne représenteront qu'une part limitée de cette croissance : la seule certitude actuelle est qu'elle sera insuffisante pour assurer la pérennité de toutes les entreprises qui s'y sont engagées de par le monde. Ceci d'autant plus que ces techniques doivent souvent faire la preuve de leur rentabilité financière supérieure vis-à-vis de filières de production déjà existantes : il est, par exemple, loin d'être encore certain que l'insuline par génie génétique gagne sa « guerre commerciale » contre celle produite par extraction à partir des pancréas de porc.

C'est que le décloisonnement de la science biologique et de la technologie ne signifie pas que le passage du laboratoire à l'usine « va de soi ». Bien au contraire.

Comme l'explique un responsable de recherche de l'industrie, « *l'ingénieur a besoin pour mener une fabrication, d'une souche qui se comporte convenablement à l'échelle de l'usine, qui doit croître et se reproduire dans les fermenteurs de plusieurs milliers de litres, conserver de génération en génération les précieux caractères dont elle aura été dotée en laboratoire. Ce cahier des charges ne sera pas satisfait par le colibacille initial dont la transformation a pu donner lieu à publication dans une grande revue scientifique*²² ». D'où la nécessité d'interfaces. Mais, ceux-ci doivent concilier les impératifs de liberté de la recherche scientifique avec ceux de la concurrence et du secret industriels, ce qui n'est pas sans poser problèmes.

Le dépôt de brevets portant sur des découvertes de base de la génétique moléculaire et visant à geler des domaines entiers d'application au profit d'une seule firme suscite actuellement une cascade de procès entre les sociétés de biotechnologie²³. Le passage de contrats spectaculaires, avec clauses d'exclusivité, entre des compagnies privées et des institutions de recherche (accords Monsanto-Université Washington de Saint Louis, Hoescht-Massachusetts General Hospital) fait craindre à certains, aux Etats-Unis, pour le maintien de la communication scientifique et l'engagement de l'administration fédérale dans le financement public de la recherche.

Dans notre pays s'esquisse une solution française qui respecte les responsabilités de chaque partenaire et offre des structures adéquates aux chercheurs des laboratoires publics désireux de se lancer dans l'aventure industrielle, tout en préservant et développant le dynamisme de la recherche publique : priorité budgétaire pour la recherche malgré les difficultés économiques ; politique conventionnelle des tarifs des spécialités pharmaceutiques incitant aux investissements de recherche ; lancement en 1982 d'un programme mobilisateur « essor des biotechnologies » ; création de sociétés spécialisées dans le transfert vers l'industrie qui associent les organismes publics (C.N.R.S., I.N.S.E.R.M., Institut Pasteur, universités...) avec des partenaires bancaires et industriels, comme Transgène, à Strasbourg, dans le domaine du génie génétique, ou Immunotech, à Marseille, dans celui des anticorps monoclonaux.

RÉCONCILIER HIPPOCRATE ET L'ÉCONOMIE.

Comme le montrent de façon convergente les recherches en économie de la santé, le développement de la production de soins et la technicisation continue de la médecine s'opèrent, à la différence de la plupart des autres branches, à coûts croissants en capital et en main-d'œuvre. Cette apparente contre-productivité tient pour une part non négligeable à l'absence corrélative de méthodes efficaces d'évaluation technologique dans le secteur sanitaire. La diffusion des technologies biomédicales constitue sans nul doute un enjeu « problématique » au sens fort que lui donnent les spécialistes américains de l'évaluation technologique (« technology assessment ») : c'est-à-dire un pro-

blème où il apparaît fort complexe de maximiser simultanément plusieurs bénéfiques souhaitables. La cohérence entre les objectifs d'amélioration de la qualité des soins délivrés aux patients, de maîtrise des dépenses de santé et de politique industrielle nationale est loin d'être acquise *a priori*. Le cas contraire a même été malheureusement fréquent dans notre pays, l'exemple du scanographe étant de ce point de vue éclairant²⁴.

Le contingentement du nombre des scanographes crâniens, puis corps entier, imposé par les pouvoirs publics entre 1976 et 1981, dans le cadre des procédures d'autorisation ministérielle des équipements lourds de la « carte sanitaire²⁵ », pouvait sembler concilier, au prix d'un certain mécontentement des spécialités médicales concernées, un double souci : celui d'éviter une diffusion incontrôlée d'un équipement coûteux et celui de protéger le marché intérieur dans l'attente de la mise au point par la Compagnie générale de radiologie d'un appareil corps entier techniquement comparable aux machines les plus avancées au niveau mondial (la diffusion commerciale du C.E. 10 000 C.G.R. commencera en 1981). Mais, dans les faits, il s'est établi un retard d'équipement (voir figure) que la relance des autorisations depuis 1981 s'efforce de combler dans les plus mauvaises conditions : insuffisance de la part du marché mondial conquise par le C.E. 10 000 C.G.R. pour assurer la rentabilité des efforts consentis, notamment en recherche-développement, ceci au moment où la très vive concurrence entre grands groupes mondiaux de l'électronique médicale rebondit autour de la résonance magnétique nucléaire ; inadéquation de la gamme du constructeur national pour une allocation optimale des scanographes dans le milieu hospitalier français (avec comme dilemme, soit d'équiper des hôpitaux et services de taille moyenne, en particulier les hôpitaux généraux, d'un appareil « haut de gamme » le C.E. 10 000 surdimensionné par rapport à leurs besoins réels, soit de recourir à l'importation d'appareils « milieu de gamme » étrangers d'un bon rapport prix/performance ; avec comme conséquence également que les services très spécialisés, comme ceux de neuroradiologie des CHU, préalablement équipés, devront souvent attendre les échéances de renouvellement de leurs machines pour accéder aux appareils haut de gamme les plus performants dont ils ont, eux, une réelle nécessité ; difficultés à dégager les ressources financières permettant aux hôpitaux d'acquiescer effectivement dans des délais brefs les machines nouvellement autorisées ; passif entretenu avec les spécialistes de la radiologie créant un climat défavorable à une évaluation objective de l'utilisation des scanographes permettant, en particulier, de mettre à profit dans les meilleures conditions toutes les potentialités de substitution avec d'autres technologies diagnostiques qu'ils recèlent.

Un exemple inverse est celui des ultrasons dont la diffusion a été particulièrement rapide dans notre pays, notamment dans le secteur privé²⁶, du fait de l'absence de régulation (l'échographie n'utilise pas les rayonnements ionisants et son prix de vente ne permet pas une inscription sur la liste des équipements lourds) et de l'effet incitatif (sans doute involontaire) de la nomenclature de la Sécurité sociale (les tarifs de remboursement des actes échogra-

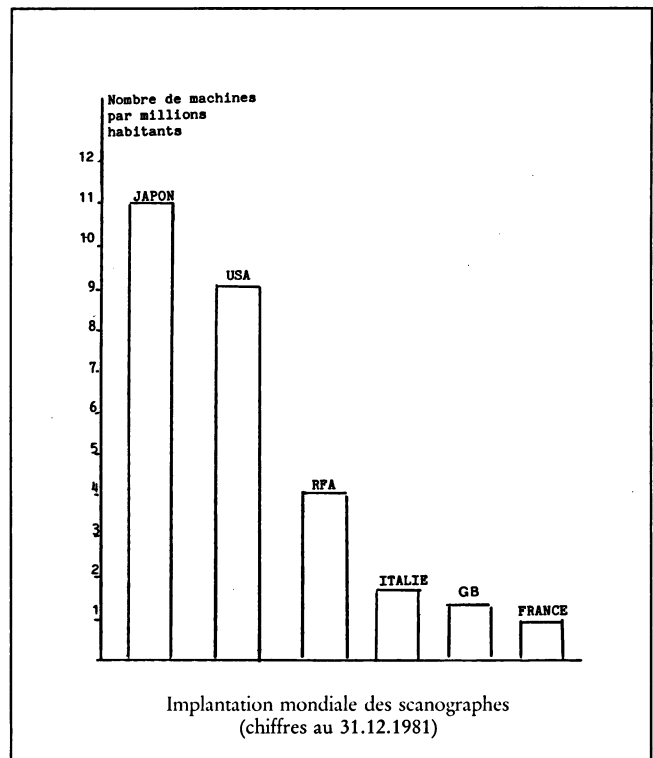
phiques en font jusqu'à présent une technique relativement facile à amortir). La conséquence industrielle en a été l'importation massive d'appareils étrangers²⁷.

Sans outrepasser son rôle, la recherche médicale, dans ses multiples composantes disciplinaires, peut fournir aux praticiens et aux gestionnaires des instruments techniques mieux adaptés (notamment pour le traitement de l'information diagnostique et thérapeutique). Elle peut contribuer à clarifier les incertitudes scientifiques qui grèvent souvent les procédures d'évaluation et à donner aux décideurs et parties concernées des outils pour une meilleure allocation des ressources disponibles dans le système de soins. Elle peut surtout aider les responsables à être moins pris au dépourvu devant la survenance rapide d'innovations ou l'émergence de problèmes structurels (comme le vieillissement de la population et la part croissante, du fait même des progrès antérieurs de la médecine, des maladies chroniques et invalidantes dans la pathologie), et donc à préparer les aménagements techniques, institutionnels, voire financiers qu'ils impliquent.

Notes.

1. P. W. J. Rigby, « The Oncogenic Cercle Closes », *Nature*, 297, 451-3, 1982.
2. Recherches sur les grands systèmes (immunitaire, ostéo-articulaire, cardio-pulmonaire, rénal nerveux, musculaire, gastro-intestinal), sur les mécanismes physiologiques fondamentaux (régulations endocriniennes et neuroendocriniennes, hémostasie, nutrition, reproduction, développement et vieillissement...) et sur les grandes pathologies.
3. Lellouch, Monnier et Schwartz, « la Recherche en santé publique et en épidémiologie », in *I.N.S.E.R.M., la santé publique et l'épidémiologie*, I.N.S.E.R.M., 1982.
4. C. Rumeau-Rouquette, C. du Mazaubrun, Y. Rabison, *Naître en France en 1981 : dix ans d'évolution*, Coll. Grandes Enquêtes, I.N.S.E.R.M., 1984.
5. Le génie biologique et médical recouvre l'ensemble des technologies biomédicales (depuis le consommable et le petit matériel médico-chirurgical jusqu'aux équipements lourds comme les scanographe, la résonance magnétique nucléaire ou le cyclotron...). Ceci représente 20 000 produits et instruments pour le seul catalogue hospitalier et 25 000 si l'on y adjoint les matériels pour handicapés, le dentaire et les instruments pour la recherche.
6. La gammacamera est l'instrument de base de la médecine nucléaire qui détecte les rayons gamma émis par la désintégration des radioéléments préalablement injectés dans l'organisme du patient. Le médecin obtient ainsi une cartographie de la répartition dans l'organe du radioélément (c'est ce qu'on appelle une scintigraphie). Par exemple, le radioélément thalium 201, injecté par voie intraveineuse, se fixera sur les parties saines du muscle cardiaque, et non sur les parties mortifiées à la suite d'un infarctus.
7. Encore que le recul n'est pas actuellement suffisant pour valider avec une totale certitude l'hypothèse largement partagée de parfaite innocuité des ultrasons et d'exclure toute possibilité d'effets iatrogènes.
8. S.E.S.I., ministère des Affaires sociales et de la Solidarité nationale, *Comptes nationaux de la santé*, mars 1984.
9. B.I.P.E., *la Filière « santé des ménages » : analyse et perspectives économiques et technologiques à long terme*, septembre 1981.
10. Les deux premières entreprises à capitaux français majoritaires (Rhône-Poulenc et Sanofi) se trouvent au vingt-quatrième et vingt-sixième rang mondial pour le chiffre d'affaires pharmaceutiques. De par son alliance avec le géant allemand Hoechst, Roussel-Uclaf occupe un rang plus élevé.
11. Professeur Jean-Claude Bisconte, département G.B.M., ministère de la Recherche et de la Technologie.
12. M. Fardeau, M. Kerleau, J.-L. Lanoe, *la Dynamique de production des innovations technologiques médicales*, A.T.P.-C.N.R.S. 1980-82, Laboratoire d'économie sociale, Université de Paris I.
13. La compatibilité des groupes H.L.A. du donneur et du receveur, qui peut être déterminée par une analyse de sang désormais couramment pratiquée dans les laboratoires d'hématologie, constitue un facteur décisif de la réussite des greffes.
14. Professeur R. Masseyeff, « L'Analyse en biologie clinique et la situation de l'immunologie », *Spectra Bio Suppl.*, n° 82, vol. II, janv.-fév. 1983.
15. Renforcement de la réglementation imposée par le Food and Drug Administration des Etats-Unis en 1962, après le drame de la thalidomide ; en France, un nouveau médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (efficacité, sécurité) et voir son prix fixé sur avis de la commission de la Transparence (innovation, recherche).

16. Selon l'expression du prix Nobel belge le professeur de Duve, in « Pharmaceutical medicine : the future », *Acta Thérapeutica*, Bruxelles, 1978.
17. On a déjà recours dans certains cas à un système de conception tridimensionnelle assistée par ordinateur.
18. Office of Science and Technology, National Science Foundation, *Annual Science and Technology Report to the Congress : 1983*.
19. Centre de prospective et d'évaluation, ministère de la Recherche et de la Technologie : *Capital-risque et développement technologique aux Etats-Unis*, mai 1984.
20. M. Bayen, « Biotechnologies : prudence aux Etats-Unis », *Sciences et Techniques*, n° 4, mai 1984.
21. J.-C. Pelissolo, « les Biotechnologies : pourquoi ? comment ? quand ? », *La Jaune et la Rouge*, n° 386, juin 1983.
22. L. Penasse, Centre de Recherches Roussel-Uclaf, « Sur quelques contraintes des biotechnologies », *La Jaune et la Rouge*, *idem*.
23. J.-L. Rox, « Gene splices square off in patent courts », *Science*, vol. CCXXIV, n° 4649, 11 mai 1984.
24. J.-P. Thierry, J.-P. Moatti, *le Scanographe « milieu de gamme »*, Rapport de recherche n° 13, I.N.S.E.R.M., Unité 240, mars 1983.
25. En 1976, l'indice de besoin avait été fixé à un appareil pour un million d'habitants.
26. La fréquence des examens diagnostiques ultrasonores est de 73,7 pour 1 000 habitants en France (1982) contre 32,6 seulement aux Etats-Unis (1980). Voir *Enquête nationale sur l'activité radiodiagnostique en France en 1982*, I.N.S.E.R.M., Unité 240, novembre 1983.
27. Le déficit de la balance des paiements en 1982 pour les seuls appareils de diagnostic par ultrasons s'élevait à 200 millions de francs.



Jean-Paul Moatti - Francine Belaisch

Mission de valorisation économique et sociale INSERM.

Photo 1. Exploration fonctionnelle cérébrale : mesure du débit sanguin cérébral. Hôpital Lariboisière.

Photo 2. Une salle de radiologie à l'hôpital Necker vers 1910.

Photo 3. Scanner. Hôpital Lariboisière - 1977.

Photo 4. Résistance magnétique nucléaire.

Photo 5. Banque du sang. Appareil permettant de déterminer le groupe sanguin et d'effectuer divers examens immuno-hématologiques. Le traitement des résultats étant informatisé. Hôpital Bichat. CHU 1980.