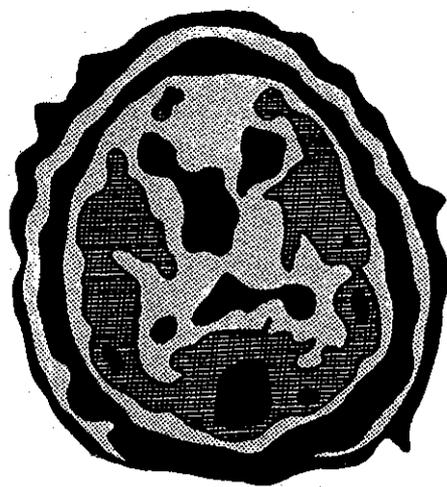


REGION BASSE - NORMANDIE

RAPPORT

COMITE
ECONOMIQUE
ET
SOCIAL

L'AVENIR DE LA RECHERCHE
BIOMEDICALE
EN BASSE-NORMANDIE



Rapporteur : M. Max Robba

Août 1991

REMERCIEMENTS

Le rapporteur de ce dossier exprime ses remerciements :

* aux Présidents BRIER et DROULIN pour leur volonté de réaliser une étude très détaillée et prospective de la recherche biomédicale en Basse-Normandie ;

* à M. DETRAZ, Directeur de recherche au Centre National de la Recherche Scientifique, représentant les organismes de recherche au Comité Economique et Social, à M. LEMOAN, Président délégué du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens de Basse-Normandie, représentant les Professions Libérales au Comité et à M. MELIGNE, Secrétaire Général du Comité Economique et Social, pour la collaboration active qu'ils ont apportée à la réalisation de ce rapport.

Il remercie également M. Philippe RICHARD, étudiant en pharmacie, pour le projet de rapport dont il a eu la charge dans le cadre d'une convention Université de Caen - Comité Economique et Social, projet qui a servi de thèse en vue de l'obtention du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie.

Il manifeste enfin sa reconnaissance au secrétariat du Comité Economique et Social pour les travaux de suivi, de dactylographie et de mise en forme effectués tout au long de l'élaboration de ce rapport.

M. ROBBA, Président de l'Université de Caen,
représentant les organismes de recherche au C.E.S.

AOUT 1991

AVANT-PROPOS

Ce document qui porte sur l'avenir de la recherche biomédicale en Basse-Normandie a été réalisé à la suite d'une saisine du Comité Economique et Social de Basse-Normandie par M. René GARREC, Président du Conseil Régional de Basse-Normandie.

Il est ARTICULE autour de deux grands thèmes.

Une première partie comporte des analyses afférentes à plusieurs points :

- * la situation de la recherche thérapeutique et de l'industrie pharmaceutique française ;
- * les développements récents de la recherche dans le domaine biomédical ;
- * le potentiel de recherche biomédicale en Basse-Normandie.

Dans une seconde partie est tracé un bilan des activités du Centre de Tomographie par émission de positons CYCERON et du Groupement de Recherche de Pharmacologie sur le Système Nerveux Central. Sont dégagées ensuite des perspectives et des recommandations portant sur les actions à prolonger au niveau régional.

Les objectifs dominants de ce rapport sont de décrire les principales lignes de force de la Région de Basse-Normandie dans le domaine biomédical mais également de déterminer les moyens encore indispensables qu'il faudra trouver dans la prochaine décennie en vue de soumettre des propositions au Comité Economique et Social ainsi qu'au Conseil Régional de Basse-Normandie.

Nous espérons de ce rapport la meilleure prise en compte possible des projets de la Basse-Normandie dans le domaine de la recherche biomédicale.

INTRODUCTION

Depuis une vingtaine d'années, devant les difficultés rencontrées dans notre pays par le génie biologique et médical à mettre sur le marché des produits originaux, le Ministère de la Recherche et de la Technologie et les grands organismes ont développé la recherche dans ce domaine. Un effort considérable a été fait ; un potentiel scientifique a été créé et des progrès indéniables ont été enregistrés au niveau national. Il n'en reste pas moins que si on compare notre situation actuelle à celle de nos concurrents sur le marché mondial, la situation reste mauvaise et le nombre de produits originaux mis sur le marché annuellement est insuffisant.

En examinant de plus près la politique suivie par certains pays et plus particulièrement le Japon dont le potentiel scientifique en génie biomédical est comparable au nôtre, on constate que ce pays a développé une politique scientifique en la matière mais également une politique d'innovation.

La situation de la France est due au fait que l'on ne s'est pas suffisamment préoccupé de développer l'innovation qui, contrairement à la recherche, ne vise pas à combler une lacune dans le domaine de la connaissance, mais à identifier un besoin économique et à créer le produit qui réponde à ce besoin.

La démarche intellectuelle est la même dans les deux cas mais son objet est totalement différent. Des mesures sont donc à envisager pour le développement de l'innovation comme pour celui de la recherche.

L'innovation se mesure assez bien par le nombre de brevets déposés ou par le nombre de brevets exploités ou ayant fait l'objet d'une licence. L'identification d'un besoin nouveau est un acte de recherche et il est évident que le génie biologique et médical a surtout besoin d'innover en appliquant les progrès de disciplines telles que la physique, la chimie ou la biologie à des problèmes connus. Au vu de la courbe d'évolution des demandes de brevets déposés dans les grands pays industrialisés (Japon, U.S.A., R.F.A., Royaume-Uni, France) on constate que le Japon se caractérise par un pouvoir innovant considérable qui est l'explication de son succès industriel et commercial et que par contre, la France n'a dans ce domaine que des résultats médiocres.

Traditionnellement la recherche publique française, tout au moins celle qui a des liens étroits avec l'Education Nationale et les Etablissements Universitaires, a eu jusqu'à ces dernières années une tendance regrettable à rester à l'écart des réalités économiques. L'étude des activités d'organismes comme le C.E.A., le C.N.E.S., l'I.N.R.A., le C.N.R.S.

ou l'I.N.S.E.R.M. qui n'ont pas d'attache directe avec l'Education Nationale et où l'innovation est encouragée, confirme cette analyse.

Les instances d'évaluation de l'Education Nationale (Commissions de spécialistes, Conseil National des Universités) accordaient une importance prépondérante aux résultats dont la publication était acceptée dans les journaux scientifiques, de préférence internationaux. Elle n'accordait que peu d'importance aux brevets, même s'ils avaient donné lieu à des applications industrielles à cause de la connotation péjorative affectée aux activités industrielles et commerciales. Ce sont ces règles qui président aux évaluations des activités scientifiques des chercheurs au sein des commissions scientifiques d'évaluation. De ce fait, les chercheurs qui constituent pourtant une population apte à l'innovation n'avaient aucun intérêt à la pratiquer. Ils étaient jugés en même temps que leurs collègues engagés dans la recherche fondamentale et sur les mêmes critères, à savoir les publications et leur caractère d'originalité.

La recherche jouissait d'un relatif prestige dans notre pays et il n'en était pas de même de l'innovation qui apparaissait comme une activité intéressée, la recherche devant rester pure et dégagée de toute considération financière et lucrative. Les enseignants-chercheurs intéressés par l'innovation pouvaient craindre des difficultés dans l'avancement de leur carrière.

Une évolution s'est heureusement dessinée depuis une dizaine d'années et l'innovation est maintenant encouragée. Après le Colloque National de la Recherche et de la Technologie de janvier 1982, la loi du 15 juillet 1982 a fixé des objectifs d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique sur une période de trois ans. L'enjeu est d'accroître l'effort national de recherche tant au niveau de la recherche publique qu'à celui des entreprises, la recherche scientifique et le développement technologique étant fixés comme des priorités nationales.

Les dispositions de la loi ont entraîné des fluctuations de la création d'emploi : fort recrutement entre 1981 et 1983, blocage entre 1985 et 1987, forte reprise à partir de 1988. Le développement de la recherche industrielle a été favorisé tout au long de cette période.

La création nette d'emploi y a été plus élevée que dans le secteur public de recherche jusqu'en 1988.

Cette évolution est favorable à l'insertion professionnelle des diplômés de sciences exactes et de chimie : croissance de l'entrée dans la vie active dès le D.E.A. au détriment d'une poursuite d'étude en thèse,

proportion plus élevée de jeunes recrutés comme ingénieurs de recherche ou d'études dans les entreprises, absence de chômage long.

Le volume des effectifs scientifiques en France restant insuffisant et l'accroissement des effectifs globaux des personnels de recherche constituant une nécessité stratégique pour la recherche industrielle comme pour la recherche publique d'autres mesures devenaient indispensables.

En créant en 1989 la Direction de la Recherche et des Etudes Doctorales (D.R.E.D.) au sein du Ministère de l'Education Nationale, le Ministre JOSPIN a voulu souligner la complémentarité nécessaire entre l'enseignement supérieur et la recherche et illustrer les potentialités d'enrichissement mutuel. Depuis cette date a été entreprise une rénovation de la recherche universitaire passant par la définition de deux objectifs et l'adoption d'une méthode d'évaluation transparente.

Le premier objectif est d'améliorer la qualité et la créativité des recherches conduites en complémentarité avec le Ministère de la Recherche et de la Technologie et les organismes qui en dépendent (C.N.R.S., I.N.S.E.R.M.). Le second objectif est de rapprocher la recherche et la formation doctorale. La recherche universitaire n'est pas seulement un foyer d'activités fondamentales de haut niveau, c'est aussi un système de formation. Elle accueille les étudiants de troisième cycle (à partir de Bac + 5) et les futurs titulaires d'un doctorat dans toutes les disciplines. Elle est la seule à pouvoir remplir ce rôle essentiel pour maintenir ou améliorer la compétitivité de la France dans tous les domaines.

Soutenir la recherche universitaire, ce n'est pas seulement oeuvrer pour le développement des connaissances, c'est former par la recherche les cadres dont le pays a besoin.

La Région de Basse-Normandie qui partage les ambitions nationales de redonner à la recherche universitaire et publique le rayonnement qu'elle mérite a retenu la recherche parmi ses priorités. Les sciences de la vie figurent parmi les grands secteurs prioritaires choisis avec, entre autres, le domaine biomédical dont l'importance sociale et économique devient déterminante.

Dans un souci de modernisation et d'acquisition d'outils et de structures de recherche performants, la Région a eu la volonté d'implanter, à Caen, deux centres à vocation nationale et internationale, le Centre de Recherches de Tomographie par positons CYCERON et le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central.

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS

INTRODUCTION

PARTIE I - RECHERCHE ET COMPETITIVITE

I - La STRATEGIE de CROISSANCE du Xème PLAN

- 1) - L'objectif : le Renforcement de la Recherche et du Développement Technologique
- 2) - Les orientations
 - a) Caractère prioritaire de la recherche
 - b) Maintien du niveau de la recherche fondamentale
 - c) Soutien de la recherche industrielle
 - d) La formation et l'emploi des chercheurs et des techniciens
 - e) Prise en compte de la dimension internationale et de la dimension régionale.
 - f) Les moyens

II - La STRATEGIE de CROISSANCE de la REGION de BASSE-NORMANDIE

- 1) - L'évolution de la recherche en Basse-Normandie

/...

- 2) - L'évolution de la recherche dans le domaine biomédical

PARTIE II - LA RECHERCHE PHARMACEUTIQUE (OU THERAPEUTIQUE)

- I - DEFINITION et OBJET de la RECHERCHE PHARMACEUTIQUE

- II - ORIGINALITE de la RECHERCHE en PHARMACIE

- III - EVOLUTION du CONCEPT du MEDICAMENT

- IV - L'INTERACTION CHIMIE BIOLOGIE

PARTIE II - L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE EN FRANCE

- I - SITUATION de l'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE en FRANCE

- 1) - La concentration

- 2) - L'implantation étrangère

- II - Les CARACTERISTIQUES du MARCHÉ FRANÇAIS

PARTIE IV - DEVELOPPEMENTS RECENTS DE LA RECHERCHE DANS LE DOMAINE BIOMEDICAL

I - MEDECINE EXPERIMENTALE et RECHERCHE**II - L'EVOLUTION des OUTILS pour la RECHERCHE**

- 1) - L'imagerie médicale
- 2) - La recherche en biologie clinique
- 3) - Les biomatériaux
- 4) - Les organes artificiels implantables
- 5) - Les biotechnologies
- 6) - Les recherches biologiques et médicales
- 7) - Les techniques de contraception
- 8) - Le traitement des stérilités
- 9) - L'immunologie
- 10) - Le cerveau et le traitement de l'information
- 11) - Les progrès de la psychiatrie biologique
- 12) - L'étude des récepteurs en pharmacologie moléculaire
- 13) - La biologie moléculaire

- 14) - Les conséquences médicales du génie génétique
- 15) - La recherche de nouveaux vaccins
- 16) - Les transplantations d'organes
- 17) - La chronobiologie
- 18) - Les nouveaux outils en chirurgie
- 19) - L'épidémiologie

PARTIE V - LE POTENTIEL DE RECHERCHE BIOMEDICALE EN BASSE-NORMANDIE

I - Les GRANDS CENTRES et OUTILS REGIONAUX

- 1) - Le cyclotron biomédical de Caen (CYCERON)
- 2) - Le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central (G.R.P.)
- 3) - Le Centre François Baclesse
- 4) - L'Unité 320 I.N.S.E.R.M.
- 5) - Le Centre Régional de Transfusion Sanguine
- 6) - Le Réseau VIKMAN
- 7) - L'Equipe C.N.R.S. - S.D.I. 6129

/...

II - Les EQUIPES de RECHERCHE UNIVERSITAIRES et HOSPITALIERES BAS-NORMANDES

1) - La Recherche Médicale

- a) Le laboratoire de Chimie Thérapeutique - Equipe Recherche et Etude de Modèles Thérapeutiques
- b) Groupe d'Etude et de Recherche en Pathologie Infectieuse (G.E.R.I.)
- c) Laboratoire d'Hématologie Clinique
- d) Laboratoire de Neuropathologie et de Sciences Neurologiques
- e) Laboratoire de Pharmacologie et d'Exploration Fonctionnelle
- f) Laboratoire d'Histologie
- g) Groupe de Recherche en Pédiatrie
- h) Laboratoire de Pharmacie Galénique
- i) Laboratoire de Bioinformatique
- j) Laboratoire de Biochimie du Tissu Conjonctif
- k) Laboratoire d'Immunologie et Immunopathologie

/...

l) Laboratoire de Biophysique - Médecine Nucléaire

m) Laboratoire de Virologie

n) Laboratoire de Physiologie

2) - La Recherche en Biologie Appliquée

a) Laboratoire de Physiologie et Biochimie Végétales associé à l'I.N.R.A.

b) Laboratoire de Génétique Microbienne

c) Laboratoire de Biochimie des Fonctions Gonadiques des Mammifères - I.R.B.A.-Laboratoire de Biochimie

d) Laboratoire de Biologie Animale - Biologie du Développement

e) Institut de Pathologie du Cheval

3) - La Recherche Littorale et Marine

a) Laboratoire d'Algologie Fondamentale et Appliquée

b) Laboratoire de Physiologie, Biochimie et Biologie Appliquée des Mollusques Marins

c) Laboratoire de Physiologie du Comportement des Céphalopodes - Station Marine

4) - La Recherche de l'I.S.M.R.A. dans le Domaine Biomédical

/...

- a) Laboratoire de Chimie des Composés Thioorganiques - UA
C.N.R.S. 480

- b) L'Equipe "Instrumentation Scientifique et Médicale" -
Groupe d'Etudes et de Recherches en Sciences Physiques de
l'Ingénieur (G.E.R.S.I.C.)

PARTIE VI - BILAN ET PERSPECTIVES

Le Centre CYCERON est opérationnel depuis trois ans et le Groupement de Recherche Pharmacologique disposera de ses locaux et de ses équipements dès 1992.

L'heure était donc venue d'un bilan sur les développements de la recherche biomédicale en Basse-Normandie.

PARTIE I

La RECHERCHE et la COMPETITIVITE

Les mutations qui marquent l'environnement économique mondial et la compétition scientifique et technologique entre les pays industrialisés ne cessent de s'amplifier depuis 1980. La persistance d'un déséquilibre de la balance commerciale de la France engendré par le déficit du solde industriel est un élément qui souligne que les efforts en cours doivent être poursuivis compte tenu des fragilités qui nous caractérisent.

A nos faiblesses d'ordre structurel s'ajoute une orientation géographique de nos échanges résultant de divers facteurs : inadaptation de certains produits aux marchés mondiaux, insuffisance des investissements industriels et commerciaux, présence trop faible des P.M.E. françaises à l'exportation et surtout retard en matière de recherche développement, clé de la performance des procédés de production et de la création de nouveaux produits.

Les solutions à apporter sont nécessairement multiformes et complémentaires mais la priorité gouvernementale en la matière pour la période du Xème Plan a été centrée sur l'effort de recherche.

I - La STRATEGIE de CROISSANCE du Xème PLAN

1/ L'objectif : le renforcement de la recherche et du développement technologique

Le progrès de la connaissance et le renforcement de l'innovation dans les entreprises constituent deux enjeux sur lesquels la France joue sa capacité à conserver sa place dans un monde en constante évolution. S'appuyer sur la recherche et le développement technologique est le propre des sociétés qui veulent maîtriser leur avenir.

Les relations entre la science et la technologie sont plus fortes que jamais : la recherche technologique nécessite de plus en plus des fondements scientifiques solides. Les personnels scientifiques et techniques des laboratoires publics et des entreprises doivent avoir une formation appuyée sur un enseignement et une recherche de haut niveau.

Tout entreprise qui se contente de produire en vivant sur les acquis anciens est vouée à la disparition ou à l'absorption. Sa compétitivité à moyen terme est déterminée principalement par sa capacité d'innovation.

Les ressources technologiques des entreprises sont, à ce titre, un facteur essentiel des innovations de produits et de procédés et donc la base de la compétitivité internationale.

Bien que l'effort public national se compare honorablement avec celui des autres nations, la France consent un effort global de recherche et de développement inférieur à celui de ses concurrents.

En effet, en 1986, ces dépenses étaient supérieures à 2,7 % du Produit Intérieur Brut (P.I.B.) aux Etats-Unis et en Allemagne contre 2,5 % en France. Trois indicateurs complémentaires sont particulièrement significatifs à cet égard : la part du financement des entreprises est de 0,98 % du P.I.B. en France contre 1,27 % aux Etats-Unis et 1,67 % en Allemagne ; la proportion des chercheurs et ingénieurs de recherche n'est que de 4,3 pour 1 000 en France contre 6,5 pour 1 000 aux Etats-Unis et 5,2 pour 1 000 en Allemagne ; enfin les dépenses de recherche industrielle financées sur crédits civils publics représentaient en France 0,14 % du P.I.B. contre 0,22 % aux Etats-Unis et en Allemagne.

C'est pourquoi dans une stratégie à moyen terme, il est indispensable d'assurer les conditions d'un développement quantitatif et qualitatif de la recherche qui soit à l'abri des à-coups conjoncturels et qui soit mené avec une volonté de rééquilibrage de nos structures de financement et d'exécution de la dépense nationale de recherche. Il s'agit de stimuler et de dynamiser la recherche industrielle et l'innovation en agissant sur les incitations au financement par les entreprises et en utilisant le levier du financement public de la recherche civile en entreprises comme dans les pays concurrents.

Au total, l'objectif est de rattraper l'effort des pays industrialisés et de porter la dépense nationale de recherche et de développement à 3 % du P.I.B..

2/ Les orientations

Pour atteindre ce but une stratégie de recherche doit être mise en place en suivant les orientations suivantes :

a) Le caractère prioritaire de la recherche

Le caractère prioritaire de la recherche technologique doit être retenu.

Elle concerne aussi bien les recherches d'amont dans les entreprises que les recherches d'aval conduites dans les laboratoires publics.

Elle touche dans son approche horizontale plusieurs secteurs et disciplines et conduit aux technologies diffusantes comme les biotechnologies.

Encore peu soutenue elle doit être renforcée fortement et surtout élargie. Les technologies diffusantes essentielles à de nombreux secteurs industriels doivent faire l'objet d'un effort particulier. Pour cela il est nécessaire de rapprocher par des mesures incitatives les laboratoires d'entreprises, les laboratoires publics, les centres techniques, les grandes écoles et les universités, selon des modalités adaptées.

Par ailleurs, il faut créer pour les entreprises, notamment les P.M.E., qui en ont besoin si elles veulent rester compétitives un marché des technologies en influant sur l'offre et sur la demande.

Pour l'offre, il faut mettre en place un réseau destiné à mobiliser les compétences technologiques et les capacités d'innovation développées à l'occasion de grands programmes ainsi que le potentiel des centres techniques, des laboratoires des écoles d'ingénieurs des universités et des organismes publics.

Un effort devra être entrepris pour stimuler les P.M.E. et des mesures incitatives devront être prises pour les aider à investir dans l'utilisation des technologies.

b) Le maintien du niveau de la recherche fondamentale

Une recherche fondamentale de qualité est indispensable pour accroître les connaissances et former les jeunes.

L'Etat doit jouer un rôle mobilisateur dans les grands domaines de recherche actuelle telles que la biologie et la médecine. Les entreprises, les organismes de recherche et les établissements d'enseignement supérieur auront besoin d'ici l'an 2000 de personnels très qualifiés. La croissance des moyens aura prioritairement pour objet le renouvellement des personnels et des investissements. Il faudra par ailleurs renforcer la liaison formation-recherche fondamentale et développer les disciplines dont l'objectif est l'acquisition de connaissances nécessaires à la recherche technique.

c) Le soutien de la recherche industrielle

L'objectif de croissance de la recherche industrielle prend tout son sens s'il est associé à une politique de soutien de l'innovation technologique dans le tissu des entreprises de tailles petite et moyenne. Pour dynamiser celles-ci, il faut, comme dans les autres pays, soutenir par des mesures directes ou indirectes le financement de la recherche par les entreprises. Pour encourager ces activités, il convient d'appuyer l'effort des entreprises par des aides horizontales dont l'instruction est simplifiée comme l'aide à l'innovation, l'aide au recrutement de chercheurs et en créant des mécanismes puissants de soutien à l'acquisition et au transfert de technologie. Pour le crédit d'impôt recherche qui a permis d'accroître le nombre de P.M.E. impliquées dans ce processus, un objectif plus ambitieux

/...

dans ce sens doit être recherché. Cette politique doit être complétée par une amélioration des services d'accompagnement : conseil en brevet, financement du risque, aide au conseil technologique.

d) La formation et l'emploi des chercheurs et des techniciens

Une attention particulière devra être portée à la formation et à l'emploi des chercheurs et des techniciens. Le système de formation aura à fournir les personnels qualifiés pour répondre à l'accroissement des personnels scientifiques et techniques dans l'industrie et au nécessaire renouvellement dans le secteur public avec l'objectif à moyen terme du doublement des thèses.

Les divers systèmes d'aide aux étudiants pour réaliser des études doctorales devront croître de façon significative sous forme de bourses, d'allocations ou de conventions industrielles de formation par la recherche. Les établissements publics à caractère scientifique et technique et les établissements publics à caractère industriel et commercial doivent accroître leur participation à la formation en développant des stages dans leurs laboratoires et en renforçant la formation continue dans le cadre d'une politique interne de leurs ressources humaines. Afin de répondre à une demande croissante, des formations d'ingénieurs-techniciens d'une durée intermédiaire doivent être envisagées.

L'emploi scientifique et technique dans les entreprises sera stimulé par des mesures incitatives au recrutement. L'évolution actuelle de la démographie et des pyramides des âges des enseignants-chercheurs dans la recherche publique rend nécessaire la mise en oeuvre d'une gestion plus régulière des flux : le maintien et le renouvellement de disciplines scientifiques essentielles est en jeu.

Une mobilité réelle devra être encouragée tant pour l'accomplissement personnel des chercheurs que pour la qualité de leurs recherches en s'attaquant résolument aux obstacles et en mettant en place réellement les mesures incitatives nécessaires. On développera l'expertise, le conseil et les procédures de détachement. Une mobilité accrue permettra de réduire la durée moyenne de carrière dans la recherche publique et d'augmenter le taux de renouvellement spontané. C'est sur cette base que l'objectif de recruter annuellement un nombre de chercheurs égal à 4 % du stock existant pourra être assuré.

e) La prise en compte de la dimension internationale et de la dimension régionale

La politique de la recherche doit englober les dimensions internationale et régionale. Avec les pays développés, il s'agit de coopérer, de se doter de moyens comparables et de soutenir les acquisitions de technologie. Avec les pays de voie de développement, le partenariat et le co-développement doivent être prioritaires. Avec les nouveaux pays

/...

industriels, la coopération doit être cohérente avec nos objectifs industriels et commerciaux.

En ce qui concerne la dimension régionale, il s'agit d'une part de créer des pôles technologiques régionaux à vocation internationale ; d'autre part, il s'agit de bénéficier de l'effet de proximité permettant le développement fructueux des relations entre recherche publique et recherche industrielle, le développement de l'un renforçant la capacité innovatrice des autres comme le montre l'expérience des Centres de Recherche d'Innovation et de Transfert de Technologie (C.R.I.T.T.) et des Centres Régionaux d'Appui Technique et d'Innovation (C.RE.A.T.I.). Ainsi les politiques des régions, particulièrement dynamiques, peuvent-elles renforcer la politique nationale.

Favoriser la recherche industrielle c'est également rapprocher les centres de recherche collective des entreprises. C'est accroître l'action de l'Agence Nationale pour la Valorisation de la Recherche (A.N.V.A.R.) en maintenant le principe d'une aide sur projet à partir de dossiers évalués et expertisés. L'A.N.V.A.R. qui n'a pas vocation à intervenir par garantie financière doit encourager les entreprises à rechercher des partenaires en aval de son intervention. C'est également soutenir la fonction de conseils aux entreprises grâce à l'action des Fonds Régionaux d'Aide au Conseil (F.R.A.C.) mis en place dans le cadre des Contrats de Plan Etat-Région.

f) Les moyens

La progression du financement de la recherche est rendue plus aisée avec l'amélioration de la situation financière des entreprises et avec la perception grandissante de la compétition technologique sur les principaux marchés. L'objectif de rééquilibrage des financements conduit à retenir l'hypothèse d'une accélération sensible de l'effort consenti par les entreprises qui était légèrement inférieur à 5 % au début des années 1980.

L'Etat, quant à lui, encouragera ce redressement en privilégiant les aides à la recherche industrielle qui ont un fort caractère multiplicateur et en incitant les entreprises publiques à amplifier leurs investissements de recherche. Un traitement privilégié sera réservé aux dépenses de recherche de l'Etat pour une mise en oeuvre durable de ces priorités. L'objectif est sur une longue période, de faire progresser le budget civil de recherche et de développement technologique à un rythme supérieur à celui du P.I.B. en valeur.

De plus, un effort complémentaire sera amorcé sur la durée du plan pour chercher à compenser le retard pris entre 1986 et 1988 et pour inciter à une croissance supplémentaire de la recherche industrielle.

Au total, cette progression régulière sur le long terme et cet effort exceptionnel et transitoire permettront à la France de se porter au niveau de ses principaux concurrents.

II - La STRATEGIE de CROISSANCE de la REGION BASSE-NORMANDIE

Depuis son origine la Région de Basse-Normandie a eu une politique d'investissement dans les centres de recherche maîtrisant des technologies de pointe et de création de nouvelles entreprises mettant en oeuvre ces technologies.

A ce titre, le deuxième plan régional respecte les lignes de force du Xème Plan. Par les objectifs précis qu'il dégage, il témoigne de la volonté de la Région de participer à la recherche des solutions aux problèmes de l'emploi, au renforcement du développement technologique et à la valorisation des atouts sectoriels pour une meilleure compétitivité.

En dégageant parmi ses trois priorités la formation et la recherche avec les communications, la Région prépare dans les meilleures conditions possibles à l'instauration en 1993 du grand marché intérieur européen.

1/ L'évolution de la recherche en Basse-Normandie

Insignifiante sur le plan de la recherche internationale ou même nationale jusqu'en 1975, la Basse-Normandie a pu, à partir de cette date et avec l'implantation à CAEN du Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (G.A.N.I.L.), outil de recherche fondamental d'envergure internationale, mener une politique dynamique et cohérente de développement de la recherche qui la situe aujourd'hui dans une position honorable par rapport aux régions concurrentes. Le G.A.N.I.L., investissement de recherche le plus important du VIIème Plan, jouissant aujourd'hui d'une notoriété mondiale et attirant des chercheurs du monde entier, a joué un rôle dynamisant et catalyseur. Ce pilier du développement de la recherche en Basse-Normandie a créé des conditions favorables à l'ouverture de nouveaux axes de recherche. Au cours du 2ème Plan, la Région a souhaité, en liaison avec l'Etat tout en conservant et en améliorant la compétitivité internationale de ce complexe de recherche unique, élargir ses secteurs prioritaires et greffer en quelque sorte d'autres instruments de dimension internationale tels que CYCERON ou le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central.

Deux secteurs prioritaires de recherche avaient été retenus jusqu'ici, les sciences de la matière et des matériaux depuis 1975 et les sciences de la vie depuis 1984. Le deuxième Plan, tout en poursuivant une

/...

politique d'extension de ces deux axes, a prévu le développement d'une troisième orientation autour de la télématique, de l'imagerie numérisée et de l'intelligence artificielle en s'appuyant sur le Service d'Etude des Postes et Télécommunications (S.E.P.T.).

2/ L'évolution de la recherche dans le domaine biomédical

Dès le premier Plan Régional, des efforts notables avaient été accomplis pour que la Basse-Normandie soit performante dans le domaine des sciences de la vie et qu'elle soit dotée de structures adaptées, l'Institut de Recherche de Biologie Appliquée (I.R.B.A.) et l'Institut de Recherche Métabolique (I.R.M.) qui devait ensuite s'appeler CYCERON.

Une politique cohérente d'investissement poursuivie au cours du deuxième plan a permis de mener un ensemble de recherches fondamentales et finalisées cohérentes avec les grands organismes de recherche et les établissements universitaires, partenaires du Conseil Régional. Deux axes prioritaires ont ainsi été retenus dans ce secteur :

- * les recherches fondamentales et appliquées en biochimie et biologie appliquée liées à l'agriculture et à l'agro-alimentaire ;
- * les recherches biomédicales et les sciences du médicament.

Le choix de ce deuxième axe est justifié pleinement par le fait que la recherche biomédicale, où gravite un ensemble de disciplines situé au carrefour de la santé et des activités liées au médicament, est un domaine en pleine évolution et de première importance tant du point de vue social qu'économique. Un argument complémentaire est fourni par la bonne situation de l'Université de CAEN dans les disciplines biologiques et de santé avec la présence, entre autres, de la Faculté de Médecine, de la Faculté de Pharmacie, de l'U.F.R. des sciences de la vie et du comportement ou de l'Institut de Biochimie et de Biologie Appliquée (I.B.B.A.).

C'est donc à partir de ces orientations qu'ont été créés et développés deux structures de recherche d'envergure internationale :

- * le Centre de Recherche de Tomographie par Positons ;
- * le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central.

La question peut se poser sur le point de savoir quels sont les développements attendus sur la recherche biomédicale en Basse-Normandie avec l'implantation de telles structures.

/...

• Le Centre CYCERON dont la construction a été réalisée de 1985 à 1987 et qui est opérationnel depuis 1988 réalise en collaboration avec le C.E.A., l'I.N.S.E.R.M. et le C.N.R.S. et en liaison avec l'Université, l'I.S.M.R.A., le C.H.U. et le Centre Anticancéreux François BACLESSE des programmes de recherche sur des systèmes normaux ou pathologiques : études sur les systèmes de neurotransmission, vieillissement cérébral, maladies vasculaires cérébrales et cardiaques, métabolisme des tumeurs cérébrales.

Les explorations effectuées permettent l'établissement d'images quantifiées du métabolisme (incorporation, distribution, utilisation) de substances biologiques par un organe (cerveau, coeur, rein...) qu'il s'agisse de l'exacte reproduction de la substance naturelle ou artificielle ou d'un dérivé analogue de structure proche conservant des caractères biologiques comparables.

Une réponse est déjà apportée par le fait que le développement de ces recherches doit permettre de fédérer et de donner une nouvelle dynamique aux activités des équipes de l'Université et de l'I.S.M.R.A. menant à bien des programmes de recherche médicale, pharmaceutique, biologique, analytique, informatique et de la chimie de synthèse appliquée au médicament.

Parallèlement les conditions commencent à être réunies en vue d'assurer l'implantation d'unités I.N.S.E.R.M. et C.N.R.S. participant à un développement de dimension internationale de la recherche biologique et médicale en Basse-Normandie. Cette orientation biomédicale doit être accompagnée par une politique de soutien et de développement de la recherche sur le médicament.

Des soutiens en équipements sous la forme de programmes pluriannuels doivent être fournis aux groupes de recherche travaillant sur le médicament et aux unités qui, à l'interface de la chimie et de la biologie, déterminent leurs programmes sur la mise au point de synthèses de nouvelles molécules marquées à visée pharmaceutique exploitable par CYCERON. Cet effort régional s'intègre dans les programmes nationaux sur la santé et le médicament.

• Le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central (G.R.P.). Le G.R.P. a été conçu dans ce contexte en étroite coopération avec l'Industrie Pharmaceutique pour explorer des thèmes sur les médicaments psychotropes dans une approche pluridisciplinaire en liaison avec les organismes nationaux de recherche

concernés ainsi, bien entendu, qu'avec CYCERON. Plus récent que celui-ci il entre dans le planning de construction suivant :

- * 13 mai 1991 : démarrage du chantier ;
- * octobre 1991 : fin du gros oeuvre ;
- * avril 1992 : installation des équipements intérieurs ;
- * automne 1992 : mise en exploitation.

Le G.R.P. qui a une vocation nationale et européenne est, dans sa dimension actuelle, destiné à offrir des prestations de service de niveau élevé aux firmes pharmaceutiques sur la base de recherches précliniques et cliniques sur le système nerveux central avec mise en oeuvre des méthodes de pointe de la biologie cellulaire et moléculaire, de la biochimie et de la tomographie par émission de positons.

Les ministères de la santé et de la recherche ainsi que les grands organismes nationaux seront associés au fonctionnement de cette structure originale de recherche et de transfert qui illustre la politique d'accompagnement des recherches biomédicales de CYCERON.

Notre notoriété dans ce domaine technologique porteur devra favoriser l'implantation en Basse-Normandie d'unités nouvelles de l'Industrie Pharmaceutique et de centres de recherche dont elle est insuffisamment dotée à ce jour.

A l'issue de cette présentation succincte de CYCERON et du G.R.P., on peut remarquer que les indispensables liaisons et collaborations entre les deux structures à vocation multidisciplinaire ont été prévues.

Par ailleurs il faut souligner que le troisième axe défini dans le deuxième Plan Régional et afférent à la télématique, l'informatique industrielle et l'intelligence artificielle complétera également la constitution de ce réseau croisé d'interconnexions essentiel au bon déroulement des programmes du secteur biomédical. En effet, l'interpénétration apparaît à l'évocation des recherches fondamentales et appliquées de l'informatique qui sont exécutées dans les directions suivantes :

- intelligence artificielle et systèmes experts orientés vers des thèmes telles que la synthèse chimique des médicaments ou l'aide au diagnostic médical ;
- intelligence artificielle et vision : la reconnaissance de formes et leur interprétation sont des étapes importantes avant la prise de décision pour un grand nombre de systèmes automatisés utilisés dans de nombreuses activités industrielles, médicales et de recherche ;
- imagerie numérisée : dans un grand nombre d'activités, l'utilisation d'images numérisées est une phase intermédiaire cruciale avant l'interprétation et la prise de décision. Compte tenu des

/...

progrès réalisés au niveau des processus numériques spécialisés, beaucoup d'applications scientifiques demandent le passage en trois dimensions d'images numériques à deux dimensions et la manipulation de ces images dans leur contexte d'utilisation.

Les neurosciences et le médicament sont particulièrement intéressés par la diversification de ces développements.

PARTIE II

**La RECHERCHE PHARMACEUTIQUE
(ou THERAPEUTIQUE)**

L'industrie du médicament est une industrie de vie. Sa vocation consiste à chercher avec obstination de nouvelles molécules, à améliorer l'efficacité ou la tolérance de substances déjà éprouvées ou à simplifier le traitement des maladies qui frappent l'homme dans son intégrité physique, psychique ou mentale.

C'est aussi une industrie de pointe caractérisée par sa technicité élevée, sa forte valeur ajoutée et son immense investissement intellectuel.

La recherche reste le constituant fondamental du médicament mais la mise au point de nouveaux produits nécessite une organisation de recherche et de développement complexe et coûteuse que seules des entreprises d'une dimension suffisante peuvent supporter.

En effet, l'industrie pharmaceutique fait partie des secteurs industriels de pointe où la recherche est un investissement vital. Par le pourcentage de chiffre d'affaires investi dans la recherche, l'industrie pharmaceutique se situe en France au 3ème rang après l'aéronautique et l'électronique et avant l'informatique.

La recherche thérapeutique moderne est, par obligation, pluridisciplinaire. En effet, si les médicaments à notre disposition proviennent encore essentiellement de l'héritage des pharmacopées traditionnelles et du triage systématique de substances d'origine naturelle ou synthétisées par les chimistes, l'innovation en matière de médicaments est devenue étroitement dépendante du progrès des connaissances dans des domaines aussi variés que la chimie, la biologie moléculaire, la biochimie, la toxicologie, la pharmacologie, la clinique, etc...

I - DEFINITION et OBJET de la RECHERCHE PHARMACEUTIQUE

On entend sous le terme de recherche pharmaceutique (ou thérapeutique), l'ensemble des recherches effectuées en vue de découvrir un médicament nouveau permettant soit de prévenir, de diagnostiquer ou de traiter un état pathologique devant lequel le médecin est encore démuné, soit d'apporter une amélioration par rapport aux médicaments du même type déjà commercialisés (notamment de l'activité, de la tolérance ou du prix de revient).

Ainsi définie, l'analyse du processus de la recherche pharmaceutique met en évidence les étapes suivantes :

- obtention d'un produit défini soit par synthèse soit par extraction de produits naturels ou bien d'un mélange de produits ;
- caractérisation physique et chimique de ce produit ou de ce mélange, en tant que tel et dans les divers milieux inertes ou vivants. Ces deux étapes sont le domaine des chimistes ;
- recherche et étude de l'activité biologique, pharmacologique, bactériologique ou parasitologique de ce produit ou de ce mélange ;
- étude toxicologique et tératologique des produits ou des mélanges qui auraient présenté une activité significative ou présumée intéressante (mutations génétiques, risques cancérogènes) ;
- pour les substances ayant donné des résultats satisfaisants aux deux précédentes étapes, étude de leur comportement biochimique chez l'animal et chez l'homme et, en particulier, étude de leurs métabolites.

Ces trois dernières étapes qui doivent apporter la démonstration que la nouvelle substance est efficace et sans danger doit faire l'objet d'études de très nombreux paramètres.

- La pharmacocinétique ou le devenir du médicament (absorption, distribution, métabolisme, élimination). L'absorption de la plupart des médicaments administrés par voie orale se fait par diffusion passive à travers le tractus gastro-intestinal. Ils passent ensuite dans le sang puis dans l'organisme. Il peut parfois se fixer dans certains tissus, dans les muscles ou dans le cerveau et, par suite, diffuser et s'éliminer très lentement (risques de surdosage et d'effets toxiques). On doit déterminer la demi-vie du médicament, temps nécessaire pour que sa concentration sanguine initiale diminue de moitié. On peut ainsi prédire sa durée d'action et calculer sa fréquence d'administration. La plupart des produits liposolubles sont métabolisés dans le foie, c'est-à-dire transformés en dérivés hydrosolubles ou en métabolites pouvant avoir une durée d'action plus longue ou être toxiques. L'élimination du médicament se fera le plus souvent par voie rénale et elle est beaucoup plus lente chez les nouveau-nés, les sujets âgés et les insuffisants rénaux. Ces études font partie des domaines de compétence couverts par CYCERON.

- Essai en clinique pour les produits trouvés actifs et bien tolérés.
- Quand les essais cliniques ont montré que le produit ou le mélange constituait un progrès dans le secteur de la santé considéré, recherche des formes convenables d'administration aux malades (étude des formes galéniques).

L'étape des essais cliniques chez l'homme est particulièrement complexe et délicate. Il s'agit essentiellement d'essais contrôlés par comparaison avec un groupe témoin. Les sujets, après avoir donné leur consentement, sont répartis par tirage au sort (randomisation) en deux groupes. L'un reçoit la substance à tester, l'autre, qui constitue le groupe témoin, reçoit un placebo, soit un médicament de référence, ayant déjà fait la preuve de son efficacité. Le déroulement de l'essai peut se faire :

- en "ouvert" : le médecin et le malade connaissent la substance testée ;
- en "simple-aveugle" : soit le médecin, soit le malade ne sait s'il s'agit de la substance testée, du médicament de référence ou du placebo ;
- en "double-aveugle" ou "double-insu" : ni le médecin ni le malade ne peuvent distinguer les produits les uns des autres. A cet effet, le médecin possède un code lui permettant de connaître le produit en cas d'urgence.

Une fois le type d'essai choisi, on passe aux études cliniques proprement dites qui sont échelonnées en quatre phases, les résultats obtenus conditionnant le passage à la phase ultérieure.

- *La phase I* : elle doit confirmer chez l'homme les données recueillies chez l'animal. Les essais portent sur des volontaires sains chez qui l'efficacité et la tolérance sont évaluées au cours de l'augmentation progressive de la posologie. On étudie par ailleurs à nouveau la pharmacocinétique en comparant les résultats à ceux de l'expérimentation animale.

- *La phase II* : le médicament est essayé pour la première fois sur des malades en petit nombre. Son efficacité et sa tolérance ne peuvent être évaluées correctement qu'avec des essais en double-aveugle. Les indications thérapeutiques, les posologies, le rythme d'administration et les formes galéniques sont précisés. Les éventuelles interactions médicamenteuses sont décelées.

- *La phase III* : elle concerne un grand nombre de malades et dure plusieurs années. Le médicament est comparé à un produit de référence et quand cela est possible, à un placebo. Les essais sont contrôlés, randomisés et en double-aveugle afin d'obtenir des informations objectives. Ils permettent de confirmer l'efficacité du médicament et de déterminer précisément les indications thérapeutiques, les voies d'administration, le mode d'emploi, la posologie, les effets secondaires, les interactions médicamenteuses et les contre-indications éventuelles.

Toutes les données recueillies depuis la découverte de la substance sont regroupées dans un dossier constituant la carte d'identité du médicament. Celui-ci sera alors présenté pour avis à la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) qui est sous la responsabilité du Ministère de la Santé. L'A.M.M. n'est accordée que si le médicament possède une efficacité et une sûreté d'emploi supérieures au placebo et aux produits de référence. Le médicament peut enfin être commercialisé et il entre en phase IV.

- *La phase IV* : elle est indispensable car la durée des essais en phase II et III est relativement courte et le nombre de malades étudiés encore trop restreint. Un effet secondaire inconnu jusque-là peut apparaître après une très longue période d'administration ou uniquement dans de rares cas et il est évident que les essais en phase III ne peuvent regrouper des millions de cas. C'est ce qui explique la création de la pharmacovigilance destinée à observer le médicament au cours de sa commercialisation. La phase IV a un autre intérêt qui est de découvrir des bénéfices additionnels imprévus qui pourront, dans certains cas, permettre d'obtenir une extension des indications thérapeutiques du médicament (cas de la Ticlopidine et du Minoxidil).

Entre la découverte de la molécule nouvelle et l'A.M.M. du médicament, dix ans se sont écoulés et le coût pour le laboratoire peut approcher les 10 millions.

Ces phases d'essais cliniques chez l'homme font partie des domaines de compétence du G.R.P..

II - L'ORIGINALITE de la RECHERCHE en PHARMACIE

Ainsi définie, il ressort que la recherche pharmaceutique se distingue de tout autre activité de recherche par trois caractéristiques principales :

- 1) Elle a une finalité propre qui est la conception et l'élaboration d'un médicament.

Il en découle que les résultats de la recherche pharmaceutique doivent normalement générer, plus encore que dans les autres disciplines, des dépôts de brevets ce qui confère une importance capitale au problème de sa valorisation.

2) Concernant des systèmes vivants, elle est, par essence, hautement pluridisciplinaire. Il est clair, en effet, que les différentes étapes énumérées plus haut relèvent des principales disciplines suivantes :

- * chimie de synthèse, intervenant aussi bien pour la création de nouvelles molécules que pour l'amélioration des procédés de préparation ;
- * chimie analytique, physique et chimie physique ;
- * pharmacologie, bactériologie, parasitologie, virologie ;
- * biologie, biochimie, immunologie ;
- * cancérologie, toxicologie et tératologie ;
- * thérapeutique et pathologie expérimentale ;
- * pharmacotechnie.

Il résulte de cette pluridisciplinarité que la recherche pharmaceutique ne saurait être exclusivement le fait de seuls spécialistes tels que les pharmaciens mais que ceux-ci y participent souvent en raison d'une compétence multiple en tant que chimistes, analystes, pharmacologues, biochimistes, toxicologues, etc....

3) Elle est par nature une recherche de science appliquée. L'analyse des mécanismes de la découverte et de sa valorisation conduit à distinguer parmi les activités afférentes à la recherche scientifique et technique :

- les travaux de recherche fondamentale qui ont pour objet l'accroissement sans limite du capital de la connaissance humaine. Ces travaux sont entrepris soit par pure curiosité scientifique (recherche fondamentale indépendante), soit pour apporter une contribution théorique à la résolution de problèmes techniques (recherche fondamentale orientée) ;
- les travaux de recherche appliquée entrepris soit pour discerner les applications possibles des résultats d'une recherche fondamentale (recherche d'applications), soit pour trouver des solutions nouvelles permettant d'atteindre un objectif déterminé choisi à l'avance afin de répondre à un besoin social (recherche appliquée proprement dite) ;
- le développement qui couvre l'ensemble des opérations nécessaires pour conduire un procédé mis au point en laboratoire au stade de l'exploitation industrielle ou pour améliorer les produits ou procédés déjà existants.

Il paraît difficile, en l'absence de science pharmaceutique à proprement parler, de définir la pharmacie en terme de recherche fondamentale. Celle-ci s'effectue en effet dans les différentes disciplines auxquelles la recherche pharmaceutique recourt. Le niveau de la recherche pharmaceutique est cependant étroitement fonction du niveau de cette recherche fondamentale et ses exigences sont de nature à susciter dans les

disciplines en cause des programmes de recherche fondamentale devenant pharmaceutiques en raison de leur finalité.

En revanche, la recherche pharmaceutique apparaît essentiellement comme une recherche appliquée dans la mesure où partant d'une découverte dans tel ou tel domaine (chimie, biologie, pharmacologie, virologie, etc...), elle se propose de trouver les impacts bénéfiques de cette découverte dans le domaine de la thérapeutique et d'en déduire les principes actifs originaux.

III - L'EVOLUTION du CONCEPT de MEDICAMENT

Le concept de médicament est en pleine évolution : les médicaments de demain seront des substances plus spécifiques et dépourvues dans la mesure du possible d'effets latéraux indésirables. Les méthodes traditionnelles de recherche sont elles-mêmes en plein bouleversement. La découverte d'un médicament sera de moins en moins redevable au hasard comme c'est le cas avec les criblages systématiques et de plus en plus à une démarche rationnelle basée sur les progrès de la biologie et sur l'utilisation d'une technologie de plus en plus sophistiquée : conception des molécules assistée par ordinateur, établissement de relations entre structures moléculaires et activité biologique, identification des groupements pharmacophores, isolement des médiateurs et de leurs récepteurs, étude du métabolisme, etc....

Les établissements universitaires, les grands organismes tels que le C.N.R.S., l'I.N.S.E.R.M. ou le C.E.A., de par leur vocation principale de recherche fondamentale et de par leur potentiel tant en hommes qu'en équipements, sont particulièrement bien placés pour aborder ces aspects biologiques nouveaux. Ainsi, le C.N.R.S. a-t-il lancé en 1978 un Programme Interdisciplinaire de Recherche sur les bases scientifiques du Médicament (P.I.R.MED.) qui avait pour objectif de promouvoir et de coordonner au niveau national toutes les recherches pouvant concourir à l'innovation thérapeutique et à la compréhension du mécanisme d'action des médicaments.

Par ailleurs, l'interpénétration des disciplines scientifiques est devenue indispensable dans le développement de la recherche moderne. Si les interfaces mathématiques/physique et physique/chimie ont déjà démontré leur efficacité dans le passé, la nécessité d'une interface chimie/biologie s'impose aujourd'hui.

/...

IV - L'INTERACTION CHIMIE-BIOLOGIE

Le développement des connaissances fondamentales du fonctionnement du monde vivant et, en conséquence, un grand nombre d'applications industrielles passent par un renforcement des collaborations entre chimistes et biologistes. Cela est lumineux pour l'élaboration de nouvelles molécules douées d'activité pharmacologique encore que de nombreux autres domaines soient aussi concernés : phytosanitaire, agro-alimentaire, nutrition, agrochimie.

L'obligation de cette interface peut également être illustrée par l'impact de certains résultats obtenus récemment par les chimistes. Par exemple, la découverte des hormones ou d'autres médiateurs biologiques tels que ceux de la famille des endorphines, des enképhalines, etc... a provoqué une véritable révolution dans tout un secteur de la biologie. Ces dérivés, véritables morphines du système nerveux central, ont en effet permis l'identification des récepteurs concernés ainsi que la mise au point de nouvelles substances spécifiquement adaptées à ces récepteurs et encore plus efficaces que les modèles initiaux.

Cette collaboration peut prendre diverses formes pour les chimistes. Il peut s'agir d'élucider la structure de composés souvent complexes et présents à l'état de traces dans des milieux biologiques eux-mêmes complexes. Il peut s'agir de synthétiser, par des méthodes classiques ou en inventant de nouvelles synthèses ou de nouveaux modes de couplage, des composés naturels comme les séquences nucléotidiques nécessaires au génie génétique. Il peut s'agir aussi d'imaginer de nouvelles molécules permettant d'élucider un mécanisme, de réaliser artificiellement des réactions analogues à celles émises en jeu dans le monde vivant ou d'altérer à volonté le cours d'une réaction biologique. Ce dernier type de démarche est d'ailleurs devenu habituel en recherche thérapeutique, en génie génétique ou en toxicologie.

Dans cette collaboration, il apparaît indispensable qu'une partie des chercheurs soit constituée par des chimistes ayant acquis des connaissances complémentaires en biochimie et sur les problèmes biologiques à la résolution desquels ils participent. A l'inverse, leurs partenaires biologistes doivent posséder un minimum de connaissances en chimie, notamment en matière de thermodynamique, d'analyse structurale ou de synthèse, pour que le dialogue soit fructueux.

Cette collaboration entre chimistes et biologistes est déjà structurée dans plusieurs pays. En Europe, c'est en Grande-Bretagne que la situation est la meilleure : dans de nombreux laboratoires universitaires, du

Medical Research Council (M.R.C.) et de l'industrie l'interface chimie/biologie est réalisée. La Suisse et la Suède ont déjà développé cette collaboration. En Allemagne où la recherche chimique a, par tradition, une excellente image, l'interface chimie/biologie est organisée dans plusieurs instituts. En France où la situation n'est pas encore satisfaisante par comparaison avec celle de l'étranger, la direction du C.N.R.S. a décidé en 1984 la création d'une action de recherche intégrée chimie/biologie. Elle a pour objectif de dégager les axes prioritaires de la coopération entre chimistes et biologistes, d'établir un programme pluriannuel d'actions à mettre en oeuvre, notamment en ce qui concerne les opérations d'équipements et les actions d'incitation, d'évaluer les besoins de recrutement et de formation et enfin de promouvoir la valorisation des recherches.

Plusieurs thèmes de recherche prioritaires ont été dégagés pour être développés par des équipes pluridisciplinaires :

- *La régulation de l'expression des gènes.* La connaissance des mécanismes par lesquels une cellule vivante contrôle l'expression de ses gènes est essentielle pour permettre la compréhension de phénomènes fondamentaux telles que la différenciation ou la transformation cellulaire.

- *Les messagers chimiques de la communication.* Les développements récents de la biologie moléculaire ont permis d'identifier un grand nombre d'effecteurs (hormones, neurotransmetteurs, facteurs de croissance cellulaire) et leurs cibles mais leur mode de couplage et les mécanismes de transfert de l'information restent encore à explorer. La mise au point de nouveaux médicaments agissant sur le système cardiovasculaire ou sur le système nerveux central passera par le développement des connaissances sur les voies de transfert de l'information.

- *Les substances naturelles.* L'exploration des substances naturelles d'origine microbienne, végétale ou animale peut encore fournir des modèles nouveaux pour le développement de nouveaux médicaments ou de substances phytosanitaires possédant un mode d'action original.

- *Les enzymes artificielles et la chimie biomimétique.* Le développement de catalyseurs synthétiques fonctionnant avec la sélectivité et l'efficacité des enzymes naturelles pourra permettre d'ouvrir de nouvelles voies dans la fabrication de polymères, de fibres synthétiques et de substances à applications industrielles ou pharmaceutiques. Ainsi, la résolution d'un grand nombre de problèmes posés par le fonctionnement des systèmes vivants passera de plus en plus par une approche conjointe associant chimie et biologie.

PARTIE III
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE
en FRANCE

Pour mieux cerner les besoins et les enjeux, il est utile d'évoquer brièvement la physionomie de l'industrie pharmaceutique française et de définir le contexte national et international dans lequel s'effectue la recherche thérapeutique.

I - La SITUATION de l'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE en FRANCE

Le marché du médicament est par essence un marché mondial. En effet, au regard du coût énorme d'élaboration d'une molécule innovante, évalué à environ 500 millions de francs pour un médicament destiné à pénétrer les marchés durs (U.S.A., Japon, Scandinavie, C.E.E.), les industriels doivent nécessairement concevoir une commercialisation à l'échelle mondiale, pour rentabiliser cet effort de recherche et de développement.

L'examen de l'industrie pharmaceutique en France fait apparaître deux phénomènes caractéristiques qui se sont manifestés simultanément au cours des 30 dernières années.

1/ La concentration

Comme l'ensemble des entreprises pharmaceutiques mondiales, les sociétés françaises ont connu un fort mouvement de restructuration. De 1 960 entreprises juridiquement distinctes en 1950, on est passé à 339 sociétés distinctes qui sont des structures beaucoup plus vastes, voire multinationales pour les grands groupes. Cette concentration présente pour l'économie nationale des aspects positifs dans la mesure où elle permet à des sociétés françaises d'atteindre la taille critique indispensable pour figurer dans la compétition internationale. La France possède aujourd'hui trois grandes multinationales : Rhône-Poulenc, Sanofi et Roussel-Uclaf (détenue majoritairement par Hoechst) possédant à elles seules 22 % du marché national. A côté de 200 grosses entreprises, on trouve environ 130 P.M.E. commercialisant essentiellement des produits d'usage courant tels les médicaments non vignettés et les produits d'automédication.

2/ L'implantation étrangère

Plusieurs raisons ont favorisé une importante présence étrangère dans l'industrie pharmaceutique française : interdiction des importations de médicaments qui a conduit les firmes étrangères à s'implanter pour conquérir le marché français, nécessité pour les entreprises familiales françaises de recourir à des capitaux importants pour faire face à l'augmentation des coûts de recherche-développement et à la réduction des marges, intensification des échanges scientifiques internationaux.

Environ 50 % du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique est réalisé par des filiales de firmes étrangères. Environ 100 firmes ont une participation étrangère supérieure à 50 % dont : U.S.A. = 17 %, Allemagne = 13 %, Suisse = 9 %. L'implantation en France de sociétés étrangères peut présenter certains aspects positifs comme de mener les firmes françaises à un dynamisme accru. Cependant, cette implantation, bénéfique à l'origine, a pris une ampleur excessive et elle menace simultanément l'équilibre de la balance des paiements française et l'internationalisation des laboratoires français.

On peut ainsi relever qu'un certain nombre de classes thérapeutiques sont entièrement ou à majorité constituées par des produits étrangers. Exemples :

Contraceptifs = 100 %	Antihypertenseurs = 76 %
Corticoïdes = 94 %	Vasodilatateurs coronariens = 71 %
Antibiotiques = 82 %	Bronchodilatateurs = 69 %
Tranquillisants = 78 %	Anti-inflammatoires = 68 %

On se pose avec raison le problème de notre indépendance énergétique mais dans un domaine vital comme la santé publique notre dépendance vis-à-vis de l'étranger reste aussi préoccupante : la moitié des médicaments majeurs actuellement disponibles sur le marché français ont été découverts à l'étranger.

• *L'implantation et le développement des sociétés étrangères en France pèsent lourdement sur l'économie nationale.*

Dans un bon nombre de classes thérapeutiques, il existe des médicaments ayant une valeur thérapeutique équivalente, les uns français et les autres étrangers. Dans ces cas on assiste souvent à une lutte inégale, les laboratoires français ne pouvant rivaliser au niveau de l'ampleur des dossiers administratifs avec des firmes ayant une implantation mondiale de recherche-développement et une puissance financière incomparable. De cette sélection par l'argent il résulte que nombre de médicaments français de valeur se trouvent relégués à un rang modeste quant à leur volume de prescriptions. Or, toute spécialité vendue par une société étrangère l'est,

bien entendu, aux dépens d'une société française, privant ainsi celle-ci de ressources qui, investies, assurent le développement de la recherche et des possibilités d'exportation.

• *L'implantation et le développement des sociétés étrangères en France bénéficie à la recherche étrangère.*

La faible part des profits réinvestis en France sert essentiellement à la publicité et à la production des formes pharmaceutiques. L'essentiel de la recherche fondamentale et du développement des molécules nouvelles est effectué dans le pays d'origine. Les équipes utilisées en France ne sont que des antennes réalisant les expertises cliniques nécessaires à la mise en forme finale des dossiers de demande d'A.M.M. et d'inscription sur la liste des médicaments remboursables. Par leurs contacts avec les universitaires français et les grands organismes de recherche ces antennes sont également à l'affût de concepts nouveaux permettant le développement de molécules à l'étranger.

3/ Les caractéristiques du marché français

L'industrie pharmaceutique française représente aujourd'hui 76 000 emplois dont 2 450 chercheurs, un chiffre d'affaires de 76,6 milliards de francs face à un marché mondial évalué à environ 800 milliards de francs.

Avec ce chiffre d'affaires l'industrie pharmaceutique française représente à elle seule plus de 8 % du total des ventes mondiales de médicaments destinés à la médecine humaine.

Bien que se plaçant au quatrième rang des producteurs derrière les U.S.A., le Japon et l'Allemagne et au quatrième rang des exportateurs, l'industrie pharmaceutique qui est en France le sixième secteur industriel par l'excédent de sa balance commerciale (8 milliards en 1986) perd du terrain depuis 1980.

Son rythme de croissance à l'exportation est tombé de 13,7 % en 1985 à 6,5 % en 1986. L'augmentation du chiffre d'affaires qui était de 13,2 % en 1985 est tombé à 8,7 % en 1986 et à 4 % en 1987. Elle est passée de la deuxième à la cinquième place en ce qui concerne l'élaboration de nouvelles substances actives et a régressé du troisième au quatrième rang des pays exportateurs. La moitié des médicaments majeurs disponibles aujourd'hui sur le marché français ont été découverts à l'étranger.

Cette situation est le reflet d'un malaise qui est dû à ce que ces industries n'ont pas fait assez tôt leur entrée sur la scène internationale

ce qui leur a fait perdre quelques marchés. Cependant les raisons de cette régression sont multiples.

- *Les dépenses de recherche et développement augmentent constamment.*

Bien qu'augmentant rapidement (3,4 % par an) ces dépenses de recherche-développement sont insuffisantes la croissance restant beaucoup plus forte, 12 % par exemple au Japon.

On a vu que le coût du développement d'une nouvelle molécule pouvait atteindre 500 millions. C'est dire qu'il y a un seuil minimum de dépenses de recherches au-dessous duquel les probabilités d'aboutir à une découverte sont pratiquement inexistantes. Le brevet (titre administratif conférant à son titulaire un monopole d'exploitation de l'invention revendiquée pendant une certaine période de temps) protège une nouvelle molécule durant 20 ans mais la durée de développement de cette molécule étant de 10 ans environ, l'entreprise ne dispose plus que des dix années de protection qui restent à courir pour rentabiliser ses investissements par la commercialisation du nouveau médicament.

De surcroît, on estime que peu de nouveaux médicaments peuvent rapporter, en marge, leur coût de développement quand bien même ils seraient mis sur le marché dans plusieurs pays. Ce type de raisonnement a amené des dirigeants d'importantes firmes pharmaceutiques multinationales à remettre en question la priorité reconnue aux investissements de recherche-développement dans l'industrie du médicament.

Cette augmentation constante des investissements de recherche est d'autant plus préoccupante qu'en France le financement de la recherche provient à environ 90 % des ressources propres des entreprises, alors que d'autres secteurs comme l'aéronautique bénéficient d'un financement public important (65 % des dépenses de recherche). Actuellement, en moyenne, 10 % du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique française est consacré aux budgets de recherche par les entreprises faisant de la recherche qui représentent 75 % du chiffre d'affaires de la profession. Ce chiffre peut s'élever à 15 % si l'on considère les firmes les plus importantes. Selon le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (S.N.I.P.), on estime que 8 pays dont la France réalisent plus de 90 % de l'effort de recherche mondiale.

- *Le niveau des prix pharmaceutiques.*

Ce niveau, qui est trop faible, fait du médicament français l'un des moins chers comparativement à ceux des autres pays industrialisés.

L'industrie française a de ce fait des marges de 2 à 5 fois inférieures à celles de ses concurrentes. Il en résulte un poste budgétaire de recherche et développement insuffisant. A titre d'exemple, le marché des médicaments contre l'hypertension qui représente le deuxième marché

français en valeur, toutes classes confondues, est détenu à 81 % par des firmes étrangères.

De 1970 à 1986, l'indice des prix des produits pharmaceutiques est passé de 100 à 196 alors que celui des prix à la consommation passait de 100 à 407. Parallèlement, il faut rappeler que la consommation des médicaments ne représente que 18,5 % du coût médical total (hospitalisation, chirurgie, etc...) et seulement 2 % de la consommation globale des ménages. Cette situation a entraîné la baisse de rentabilité des entreprises françaises : comparée à celle des concurrents étrangers, elle n'équivaut qu'à la moitié de celle du Japon, de l'Italie ou de l'Allemagne, au quart de celle de la Grande-Bretagne et au septième de celle des Etats-Unis. Cela se traduit inéluctablement par une baisse relative de notre compétitivité tant sur le plan commercial que scientifique, le manque de ressources financières ne permettant pas d'engager un nombre suffisant de programmes de recherche.

- *Le volume des exportations françaises.*

Il reste notablement inférieur à celui des pays qui nous devancent et la France enregistre un réel déficit sur les principes actifs bien que la balance globale reste positive.

- *La concentration insuffisante de l'industrie française.*

Elle rend les firmes incapables de supporter les frais totaux de développement international d'une molécule.

- *La mauvaise implantation de l'industrie française.*

Cette mauvaise implantation sur les grands marchés est également à souligner. Par exemple, l'industrie française couvre 0,2 % du marché japonais alors que la Grande-Bretagne et la Suisse représentent respectivement 4,3 % et 9 % de ce marché.

CONCLUSION

Pour l'industrie pharmaceutique le marché unique de 1993 représente un formidable enjeu : faire face à la concurrence étrangère et relever le défi de l'innovation thérapeutique : certaines estimations montrent que les deux tiers des médicaments de l'an 2000 n'existent pas encore. L'une des réponses passe par un effort vigoureux en matière de recherche d'innovation et de formation, sur une durée raisonnable (au moins 10 ans) tant dans les laboratoires du secteur public (C.N.R.S., I.N.S.E.R.M., C.E.A., Institut Pasteur, Institut Curie, Universités, etc...) que

dans les laboratoires du secteur industriel. Une politique de coordination des programmes entre recherche universitaire et recherche industrielle est également nécessaire afin d'éviter des redondances coûteuses et d'améliorer les synergies. Dans une communication au Conseil des Ministres du 28 août 1991, Monsieur le Ministre des Affaires Sociales et de l'intégration a développé les grandes lignes de la future politique gouvernementale en matière de médicament. Il s'agit de la création d'une "Agence du Médicament" et de la mise en place d'un nouveau système de fixation des prix (projet de loi en préparation).

Formons le vœu que la série de mesures annoncées, telle que la fixation du prix des médicaments par référence au niveau européen, aide l'industrie pharmaceutique française à résoudre les difficultés qu'elle connaît pour investir comme elle le souhaiterait dans la recherche et le développement.

PARTIE IV

**Les DEVELOPPEMENTS RECENTS de la RECHERCHE
dans le DOMAINE BIOMEDICAL**

I - MEDECINE EXPERIMENTALE ET RECHERCHE

La recherche médicale est particulièrement stimulante mais difficile. C'est la plus complexe des recherches biologiques. Des progrès préalables dans les domaines des mathématiques, de la physique et de la chimie ont été nécessaires au développement des recherches modernes en biologie : outils statistiques et appareillages permettant de détecter dans l'infiniment petit ou, au contraire, sur des périodes de temps très longues. De surcroît, la recherche médicale concerne l'homme, le plus complexe des êtres vivants et l'homme malade, c'est-à-dire des modèles extrêmement variés. Cependant, depuis quelques décades, un certain nombre d'éléments ont été réunis qui ont permis des progressions considérables des connaissances en biologie et en médecine. De véritables révolutions sont en cours et il y a eu plus de progrès en recherche biologique et médicale en deux décennies, que pendant toute l'histoire antérieure.

1°/ RECHERCHES FONDAMENTALES ET RECHERCHES APPLIQUÉES

Jamais l'intrication entre les recherches fondamentales et les recherches appliquées n'a été plus démonstrative. L'immense majorité des grands progrès diagnostiques et thérapeutiques sont issus de recherches dont le point de départ a été fondamental : diagnostic prénatal, médecine prédictive, corrections de certains troubles par greffes de gènes... Ces progrès sont issus de recherches fondamentales sur le fonctionnement d'êtres biologiques simples : virus, bacilles, levures... De même, les possibilités nouvelles d'investigations dites non invasives, sont issues de recherches théoriques sur la propagation de la lumière ou sur les propriétés électromagnétiques de mélanges chimiques.

2°/ LA DIMENSION INDUSTRIELLE

Les méthodes et les moyens nécessaires à la recherche médicale se sont en outre profondément modifiés. Un travail "artisanal" demeure nécessaire mais la recherche médicale actuelle est extraordinairement dépendante de l'industrie qui élabore des appareils dont on ne peut se dispenser, des procédés et des réactifs. Ceux-ci constituaient autrefois l'essentiel d'un savoir-faire artisanal que l'on mettait des années à acquérir. Aujourd'hui la liaison avec l'industrie doit être assurée rapidement et constamment. La prodigieuse diffusion de l'information, l'industrialisation des recettes et des

/...

réactifs rendent immédiatement accessible la recherche biologique et médicale à tout pays développé qui dispose de la volonté, des moyens, des têtes et des bras nécessaires.

3°/ LA DIMENSION MONDIALE

Les progrès de la recherche médicale ne sont plus l'affaire d'un chercheur isolé ou même d'un pays. La dimension mondiale doit être prise en compte. En attendant, l'échelle européenne est une donnée immédiate dont l'évolution conditionnera très certainement la recherche en France. Affaire de moyens, donc, mais aussi affaire d'hommes, la recherche médicale nécessite une formation très longue, qu'elle soit biologique pure ou médicale et biologique. Elle ne supporte pas les à-coups. Or, le lobby de la recherche biologique et médicale a été jusqu'ici beaucoup moins puissant que d'autres, en raison surtout des intérêts financiers impliqués qui sont relativement modestes, et aussi d'une trop faible formation biologique des grands managers et des décideurs en France. Il est nécessaire que les choses changent vite. Les menaces que représentent le SIDA, les risques de guerre chimique ou biologique, les perspectives d'accidents majeurs de type de celui de Tchernobyl devraient aider à cette évolution indispensable des mentalités et des choix.

II - L'EVOLUTION DES OUTILS POUR LA RECHERCHE

1°/ L'IMAGERIE MEDICALE

A) Les MODALITES d'EXPLORATION du CORPS

Depuis 1960, la mise en oeuvre de divers moyens physiques d'exploration du corps humain et le développement des outils électroniques et d'informatique a bouleversé les méthodes d'imagerie. Toutes les nouvelles modalités accroissent les possibilités d'examiner l'intérieur du corps sans effraction et certaines procurent même, au-delà de la simple description anatomique des organes, des informations dynamiques, fonctionnelles, ou métaboliques sur les territoires, structures et organes examinés.

Les agents physiques, utilisés pour générer une image, sont classés en rayonnements ionisants ou non ionisants, ce qui oriente leurs

applications (on n'utilise pas de rayonnements ionisants en obstétrique) et aussi la répétition des examens. Les rayons X, les émissions β^+ et γ utilisées en médecine nucléaire relèvent de la première catégorie, alors que les ondes radiofréquences utilisées en Imagerie par Résonance Magnétique (I.R.M.), les rayons lumineux des endoscopes et le rayonnement infrarouge de la thermographie appartiennent à la catégorie des ondes non ionisantes. Tous ces rayonnements sont de type électromagnétique, alors que les ondes acoustiques utilisées en échographie sont de nature mécanique, naturellement non ionisantes.

Bien que des travaux aient été poursuivis pendant les années 1980 pour exploiter d'autres possibilités (impédance électrique), il est peu probable que des modalités d'imagerie très différentes de celles en cours de développement apparaissent de façon significative dans les années 1990.

B) Le RADIODIAGNOSTIC

Le radiodiagnostic permet, au moyen d'images fournies par un faisceau de rayons X, d'explorer les structures anatomiques internes.

C) La RADIOLOGIE CLASSIQUE

Un faisceau d'électrons, accélérés sous une différence de potentiel de quelques dizaines de kV agissant sur une cible de tungstène est à l'origine du faisceau de rayons X dont l'intensité décroît plus ou moins lors de la traversée du patient selon la nature et l'épaisseur des tissus rencontrés. Donc, l'intensité du faisceau émergent, qui conduit à l'image radiante, est modulée. Ce faisceau est rendu visible par interaction avec un détecteur : film sensible aux rayons X (radiographie), écran fluorescent ou amplificateur de luminance et écran vidéo (radioscopie).

La radiologie classique représente encore 70 % des actes d'imagerie diagnostique. Ses limites demeurent liées à la superposition sur le même cliché de différents plans anatomiques et à ses faibles performances dans les études des organes internes et des parties molles.

D) La RADIOLOGIE NUMERIQUE

La radiologie numérique est une évolution de la radio-

/...

logie classique dans laquelle l'image radiante est recueillie par un amplificateur de luminance. L'image visible est reprise par une caméra vidéo, dont le signal est numérisé puis stocké et traité par un ordinateur. Un domaine d'application particulier est la visualisation des vaisseaux (angiographie) et notamment des vaisseaux coronaires, pour lesquels la soustraction des images obtenues normalement puis après injection de produit de contraste, permet de dégager l'arbre vasculaire seul. Le développement inéluctable de la radiologie numérique passe cependant par des améliorations technologiques : imagerie à haute définition (supérieure à 1 000 lignes), accroissement de la sensibilité et de la capacité de traitement et de stockage des images dynamiques (30 images/s).

E) La TOMODENSITOMETRIE X

La tomographie conventionnelle permet d'obtenir une image plus précise dans un plan quelconque de l'organisme en déplaçant simultanément deux des trois éléments que sont le patient, le tube à rayons X et le film. Les projections de toutes les structures du patient se déplacent sur le film et sont floues, à l'exception de celles du plan d'étude dont les structures apparaissent nettes.

Le scanner permet de reconstruire, à l'aide d'un ordinateur, l'image nette d'une coupe axiale transverse de 1 à 15 mm d'épaisseur, à partir d'un ensemble de projections (jusqu'à un millier) obtenues par transmission, lors de la rotation autour du patient d'un faisceau étroit de rayons X. Ces projections sont des profils d'atténuation suivant les directions définies par la position de l'ensemble tube à rayons X-détecteur (en général une série de 512 à 1 024 détecteurs au xénon, ou solides, disposés en couronne).

Le scanner permet d'obtenir des images dans lesquelles grâce au plan de coupe sont éliminés les problèmes de superposition, et de mettre en évidence des structures internes dont la différence de densité n'excède pas 0,5 %.

Les examens limités à l'origine à la tête ont été étendus à tout le corps ; le scanner a permis de visualiser des organes ou des structures jusque-là difficiles à représenter, et a diminué l'usage d'études présentant un risque traumatique non négligeable.

Ces améliorations sont liées aux progrès accomplis en matière de semi-conducteurs, de détecteurs et de tubes à rayon X. C'est ainsi qu'une rapide série de coupes centrées sur un organe après injection d'un

produit de contraste parvient à égaler les possibilités de la ciné-angiographie. Les travaux visent à obtenir des acquisitions de 20 à 30 images par seconde pour visualiser les battements du muscle cardiaque et le flux sanguin dans les gros vaisseaux, en évitant la procédure de prises de vues synchronisées sur le cycle cardiaque, qui nécessite un rythme cardiaque stable.

F) La MEDECINE NUCLEAIRE

Le développement de l'utilisation diagnostique des radio-nucléides remonte seulement aux lendemains de la Seconde Guerre mondiale. Elle consiste à suivre un phénomène biologique, sans le modifier, en détectant de très faibles quantités de matière par le rayonnement d'un élément, ou traceur radioactif, qui doit émettre un rayonnement gamma ou X, détectable de façon externe et dont l'énergie soit adaptée aux détecteurs utilisables. Pour limiter l'irradiation du patient auquel il est injecté (ou qui l'inhale), le radioélément doit avoir une période physique courte et ne pas émettre de rayonnement β . Ce radioélément est soit un élément chimique simple, soit couplé à une molécule ayant une affinité sélective pour un organe ou un tissu où la concentration du traceur sera plus élevée.

L'image des radiotraceurs repose sur le fait que les isotopes stables ou radioactifs d'un élément chimique ont le même comportement dans l'organisme.

G) Le SCINTIGRAPHE à BALAYAGE

Le premier dispositif utilisé pour réaliser des images de la répartition d'un émetteur gamma est le scintigraphe à balayage. Une sonde à scintillations (cristal d'iodure de sodium et photomultiplicateur) munie d'un collimateur en plomb limitant le champ de vision se déplace au-dessus de la région étudiée. Les photons gamma émis par le radioélément sont captés, et les signaux résultants amplifiés, triés et comptés. Un dispositif d'inscription de symboles sur un support (feuille de papier par exemple) permet de transformer ces informations en une scintigraphie.

H) La CAMERA à SCINTILLATIONS

La caméra à scintillations (1958) dont le champ de

/...

vision est de 40 cm environ, permet de réduire les temps d'examens (quelques minutes dans de nombreux cas) et de réaliser des examens dynamiques. Elle a quasiment remplacé le scintigraphe. Elle comprend, outre le scintillateur (cristal d'iodure de sodium de 1,25 cm d'épaisseur et de 50 cm de diamètre) et un collimateur en plomb. Un dispositif électronique associé permet de déterminer la position et l'énergie des photons détectés. Ces photons, convenablement transformés donnent naissance à des points lumineux enregistrés sur un film photographique.

Un système informatique associé permet d'extraire de l'ensemble des images, des courbes, des paramètres ou des images de synthèse directement interprétables par le clinicien. C'est le domaine où l'imagerie "fonctionnelle", et non plus seulement morphologique, a connu le plus de développements.

I) La TOMOGRAPHIE par EMISSION

Les techniques tomographiques en médecine nucléaire (1963) ont précédé le scanner. Elles permettent de réduire l'influence de la superposition des informations provenant de différentes régions radioactives et d'obtenir un meilleur contraste.

La tomographie par émission peut être réalisée au moyen de radioéléments émetteurs de photons gamma (tomographie à photon unique) ou au moyen de positons (tomographie par positons). Le principe, la mise en oeuvre et la finalité de ces deux méthodes sont différents, seules les techniques de reconstruction des coupes sont identiques et comparables à celles utilisées en tomodensitométrie.

Les systèmes les plus usuels consistent en une caméra classique tournant autour du patient. Les informations correspondant aux photons détectés sont recueillies par un ordinateur qui reconstruit les coupes souhaitées.

Comme la scintigraphie, la tomographie par émission a trouvé des applications cliniques majeures dans la détection des tumeurs cérébrales, des métastases hépatiques, pulmonaires et osseuses, la différenciation des zones ischémiques et nécrotiques dans le tissu cardiaque et l'évaluation de volumes fonctionnels.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux marqués (immuno-

scintigraphie) dans la détection tumorale est particulièrement importante et prometteuse. Dans la tomographie par émission de positons, les radioéléments injectés au patient sont des émetteurs β^+ présentant l'avantage d'être isotopes d'éléments chimiques constituant de la substance vivante (carbone, oxygène), aisément substituables dans des molécules d'intérêt biologique. Une batterie de détecteurs disposée circulairement autour du patient effectue les acquisitions.

Les émetteurs β^+ ayant une durée de vie très courte, il doivent être produits près du tomographe par l'intermédiaire d'un petit cyclotron, ce qui limite la diffusion de cette technique malgré son intérêt potentiel pour l'étude de la physiopathologie, notamment neurologique. Il est probable qu'elle reste une méthode destinée à la recherche fondamentale.

Les perspectives cliniques de la médecine nucléaire sont étroitement liées au développement des marqueurs métaboliques ne nécessitant pas un cyclotron à proximité.

J) L'IMAGERIE par RESONANCE MAGNETIQUE (I.R.M.)

Il s'agit d'une application de la technique d'analyse chimique par Résonance Magnétique Nucléaire (R.M.N.), dont la découverte remonte à 1946 et qui a commencé à prendre son essor en 1971 avec les premières applications biomédicales (étude des noyaux d'hydrogène, de phosphore 31 ..., dans des échantillons biologiques *in vitro* et *in vivo*), et surtout en 1973 avec les premières images de coupes transverses.

La R.M.N. concerne les noyaux de certains atomes comme l'hydrogène ou proton, le plus abondant dans l'organisme, le phosphore 31 , le carbone 13 , le fluor 19 , l'oxygène 17 , qui peuvent être assimilés à des aimants car ils possèdent un moment angulaire intrinsèque, ou spin, auquel est lié un moment magnétique.

Sans perturbation extérieure, ces aimants élémentaires sont orientés dans toutes les directions de façon aléatoire. Si on applique un champ magnétique B_0 constant et homogène (0,02 à 2,0 tesla), ils s'orientent selon des directions privilégiées. Si on superpose au champ B_0 un champ magnétique tournant B_1 , perpendiculaire à B_0 , fourni par une onde radiofréquence, un phénomène de résonance avec des noyaux de l'échantillon étudié intervient. Quand l'excitation par le champ B_1 est supprimée, le proton retourne à son état initial en émettant un signal qui permet d'appréhender des paramètres caractéristiques de la structure chimique et de la composition du matériau étudié.

A un instant déterminé, seuls quelques points bien localisés sont susceptibles d'entrer en résonance. Les gradients de champs varient au cours du temps afin d'explorer une ligne, un plan ou un volume du patient.

Si les temps d'acquisition sont en général plus élevés qu'avec le scanner (jusqu'à plusieurs dizaines de minutes), l'I.R.M. permet d'explorer tout un volume en autorisant non seulement les coupes axiales transverses, mais aussi frontales, sagittales et obliques avec une définition identique dans toutes les directions de l'espace.

Si la résolution spatiale (de 0,5 à 1 mm) rivalise avec celle du scanner, le contraste entre tissus mous est supérieur. Ce dernier point est renforcé par l'utilisation d'agents de contraste.

Les perspectives de l'I.R.M. sont considérables. Outre l'imagerie du proton, il est possible d'accéder à des mesures sur d'autres noyaux : phosphore, sodium, potassium..., ce qui permet d'envisager une véritable imagerie métabolique.

Avec l'imagerie rapide, l'I.R.M. commence à aborder le suivi en temps réel du mouvement des organes, notamment l'examen des cavités cardiaques.

La capacité de l'I.R.M. à différencier les tissus mous en fait déjà l'outil de choix dans le domaine du cerveau, de l'étude de la moelle et des racines nerveuses, et ses domaines d'application ne cessent d'augmenter. On peut réaliser de véritables angiographies et l'étude des flux ne semble plus une utopie.

Une évolution majeure est la spectroscopie in vivo qui permettrait d'étudier automatiquement la composition des tissus dans un volume de faibles dimensions. Cette possibilité est d'autant plus importante que les premiers stades d'évolution d'un processus pathologique (inflammation, anoxie, oedème) se traduisent au niveau cellulaire par des modifications dans la composition chimique du milieu, qui surviennent avant qu'on puisse détecter par des images des changements de structure ou anatomiques.

L'association de la spectroscopie et de l'imagerie du proton est prometteuse, même si elle ne peut être effectuée sur la même machine dans la mesure où l'intensité du champ B_0 , nécessaire en spectroscopie, semble devoir être plus élevée.

K) L'ECHOGRAPHIE

L'échographie et les techniques Doppler mettent en jeu une vibration acoustique de fréquence ultrasonore. Le principe de l'échographie est fondé sur la propagation des ondes ultrasonores engendrées dans une sonde placée au contact de l'épiderme. A l'interface entre deux milieux de nature différente, une partie de l'énergie est réfléchiée et rétrodiffusée par les irrégularités de la surface séparant les milieux, l'autre partie est transmise.

L'électronique associée, en analysant les signaux réfléchis vers le capteur, fournit des images qui permettent de visualiser les interfaces entre les différents milieux.

L'obtention des coupes des organes observés est faite par utilisation de capteurs comportant un transducteur rotatif ou oscillant, ou une série de transducteurs travaillant en séquences rapides. Le suivi dynamique des organes mobiles comme le coeur est possible.

Les techniques Doppler, fondées sur la modification de la fréquence de l'onde ultrasonore par le mouvement des structures examinées, apportent une information fonctionnelle, précise, sur la circulation sanguine vasculaire et intracardiaque et sont de plus en plus associées à l'échographie dans le même équipement. L'association de ces deux techniques ultrasonores culmine dans les systèmes Doppler bidimensionnels qui regroupent, sur le même écran, l'information échographique anatomique (en échelle de gris) et l'information Doppler fonctionnelle (en échelle de couleurs).

Les applications des techniques ultrasonores sont maintenant très répandues, et se développent avec les progrès réalisés par les machines. Contrairement aux autres méthodes d'imagerie, l'examen n'est pas automatique, mais conduit par le praticien qui manipule le capteur. La gynécologie et l'obstétrique sont les domaines où l'échographie s'est le plus rapidement développée par suite de son innocuité (détection du placenta, surveillance de l'ovulation et du développement foetal).

L'apport de l'échographie est important en ophtalmologie et en pathologie abdominale (recherche des tumeurs, kystes, lithiases). La vélocimétrie Doppler autorise le dépistage, le diagnostic et la surveillance des anomalies cardiaques.

L'évolution des techniques ultrasonores est liée aux traitements numériques des signaux, à la technologie des capteurs (en particu-

lier vers les sondes endoscopiques), à la paramétrisation quantitative automatique de l'image. Le développement des techniques de caractérisation tissulaire, mettant en évidence les propriétés acoustiques et structurales des tissus explorés, ouvrira de nouvelles possibilités diagnostiques.

L) STRATEGIES d'EXAMEN et EVALUATIONS

La multiplicité des sources d'imagerie et leur coût d'utilisation (le remboursement par la Sécurité Sociale est d'environ 100 F pour une simple radio classique, à plus de 3 000 F pour un examen I.R.M. corps entier) introduisent la notion de stratégie d'examen, c'est-à-dire l'ordre dans lequel on peut procéder à des examens au moyen de sources différentes pour affiner le diagnostic, en évitant l'addition des actes et en tendant vers une substitution lorsqu'elle est possible. Ceci nécessite une évaluation des performances -en termes de diagnostic- des différentes méthodes d'imagerie et l'étude de nouveaux protocoles d'examen selon la pathologie. Il s'agit de véritables recherches cliniques pour optimiser le diagnostic, en tenant compte de son rapport coût/efficacité, notion relativement nouvelle dans notre pays.

Des expériences de banques d'images et de réseaux de transmission tendent notamment à rassembler sur une ou plusieurs consoles de visualisation des résultats d'examens effectués à partir de différentes sources d'imagerie, offrant au praticien une synthèse des éléments significatifs pour élaborer son diagnostic. Les années quatre-vingt-dix verront le développement de cet effort qui s'appuiera sur celui de la télématique.

Il en est de même pour l'imagerie tridimensionnelle, jusqu'alors obtenue par reconstruction, et dont l'évolution devrait lui donner un rôle important en diagnostic et en conduite thérapeutique. L'introduction d'aides informatiques au diagnostic, s'appuyant sur le développement des méthodes dites "d'intelligence artificielle", devrait concourir de façon significative aux progrès dans ce domaine.

Le marché de l'imagerie médicale représentait un chiffre d'affaires d'environ 4 milliards de dollars en 1984. Le marché français représente 4 % de ce marché, soit environ 1,6 milliard de francs en 1985. En 1983, la radiologie classique et numérique a représenté environ 45 % du marché, les ultrasons 18 %, et la tomodensitométrie près de 30 %. Cette répartition évolue avec la progression de l'I.R.M., qui se développe surtout aux dépens de la tomodensitométrie X. De grands groupes industriels, tels General Electric, Siemens et Philips, occupent plus de 50 % du marché. Depuis la cession en 1987 de la Compagnie générale de radiologie par le groupe Thomson à la General Electric, la France n'a plus une position industrielle vraiment significative.

L'imagerie médicale, domaine en évolution constante, a conquis une place essentielle dans le diagnostic de nombreuses pathologies, dans leur suivi thérapeutique, et même dans l'aide à la thérapie. Des progrès significatifs devraient intervenir au plan des sources elles-mêmes (qui restent en général l'apanage des grands groupes industriels et au plan du traitement et de l'acquisition des données).

L'extraction d'informations quantitatives, anatomiques, fonctionnelles, structurales et métaboliques, l'archivage et la transmission des images seront des facteurs essentiels de l'accroissement des possibilités diagnostiques offertes par l'ensemble des méthodes d'imagerie, actuellement disponibles.

2°/ LA RECHERCHE EN BIOLOGIE CLINIQUE

Dans ce domaine, se sont développées des recherches spécifiques d'apparition récente, visant pour l'essentiel à la découverte de voies d'explorations biologiques nouvelles (nouvelles méthodes d'analyse), et à l'amélioration des méthodes analytiques.

La recherche de nouvelles possibilités d'investigations biologiques et l'innovation méthodologique sont les deux principaux axes de la recherche en biologie clinique. La définition de nouveaux paramètres à analyser, l'évaluation de leur signification en tant que "marqueurs" d'une maladie, de sa gravité ou de son évolutivité sont un champ d'investigations privilégié qui bénéficie indirectement des recherches fondamentales biochimiques et biologiques. Ainsi recherche-t-on de nouveaux antigènes (marqueurs tumoraux) susceptibles de faciliter le dépistage d'adénocarcinomes, de cancers épithéliaux ou d'apprécier leur risque de dissémination ; de grands efforts portent sur l'étude des oncogènes.

L'athérosclérose et les maladies thrombo-emboliques, premières causes de mortalité dans les pays développés, font l'objet de travaux visant à préciser les facteurs de risques, à dépister leur transmission génétique, à rechercher des marqueurs permettant de détecter les états préthrombotiques avant la survenue d'un accident cardio-vasculaire. Le diagnostic anténatal, le dépistage des transmetteurs des maladies génétiques dans les populations à haut risque sont des secteurs en plein développement (maladies hématologiques, mucoviscidose, maladie de Duchenne...). On recherche par l'utilisation de méthodes immuno-enzymatiques et de sondes nucléiques à typer, en quelques heures, des affections bactériennes ou virales dont les identifications demandaient auparavant plusieurs jours (hépatites virales, herpès, papillomes, SIDA...).

D'autres recherches méthodologiques visent à l'utilisation de matériels d'analyse (prélèvements) plus accessibles obtenus par des voies non invasives. Beaucoup de travaux évaluent les possibilités offertes par les analyses de salive, de larmes, de sueur, de prélèvements absorbés sur filtre (acheminement par la poste).

Des réactifs de plus en plus performants permettent d'améliorer la spécificité grâce à des enzymes, des anticorps monoclonaux ou des sondes nucléiques. Des sensibilités de l'ordre de 10^{-15} dans la prise d'essai sont visées grâce aux méthodes d'amplification.

La reproductibilité bénéficie à la fois des améliorations de conditionnement des réactifs et des progrès de l'appareillage ; celui-ci est progressivement simplifié et rendu plus fiable grâce à des réactifs sophistiqués qui évitent des transvasements, séparations de phases, etc. Enfin, le traitement des images microscopiques sur ordinateur par les analyseurs d'images allègera le travail des anatomopathologistes en opérant un dépouillement préliminaire du matériel d'analyse.

Les résultats obtenus ont déjà déclenché une évolution en deux étapes : la première a substitué des automates au personnel technique pour la réalisation de manipulations répétitives ; la seconde tend à remplacer des automates complexes par des réactifs élaborés, conditionnés par les industriels et traités par des analyseurs plus simples et plus maniables. On peut prévoir que cette évolution dans les années quatre-vingt-dix rapprochera l'exploration biologique du médecin d'abord, du malade ensuite, invitant à une plus large diffusion ; ainsi se dessine le transfert de certains actes de biologie, d'abord du biologiste vers le clinicien (tests d'orientation clinique réalisés au cabinet médical répandus aux Etats-Unis, en R.F.A....), ensuite du clinicien au malade lui-même (tests d'autocontrôle à domicile) ; ils existent déjà pour les diagnostics de grossesse, ou le contrôle de la thérapeutique de certains diabétiques.

A) L'ETUDE des LESIONS

a) Les méthodes de l'anatomie pathologique

L'anatomie pathologique étudie les lésions qui caractérisent les maladies, c'est-à-dire les altérations organiques des cellules et des tissus. Cette étude est réalisée sur des prélèvements cellulaires (cytopathologie) et tissulaires (histopathologie) effectués chez des sujets vivants (frottis d'organes, étalements de liquides organiques, prélèvements de tissu vivant ou biopsie et pièces opératoires) ou morts (autopsies).

Chez le sujet vivant, cette étude, après confrontation avec les données cliniques et biologiques, permet d'établir un diagnostic, de réunir des éléments utiles pour le pronostic et le choix de la thérapeutique, de surveiller l'effet des traitements. Chez le sujet décédé, l'autopsie s'efforce de déterminer les causes de la mort.

L'introduction du Microscope Optique (M.O.), puis Electronique (M.E.) et des techniques de préparations des tissus a permis de déceler les lésions microscopiques (limite pratique d'observation 0,3 μ m) et les lésions ultrastructurales (limite pratique d'observation : 10 Å). Ces trois niveaux d'observation restent à la base des études anatomopathologiques.

b) Les nouvelles méthodes

Il s'agit de techniques utilisées dans d'autres disciplines scientifiques, permettant une connaissance plus précise de la cellule humaine et de ses lésions, jusqu'à l'échelon moléculaire.

- *L'histochimie et l'histoenzymologie* se sont surtout développées durant la première moitié du XX^{ème} siècle. La première consiste à révéler la présence de substances glucidiques, protéiques, lipidiques, etc. La seconde met en évidence diverses activités enzymatiques. Elles peuvent être appliquées en M.O. et en M.E..

- *La culture de cellules et leur transplantation chez la souris nude* sont utilisées pour déceler certaines propriétés cellulaires, par exemple l'anomalie du caryotype, l'immortalité des tissus cancéreux cultivés, la capacité d'induire des tumeurs chez la souris nude.

- *L'immunohistochimie*, utilisée depuis environ vingt ans, est fondée sur le caractère antigénique (Ag) de divers constituants tissulaires et cellulaires. Injectés à des animaux, ils provoquent l'apparition d'anticorps (AC) spécifiques. Appliqués dans des conditions précises sur des cellules et des tissus, ces AC vont se fixer sur les Ag qu'ils reconnaissent. L'accrochage à ces AC de marqueurs décèle les sites des Ag en M.O., et en ultraviolet en M.E.. Cytosquelette, immunoglobulines, enzymes, hormones, récepteurs, produits d'activation d'oncogènes, virus, peuvent être révélés. L'immunohistochimie joue un rôle de premier plan dans le dépistage précoce du cancer et de ses rechutes, la classification des tumeurs, le dépistage des maladies virales, en particulier celles favorisant le cancer (Papillomavirus et cancer du col).

- *L'hybridation in situ* décèle soit des séquences

spécifiques de nucléotides à l'aide de sondes d'A.D.N. (génome viral, oncogène), soit un A.R.N. messager à l'aide de sondes d'A.R.N. (protéines virales ou hormonales ou traduisant l'activation d'un oncogène).

- *La morphométrie et le traitement automatique des images* apportent des paramètres chiffrés permettant la comparaison des résultats entre les prélèvements. Le traitement automatique des images obtenues en M.O. et en M.E. à l'aide des techniques précédentes est en pleine expansion (détection des cellules cancéreuses).

L'anatomie pathologique, avec ses techniques de plus en plus sophistiquées, reconnaît des lésions de plus en plus fines et de plus en plus précoces. Elle joue ainsi un rôle de premier plan dans le diagnostic des maladies, le choix et la surveillance des traitements, et dans l'étude scientifique des causes de décès.

3°/ LES BIOMATERIAUX

Le biomatériau est défini comme un matériau non vivant utilisé dans un appareil médical et conçu pour interagir avec des systèmes biologiques. Les biomatériaux, quels qu'ils soient, ont deux caractéristiques :

- ils entrent dans la constitution d'appareils conçus pour l'examen ou le maintien, et si possible l'amélioration de la santé de l'homme ;

- ils sont conçus pour interagir avec des systèmes biologiques afin de restaurer ou d'améliorer leurs performances sans perturber leurs relations anatomiques ou fonctionnelles avec leurs partenaires physiologiques.

Les fonctions auxquelles participent les biomatériaux ne sont correctement assurées, en termes d'efficacité et de durée, que si leur biocompatibilité est optimale.

Il est classique de distinguer une première génération de biomatériaux, utilisés majoritairement jusqu'au milieu du XXème siècle pour la réparation du corps humain : métaux et alliages, mais aussi tissus ou tricots de polyester dont l'emploi comme matériaux de prothèse artérielle persiste encore de nos jours avec succès. Tous ont pour trait commun de n'avoir pas été produits spécifiquement pour des applications biomédicales, mais d'avoir été exploités secondairement à cette fin.

Les matériaux polymériques ont envahi notre vie quotidienne après la Seconde Guerre mondiale. La volonté de profiter de la variété des propriétés de ces matières plastiques et de la faiblesse relative de leurs coûts de production s'est toutefois trouvée tempérée par quelques interrogations sur leurs risques toxiques. Ces matériaux ne sont pas en effet chimiquement purs et peuvent être contaminés par divers réactifs et additifs utilisés pour leur synthèse ou leur transformation en produits finis. Leur contact avec les fluides biologiques peut favoriser la libération in vivo de tout ou partie de ces contaminants et exposer le receveur à des risques d'intoxication.

A) RECHERCHE de BIOMATERIAUX SPECIFIQUES

Cette prise de conscience est à l'origine d'une deuxième génération de biomatériaux se distinguant de la précédente par une production conforme, pourrait-on dire, à un label implicite de "qualité médicale". Les alliages métalliques, aptes à libérer in vivo, sous l'effet de la corrosion, de la fatigue et de l'usure, des produits indésirables ont vu aussi leur composition affinée pour ne conserver que les éléments nécessaires au maintien de leurs caractéristiques principales.

Les teneurs en nickel, par exemple, ont été réduites à la valeur minimale indispensable, afin de limiter la survenue de réactions néfastes dues à ce métal lorsqu'il est libéré dans le corps humain. Les états de surface des pièces métalliques ont bénéficié d'un soin particulier pour réduire au minimum les phénomènes de corrosion en milieu biologique.

Tous ces efforts ont abouti à la confection de matériels implantables sans risques toxiques directs ou induits, et bien acceptés par le receveur. Néanmoins, l'implant demeure un corps étranger dont les performances fonctionnelles se trouvent progressivement hypothéquées par son incapacité à s'intégrer aux tissus vivants, ou à interagir positivement avec les systèmes biologiques avec lesquels il se trouve obligatoirement en relation. Dès lors, une troisième étape de progrès ne pouvait démarrer que sous réserve d'une analyse des conditions à remplir par les biomatériaux pour surmonter cette carence.

La mise en place d'un implant génère à l'évidence de nouveaux interfaces, différents des interfaces caractéristiques des tissus et sièges naturels d'échanges et d'interactions -entre les cellules, les macromolécules biologiques et les diverses substances en solution dans le sang ou les liquides interstitiels- nécessaires à la vie tissulaire et à la vie tout court. Tout interface désigne, comme son nom l'indique, la zone mitoyenne entre deux surfaces et l'exotisme des nouveaux interfaces créés par la présence d'un implant est dû à la surface du matériau.

B) RECHERCHE de BIOMATERIAUX BIOCOOPERATIFS

Une meilleure connaissance de l'interaction matériau-milieu biologique, même encore imparfaitement cernée en 1988, a permis de préciser les impératifs à respecter par les caractéristiques superficielles des biomatériaux. Elle a conduit au concept de matériaux biocoopératifs, dont l'élaboration comprend des traitements, généralement limités à leur surface, destinés à favoriser, lors de leur confrontation avec les tissus vivants, la création d'une zone interfaciale où la vie tissulaire puisse se maintenir.

Pour certaines applications, les implants intra-osseux par exemple, les traitements superficiels comprennent le dépôt d'une phase minérale d'hydroxyapatite ou d'autres variétés allotropiques de phosphate de calcium. Parfois, la volonté de mimétisme va jusqu'à la tentative de reconstitution in vitro de substituts de matrice conjonctive associant selon une grande variété de combinaisons collagène, fibrinogène ou monomères de fibrine, élastine ou autres scléroprotéines (variété de protéines simples existant dans les tissus de soutien et les phanères), et éventuellement une charge minérale à base de phosphate de calcium.

Ainsi, des progrès indiscutables ont été effectués, mais la conception de matériels implantables entièrement synthétiques ou associant matériaux artificiels et matériaux d'origine naturelle se heurte à la nécessité de leur conférer, en vue d'un service pertinent et durable, une aptitude à interagir avec d'autres organes ou tissus selon des modalités extrêmement diversifiées et sensibles à la dynamique physiologique. Cette capacité, qui fait la spécificité des organes naturels, n'est accessible pour un matériel de suppléance que s'il intègre dans sa constitution des structures capables de recevoir et d'interpréter les multiples messages émis par l'organisme du receveur.

C'est de ces considérations qu'est née l'idée de reconstituer in vitro, à partir de cellules isolées ou d'entités pluricellulaires, des unités physiologiques fonctionnelles, implantables en l'état dans certains cas (équivalent de derme) ou intégrées à une structure artificielle (pancréas bioartificiel), d'où l'appellation d'organes artificiels hybrides. Pour se traduire en réalisations concrètes, cette démarche conceptuelle a bénéficié des progrès significatifs des cultures de cellules différenciées et d'une meilleure compréhension, acquise en partie d'ailleurs grâce à ces modèles, de la biocompatibilité des matériaux produits par synthèse ou par hémisynthèse.

Les biomatériaux, produits exemplaires d'une recherche pluridisciplinaire, échappent de plus en plus au contrôle des producteurs de matériaux. Leur développement laisse une part croissante aux biologistes qui,

/...

connaissant mieux le terrain et les circonstances de leurs applications, sont capables de contribuer à des mises au point susceptibles de coopérer efficacement avec les tissus vivants.

4°/ LES ORGANES ARTIFICIELS IMPLANTABLES

Dans le corps humain où une quantité importante d'automatismes et de régulations échappent au contrôle conscient, les problèmes principaux du remplacement des organes déficients sont la biocompatibilité des matériaux utilisés, c'est-à-dire leur acceptation par le corps humain et la fiabilité à long terme.

Il n'existe pas, dans les matériaux artificiels, de processus comparable à la cicatrisation des tissus vivants qui permet une autoréparation. Cela constitue une des limites techniques de ce domaine de recherche, qui incite à se tourner, dans certains cas, vers des solutions hybrides, combinant un tissu vivant, capable d'assurer -sous une forme très miniaturisée- la synthèse biochimique de médiateurs et une enveloppe artificielle, permettant son inclusion.

Selon leur conception, les implants ont soit une fonction de soutien plus ou moins passive, soit une fonction active, pour remplacer un organe de propulsion (pompe cardiaque), de filtration (filtre rénal), de sécrétion (pancréas), de communication (oeil ou oreille) ou de locomotion (jonction nerf-muscle). Ils peuvent travailler en boucle ouverte, c'est-à-dire sans retour d'information à partir de l'effecteur, ce qui exclut toute régulation possible ; ou en boucle fermée, avec des capteurs renseignant le module de commande sur l'état du système et la nécessité ou non d'intervenir.

Certains implants peuvent être commandés de l'extérieur, soit par liaison par câble au travers de la peau, ce qui ne peut jamais se faire pour une très longue période, soit par radiofréquence.

L'énergie nécessaire au fonctionnement peut être placée dans l'implant sous forme de piles ou de batteries, ou transmise au travers de la peau par des fils, ou sans fil, par radiofréquence.

A) ETUDE des MACHINES BIOLOGIQUES

Remplacer un organe par un système artificiel, aussi

/...

sophistiqué soit-il, impose avant tout de bien connaître et de comprendre le cahier des charges de la machine biologique. Parmi les organes du programme de maintenance biologique susceptibles de bénéficier de cette substitution, le coeur est sans doute celui qui crée le plus de difficultés techniques. Fonctionnant vingt-quatre heures sur vingt-quatre, la pompe cardiaque aura, chez un homme de soixante-dix ans, accompli plus de deux milliards et demi de pulsations, véhiculant environ 300 000 mètres cubes de sang.

Les coeurs artificiels se heurtent principalement au problème de l'énergie. Copiant les cavités cardiaques déformables, ils utilisent une ventilation pneumatique, mais la source d'énergie, même miniaturisée, ne peut être placée dans le thorax. Pour les prothèses utilisant des pompes rotatives à débit variable, la mécanisation est très difficile à contrôler. En attendant les progrès qu'autorisera une meilleure connaissance des mécanismes de rejet pour les transplantations, le coeur artificiel peut permettre de maintenir en survie certains cardiaques, en fonctionnant à titre d'auxiliaire à l'extérieur du corps.

Les reins incarnent une autre fonction vitale : celle de filtrer le sang et d'éliminer les déchets toxiques des tissus. En ce qui concerne les reins artificiels, des versions miniatures sont apparues. Des tentatives sont faites chez l'animal pour implanter un filtre artificiel mais la fiabilité à long terme et la régénération des filtres restent des barrières difficiles à franchir.

B) Les POMPES IMPLANTABLES

Les micropompes implantables pour l'injection de médicaments sont apparues à la fin des années soixante-dix. Elles devraient connaître rapidement de grands progrès. La possibilité de les faire travailler en boucle fermée à partir de la mesure d'un paramètre biologique en feront des systèmes intelligents de régulation physiologique. Le diabète est une des indications, mais les progrès restent liés à la mise au point d'une sonde à glycémie implantable. Les troubles du rythme cardiaque bénéficient déjà de l'apport irremplaçable des pacemakers, qui disposent aussi maintenant d'un défibrillateur pouvant relancer la pompe cardiaque en cas de défaillance grave. Les micropompes chargées avec des substances anti-arythmiques reliées à un enregistreur de l'électrocardiogramme implanté permettront des actions thérapeutiques beaucoup plus rapides que celles de la médecine d'urgence.

Dans le domaine de l'appareil moteur, les atteintes paralytiques peuvent bénéficier de neuroprothèses implantées permettant de réactiver par le courant électrique les muscles paralysés, et de les coordonner à l'aide d'un cerveau moteur artificiel travaillant en parallèle avec le cerveau du patient.

L'oeil artificiel est toujours l'objet de recherches au moyen d'électrodes placées dans le cortex visuel occipital, mais l'extrême sophistication de l'appareil visuel humain exclut de pouvoir en reproduire la résolution et la qualité d'image.

Dans l'oreille, des implants cochléaires stimulant les cellules sensorielles, à partir d'un décodeur analysant les fréquences du son, peuvent rendre des services à des sourds profonds, à condition qu'ils aient encore un cortex auditif.

5°/ LES BIOTECHNOLOGIES

Grâce aux concepts et aux techniques de la biologie moléculaire développés au cours des trente dernières années, nous avons aujourd'hui une connaissance suffisante de l'organisation moléculaire et cellulaire du vivant pour commencer à l'utiliser suivant nos propres desseins.

L'ensemble des méthodes qui permettent cette utilisation du vivant ou de ses composants à des fins pratiques et industrielles constitue les biotechnologies. Elles sont à l'origine d'un nouveau métier d'ingénieur du vivant (dont l'ingénierie génétique n'est qu'un aspect), et suscitent d'ores et déjà une expansion considérable des bioindustries, notamment des industries pharmaceutiques et alimentaires. Et s'il est toujours hasardeux de prédire l'évolution et les retombées possibles d'un domaine scientifique à moyen ou à long terme, ce risque, pour les biotechnologies, semble être avant tout de sous-estimer les découvertes à venir. Ces dernières se sont en effet succédé à un rythme extraordinairement élevé au cours de ces dernières années, et il ne semble pas y avoir d'obstacles théoriques ou technologiques majeurs à ce que ce rythme se poursuive sans faiblir dans les années à venir. Pour ne citer qu'un exemple, les A.R.N. "anti-messagers", découverts il y a seulement deux ans au cours d'études tout à fait fondamentales sur l'expression génétique de la bactérie *Escherichia Coli*, fourniront peut-être d'ici quelques années le moyen d'inhiber à volonté et de façon spécifique l'expression de n'importe quel gène.

A) GENIE GENETIQUE ET CONTROLE DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE

On sait qu'à une protéine donnée correspondent plusieurs déterminants génétiques : le "gène de structure", qui spécifie la séquence en acides aminés de la protéine, et divers promoteurs, gènes de régulation et

signaux de ponctuation qui contrôlent à tout instant son taux de synthèse. L'ensemble de ces déterminants génétiques sont portés par un ou plusieurs segments d'A.D.N. qui contrôlent "l'expression génétique" (au sens large) de cette protéine. Dès lors, deux questions fondamentales conditionnent un nombre considérable d'applications : quelles sont les relations entre la séquence d'une protéine et ses fonctions ? quelle est la nature exacte des autres déterminants génétiques et comment jouent-ils leurs rôles ? Dans de nombreux cas, ces segments de structure ou de régulation ont déjà été identifiés, isolés et utilisés hors de leur contexte d'origine, permettant de programmer une cellule à synthétiser sur commande une protéine aux activités connues et utiles. Et d'ici quelques années, nos connaissances auront sans doute suffisamment progressé pour que l'on puisse produire de façon contrôlée (dans une cellule, dans un organisme *in situ* ou dans une installation industrielle) pratiquement n'importe quelle protéine, avec une finesse de programmation comparable à la résultante de millions d'années "d'évolution naturelle". Pour atteindre ce degré de maîtrise, nous devons encore accroître nos efforts afin de déterminer les structures de protéines modèles, d'étudier comment les modifications de séquence (spontanées ou induites par l'expérimentateur) entraînent des modifications de structure, de stabilité et de fonctions et de répertorier tous les déterminants responsables de l'expression des protéines. C'est dire combien les progrès des applications biotechnologiques sont dépendants des progrès de nos connaissances, et donc de la recherche fondamentale : à mesure qu'augmentera notre compréhension de l'expression génétique, l'ingénieur en biotechnologies disposera de plus en plus de "modules élémentaires d'expression génétique" qu'il combinera suivant ses besoins.

B) MICROBIOLOGIE

De par leur extraordinaire variété et leur capacité d'adaptation génétique, les micro-organismes représentent une source immense et constamment renouvelée de matériel génétique (activités enzymatiques, signaux de régulation) et biologique (fermentations, bio-conversions, dépollution ou toxicologie). Et si les organismes les mieux connus, comme *Escherichia Coli* et ses bactériophages, restent les fers de lance de l'exploration de nombreux problèmes fondamentaux et de l'analyse génétique et biochimique des mécanismes cellulaires, il importe également de souligner le développement des recherches en biologie moléculaire sur d'autres espèces. Les nombreuses bactéries vivant dans des conditions extrêmes de température, d'acidité ou d'hydratation représentent notamment un intérêt industriel considérable, au même titre que les interactions entre les micro-organismes et les plantes ou les mammifères dans les domaines agricole et médical.

Grâce au génie génétique, l'industrie pharmaceutique commence à faire produire des substances thérapeutiques à des bactéries géné-

tiquement reprogrammées : insuline, hormone de croissance (pour le traitement du nanisme) interféron alpha (pour les traitements antiviraux et anticancéreux), protéine vaccinnante de l'hépatite B.

C) ENZYMOLOGIE

Les enzymes sous-tendent l'ensemble des phénomènes biologiques, et la connaissance des voies métaboliques par lesquelles elles participent à la conception d'effecteurs ou d'inhibiteurs spécifiques intéressant aussi bien le domaine de la santé (hémostase, hypertension, inflammation, métabolisme des neuropeptides...) que celui de l'agrochimie (pesticides, herbicides), de l'alimentation ou de l'environnement.

Des traitements chimiques spécifiques et les techniques de la génétique moléculaire permettent à présent de modifier à volonté les gènes structuraux de ces enzymes. Produits de la recherche, de nouveaux biocatalyseurs seront ainsi progressivement adaptés à des conditions extrêmes de température, de solvant organique ou d'acidité, offrant de nouvelles perspectives d'utilisation. De même, la "mutagénèse dirigée" des protéines a tout récemment permis quelques réussites spectaculaires, telle la modification de l'alpha-I-antitrypsine qui, rendue inoxydable par changement d'un seul acide aminé, devrait bientôt permettre le traitement de l'emphysème pulmonaire.

En chimie fine les enzymes sont devenus des auxiliaires précieux. Dans l'industrie chimique et pharmaceutique, l'obtention de composés asymétriques de très haute pureté reste une préoccupation permanente des chimistes. En effet, deux composés qui ne diffèrent que par leur configuration spatiale présentent des différences d'activité biologique et pharmacologique spectaculaires. L'un d'eux est un médicament, alors que l'autre est inactif ou toxique. Les réactifs chimiques classiques sont incapables de distinguer de telles différences. Par contre, les enzymes qui sont des entités vivantes, participant à la biosynthèse des composés naturels les plus complexes peuvent venir au secours de cette chimie très fine de séparation et d'analyse (séparation d'acides aminés).

D) BIOCONVERSIONS

On désigne par ce terme toute transformation qui utilise un catalyseur biologique (enzyme purifié ou immobilisé, lysat cellulaire,

cellule entière) dans une réaction mettant en jeu un nombre limité d'étapes enzymatiques, sans faire intervenir l'ensemble du métabolisme cellulaire. Contrairement aux fermentations, les bioconversions se caractérisent notamment par l'utilisation d'un substrat relativement proche du produit final recherché, et différent des sources de carbone et d'azote généralement employées pour la croissance bactérienne.

Connues depuis longtemps dans le domaine de l'agro-alimentaire, les bioconversions ont récemment bénéficié de l'engouement suscité par l'émergence des biotechnologies et des progrès enregistrés dans les techniques mises en oeuvre. Ainsi, les bioconversions menant à la préparation d'acides aminés représentent aujourd'hui un thème de travail privilégié, bien qu'elles aient à faire face à la forte concurrence des méthodes par fermentation et au développement futur des méthodes chimiques de synthèse asymétrique. La plupart des procédés étudiés correspondent à des synthèses asymétriques directes de L-acides aminés, en particulier du tryptophane, de la thréonine et de la sérine, qui peuvent représenter des tonnages considérables pour l'alimentation animale.

Plus généralement, l'application des bioconversions à des produits relevant de la chimie fine, de la pharmacie ou du phytosanitaire est promise à un développement important dans les prochaines années, que l'action des micro-organismes s'exerce au niveau de molécules pratiquement achevées ou au contraire à des étapes précoces du schéma de synthèse organique.

On peut citer d'autres applications spectaculaires.

La première concerne la conversion de l'insuline de porc en insuline humaine impossible à réaliser chimiquement, mais aisément catalysée enzymatiquement. Dans ce procédé, la trypsine catalyse la substitution du trentième acide aminé de la chaîne β de l'insuline de porc, l'alanine en un autre acide aminé, la thréonine.

La seconde illustre le fait que dans certaines conditions les enzymes catalisent la réaction inverse de celle habituellement catalysée. Ainsi, les protéases qui coupent normalement les liaisons peptidiques sont également capables de constituer ces liaisons. Cette propriété a été exploitée dans la synthèse peptidique d'un agent édulcorant, l'aspartame, dont la synthèse est très difficile à réaliser par voie chimique.

E) GENIE des PROCÉDES BIOTECHNOLOGIQUES

Pour développer un procédé biotechnologique, il ne suffit pas de sélectionner une cellule vivante, ou de l'améliorer par mutations

/...

et manipulations génétiques. Encore faut-il que l'ensemble du procédé puisse être transposé à l'échelle industrielle et s'y révéler économiquement rentable. Or, les biotechnologies mettent en oeuvre des procédés de réaction, d'extraction et de purification relativement complexes, chers en investissements et en fonctionnement. Le développement de bioréacteurs plus productifs et mieux contrôlés, la mise au point de purifications plus sélectives et mieux adaptées aux biomolécules, ou encore l'utilisation de milieux de culture plus économes figurent parmi les conditions essentielles à l'essor industriel des biotechnologies.

Les dix dernières années ont déjà vu de nombreuses percées technologiques, tant au niveau des bioréacteurs que des procédés de séparation, parmi lesquels les fermenteurs aérés, les nouveaux réacteurs à membranes et les techniques séparatives d'ultrafiltration et d'osmose inverse ne constituent que quelques exemples.

Les nouvelles connaissances en cinétique et en physiologie microbienne devraient également contribuer rapidement à l'amélioration de la conduite des procédés industriels, ainsi que la mise au point de nouveaux capteurs en ligne ou d'estimateurs d'états de culture qui accéléreront le degré d'automatisation des fermenteurs.

A plus long terme on peut espérer l'essor de nouvelles technologies de cultures, telles les fermentations continues, les cultures à haute densité avec immobilisation et recyclage de cellules ou l'utilisation d'oxygène pur. Des gains de productivité sont à attendre d'installations entièrement contrôlées par ordinateur, avec l'utilisation de modèles pour le pilotage automatique des alimentations et une régulation adaptative des procédés. On devrait ainsi voir se développer une certaine intelligence artificielle pour la commande de procédés biologiques.

Il est fort probable que ce sont les cultures de cellules animales et végétales qui bénéficieront le plus rapidement de l'implantation de nouvelles techniques de cultures et de l'acquisition de données de base sur le métabolisme et la cinétique cellulaire.

C'est particulièrement l'utilisation de milieux synthétiques qui devrait à court et moyen terme améliorer la rentabilité de ces procédés.

F) La CULTURE des CELLULES VEGETALES

La culture *in vitro* de cellules végétales et de tissus

différenciés permet de produire diverses substances pharmaceutiques, des additifs et des arômes pour l'industrie alimentaire, et de multiplier les plantes potagères et florales sans être tributaire de la lenteur de la reproduction sexuée.

La production de métabolites par des cellules végétales cultivées *in vitro* comporte plusieurs étapes. A partir d'une collection de plantes d'une espèce donnée, une variété considérée comme plus productive qu'une autre est choisie. Des fragments de feuille, de tige, de racine, d'une plante aseptisée sont placés *in vitro* sur un milieu nutritif solide (à base de gélose). En quelques semaines, des amas de cellules indifférenciées, ou cals, se forment. Ces cals sont repiqués à plusieurs reprises dans des milieux nutritifs neufs. Des différences dans la morphologie et les productions métaboliques apparaissent entre les cals issus d'une même plante. Après une ou deux années de repiquages réguliers, on obtient une collection de souches stables, caractérisées chacune par des capacités de croissance et de production. Un tri est alors effectué. Les cals des souches les plus performantes sont transférés en milieu liquide pour permettre une production en masse. Une nouvelle sélection est alors possible par un éventuel clonage de cellules choisies. Puis les cals les plus producteurs sont cultivés en masse dans des bioréacteurs. Les produits accumulés dans la biomasse ainsi constitués ou diffusés dans le milieu environnant sont extraits pour une exploitation industrielle.

G) La SYNTHÈSE d'OLIGONUCLEOTIDES

En ce qui concerne la synthèse et l'utilisation d'oligonucléotides, la méthodologie employée pour synthétiser des fragments d'acides nucléiques est aujourd'hui assez performante pour permettre de préparer, en quantités suffisantes pour les besoins du biologiste moléculaire, des oligonucléotides d'une cinquantaine de bases. Et l'on trouve à présent dans le commerce tous les éléments nécessaires à ces synthèses, prêts à l'emploi. L'utilisation des oligonucléotides, actuellement en pleine expansion permet aussi bien le criblage de banques génomiques et la mutagénèse dirigée que la recherche de mutants, ou encore la synthèse partielle de gènes.

H) IMMUNOLOGIE

L'immunologie, qui étudie les mécanismes de défense de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux, a fourni au cours de la dernière décennie un fabuleux outil de détection et de purification de divers produits biologiques : les anticorps monoclonaux. Leur marché mondial est estimé en

1985 à plus d'un milliard de dollars, et ils assurent à présent la production en quantités illimitées de réactifs, destinés au diagnostic médical (détection par exemple du virus de l'hépatite B dans le sang des donneurs, détection de l'herpès, de la rubéole, des infections bactériennes ou des antigènes associés aux tumeurs cancéreuses). Les anticorps permettent également d'isoler et de purifier de nombreuses substances biologiquement actives, telles l'interféron, avec un facteur de purification de l'ordre de 10^6 . Et il est probable que cette technique d'immunopurification sera de plus en plus utilisée pour l'isolement de neuromédiateurs, d'hormones, de produits issus du génie génétique, ainsi que pour l'élimination de contaminants toxiques.

Plusieurs perspectives semblent intéressantes :

- Diagnostic : les trousse de diagnostic basées sur des réactifs immunologiques connaissent un développement sans précédent : par exemple infections virales - hépatites, herpès, rubéole ; infections bactériennes - chlamydie, gonocoques, syphilis ; diagnostic précoce du cancer. On prévoit également à très brève échéance un test pour la détection du SIDA chez les donneurs sanguins. On évalue à 40 millions le nombre d'immunotests effectués en France par an. Ce nombre pourrait doubler dans les cinq prochaines années ;

- Production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques : des réactifs anti-Pseudomonas ont été mis au point récemment. Des anticorps contre d'autres infections bactériennes sont à l'étude : le couplage anticorps-toxine donne naissance à une immunotoxine dont le champs d'application est immense. Le marché potentiel des anticorps thérapeutiques dans les dix années à venir est évalué à plus d'un milliard de dollars ;

- Immunopurification : chromatographie d'affinité pour la purification des neuromédiateurs, d'hormones, de produits issus du génie génétique ; élimination de contaminants toxiques par absorption immuno-chimique ;

- Production de lymphokines : les lymphokines sont des hormones immunomodulatrices jouant un rôle fondamental dans l'activation du système immunitaire. Ces substances immunostimulantes conduisent à une augmentation des propriétés anti-tumorales des lymphocytes. L'effort principal à l'heure actuelle porte sur l'interleukine 2 obtenue, soit par génie génétique, soit par culture cellulaire et extraction ;

- Nouveaux vaccins et adjuvants : amélioration de vaccins existants (hépatite, rage, grippe, fièvre aphteuse) ou développement de nouveaux vaccins (herpès, rotavirus, maladies parasitaires, SIDA).

I) INFORMATIQUE

Ces toutes dernières années, les développements rapides

/...

de la génétique moléculaire, du séquençage d'A.D.N. et des biotechnologies ont conduit les laboratoires à se doter de moyens informatiques permettant l'acquisition, le stockage et l'analyse de séquences de biomolécules (acides nucléiques et protéines), dont la quantité croît quasi-exponentiellement. Mais l'informatique concerne également l'imagerie moléculaire, qui permet d'appréhender la réalité de la structure tridimensionnelle des macromolécules et de leurs interactions. De l'intégration automatique des différentes étapes conduisant à la détermination des structures cristallines à l'utilisation de la Conception Assistée par Ordinateur (C.A.O.) pour le remodelage d'activités enzymatiques ou la conception de nouveaux médicaments et de molécules d'intérêt appliqué, les perspectives qu'offre l'informatique dans le domaine de la biologie moléculaire et des biotechnologies ne peuvent être négligées.

En chimie thérapeutique et dans la conception des médicaments la C.A.O. est devenue aujourd'hui un outil indispensable. Les chercheurs disposent de logiciels de modélisation moléculaire appliqués à la construction, l'analyse et la prédiction des petites molécules et des macromolécules. L'utilisateur peut faire évoluer le logiciel selon son domaine d'activité : pharmacologie, biochimie, biologie, chimie des polymères et des biopolymères, etc.... De multiples applications sont possibles :

- analyse conformationnelle, calculs de chimie quantique ;
- modélisation des protéines, des acides nucléiques et des polysaccharides ;
- prédiction des structures tertiaires des protéines par homologie de séquence ;
- dynamique moléculaire et analyse interactive des résultats ;
- relations structure/activité (Q.S.A.R.) ;
- relations structure/propriétés physiques (Q.S.P.R.) et modélisation des polymères.

6°/ LES RECHERCHES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

A) ENDOCRINOLOGIE

Les dernières années ont été marquées par des découvertes fondamentales débouchant sur une application clinique et thérapeutique

immédiate. Les progrès essentiels ont été la caractérisation de l'ensemble des hormones avec la définition de deux grands groupes d'hormones :

- l'ensemble des hormones de nature polypeptidique allant de quelques aminoacides à plusieurs centaines. La définition de leur structure étant établie, on étudie les possibilités de synthèse par des techniques de génie génétique et la mise à disposition d'hormones de structure humaine (insuline, hormone de croissance) ;

- le deuxième grand groupe d'hormones isolé et synthétisé est représenté par les hormones stéroïdes, cortisol sécrété par la corticosurrénale et ensemble des produits hormonaux de nature stéroïdienne.

Parallèlement, un très grand pas a été réalisé en endocrinologie grâce à la technique de dosage radio-immunologique qui permet de détecter jusqu'à quelques picogrammes/ml de l'hormone active. C'est à partir de cette technologie que se sont développées les techniques de radiocompétition permettant de doser d'une façon proche des hormones stéroïdiennes circulantes. Cela a permis de comprendre comment les principes hormonaux circulent soit sous une forme plus complexe, en partie libre, active, et liée à des protéines de transport (ceci concerne essentiellement les hormones stéroïdiennes).

B) Le ROLE du CERVEAU

Le troisième progrès fondamental de ces dernières années concerne les mécanismes de régulation de ces différentes hormones. L'hypophyse était considérée jusqu'à présent comme le "chef d'orchestre" de nombreux principes hormonaux, en particulier en ce qui concerne le fonctionnement thyroïdien, gonadique ou encore surrénalien, par des mécanismes de rétrocontrôle positifs ou négatifs. Le principe de base est que plus une hormone périphérique est sécrétée en grande quantité, par exemple par la thyroïde ou encore par l'ovaire ou le testicule, moins l'hormone hypophysaire qui contrôle cette sécrétion hormonale est fabriquée et vice versa, établissant une relation de rétrocontrôle négatif entre les deux.

Il s'avère que le système est infiniment plus complexe et que le véritable chef d'orchestre de l'ensemble endocrinien se situe au niveau de l'hypothalamus, dans des structures qui se trouvent donc dans le cerveau. A ce niveau existent de nombreux noyaux synthétisant des principes hormonaux spécialisés, de nature peptidique [LH-RH ou Gn-RH, Gonadolibérine, substance polypeptidique élaborée dans l'hypothalamus gagnant le lobe antérieur de l'hypo-

physe par la tige pituitaire et contrôlant la sécrétion par l'antéhypophyse des deux gonadostimulines. β -LPH, hormone polypeptidique sécrétée sous le contrôle de l'hypothalamus, par le lobe antérieur de l'hypophyse, dans les cellules productrices de corticostimuline et pourvue d'une action lipolytique, mélanotrope et hypocalcémiante] ou non (sérotonine, dopamine, etc...), qui se comportent comme des neuromédiateurs et modulent (essentiellement en fonction d'afférences qui ne sont pas encore totalement élucidées). Parallèlement, l'endocrinologie moderne vise au plan physiologique à expliciter le modèle d'action cellulaire direct des hormones.

Très schématiquement, pour la plupart des hormones polypeptidiques, l'action se fait par l'intermédiaire de récepteurs au niveau des membranes des cellules spécifiques avec, à ce niveau, une interaction très précise de l'hormone et de son récepteur formant un complexe à partir duquel toute la machinerie intracellulaire va être mise en route.

A l'inverse, pour ce qui concerne les hormones stéroïdiennes, le récepteur des cellules cibles est situé à l'intérieur de la cellule dans laquelle pénètre le stéroïde. C'est à ce niveau que se fait la liaison hormone-récepteur et qu'il va y avoir ensuite induction de synthèse protéique spécifique par l'intermédiaire de l'A.R.N. messenger du noyau cellulaire. Une fois le message hormonal délivré et la synthèse effectuée sous contrôle de ce messenger hormonal, l'hormone se dissociera de son récepteur, puis sera éliminée. Ceci est particulièrement connu en ce qui concerne les hormones sexuelles, notamment l'action de la testostérone.

C) Les CONSEQUENCES CLINIQUES

Les conséquences cliniques et pratiques du développement endocrinologique moderne ont été et sont la mise au point de principes hormonaux de plus en plus précis et actifs, pour pouvoir pallier les différentes maladies impliquées par l'insuffisance de production hormonale considérée. Les progrès les plus sensibles ont été faits dans le domaine de l'endocrinologie de la reproduction.

Parmi les grands apports modernes de l'endocrinologie figure le groupe des anti-hormones, c'est-à-dire de substances ayant une analogie structurale avec l'hormone en question, mais qui viennent prendre sa place au niveau des récepteurs périphériques sans en avoir l'action biologique, empêchant donc l'hormone elle-même d'avoir une action biologique. C'est le cas par exemple de certains diurétiques (spiro lactones) agissant au niveau du rein en prenant la place de l'aldostérone ; c'est aussi le cas de l'acétate de cyprotérone

qui empêche l'action de cette hormone au niveau de ses récepteurs périphériques. Ce dernier composé permet d'avoir une action clinique dans les situations où l'on voudrait éviter l'action de cette hormone, c'est le cas par exemple des hirsutismes, c'est-à-dire de l'excès de pilosité chez la femme. C'est peut-être le cas aussi dans certains cancers sensibles aux hormones androgéniques.

A côté des deux grands groupes d'hormones représentés par les hormones polypeptidiques telles que l'insuline, le glucagon, l'hormone de croissance (pour ne citer que les plus importantes) et à côté des hormones stéroïdiennes (2ème grand groupe), il est des principes hormonaux qui n'obéissent à aucune de ces deux structures chimiques. Ils sont représentés par exemple par les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) ou encore par les hormones thyroïdiennes (thyroxine et tri-iodothyronine). Il est d'autres principes hormonaux, à action locale, par exemple les prostaglandines qui sont des acides gras à courte chaîne n'obéissant pas aux structures chimiques précédemment décrites. Il convient également de signaler succinctement quelques autres acquisitions de l'endocrinologie, d'importance théorique et pratique.

- Le fait que les organes spécialisés dans la sécrétion d'un principe hormonal donné sont souvent ubiquitaires. Ainsi en est-il de la somatostatine, initialement décrite dans l'hypothalamus mais également fabriquée dans le pancréas endocrine.

- Sur le plan pharmacologique, la synthèse des principes hormonaux naturels les plus fondamentaux a donné et donne lieu à la synthèse de divers dérivés apparentés chimiquement, ou plus ou moins éloignés de l'hormone naturelle : c'est le cas des corticoïdes dits de synthèse à partir de la cortisone naturelle, ou bien des progestatifs et des oestrogènes de synthèse, et enfin des analogues structuraux de la somatostatine.

7°/ TECHNIQUES DE CONTRACEPTION

La contraception s'est développée avec l'apparition de la contraception féminine hormonale par voie orale, grâce aux travaux de PINCUS.

A) La CONTRACEPTION FEMININE HORMONALE

La contraception féminine a été développée grâce à l'utilisation d'une association d'un estrogène de synthèse et d'un progestatif à fort pouvoir antigonadotrope. Les dérivés suppriment les effets des hormones

hypophysaires responsables de la maturation folliculaire ou gonadotrophines, la F.S.H. et la L.H. (gonadostimulines hypophysaires). La reconnaissance des effets secondaires des deux composants a conduit à utiliser des doses de plus en plus faibles.

Théoriquement satisfaisante, la formulation ainsi obtenue maintient néanmoins une certaine activité gonadotrope (L.H., F.S.H.) résiduelle, potentiellement nuisible (hyperestrogénie relative) et source d'un mauvais contrôle du cycle.

Plus tard, pour éviter ces effets secondaires, notamment sur le contrôle du cycle (saignements), de nouvelles formulations, comme par exemple les pilules triphasiques, sont apparues sur le marché. Surtout, de nouveaux progrès ont été enregistrés avec l'apparition de progestatifs fortement antigonadotropes et dénués d'effets délétères sur les lipoprotéines. C'est notamment le cas du désogestrel ou du gestoden.

Parallèlement à cette contraception oestro-progestative, très efficace, s'est développée en France une contraception purement progestative dans le but d'éviter les effets secondaires des estrogènes. Elle réside principalement dans l'utilisation des progestatifs 19-nor-androgéniques à activité antigonadotrope et anti-estrogénique. Leur administration du cinquième au vingt-cinquième jour du cycle inhibe l'ovulation et entraîne des modifications utérines rendant la fécondation et la nidation (implantation de l'oeuf) impossibles (coagulation de la glaire cervicale, atrophie de la muqueuse endométriale). Cette contraception est très intéressante chez la femme après quarante ans chez qui les oestrogènes de synthèse sont dangereux, mais est difficilement acceptable auparavant, compte tenu des effets anabolisants et surtout des effets déprimeurs sur les taux de H.D.L. et de cholestérol, comme nous l'avons vu plus haut.

Enfin, l'utilisation de faibles doses de progestatifs 19-nor-androgéniques (micropilules progestatives) administrées de manière continue a essentiellement pour but d'entraîner une contraception par l'effet local utérin, sans bloquer l'ovulation. Leur principal intérêt est de diminuer les effets secondaires métaboliques de ces progestatifs. Ils sont particulièrement intéressants chez la femme qui allaite, en cas d'hypertension artérielle, de diabète ou d'obésité. Leur puissance contraceptive est néanmoins modérée.

Les perspectives d'avenir résident principalement dans l'utilisation de nouvelles voies d'administration des stéroïdes de façon à éviter leurs effets toxiques au niveau du foie. Les anneaux vaginaux entraînant un relargage d'un progestatif à faible dose sont particulièrement intéressants à cet égard. Le Population Council a ainsi commercialisé des implants sous-cutanés

(Norplant) qui entraînent une libération continue de norgestrel dont les faibles taux plasmatiques sont stables, et permettent un effet utérin efficace sans modification notable des lipoprotéines. Ces implants assurent en outre une contraception efficace pour cinq ans, ce qui est particulièrement intéressant, notamment dans les pays en voie de développement. Ils posent néanmoins le problème d'un contrôle du cycle assez médiocre et de spottings (saignements minimes) à répétition difficilement acceptés.

B) La CONTRAGESTION

La contragestion vise à prévenir l'implantation et entraîne donc un avortement précoce de l'oeuf fécondé. Elle est habituellement réalisée par les stérilets (dispositifs intra-utérins). Les stérilets au cuivre sont particulièrement dénués de tout effet secondaire chez les multipares. Le risque d'infection pelvienne est réduit en cas de partenaire sexuel unique.

L'association de prostaglandines par voie vaginale a permis pour sa part d'atteindre presque 100 % d'interruptions de grossesse. Ce procédé, non encore dénué d'effets secondaires, est néanmoins particulièrement intéressant en cas de grossesse non désirée et/ou de contraception épisodique.

C) La CONTRACEPTION MASCULINE

La contraception masculine est le complément indispensable de la contraception féminine dont les risques sont parfois inacceptables. Mais malgré de nombreuses voies de recherche, les progrès restent insuffisants pour permettre l'utilisation très large chez l'homme d'une contraception n'interférant pas avec la fonction sexuelle et répondant aux mêmes exigences que chez la femme : simplicité, efficacité, absence d'effets secondaires et réversibilité.

Ce retard découle de multiples facteurs, notamment de l'insuffisance des connaissances physiologiques : la régulation hormonale de la spermatogenèse (processus de fabrication des spermatozoïdes) et les étapes de la maturation des spermatozoïdes dans les voies génitales restent mal connues. Une autre difficulté provient du caractère continu de la spermatogenèse, au contraire de l'ovulation chez la femme, et requiert donc un blocage hormonal complet et permanent.

L'industrie pharmaceutique semble également avoir été réticente à favoriser la mise au point d'une contraception masculine : elle

ignore à la fois son degré d'acceptation potentiel par les hommes, et l'attitude des femmes devant un procédé contraceptif dont elles ne connaîtraient pas la fiabilité réelle. Enfin, les crédits de la recherche dans ce domaine sont longtemps restés insuffisants.

Une contraception masculine efficace implique une azoospermie (absence totale de spermatozoïdes dans le sperme), peut s'envisager selon trois voies :

- une approche "mécanique", chirurgicale, empêchant la progression des spermatozoïdes dans les canaux déférents, soit par vasectomie (section-ligature des canaux déférents), soit par blocage des canaux ;

- une approche hormonale utilisant des composés stéroïdiens ou peptidiques qui interfèrent avec le fonctionnement normal de l'axe hypothalamus-hypophyse-testiculaire ;

- enfin, une approche testiculaire ou post-testiculaire visant à interrompre la spermatogenèse, la maturation des spermatozoïdes ou leur mouvement.

L'approche hormonale de la contraception reste très décevante. L'administration de stéroïdes pour inhiber la production hypophysaire de L.H. et F.S.H., hormones clefs de la régulation de la spermatogénèse, nécessite l'utilisation de doses importantes et n'est pas responsable d'azoospermie dans plus de 70 % des cas. Les analogues de la GnRH (gonadolibérine) sont des peptides qui suppriment la production hypophysaires de L.H. et F.S.H.. Ils sont dépourvus des effets secondaires des stéroïdes et nécessitent bien sûr d'être associés à un androgène de façon à permettre le maintien d'une vie sexuelle normale. L'azoospermie n'est obtenue que de manière très exceptionnelle.

Une approche testiculaire ou épидидymaire est en théorie beaucoup plus intéressante, puisque immédiatement efficace. Tous les produits utilisés jusqu'à présent sont trop toxiques pour être utilisés chez l'homme. Le produit le plus utilisé, le Gossypol, composé phénolique extrait de l'huile de coton et de ses graines, genre *Gossypium*, entraîne certes une azoospermie dans 100 % des cas, mais son utilisation pendant plus de deux ans peut être responsable d'une stérilité définitive. Tous les autres composés, dérivés de l'indazole ou des sucres chlorés, ne sont guère utilisables à cause de leur toxicité.

Ainsi la contraception masculine ne peut-elle "concurrer" à court terme la contraception féminine.

Des progrès dans la compréhension des mécanismes de la maturation épидидymaire et du contrôle du mouvement des spermatozoïdes sont nécessaires pour orienter les expérimentations. L'identification des agents responsables du contrôle local testiculaire de la spermatogenèse permettra aussi d'envisager d'autres solutions au problème de la contraception masculine.

Un dernier point reste à définir avec précision : quel degré d'atteinte de la spermatogenèse est-il nécessaire d'obtenir pour garantir une efficacité contraceptive ? L'azoospermie doit-elle être exigée chez 100 % des hommes traités ? Il est possible qu'une altération simultanée du mouvement augmente l'effet contraceptif de l'oligospermie obtenue.

La réponse à cette question est l'objectif actuel des équipes travaillant sur la contraception masculine.

8°/ LE TRAITEMENT DES STERILITES

La demande de prise en charge médicale des problèmes de stérilité est croissante dans les sociétés industrialisées. La mise à disposition de médicaments corrigeant les troubles de l'ovulation, la création des banques de sperme depuis 1973, la fécondation in vitro dans les années quatre-vingt, ont considérablement modifié les traitements des stérilités. Mais les méthodes nouvelles qui donnent aux chercheurs et aux médecins accès à l'embryon humain ne sont pas sans poser certains problèmes éthiques.

A) Les STERILITES MASCULINES

Les stérilités d'origine masculine sont les plus mal connues. Cependant, en 1986, des travaux sur la physiologie de la reproduction humaine ont porté sur le gène d'expression du sperme influant sur la pénétration ou la mobilité du spermatozoïde. La microscopie électronique a permis également d'obtenir des images détaillant les différentes anomalies morphologiques du spermatozoïde.

L'utilisation de pompes à hormone hypothalamique (L.H.R.H.) dans les hypogonadismes hypothalamiques a donné des applications thérapeutiques. Ces pompes portables délivrent par voie transcutanée des pulses de L.H.R.H. toutes les cent vingt minutes, mimant la sécrétion physiologique

absente, pendant six à dix-huit mois, ce qui permet de normaliser les taux de testostérone et d'initier le développement des caractères sexuels secondaires et de la spermatogenèse dans la plupart des cas.

En cas de sperme de qualité médiocre, on a tenté des inséminations intracervicales ou intra-utérines, mais les résultats ont été modestes, amenant les chercheurs à améliorer les techniques de préparation du sperme, que ce soit pour une insémination ou pour une fécondation in vitro (F.I.V.).

Le fractionnement avec gradient discontinu de Percoll, dans les cas d'oligo-, astheno et/ou azoospermie et même de contamination bactérielle du sperme, a permis d'améliorer le pourcentage de formes mobiles recueilli et surtout le taux de grossesse.

D'autres équipes ont envisagé la fécondation intrapéritonéale après insémination de sperme préparé dans le cul-de-sac de Douglas.

En l'absence de stérilité tubaire, les stérilités masculines pour oligospermie peuvent trouver un recours dans le Gamete Intra Fallopian Transfer (G.I.F.T.). Après stimulation de l'ovulation et ponction ovocytaire, on replace dans chaque trompe un mélange d'ovocytes (deux par trompes) et de spermatozoïdes préparés. La voie d'abord la plus courante est la coelioscopie, mais la maîtrise de l'abord par voie échographique permettra de simplifier ce geste.

B) Les STERILITES FEMININES

Les stérilités féminines ont bénéficié de nombreux progrès améliorant les résultats en taux de grossesse ainsi que le confort des patientes et des équipes malgré l'extension de la médicalisation de la procréation.

a) Les infertilités par trouble de l'ovulation

Les inducteurs de l'ovulation sont utilisés depuis longtemps, tels le citrate de clomifène et les gonadotrophines. Leur utilisation est maintenant bien maîtrisée grâce à l'affinement des méthodes d'évaluation de la réponse folliculaire (échographie et dosages d'estradiol rapide).

Par ailleurs, de nouveaux produits ou moyens techniques sont apparus. Comme chez l'homme, les progrès de la chronobiologie ont permis l'utilisation de pompe à L.H.R.H. délivrant des pulses par voie intraveineuse ou sous-cutanée. L'indication de choix en est l'aménorrhée ou l'anovulation d'origine hypothalamique, c'est-à-dire une insuffisance de la sécrétion gonadotrope.

Un autre apport récent a été celui de la F.S.H. (hormone hypophysaire) purifiée. En effet, les gonadotrophines extraites des ovaires de femmes ménopausées habituellement utilisées sont un mélange de F.S.H. et de L.H., dont l'administration s'éloigne forcément des schémas physiologiques et qui pouvait expliquer en particulier les difficultés de la stimulation chez des patients présentant une dystrophie ovarienne avec une L.H. basale déjà très élevée. La F.S.H. purifiée semble être une solution intéressante pour éviter les hyperstimulations et les grossesses multiples, risque majeur des patientes ayant des ovaires polykystiques.

Enfin, il faut souligner l'intérêt des agonistes de la L.H.R.H. dans la stimulation de l'ovulation. Ces produits, qui ont une grande affinité pour les récepteurs hypophysaires de la L.H.R.H. entraînent dans un premier temps une hypersécrétion des gonadotrophines, puis une désensibilisation progressive des récepteurs d'un hypogonadisme. L'administration de gonadotrophines exogènes permet un recrutement folliculaire beaucoup plus important, alors que le risque de pic de L.H. endogène et d'ovulation prématurée est évité.

L'intérêt est surtout évident en F.I.V. où même les patientes qui, jusque-là, résistaient aux modes de stimulation classique ont pu obtenir un nombre d'ovocytes matures tout à fait satisfaisant. La disparition du risque de lutéinisation prématurée a enfin considérablement facilité le travail des équipes médicales et biologiques. Les taux de grossesse sont également bien meilleurs, approchant les taux physiologiques par cycle.

b) Les stérilités mécaniques

Depuis l'avènement de la microchirurgie pour la réparation des trompes, certaines techniques visent à la simplification des gestes, ce qui est fondamental chez des femmes au parcours médical souvent très lourd. Les agonistes de la L.H.R.H. utilisés maintenant systématiquement par toutes les équipes permettent d'obtenir un plus grand nombre d'embryons, mais on n'en transfère généralement pas plus de trois ou quatre pour éviter le risque de grossesses multiples.

C'est tout l'intérêt de la congélation qui donne des résultats surtout avec des embryons à quatre cellules. Le chiffre généralement reconnu est de 4,6 % de grossesse par embryon congelé.

En revanche, la congélation d'ovocytes est encore mal maîtrisée et réalisée le plus souvent à titre expérimental. Pourtant, son intérêt est considérable. Elle poserait beaucoup moins de problèmes éthiques et elle permettrait de réaliser des banques comme il en existe pour le sperme. Cela permettrait la conservation des gamètes avant un traitement stérilisant, ou la possibilité de don anonyme d'ovocytes chez des patientes présentant des ménopauses précoces, des dysgénésies gonadiques ou des anomalies génétiques.

La biologie de reproduction est une voie de recherche très ouverte. Des phénomènes immunitaires de rejet pourraient être à l'origine de certaines fausses couches à répétition. Des chercheurs ont proposé une sorte de vaccin, en injectant à la femme des lymphocytes du mari, évitant la formation d'anti-corps ; mais il s'agit encore d'une voie de recherche.

Voie de recherche également : l'étude des récepteurs de l'endomètre pour trouver la bonne "fenêtre d'implantation" et l'étude du liquide péritonéal qui favoriserait ou non la captation d'ovocytes par les trompes. De même, le rôle exact de l'endométriose dans l'infertilité.

9°/L'IMMUNOLOGIE

L'immunologie est la branche de la biologie et de la médecine étudiant les réactions immunitaires normales et pathologiques. La vocation première des réactions immunitaires est la protection contre les infections. Le concept s'est cependant élargi quand on s'est aperçu depuis les années soixante que des cellules et molécules en tous points comparables à celles impliquées dans l'immunité anti-infectieuse étaient responsables du rejet des greffes et de certaines tumeurs.

Le champ s'est encore étendu quand on a déterminé que les réactions immunitaires étaient à l'origine de nombreuses maladies, dont la fréquence globale arrive immédiatement après celle des cancers et des maladies cardiovasculaires.

Le système immunitaire tient son originalité de l'action concertée d'une grande famille de gènes présentant d'importantes homologies. Les gènes des immunoglobulines et des récepteurs de reconnaissance des cellules T commandent la spécificité immunologique, c'est-à-dire la capacité de reconnaître avec une précision parfaite mémorisable toute substance étrangère (les antigènes), ayant un poids moléculaire suffisant. Ces gènes du complexe majeur d'histocompatibilité contribuent au maintien de l'intégrité du soi et au fonctionnement des cellules T.

En dehors des progrès sur la connaissance des anticorps et des cellules T qui interviennent en l'absence d'anticorps, et dont les fonctions sont très diversifiées, il faut rappeler les percées dans le domaine des anticorps monoclonaux, du mécanisme de l'immunorégulation, des techniques de diagnostic immunologiques, des maladies du système immunitaire et des nouveaux traitements immunologiques.

A) Les ANTICORPS MONOCLONAUX

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps homogènes produits par un seul clone (souche) de lymphocytes. De la même façon que tous les lymphocytes issus d'un même clone sont identiques (ont les mêmes gènes codant pour les immunoglobulines), les anticorps monoclonaux sont identiques, copies multiples de la même molécule d'anticorps. Cette homogénéité les oppose à l'hétérogénéité des anticorps polyclonaux habituellement observée dans les antisérums produits après une immunisation, même lorsque celle-ci utilise un antigène pur.

Les anticorps monoclonaux sont parfois spontanément produits par des cellules lymphoïdes malignes, en particulier au cours du myélome multiple, mais leur activité anticorps (leur spécificité) est en général inconnue. On peut désormais, depuis la découverte des hybridomes par Köhler et Milstein en 1975, produire des anticorps monoclonaux de spécificité délibérément choisie.

Les hybridomes sont obtenus par fusion, en présence d'un virus ou plus simplement de polyéthylène glycol de cellules provenant d'un animal immunisé par l'antigène choisi et de cellules d'un myélome, si possible ne sécrétant pas les anticorps homogènes qu'il synthétise. L'hybride produit des anticorps monoclonaux spécifiques de l'anticorps utilisé pour l'immunisation. Il est immortel et synthétique de grandes quantités d'anticorps homogènes comme son parent tumoral. La production de l'anticorps peut être obtenue en grandes quantités directement in vitro (en prélevant le surnageant de cultures en masse de l'hybride) ou in vivo après que l'on a laissé l'hybride proliférer en donnant lieu à une ascite riche en anticorps chez un hôte qui ne le rejette pas, soit parce qu'il est syngénique (histocompatible), soit parce qu'il est immunodéficient par exemple par agénésie (arrêt partiel de développement) thymique dans le cas d'une souris nude.

Les anticorps monoclonaux ont reçu de nombreuses applications tant dans le domaine fondamental, en permettant notamment l'analyse structurale de nombreux anticorps, que dans celui du diagnostic et de l'immunothérapie.

Les anticorps monoclonaux permettent l'isolement par chromatographie d'affinité des antigènes. Ils permettent de doser avec une grande spécificité les antigènes contre lesquels ils sont dirigés (autoantigènes, hormones...). Ainsi, la production d'anticorps monoclonaux dirigés contre les divers antigènes de différenciation des cellules T a-t-elle permis, grâce à la cytométrie de flux, de numérer et d'isoler les sous-populations de cellules T définies par ces anticorps.

Au plan thérapeutique, les anticorps monoclonaux anti-cellules T se sont révélés de puissants immunosuppresseurs et on commence à entrevoir leur application dans de nouvelles indications (infections bactériennes ou virales, cancers, intoxications...).

B) Les MECANISMES de l'IMMUNOREGULATION

Ils sont encore mal connus. En dépit d'une multitude de travaux les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'immunorégulation posent encore des questions. Les mécanismes de la suppression T sont particulièrement incertains. L'intervention d'une régulation idiotypique reste sujette à caution.

C) Les TECHNIQUES de DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

La spécificité des réactions immunitaires leur confère une place privilégiée dans les techniques de diagnostic. Une place grandissante sera donnée dans l'avenir aux techniques étudiant les cellules T.

- *Les dosages radio-immunologiques*, utilisant un traceur antigénique radiomarqué, ont représenté les premières techniques totalement quantitatives. Ils consistent à déplacer la liaison d'un traceur marqué à l'anticorps qui lui correspond par la substance à doser. Ils représentent encore la méthode la plus sûre pour doser de nombreuses hormones.

- *Les techniques immuno-enzymatiques* tendent à se généraliser, en partie aux dépens des dosages radio-immunologiques, grâce au double avantage qu'elles présentent sur ces derniers : elles évitent l'utilisation de produits radioactifs et elles sont aisément automatisables. Leur principe consiste à visualiser la fixation d'un anticorps ou d'un antigène couplé à un enzyme (par exemple la peroxydase ou la β -galactosidase), à l'antigène ou à l'anticorps qui lui correspond par réaction avec le substrat de l'enzyme.

- La technique d'immunoprécipitation ou d'immunodiffusion, la plus ancienne, consiste à visualiser en milieu gélifié la réaction antigène/anticorps pour le précipité auquel elle donne lieu. Historiquement, l'application la plus spectaculaire en a été l'immunoélectrophorèse qui permet l'étude de l'ensemble des protéines sériques, mais de nombreuses autres applications sont couramment utilisées, en particulier l'immunodiffusion radiale.

- Les techniques d'immunofluorescence sont applicables à la détection d'antigènes cellulaires (en particulier bactériens ou parasitaires) ou tissulaires. Elles consistent à visualiser la fixation des anticorps sur leurs cibles par addition d'un anticorps anti-immunoglobulines rendu fluorescent par couplage à la fluorescéine. On peut, lorsqu'il s'agit de cellules, automatiser la lecture d'un appareil de cytométrie de flux.

- Les techniques d'agglutination et de cytotoxicité qui consistent à étudier la capacité d'anticorps, d'agglutiner ou de détruire (en présence de complément) les cellules porteuses des antigènes correspondants, sont encore largement utilisées.

Les applications de ces méthodes sont très nombreuses en immunopathologie, mais aussi dans des disciplines sans lien direct avec le fonctionnement du système immunitaire où le dosage d'une substance importante ne peut être réalisé de façon satisfaisante par une méthode biochimique.

On peut citer pour l'immunopathologie : le dosage des immunoglobulines et des composants du complément ; le titrage des auto-anticorps ; la recherche des anticorps IgE responsables d'allergie ; la numération et la caractérisation des sous-populations de cellules B et T ; le typage des groupes sanguins érythrocytaires et leucocytaires (antigènes H.L.A.).

Hors de l'immunopathologie, on peut citer les dosages hormonaux et la détection des anticorps dirigés contre les bactéries, les virus et les parasites.

D) Les MALADIES du SYSTEME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire peut être perturbé de différentes façons. Il peut fonctionner de façon insuffisante (déficits immunitaires), excessive (états d'hypersensibilité), déviante (auto-immunité) ou anarchique (syndromes immunoprolifératifs).

- Les déficits immunitaires primitifs sont, en règle gé-

/...

nérale, d'origine congénitale. Ils sont très divers, touchant l'une et/ou l'autre des lignées lymphocytaires ou les cellules phagocytaires. On a décrit ainsi le syndrome de Di George (aplasie thymique), le syndrome de Bruton (agammaglobulinémie sans atteinte de l'immunité à médiation cellulaire), la granulomatose septique (qui touche les cellules phagocytaires).

Les déficits immunitaires acquis peuvent être dus à des traitements médicamenteux (en particulier la chimiothérapie des cancers), à certaines maladies métaboliques (notamment l'insuffisance rénale chronique) et surtout à des infections virales. La forme la plus sévère en est le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

- *Les états d'hypersensibilité (ou d'allergie) à un antigène* sont très communs. La forme la plus fréquente en est l'atopie qui se manifeste selon sa localisation par un asthme, un rhume des foins ou une dermatite. Elle est due à l'action d'anticorps IgE (les réagines) qui se fixent à la surface des mastocytes et des basophiles et entraînent, après contact avec l'antigène, la libération de nombreux médiateurs doués de puissantes activités pharmacologiques (histamine, sérotonine, kinines, Platelet Activating Factor [P.A.F.]). Les réactions d'hypersensibilité peuvent se présenter sous d'autres aspects, tels que le choc anaphylactique (également dû aux anticorps IgE), la maladie sérique (par exemple après l'injection de sérum antitétanique), des éruptions dues à des cellules T ou même des manifestations de vascularite touchant les artères et les veines de façon aiguë ou chronique (angéites nécrosantes).

- *Les maladies auto-immunes* sont très diverses, touchant tous les organes à des degrés variés. Leur mécanisme tient à une réaction inappropriée du système immunitaire contre les propres constituants de l'organisme. Les lésions sont, selon le cas, secondaires à l'action d'autoanticorps dirigés contre les autoantigènes portés par les cellules de l'individu, ou des cellules T agissant selon les mécanismes de l'immunité à médiation cellulaire.

Les glandes endocrines sont des cibles particulièrement fréquentes de l'auto-immunité, en particulier la thyroïde (les thyroïdites et l'hyperthyroïdie, ou maladie de Basedow, sont d'origine auto-immune) et le pancréas endocrine (le diabète indulinodépendant est dû à l'agression des cellules β des îlots de Langerhans par des cellules T activées, sensibilisées contre les antigènes d'îlots). Le lupus érythémateux disséminé touche de nombreux organes, notamment la peau, les articulations, les reins. Il est caractérisé par la présence de fortes concentrations d'anticorps dirigés contre l'acide désoxyribonucléique (A.D.N.). L'anémie de Biermer est due à l'action d'anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption intestinale de la vitamine B12, la myasthénie, à celle d'anticorps spécifiques du récepteur de l'acétylcholine.

- *Les syndromes immunoprolifératifs* sont les cancers du tissu lymphoïde. Il s'agit essentiellement pour les cellules B de la leucémie lymphoïde chronique B, du myélome multiple (maladie de Kahler) et de la maladie de Waldenström, et pour les cellules T des leucémies lymphoïdes chroniques T et du syndrome de Sézary.

/...

E) Les NOUVEAUX TRAITEMENTS IMMUNOLOGIQUES

De nombreux traitements actifs sur le système immunitaire ou utilisant des molécules produites par les cellules de l'immunité ont été développés au cours de ces trente dernières années.

Certains de ces traitements agissent indépendamment de toute spécificité pour l'antigène. C'est le cas des immunosuppresseurs et des immunostimulants, souvent regroupés sous le terme d'immunomodulateurs.

L'immunosuppression a eu longtemps recours aux corticoïdes, à l'azathioprine, à la cyclophosphamide et aux sérums antilymphocytes polyclonaux produits chez le cheval ou le lapin. Ces produits ont permis de réaliser avec succès de nombreuses greffes d'organes et de contrôler l'évolution de certaines maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux disséminé. Leur efficacité est néanmoins limitée et leurs effets secondaires souvent graves. De nouveaux produits ont récemment été proposés, au premier rang desquels il convient de citer la cyclosporine et les anticorps antilymphocytes monoclonaux.

La cyclosporine est un peptide cyclique d'origine fongique qui agit en inhibant de façon sélective les cellules T. Elle déprime avec une grande sélectivité l'immunité à médiation cellulaire, en particulier le rejet des greffes. Son utilisation désormais routinière dans les transplantations d'organes a considérablement augmenté le pourcentage de survie des receveurs de greffes de coeur ou de foie et a permis d'améliorer de façon significative les résultats des greffes de rein et de moelle osseuse. La cyclosporine s'est en outre révélée capable de freiner de façon spectaculaire l'évolution de nombreuses maladies auto-immunes, notamment les uvéites, le diabète insulino-dépendant, la polyarthrite rhumatoïde, les syndromes néphrotiques, les glomérulonephrites et le psoriasis.

Comme tout immunosuppresseur mais seulement quand elle est utilisée à très fortes doses elle peut provoquer des tumeurs (en particulier des lymphomes). Elle a en outre l'inconvénient de présenter une néphrotoxicité gênante aux fortes posologies (25 à 75 % des malades traités).

Les anticorps monoclonaux anti-cellules T sont également de puissants immunosuppresseurs spécifiques des cellules T.

On peut espérer dans l'avenir pouvoir utiliser des trai-

tements spécifiques de l'antigène (ou d'un autoantigène). Diverses approches ont été explorées avec succès chez l'animal, en particulier la manipulation idiotypique, la création de tolérance par injection d'autoantigène, ou l'immunoépuración. Peu d'immunostimulants sont déjà passés dans l'usage clinique mais de nombreux produits sont à l'étude. Citons les extraits bactériens, les muramyl peptides, les hormones thymiques (thymopoiétine, thymosine α 1 et hymuline). D'importants espoirs ont été placés dans les lymphokines produits par génie génétique. L'interleukine 2 a donné des résultats prometteurs dans certains cancers (après traitement *in vitro* des cellules extraites du sang des malades, puis réinjectées, accompagnées d'un traitement *in vivo*). L'interféron γ a été moins utilisé que les autres interférons, notamment l'interféron α qui s'est révélé efficace dans le sarcome de Kaposi (chez des malades atteints de SIDA) et dans la leucémie à tricholeucocytes, ainsi qu'à un moindre degré dans certaines tumeurs solides. On peut également s'attendre à d'intéressants développements thérapeutiques du Tumor Necrosis Factor (T.N.F.), en cours d'essais dans divers types de cancers.

Rappelons enfin que si les vaccinations ont connu depuis cent ans de grands succès, nombre de maladies infectieuses et la totalité des maladies parasitaires ne sont pas prévenues par des vaccins efficaces. L'utilisation de vaccins produits par génie génétique qui a déjà été mise en pratique pour l'hépatite B autorise de grands espoirs.

10°/ LE CERVEAU ET LE TRAITEMENT DE L'INFORMATION

Le cerveau est la structure la plus complexe et la plus organisée de l'univers connu. Quelle que soit la fonction considérée, le rôle du cerveau est de traiter de l'information. Il le fait grâce à des milliards d'éléments de base, cellules hautement différenciées, les neurones. D'importantes découvertes ont été effectuées dans le domaine des neurotransmetteurs.

D'une petite dizaine, on est passé à plus de cinquante neuromédiateurs identifiés et cela par la découverte d'une nouvelle classe de molécules : les neuropeptides. Ce sont les progrès de la neuro-endocrinologie, discipline qui étudie le contrôle par le système nerveux des sécrétions hormonales, qui ont permis cette importante mutation dans nos connaissances du code chimique de transmission de l'information nerveuse.

A) Les PROGRES de la NEUROENDOCRINOLOGIE

L'identification de la nature chimique des neurohor-

/...

mones hypothalamiques a connu un retentissement mondial avec entre autres les travaux des prix Nobel Guillermin et Schally.

Les peptides identifiés sont présents dans de nombreuses structures centrales et jouent le rôle de neuromédiateurs. De nombreux autres peptides ont été découverts dans le système nerveux.

Dans certains cas, la mise en évidence de structures de reconnaissance spécifique de drogues dans le cerveau a précédé et permis la découverte de nouveaux neuropeptides ; c'est le cas des peptides morphinomimétiques. Les effets de la morphine sur le cerveau sont connus depuis 5 000 ans. Ces effets suggèrent l'existence de récepteurs pour cette drogue. Ces récepteurs furent identifiés en 1973. Deux ans plus tard, Hugues et Kosterlitz découvraient les deux premiers peptides endogènes capables de se lier à ces récepteurs, les enképhalines.

Contrairement aux neurotransmetteurs classiques, les neuropeptides ne font pas l'objet d'une synthèse enzymatique au niveau des terminaisons nerveuses, mais comme toute protéine, sont synthétisés à partir des acides nucléiques contenus dans les noyaux.

La connaissance des récepteurs des neurotransmetteurs a beaucoup progressé depuis vingt ans. Des techniques de visualisation de sites de liaison, à l'aide de ligands radioactifs sur coupe de cerveau, ont permis une cartographie précise des récepteurs. La localisation fine de ces récepteurs ne coïncide d'ailleurs pas toujours parfaitement avec celle du ligand endogène correspondant.

Il semble que les neuromédiateurs puissent être libérés au niveau de terminaisons ne présentant pas de différenciation synaptique classique. Ils pourraient alors, par diffusion, agir à distance comme des hormones en quelque sorte. De plus, les récepteurs de neuromédiateurs ne sont pas uniquement localisés au niveau des synapses. Ces récepteurs, s'ils sont fonctionnels, pourraient assurer une neuromodulation d'informations spécifiques transitant par les circuits neuronaux synaptiques classiques.

B) Les MECANISMES de la TRANSDUCTION

Un degré de complexité supplémentaire dans le codage de l'information nerveuse est apporté par la propriété ultérieurement décou-

verte qu'ont certains neurones, de produire deux neurotransmetteurs (souvent un peptide et un neurotransmetteur classique). Après fixation du ligand sur son récepteur au niveau de la membrane plasmique, l'information est traduite en langage intracellulaire. On a pu mettre en évidence le fonctionnement de deux types de mécanismes de transduction.

- Un premier type dans lequel une même entité moléculaire porte les fonctions de reconnaissance du signal extracellulaire et les fonctions de transduction. Les récepteurs-canaux ioniques répondent à cette définition. Ainsi, le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, qui forme un pore central dans lequel des ions peuvent passer.

- Dans le deuxième type de mécanismes de transduction, ce sont des molécules différentes qui portent les fonctions de reconnaissance et de transduction.

Entre ces deux entités, le couplage est assuré par une troisième protéine appelée protéine G. Il existe toute une famille de ces protéines assurant les couplages stimulateurs ou inhibiteurs avec des effecteurs différents, l'adénylate cyclase ou la phospholipase C. Il semble également que certaines protéines G assurent le couplage de certains récepteurs avec des canaux ioniques membranaires. La biologie moléculaire a apporté une contribution déterminante à la caractérisation de la structure des divers éléments de ces systèmes, récepteurs, protéines de couplages, canaux ioniques.

Les progrès dans la connaissance des mécanismes cellulaires et moléculaires de la neurotransmission ont permis de traiter certaines affections neurologiques ou psychiatriques.

Dans certaines pathologies, des déficits spécifiques de certains systèmes de neurones ont été identifiés : dans la maladie de Parkinson, les neurones dopaminergiques par exemple. Dans certains cas, des déficits peuvent être observés chez le malade, grâce aux nouvelles techniques d'imagerie médicale.

Les systèmes endocriniens et nerveux ne sont pas indépendants. Si le cerveau contrôle les sécrétions hormonales, les hormones sont capables d'agir sur le cerveau. De telles interactions permettront peut-être de mieux comprendre l'interdépendance des opérations mentales rationnelles et des réponses affectives.

Ces modulations du fonctionnement du système nerveux par les hormones ajoutent un degré de liberté dans la communication cérébrale et enrichissent ainsi son spectre de réponses adaptatives. Certaines hormones

jouent également un rôle majeur dans le développement et la différenciation du cerveau.

Dans ce cadre, la découverte de facteurs de croissance nerveux, couronnée par un prix Nobel, ouvre également de nombreuses voies de recherches.

C) L'ETUDE des POSSIBILITES de GREFFE

Des techniques de greffes dans le cerveau peuvent également être envisagées. Pour la maladie de Parkinson, des greffes de cellules surrénales qui libèrent des monoamines, dont la dopamine, ont été réalisées chez l'homme. Des greffes de neurones foetaux ont également permis des récupérations fonctionnelles dans des modèles animaux. Cependant, de nombreux problèmes restent à résoudre avant de pouvoir considérer ces techniques comme traitement de maladies neurologiques dégénératives.

Ces pathologies ont également fait l'objet d'études génétiques. Ces dernières permettront peut-être de mettre au point des marqueurs génétiques de ces maladies, et de mieux comprendre les causes profondes des déficits neuronaux observés.

Notre représentation du cerveau a beaucoup évolué. On a toujours comparé notre cerveau aux machines les plus complexes existant à une époque donnée. L'ordinateur, comme le cerveau, traite de l'information. Les recherches sur l'intelligence artificielle s'inspirent maintenant des découvertes de la neurobiologie. On peut penser que les performances des ordinateurs seront améliorées lorsque la structure des machines s'inspirera des réseaux neuronaux tridimensionnels que les biologistes commencent à découvrir.

11°/ LES PROGRES DE LA PSYCHIATRIE BIOLOGIQUE

La psychiatrie biologique procède d'une mise en relation directe d'un dysfonctionnement de l'esprit et d'une modification de la physiologie corporelle. La description, en 1952, par Delay et Deniker de l'intérêt thérapeutique, dans les psychoses, de la chlorpromazine, premier neuroleptique dont les psychiatres français ont défini toutes les caractéristiques, a marqué une étape décisive. Cette découverte a transformé l'ambiance des hopitaux psychiatriques en permettant une communication avec les malades psychotiques. En 1957, l'Imipramine, le premier médicament de la dépression était découvert, suivi des benzodiazépines tranquillisantes et du lithium.

/...

Ces découvertes pharmacologiques n'ont pas seulement révolutionné la prise en charge des malades mentaux ; elles ont aussi soulevé la question fondamentale du mode d'action de ces médicaments, nouvelle façon d'aborder la psychiatrie biologique. Ainsi les monoamines cérébrales (noadrénaline, dopamine, sérotonine), qui servent à la transmission des influx entre certaines cellules nerveuses, et dont l'activité est modifiée de façon inverse par les neuroleptiques et les antidépresseurs, deviennent l'objet d'innombrables hypothèses. L'étude chimique du cerveau se développe, et plusieurs dizaines de nouvelles substances cérébrales, les peptides, ont été découvertes en quelques années.

La psychiatrie biologique n'est pas seulement chimique. L'amélioration des techniques d'électrophysiologie a permis des études fécondes, en particulier sur les troubles du sommeil, ou sur la cartographie fonctionnelle du cerveau. Les techniques d'imagerie cérébrale (scannographie, résonance magnétique nucléaire, caméra à positons), la génétique, l'endocrinologie et la pharmacologie moléculaire sont également mises à profit.

Les progrès pour une compréhension des maladies mentales restent cependant lents. Ils sont freinés par deux écueils :

- la mauvaise accessibilité à l'étude biologique du cerveau humain, protégé physiquement par la boîte crânienne, et biologiquement par la barrière hémato-méningée ;

- l'inadéquation du modèle animal en psychiatrie, car extrapoler un trouble du comportement du rat à une pathologie psychique de l'homme est un exercice périlleux.

Reste aussi la difficulté, la plus générale en médecine, de ne pas interpréter, comme cause d'une maladie, une anomalie qui n'en serait que la conséquence.

12°/ L'ETUDE DES RECEPTEURS EN PHARMACOLOGIE MOLECULAIRE

Un récepteur est un type de cellule de nature protéique, capable de reconnaître et d'interagir spécifiquement avec une hormone ou un neurotransmetteur. De cette interaction résulte un signal pour une chaîne de processus chimique qui conduit à une réponse physiologique.

Sur la base de ce concept et en étudiant les récepteurs au moyen de leur réponse biologique dans des organes isolés, des chercheurs

(Ahlquist et Black) ont réalisé des travaux princeps sur les antihistaminiques et les bétabloquants.

La technique de liaison (binding) appliquée à l'étude des récepteurs hormonaux, puis des récepteurs des neuromédiateurs, a considérablement modifié l'approche des récepteurs qui, de concept, est devenue une réalité. Les récepteurs sont devenus ainsi une cible en pharmacologie.

A cause de leur très grande simplicité, les techniques de liaison sont maintenant largement employées en pharmacologie. Cependant, à cette facilité d'exécution est associée une grande difficulté dans l'interprétation des résultats. En effet, un binding ne révèle pas automatiquement un récepteur ; de nombreux critères, et notamment des critères fonctionnels doivent être remplis pour qu'un site de liaison devienne un récepteur. Ainsi, tout l'art du pharmacologue consistera à établir une corrélation entre les données du binding et celles établies dans d'autres tests pharmacologiques *in vitro* ou *in vivo*.

La neuropharmacologie a plus largement bénéficié de l'introduction des techniques de binding que d'autres domaines de la pharmacologie, car ces techniques sont plus faciles à réaliser dans le cerveau en raison du grand nombre de récepteurs qui s'y trouvent.

La découverte au niveau du système nerveux central de nouveaux neurotransmetteurs (acide gamma-aminobutyrique) a entraîné la caractérisation de nouveaux récepteurs constituant, dès lors, d'autres cibles pour la pharmacologie. Cet exemple peut être étendu à d'autres domaines, l'inflammation, l'immunité et le cardio-vasculaire avec les leukotriènes, les interleukines et le PAF-acéther. Cependant, il faut insister sur le fait que des substances qui reconnaissent ces cibles ne deviennent pas nécessairement des médicaments ; on ne passe pas directement du binding à la clinique. La pharmacologie *in vivo* sur l'animal reste une approche indispensable et irremplaçable avec tout ce qu'elle implique dans l'étude de la spécificité, de l'absence de toxicité, des effets secondaires ou toxiques, de la résorption orale, etc. Il est intéressant de noter que les techniques de binding, lorsqu'elles sont utilisées en grand nombre, peuvent contribuer à définir le profil pharmacologique d'une substance donnée, ce qui est d'un grand intérêt pour le chimiste de synthèse.

Le récepteur est une notion ancienne, mais son utilisation comme cible pharmacologique est plus récente et a été grandement favorisée par l'introduction des techniques de binding. Aujourd'hui une nouvelle étape est en train de se réaliser grâce au génie génétique. Elle a déjà permis de cloner les gènes qui codent pour certains récepteurs (nicotinique, β -adrénergique, muscarinique, gaba, etc.) et par là, de déchiffrer leur structure primaire. On

peut espérer que ces nouvelles voies d'approche de la biologie encore éloignées de la pharmacologie s'en rapprocheront, pour permettre de comprendre l'interaction d'une molécule avec son récepteur, ou pour étudier la régulation de l'expression de certains récepteurs sous l'influence de drogues. Ainsi, on pourra mieux connaître à la fois la cible et la régulation de cette cible.

13°/ LA BIOLOGIE MOLECULAIRE

Les expériences de génie génétique, encore appelées manipulations génétiques ou recombinaisons génétiques *in vitro*, ne sont que l'aboutissement spectaculaire, pratique, d'une série de travaux menés depuis près de cinquante ans, qui ont permis de connaître le fonctionnement des êtres vivants au niveau chimique, moléculaire. Elle ne sont que la partie émergée d'un iceberg dont le corps est la biologie moléculaire.

Les lois de l'hérédité énoncées par Mendel au XIX^{ème} siècle, mais passées inaperçues, furent redécouvertes simultanément par trois équipes de chercheurs au début du XX^{ème} siècle. La génétique, ou science de l'hérédité, connut un développement extraordinaire : elle localisa les gènes, ces mystérieuses particules transmises de génération en génération, qui permettent aux êtres vivants de se reproduire en copies sinon identiques, du moins largement semblables, sur des sortes de bâtonnets microscopiques, les chromosomes, présents au coeur même des cellules, dans leur noyau.

Cependant, les études génétiques conservèrent jusqu'en 1940 un caractère formel : les gènes étaient localisés matériellement, mais leur nature chimique demeurait inconnue, et même problématique : l'extraordinaire stabilité de ces particules héréditaires semblait incompatible avec la fragilité connue des molécules chimiques. De plus, il paraissait probable que les gènes contrôlaient la fabrication des protéines, puisque ce sont les protéines qui sont responsables de la spécificité du vivant, mais la nature de contrôle était ignorée.

La biologie moléculaire, exemple d'une approche pluridisciplinaire entre biologistes, généticiens, chimistes et physiciens a permis d'arriver à la biologie moderne.

Les biologistes moléculaires montrèrent d'abord que les gènes sont formés d'un constituant particulier, l'acide désoxyribonucléique ou A.D.N.. Cette molécule, qui a la forme d'une double hélice, est en quelque sorte la mémoire des êtres vivants puisqu'elle contient l'information nécessaire

à la fabrication de toutes les protéines. L'A.D.N. est un polymère formé de quatre "lettres" différentes, les nucléotides. L'A.D.N. est donc un texte écrit avec un alphabet de quatre lettres. Le texte de l'A.D.N. et le "texte" des protéines ont la même signification mais ils sont rédigés dans deux langues différentes. Il existe un code de traduction appelé code génétique. Ce code fait correspondre à trois nucléotides de l'A.D.N. un acide aminé. Ce code génétique fut totalement déchiffré entre 1962 et 1965.

L'A.D.N. ne détermine pas directement la fabrication des protéines. Il est d'abord recopié en une sorte de photocopie appelée A.R.N. messenger, qui elle-même sera traduite en protéine.

La biologie moléculaire a montré que les mécanismes fondamentaux de fonctionnement des êtres vivants étaient presque identiques. On a découvert cependant que les processus de transfert d'informations sont plus complexes dans les cellules possédant un noyau que chez les bactéries qui en sont dépourvues. Alors que, chez ces dernières, une protéine est codée par un seul morceau d'A.D.N., dans les cellules à noyau, une seule protéine est codée par plusieurs morceaux d'A.D.N. séparés par des segments d'A.D.N. qui eux-mêmes ne codent rien. L'A.D.N. est d'abord recopié en A.R.N. de grande taille ; l'A.R.N. subit un processus de maturation complexe appelé épissage qui donne naissance à l'A.R.N. messenger définitif, ne contenant plus que des séquences codantes.

Ce phénomène d'épissage rend impossible le fonctionnement des gènes d'organismes supérieurs chez les bactéries. La difficulté peut être tournée en recopiant l'A.R.N. en A.D.N., grâce à une enzyme spéciale, extraite de virus animaux, appelée reverse transcriptase. La copie d'A.D.N. ainsi obtenue est appelée A.D.N. complémentaire ou cA.D.N..

Le code génétique étant quasi universel, il est logique de penser pouvoir modifier une espèce vivante, animale, bactérie ou végétal, en modifiant son A.D.N.. Il suffit de lui ajouter un morceau d'A.D.N. exogène pour modifier ses propriétés.

Les recombinaisons génétiques in vitro consistent à manipuler les gènes, à réunir deux A.D.N. d'origines différentes, par exemple un A.D.N. extrait d'un organisme supérieur, et un A.D.N. d'origine microbienne qui lui sert de vecteur. Cet A.D.N. vecteur est souvent un A.D.N. de virus, de phage, ou une petite molécule d'A.D.N. portant des gènes de résistance aux antibiotiques, appelée plasmide.

Les buts de ces expériences peuvent être multiples. Il peut s'agir d'introduire un gène d'organisme supérieur dans un microbe, une bactérie,

afin d'en obtenir de grandes quantités, d'en étudier l'expression en protéines dans des conditions expérimentales simples, ou bien, avec un but plus utilitaire, de faire fabriquer à la bactérie de grandes quantités d'une protéine particulièrement importante, telle l'insuline.

Il peut s'agir aussi de corriger chez un organisme supérieur un défaut génétique, ou même de permettre à celui-ci de fabriquer une protéine qu'il était jusqu'alors incapable de synthétiser.

Conceptuellement possibles dès 1965, les manipulations génétiques ne le sont devenues pratiquement que dix ans plus tard, grâce à une série de progrès techniques :

- apparition de méthodes chimiques permettant de "lire" très rapidement l'enchaînement des nucléotides dans l'A.D.N. ;

- découverte d'une classe particulière d'enzymes, les enzymes de restriction, qui permettent à la fois de couper l'A.D.N. à des endroits précis et de réapparier facilement les différents fragments.

14°/ LES CONSEQUENCES MEDICALES DU GENIE GENETIQUE

On estime de nos jours qu'il existe environ 3 500 maladies héréditaires dues à un gène défectueux. En outre, certains biologistes affirment que la quasi-totalité de maladies présentent une composante génétique. Même si cette opinion est sans doute exagérée, il est exact que les médecins ont reconnu depuis longtemps "un terrain héréditaire" ou une "prédisposition héréditaire" à bon nombre de maladies. Par ailleurs, depuis les années soixante-dix, on a admis qu'il existe une composante génétique mais non héréditaire à la base de tous les cancers : l'événement initial d'un cancer pourrait généralement être l'activation d'un "gène de cancer" (ou oncogène), à la suite de mutations génétiques ou chromosomiques dans telle ou telle cellule de l'organisme.

Le génie génétique qui s'est développé dans les années soixante-dix a permis la mise au point de méthodes pour lire le message génétique inscrit dans les chromosomes des organismes supérieurs, y compris l'homme. Grâce à cela, la médecine dispose aujourd'hui d'outils diagnostiques permettant de déceler les gènes impliqués dans les maladies, réalisant des tests de dépistage prénatal des maladies héréditaires, de dépistage chez l'adulte des

prédispositions aux maladies cardio-vasculaires, d'identification précise de certains types de cancers ou de leucémies. Enfin, les progrès du génie génétique permettent également d'envisager de modifier le message génétique inscrit dans les chromosomes. Des équipes de recherche travaillent au problème de la correction des maladies héréditaires dues à un gène défectueux.

A) Les SONDÉS d'A.D.N.

C'est dans le domaine des maladies héréditaires que les recherches ont été le plus avancées. La technique consiste fondamentalement à extraire l'A.D.N. total du noyau des globules blancs (ou d'autres cellules) d'un fœtus, à le couper en millions de fragments au moyen d'enzymes de restrictions, et à repérer parmi ceux-ci, soit la présence du gène normal, soit celle du gène muté (c'est-à-dire "défectueux"). En pratique, ce repérage se fait au moyen d'outils biochimiques appelés "sondes d'A.D.N."

Le premier dépistage de ce type a été effectué en 1978 par KAN et DOZY, de l'Université de Californie, dans le cadre de la drépanocytose (ou anémie à hématies falciformes). Cette maladie du sang est due à une mutation du gène de la bêta-globine (un composant de l'hémoglobine). Le gène de la bêta-globine était isolé, classé et séquencé depuis 1976. KAN et DOZY disposaient donc d'une sonde d'A.D.N., constituée par l'A.D.N. complémentaire de l'A.R.N., messenger de ce gène. Grâce à elle, ils pouvaient repérer parmi les fragments issus de la digestion de l'A.D.N. total de cellules fœtales, ceux qui portaient le gène de la bêta-globine.

La sonde et le gène situé sur un fragment chromosomique ont en effet pour propriété de "s'accrocher" l'un à l'autre, de "s'hybrider", comme disent les biologistes. Et dans la mesure où l'on a marqué la sonde par des atomes radioactifs, il est possible de la repérer, "accrochée" au fragment adéquant d'A.D.N. chromosomique, au sein du lot de tous les fragments que l'on a par ailleurs triés au moyen d'une électrophorèse sur gel.

On a découvert que l'enzyme de restriction Hpa I coupait différemment l'A.D.N. chromosomique au voisinage du gène de la bêtaglobine, selon que celui-ci était normal ou muté. Ainsi, dans le cas du gène normal la sonde s'hybride avec un fragment de restriction long de 7 600 nucléotides. Dans le cas du gène muté, la sonde s'hybride avec un fragment long de 13 000 nucléotides.

C'est le polymorphisme de la longueur des fragments de restriction, engendrés par telle ou telle enzyme, et révélé par une sonde

d'A.D.N., qui forme la base du diagnostic des maladies héréditaires par les techniques du génie génétique.

Ce type de dépistage des gènes défectueux a été par la suite appliqué à d'autres maladies héréditaires, pour lesquelles on connaissait le gène en cause : la thalassémie α ou β (anémies dues à des mutations dans le gène α ou β de la globine) ; l'hémophilie A ou B (déficits dans le gène des facteurs VIII ou du facteur IX de la coagulation) ; le déficit en α^1 -antitrypsine (une maladie entraînant l'emphysème pulmonaire) ; le nanisme hypophysaire (dû à une mutation dans le gène de l'hormone de croissance hypophysaire) ; la phénylcétonurie (maladie due à une mutation du gène de la phénylalanine hydroxylase, et entraînant la débilité mentale, sauf régime alimentaire approprié) ; la maladie de Tay-Sachs (dégénérescence nerveuse du nouveau-né, due à une mutation dans le gène de la chaîne α de la β -hexosaminidase A), etc.

Quoique ces techniques soient extrêmement précises, elles sont lourdes à mettre en oeuvre (il est nécessaire d'avoir différentes batteries d'enzymes de restriction pour couvrir tous les polymorphismes de longueur des fragments de restriction associés à un gène donné dans une population. D'abord réservées à quelques centres spécialisés, elles tendront à se répandre dans les laboratoires de biologie clinique lorsque les procédures en seront simplifiées. C'est dans cette direction que s'oriente la mise au point de nouvelles sondes d'A.D.N., sondes non radioactives grâce à un marquage des nucléotides par la biotine, qui est révélabl par réactions chimiques colorées.

B) DECOUVERTES de GENES de MALADIES HEREDITAIRES

Le succès le plus spectaculaire de la technique des sondes d'A.D.N. est cependant d'avoir permis le repérage des gènes d'un certain nombre de maladies héréditaires, où ils étaient jusqu'ici inconnus. Ainsi, en 1983, l'équipe de GUSELLA, du Massachusetts Général Hospital de Boston, localisait sur le chromosome n° 4 le gène dont la mutation engendre la chorée de Huntington (dégénérescence nerveuse apparaissant vers la cinquantaine et se traduisant par une sorte de "danse de Saint-Guy").

Les chercheurs étaient arrivés à ce résultat grâce à un polymorphisme de longueur des fragments de restriction, discriminé au moyen d'une sonde d'A.D.N. dite "anonyme" (car obtenue au hasard et correspondant à une région de l'A.D.N. chromosomique étroitement associée au gène recherché, sans qu'il soit possible de dire ni sa nature ni sa fonction).

Par une méthode de ce type, de nombreuses équipes internationales coordonnées par KUNKEL, à Boston, sont arrivées entre 1985 et 1987 à localiser sur le chromosome sexuel X et à commencer à identifier le gène dont la mutation provoque la dystrophie musculaire de Duchenne (dégénérescence musculaire conduisant progressivement à la paralysie générale dans les vingt années qui suivent la naissance)

De même, entre 1985 et 1987 le gène dont la mutation provoque la mucoviscidose a été localisé.

En 1985, le gène de la maladie polykystique du rein (qui se développe à l'âge adulte et est responsable de 11 % des cas où le malade a besoin de recourir au rein artificiel) a été localisé sur le chromosome n° 16.

En 1986, le gène dont la délétion provoque le rétinoblastome (cancer de la rétine chez l'enfant) a été localisé et identifié sur le chromosome n° 13. Cette même année, a été localisé et identifié sur le chromosome sexuel X le gène dont la mutation provoque la granulomatose chronique (une maladie des cellules phagocytaires entraînant des infections bactériennes répétées).

En 1987, GUSELLA s'attaquait à une forme familiale héréditaire de la maladie d'Alzheimer (dégénérescence cérébrale du vieillard) et en localisait le gène sur le chromosome n° 21. L'intérêt de ce résultat est que ce gène est peut-être aussi impliqué en partie dans les formes non héréditaires de la maladie d'Alzheimer.

Une équipe américaine a établi que dans une forme particulière de la psychose maniaco-dépressive sévissant dans la population isolée des Amish, le gène défectueux est situé sur le chromosome n° 11. Enfin, en 1990, une autre équipe a localisé le gène de la neurofibromatose.

C) Les GRANDS PROJETS de la GENETIQUE

Le dépistage des gènes de prédisposition aux maladies fait de plus en plus appel aux techniques du génie génétique. Ainsi, la firme biotechnologique California Biotechnology a présenté en 1986 une batterie de tests génétiques associée au dépistage des gènes prédisposant à l'hypertension, permettant d'identifier les sujets présentant un risque à 90 %, ou plus d'être atteints d'une maladie cardiovasculaire.

Les tests génétiques, fondés sur les polymorphismes de longueur des fragments de restrictions, ont même fait, depuis 1985, une incursion dans le domaine de la médecine légale. JEFFREY (Université de Leicester) a mis au point des sondes d'A.D.N. qui détectent des régions particulières des chromosomes, caractéristiques de chaque individu. Il est dès lors possible d'identifier, d'après des échantillons de sang ou de sperme, quel est l'auteur d'un crime ou d'un viol, parmi plusieurs suspects possibles. Les mêmes sondes d'A.D.N. peuvent être aussi employées pour les recherches en paternité.

Les tests de dépistage par sondes d'A.D.N. des maladies héréditaires ou des prédispositions aux maladies ou d'identification légale des individus vont se développer d'ici à la fin du XXème siècle, dans la mesure où devrait être réalisée durant ce laps de temps la cartographie complète du génome humain. Cet ambitieux projet a commencé par un début de réalisation aux Etats-Unis, sous la forme de l'établissement d'une première cartographie grossière de trois chromosomes, le 16, le 19 et le 21.

L'autre grand projet du génie génétique de cette fin du XXème siècle est d'arriver à corriger les maladies héréditaires dues à un seul gène. Après une première tentative sur la thalassémie, l'idée de la thérapie génique c'est-à-dire l'introduction du gène normal dans l'organisme pour compenser le défaut du gène muté a été reprise sur des bases scientifiques et éthiques sérieuses. Les chercheurs américains qui mènent ces travaux ont admis qu'il fallait intervenir sur des maladies où le gène normal a une activité facile à contrôler. Ils se sont orientés vers la déficience immunitaire combinée sévère, une maladie héréditaire due à l'absence d'activité des lymphocytes B et T, par suite d'une mutation dans le gène de l'adénosine désaminase ou A.D.A. (les enfants atteints de cette maladie sont dépourvus de toute défense immunitaire et sont gardés en "bulle" stérile, jusqu'à ce qu'on puisse leur faire une greffe de moelle compatible).

Le principe de la thérapie génique pour cette maladie consiste à prélever des cellules souches de la moelle osseuse chez un enfant atteint et à y insérer le gène normal de l'A.D.A.. Pour ce faire, les chercheurs ont mis au point des vecteurs spéciaux, consistant en des rétrovirus génétiquement manipulés : on a inséré dans leur patrimoine génétique le gène de l'A.D.A. et retiré d'autres gènes qui leur sont propres. De cette façon, les rétrovirus ainsi préparés vont se loger dans les chromosomes des cellules de la moelle osseuse (en culture) et y restent, apportant avec eux le gène de l'A.D.A..

On a pu montrer que cette technique permet de restaurer, en culture, le fonctionnement des cellules de la moelle osseuse prélevées chez un sujet atteint de déficience de l'A.D.A.. Mais les premiers essais chez l'animal (le singe notamment) n'ont pas été concluants. Apparemment, les chercheurs se heurtent à la difficulté de faire fonctionner un gène introduit de cette façon dans l'organisme.

/...

15°/ LA RECHERCHE DE NOUVEAUX VACCINS

A partir des découvertes de PASTEUR, de nombreux vaccins bactériens ont été préparés dans la première moitié du XXème siècle. L'essor des vaccins viraux modernes qui est plus récent a été rendu possible grâce à la maîtrise des cultures cellulaires par ENDERS en 1949. Les progrès de la microbiologie et de la bio-industrie ont été mis à profit pour améliorer la qualité des vaccins, leur efficacité (vaccin inactivé concentré contre la polyomyélite) et leur innocuité (vaccin antirabique préparé sur cultures cellulaires, vaccin anticoquelucheux acellulaire). Par ailleurs, de nouveaux vaccins de conception classique sont en cours de développement (contre le virus varicelle-zona, le cytomégalovirus et des rétrovirus par exemple) et devraient être disponibles dans la dernière décennie du siècle.

Le développement des biotechnologies dans le domaine des techniques de recombinaison génétique, allié à la volonté d'obtenir des vaccins d'une totale innocuité et d'une grande efficacité, a favorisé des recherches originales dont les applications pratiques sont déjà patentées. Trois types de vaccins de génie génétique sont développés : les vaccins recombinants "sous unité", les vaccins vivants recombines, et les vaccins issus de manipulations génétiques.

Le principe d'obtention des vaccins recombinants "sous unité" est le suivant : les différents gènes exprimant des antigènes capables d'induire une réponse immunitaire protectrice sont clonés, c'est-à-dire insérés dans un plasmide après coupure par des enzymes de restriction appropriées, ce plasmide étant ensuite introduit dans une cellule-hôte. Celle-ci, transfectée, renferme une nouvelle information génétique qui conduit à l'expression d'une molécule recombinante ayant conservé ses propriétés d'immunogénicité. Les premiers vaccins préparés et administrés à l'homme sont des vaccins contre l'hépatite B. Les particules immunisantes d'antigène de surface du virus B de l'hépatite (HBsAg) sont obtenues soit sur levure après lyse de celle-ci, soit sur cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO) qui les sécrètent dans le milieu de culture. Les gènes codant pour la protéine G du virus rabique et l'hémagglutinine du virus grippal A, entre autres, ont aussi été clonés. Ces protéines constituent des candidats potentiels de vaccins viraux. Une application importante de cette technique de génie génétique est la possibilité de développer des vaccins contre les parasitoses, le paludisme en particulier. Le clonage des gènes dans des virus non pathogènes administrables à l'homme utilisés comme vecteurs, permet d'obtenir des vaccins vivants recombines. En se multipliant, ces virus expriment les antigènes vaccinaux correspondant aux gènes qui ont été insérés dans leur propre génome.

Le virus de la vaccine revient ici au premier plan de l'actualité : il a permis de construire de nombreux virus recombinants, codant

en particulier pour différents antigènes des virus du SIDA. Les manipulations génétiques permettent de mettre au point des vaccins vivants, en créant artificiellement des mutations ponctuelles qui modifient le comportement des bactéries, en particulier, et créent des mutants avirulents. Un tel vaccin oral contre la fièvre typhoïde est déjà utilisé.

Le vaccin antipaludique fait l'objet de recherches très importantes. Plus de 50 % de la population mondiale vit dans des régions où le paludisme est encore endémique. Actuellement, aux difficultés traditionnelles de la lutte (impossibilité logistique et pécuniaire d'éradiquer les anophèles vecteurs devenus résistants aux insecticides) s'ajoute l'extension régulière de la résistance des souches de *Plasmodium falciparum* aux antipaludéens classiques. Seul un vaccin efficace, administrable par des campagnes de masse, et peu onéreux, permettrait de juguler l'épidémie.

La possibilité depuis 1976 de cultiver les hématozoaires *in vitro*, et les progrès récents enregistrés dans le domaine des biotechnologies ont permis d'envisager la préparation de vaccins. La mise au point d'une immunisation active contre le paludisme à *P. falciparum* est devenue l'un des objectifs prioritaires du Programme spécial de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) pour la lutte contre les maladies tropicales. L'immunité naturelle contre le *Plasmodium*, médiocre et lente à s'installer, relève de mécanismes complexes dus en particulier aux différentes formes que revêtent les parasites au cours de leur cycle dans l'organisme : introduits dans la circulation sous forme de sporozoïtes, ils gagnent le foie d'où, après multiplication, ils sont libérés dans le sang sous forme de mérozoïtes qui vont parasiter les hématies et les faire éclater. Certains parasites vont alors se différencier en formes sexuées, les gamétocytes, dont le cycle se poursuivra chez le moustique. A chacun de ces trois stades correspond une constitution antigénique différente dont les épitopes induisant une réponse immunitaire protectrice sont identifiés. Trois types de vaccins sont donc envisageables, chacun étant actif contre un seul stade du parasite.

- *Le vaccin antigamétocyte* administré à l'homme, n'aura une action que chez le moustique. Sans aucun effet sur la morbidité, il aura pour but d'arrêter la transmission. Son développement n'en est encore qu'au stade de la recherche fondamentale.

- *Le vaccin antimérozoïte* permettra de réduire la morbidité en empêchant l'invasion des globules rouges à l'origine du paludisme clinique. Des protéines de mérozoïte de *P. falciparum* présentes à la surface des hématies parasitées ont été isolées et clonées. Elles pourraient être de bonnes candidates pour un vaccin. En effet, associées à des adjuvants puissants de l'immunité (non utilisables pour l'homme), elles protègent le singe-écureuil *Aotus* (travaux de l'équipe de PEREIRA DA SILVA de l'Institut PASTEUR de Paris).

- *Le vaccin antisporeozoïtes*, s'il est entièrement efficace, bloquera le cycle à son début, empêchant à la fois les manifestations cliniques et les possibilités de transmission. Cette approche vaccinale est la plus avancée. Une protéine de surface des sporozoïtes de *P. falciparum*, la protéine circumsporozoïte (C.S.), a été identifiée comme jouant un rôle prépondérant dans l'immunité. Les premiers essais cliniques chez l'homme ont été réalisés avec deux types de vaccins. L'un est un vaccin recombinant utilisant la protéine CS exprimée par le colibacille et adjuvée par de l'hydroxyde d'aluminium, l'autre est un vaccin synthétique conjugué à de l'anatoxine tétanique comme adjuvant (travaux américains). Si ces vaccins sont bien tolérés, leur immunogénicité et leur efficacité laissent encore à désirer.

La bilharziose est la seconde endémie parasitaire mondiale après le paludisme. Elle touche environ 200 millions d'hommes et tue 800 000 d'entre eux chaque année. L'O.M.S. lutte activement contre ce fléau par des méthodes locales mais depuis plusieurs années, de grands espoirs sont fondés sur l'approche vaccinale.

Au départ, les tentatives réalisées à partir de parasites tués ou irradiés, ou d'extraits de parasites n'ont pas permis d'obtenir une immunité satisfaisante. Aujourd'hui, grâce aux nouvelles techniques utilisant les anticorps monoclonaux et le génie génétique, il est permis de penser qu'un vaccin efficace contre les bilharzioses sera prochainement réalisé.

Dans le domaine des vaccins, l'avenir pourrait appartenir à une technique encore plus audacieuse que celle du génie génétique : pour chaque antigène, on connaît grâce aux anticorps monoclonaux, les parties de la molécule indispensables à son activité vaccinnante. Les motifs antigéniques désirés peuvent être reproduits chimiquement et être le substrat de vaccins synthétiques. De nombreux peptides correspondant aux parties vaccinnantes de diverses protéines virales et de toxines bactériennes ont été synthétisés. Leur immunogénicité doit encore être améliorée par les adjuvants de l'immunité dont le domaine est en pleine évolution.

La vaccinothérapie est aujourd'hui en plein essor et il est devenu possible d'envisager un vaccin contre toute maladie transmissible.

16°/ LES TRANSPLANTATIONS D'ORGANES

Les problèmes posés par les greffes d'organes et par les phénomènes de rejet ont pu commencer à être résolus à partir de 1958 et des

découvertes de DAUSSET sur les antigènes d'histocompatibilité : ces antigènes H.L.A., dont le déterminisme est génétique, mettent en action dans l'organisme receveur des cellules tueuses, mobilisées et dirigées par les lymphocytes T, qui détruisent le greffon étranger. Le système H.L.A. est d'une telle complexité qu'il est impossible que deux êtres humains (exception faite pour les jumeaux homozygotes) puissent posséder le même : ainsi, toute transplantation d'un organe d'un individu à un autre entraîne-t-elle son attaque, puis sa destruction, par le système H.L.A. du receveur ; c'est le rejet par l'organisme.

La mise en oeuvre des greffes d'organes est devenue possible après qu'on ait résolu trois problèmes :

- l'organisation des prélèvements d'organes, réglementée en France par la loi Caillaud du 22 décembre 1976 et réalisée sous l'égide d'organismes comme France Transplant ;

- la double sélection du donneur et du receveur de manière que leurs systèmes H.L.A. soient compatibles, c'est-à-dire les plus proches possible : ce sont les laboratoires d'histocompatibilité qui effectuent ce travail ;

- enfin, la mise au point d'un traitement anti-rejet efficace, donc capable de diminuer, voire de supprimer les défenses immunitaires de l'organisme receveur : après l'irradiation corporelle totale, on a utilisé l'azathioprine, les corticostéroïde qui restent considérés comme le traitement le plus efficace des épisodes de rejet aigu, les sérums antilymphocytes qui attaquent les lymphocytes T. Plus récemment, deux nouvelles thérapeutiques ont représenté un progrès considérable : la cyclosporine A et les anticorps monoclonaux, premiers représentants de deux nouvelles familles d'immunosuppresseurs aux perspectives d'avenir prometteuses.

Les thèmes principaux de recherche actuels portent sur trois domaines :

- l'amélioration des thérapeutiques immunosuppressives : drogues aussi efficaces mais moins toxiques que la cyclosporine, anticorps monoclonaux spécifiques, actifs sur une seule sous-population lymphocytaire ;

- l'affinement des systèmes d'exploration de l'histocompatibilité ;

- enfin, l'amélioration des possibilités de transplantation : pancréas ou intestin grêle ; mise au point d'un coeur artificiel implantable de faible encombrement permettant au candidat à la greffe d'attendre, dans de bonnes conditions, la découverte du meilleur greffon possible.

A) La GREFFE du REIN

La greffe rénale a été la première transplantation pratiquée chez l'homme, en 1959 : c'est seulement quatre ans plus tard que furent effectuées les premières greffes du foie, huit ans plus tard celles du coeur. C'est à partir de la greffe rénale qu'a été décrite la pathologie observée chez les patients greffés soumis à un traitement immunosuppresseur et qu'a été définie la surveillance à exercer : c'est ainsi que furent publiées les premières observations et codifié le traitement des "crises réversibles de rejet" qui n'avaient jamais été observées chez l'animal en expérimentation.

Depuis les interventions inaugurales, les conditions de la transplantation rénale se sont modifiées, en particulier en ce qui concerne la provenance du greffon. Alors qu'en 1959, les reins greffés n'étaient prélevés que sur des donneurs familiaux vivants, on a eu recours par la suite, de plus en plus souvent, à des reins de cadavres ; cette évolution, surtout nette depuis 1970, a abouti à ce que la transplantation de rein prélevé sur donneur vivant devienne l'exception : en France, sur 225 greffes pratiquées entre 1959 et 1969, 90 seulement concernaient des reins de cadavres ; en 1983, sur 908 greffes, 91 seulement concernaient des donneurs vivants.

L'évolution du problème des transplantations rénales a bénéficié de plusieurs facteurs : la généralisation de l'équipement en reins artificiels qui permet désormais de traiter par hémodialyse tous les malades en insuffisance rénale, une meilleure connaissance des problèmes de compatibilité donneur-receveur, les progrès des traitements immunosuppresseurs enfin.

Les indications de la greffe du rein sont représentées par toutes les maladies entraînant une destruction du parenchyme rénal, donc une insuffisance rénale irréversible.

Dans ce cadre, la transplantation peut entrer en concurrence avec l'hémodialyse, actuellement très bien codifiée, d'autant mieux supportée que l'extension de la dialyse à domicile permet au malade une vie sociale et professionnelle à peu près normale. Elle représente toutefois une contrainte évidente, et c'est pourquoi nombre de dialysés souhaitent une greffe leur permettant de s'affranchir du rein artificiel.

Médicalement parlant, le choix n'est pas toujours simple, et c'est pourquoi les équipes chirurgicales ont mis en place des consultations de "prétransplantation" permettant d'informer le malade des avantages et inconvénients de la greffe, de ses risques, mais aussi d'en déceler les contre-

indications : celles-ci sont représentées par l'âge (cinquante-cinq ans au plus), par les maladies infectieuses, par l'existence d'une lésion viscérale mettant en jeu la vie à court ou moyen terme.

Compte tenu de ces limitations, les résultats semblent intéressants : on peut obtenir aujourd'hui une survie des greffons de l'ordre de 90 % à un an, 80 % à deux ou trois ans, avec une mortalité nettement inférieure à 5 %. Surtout, la qualité de la réinsertion socio-familiale et professionnelle des patients greffés apparaît supérieure à celle des hémodialysés chroniques : une enquête de 1978 montrait que 63 % des transplantés travaillaient à plein temps ou à temps partiel, contre 37 % des hémodialysés. Toutefois, cela concerne essentiellement des résultats à court et moyen terme ; à long terme, le problème reste posé.

B) La GREFFE du COEUR

De toutes les transplantations d'organes, la greffe cardiaque est sans doute la plus connue et celle qui a eu le plus de retentissement dans le public.

Il a fallu attendre la mise au point de la circulation extra-corporelle (système de pompes branché sur les veines caves et l'aorte qui détourne le sang du coeur : ce dernier est ainsi asséché, ce qui permet de travailler à l'intérieur) puis l'apparition des premiers médicaments anti-rejet pour que la greffe cardiaque devienne possible. C'est ainsi que le sud-africain BARNARD effectua, le 3 décembre 1967, la première transplantation cardiaque chez l'homme. Un an après, plus de 100 greffes avaient été effectuées par 40 équipes dans 17 pays. Les résultats étaient toutefois médiocres et le seul greffé de cette époque à avoir survécu de longues années aura été le marseillais Emmanuel VITRIA.

Cependant, l'affinement des techniques, et surtout l'apparition de la cyclosporine, ont donné un second souffle à la greffe cardiaque. A partir de 1981, le taux de survie à quatre ans des transplantés est passé de 15 % à 80 %, ce qui a encouragé de nombreuses équipes à tenter à nouveau l'aventure : 316 greffes en 1983, près de 1 000 en 1985... Un autre facteur a également contribué à ce renouveau : la meilleure connaissance des indications et des contre-indications de la transplantation cardiaque.

En 1988, trois catégories principales de malades peuvent en bénéficier : les porteurs d'une cardiomyopathie idiopathique (maladie

du muscle cardiaque de cause inconnue, frappant souvent les sujets jeunes, et à évolution mortelle), les coronariens dont le muscle cardiaque a été en grande partie détruit par des infarctus répétés, enfin certains sujets présentant des affections des valves cardiaques. Les contre-indications sont également bien cernées : altérations associées du poumon, maladies aggravées par le traitement anti-rejet (diabète, ulcères de l'estomac et du duodénum, diverticulose colique, infections), sujets âgés de plus de cinquante ans.

C) La GREFFE du POUMON

Les premières tentatives de greffes du poumon sont déjà anciennes : en effet, la greffe d'un poumon semble a priori plus simple que celle du coeur ou de l'ensemble coeur-poumon, du fait qu'elle ne nécessite pas de circulation extra-corporelle. La première autogreffe expérimentale d'un poumon a été réussie en 1951 chez le chien, et la première greffe chez l'homme réalisée en 1963 par HARDY aux Etats-Unis : l'opéré a survécu 18 jours. De nouvelles tentatives ont été pratiquées en 1968 : sur les 40 transplantations pulmonaires effectuées à l'époque, la survie la plus longue a été de neuf mois. Les résultats obtenus ultérieurement n'ont pas été beaucoup plus favorables.

Plusieurs raisons expliquent les échecs répétés d'une greffe apparemment facile sur le plan strictement technique :

- la désunion de la suture des bronches, due à leur irrigation sanguine pauvre et aux doses massives de corticoïdes administrés pour empêcher le rejet ; l'une et l'autre gênaient de manière importante la cicatrisation ;

- la fréquence de l'infection du poumon greffé, favorisée par les traitements anti-rejet qui diminuent les défenses naturelles de l'organisme, et par le contact direct de l'organe avec l'air lors de la respiration ;

- le rejet, moins fréquent que dans la transplantation cardiaque mais plus dangereux, parce que beaucoup plus difficile à déceler ;

- la fréquence des altérations du muscle cardiaque liées aux lésions pulmonaires qui diminuent l'efficacité cardiaque.

L'apparition et l'utilisation de la cyclosporine, qui permet de mieux contrôler les phénomènes de rejet, ainsi que la possibilité de les détecter grâce à la technique des "lavages broncho-alvéolaires" ont permis de nouvelles tentatives : certaines d'entre elle, en particulier celles pratiquées au Canada par COOPER, semblent avoir été couronnées de succès et permettent d'espérer un regain d'intérêt pour ce genre de greffe.

/...

D) La GREFFE du FOIE

Réalisée pour la première fois en 1963 à Denver (Etats-Unis) par STARZL, la transplantation hépatique est restée pendant vingt ans exceptionnelle : en 1983, 500 cas seulement étaient recensés dans le monde (17 cas en France en 1979). La complexité de la technique et les résultats plutôt médiocres pouvaient expliquer cette relative stagnation. Toutefois, depuis 1980, l'emploi de la cyclosporine et la constitution d'équipes médico-chirurgicales spécialisées ont amené un développement rapide de cette greffe : près de 1 000 recensées en 1984, dont plus de la moitié depuis 1982. En 1986, on peut estimer que ce chiffre a doublé.

L'amélioration des résultats a en outre permis une extension des indications, même compte tenu des limitations tenant à l'âge du receveur (moins de 55 ans) et aux conditions de prélèvement (donneur âgé de moins de 55 ans, durée de conservation du foie avant la greffe inférieure ou égale à dix heures). La transplantation hépatique peut être proposée après de nombreuses affections détruisant le foie : cirrhoses biliaires primitives ou secondaires, cirrhoses d'origine virale ou alcoolique, tumeurs du foie ; chez l'enfant, l'atrésie (absence de développement) des voies biliaires et certaines maladies métaboliques héréditaires constituent les meilleures indications.

Les résultats font état en 1987 de 60 à 70 % de survies à un an. Le retour à la vie active et au travail est obtenu chez près de 80 % des adultes transplantés avec succès, et les enfants au foie greffé ont un développement normal.

E) La GREFFE de MOELLE OSSEUSE

Née en France dans les années soixante-dix, la greffe de moelle osseuse a connu un rapide développement : 10 greffes effectuées en 1973, près de 500 en 1985.

Indispensable à la survie, la moelle fabrique les éléments du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes) et du système immunitaire. Elle se renouvelle constamment et très rapidement. La greffe elle-même est techniquement simple : il s'agit d'une transfusion de la moelle prélevée chez le donneur par ponction dans un os du bassin (tubérosité iliaque). Elle est effectuée dans un service spécialisé, après que la moelle du malade receveur ait été détruite par radiothérapie.

La greffe de moelle osseuse est certainement la plus facile des greffes à réaliser sur le plan chirurgical. Par contre, elle est celle qui pose le plus de problèmes sur le plan immunologique, ce qui oblige à rechercher un donneur dont la moelle soit aussi compatible que possible avec celle du receveur (vrai jumeau, frère ou soeur, banque de donneurs volontaires) : en effet, si le rejet de la greffe par l'organisme receveur est rare (contrairement à ce qui se passe dans les autres greffes d'organes), la réaction du greffon contre l'hôte est une complication spécifique à ce genre de greffe, imprévisible et pouvant être très grave (elle peut être aiguë ou chronique et elle se manifeste par des signes cutanés (éruption), hépatiques (ictère) et digestifs (coliques, diarrhée).

Néanmoins, la greffe de moelle est maintenant une méthode thérapeutique reconnue, souvent efficace, qui permet la guérison de maladies mortelles. Ses principales indications sont les aplasies médullaires (arrêt du fonctionnement de la moelle osseuse d'origine virale, toxique ou congénitale), irradiation thérapeutique ou accidentelle, certaines maladies génétiques.

Le problème majeur est celui du nombre des donneurs volontaires : 6 000 environ sont inscrits à l'association France Transplant, alors qu'il en faudrait près de 40 000 pour assurer les 2 000 greffes nécessaires en France.

F) Les GREFFES de PEAU

La peau humaine est fragile. Elle est souvent détruite à la suite d'agressions variées dont les brûlures étendues sont l'exemple majeur. Cette destruction menace la vie par fuite du milieu intérieur et par surinfection. Quant à la réparation, elle est lente et elle aboutit souvent à des cicatrices de mauvaise qualité. D'où l'idée, née il y a longtemps, de recouvrir la surface détruite par des greffes prélevées sur des zones. Ces autogreffes sont devenues une technique chirurgicale courante. Elles sont indispensables pour la réparation de destructions cutanées importantes (pour les plaies de petite surface, la cicatrisation naturelle suffit). Plusieurs techniques permettent de réaliser ces greffes de peau prélevée sur le sujet lui-même :

- greffes libres de lambeaux prélevés en un point du corps et transplantés sur un autre ;

- greffes pédiculées, dans lesquelles le fragment greffé est prélevé sur une zone voisine de la lésion mais reste rattaché à son lieu d'origine par une languette (ou "pédicule") ;

- greffes "en filet" : un rectangle de peau est introduit dans un appareil spécial dont les lames pratiquent des incisions parallèles équidistantes ; après étirement, le greffon est transformé en une sorte de grillage multipliant par trois la surface recouverte ;

- plus récente, la technique d'expansion tissulaire consiste à étirer progressivement la peau, autour de la surface à recouvrir, grâce à des dispositifs gonflables introduits dans le tissu cellulaire sous-cutané, après étirement, on procède à une greffe pédiculaire.

Les greffes ne permettent toutefois de recouvrir que des surfaces limitées et elles sont insuffisantes si la destruction cutanée est très étendue. Or, les hétérogreffes sont impossibles. D'où l'idée de pratiquer les cultures de cellules épidermiques : un prélèvement de 2 cm² permet ainsi d'obtenir, après trois ou quatre semaines, une surface d'un mètre carré et plus. Ces épidermes de culture, dont le coût est extrêmement élevé, sont plutôt réservés aux grands brûlés ayant subi une perte de revêtement cutané atteignant ou dépassant 40 à 50 % de la surface totale.

17°/ LA CHRONOBIOLOGIE

Les multiples activités biologiques des êtres vivants, y compris celles de l'homme, ne se manifestent pas de façon constante. Tout ce qui peut être mesuré ou dosé dans un organisme varie de manière périodique et prévisible. Cependant, la biopériodicité n'a fait l'objet de recherches objectives que depuis quelques décennies. La chronobiologie, ou biologie temporelle, a pour but la description objective de la structure temporelle des organismes, des mécanismes qui la contrôlent, de ses altérations. Cette morphologie dans le temps est le complément nécessaire de la morphologie dans l'espace, c'est-à-dire de l'anatomie et de la physiologie classiques ; toutes deux sont inscrites dans le patrimoine génétique des individus de chaque espèce.

Un rythme biologique se présente comme une variation régulière et prévisible ; de ce fait, il s'apparente souvent à une fonction périodique, ce que l'on peut vérifier par l'examen du chronogramme, c'est-à-dire le report en fonction du temps des valeurs expérimentales.

Les rythmes biologiques possèdent des propriétés similaires

chez tous les individus :

- ils ont une origine génétique ;
- ils persistent en l'absence de signaux ou d'information temporelle (expériences d'isolement prolongé sans synchroniseur ; expériences de jeûne, etc.) ;
- leur période n'est modifiable que dans les limites spécifiques, souvent étroites ; elle est indépendante de la température.

Chaque organisme possède plusieurs oscillateurs (ou horloges biologiques) qui sont connectés et hiérarchisés. L'hypothèse d'une horloge centrale unique est maintenant abandonnée. Ainsi, chez les mammifères, plusieurs horloges biologiques font l'objet de recherches poussées : le noyau suprachiasmatique (qui gouverne les rythmes circadiens de l'A.C.T.H., de la prolactine, etc.), la pinéale, le noyau arqué et la corticosurrénale.

La distribution des pics (acrophases) et des creux de variations circadiennes (et/ou circannuelles, etc) peut être caractérisée pour chaque espèce (le rat, la souris, l'homme).

Les rythmes peuvent être influencés par la manipulation des variations cycliques de certains facteurs de l'environnement appelés synchroniseurs ou Zeitgeber (donneur de temps).

Les rythmes biologiques apparaissent comme des systèmes permettant à l'organisme de s'adapter aux variations périodiques de l'environnement (lumière/obscurité, chaud/froid, bruit/silence, etc.) liées à la rotation de la Terre sur son axe en environ vingt-quatre heures et autour du Soleil en environ un an. L'organisme se sert de "signaux" (l'aube, le crépuscule, les impératifs horaires de la vie sociale, etc) pour remettre ses horloges biologiques à l'heure : il en est ainsi pour l'ajustement des rythmes chez les travailleurs de nuit ou après un vol transméridien en comportant le franchissement d'au moins cinq fuseaux horaires.

Pour l'homme, le synchroniseur prépondérant est de nature socio-écologique : alternance de repos nocturne et d'activité diurne liée aux impératifs horaires de notre vie en société. Il faut souligner que les synchroniseurs ne créent pas les rythmes.

L'interprétation d'un résultat clinique et paraclinique (dosage biologique, épreuve fonctionnelle, etc) ne peut être faite correctement

qu'en connaissant l'heure de l'examen et la synchronisation du sujet. Cela se vérifie pour des examens courants (pression artérielle, numération globulaire, etc), mais aussi pour des tests spécifiques (en neuro-endocrinologie, par exemple). L'utilisation de systèmes de références qualifiés par rapport au temps (tables ou courbes) devrait permettre dans l'avenir de résoudre ce problème capital.

Les effets potentiellement nocifs d'un agent varient en fonction du temps. Les thérapeutiques par les agents chimiques (médicaments anticancéreux, hypnotiques) ou physiques (rayonnement ionisant, température) possèdent des effets létaux qui varient selon un rythme circadien de très grande amplitude. Cette chronotoxicité doit être prise en compte dans l'évaluation des effets non désirés des médicaments, comme dans celle de substances potentiellement nocives de l'environnement (virus, bactéries, substances polluantes, etc). Il existe de ce fait une chronoépidémiologie.

Les effets (désirés et non désirés) d'un médicament varient en fonction de l'heure de son administration. En outre, certains médicaments peuvent modifier les caractéristiques d'un ou de plusieurs rythmes biologiques. En effet, les voies métaboliques suivies par un médicament ne sont pas toutes ouvertes en même temps, ni de la même façon. Il en résulte une chronopharmacocinétique, c'est-à-dire un rythme circadien de la pharmacocinétique mis en évidence pour de très nombreuses substances barbituriques, neuroleptiques, benzodiazépines, phénothiazines, agents anticancéreux, antibiotiques, antihistaminiques, anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, diurétiques, théophyllines, etc). En outre, les systèmes cibles, en particulier les récepteurs, varient, eux aussi, selon un rythme circadien. Il en résulte une chronesthésie, c'est-à-dire un rythme circadien de l'action propre du médicament.

Il n'est donc plus possible d'admettre le postulat selon lequel l'administration continue et/ou répétée (en fonction des heures) d'un agent thérapeutique aura des effets continus et/ou identiques entre eux. On sait aujourd'hui pour de très nombreux médicaments qu'une dose donnée peut être totalement inefficace à certaines heures et très efficace à d'autres.

Un des buts de la chronopharmacologie est la modulation de la prise des médicaments. Un autre but est de restaurer la structure temporelle de l'organisme, altérée par la maladie. Des progrès ont été réalisés par cette approche dans l'utilisation chronothérapeutique d'agents anticancéreux, de corticostéroïdes, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antihistaminiques, d'antidépresseurs.

Seule l'approche chronobiologie permet de comprendre les problèmes physiologiques et physiopathologiques posés par le travail de nuit (ou

le travail posté) et les vols transméridiens. En France, deux à trois millions de personnes sont concernées par les modifications des synchroniseurs et les perturbations des horloges biologiques qui peuvent en résulter.

18°/ LES NOUVEAUX OUTILS EN CHIRURGIE

La chirurgie de pointe aujourd'hui en France et dans le monde entier illustre l'extraordinaire mutation que connaît la thérapeutique dans toutes les spécialités. Que l'on interroge les chirurgiens cardiaques, les neurochirurgiens, les orthopédistes, les chirurgiens digestifs ou les plasticiens, un même constat paradoxal s'impose dans la plupart des cas : plus la chirurgie est "de pointe", moins elle est "chirurgicale", c'est-à-dire sanglante, traumatisante, invasive pour le patient.

L'anesthésie suit la même évolution. Mais, au fur et à mesure que se développent des techniques qui modifient radicalement l'image de la chirurgie de pointe traditionnelle, on voit parallèlement apparaître une autre forme de chirurgie d'avant-garde, celle des greffes d'organes, vivants ou artificiels. En 1987, à l'Assistance publique de Paris, on estimait d'ailleurs que, vingt ans plus tard, les greffes d'organes devraient représenter plus de la moitié de l'activité opératoire de l'ensemble des services de chirurgie. Le développement de la chirurgie de remplacement par toutes les interventions de greffe d'organes exigent des chirurgiens des connaissances à la fois techniques, cliniques et scientifiques. D'abord parce que les chirurgiens ont intégré dans leur pratique des outils qui résultent des progrès technologiques et de l'emploi des techniques modernes. Ensuite, parce que l'utilisation de microscopes spéciaux permet de réaliser des techniques microchirurgicales aussi bien en chirurgie gynécologique, qu'en neurochirurgie ou en chirurgie vasculaire, ou encore en ophtalmologie ou en chirurgie réparatrice. De nouvelles possibilités chirurgicales se sont ainsi ouvertes à la chirurgie de pointe.

Enfin, parce que les chirurgiens ont de plus en plus recours à des travaux d'investigations cliniques modernes pour lesquels ils mettent en commun leur expérience et réalisent des études prospectives d'un niveau scientifique élevé.

Dans la pratique, cette évolution touche tous les secteurs de la chirurgie. L'endoscopie, par exemple, est l'une des révolutions technologiques des années quatre-vingt. Dans le principe, il s'agit d'introduire par une petite incision un tube très fin que l'on va guider jusque sur le site voulu (organe, articulation, vertèbre, etc).

On fait ensuite passer dans ce tube un matériel optique afin de visualiser l'intérieur de l'organe ou de la structure et d'y pratiquer, si nécessaire et si possible, une réparation locale grâce à des instruments adaptés au calibre du tube. Il est ainsi possible d'enlever un certain nombre de tumeurs.

Les neurochirurgiens recourent également à ce type de matériel pour certaines interventions sur le rachis, en particulier dans le cas des hernies discales sévères. C'est sous anesthésie péridurale et par voie endoscopique qu'ils retirent le disque abîmé (nucléotomie).

Dans le même esprit non invasif et avec une technique voisine de l'endoscopie, la chirurgie cardiaque et la chirurgie vasculaire voient se développer depuis quelques années un nouveau traitement des artères obstruées : la dilatation artérielle. Il s'agit d'introduire dans les artères, sous contrôle radioscopique, un ballonnet que l'on va gonfler lorsqu'il sera arrivé au niveau de la zone obstruée par l'athérome. Il va ainsi repousser les plaques athéromateuses contre les parois de l'artère et donc permettre au sang de circuler normalement dans la nouvelle lumière de l'artère. L'anesthésie est réalisée sous péridurale et le temps d'hospitalisation est de quarante-huit heures environ. Cette technique tend, dans des cas de plus en plus nombreux, à remplacer le pontage coronarien.

En chirurgie de pointe "légère", on voit également se développer l'utilisation des ultrasons. Le lithotriteur qui pulvérise les calculs rénaux a déjà quelques années de recul et du matériel de deuxième génération a fait son apparition, supprimant la contrainte de la baignoire. Les ultrasons sont également à la base de l'échographie. Il ne s'agit pas à proprement parler d'une technique chirurgicale, mais d'un moyen diagnostic extrêmement performant et totalement indolore qui permet de porter une indication opératoire avec une quantité et une qualité d'informations qui vont contribuer au succès de cette intervention.

L'échographie peut être utilisée pour porter une indication opératoire alors qu'avant, il était nécessaire de pratiquer des examens douloureux, sanglants et parfois dangereux avant de décider l'intervention. Il en va de même pour la chirurgie gynécologique et obstétricale dont bien des indications sont aujourd'hui posées par diagnostic échographique.

Il faut ensuite évoquer l'utilisation du laser aussi bien en chirurgie ophtalmologique pour réparer des lésions rétiniennes qu'en obstétrique, en laryngologie, en pneumologie ou en gastroentérologie. Notons également le développement des biomatériaux, telle la colle biologique qui sert aujourd'hui à recoller des aortes qui se dédoublent, selon une technique mise au point par GUILLEMET.

A ces technologies nouvelles qui "allègent" considérablement les techniques chirurgicales, s'ajoutent les énormes progrès de l'imagerie médicale, qu'il s'agisse du scanner ou de la résonance magnétique nucléaire ou encore du cavitron. Là encore, il ne s'agit évidemment pas de techniques chirurgicales proprement dites, mais d'outils dont la chirurgie de pointe ne peut plus se passer et qui conditionnent en grande partie ses progrès.

Mais la chirurgie se développe également grâce à l'évolution des concepts et des connaissances scientifiques. Un bon exemple de cette évolution est fourni par la chirurgie orthopédique. Depuis environ le milieu des années quatre-vingt, on pratique en France, dans divers services, une intervention chirurgicale dite intervention d'Ilizarov, du nom du chirurgien russe qui l'a mise au point. Elle a plusieurs intérêts : elle permet d'allonger les os, de corriger les axes osseux et de favoriser la consolidation et l'assèchement des fractures mal ressoudées qui suppurent, tout en raccourcissant considérablement les délais d'hospitalisation.

Conjointement aux progrès purement technologiques, on a observé une évolution considérable des connaissances scientifiques. Dans toutes les spécialités, on s'accorde à dire que rien n'aurait pu progresser réellement sans les connaissances acquises en hémodynamique, en immunologie, en hématologie, en cardiologie, en chirurgie vasculaire, en microchirurgie et en anesthésie. Toutefois certains secteurs comme la chirurgie pulmonaire ou celle de la voie veineuse profonde ont pris du retard et la physiologie de ces organes devra être explorée.

19°/ L'EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie est la science qui étudie la fréquence et la répartition des maladies dans les populations. C'est la discipline scientifique qui a la charge de fournir aux Pouvoirs Publics des informations sur l'état de santé de la Collectivité. Largement dominée par les pays anglo-saxons, c'est une science moderne indispensable à la mise en place des programmes de santé.

Malgré ses faibles effectifs d'épidémiologistes, la France développe des recherches épidémiologiques nationales. On peut citer les travaux du G.R.E.A. (Groupe d'Etude et de Recherche sur l'Epidémiologie de l'Arthérosclérose) et de l'A.D.E.L.F. (Association des Epidémiologistes de Langue Française). Dans les principaux pays industrialisés, des études épidémiologiques d'envergure ont été entreprises portant sur des secteurs variés de la pathologie ou des comportements humains (notamment à l'égard du tabac). Un exemple célèbre est celui de l'enquête de FRAMINGHAM : 5 209 individus adultes de

FRAMINGHAM (Massachusetts, U.S.A.) ont été suivis pendant plus de 20 ans afin d'étudier les conditions d'apparition et de développement des maladies cardio-vasculaires.

A) INDICATEURS de SANTE et SANOMETRIE

Pendant très longtemps -et encore largement aujourd'hui- l'événement central qui définit l'état de santé est la mort, et la mesure de l'état de santé d'une population repose entièrement sur la mortalité. "L'indicateur de santé" privilégié, celui qui permet de comparer un pays à un autre, d'analyser l'évolution de l'état de santé d'une nation est "l'espérance de vie", c'est-à-dire le nombre moyen d'années que vivra une personne qui vient de naître, si rien ne change dans les conditions de mortalité. Depuis quelques décennies, on a "médicalisé" la mort, et on enregistre non seulement des décès, mais leur cause médicale : on sait ainsi identifier les problèmes de santé les plus graves, ceux qui occasionnent le plus grand nombre de décès.

Toutefois, dans une optique de santé publique cherchant à définir les problèmes les plus importants pour le choix des priorités d'action, l'analyse de la mortalité n'est plus suffisante. Alors que dans les pays industrialisés l'espérance de vie ne progresse plus que très lentement, les coûts de la santé explosent et pèsent de plus en plus sur les économies nationales. L'essentiel de l'effort médical n'est plus tourné vers la diminution de la mortalité mais vers une meilleure prise en charge de la maladie, une réduction des souffrances et des handicaps.

L'analyse de la mortalité ne suffit pas à rendre compte de ces phénomènes, et ne fournit guère de moyens de définir une politique de santé rationnelle. Il a donc fallu inventer de nouveaux indicateurs de santé, destinés à dénombrer des phénomènes plus fins que la mort.

Dans cette voie, on a cherché tout d'abord à dénombrer non plus seulement les décès, mais aussi les cas de maladie (la "morbidité"). Si cela semble simple, c'est beaucoup plus complexe que de compter les morts : en effet, comment savoir qui souffre de telle pathologie dans la population ? Pour certaines maladies graves, nécessitant des soins spécialisés, on peut penser qu'il est possible de recenser tous les cas par l'observation de la clientèle des structures de soins.

C'est ainsi qu'ont été créés, par exemple, des registres du cancer, structures destinées à enregistrer tous les nouveaux cas de cancer survenant dans une population définie.

Mais, outre le fait que certains obstacles (financier, culturels, etc.) expliquent que toutes les personnes souffrant d'une maladie grave ne fréquentent aucune structure de soins, il est des pathologies, plus nombreuses, qui sont moins graves, ou de diagnostic plus difficile, et qui peuvent être prises en charge par des systèmes très divers : l'observation de la clientèle des médecins, de ville ou hospitaliers, ne permet alors que d'avoir une vision très partielle et biaisée de la réalité des phénomènes morbides dans la population. C'est donc dans la population elle-même, par le moyen d'enquêtes portant directement sur des échantillons de personnes, qu'on peut obtenir une image réaliste de la morbidité.

Dénombrer les malades en tout ou rien (présence ou absence de maladie) ne permet pas d'évaluer précisément les conséquences de celle-ci en termes de gêne, de souffrance, de handicaps. Or une part importante des ressources du système de soins est consacrée à atténuer les conséquences de la maladie et du vieillissement. Pour planifier les moyens et les actions, et améliorer le rendement des structures de soins, il a fallu développer de nouveaux indicateurs basés surtout sur l'incapacité et le handicap.

B) Les INDICATEURS PARTIELS

Le épidémiologistes disposent maintenant d'une assez large panoplie d'indicateurs de santé, outils permettant de mesurer divers paramètres de l'état de santé de la population. La mortalité et la morbidité sont classées selon les catégories médicales, chaque cas pris en considération faisant l'objet d'un diagnostic choisi au sein d'une classification (classification de l'O.M.S.).

Les indicateurs visant à refléter les conséquences des problèmes de santé sont souvent moins médicalisés et ne reposent pas sur le diagnostic d'un médecin ; ils font beaucoup plus appel à ce que ressentent les sujets et présentent l'intérêt d'exprimer leur point de vue.

Les indicateurs de santé (indices statistiques reflétant de façon synthétique les phénomènes de santé dans la population) sont divers : certains rendent compte de la durée de vie de la population, d'autres cherchent à mesurer la fréquence d'un phénomène (au sein de la population ou d'un sous-ensemble de celle-ci (fréquence des décès par cause, par âge et sexe, par profession...), d'autres encore visent à évaluer les conséquences des phénomènes de santé (nombre d'années de vies perdues, durée moyenne de vie en état d'incapacité).

Les méthodes de mesure de phénomènes de santé dans la population qui permettront de calculer les indicateurs de santé, sont également diverses. Elles reposent sur l'enregistrement systématique par l'état-civil (mortalité mesurée de façon exhaustive), par des enquêtes de méthodologie variées auprès des structures de soins et de prise en charge de la maladie pour des pathologies lourdes, par des enquêtes directes auprès d'échantillons de la population.

Sans qu'il s'agisse à proprement parler de recherche (le terme "d'information sanitaire" serait plus approprié), cette activité des épidémiologistes fournit des outils essentiels pour définir, mettre en oeuvre et évaluer des politiques de santé s'appuyant sur la connaissance des problèmes de santé de la population, et permettant de juger de l'adéquation des moyens et des actions aux besoins.

C) L'EPIDEMIOLOGIE GENETIQUE

Les recherches menées par les généticiens sur la notion de terrain en pathologie ont montré qu'une maladie quelconque est le résultat de l'action conjointe de facteurs génétiques et de facteurs de milieu. Ce qui diffère d'une maladie à l'autre, c'est la part respective de ces deux groupes de facteurs. Toute maladie peut trouver sa place dans un diagramme, tel qu'à gauche se situe le pôle génétique G et à droite le pôle milieu M. Une maladie donnée sera d'autant plus près du pôle G que la composante héréditaire y sera importante. Tout près du pôle G se placent les maladies dont les répartitions familiales suivent les lois de Mendel. En situation intermédiaire entre les deux pôles on trouve des maladies communes : cancers, maladies cardio-vasculaires, diabète, dont la composante héréditaire est faible.

L'objet principal de la génétique épidémiologique est l'étude de la composante héréditaire de la maladie. Les plus utilisées des techniques d'étude sont l'analyse de ségrégation et l'étude des associations marqueurs génétiques-maladies.

a) L'analyse de ségrégation

Classiquement l'analyse de ségrégation est utilisée pour vérifier si certaines maladies se transmettent selon les lois de Mendel. Il s'agit de rechercher les modes héréditaires pouvant expliquer les répartitions familiales des maladies communes. L'analyse de ségrégation a pour but de

tester des modèles entre eux. Trois de ces modèles sont le plus souvent étudiés :

- *le modèle monogénique.* La composante héréditaire est sous le contrôle d'un gène ou d'un couple de gènes, la fréquence faible des cas familiaux étant due à une pénétrance incomplète du gène responsable ;

- *le modèle polygénique ou multifactoriel.* On suppose que la susceptibilité à la maladie est sous la dépendance de nombreux gènes (hérédité polygénique) et de facteurs de milieu, dont l'effet individuel est petit. Il en résulte dans la population générale une distribution gaussienne de la susceptibilité. Dès que, pour un individu, elle dépasse un certain seuil, la maladie apparaît. Il s'agit donc d'une hérédité polygénique à seuil qui intègre les facteurs de milieu dans l'étiologie de la maladie. Ce modèle peut expliquer que, parmi les sujets apparentés à l'individu atteint, on retrouve une proportion plus grande de sujets malades ; en effet, ces individus ont une susceptibilité moyenne supérieure à celle de la population générale ;

- *le modèle mixte.* Il s'agit d'un mélange des deux modèles précédents.

Différentes recherches concernent les malformations congénitales, les diabètes sucrés, les troubles du métabolisme lipidique, l'hypertension artérielle et les cancers.

D) ASSOCIATIONS entre MARQUEURS GENETIQUES et MALADIES

La technique d'étude est relativement simple : on compare la fréquence d'un marqueur génétique, un groupe sanguin particulier par exemple, chez les malades et chez les témoins. Ces recherches se sont développées depuis longtemps, indépendamment de l'analyse de ségrégation et ce n'est que récemment que les deux techniques d'étude ont été combinées.

Les premiers travaux ont concerné le groupe sanguin ABO et datent de 1951. Mais ce n'est qu'en 1953 qu'on montra que le groupe A est légèrement plus fréquent chez les sujets atteints de cancer de l'estomac que chez les témoins. Ultérieurement, on a montré une association du groupe O et du phénotype non sécréteur avec l'ulcère du duodénum. Ces associations sont de faible intensité et sont interprétées dans le cadre de l'hérédité polygénique.

Les polymorphismes des apolipoprotéines sont actuellement très étudiés dans les maladies cardio-vasculaires et les hyperlipémies.

Les découvertes récentes concernant les polymorphismes de l'A.D.N. et leur étude dans certaines maladies (diabète, maladies cardio-vasculaires) montrent que ce type de recherche est en plein développement.

L'interprétation statistique de ces associations en termes de susceptibilité génétique a donné lieu à de nombreux travaux. Il s'agissait d'étudier les répartitions familiales de la maladie et du système H.L.A., par exemple, et d'en déduire le mode héréditaire de la susceptibilité génétique. Une des techniques les plus utilisées est celle qui consiste à comparer le génotype H.L.A. chez des frères et soeurs atteints de la même maladie. La nature exacte de l'association n'est pas encore connue.

De nombreuses interrogations demeurent :

- le gène associé à la maladie est-il un gène de susceptibilité ou bien ce dernier est-il distinct, mais préférentiellement associé avec le gène marqueur (déséquilibre de linkage) ;
- le gène de susceptibilité explique-t-il la totalité de la susceptibilité génétique ou, au contraire, un ou plusieurs autres locus non liés à la région H.L.A. sont-ils également impliqués ?

En dépit des difficultés d'interprétation, l'étude des associations et des maladies fournit un bon outil pour analyser la composante génétique des maladies communes.

Les développements futurs de l'épidémiologie génétique ne seront possibles qu'à deux conditions : la première est que cette discipline puisse intégrer dans sa méthodologie toutes les découvertes de la génétique moderne, la seconde est que le hiatus qui la sépare de l'épidémiologie soit comblé ; de nouvelles techniques d'analyses doivent le permettre.

PARTIE V

**Le POTENTIEL de RECHERCHE BIOMEDICALE
en BASSE-NORMANDIE**

I - LES GRANDS CENTRES ET OUTILS REGIONAUX

La recherche bas-normande a considérablement évolué depuis quinze ans. Il semblait utile pour une bonne compréhension du dossier de faire le point sur la recherche biomédicale existant dans la Région.

Cette présentation se veut suffisamment scientifique, tout en restant accessible au plus grand nombre. Le potentiel bas-normand est présenté en deux catégories :

- les grands Centres et outils régionaux ;
- les équipes de recherche universitaires et hospitalières.

Les grands outils regroupent les principaux investissements des collectivités locales, les plus importants étant CYCERON et le G.R.P., mais il est utile d'aller au-delà. Cette catégorie rassemble les Centres régionaux qui, par leurs méthodologies, les outils et les recherches proposés ou développés, peuvent profiter à l'ensemble de la recherche régionale. Ces Centres sont par vocation ouverts à l'ensemble des équipes locales. Ils dépassent leur cadre individuel et irradient sur l'ensemble du domaine biomédical de la Région, c'est pourquoi ils ont été rassemblés.

La deuxième catégorie se compose des équipes de recherche universitaires de la Région qui ont des thématiques de recherche précises. Elles sont toutes issues, soit du domaine hospitalier, soit de l'Université. Une définition très large du terme biomédical nous a conduit à englober toutes les équipes qui développent des méthodologies utiles, ou une activité même faible dans le biomédical.

Les grands outils qui se sont développés grâce aux équipes de recherche hospitalo-universitaires ont pour rôle d'être un facteur de croissance pour le pôle biomédical. La distinction n'est que de pure forme puisque les diverses structures sont intimement liées et sont destinées à collaborer de plus en plus.

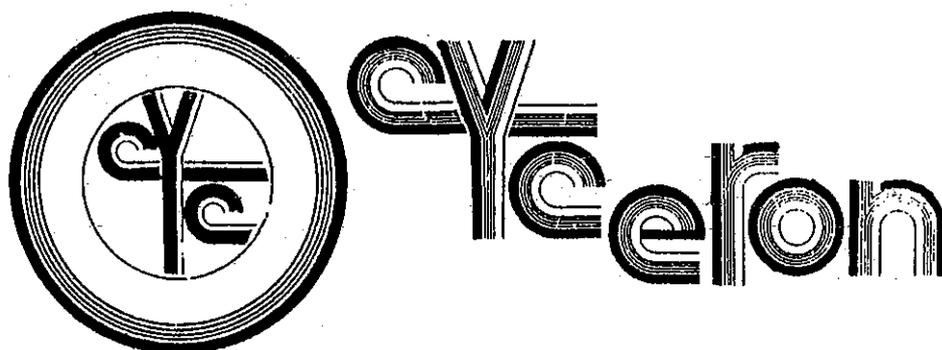
C'est dans cette optique qu'il a été demandé aux directeurs d'équipe leurs intérêts pour CYCERON et le G.R.P., et en quoi ces instruments pouvaient leur être utiles pour se développer. On a pu constater un intérêt important pour ces deux centres même s'ils ne sont pas toujours très bien perçus, en particulier le plus récent, le G.R.P..

L'absence de réponse positive illustre le fait que les possibilités de ces centres ne sont pas suffisamment connues pour ces équipes, ou qu'ils n'offrent pas d'ouverture vers les thématiques développées jusqu'ici par les équipes.

Il a été demandé aux différents responsables de faire des propositions de nouveaux investissements utiles au développement du pôle biomédical. L'évaluation du potentiel de la recherche biomédicale bas-normande conduit à la constatation que l'activité s'exerce exclusivement dans le domaine public. Il n'existe pas de Centre de recherche privé en Basse-Normandie, la recherche étant effectuée dans d'autres régions en France ou même à l'étranger (cas de l'entreprise pharmaceutique Unilabo d'Hérouville-Saint-Clair, dont l'activité de recherche-développement est menée aux Etat-Unis).

CYCLOTRON BIOMEDICAL DE CAEN

D)



CYCERON

Boulevard Henri Bequerel
B.P. 5027

14000 CAEN

Directeur : Pr. Michel DERLON

1°/ CYCERON
(CYclotron - Chimie - positRON)

A) Le PROJET

a) L'origine du projet

Le Centre CYCERON est le fruit d'une initiative entreprise en 1979 par des cliniciens du Centre Hospitalier Régional Universitaire (C.H.R.U.) de Caen autour du professeur DERLON en collaboration avec des ingénieurs du Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (G.A.N.I.L.), sur l'utilisation de la Tomographie par Emission de Positons (T.E.P.). Cette technique s'avère être un outil de recherche, tant fondamentale qu'appliquée, très intéressant pour l'étude du devenir des substances -naturelles ou non- au sein des tissus vivants.

Depuis 1979, ce projet a reçu le soutien des instances régionales et de l'Université et a pu être inscrit dans les objectifs en matière de recherche du Conseil Régional dans le 1er Plan Régional et le 1er contrat de plan Etat-Région 1983-1988.

b) Principe de fonctionnement d'un Centre T.E.P.

Un Centre T.E.P. est composé de trois parties :

- un cyclotron, c'est-à-dire un accélérateur de particules pour la production de radio-éléments émetteurs de positons (^{15}O , ^{11}C , ^{13}N et ^{18}F) ;

- un laboratoire de chimie pour la synthèse des molécules destinées à être marquées à l'aide des isotopes produits par le cyclotron ;

- un ensemble d'imagerie médicale dont les deux pivots sont la caméra à positons permettant d'effectuer des autoradiographies quantitatives et l'outil informatique permettant la visualisation des données obtenues.

Pour mieux comprendre le rôle de chacun de ces

/...

trois éléments, rappelons brièvement les principes des explorations par T.E.P..

Elles consistent à établir des images quantifiées de la distribution, de l'incorporation et de l'utilisation de substances biologiques par les tissus vivants d'un organe, tel que le cerveau, le coeur, le foie... Ces substances sont soit l'exacte reproduction de la molécule naturelle (sucre, acide gras, acide aminé, neurotransmetteur) ou artificielle (médicament dont on désire faire l'étude, soit une substance analogue conservant des propriétés biologiques comparables. Mais, pour les rendre détectables dans l'organisme, on a substitué un atome émetteur de positons [oxygène 15 (^{15}O), azote 13 (^{13}N), carbone 11 (^{11}C), fluor 18 (^{18}F)] à l'un des atomes stables les constituant naturellement. Ces isotopes émetteurs de positons ont une période (ou demi-vie) radioactive courte (de 2 minutes pour ^{15}O à 2 heures pour ^{18}F), ce qui nécessite leur préparation extemporanée, et sur le lieu même de leur utilisation, par un **cyclotron**. Le cyclotron, dit compact, est ici spécialement conçu pour la préparation de ces radio éléments.

La synthèse des molécules marquées est réalisée dans le **laboratoire de chimie**. Les équipements de ce laboratoire permettent de réaliser des synthèses rapides, dont le délai est suffisamment court pour que la molécule prête à être utilisée ait encore une radioactivité suffisante pour sa détection ; ils assurent aussi la protection du personnel contre les rayonnements émis au cours des synthèses. Pour répondre à ces différentes contraintes (rapidité, reproductibilité et protection des synthèses), il a été fait largement recours à l'automatisme et à la programmation dans le laboratoire de chimie.

L'instrument de détection proprement dit est la **caméra à positons** qui mesure la concentration de la radioactivité dans chaque région de l'organe placé dans son champ d'exploration, et dans lequel s'est distribuée la molécule marquée préalablement administrée au sujet (par injection intraveineuse le plus souvent, par inhalation dans le cas de molécules simples et volatiles). Les mesures peuvent être répétées plusieurs fois après une administration unique ou lors d'une introduction continue de la molécule, permettant une étude dynamique et séquentielle de son utilisation par les tissus. Elles peuvent également être répétées à plus ou moins longue échéance chez un même sujet, après une nouvelle administration. L'**informatique** couplée à la caméra permet, en intégrant d'autres paramètres mesurés chez le sujet (notamment au niveau des prélèvements sanguins) durant l'exploration, ainsi que des algorithmes de calculs préétablis, de transformer ces mesures de concentration radioactive en mesures de paramètres physiologiques, eux-mêmes restitués sur des images fonctionnelles de l'organe étudié : débit sanguin, volume de l'espace vasculaire, consommation d'oxygène ou de substrat, sucre, acide aminé, pénétration, fixation et élimination d'un médicament... Ces données fonctionnelles peuvent être déterminées simultanément en de très nombreuses régions dont le volume est pour chacune de l'ordre du millilitre.

/...

c) Historique et présentation de la T.E.P.

*** Historique de la T.E.P.**

Jusque vers 1970, date d'apparition de la T.E.P., aucune méthode ne permettait de connaître, in vivo, les valeurs intra-tissulaires et locales de paramètres physiologiques et biochimiques fondamentaux : débit sanguin, consommation d'oxygène, consommation de substrat énergétique (glucose pour le cerveau, palmitate pour le cœur), synthèse protéique, densité et répartition des récepteurs spécifiques des neurotransmetteurs, concentration et cinétique des médicaments. Cette insuffisance n'était pas contraignante pour la connaissance physiopathologique d'organes tels que le foie et le rein, dont toutes les unités tissulaires assurent les mêmes fonctions et dont les produits de synthèse et de dégradation peuvent être analysés dans le sang ou dans les urines, où ils peuvent être mesurés. Mais pour un organe comme le cerveau, dont chaque région a une fonction très spécialisée, et qui est biologiquement séparé du sang par une barrière pratiquement imperméable à ses produits de synthèse ou de dégradation, il y avait au contraire une difficulté d'approche considérable. Jusqu'à l'explosion de la neurochimie dans les années 70, la connaissance du cerveau n'avait guère dépassé le stade de la méthode anatomo-clinique.

Les progrès sont venus alors grâce à l'expérimentation animale, puis chez l'homme. En expérimentation, le développement des techniques d'autoradiographie a permis d'étudier simultanément dans toutes les régions d'un organe certains des paramètres évoqués plus haut. La technique est cependant invasive, nécessitant le sacrifice de l'animal et ne permettant pas de répéter plusieurs fois la même mesure.

In vivo chez l'homme, l'utilisation en scintigraphie des émetteurs monophotoniques (^{131}I , ^{99}Tc , ^{133}Xe) n'eut que peu d'application en physiologie : il s'agissait surtout de traceurs inertes, dont on recherchait l'accumulation ou au contraire l'absence de fixation dans certains foyers pathologiques.

C'est alors que la technique T.E.P. prit naissance aux Etats-Unis puis s'est rapidement développée au Japon et en Europe, en France particulièrement à l'initiative du Commissariat à l'Energie Atomique (C.E.A.).

La T.E.P. est une technique de mesure de paramètres physiologiques et métaboliques, au sein même des organes vivants et de façon non traumatique. Elle permet un accès direct aux fonctions biochimiques des tissus et non indirectement comme le font les analyses sur les prélèvements

sanguins, et une étude simultanée des différentes régions d'un organe sans avoir recours à des analyses sur les prélèvements sanguins ou biopsiques.

La T.E.P. est née en milieu neuroscientifique car il n'existait pas d'autre méthode pour découvrir *in vivo* la physiologie du cerveau. Les différents projets dans le monde, à de rares exceptions, ont été développés par des équipes neuroscientifiques, comme d'ailleurs cela s'est passé à Caen.

La technique ayant, depuis, fait ses preuves, d'autres disciplines commencent à s'intéresser à cet instrument, en particulier la cardiologie.

* Principes de la T.E.P.

Le système de détection

Certains radio-isotopes se désintègrent par émission de positons (électrons positifs), ou émission β^+ . Après un bref parcours dans le milieu environnant (1 à 3 millimètres), le positon s'annihile avec un électron. De cette annihilation résulte la production d'une paire de photons d'énergie constante (511 keV) se propageant en direction opposée le long d'une même ligne droite. En disposant des couples de détecteurs se faisant face de part et d'autre d'un organe dans lequel s'est réparti un émetteur β^+ , on peut enregistrer la radioactivité émise dans cette direction.

Dans la pratique, on utilise des couronnes de détecteurs couplés électroniquement deux à deux, de manière à enregistrer simultanément plusieurs images de tranches successives de l'objet radioactif. Grâce à cette technique, ne sont enregistrés que les événements radioactifs se produisant dans l'axe joignant les deux détecteurs ; tous les autres se trouvent exclus.

On réalise ainsi une collimation électronique permettant de localiser dans une dimension l'émission de la radioactivité. Après des calculs dits de triangulation, on peut reconstruire une image de la source radioactive dans deux dimensions (image tomographique). Cette image pourra être représentée sous forme de photographie, ou autoradiographie, dont l'intensité des couleurs sera proportionnelle à la concentration radioactive en chaque point de la source. L'ensemble des couronnes de détecteurs et l'association de l'électronique et de l'informatique constituent la caméra ou tomographe à positons dont on détermine les caractéristiques par la sensibilité et la résolution.

Actuellement, les caméras commerciales permettent d'obtenir des images avec une résolution de l'ordre de 5 à 7 millimètres dans le plan transverse et 5 à 10 millimètres dans le plan axial.

/...

Radio-isotopes et molécules marquées

Parmi les radioéléments émetteurs de positons découverts par les physiciens, quelques uns présentent des caractéristiques idéales pour marquer des molécules d'intérêt médical. Ce sont principalement les radio-isotopes des éléments constitutifs de la matière biologique : ^{15}O , ^{11}C et ^{13}N . ^{18}F , également intéressant, n'est pas le radio-isotope d'un élément entrant naturellement dans la composition des molécules biologiques, mais il peut dans certaines conditions remplacer l'hydrogène, sans modifier l'activité pharmacologique et ainsi être très utile.

Un second intérêt de ces radioéléments découle de leur période (ou demi-vie) brève (2 minutes pour ^{15}O , 10 minutes pour ^{13}N , 20 minutes pour ^{11}C et 118 minutes pour ^{18}F). Cette vie brève permet d'obtenir un taux de détection élevé, alors que la dose totale de rayonnement reçue par le malade est faible.

Cependant, cette propriété intéressante du point de vue médical présente des inconvénients d'ordre technique. En effet, les radioéléments une fois produits ne peuvent être transportés. Il faut les utiliser immédiatement sur place, souvent même au fur et à mesure de leur production. C'est le cas de ^{15}O qui possède une durée de vie de deux minutes. Ceci suppose donc une production sur le site d'utilisation, et pour ce faire, un accélérateur de particules, généralement un cyclotron, est nécessaire.

Ces radioéléments, produits par bombardement d'éléments stables, par des particules accélérées dans le cyclotron, ne sont pas administrés directement au malade, à l'exception toutefois de ^{15}O ; dans les autres cas, il faut les incorporer dans une des molécules spécifiques du métabolisme que l'on désire étudier, par des méthodes chimiques rapides. Elles doivent être développées spécialement dans des conditions de radioprotection du personnel et imposent une automatisation poussée.

Les méthodes de synthèse de nombreuses molécules sont disponibles actuellement, pour étudier le métabolisme des sucres, des protéines, des acides gras, des hormones, et le fonctionnement des sites d'action des médicaments.

Tous ces produits appelés radiopharmaceutiques doivent remplir les critères d'un médicament, puisqu'ils sont le plus souvent administrés par voie intraveineuse. Il faut donc qu'ils répondent à des caractéristiques de pureté et d'innocuité très strictes.

. Modélisation

Après administration au malade du produit radio-pharmaceutique, son devenir dans la partie de l'organisme soumis à l'examen est suivi à l'aide du tomographe à positons. Les images sont obtenues pendant toute la durée de l'examen qui peut s'étaler sur une période de quelques minutes, à une ou deux heures. Ces images qui ne contiennent que des informations de concentration radioactive, doivent être transformées pour être interprétables en termes médicaux, en image métabolique. Cette opération est appelée modélisation et ne peut être réalisée que par l'emploi d'ordinateurs. Elle prend en compte les données physiologiques et biochimiques connues par ailleurs, ainsi que les mesures effectuées sur les prélèvements sanguins réalisés au cours de l'exploration. Ainsi on pourra avoir accès par exemple aux taux de consommation de l'oxygène ou du glucose par les cellules cérébrales, à la vitesse avec laquelle les protéines d'un organe sont synthétisées, à la capacité de divers médicaments à se fixer spécifiquement dans un organe.

. Evolution de la technique

Par ailleurs on a développé des systèmes de positionnement du malade et de repérage des structures anatomiques qui permettent maintenant une localisation parfaite de phénomènes observés au sein de l'organe étudié. Il faut signaler qu'un certain nombre de ces progrès ont pu être réalisés par l'utilisation de l'imagerie à Résonance Magnétique Nucléaire (R.M.N.).

d) La réalisation du projet, les raisons d'un choix

En 1981, une dizaine de réalisations comparables étaient en projet en France. Le projet de Caen, baptisé CYCERON fut évalué, au même titre que les autres, par une commission de la Direction Générale de la Recherche Scientifique et Technique (D.G.R.S.T.).

Celle-ci rendit son arbitrage en décembre 1981 et sélectionna quatre projets dans l'ordre suivant : Lyon, Caen, Clermont-Ferrand et Paris. Les arbitrages budgétaires conduisirent l'Etat à ne retenir finalement que les deux premiers projets (Lyon et Caen). Ce choix a été fait en fonction des considérations suivantes :

- la proximité d'une vaste infrastructure médicale régionale :
 - le C.H.R.U. ;
 - le Centre François BACLESSE ;
 - le Centre Psychiatrique ESQUIROL.

/...

- la proximité du G.A.N.I.L., susceptible d'apporter son soutien logistique dans de nombreuses techniques ;
- l'absence jusque là en France d'implantation d'un Centre T.E.P. dans un environnement hospitalo-universitaire ;
- la présence à l'Université de Caen d'un solide soutien potentiel dans les domaines clés de la chimie organique, de l'informatique, de la pharmacologie et de la biologie.

Le projet caennais cumulait les avantages d'une implantation technique comparable à celle d'Orsay (unique Centre T.E.P. fonctionnant en France avant 1989) et d'une proximité immédiate de structures hospitalo-universitaires.

Il est utile de rappeler en effet que l'Institut de Recherche Fondamentale (I.R.F.) du C.E.A., qui avait fait l'acquisition en 1975 d'une caméra à positons (ECAT II), permit au Centre Hospitalier Frédéric Joliot à Orsay de devenir l'un des tous premiers Centres européens dans ce domaine de recherche.

B) PRESENTATION du CENTRE CYCERON

a) Historique de l'implantation de CYCERON, son montage financier et juridique

Trois ans après la décision du Ministère de la Recherche de retenir le projet de Caen, un montage financier et juridique fut arrêté (septembre 1984). Le montant de l'investissement s'élève en valeur janvier 1984 à 60 millions de francs.

Les parts revenant aux partenaires du projet sont les suivantes :

* ETAT : 30 millions de francs

- . C.E.A. : 20 millions de francs
- . C.N.R.S. : 7 millions de francs
- . I.N.S.E.R.M. : 2 millions de francs
- . M.R.T. : 1 million de francs

/...

* COLLECTIVITES LOCALES : 30 millions de francs

- . Région : 10 millions de francs
- . Département du Calvados : 10 millions de francs
- . Ville de Caen : 10 millions de francs

b) Principales étapes de la réalisation de CYCERON

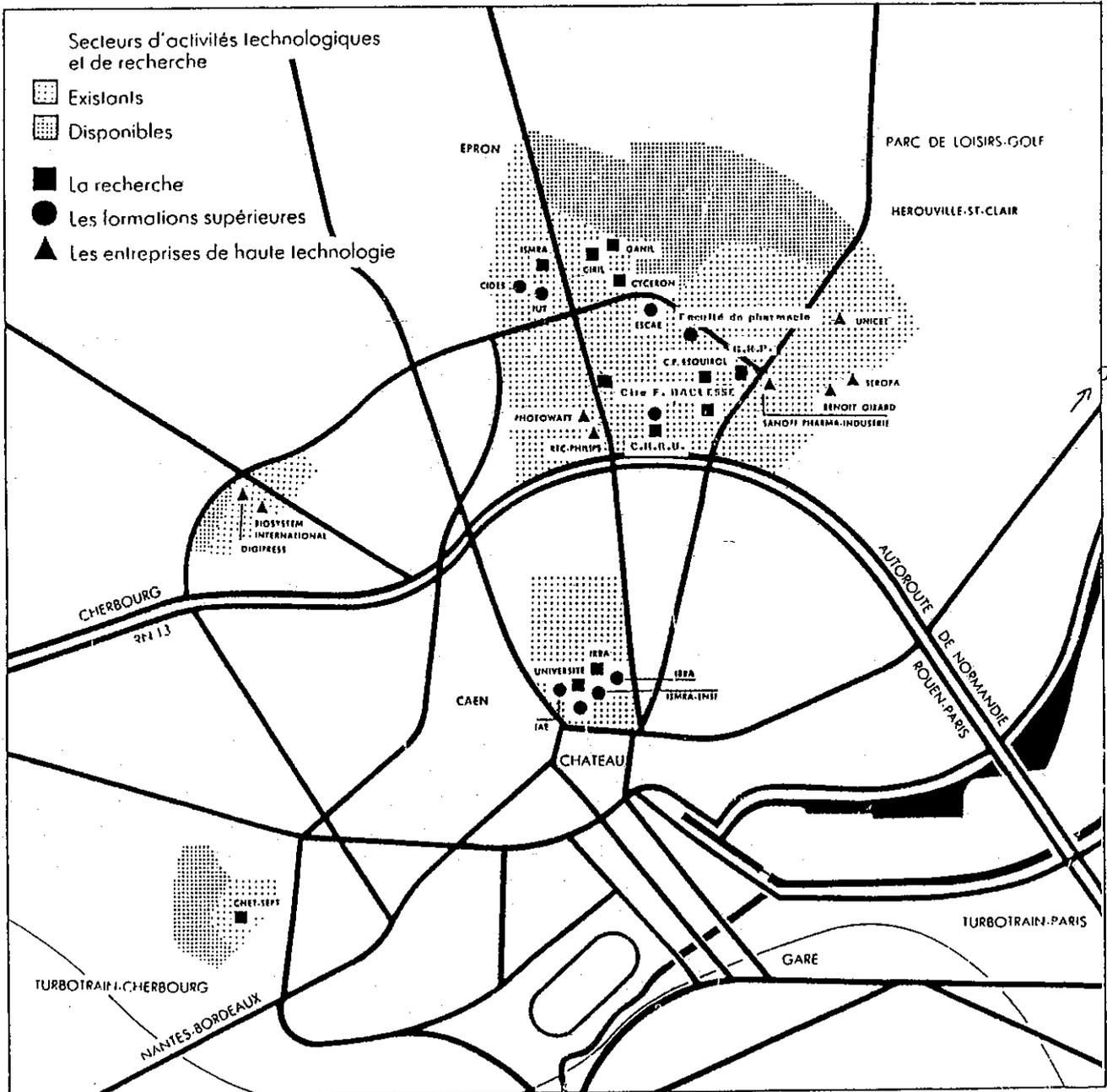
- 1977 Genèse du projet ;
- 1978 Premiers contacts avec des responsables du G.A.N.I.L. ;
- Juin* 1979 Les Collectivités Locales donnent leur accord à la rédaction du premier projet ;
- 1980 Le C.E.A. apporte son soutien au projet, dont une seconde rédaction affine la présentation ;
- Novembre* 1981 Arbitrage D.G.R.S.T. entre les différents projets français : le site de Caen est retenu ;
- Septembre* 1984 Arbitrages financiers. Montage juridique pour la phase de construction ;
- Janvier* 1985 Constitution d'une association type loi de 1901 entre les partenaires impliqués dans la construction de CYCERON (Commissariat à l'Energie Atomique (C.E.A.), Centre National de Recherche Scientifique (C.N.R.S.), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (I.N.S.E.R.M.), Région Basse-Normandie, Département du Calvados et ville de Caen) ;
- 1985 Etudes techniques (maîtrise d'oeuvre C.E.A.) ;
- 8 *Janvier* 1985 Ouverture du chantier du bâtiment ;

/...

Il faut signaler que tous les travaux importants ont été confiés après appel d'offre. Il s'est trouvé qu'un nombre important d'entreprises régionales avaient été retenues ;

- | | | |
|----------------------|------|--|
| <i>Fin</i> | 1986 | Transformation de l'association en groupement d'intérêt public ; |
| <i>Mars</i> | 1987 | Fin de construction du bâtiment ; |
| <i>Avril</i> | 1987 | Livraison du Cyclotron et début des essais. Début de l'installation du laboratoire chimie ; |
| 21 <i>Avril</i> | 1987 | Autorisation de la production et d'utilisation du radio-éléments à l'exclusion de l'homme ; |
| <i>Septembre</i> | 1987 | Début de production des molécules marquées ; |
| <i>Juin</i> | 1988 | Livraison de la caméra ; |
| <i>2ème semestre</i> | 1988 | Tests et essais caméra ; |
| <i>1er Janvier</i> | 1989 | Création de l'Unité n° 320 I.N.S.E.R.M. sous la direction de M. J-C. BARON (Dr ² I.N.S.E.R.M.). Il s'agit de la première Unité I.N.S.E.R.M. créée en Basse-Normandie. Elle a pour titre "la physiopathologie et pharmacologie du système nerveux central, et la tomographie par émission de positons" ; |
| <i>Mars</i> | 1989 | Transformation du G.I.P. pour le fonctionnement après une période transitoire durant laquelle une association a permis les tests et essais ; |
| <i>Avril</i> | 1989 | Début des explorations in vivo. |

c) Implantation et présentation de CYCERON



CYCERON est implanté sur le terrain de G.A.N.I.L. à environ 800 mètres du C.H.R.U.

Le bâtiment comporte une Unité de production de radioéléments (par Cyclotron, CGR-Mev CYPRIS 325 et un jeu de huit cibles interchangeables), une Unité de radiochimie comportant quatre hottes blindées, une Unité d'acquisition équipée d'une caméra LETI TTV 113 à "temps de vol corps entier" et de matériels informatiques nécessaires au traitement des données, enfin des locaux médicaux, administratifs, pédagogiques, techniques et une animalerie (primates et rongeurs).

Les utilisateurs présents et potentiels de CYCERON sont :

- les praticiens hospitaliers et universitaires du C.H. R.U. ;
- les chercheurs I.N.S.E.R.M. de l'Unité n° 320 de M. J-C. BARON ;
- les chercheurs et ingénieurs de l'Université et de l'I.S.M.R.A. ;
- l'industrie pharmaceutique ;
- la future Unité C.N.R.S. sciences de la vie de M. MAC KENZIE.

d) Les thèmes de recherche de CYCERON

Les thèmes de recherche qui seront développés concerneront avant tout la pathologie cérébrale (au sens large) et cardiaque, mais ceci sans exclusive.

Dans le domaine cérébral, on peut citer les projets suivants :

- étude du vieillissement cérébral normal et pathologique (maladie d'Alzheimer et démences sous-corticales) : confrontation entre les paramètres cliniques et la synthèse protéique cérébrale, la consommation cérébrale de glucose (capture de ^{18}F -deoxyglucose), effets métaboliques des médicaments et corrélations entre ces effets et les modifications cliniques ;

- études des accidents ischémiques cérébraux à la phase aiguë (débit, consommation d'oxygène et de glucose céré-

/...

braux) et évaluation des thérapeutiques précoces dans la prévention de l'infarctus cérébral (thrombolytiques, vasodilatateurs, protecteurs cérébraux). Etude des conséquences métaboliques des infarctus chroniques sur les centres cérébraux à distance de la lésion, corrélations de celles-ci avec la récupération clinique des fonctions, et action des nouvelles thérapeutiques ;

- étude des systèmes de neurotransmission synaptique et notamment des diverses catégories de neurorécepteurs, chez l'homme sain et malade : notamment au cours des affections génératrices de mouvements anormaux (maladie de Parkinson, chorée de Huntington), des affections psychiatriques (schizophrénie, anxiété, dépression), de certaines formes d'épilepsie ;

- étude du métabolisme des tumeurs cérébrales malignes et évaluation des nouveaux protocoles thérapeutiques (notamment chimiothérapie intra-artérielle).

Dans le domaine cardiaque, deux sujets de recherche seront abordés très tôt et concernent :

- l'effet métabolique des revascularisations aiguës du myocarde (thrombolyse et dilatation coronaire) dans la prévention de l'infarctus ;

- la modification des récepteurs myocardiques au cours des cardiopathies virales.

Un certain nombre de programmes concernant l'antibiothérapie pourrait aussi être développé.

Des domaines comme l'urologie et la pneumologie sont aussi potentiellement intéressés par l'activité de CYCERON.

e) Le cadre d'exercice de CYCERON

CYCERON est un outil de recherche même si une fraction importante des observations qui y sont faites peuvent aussi avoir un intérêt diagnostique.

Ainsi, lorsqu'un malade du C.H.R.U. est exploré à CYCERON, cette investigation s'inscrit dans une démarche de recherche et non seulement comme un acte diagnostique.

/...

Le transfert d'un malade du C.H.R.U. vers CYCERON se fait dans le cadre de conventions. Le protocole doit être soumis à l'avis du comité d'éthique local dès lors que la finalité de la recherche n'a pas de bénéfice immédiat pour le patient. C'est en particulier vrai lorsqu'on se propose de mesurer chez l'homme sain des paramètres physiologiques afin de constituer une banque de données de référence.

C) L'AVENIR de CYCERON

L'ambition affichée par les responsables du Centre CYCERON est de placer celui-ci en position d'excellence parmi la vingtaine de Centres T.E.P. fonctionnant en Europe. Pour réussir cet objectif, l'ensemble des partenaires impliqués dans l'opération CYCERON devront tout mettre en oeuvre pour développer les points forts du Centre mais surtout réduire ses faiblesses.

1) Les atouts à développer

Les atouts dont dispose le Centre CYCERON sont nombreux. Ils tiennent aux investissements réalisés par les Collectivités Locales, à l'environnement scientifique du Centre et à la motivation du personnel en place :

a) Le matériel implanté

L'investissement initial a du être complété ou modifié pour suivre les évolutions techniques les plus récentes. Ce choix fut motivé par le risque de se trouver, dès le départ, en position d'infériorité vis-à-vis d'autres Centres. Aujourd'hui, on peut considérer que CYCERON est l'un des Centres les mieux agencés qui soit, même si ce n'est pas l'un des plus grands par le nombre des agents y travaillant, ni par le nombre des équipements.

Il sera nécessaire de compléter sans cesse les investissements en matériel de CYCERON pour maintenir cette position au niveau international. Le Centre envisage déjà l'achat de deux cellules blindées supplémentaires qui viendront s'ajouter aux quatre existantes afin d'augmenter la production de molécules marquées.

b) L'informatique

Ce secteur qui est sous la responsabilité de M. TRAVERE, Ingénieur C.E.A., est un des points forts du Centre et renforce le potentiel de recherche en informatique déjà élevé au niveau régional. L'objectif de CYCERON n'est pas de faire de l'imagerie médicale, mais de mesurer des paramètres biologiques dans des régions parfaitement identifiées. Mais son activité exige une parfaite qualité dans l'imagerie qui ne peut être obtenue sans la parfaite maîtrise d'un outil informatique ultra performant. Cette situation a conduit l'installation à CYCERON de matériels sophistiqués dans le cadre de l'imagerie médicale pour répondre aux contraintes de localisation des phénomènes observés.

Les atouts informatiques majeurs de CYCERON sont :

- l'environnement informatique du Centre (G.A.N.I.E., I.S.M.R.A., Université...);
- le futur réseau en fibres optiques VIKMAN;
- le Pixar.

α) Le futur réseau en fibres optiques VIKMAN

L'installation de ce réseau permettra des liaisons de très haut débit entre les différents sites de recherche de la technopole. Seul CYCERON, parmi les autres Centres T.E.P. en FRANCE bénéficiera d'un tel réseau. Cet équipement lui confèrera de nombreux avantages :

Il permettra d'abord à CYCERON de devenir une banque de données et de services "images" ouverte aux autres Centres. On peut imaginer aussi que, grâce à ce réseau, tout médecin du C.H.R.U. pourra consulter de son poste informatique personnel le dossier du malade qu'il a envoyé à CYCERON, la confidentialité étant assurée par l'usage de mots clés spécifiques.

Le réseau améliore le travail de traitement de données qui constitue, nous le verrons plus loin, un goulet d'étranglement dans l'exploitation des données de CYCERON.

β) Le Pixar

Cet instrument informatique permet d'obtenir, à partir d'une série d'images (en deux dimensions) d'un organe, une image reconstrui-

te donnant le volume de l'organe étudié (image alors en trois dimensions). Il permet donc de n'être plus contraint au plan de référence de départ ou de faire des observations sur deux plans différents.

En matière de tomographie, peu de Centres T.E.P. dans le monde utilisent à ce jour le Pixar.

c) Le savoir-faire en chimie

L'Unité chimie de CYCERON dirigée par Mme L. BARRE, Ingénieur C.E.A., s'avère déjà être un point fort du Centre, ce qui a été permis par le travail de l'ensemble des permanents de CYCERON et par une collaboration étroite avec les équipes universitaires de chimie. Il faut citer à ce titre le laboratoire des composés thioorganiques (Unité URA CNRS 0480 - RIPPOL et M-C. LASNE). CYCERON a eu pour conséquence d'intéresser des chimistes organiciens aux techniques de synthèses chimiques rapides et de les concerner par des contraintes techniques inconnues auparavant dans leurs domaines d'activité habituels.

La technique T.E.P. exige de préparer rapidement les molécules complexes à marquer afin que la période d'étude après injection à l'homme soit maximale. La synthèse du dérivé doit être la plus rapide possible en raison de la brièveté de la période de radioactivité. Ces nouvelles techniques de chimie à finalité bien précise peuvent faire progresser des domaines de synthèse et permettent l'acquisition de savoir-faire fort utiles dans la négociation de contrats avec l'industrie pharmaceutique. La chimie de haut niveau développée à CYCERON constituera une forte valeur d'appel.

d) Un lieu de formation

Les équipements dont CYCERON a été doté, la compétence de ses chercheurs, ingénieurs et techniciens, l'ont rendu attractif pour des étudiants préparant des thèses et pour de nouveaux collaborateurs. CYCERON est devenu un lieu de formation supplémentaire dans la Région. Il permet à de nombreux doctorants en chimie, en médecine, en biologie, de faire des séjours scientifiques de 1 à 3 ans. Les thèses s'effectuent dans des domaines inconnus auparavant dans la région, ce qui renforce son niveau scientifique. Cette attraction est forte puisque des doctorants étrangers demandent déjà à travailler à CYCERON (en 1990, 1 japonais, 1 italien, 1 écossais, 1 polonais).

Terrain de stages et de thèses, CYCERON est apparu dès la première année de fonctionnement comme un élément important du tissu

régional de recherche. L'organisation de cycles de conférences mensuelles permet à la communauté scientifique locale d'assister à des exposés de haut niveau donnés par des conférenciers appartenant à d'importantes institutions françaises et étrangères, et simultanément d'attirer l'attention de celles-ci sur le développement du potentiel de recherche en Basse-Normandie.

Les activités exercées à CYCERON constituent tout à la fois un apport intellectuel pour la région et renforcent le potentiel de la recherche régionale.

e) L'environnement scientifique

Les activités de CYCERON ne se limitent pas seulement à celles de son noyau de permanents. Un certain nombre d'équipes extérieures viennent travailler à temps partiel sur le site.

La collaboration entre l'équipe permanente et l'entourage universitaire et hospitalier se déroule dans de très bonnes conditions, tant au niveau de la coordination des différents programmes de recherche qu'au niveau de l'utilisation du matériel. La concentration dans un périmètre très réduit de l'ensemble des équipes facilite les relations.

Les programmes scientifiques proposés par les équipes extérieures sont soumis à l'examen et à l'approbation du conseil scientifique du Centre. Les équipes les réalisent ensuite de façon indépendante, mais sont guidées dans l'utilisation par l'équipe des permanents.

L'ouverture à des équipes extérieures est essentielle pour la renommée et le développement du Centre dans le domaine des prestations de service. Elle reste un point fondamental pour le développement du Centre. Les rapports sont parfois informels au départ, mais un certain nombre d'entre eux sont ou deviendront officiels et réguliers. Le succès de cette ouverture sera un gage de la qualité des travaux entrepris.

Soulignons à titre d'exemple, que le niveau atteint par CYCERON en informatique a été acquis très vite grâce aux contacts réguliers que M. TRAVERE, responsable de l'informatique à CYCERON entretenait avec M. BERTRANT, son homologue à G.A.N.I.L. et M. BLOYET, Directeur du G.E.R.S.I.C..

On peut mentionner les collaborations suivantes : J.-C. BARON recruté par l'I.N.S.E.R.M. comme Directeur en juin 1986 est plus

particulièrement responsable des programmes de recherche en neurosciences ; M-C. LASNE, Professeur en chimie qui sera chargée des programmes de développement en liaison avec les laboratoires universitaires ; P. CHARBONNEAU et G. GROLLIER, chargés des projets de recherche cardiologique ; P. BUSTANY (Laboratoire de Pharmacologie clinique du Pr. MOULIN) et M. ROBBA, impliqués dans le développement des études pharmacologiques ; MM. BLOYER (G.E. R.S.I.C.) et TAMAIN (I.S.M. R.A.) respectivement impliqués dans le développement de l'informatique et de l'électronique en relation avec l'Université ; les équipes cliniques des Professeurs ZARIFIAN (psychiatrie, avec notamment J-C. BISSERBE récemment recruté par l'I.N.S.E.R.M. et M-C. DUCHEMIN par le C.N.R.S.), LECHEVALIER (Neurologie) et HOUTTEVILLE (Neurochirurgie) ; J. ROBILLARD (Centre François BACLESSE) responsable de la Médecine Nucléaire ; M. THERON (service Neuroradiologie) responsable de l'Unité cathétérisme et radiologie.

2) Les handicaps à surmonter

Le succès de CYCERON dépend de la manière dont on arrivera à surmonter ses handicaps actuels. Notons au préalable que ce serait une erreur que de vouloir calquer le développement de CYCERON sur celui du G.A.N.I.L.

Le G.A.N.I.L. s'impose indiscutablement aux physiiciens, car c'est un outil unique au monde. Les méthodes de travail sont différentes, les chercheurs viennent exécuter leurs programmes avec leur propre démarche intellectuelle et sont relativement autonomes par rapport à l'équipe de permanents.

Le cas de CYCERON est différent. Bien qu'outil d'ampleur internationale, il n'est pas unique. Il se situe donc dans un système concurrentiel. En Europe, dans les trois ans qui viennent, il y aura une trentaine de Centres T.E.P. (dont trois en France).

a) Le problème majeur : le personnel scientifique

L'équipement est un élément important mais la valeur ajoutée repose sur la capacité d'utiliser pleinement cet outil d'excellence. Pour permettre à CYCERON de prendre la troisième place en Europe, et ainsi devenir un pôle attractif, il faut donner désormais priorité à l'investissement humain.

Si les outils mis à disposition représentent un facteur de développement considérable, ces moyens techniques aussi sophistiqués soient-ils ont besoin d'hommes de premier plan pour que les résultats aient le meilleur

impact. Il faut bien constater que les domaines de recherche sont connus par le nom de la personnalité qui les dirige. Une image de marque ne passe que par la réputation des chercheurs, les moyens techniques mis en oeuvre n'étant que reflet de la qualité du potentiel humain qui les utilise.

La politique à mener en priorité doit tendre à faire de ce Centre une force d'appel, ce qui dépendra surtout de l'importance du potentiel humain disponible. Cela dépend essentiellement de l'Etat et accessoirement de la mobilisation des responsables régionaux (scientifiques, politiques...).

L'utilisation des compétences des équipes de recherche locales a, pour l'instant, permis à CYCERON de se développer correctement en palliant au problème de l'insuffisance numérique de son personnel.

X L'effectif travaillant à plein temps à CYCERON tel qu'il ressort de l'organigramme de la FIGURE N° 1 (page) s'établit à 34 agents en 1990, alors qu'il était de 19 un an plus tôt. Ce quasi doublement intervenu au cours de l'année de mise en exploitation de l'installation concerne, pour l'essentiel, le groupe hospitalier (+ 3), le groupe I.N.S.E.R.M./C.N.R.S. d'expérimentation animale (+ 5), ainsi que les boursiers de thèse et stagiaires de longue durée (+ 6). Cet effectif permet d'assurer le fonctionnement des installations aux heures ouvrables ainsi que le dépouillement et l'analyse des données ainsi acquises. Il autorise aussi un niveau satisfaisant de recherche dans les domaines (chimie, imagerie) d'accompagnement de la biologie.

Une partie de ce personnel correspond à des mises à disposition, soit des agents du C.H.R.U. et du C.E.A., tous à la charge financière de CYCERON. Une autre partie, en particulier les chercheurs titulaires, sont directement recrutés et employés par leurs organismes. Les moyens en personnel restent donc insuffisants et cette situation peut paraître paradoxale au regard des investissements consentis. En réalité, elle est fréquemment rencontrée dans les grands organismes de recherche et dans l'Université. Un élément aggravant est constitué par le fait qu'une partie du personnel a travaillé ou travaille sur des contrats temporaires, qui de surcroît, sont parfois obtenus avec difficulté auprès des organismes de tutelle. Toutefois, l'incertitude sur l'avenir et l'instabilité de la situation n'ont pas découragé les intéressés compte tenu de l'intérêt qu'ils portent à leur recherche, et leur motivation est restée jusqu'ici la plus forte.

Il reste donc que le Centre a besoin de chercheurs, de techniciens et de personnel administratif. Les personnes qui prendront le parti de venir à Caen ne pourront plus être laissées dans des situations

1 Adj. Scientifique - INSERM
 1 Adj. Scientifique - CNRS
 1 Adj. Techniq/Adm - CEA

Directeur

Moyens Généraux	Thèses/Stages Informatique	Cyclotron	Chimie	Caméra	Hospitalier
1 ouvrier CHU	<u>Thèse</u>	1 Ing. CEA	1 Ing. CEA	1 Ing. CEA	1 Médecin (C.F.B)
2 Secrétaires CHU	3 MRT 1 CEA/Reg. 1 CEA/Ind	2 TS CEA	2 TS 1 CEA 1 ADER	2 TS 1 CHU 1 ADER	1 Infirmier CHU 3 Manip/Radio CHU

Stages (≥ 1 an)

4	2 CHU 1 CEA (CTE) 1 Industrie
---	-------------------------------------

- Unité INSERM U. 320
- 1 Directeur (aussi Adj. Scientifique Cycéron)
 - 1 Secrétaire
 - 1 Technicien
 - 2 Animaliers
- Equipe CNRS
- 1 Directeur (aussi Adj. Scientifique Cycéron)
 - 1 Ingénieur

précaires. Sans stabilité d'emploi et plan de carrière, elles ne pourraient donner leur plein potentiel. Ce problème de personnel peut freiner le développement de CYCERON et susciter un manque de crédibilité de la recherche bas-normande. De fortes concurrences jouent entre les régions françaises alors que le Ministère de la recherche et les grands organismes de recherche manifestent des réticences vis-à-vis des projets en biologie à Caen.

L'une des priorités pour CYCERON était d'obtenir l'implantation d'une Unité C.N.R.S. en biologie travaillant en collaboration avec l'Unité I.N.S.E.R.M. n° 320. Cet objectif vient d'être atteint en 1991 avec la création d'une U.R.A.-C.N.R.S. par fusion du groupe Mc KENZIE de Caen et de l'Unité n° 1 170 C.N.R.S. de neuropsychopharmacologie expérimentale du Professeur J. COSTENTIN de Rouen. La délocalisation ou la création de postes C.N.R.S. à Caen sera ainsi facilitée.

b) Les goulets d'étranglements

Le développement de CYCERON passe également par l'acquisition du maximum de résultats crédibles au niveau international au cours des premières années d'exercice, afin de le placer rapidement au meilleur niveau de la hiérarchie internationale. Il est nécessaire que CYCERON réalise rapidement un grand nombre de programmes.

Il sera donc nécessaire de chercher à éliminer les deux goulets d'étranglements principaux dans l'utilisation de CYCERON en vitesse de croisière relative.

Il s'agit du faible nombre de postes de travail de traitements de données et de l'équipement du laboratoire de synthèse de chimie chaude.

* Le nombre de postes de travail de traitement de données

A ce jour, CYCERON dispose de deux postes de travail informatique opérationnels. Sa puissance informatique permet d'enregistrer un grand nombre de données, mais le ralentissement interviendra lors de

l'analyse des résultats obtenus par le responsable. Toute opération demande un temps d'analyse infini comparativement à la durée du passage sur la caméra avant d'obtenir des résultats crédibles et interprétables.

L'investissement est minime par rapport à ceux déjà entrepris, mais il constitue l'une des clés du succès de CYCERON. Il est évident qu'il faut éviter de consacrer un temps de traitement des données trop long, après le passage des patients à CYCERON. Il serait dommageable de retarder la publication des résultats alors que toutes les données sont stockées dans l'ordinateur dans l'attente d'un traitement.

*** Le laboratoire de synthèse de chimie chaude**

Ce laboratoire exige une infrastructure lourde. L'équipement actuel est composé de quatre postes blindés en plomb raccordés au cyclotron. C'est à ce niveau qu'a lieu la production des molécules marquées. Il faut savoir que le passage d'une synthèse à une autre, nécessite un temps de montage et de nettoyage avant la remise en fonctionnement. C'est un des facteurs de ralentissement dans l'utilisation de la caméra. Pour les mêmes raisons que précédemment et pour assurer une rentabilité maximum, deux nouvelles hottes blindées seraient nécessaires.

c) L'achat d'une deuxième caméra

La réputation grandissante de CYCERON entraîne une forte augmentation des projets. Il est évident qu'ultérieurement, l'acquisition d'une seconde caméra sera nécessaire pour mener à bien l'ensemble des projets de recherche. Il faudra aussi prévoir une extension du bâtiment pour loger la deuxième caméra prévue sur le site.

D) CONCLUSION

L'implantation de CYCERON permet à la Basse-Normandie de figurer parmi les seules trois régions françaises habilitées à pratiquer la tomographie d'émission positronique T.E.P. Sur le plan universitaire, l'appareil doit permettre le regroupement d'équipes de recherche en biologie et en neurobiologie. Il devra être le lieu de rencontre et de collaboration d'équipes de physiciens, de médecins, de pharmaciens et de biologistes. Des projets communs devront être montés de façon à valoriser l'outil. Leurs résultats permettront d'améliorer l'image de marque de la biologie caennaise et de favoriser les contrats et les collaborations avec le milieu industriel.

**2) LE GROUPEMENT DE RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE
SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)**

Centre Esquirol
Avenue Côte de Nacre

14033 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. Edouard ZARIFIAN

2°/ LE GROUPEMENT DE RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL (G.R.P.)

Le Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central (G.R.P.) est l'aboutissement d'un projet mené par le Professeur ZARIFIAN et certains scientifiques universitaires depuis juillet 1985. Cette création est la conséquence logique d'une politique régionale dynamique de développement de structures de Recherche de haut niveau, illustrée dans le domaine Biomédical par l'implantation du Centre CYCERON. Le projet a beaucoup évolué depuis 1985 et en 1991 son idée directrice est la même, mais son orientation a été modifiée à la demande de l'Etat. Pour mieux comprendre l'état actuel des choses, il est nécessaire de faire un rappel historique.

A) EVOLUTION HISTORIQUE

a) Le but et l'ambition de départ

L'idée initiale était de constituer une véritable structure scientifique coordinatrice répondant à des besoins industriels, en s'inspirant des Instituts étrangers existant déjà (par exemple l'Institut Mario Negri à Milan). Le projet avait pour vocation de réunir des chercheurs maîtrisant des technologies de pointe, afin de développer des travaux de notoriété internationale et d'assurer des prestations de service dans le domaine du médicament, évitant ainsi aux industriels de recourir à ces Instituts.

b) Le projet initial

A cette époque, le projet s'intitulait "Institut du Médicament". Il concernait toutes les disciplines touchant au médicament (pharmacologie, chimie, toxicologie...) et toutes les classes thérapeutiques. Il répondait à la fois à un besoin d'innovation et de sous-traitance dans la recherche et le développement du médicament.

c) Les arguments du projet

Les arguments qui sont toujours actuels, partaient du

/...

constat suivant :

Les Groupes Pharmaceutiques qui commercialisent des produits destinés au traitement et au diagnostic des malades sont confrontés à des contraintes économiques de plus en plus draconiennes. Le coût du développement international d'un médicament s'évalue désormais en plusieurs centaines de millions de francs, avec le risque éventuel de son retrait du marché pour cause d'effets indésirables.

Ces contraintes conduisent les Groupes Pharmaceutiques à sous-traiter à l'extérieur de l'entreprise, tout ou partie de leur programme de recherche, dès que la rentabilité de l'investissement (hommes, matériel) n'est plus assurée. Les études cliniques et précliniques sont concernées par cette sous-traitance. De plus en plus, les grands Groupes Pharmaceutiques ressentent la nécessité d'associer la connaissance des mécanismes biologiques (physiologiques et ou physiopathologiques) à l'étude des mécanismes d'action des molécules. Cette approche, laissant moins de place au hasard et au triage (screening) systématique des drogues, nécessite de la part des industriels un rapprochement avec l'Université traditionnellement compétente en Recherche fondamentale. A l'époque du projet il n'existait pas en France de structure d'accueil systématique pouvant répondre aux préoccupations des industriels.

Parallèlement, la France accuse un retard certain dans le développement de nouvelles voies d'approche du médicament dérivées de hautes technologies. Les quelques équipes qui les maîtrisent en France, essentiellement dans le secteur public, ne sont pas à même de promouvoir ces nouvelles approches et en tout état de cause, elles n'ont pas forcément pour vocation de valoriser leurs travaux auprès de l'Industrie Pharmaceutique. Les conséquences sont néfastes, aussi bien pour la Collectivité que pour la Communauté Scientifique Nationale. La sous-traitance des industriels français auprès de Centres étrangers conduit à une fuite de devises importante, détourne une grande partie des programmes de Recherche de la Communauté Scientifique Française, et la prive du même coup de l'apport éventuel de nouvelles molécules, outils indispensables à une meilleure compréhension des mécanismes biologiques. Cet état de fait conduit à une coupure entre la recherche fondamentale et appliquée et conduit à confiner le chercheur industriel à des tâches de routine, tandis que les universitaires, complètement coupés des préoccupations industrielles ne se consacrent qu'à l'étude de phénomènes fondamentaux. Ainsi les universitaires ne peuvent appréhender les besoins et les préoccupations des industriels, dès lors que leur participation dans le développement du médicament reste très limitée.

d) L'étude de faisabilité

Certaines expériences de ce type menées en France

/...

n'avaient pas donné de résultats significatifs. Afin de garantir le maximum de chance de succès au projet, une étude de faisabilité fut entreprise. M. Alain SEGONZAC, Docteur d'Etat, fut recruté par l'Association pour le Développement de l'Enseignement et de la Recherche (A.D.E.R.) de Basse-Normandie pour mener cette enquête. Elle avait deux buts :

- une évaluation du degré d'intérêt d'un tel projet auprès de la Communauté Scientifique Régionale et Nationale ;
- une étude de marché au niveau industriel.

Des contacts furent également établis avec les grands organismes de Recherche (I.N.S.E.R.M., C.N.R.S.), le Syndicat National de l'Industriel Pharmaceutique (S.N.I.P.) et le département médicament du Ministère de la Recherche et de la Technologie (M.R.T.).

e) Le bilan de l'étude de faisabilité

Cette enquête fut délicate à mener, compte tenu de l'originalité du projet et de son absence de référence nationale dans ce domaine. L'association de la Communauté Scientifique publique à une structure de type privé, dans le but de faire de la prestation de service auprès des industriels, était et demeure une idée très novatrice en France.

*** Au niveau industriel**

Les firmes françaises et les filiales des Groupes étrangers implantés en France furent systématiquement contactées afin de déterminer leur capacité "d'écoute" au projet et leurs besoins.

D'une manière générale, l'étude a révélé que les industriels sous-traitaient une grande partie de leurs programmes de Recherche. L'absence de cadre législatif en France les conduisait, pour les études les plus importantes, à s'adresser à des Instituts étrangers où ils avaient les garanties nécessaires concernant le respect des engagements, des protocoles et des délais.... Hormis le problème de l'absence de réglementation, ils ne trouvaient en France que rarement un cadre leur garantissant la prise en compte de leurs préoccupations pour travailler avec la Communauté Scientifique bien que les sommes engagées dans ces études soient de l'ordre de plusieurs millions de francs par an.

Cette situation est regrettable. En effet, les nouvelles technologies issues des progrès de la biophysique, de l'informatique ou de la biologie cellulaire permettent la mise au point de modèles pharmacologiques sophistiqués au niveau cellulaire. Les laboratoires de recherche industriels peuvent tirer bénéfice de ces modèles qui permettent d'approfondir les connaissances des médicaments en développement ou déjà mis sur le marché. Il y a donc là un terrain de collaboration université-industrie possible, alors que les firmes pharmaceutiques sont peu désireuses d'investir elles-mêmes dans des technologies nécessitant un personnel hautement qualifié et un investissement lourd en matériel. Dans le domaine clinique, la préoccupation majeure des industriels restait la reconnaissance internationale des essais thérapeutiques pratiqués en France. L'industrie pharmaceutique était favorable à toute structure pouvant garantir cette reconnaissance, ce qui implique les respects des bonnes pratiques cliniques établis par les responsables du projet. Toutefois au niveau du projet lui-même, les industriels, tout en étant très intéressés par le côté "prestation de service" de l'opération, ne souhaitaient pas investir des capitaux dans l'entreprise.

Les principales recommandations données à la fin des consultations étaient les suivantes :

- ne pas chercher à tout faire, ni trop se disperser, mais se spécialiser dans ce qu'il était potentiellement possible de faire à Caen, en s'appuyant sur les points forts existants ;

- les industriels recherchent toujours les structures où on dispose du meilleur savoir-faire concernant le domaine spécifique qu'ils désirent étudier. Selon eux, les créneaux de développement les plus crédibles, les plus souvent cités pour Caen, étaient les neurosciences (Système Nerveux Central) avec une priorité dans le domaine du développement clinique.

La préoccupation majeure, à la fois pour les petites et les grandes entreprises est le retard de la France au niveau des essais thérapeutiques (en particulier ceux de phase I).

La conclusion de l'enquête était qu'il fallait rechercher une orientation à partir des points forts caennais : les neurosciences, le S.N.C. et les essais cliniques. Selon les industriels, le projet Institut du Médicament répondait à leur attente pour une amélioration des études cliniques en France, selon les critères de développement international, en particulier au regard du respect des bonnes pratiques cliniques, leurs besoins dans ce domaine étant très importants.

* Au niveau de la Communauté Scientifique

Des contacts eurent lieu au niveau scientifique ré-

/...

gional. L'accueil fut vite favorable, dans la mesure où l'Institut était un moyen supplémentaire d'accroître qualitativement et quantitativement le niveau biologique et médical de la Région. Les scientifiques du domaine biomédical ont vu dans l'Institut un outil important, voire indispensable pour faire de la Région un pôle médical majeur à l'horizon de l'an 2000. L'expérience régionale dans ce domaine devait favoriser la montée en puissance du Centre.

* L'avis des grands organismes

Les grands organismes contactés au niveau national furent essentiellement l'I.N.S.E.R.M. et le C.N.R.S.. Ils trouvaient le concept du projet original et séduisant, mais étaient très réservés sur le choix du site, selon eux, la région caennaise ne justifiant pas une telle implantation.

Mais progressivement, au vu des efforts et du dynamisme régional, l'attitude des grands organismes vis-à-vis de la Région a évolué. Elle est illustrée d'ailleurs :

- par l'implantation récente de l'Unité I.N.S.E.R.M. n° 320 ;
- par la création d'une équipe C.N.R.S. mixte avec Rouen ;
- par le soutien qu'apportent les grands organismes aux équipes de la Région ;
- par l'implantation de la délégation régionale du C.N.R.S. à Caen.

La politique des grands organismes sera désormais de favoriser la venue de scientifiques dans la Région.

f) Les négociations Etat-Région

Dès le début, le projet a reçu le soutien des Instances Régionales qui entamèrent des discussions avec l'Etat, dont l'aide était indispensable à la réalisation du projet.

Deux points d'achoppement apparurent très vite dans les négociations avec l'Etat :

- une structure trop large du projet ;
- une forte réticence sur le terme "Institut National".

/...

L'Etat souhaitait que le Centre se spécialise dans un domaine plus restreint et y fasse ses preuves. Le changement d'intitulé devenait primordial pour la sortie du projet. L'Etat trouvait que le terme "d'Institut du Médicament" constituait une référence nationale, qui risquait de froisser certaines susceptibilités. Il tenait à ce que le projet se nomme autrement, vu les échecs de projets d'appellation similaire où la caution de l'Etat n'avait finalement pas donné les résultats escomptés.

Ces discussions conduisirent au terme de "Groupe-ment de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central" (G.R.P.). Cet intitulé était le meilleur compromis pour faire sortir le projet et permettre en février 1989, son inscription dans le Contrat de Plan Etat-Région.

g) Les difficultés à la réalisation du projet

Outre les problèmes cités plus haut, il semble important de rappeler les principaux points de résistance rencontrés. Ces difficultés méritent d'être évoquées, car elles sont instructives et permettent de mesurer le travail accompli pour la réalisation du projet.

Elles sont principalement au nombre de quatre :

- la faiblesse du tissu industriel régional dans le domaine médical vis-à-vis d'autres régions mieux placées dans ce secteur ;

- l'écueil majeur selon l'Etat était la faiblesse de la masse critique de chercheurs dans le domaine biomédical de la Région, même si des progrès importants avaient été réalisés. Cette faiblesse rendait le développement de l'Institut du Médicament aléatoire puisqu'il devait obligatoirement faire appel au savoir-faire des équipes implantées dans la Région ;

- la difficulté de rendre crédible un projet d'envergure nationale émanant d'une région n'ayant qu'un tissu industriel médical insuffisant ;

- l'absence de législation française sur les essais thérapeutiques. Le contexte européen toutefois, rendait prévisible une harmonisation avec les autres Etats membres. La France s'est dotée, le 20 décembre 1988, d'une loi "sur la protection des personnes qui se prêtent à des Recherches Biomédicales" dite loi HURIET. Ce texte réglait les incertitudes concernant une partie de l'activité du Centre.

h) La réalisation du projet, les raisons d'un choix

Le G.R.P. est la reconnaissance nationale des efforts régionaux pour constituer, dans l'agglomération caennaise, un pôle biomédical. Dans le processus évoqué plus haut, on a vu que la Région s'était intéressée très tôt à ce projet et avait immédiatement mis en oeuvre les moyens pour étudier sa faisabilité. Son inscription au Contrat de Plan Etat-Région est dans la logique d'un projet solide et argumenté, présenté par la Basse-Normandie au Ministère de la Recherche. C'est une reconnaissance des pouvoirs publics des spécificités scientifiques caennaises, et l'affichage officiel des compétences, pour les industriels et les chercheurs des grands organismes susceptibles de venir rejoindre la Communauté Scientifique locale. C'est un point fondamental qui devra être exploité pour le développement futur du site.

Le point fort du projet est le dossier scientifique et technique solide, présenté par le G.R.P., permettant une exploitation originale de CYCERON. Il partait du constat suivant :

- le Centre d'Orsay, premier Centre T.E.P. français est insuffisamment impliqué dans le domaine du médicament. Les travaux fondamentaux y sont dominants et les relations avec les industriels insuffisantes ;

- une des spécificités de CYCERON est son ouverture sur le monde industriel, qui peut avoir accès à une haute technologie, comme la T.E.P..

En se basant sur cette donnée, l'un des objectifs des partenaires du projet a été de concevoir le G.R.P. comme un outil de valorisation de CYCERON, sachant que cet exemple peut s'étendre à d'autres structures scientifiques de la Région.

Un de ses atouts du projet est d'être en totale harmonie avec la politique nationale de développement de la pharmacologie, illustrée par la création, dès 1983, à l'initiative de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (D.P.H.M.) et du Ministère de la Recherche du Réseau de Pharmacologie Clinique. Cette création a pour but de combler le retard certain que la France a dans la pharmacologie et les nouvelles voies d'approche du médicament. Le G.R.P. est l'un des moyens de combler ce retard dont les conséquences, comme on l'a vu plus haut, sont graves pour le développement de notre pays.

Cette initiative va aussi dans le sens souhaité par le Ministre de la Recherche, M. CURIEN, qui préconise une collaboration forte entre les secteurs universitaire et industriel. La Recherche publique a besoin de

la collaboration avec le privé pour son développement, tandis que la Recherche privée a besoin de l'aide de la Recherche publique, si elle veut être performante.

B) PRESENTATION du G.R.P.

a) Son montage financier et juridique

Le montage financier et juridique fut arrêté en 1989. Le montant de l'investissement s'élève à 16,5 millions de francs.

Les parts revenant aux partenaires du projet sont les suivantes :

* ETAT (C.E.A., C.N.R.S., I.N.S.E.R.M., M.R.T.) : 4,5 millions de francs ;

* COLLECTIVITES LOCALES (Région, Département du Calvados, Ville de Caen, Ville d'Hérouville-Saint-Clair) : 12 millions de francs.

Le budget de 12 millions de francs à la charge des Collectivités Locales comprend, l'achat du terrain et la construction d'un bâtiment de 1 500 m² utile. L'Etat ne finance pas la construction, par contre, 4,5 millions de francs sont prévus dans le Contrat de Plan pour l'équipement du Centre.

b) Les principales étapes de la création du G.R.P.

<i>Juillet</i>	1985	Naissance du projet "Institut du Médicament" ;
<i>Début</i>	1986	Etude de faisabilité ;
	1987	Fin et bilan de l'étude de faisabilité ;
<i>Juin</i>	1988	Proposition Contrat Plan Etat-Région ;

/...

- 19 Décembre 1988 Création de l'association pour la mise en oeuvre du Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central ;
- Février 1989 Inscription Contrat Plan Etat-Région :
Election du premier Conseil d'Administration du Groupement de Recherche Pharmacologique sur le S.N.C. ;
Le Conseil d'Administration demande à la Ville de Caen d'acquérir le terrain prévu, et nomme M. Alain SEGON-ZAC, Directeur du Groupement de Recherche Pharmacologique ;
- 1er Avril 1989 Création de l'Association G.R.P. - Parution au J.O. ;
- Février 1990 Approbation du programme G.R.P. par le Conseil Scientifique ;
- Juillet 1990 Approbation de l'avant-projet sommaire A.P.S. ;

c) Implantation du G.R.P.

Le G.R.P. sera implanté sur le plateau hospitalier, à proximité d'une large infrastructure scientifique :

- CYCERON ;
- l'Unité I.N.S.E.R.M. n° 320 ;
- le Centre ESQUIROL ;
- la future faculté de pharmacie ;
- le C.H.R.U. ;
- le Centre François BACLESSE ;
- l'Université de Caen.

Le bâtiment de 1 500 m² comprendra, outre la partie administrative, un plateau de recherche clinique et un plateau de laboratoires permettant de réaliser les principales prestations de la recherche et du développement de nouveaux médicaments psychotropes.

d) Le G.R.P. : Groupement de Recherche Pharmacologique sur le Système Nerveux Central

*** L'objectif général**

Il faut avant tout insister sur deux points : le caractère très évolutif du projet et le temps nécessaire. L'horizon de l'an 2000 semble un objectif raisonnable avant de pouvoir juger du bénéfice de l'activité d'un instrument aussi complexe que le G.R.P..

Son objectif est de constituer à Caen, un plateau technique susceptible d'apporter une contribution significative à toutes les étapes du développement de nouveaux médicaments du Système Nerveux Central, avec des moyens répartis :

→ intramuros avec la construction d'un Centre de Recherche Pharmacologique accueillant un plateau de pharmacologie clinique, des laboratoires expérimentaux et des moyens de coordination et de traitement de données ;

→ extramuros grâce à une fédération de laboratoires et services hospitaliers mettant à la disposition du Groupement des moyens techniques et humains nécessaires à la réalisation de travaux de neuropsychopharmacologie.

Le but du G.R.P. est de promouvoir auprès des industriels, les équipes de la communauté scientifique caennaise, en particulier celles de l'Université. Son action se fera dans deux directions :

→ meilleure valorisation des travaux des équipes régionales grâce à sa connaissance du tissu industriel et surtout de ses besoins ;

→ positionnement comme organisme coordinateur entre l'industrie et la recherche.

Le G.R.P. est un outil de développement régional. Il doit coordonner les différentes actions régionales afin de permettre aux industries d'identifier clairement les potentialités existantes. Le G.R.P. est l'interface entre l'industriel et les équipes de recherche. Pour l'industrie, le rôle du G.R.P. sera d'assurer le suivi des travaux, de faire respecter les engagements, les protocoles, les délais et les coûts des projets confiés aux équipes de recherche, via le Groupement. Les activités du G.R.P. sont constituées surtout de conseils, coordinations et réalisations de travaux scientifiques,

et seront accessibles aux industriels du médicament sous diverses formes : prestations de services ou accords de collaboration plus élaborés nécessitant, par exemple, la mise en commun de moyens. Les principales prestations de service proposées aux industriels, via le G.R.P., seront les suivantes :

*** Activités scientifiques - Prestations de service**

Elles ont pour thème principal la pharmacologie du Système Nerveux Central.

. Caractérisation et quantification des effets centraux des médicaments chez l'homme sain ou malade

Dans un premier temps, les activités du G.R.P. seront orientées vers la constitution d'un plateau technique adapté au développement des molécules au stade clinique, c'est-à-dire à l'étude de leurs effets chez le volontaire sain (phase 1), jusqu'aux études réalisées après AMM (phase 4).

Les principaux outils de Recherche clinique disponibles au Groupement seront les suivantes :

α) Méthodologie des essais thérapeutiques

→ Conseils, mises au point de protocoles en neuro-psychopharmacologie ;

→ Coordination et réalisation d'essais multicentriques grâce à de nouveaux moyens d'évaluation :

- en milieu hospitalier : création de groupes thématiques d'investigateurs, dont la pérennité et la spécialisation dans un domaine précis assurent une haute qualité scientifique aux essais réalisés ;

- en milieu extrahospitalier : formation de médecins généralistes ou spécialistes aux techniques méthodologiques, puis constitution de groupes stables animés par des pharmacologues cliniciens.

β) Exploration et mesure des fonctions cognitives

→ Evaluation des effets des médicaments sur les principales fonctions cognitives (mémoire, attention, vigi-

/...

lance, raisonnement logique, etc...) au moyen de batteries, de tests informatisés et d'instruments de neuropsychologie.

γ) Electrophysiologie cérébrale

→ Détection et mesure *in vivo* des effets des médicaments par tomoélectroencéphalographie quantitative (technologie EEG quantifiée).

→ Réalisation de profils pharmacoélectroencéphalographiques dans la perspective d'une prédiction de spectres d'activités thérapeutiques et d'une prédiction de paramètres pharmacodynamiques : délai d'action, durée des effets, pics des effets.

δ) Pharmacocinétique

→ Recherche de relations effets thérapeutiques - doses administrées - taux sanguins ;

→ Détermination des paramètres pharmacocinétiques (doses simples ou répétées) chez l'homme sain ou malade, au cours de métabolismes perturbés (insuffisance rénale, sujets âgés,...).

→ Recherche et identification de molécules ou médicaments ;

→ Mise au point de dosages par différentes techniques (électrochimiques, immunoenzymatiques,...).

ε) Tomographie par Emission de Positons (T.E.P.) - Centre CYCERON

La proximité des deux Centres permet des collaborations rapides sur des thèmes nécessitant l'emploi de la caméra à positons. Des projets sont en cours d'élaboration associant CYCERON, G.R.P. et des firmes pharmaceutiques. Le G.R.P. assure la coordination du projet scientifique et technique et permet à CYCERON une meilleure exploitation de l'outil, avec une dynamisation de la recherche scientifique. Le G.R.P. peut effectuer la liaison avec l'industriel et garantit la bonne exécution du projet. Cet exemple est applicable à volonté, en particulier au domaine de la chimie dont on connaît la force au niveau de la Région et le rôle capital dans le développement de CYCERON.

ζ) Biodistribution, effets biologiques et comportementaux des médicaments chez l'animal

→ Parallèlement, le G.R.P. prévoit de prolonger ses activités de Recherche pharmacologique chez l'animal. Certains thèmes scientifiques sont à l'étude :

- métabolisme cérébral et étude de paramètres physiologiques tels que : débit sanguin cérébral, consommations régionales de glucose, synthèse protéique ;

- effets comportementaux, fonctionnels et endocriniens de molécules administrées au niveau de structures cérébrales, spécifiques dans la perspective de la mise au point de modèles animaux nouveaux de maladies mentales.

- neurotransmission et étude des mécanismes pré et postsynaptiques grâce à des techniques in vitro, ex vivo et in vivo (autoradiographie, enregistrement optique d'activités électriques sur réseaux neuronaux, tests électrophysiologiques in vitro et en extracellulaire,...).

Bénéficiant d'un environnement régional propice (C. H.R.U., Université, Centre CYCERON, facultés de médecine et de pharmacie), le G.R.P. devrait pouvoir prendre en charge le développement scientifique de nouvelles molécules psychotropes provenant, soit du milieu industriel, soit d'équipes de Recherche de chimie du secteur public régional ou national.

C) L'AVENIR du G.R.P.

a) Objectif du Centre et structure juridique du projet

L'objectif est triple :

- développement de la pharmacologie ;
- proposition de prestations de services ;
- promotion de la Recherche régionale grâce à un rôle actif d'interface entre les équipes de Recherche et le milieu industriel.

La structure actuelle du G.R.P. est de type associatif.

b) Développement du Centre

Le projet permettra à des scientifiques locaux d'utiliser de nouveaux outils pour progresser dans la connaissance du médicament. L'ambition est dans un premier temps le développement de la clinique et dans un deuxième temps l'accueil des chercheurs dans le domaine préclinique.

c) Les handicaps à surmonter

L'atout et la faiblesse du G.R.P. est sa dualité. Le concept est inédit en France, c'est sa force, mais cela crée de nombreuses difficultés pour son développement. Le G.R.P. est l'association synergique de deux éléments de nature différente :

- un dispositif d'expérimentation clinique ;
- un dispositif d'expérimentation préclinique.

Le premier est une structure d'application scientifique avec des préoccupations qui le rendent proche de l'industrie qui le sollicite souvent pour des opérations de prestations de service. Il s'agit habituellement d'un organisme privé. Le second est souvent un Centre de Recherche public (universitaire) appartenant parfois aux grands organismes (I.N.S.E.R.M., C.N.R.S.) qui ont des orientations de recherche très fondamentales. Le problème sera d'allier les intérêts privés et publics.

*** Le problème majeur : une masse critique de chercheurs insuffisante**

Le but du Centre est d'utiliser le médicament comme un outil de Recherche, tout en le valorisant auprès des industriels. Le succès dépendra de l'atteinte rapide par le Centre d'une notoriété internationale grâce à l'environnement du Centre. CYCERON est un de ces éléments, mais l'ensemble des équipes de recherche régionale est concerné.

Pour répondre à la demande des industriels, le G.R.P. devra utiliser le potentiel scientifique environnant. Le Groupement pourra développer une palette de prestations de service cohérente avec une coopération avec les équipes régionales. Il est plus bénéfique pour le G.R.P. d'utiliser les compétences extérieures sous forme de collaborations ponctuelles, plutôt que de chercher à acquérir le savoir-faire et le matériel nécessaire. La collaboration de scientifiques de haut niveau est une caution supplémentaire pour la qualité des résultats. Le bénéfice pour les équipes sollicitées est

multiple : une valorisation de leurs compétences auprès des industriels, une ouverture sur des programmes concernant leurs thématiques, une manière de mieux utiliser leurs compétences et de développer leurs moyens. Toutefois, une augmentation du nombre des scientifiques locaux est nécessaire. La Région dispose déjà d'un certain nombre de points forts, mais le Centre nécessitera pour son développement d'un accroissement du nombre de chercheurs.

La présence d'outils d'excellence et d'un dynamisme scientifique sont déjà un atout pour la venue de chercheurs. Mais il faut aussi la favoriser par d'autres actions afin d'assurer une meilleure utilisation des installations. Elle permet à la Région d'accroître les possibilités de retombées locales et son développement. L'implantation de nouveaux chercheurs doit être une priorité pour les responsables concernés car le G.R.P. a besoin d'un environnement fort pour son développement.

*** L'adhésion des scientifiques régionaux au projet**

Les scientifiques concernés devront bien percevoir les retombées du G.R.P. pour leurs équipes. Sans une adhésion forte de la communauté scientifique régionale, le développement du G.R.P. et du pôle biomédical sera handicapé. L'exemple de CYCERON a montré qu'une collaboration locale est importante pour le développement de ce genre de structure, tout en étant fructueuse pour chacun des partenaires. Le G.R.P. développera des outils et des méthodologies pouvant intéresser de nombreuses équipes sur place sa caution pouvant permettre un rayonnement accru de ces équipes. En donnant la maîtrise d'oeuvre des projets menés avec l'industrie au G.R.P., les équipes doivent avoir conscience que c'est un moyen de réaliser dans la Région, les grands projets pluridisciplinaires qui intéressent les industriels.

A l'inverse, le développement rapide du Centre nécessitera l'aide du potentiel local pour faire face aux demandes des industriels. Le G.R.P., pour s'adapter à ces demandes devra adopter une structure très souple. Certaines prestations de service dépasseront les capacités du Groupement, mais entreront parfaitement dans la thématique des équipes de la Région, nécessitant une collaboration ponctuelle du G.R.P. avec son environnement. L'utilisation des compétences régionales est la meilleure solution pour rentabiliser l'investissement et multiplier son potentiel. Cette collaboration renforcera le développement scientifique des équipes et leur ouverture sur le monde industriel.

Le G.R.P., en prenant en charge les relations avec l'industriel et la coordination centrale du projet scientifique et technique, permet aux équipes de se cantonner à la Recherche scientifique. Grâce au G.R.P. les équipes peuvent se consacrer à la Recherche scientifique de façon

continue. Le G.R.P. est un outil conçu pour aider les équipes à se développer et à créer et à développer des relations avec l'industrie. Cependant il est nécessaire que les équipes intéressées par le G.R.P. infléchissent leurs axes de Recherches vers les orientations recommandées par le Ministère de la Recherche, celle du Centre et affichent leur volonté de coopération à travers une fédération les rassemblant. Cette coopération ne peut se réaliser que si les équipes locales ont certains thèmes de recherche proches des axes du G.R.P..

*** Le mode de fonctionnement du G.R.P.**

Il nécessitera une grande souplesse et une adaptation constante aux circonstances, mais la meilleure solution ne pourra être trouvée que lorsque les premières équipes utiliseront l'infrastructure. Comme nous l'avons vu précédemment, le G.R.P. aura besoin de collaborations locales. Ces relations seront forcément spécifiques à chacun des partenaires et dépendront des programmes entrepris. Seule l'expérience permettra de trouver les meilleures solutions pour chaque cas particulier, tout en contribuant au succès du Centre.

*** Un budget de fonctionnement pour les cinq ans à venir**

Le Centre est appelé dans les années à venir à devenir autonome, à générer son budget de fonctionnement grâce à sa notoriété, par ses prestations de services auprès des industriels. L'investissement initial est primordial, mais pour lancer le Centre, les différents partenaires doivent aller plus loin dans leurs investissements, en particulier au niveau humain. Cette garantie est la clé du succès du Centre. Elle le placera dans les conditions optimales de développement, lui permettant de devenir le plus rapidement possible autonome et crédible au niveau international.

3) LE CENTRE FRANCOIS BACLESSE
Route de Lion-sur-Mer
B.P. 5026

14021 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. J. ROBILLARD

I - GENERALITES

1°/ LE CANCER, SES SPECIFICITES

Le cancer est une maladie qui a pris ces dernières années une importance considérable dans notre société. La lutte contre cette maladie nécessite une approche différente ; de ces spécificités sont nés les Centres Anti-Cancéreux. Il faut ainsi savoir que le poids du cancer est désormais évalué par les organismes sociaux en années potentielles de vie utiles perdues, les années utiles étant celles avant la retraite. Un cancer fréquent chez le vieillard est ainsi moins important en années de vies perdues et en incidence sociale qu'un cancer relativement rare chez la femme jeune, comme le cancer de l'ovaire. Les chercheurs orientent maintenant leurs recherches sur les cancers représentant le nombre le plus important d'années de vies perdues. La cancérologie repose sur deux éléments :

- le traitement du cancer ;
- le diagnostic.

Actuellement, on dispose de quatre modes de traitement du cancer :

- la radiothérapie ;
- la chimiothérapie ;
- la chirurgie ;
- l'immunothérapie.

L'immunothérapie en est encore au stade de la recherche, en revanche les trois autres sont utilisés conjointement. Le traitement d'un type de cancer nécessite l'utilisation de plusieurs de ces méthodes à des stades bien précis, un seul d'entre eux ne pouvant suffir à la guérison.

2°/ LES CENTRES REGIONAUX DE LUTTE CONTRE LE CANCER (C.R.L.C.C.), LEURS SPECIFICITES

A) PRESENTATION

Le décret de 1955 complété par l'arrêté du 5 juin 1989

/...

qui fait suite à l'ordonnance de 1945 donne 4 missions principales aux Centres de lutte contre le cancer :

- le traitement de la maladie ;
- la prévention et le dépistage ;
- l'enseignement ;
- la recherche.

Seul le traitement du cancer est financé par les différentes caisses de maladies dont la Sécurité Sociale et par l'Etat pour certains investissements. Toutes les autres activités se font sur des financements extérieurs. Recueillir ces fonds demande des trésors d'imagination et beaucoup de temps perdu par les chercheurs au détriment de leurs travaux.

B) Leur ORGANISATION

En dehors des missions précédentes il leur arrive, grâce à leur matériel, de s'intéresser à d'autres pathologies que le cancer pour améliorer leurs connaissances dans des domaines précis afin d'élaborer des méthodes valables de diagnostic. La cancérologie implique une structure souple et médicalisée. Les Centres sont des établissements privés (participant au service public) dirigés par un médecin.

C) La PLURIDISCIPLINARITE

Si pour chaque type de cancer, un seul type de traitement suffisait, les C.R.L.C.C. n'existeraient pas. La spécificité des C.R.L.C.C. repose sur leur pluridisciplinarité. Cette maladie implique ainsi une organisation médicale pluridisciplinaire. Ainsi, les décisions thérapeutiques, assumées par le médecin responsable du patient, sont examinées par les "Comités" qui regroupent au minimum un radiothérapeute, un chimiothérapeute et un chirurgien.

D) Une MEDECINE de POINTE

Les C.R.L.C.C.. sont des hôpitaux très particuliers dans

/...

lesquels se fait une médecine de pointe où se mêlent recherche et thérapeutique. Les organisations et les structures des Centres sont totalement différentes des autres hôpitaux. Pour illustrer la médecine de pointe qui est pratiquée dans les C.R.L.C.C., il faut savoir que si le suivi radiothérapeutique des malades s'effectue souvent en dehors des Centres, il se fait avec du personnel et des techniques le plus souvent mises au point dans les C.R.L.C.C.. Dans les Centres, chaque équipe dispose d'une partie de son temps pour se consacrer à des activités de son choix, le plus souvent en recherche.

E) Une INTERFACE RECHERCHE-THERAPEUTIQUE

Les C.R.L.C.C. sont aussi l'interface idéale pour la mise au point de nouveaux produits en "clinique". En effet par leur bonne connaissance de leurs malades et des problèmes rencontrés, les C.R.L.C.C. sont de très bonnes structures pour découvrir et perfectionner de nouvelles pratiques thérapeutiques, contrairement aux Centres de recherche "purs" qui franchissent plus difficilement cette étape en raison de leur éloignement des malades.

Les C.R.L.C.C. sont dans ce domaine une structure privilégiée par leur outil informatique et les centaines de sérums de malades répertoriés. Le créneau de la recherche clinique est en plein développement et il est encore appelé à prendre une place grandissante en vue de développer et de rationaliser l'arsenal thérapeutique actuel.

II - LE CENTRE FRANCOIS BACLESSE

1°/ PRESENTATION

Ce Centre qui est dirigé par le Docteur J. ROBILLARD, est composé actuellement pour :

- le personnel non médical : 585 (dont 10 scientifiques) titulaires ;
- le personnel médical : 44 personnes ;
- le personnel scientifique : 9 + 9 associés.

Le Centre François BACLESSE est le Centre régional de

lutte contre la cancer de Basse-Normandie. Il assume quatre missions principales :

- le traitement de la maladie ;
- la prévention et le dépistage ;
- l'enseignement ;
- la recherche.

A) Le TRAITEMENT de la MALADIE

Le traitement des patients se fait en cours d'hospitalisation complète, de semaine ou de jour (l'établissement est équipé de deux cent-quatre-vingts lits) ou en externe (notamment pour la radiothérapie).

B) La PREVENTION et le DEPISTAGE

Plusieurs moyens sont mis en place pour répondre à la mission de prévention et dépistage : campagnes d'information auprès du public, actions ponctuelles de dépistage, consultations avancées dans toute la Région (qui permettent aussi la surveillance à long terme des patients).

C) L'ENSEIGNEMENT

Dans le cadre de l'enseignement, le Centre accueille des étudiants hospitaliers (médecine, pharmacie...) et des internes. Le Personnel du Centre est souvent sollicité pour assurer un enseignement soit en médecine soit en pharmacie, ainsi qu'auprès des élèves infirmiers. En collaboration avec le C.H.R.U. de Caen, il organise tous les ans (grâce au financement des Comités départementaux de la Ligue contre le cancer) une semaine de cancérologie clinique destinée aux médecins généralistes de la Région. Cette formation renforce les liens existants entre les spécialistes et les médecins traitants.

D) La RECHERCHE

Les axes essentiels de la recherche sont l'épidémiologie,

/...

le traitement automatique des informations et la recherche clinique.

a) Une coopération médicale intense

Le Centre participe à de nombreux groupes de coopération médicale et scientifique. Au plan régional, il fait partie du Comité technique régional de cancérologie qui regroupe toutes les filières de soins de Basse-Normandie (publiques et privées) et du Groupement d'Etudes et de Recherche du Cancer de l'Ouest (G.E.R.C.O.)(1).

A l'échelle nationale, il est en relation avec les vingt autres Centres de lutte contre le cancer regroupés au sein de la Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer. La Fédération anime de nombreux groupes coopératifs, gère "l'enquête permanente cancer", qui constitue le registre hospitalier de morbidité le plus important du monde, ainsi qu'une banque de données informatique ouverte à tous les médecins : CIRCAN. Au niveau international, le Centre est membre de l'European Organization on Research and Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.) et de l'Union Internationale Contre le Cancer (U.I.C.C.).

b) Radiothérapie - Opération SATURNE

Le Centre François BACLESSE possède un plateau technique étendu : laboratoires dotés d'analyseurs automatiques, blocs chirurgicaux, imageries médicales (scanner corps entier), médecine nucléaire, etc...

Son service de radiothérapie comporte un télécobalt et trois accélérateurs. Ce service sera prochainement équipé de la principale unité intégrée de radiothérapie per opératoire d'Europe (financée grâce à l'Opération SATURNE qui a mobilisé toute la Région en 1986 autour du Centre des Jeunes Dirigeants et des Collectivités Locales)(2). Sans cet appui conséquent, le C.R.L.C.C. n'aurait pu prendre ce tournant qui le situe désormais comme le plus avancé en Europe dans ce domaine.

Le Centre assure la formation de médecins pour la diffusion de cette technique avec l'aide, notamment, de la Communauté Economique Européenne dans le cadre Eurespoir.

Par ailleurs, le Centre lourde que constitue le Centre

François BACLESSE en matière de radiothérapie se décentralise par l'installation d'un deuxième télécobalt dans les locaux du Centre hospitalier Louis Pasteur à Cherbourg.

c) Greffe autologue de moëlle

Le Centre possède également une unité de greffe autologue de moëlle, aux activités de laquelle participent le Centre Régional de Transfusion Sanguine de Caen, et collabore étroitement avec le Service d'allo-greffe du C.H.R.U..

d) Le dossier médical

La prise en charge d'un patient nécessite le traitement rapide d'une masse très importante d'informations (compte rendu des cliniciens, des services médico-techniques, résultat des examens de laboratoires, etc...). Pour y faire face, le Centre s'est doté d'un système informatique permettant l'accès en temps réel et en clair aux dossiers médicaux et médico-techniques. Des périphériques spécialisés (analyseurs automatiques, unité graphiques) complètent cet équipement(3).

e) Le réseau ONCOLOG

Par ailleurs, sous l'égide de l'Agence Nationale de Valorisation de la Recherche (A.N.V.A.R.), le Centre développe un système-expert en cancérologie dans certaines localisations. Cet outil d'aide à la décision sera ouvert aux autres Centres de lutte contre le cancer, qui pourront aussi apporter leurs expertises, puis à tous les médecins. Une application tendant à exploiter statistiquement les données en clair contenues dans le dossier médical est à l'étude(4).

f) Le registre général des tumeurs du Calvados

Dans le domaine de l'épidémiologie, le Centre François BACLESSE gère le registre général des tumeurs du Calvados (en liaison avec l'I.N.S.E.R.M. et financé par l'I.N.S.E.R.M. et le D.G.S.) le registre des tumeurs digestives situés au C.H.R.U. et mène des enquêtes ponctuelles sur certaines localisations (cancer du sein, cancer des voies aéro digestives supérieures) (5).

g) Les marqueurs biologiques

Ces marqueurs sont spécifiques pour chaque maladie, ils signalent la présence d'une maladie bien avant sa déclaration. Le Centre étudie tout particulièrement ce domaine. Les travaux s'accompagnent de la mise au point de méthodes de détection simples, avant les signes cliniques patents. Le service de radio-immunologie du Centre sert de référence pour les mesures. Ces études sont capitales, un diagnostic précoce étant le meilleur garant d'une évolution favorable dans le traitement de la maladie.

h) Pharmacocinétique - Etudes cliniques

Les C.R.L.C.C. sont l'interface idéale recherche-thérapeutique. A ce titre, la pharmacocinétique et l'évaluation de nouveaux médicaments, font partie des activités des équipes du Centre. Ainsi, c'est au Centre François BACLESSE que se sont déroulées les études cliniques du premier anticancéreux français, le Celiptium ou Acétate de N-Méthyl Elliptinium (Sanofi). Tous les autres anti cancéreux sont d'origine étrangère.

E) Les COOPERATIONS LOCALES

Depuis longtemps, le C.R.L.C.C. coopère avec l'environnement régional. Ces relations sont précieuses et ont grandement facilité le développement du Centre et de l'environnement scientifique régional.

De nombreux programmes sont menés avec des organismes extérieurs.

a) L'U.F.R. de pharmacie de Caen

Une coopération ancienne et importante existe avec l'U.F.R. de pharmacie pour le développement des essais in vitro et in vivo de nouvelles molécules anti cancéreuses.

b) CYCERON

L'implantation de CYCERON sera un atout supplé-

/...

mentaire pour permettre de confirmer la concentration intratumorale des drogues anti cancéreuses et pour la réalisation d'études métaboliques et pharmacocinétiques. La coopération avec CYCERON existe déjà puisque c'est le Centre qui lui apporte son soutien pour la radioprotection, et que c'est un médecin nucléaire du Centre François BACLESSE qui assure l'administration à l'homme des produits radioactifs. Les relations sont facilitées par le fait que le médecin de CYCERON est issu du Centre.

c) Le groupement de recherche en pharmacologie sur le Système Nerveux Central

Le groupement de recherche en pharmacologie sur le Système Nerveux Central sera aussi un point clé dans le développement du C.R.L.C.C. en lui permettant d'orienter ses recherches sur la douleur et l'anxiété des malades cancéreux.

d) Le Centre International de Toxicologie d'Evreux

L'utilisation de nouvelles drogues anticancéreuses nécessite obligatoirement une étude de la toxicité chez l'animal avant son administration à l'homme.

Cette obligation a conduit le C.R.L.C.C. à travailler avec le Centre International de Toxicologie (C.I.T.) d'Evreux qui a l'avantage de la proximité et une expérience de niveau international dans ce domaine.

e) Autres organismes

Il faut également citer les coopérations suivantes : l'étude de l'utilisation biomédicale des particules lourdes de haute énergie avec le G.A.N.I.L., la microscopie électronique avec l'I.S.M.R.A., des études anatomo-pathologiques sur les micro-noyaux avec le Centre International de Recherche sur le Cancer (C.I.R.C.) dépendant de l'O.M.S., etc...

2°/ CONCLUSION

Le progrès thérapeutique, donc l'amélioration constante des

/...

soins apportés aux malades, est la vocation fondamentale du Centre François BACLESSE. L'innovation technologique et scientifique est le moyen nécessaire. Le Centre François BACLESSE contribue à la vocation scientifique que la Région se donne. Il est indispensable, pour que s'accroisse encore son potentiel, que l'environnement scientifique dans lequel il s'insère tout naturellement, se développe.

3°/ LES PERSPECTIVES DU CENTRE FRANCOIS BACLESSE

Comme on a pu le constater précédemment, le Centre François BACLESSE est un élément clé dans le développement régional de l'axe biomédical.

A) Un POINT FORT : le TRAITEMENT du CANCER par le RAYONNEMENT

Le C.R.L.C.C. a pris il y a de nombreuses années comme spécificité "le traitement du cancer par le rayonnement". Cette spécificité lui a permis progressivement de monter en puissance, le reste ayant évolué autour.

Cette spécificité dans l'utilisation du rayonnement a permis au Centre de passer d'un Centre de niveau moyen en 1965 dans la hiérarchie française, à la troisième ou quatrième place, c'est-à-dire après Curie et Villejuif, Caen étant au même rang que Lyon. Ce point sera fortement renforcé, lorsque l'opération SATURNE aura atteint sa vitesse de croisière.

B) Un AJUSTEMENT des RESSOURCES du C.R.L.C.C. à sa VALEUR

Le problème pour le C.R.L.C.C. est qu'il a toujours les ressources correspondant au classement de 1965. Actuellement à la demande du C.R.L.C.C., une inspection de l'établissement est faite à des fins d'évaluation. Le reclassement du Centre François BACLESSE devrait lui permettre d'avoir des ressources correspondant à son vrai niveau. Des démarches pouvant faciliter cette reconnaissance doivent être entreprises.

C) Une VOLONTE de COOPERATION ACCRUE

Le Centre François BACLESSE entreprend déjà de nombreux programmes avec des organismes extérieurs, mais il reste ouvert à toutes sortes de coopérations pouvant être entreprises avec lui autour de ces axes privilégiés :

- l'épidémiologie ;
- la recherche clinique ;
- la cytométrie de flux ;
- l'étude de récepteurs hormonaux ;
- l'étude des marqueurs biochimiques du cancer ;
- l'intelligence artificielle.

D) La NECESSITE d'IMPLANTATION d'une UNITE I.N.S. E.R.M.

Il faut se rappeler que la recherche est hors budget global pour le C.R.L.C.C., ce qui l'oblige à trouver sans arrêt des financements extérieurs. Une des meilleures solutions pour résoudre ce problème serait l'implantation d'une unité I.N.S.E.R.M. pas seulement limitée au C.R.L.C.C.. Sa spécificité pourrait se baser sur les points forts du C.R.L.C.C., en particulier en informatique médicale. Il faudrait faciliter l'implantation ou l'accès à l'I.N.S.E.R.M. des chercheurs désirant implanter une telle Unité dans la Région pour avoir la masse critique nécessaire à cette création. Cette implantation pourrait se baser, entre autres, sur l'utilisation du réseau VIKMAN, spécificité de la région au niveau national, sur le dossier médical et le réseau ONCOLOG. Toutes les actions menées en ce sens ne feront que renforcer l'accroissement du potentiel scientifique régional et sa spécificité nationale. Elles devraient constituer une des priorités locales.

Centre François BACLESSE

Notes

- (1) - G.E.R.C.O. : Ce groupement rassemble les C.R.L.C.C.. d'Angers, de Nantes, de Rennes et de Caen. Il a été créé dans le but d'avoir des résultats rapides par la mise en commun de certains essais thérapeutiques, chaque Centre n'ayant pas la taille satisfaisante pour avoir des résultats statistiques rapides valables. Cette taille suffisante est atteinte avec le G.E.R.C.O.. En effet, les choses changent tellement vite qu'au bout de deux ans les traitements peuvent se trouver modifiés, d'où la nécessité de pouvoir rapidement juger de leur efficacité.
- (2) - L'opération SATURNE : Le choix de l'implantation à Caen de cette première européenne est la conséquence du développement du Centre dans les rayonnements. Il est bon de rappeler que le Centre François BACLESSE a pris, il y a de nombreuses années comme spécificité, "le traitement du cancer par le rayonnement". Cette spécificité lui a permis progressivement de se développer. Ce choix a ensuite obligé à faire de la chimiothérapie, puis de la chirurgie. Cette spécificité chirurgicale est venue du rayonnement. L'illustration en est SATURNE, qui fera de la radiothérapie per opératoire, c'est une chirurgie autour du rayonnement.

Pourquoi le choix d'un tel appareil au Centre François BACLESSE ? Il est le seul à pouvoir disposer d'un instrument radiothérapeutique dont les coûts de fonctionnement sont raisonnables. C'est le seul lieu où l'appareil peut avoir une utilisation continue. SATURNE est encore un instrument de recherche au service d'une meilleure thérapie. En effet, si des malades sont traités par cette méthode, il faut un certain recul pour pouvoir estimer le bénéfice obtenu et affiner au mieux le protocole opératoire, avant de l'étendre à tous les patients.

C'est à ce stade que SATURNE sera un instrument de thérapie, et non plus de recherche. Le principe est le suivant : illustrons le par l'exemple de la radiothérapie du petit bassin qui est le programme de recherche entrepris au Centre François BACLESSE. Pour traiter une tumeur au niveau du petit bassin, il faut 60 gray (dose de rayonnement), or l'intestin ne supporte pas plus de 40 gray. On ferait donc mourir le malade si on appliquait une dose supérieure à 40 gray. L'idée qui est d'origine japonaise est de faire d'abord les 40 gray que le colon peut supporter, et ensuite d'opérer le malade, de lui ouvrir l'abdomen, de repousser l'intestin et ensuite d'irradier la tumeur à 20 gray en une séance. On réussit ainsi à donner la dose totale nécessaire à la guérison.

Les applications de cet outil sont bien plus nombreuses, et bien d'autres tumeurs peuvent être ainsi traitées. C'est un acte de recherche avec un cadre particulier : une salle opératoire plus une salle de radiothérapie stérile, avec la possibilité de transfert du malade de l'un à l'autre. Ce type d'opération nécessite une infrastructure particulière pour permettre au chirurgien de faire une radiothérapie per opératoire. Quand ce type d'intervention est programmé, le chirurgien le fera dans la salle opératoire à côté de SATURNE pour permettre l'irradiation.

Dans le cadre de cet acte de recherche le C.R.L.C.C. n'a eu, pour l'ins-

tant, que 150 malades irradiés en per opératoire. Actuellement, il est au stade des essais thérapeutiques et de la comparaison avec les autres traitements pour juger de l'efficacité réelle. Si les résultats sont positifs, le C.R.L.C.C. recevra des malades de Nantes et de Rennes, cela deviendra alors un acte thérapeutique et non de recherche. SATURNE est la conséquence de la spécificité de BACLESSE qui lui a permis de créer un environnement favorable à une recherche de pointe.

- (3) - Le dossier médical : A l'aide d'une firme informatique, le Centre François BACLESSE a créé le premier dossier médical informatisé chronologique, accessible en texte clair. Cette idée simple posait de gros problèmes pratiques, le Centre François BACLESSE a eu le mérite d'obtenir une solution, grâce à une collaboration originale avec un industriel connaissant bien les problèmes informatiques rencontrés lors de la création de dossiers.

Ce dossier médical permet aux personnes habilitées et munies d'un "mot de passe", grâce à un numéro personnel à chaque malade, la consultation de l'ensemble du dossier à partir de n'importe quelle poste du Centre.

L'ensemble des informations est rédigé en clair, il contient à partir de la prise en charge du malade les données cliniques, les comptes rendus opératoires, histologiques, les examens de laboratoires, les courriers adressés aux médecins extérieurs. Il est complété par un résumé de l'ensemble du dossier. Les retombées de ce dossier sont multiples, la réalisation de meilleurs statistiques, un gain de temps considérable dans la gestion administrative (état-civil, médecins correspondants...), et surtout dans la prise en charge et le suivi thérapeutique du malade. Le Centre François BACLESSE, avec ce dossier, a réalisé une première mondiale dont peut être fier l'ensemble de la Région.

- (4) - Le réseau ONCOLOG : Depuis 1986, le Centre François BACLESSE s'est lancé dans l'informatisation du dossier médical sur des principes originaux, il s'est trouvé amené à aborder le domaine des systèmes experts, domaine peu exploré en cancérologie. Cette opération a été menée grâce au soutien de l'A.N.V.A.R., de la Ligue Nationale contre le cancer, et du Conseil Régional de Basse-Normandie. Une étude a été conduite au Centre par des spécialistes de COGNITECH, société spécialisée dans les systèmes experts qui avait déjà fait ses preuves dans de nombreux domaines (aviation, agriculture, etc...).

La collaboration de l'ensemble de ces partenaires est la clé du succès de cette réalisation, son originalité la plus grande est d'avoir réussi à trouver un partenaire industriel qui lui a donné les moyens techniques d'atteindre son but beaucoup plus vite que les autres.

Le but poursuivi est de rassembler, à l'aide d'un spécialiste des systèmes experts, l'expérience acquise par de nombreux médecins et chirurgiens sous forme de bases de connaissances dans un système informatique.

Celui-ci permet un classement des malades, la proposition des traitements adaptés, mais aussi de résoudre plus efficacement les problèmes de recherche clinique. L'avantage du système est de mettre à la disposition des médecins une expérience très grande à l'abri des trous de mémoire, permettant de gérer avec la plus grande rigueur des situations complexes. C'est une aide à la décision, en particulier en cancérologie où les paramètres sont nombreux et complexes.

Le système s'est d'abord intéressé en particulier aux tumeurs gynécologiques, avant d'être à la disposition des autres Centres (voir calendrier des réalisations). Le réseau ONCOLOG doit s'étendre à d'autres formes de cancer en liaison avec d'autres Centres de lutte contre le cancer, et être ouvert aux autres médecins, en particulier les généralistes, grâce à son accès en texte clair sans codage.

En conclusion, on peut citer le Professeur J.S. ABBATUCCI qui disait, que "Grâce à l'apport des systèmes experts et à l'aide du Conseil Régional, d'importants progrès pourront être réalisés en cancérologie :

- au plan individuel, en assurant à chaque malade la meilleure qualité des soins, quel que soit son lieu de domicile ;
- au plan collectif, en améliorant la recherche clinique, source des plus grands progrès acquis ces dernières années, et très prometteurs dans l'avenir".

Calendrier des réalisations :

Au cours de l'année 1985, une informatisation complète du dossier médical, en texte clair, sans codage, a été réalisée, en le mettant à la disposition de tout le personnel soignant autorisé, à tout moment, et dans tous les locaux de soins.

Mars 1986 : Le Médecin Directeur a souhaité poursuivre l'informatisation du Centre, par l'apport des techniques de l'Intelligence Artificielle (I.A.), et des Systèmes Experts (S.E.). La recherche de conseils efficaces par la collaboration étroite avec une société de services spécialisée en I.A. a été la démarche méthodologique délibérément adoptée pour définir les objectifs d'ensemble, évaluer les solutions à mettre en oeuvre et préciser les ressources à dégager.

Mars-Mai 1986 : La société COGNITECH (Paris) a donc réalisé au Centre François BACLESSE une étude d'impact, et la proposition d'une réalisation-pilote de Système Expert, compte tenu des diverses réflexions engendrées par l'étude d'impact, grâce à une aide à l'innovation de l'A.N.V.A.R. de Basse-Normandie.

Juin 1986 : Mise en service de ce système, utilisé quotidiennement depuis, accepté par tout ce personnel sans aucun problème d'adaptation.

Juin-Novembre 1986 : **Réalisation** d'un système expert pour la classification et la proposition thérapeutique des cancers du **col de l'utérus**.

Décembre 1986 - Février 1987 : La **validation** du démonstrateur (confrontation avec une centaine de dossiers cliniques concrets variés) est terminée pour le cancer du col de l'utérus.

Novembre 1987 - Avril 1988 : Compte tenu du succès de cette première expérience, les travaux se sont poursuivis pour le **cancer de l'ovaire**, grâce à une subvention de la **Ligue Nationale contre le Cancer**.

Novembre 1987 - Mai 1988 : **Formation** de deux médecins du Centre François BACLESSE, à la direction des projets en Intelligence Artificielle (40 jours de cours au total).

Mai 1988 - Septembre 1988 : **Validation** du système pour le cancer de l'ovaire.

Mai 1988 : **Acquisition** de l'ordinateur IBM 6150, grâce à une subvention du **Conseil Régional de Basse-Normandie**.

Juin 1988 : **Mise à la disposition** du système vers les autres Centres de Lutte contre le Cancer.

Septembre 1988 : **Réalisation** du Système Expert sur la **prévention des polypes**.

Septembre 1988 : Premiers essais **grand public** du système polypes.

Septembre-Décembre 1988 : **Réalisation** du Système Expert sur le **cancer du testicule**.

Novembre 1988 : **Etude d'impact et spécifications** du futur système complet ONCOLOG.

Décembre 1988 : **Début** des travaux sur le Système Expert sur le **cancer de la prostate**.

- (5) - Le registre des tumeurs du Calvados : L'épidémiologie est une branche de la médecine qui étudie les différents facteurs intervenant dans l'apparition et l'évolution des maladies, que ces facteurs dépendent de ces individus ou de leur environnement. L'épidémiologie tient une place majeure en cancérologie. Elle permet d'évaluer la qualité des traitements et aussi, grâce aux extrapolations possibles, les besoins sanitaires futurs, donc les formations et les équipements susceptibles d'y répondre.

Il existe en France 5 registres des tumeurs malignes reconnues par l'I.N.S.E.R.M. en 1988 :

- Bas-Rhin ;

/...

- Calvados (digestif et général) ;
- Doubs ;
- Isère ;
- Côte d'Or (digestif).

Depuis juin 1987, le Comité National des Registres (Direction Générale de la Santé - I.N.S.E.R.M.) a classé le Registre Général des Tumeurs du Calvados dans la catégorie présentant un intérêt local et national. Les qualités techniques et éthiques sont remplies, lui permettant le financement pour 1/3 par la Direction Générale de la Santé (D.G.S.), de 1/3 par l'I.N.S.E.R.M., le reste étant à la charge du Centre. Il y a également maintien d'un poste d'aide enquêtrice I.N.S.E.R.M. et collaboration avec l'Unité I.N.S.E.R.M. n° 287 (épidémiologie de cancers - Institut Gustave Roussy - Docteur Hélène SANCHO-GARNIER).

4) L'UNITE N° 320 I.N.S.E.R.M.
Boulevard Henri Bequerel
B.P. 5027

14021 CAEN CEDEX

Directeur : Pr. Jean-Claude BARON

I - GENERALITES

L'implantation d'une équipe I.N.S.E.R.M. est un facteur important pour la croissance du potentiel scientifique d'une région. La création de l'Unité n° 320 est le résultat de la politique volontariste de la Région dans ce domaine illustrée déjà par l'implantation de CYCERON. Grâce à celui-ci, elle a créé un pôle d'attraction pour des chercheurs de valeur, qui ont ensuite oeuvré pour la création de l'Unité. Celle-ci comble une lacune cruciale dans notre région. Il faut espérer que cet exemple fera boule de neige et facilitera l'implantation d'autres Unités.

Avant d'exposer les thèmes de l'Unité, il est bon de rappeler un certain nombre de règles de fonctionnement de l'I.N.S.E.R.M. pour mieux comprendre les atouts de cette création, et mesurer les difficultés rencontrées avant de l'obtenir. Une Unité I.N.S.E.R.M. est un financement d'équipes autour d'un projet scientifique animé par un Directeur. Son existence n'est jamais définitive, tout dépend des résultats scientifiques et en cas de grosses difficultés la direction générale, sur les conseils de ses instances scientifiques, peut décider de fermer l'Unité. Le premier souci des responsables d'une équipe, en particulier au début, comme à Caen, est d'obtenir les meilleurs résultats scientifiques possibles pour justifier son existence et un développement plus conséquent.

Une Unité I.N.S.E.R.M. est un financement recurrent de recherches pour 12 ans, mais qui peut cesser tous les quatre ans. Tous les ans, elle doit transmettre à sa direction une liste de publications. Au bout de 12 ans, le projet est terminé et l'Unité I.N.S.E.R.M. n'existe plus. Il faut refaire une demande avec un nouveau programme qui prolonge le précédent, mais qui a un autre titre. Le Directeur peut être le même. Une Commission et un Conseil Scientifique donnent leur avis au directeur général sur le lancement du nouveau programme.

Il ne faut pas oublier que la création d'une Unité I.N.S.E.R.M. repose sur un programme scientifique basé sur l'efficacité des chercheurs. C'est une décision lourde de conséquences, les éléments pouvant entraîner un revirement de situation étant le départ de chercheurs, une insuffisance de publications.... Par contre, elle s'accompagne d'aides notables, en particulier par la création de postes supplémentaires. La surveillance est étroite.

Une Unité comprend du personnel propre à l'I.N.S.E.R.M. et des personnels non I.N.S.E.R.M. locaux. Le personnel I.N.S.E.R.M. n'est pas attaché à son lieu de travail. Si au bout de 4, 8 ou 12 ans, l'Unité est fermée, ce personnel est redistribué sur le territoire national. Une création se fait sur un programme original présenté par des scientifiques de valeur, ceux-ci n'ayant pas

nécessairement tous le statut I.N.S.E.R.M., mais la présence d'un minimum de 3 chercheurs I.N.S.E.R.M. est obligatoire. Il faut savoir qu'un chercheur isolé ne peut pas être productif et la création d'un poste de chercheur s'accompagne toujours de celle d'autres postes comme, Ingénieurs, Techniciens et Administratifs (I.T.A.), qui sont tous calculés en fonction du nombre de chercheurs.

Le choix de la décentralisation dans une région de la part des chercheurs, en particulier ceux de l'I.N.S.E.R.M., se fait au vu des équipements mis à leur disposition, et de la valeur de l'environnement, en particulier celle des chercheurs existants. C'est M. ZARIFIAN, qui, initialement, en jouant sur le facteur d'attraction de CYCERON et l'environnement régional, a réussi à faire venir trois chercheurs I.N.S.E.R.M. : MM. ETEVENON, BOULENGER et BISSERBE. C'est sur cette base de 3 chercheurs que M. J-C. BARON a obtenu la création de l'Unité n° 320 à Caen. Le financement d'une Unité est constitué d'un budget de fonctionnement et d'équipement qui est attribué annuellement. Les salaires n'y sont pas compris, mais des crédits de vacances sont attribués.

Une bonne Unité peut espérer des créations de postes de chercheurs, en particulier au début, mais à condition d'avoir des candidats, et des candidats de grande valeur car la compétition est nationale. On peut aussi attirer des chercheurs par mutation. Les postes de techniciens sont ouverts d'abord aux mutations internes avant d'être ouverts aux candidats externes. Le problème est qu'il est difficile de faire venir des candidats valables dans la région. C'est seulement après l'échec des candidatures internes que les postes sont ouverts aux candidats externes à l'I.N.S.E.R.M.. Les grands organismes représentent ainsi une source importante d'emplois scientifiques.

Une Unité I.N.S.E.R.M. peut négocier des contrats industriels. Elle n'est pas prestataire de techniques mais de savoir faire, ce qu'on appelle des prestations de recherche. L'Unité obtient ces contrats uniquement sur son savoir faire scientifique et technique : création de méthodologies, établissement et réalisation d'un protocole... D'où l'intérêt des organismes de recherche pour le développement d'une région.

II - L'UNITE I.N.S.E.R.M. N° 320

CONSTITUTION

Elle comprend quatre chercheurs I.N.S.E.R.M., six professeurs, deux maîtres de conférences, des praticiens hospitaliers, des assistants, des ingénieurs, des techniciens, des étudiants et des thésards. Elle a pour titre : "la physiopathologie et pharmacologie du système nerveux central, et la tomogra-

phie par émission de positons". Elle est dirigée par M. J-C. BARON (Dr² I.N.S.E.R.M.) et elle s'articule autour de cinq équipes de chercheurs :

- Groupe I : sciences neurologiques. Responsable : Bernard LE-CHEVALIER ;
- Groupe II : psychopharmacologie clinique. Responsable : Professeur Edouard ZARIFIAN (avec trois chercheurs I.N.S.E.R.M. : Pierre ETEVENON, Jean-Philippe BOULENGER, Jean-Claude BISSERBE) ;
- Groupe III : localisation morphologique. Responsable : Daniel BLOYET ;
- Groupe IV : pharmacologie. Responsable : Maurice MOULIN ;
- Groupe V : développement et modèles expérimentaux. Responsable : Jean-Claude BARON.

Des personnes participant à cette Unité font également partie des équipes de recherche régionales universitaires ou hospitalières. Elles sont également présentées ici car les programmes de l'Unité sont différents de ceux pratiqués dans leur activité habituelle.

1°/ OBJECTIF GENERAL DE RECHERCHE

L'objectif général de l'Unité de recherche est de développer autour du Centre CYCERON un projet ambitieux de recherche clinique dans le domaine des neurosciences. La nécessité d'une exploitation scientifique rationnelle et productive de CYCERON dans ce domaine justifiait la création d'une structure de recherche sous l'égide de l'I.N.S.E.R.M.. Le potentiel local en matière de recherche clinique appliquée à la T.E.P. était suffisant, grâce à la proximité d'équipes universitaires de psychiatrie, de sciences neurologiques, de pharmacologie, et d'imagerie médicale qui avaient toutes déjà collaboré sur des protocoles de recherche utilisant la T.E.P., et qui font partie de l'Unité. D'autre part, la collaboration déjà effective de structures scientifiques locales établies ou en formation (groupe de recherche et d'explorations fonctionnelles en psychiatrie, U.F.R. de pharmacie de Caen, laboratoire de pharmacodynamie et de physiologie de Rouen, groupe d'étude et de recherche en sciences physiques de l'ingénieur à Caen, G.R.P.) était un élément déterminant.

Les thèmes de recherche proposés sont en continuité avec l'axe scientifique choisi par les quatre chercheurs I.N.S.E.R.M. associés dans la

demande : la physiopathologie et la pharmacologie du dysfonctionnement cortical. Ces thèmes, au nombre de trois, sont les suivants :

- désordres cognitifs et moteurs liés au vieillissement cérébral normal et pathologique ;
- mécanismes de la récupération fonctionnelle après lésion cérébrale ;
- psychopharmacologie des désordres mentaux et mode d'action des médicaments psychotropes.

Bien que centrée principalement sur la T.E.P. et l'homme malade, l'activité de l'Unité comprendra aussi, autour de ces thèmes :

- des investigations cliniques, pharmacologiques et électrophysiologiques sur le patient ;
- des études expérimentales en T.E.P. et hors T.E.P. sur des modèles physiopathologiques des affections étudiées chez l'homme ;
- le développement en laboratoire de nouvelles méthodes d'investigation (par exemple, nouveaux radioligands).

La validité et la signification même d'un tel projet imposaient la contribution directe et l'intégration effective des équipes universitaires pour obtenir un relevé de données cliniques, morphologiques et pharmacologiques détaillé. La thématique choisie nécessitait une coordination horizontale des cinq Groupes composant l'Unité du fait des nombreuses collaborations sur des projets communs. Les atouts pour la création de cette Unité étaient nombreux ; elle bénéficiait, grâce aux structures locales existantes de conditions excellentes. Ses points forts sont essentiellement au nombre de quatre :

1 - la proximité des services cliniques, dans un rayon de 500 m autour du Centre CYCERON, assurant d'une part le recrutement de patients aigus (par exemple, accident vasculaire cérébral récent, psychose aiguë) et d'autre part une communication rapide et facile entre les différentes équipes pour échanger les données cliniques, biologiques, pharmacologiques ou morphologiques inscrites au protocole ;

2 - l'unicité des services médicaux universitaires, permettant un suivi longitudinal à long terme des patients au travers des phases de leur maladie avec un taux minimum de pertes de suivi (par exemple, récupération progressive après accident vasculaire cérébral, suivi d'un patient psychotique ou anxieux), ainsi qu'un flot continu de patients grâce aux consultations spécialisées (par exemple, pathologie anxieuse) ;

/...

3 - un Centre de T.E.P., à orientation de recherche résolument clinique, ce qui permettra de disposer d'un large créneau horaire d'utilisation des équipements, et d'envisager une grande flexibilité dans les emplois du temps, en fonction des urgences cliniques ;

4 - les priorités des programmes radiochimiques établis en tenant largement compte des demandes des équipes de recherche clinique de l'Unité, ce qui permettra une bonne cohérence dans le choix des radioligands (par exemple, disponibilité simultanée des différents radioligands permettant l'étude des versants pré et post-synaptiques du système dopaminergique : récepteurs D₁ et D₂, sites de recapture, système vésiculaire pré-synaptique).

Chacun des trois thèmes comporte une activité de recherche sur l'homme, qui est prépondérante, mais aussi une activité annexe de recherche sur l'animal (indispensable pour répondre à certaines questions et pour développer certains modèles en rapport direct avec le thème clinique), et de recherche pharmacologique et radiochimique (située en amont de la T.E.P. et destinée à développer de nouvelles molécules marquées).

2°/ GROUPE I - SCIENCES NEUROLOGIQUES

A) PRESENTATION du GROUPE

Le Groupe de sciences neurologiques comprend 3 neurologues hospitalo-universitaires, 2 neurologues hospitaliers, 2 neurochirurgiens hospitalo-universitaires et 1 psychologue. Les membres du Groupe appartiennent à l'équipe de recherche de neuropathologie et des sciences neurologiques, équipe recommandée de l'Université de Caen et dirigée par le Professeur B. LECHEVALIER. Deux des neurologues (MM. B. LECHEVALIER et F. CHAPON) sont en outre neuropathologistes. Un troisième (M. V. de la SAYETTE) collabore actuellement à divers programmes de recherches en T.E.P. sur des récepteurs cérébraux aux benzodiazépines chez le babouin conduits au S.H.F.J. d'Orsay en collaboration avec laboratoire C.N.R.S. de M. R. NAQUET. Le Professeur DERLON a collaboré de longue date au S.H.F.J. à des travaux dans des domaines de la pathologie vasculaire et tumorale du cerveau et a initié et dirigé le projet CYCERON.

Les membres du Groupe travaillent dans le cadre du service de neuro-chirurgie et des deux services de neurologie, occupant les niveaux 12 et 13 du C.H.U. de Caen. A ces mêmes niveaux se trouvent le service de neuroradiologie dont 2 médecins participent au Groupe III de l'Unité,

ainsi que le service d'électroencéphalographie, le laboratoire de mesure du débit sanguin cérébral par inhalation de Xénon radioactif et le laboratoire de neuropathologie. Le Groupe dispose également d'un équipement vidéo et de matériels permettant la conduite de tests neuropsychologiques et d'épreuves d'activation dans divers domaines (langage, perception auditive ou visuelle, etc...). Deux orthophonistes assurent pour leur part la réalisation des tests de langage chez les aphasiques. Cet ensemble constitue un dispositif favorable à un large recrutement de patients, au recueil des données cliniques et para-cliniques et à leur analyse en vue d'inclusion dans des protocoles de recherche clinique.

B) PROJETS de RECHERCHE

L'intérêt porté par le Groupe à l'étude des démences dégénératives et vasculaires, d'une part, et à la neuropsychologie fonctionnelle, appliquée soit à des sujets cérébralement sains soit à des patients atteints de lésions focales (en particulier sous-corticales) d'origine vasculaire d'autre part, rejoint la partie clinique des deux premiers thèmes de recherche proposés dans l'Unité :

- le thème 1 : désordres cognitifs et moteurs liés ou vieillissement cérébral normal et pathologique ;
- le thème 2 : mécanismes de la récupération après un accident vasculaire cérébral.

Le Groupe a conduit depuis plusieurs années des travaux originaux utilisant la technique au ^{133}Xe et a collaboré avec M. BARON à un projet T.E.P. L'expérience acquise en ces domaines et la cohésion du Groupe représentent un apport appréciable et un facteur de réussite des études qui seront mises en oeuvre dans le cadre de l'Unité. La présence de CYCERON fournira la possibilité de coupler des études métaboliques cérébrales à des protocoles de recherche clinique déjà mis en oeuvre et éprouvés ou en projet.

3°/ GROUPE II - PSYCHOPHARMACOLOGIE CLINIQUE

A) PRESENTATION du GROUPE

Le Groupe de psychopharmacologie clinique rassemble

/...

sous la responsabilité d'un psychiatre hospitalo-universitaire (M. E. ZARIFIAN) : 2 psychiatres à l'I.N.S.E.R.M. (MM. J-P. BOULENGER et J-C. BISSERBE), 2 psychiatres hospitaliers et des étudiants de D.E.A.. Un médecin boursier candidat à l'I.N.S.E.R.M. pourrait rejoindre le Groupe en cas d'intégration à cet organisme. Enfin, une psychologue hospitalière participe à temps partiel aux travaux de recherche du groupe.

Le Groupe, localisé dans le service de psychiatrie du C.H.U. de Caen est une des équipes de recherche recommandées B*₁ de l'université de Caen. Il est également groupe coordinateur d'un réseau de recherches cliniques I.N.S.E.R.M. associant le laboratoire de chimie thérapeutique de Caen (Professeur ROBBIA), le service hospitalo-universitaire de psychiatrie de Rouen (Professeur COLONNA), le laboratoire de pharmacodynamie et physiologie de Rouen (Professeur COSTENTIN), le département de génétique des populations de l'I.N.E.D. (Professeur CHAVENTRE) et les U 109 (Professeur SCHWARTZ) et U 25 (Professeur BACH) de l'I.N.S.E.R.M..

Le laboratoire de cartographie électrophysiologique cérébrale que développe depuis 1987 un docteur ès-sciences, chargé de recherche I.N.S.E.R.M. (M. P. ETEVENON), est issu d'une formation de recherche recommandée d'électroencéphalographie quantitative (équipe B*₁, Paris Vème), dont il était responsable au centre hospitalier Sainte-Anne à Paris. Ce nouveau laboratoire s'est constitué à partir d'équipements amenés de Paris et de matériel neuf acheté grâce à des subventions diverses (M.R.T., C.E.A., via l'I.N.S.E.R.M. et la D.R.E.T.). Un contrat D.R.E.T. dont le responsable scientifique est ce chercheur, lui a permis l'attribution d'un scientifique du contingent, ingénieur spécialiste du traitement de signal (D.E.A.).

Le Groupe bénéficie de locaux propres au sein d'un service hospitalier universitaire de 75 lits avec un laboratoire permettant la préparation et le stockage des prélèvements biologiques nécessaires aux recherches entreprises. Une extension du Groupe est facilement envisageable sur place. Les responsabilités du Groupe au sein de l'équipe de psychopharmacologie clinique de Caen ont conduit à établir les structures de recherche clinique appropriées (personnels, aménagement des locaux, équipements, etc...). En plus de cette structuration interne de la recherche, il existe une structuration externe à trois niveaux : local, national et international. Il a été établi des collaborations avec d'autres Groupes s'intéressant au système nerveux central au sein de l'Université. L'animation du réseau de recherche clinique I.N.S.E.R.M. implique des collaborations avec la ville de Rouen et avec deux Unités I.N.S.E.R.M. de Paris, ainsi qu'avec l'Institut de Génétique des Populations. En outre, des collaborations existent avec le Centre Frédéric JOLIOT à Orsay dépendant du C.E.A. et le département de biologie de LERS-Synthélabo avec le Docteur S. LANGER.

Enfin, au plan international, il existe trois collabora-

tions effectives avec :

- l'Institut National de la Santé Mentale (N.I.M.H.) à Washington, dans le domaine de la psychiatrie cognitive ;

- le laboratoire de pharmacologie et de pharmacocinétique d'Odensee, au Danemark (Professeur Lars GRAM). Le Professeur GRAM est venu récemment participer un an aux travaux du Groupe ;

- le Professeur Helmut BECKMANN, qui dirige la chaire de psychiatrie de l'Université de Würzburg, qui est jumelée avec l'Université de Caen.

B) PROJETS de RECHERCHE

L'intérêt principal du Groupe porte sur la mise en évidence des effets thérapeutiques et sur l'étude du mécanisme d'action clinique et biologique des substances psychotropes. Ces axes sont indissociables des recherches visant à mieux comprendre les caractéristiques symptomatiques et les mécanismes physiopathologiques des affections psychiatriques pour lesquelles ces traitements sont indiqués. Dans ce sens, les travaux initiés du Groupe dans le domaine de la phénoménologie des troubles anxieux, dans celui de la génétique et dans l'approche cognitive des troubles de l'humeur sont complémentaires des approches visant à évaluer de manière plus précise et plus rigoureuse l'impact des médications psychotropes et leurs indications spécifiques.

Les différents axes de recherche s'intègrent entièrement au thème général de l'Unité. Certains de ces projets ont déjà fait l'objet de collaborations effectives avec les autres Groupes composant l'Unité. La mise en oeuvre de projets collaboratifs concernant les traitements antipsychotiques ont en particulier démontré tout l'intérêt des études par T.E.P. en psychopharmacologie clinique. De nouveaux projets concernant le domaine de la pathologie anxieuse et celui de la pathologie dépressive seront développés dans le cadre de l'Unité. Ces projets seront menés parallèlement aux autres activités scientifiques du Groupe dans le domaine de la psychopharmacologie clinique.

Ces investigations seront grandement facilitées par l'existence au sein du service de psychiatrie du C.H.U. de Caen de consultations spécialisées dans les problèmes d'anxiété et de dépression qui permettent le recrutement d'un matériel clinique adapté. Un premier volet de recherche consiste à étudier la pharmacologie clinique du système de l'adénosine au

moyen d'agents spécifiques agissant sur les différents éléments de ce système. L'adénosine et ses analogues sont impliqués comme médiateurs dans la triade protéine G1-Adénylcyclase et récepteur purinergique A1. Le deuxième volet est consacré à l'étude in vivo du système à l'adénosine au moyen des techniques T.E.P.. Cette exploration permettra d'envisager l'étude du système à l'adénosine chez les malades anxieux, mais aussi d'autres pathologies où l'adénosine pourrait jouer un rôle (dépression, psychoses). D'autres thèmes de recherche sont envisagés. Les deux premiers sont situés en amont de la T.E.P., et représentent une activité indispensable au développement des protocoles spécifiquement T.E.P.. Les deux derniers thèmes constituent le prolongement d'axes privilégiés de 2 chercheurs du Groupe.

a) Méthodologie des essais cliniques en psychopharmacologie

Le Groupe participe à la mise au point de protocoles et à la coordination d'essais cliniques multicentriques en psychopharmacologie, en particulier par une formation de médecins généralistes et spécialistes. Les différentes activités entrent dans le cadre d'une participation du Groupe au G.R.P..

b) Pharmacologie clinique et essais thérapeutiques des anxiolytiques

Le Groupe se consacre à l'étude de l'efficacité thérapeutique de médicaments nouvelles ou de médicaments psychotropes autres que les anxiolytiques classiques dans le traitement de la symptomatologie anxieuse et anxio-dépressive.

c) Cartographie électro-physiologique cérébrale (Professeur ETEVENON)

Trois thèmes seront abordés :

*** Développements méthodologiques**

Il s'agit d'optimiser et de développer des méthodes de cartographie électro-physiologique cérébrale en collaboration avec d'autres Centres de recherche : CYCERON, le C.H.R.U. de Caen (services de neurologie, de neurochirurgie et d'exploration fonctionnelle du système nerveux) et l'Université de Caen (E.N.S.I.C., I.S.M.R.A., Centre de calcul...).

*** Psychologie cognitive et cartographie E.E.G.**

Il s'agit de décrire les modifications cartographiques localisées dans différentes tâches (observation d'un dessin, écoute de musique...). Une fois ce travail effectué, une comparaison sera effectuée avec des sujets atteints de certaines pathologies (anxiété, psychoses...).

*** Etude du sommeil du sujet sain et du malade mental**

Cette étude sera effectuée en collaboration avec le service d'exploration fonctionnelle du C.H.R.U. de Caen (Professeur POTTIER), elle permettra une meilleure caractérisation du sommeil normal et pathologique (anxiété, dépression).

d) Adénosine = recherche expérimentale chez l'animal
(M. J-C. BISSERBE)

La méthode de marquage ex vivo des récepteurs à l'adénosine développée chez le rat par M. J-C. BISSERBE au S.H.F.J. d'Orsay, sera utilisée dans diverses investigations concernant le rôle du système à l'adénosine dans le comportement.

4°/ GROUPE III - LOCALISATION MORPHOLOGIQUE

A) PRESENTATION

L'équipe "Instrumentation Scientifique et Médicale" du Groupe d'Etude et de Recherche en Sciences Physiques de l'Ingénieur de Caen (G.E.R.S.I.C.), I.S.M.R.A. de l'Université de Caen, créée en 1980 et dirigée par le Professeur D. BLOYET, a pour activité de recherche principale l'analyse d'images biomédicales. Dans cet axe, elle a conduit une collaboration effective avec le S.H.F.J. d'Orsay pour établir une méthode d'analyse corrélative d'images tomographiques issues de différents instruments : tomodensitométrie X, Imagerie par Résonance Magnétique (I.R.M.) et T.E.P.

Le développement de l'axe "analyse d'images biomédicales" repose sur deux enseignants-chercheurs : M. R. LANDE, maître de confé-

rences et M. B. PLANCOULAIN, assistant, membres permanents de l'équipe, épaulés dans le cadre de la préparation de thèses ou de mémoire de D.E.A. par des étudiants de 3ème cycle. Le bilan actuel de cette activité est, depuis son lancement en 1980 de 14 publications ou communications à des congrès et de 4 thèses de doctorat (3ème cycle ou doctorat d'ingénieur).

L'intégration de ce Groupe à l'Unité n° 320 I.N.S.E. R.M. était logique en raison de sa bonne connaissance de l'image tomographique cérébrale et de la nécessité de localiser précisément les structures anatomiques et les lésions en T.E.P. pour interpréter de façon objective les données obtenues. L'apport de l'expérience retirée de la collaboration avec le S.H.F.J. dans le cadre de la thèse de doctorat d'ingénieur de M. J-M. TRAVERE est capital pour les projets étudiés. Ce travail portant sur le coeur permet une bonne connaissance de la T.E.P. et peut être généralisé à tout organe étudié avec cette technique, en particulier le cerveau. Depuis, M. J-M TRAVERE a été recruté par le C.E.A. pour diriger les activités informatiques de CYCERON.

B) PROJETS de RECHERCHE

Les thèmes de l'Unité sont organisés autour de l'application de la T.E.P. à l'étude physiopathologique et pharmacologique du système nerveux central, plus particulièrement centrée sur des études du métabolisme énergétique et protéique et des systèmes de neurotransmissions. Outre ces études cliniques et expérimentales en T.E.P., un versant autoradiographique chez l'animal est abordé. L'apport du Groupe est capital dans :

a) La localisation des structures et des lésions

C'est un des buts du Groupe. En effet, pour acquérir des résultats scientifiques valables, il faut déterminer de façon précise les structures morphologiques étudiées (les contours en T.E.P. sont très imprécis), et établir si ce sont des anomalies dues à la technique, à la pathologie ou à une sélection personnalisée de "régions d'intérêt"...

b) Le relevé des lésions morphologiques

Il permettra un diagnostic initial et la catégorisation précise des patients.

c) La quantification locale du degré d'atrophie corticale

Le problème se rencontre dans les 3 thèmes de recherche de l'Unité : le vieillissement cérébral et la démence, les lésions vasculaires et la schizophrénie. Le but du Groupe est de développer un logiciel de quantification locale de l'atrophie tout à fait original par rapport à ce qui a déjà été fait dans ce domaine.

5°/ GROUPE IV - PHARMACOLOGIE

A) PRESENTATION

Le Groupe est constitué de quatre enseignants chercheurs hospitalo-universitaires dont les activités de recherche ont porté essentiellement dans deux directions : recherche expérimentale sur l'animal et essais cliniques de médicaments chez l'homme. L'outil commun est constitué, d'une part, par l'équipement technique permettant la détermination de concentrations très faibles de médicaments et de leurs métabolites (radio-immunologie, chromatographie gazeuse liquide et sur plaque, spectrométrie de masse), d'autre part, par le savoir faire acquis dans le domaine des études pharmacocinétiques.

B) PROJETS de RECHERCHE

La T.E.P. est un outil dont les avantages peuvent être exploités en pharmacologie et plus particulièrement en neuro-psycho pharmacologie. La stratégie d'orientation de recherches du Groupe, en collaboration avec les autres participants de l'Unité, vise à la recherche d'un équilibre entre les études fondamentales et théoriques permettant la mise au point d'une méthodologie et des études appliquées, seules capables de préciser le mécanisme d'action des médicaments et d'intéresser les industriels du médicament.

Le but du Groupe est de valoriser dans le domaine de la pharmacologie du S.N.C. la T.E.P. comme un moyen d'innovation thérapeutique et d'évaluation prédictive de l'efficacité et de la sécurité d'une substance nouvelle.

a) Le choix des radioligands

Ce sont des molécules spécifiques du marquage des récepteurs (par exemple des récepteurs aux benzodiazepines). Des classes et des sous-classes actuellement connues seront fabriquées, à condition qu'elles soient facilement exploitables en T.E.P..

b) L'étude de la répartition cérébrale précise (cartographie)

L'étude des récepteurs correspondant à ces radioligands reste à faire. La tâche du Groupe sera d'établir une cartographie fonctionnelle de ces récepteurs. Une fois ce travail effectué, la connaissance de la répartition et de l'affinité "normale" de ces ligands permettra d'aborder l'étude des modifications d'origine pathologique et d'origine fonctionnelle, en particulier lors de l'administration d'autres médicaments.

Les compétences du Groupe sont aussi utilisables dans deux autres domaines d'application de la T.E.P. :

- les études pharmacologiques visant à déterminer les paramètres circulatoires métaboliques T.E.P. (exemple débit sanguin cérébral) ;
- développements méthodologiques de la mesure de la synthèse protéique cérébrale.

6°/ GROUPE V - DEVELOPPEMENT ET MODELES EXPERIMENTAUX

A) PRESENTATION

M. J-C. BARON qui a été le demandeur de l'Unité n° 320 est responsable du Groupe V.

Il a mis au point en 1979, en collaboration avec le Groupe E. MACKENZIE au L.E.R.S. Synthelabo et le Groupe C.N.R.S. de M.

R. NAQUET un protocole expérimental chez le babouin adulte pour études par la T.E.P. Ce protocole a été utilisé avec succès de façon continue au S.H.F.J. et a permis de nombreux travaux qui ont donné lieu à publications. Ces travaux furent limités, à l'époque, par l'encombrement de la caméra par d'autres projets limitant son utilisation, et par des difficultés techniques. Ces problèmes sont résolus par l'implantation de l'Unité à Caen et l'utilisation de CYCERON qui possède une singerie équipée.

B) PROJETS de RECHERCHE

a) Etude chez le babouin

Trois thèmes seront développés chez le babouin :

* Thème 1

Il concerne l'étude des désordres cognitifs du vieillissement cérébral et des démences.

* Thème 2

Mise au point d'un modèle d'étude pharmacologique et physio-pathologique de l'ischémie cérébrale focale aigue.

* Thème 3

L'étude de certains modèles comportementaux de stress ou de ralentissement psychomoteur chez le primate.

Dans un premier temps les études se concentreront sur les mécanismes d'action des médicaments. Un dernier volet de l'expérimentation chez le primate sera constitué par le développement méthodologique de nouveaux radioligands et éventuellement de nouveaux modèles biomathématiques d'investigation par la T.E.P..

b) Psychopharmacologie expérimentale (M. R. de BEAU-REPAIRE)

Le mécanisme d'action des psychotropes et des neu-

ropeptides est essentiellement connu dans son aspect biochimique. Ces substances pharmacologiques ont une action biologique variable selon le site du cerveau où elles agissent. Des études sont entreprises ici pour mieux connaître la localisation de l'action de ces substances, en particulier des psychotropes qui jusqu'à maintenant est mal connue. Il est conduit une investigation systématique de l'action des neuropeptides et de divers psychotropes sur le comportement, les grandes fonctions homéostasiques et les sécrétions endocriniennes. A ce titre, il faut signaler la mise au point de 3 modèles animaux différents destinés à étudier les effets physiologiques d'agents pharmacologiques ou de neuropeptides cérébraux.

c) Laboratoire d'autoradiographie quantitative et d'expérimentation chez le petit animal

L'équipement de ce laboratoire au sous-sol de CYCERON permet de réaliser des travaux en amont de la T.E.P. ou en parallèle des projets en cours.

Ils concernent :

*** Le développement de nouveaux radioligands**

Ces études permettent de s'assurer que le radioligand marqué par un émetteur de positons remplit les principales caractéristiques pour une utilisation favorable.

*** Etudes en rapport avec les thèmes de l'Unité**

Des études chez le rat peuvent s'avérer utiles chaque fois que l'on veut explorer la faisabilité d'un projet T.E.P. à moindre frais.

d) Le développement de radioligands

Ce travail, particulièrement long (18 à 36 mois environ) a commencé bien avant le démarrage de l'Unité. Un effort tout particulier a été mené dans ce sens car c'est sur cette étape que repose la productivité scientifique du groupe.

Ce secteur est sous la direction de Mme L. BARRE, docteur-ingénieur en chimie organique, qui a travaillé dès janvier 1986 au S.H.F.J. d'Orsay sur la radiochimie des émetteurs de positons.

/...

III - CONCLUSION

L'Unité n° 320 I.N.S.E.R.M. en est à son démarrage puisque sa création officielle est du 1er janvier 1989. Il est beaucoup trop tôt pour en attendre des retombées. Il faut faire confiance au travail des chercheurs dont il ne faut pas oublier que les programmes portent sur 12 ans. Il faut pour l'instant, consolider son développement et placer son personnel dans les meilleures conditions de travail pour obtenir le maintien et la croissance de l'Unité. On peut toutefois évaluer les conséquences directes de la création de l'Unité :

- Elle a eu un effet structurant sur la recherche régionale.

L'Unité est le fruit du rassemblement de chercheurs locaux autour de projets scientifiques originaux utilisant en partie ce magnifique instrument qu'est CYCERON. Sans cette réunion des scientifiques régionaux, il aurait été difficile de présenter des programmes justifiant l'intérêt de l'I.N.S.E.R.M..

- Elle traduit une progression du niveau scientifique régional qui est ainsi reconnue et le fait que la masse critique est atteinte par la Région dans le domaine des neurosciences. Elle traduit la reconnaissance par l'I.N.S.E.R.M. de la valeur des programmes présentés régionalement et pas seulement ceux utilisant CYCERON. Selon M. BARON, cette Unité peut espérer dans 10 ans, avec un développement correct, posséder un noyau d'une douzaine de chercheurs I.N.S.E.R.M. (5 à l'heure actuelle) et de 8 à 10 I.T.A.. En effet, seulement 6 à 8 postes de chargés de recherches sont créés par an pour toutes les Unités qui dépendent de la Commission n° 6 (neurosciences). Depuis sa création l'Unité n° 320 a attiré un chercheur parisien sur mutation et deux candidats ont de bonnes chances d'être recrutés dès 1991. Par ailleurs, elle a attiré 4 personnels I.T.A. en mutation de la région parisienne et 5 stagiaires (2 chercheurs étrangers et 3 étudiants français), tous financés par les organismes d'Etat. Elle a déjà réalisé un contrat industriel de 700 KF avec un groupe italien. Un ingénieur devrait être recruté en 1991.

Cet accroissement du nombre des chercheurs qui favorise le développement de l'Unité augmente les possibilités de création de postes scientifiques au niveau de la Région. On assiste à la création d'un potentiel local qui augmentera les possibilités de débouchés régionaux et la formation régionale en facilitant l'accès des jeunes à ces filières. Cet élément est important puisque le budget de fonctionnement de l'Unité est calculé en fonction du nombre de participants et de l'augmentation des besoins dus au développement scientifique. Ce budget peut être complété par des contrats

avec d'autres organismes nationaux, par exemple la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (C.N.A.M.), le M.R.T., la D.R.E.T. (Ministère de la Défense), l'A.N.V.A.R.. ou par des contrats avec l'industrie.

5) LE CENTRE REGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE
1, rue Joseph Rousselot

14000. CAEN

Directeur : Pr. THOMAS

I - GENERALITES

La transfusion sanguine est une structure particulière dans l'organisation sanitaire française. L'utilisation du sang et de ses dérivés qui ne sont pas considérés comme des médicaments a considérablement évolué ces dernières années et ils restent un élément prépondérant dans l'arsenal thérapeutique.

La recherche fait partie intégrante de l'activité des Centres dans le but d'améliorer, par une meilleure connaissance, la qualité et l'utilisation des dérivés sanguins. Il ne faut pas oublier que découvrir dans le sang humain de nouveaux produits thérapeutiques obéit à l'économie du don ainsi qu'à l'intérêt du don.

En France, la Transfusion Sanguine est une organisation d'Etat, dont les principes sont affirmés par le texte de loi voté le 21 juillet 1952 par le Parlement.

Le Centre de Transfusion départemental demeure actuellement la base du réseau transfusionnel français, il s'agit d'une cellule autonome et entièrement responsable. En principe, il n'existe qu'un Centre par département.

Il lui appartient :

- d'organiser la propagande, le recrutement et la collecte des donneurs de sang bénévoles de son département, en fonction de ses besoins en produits sanguins ;

- de délivrer du sang conservé, des concentrés de globules rouges préparés par le Centre, et de disposer d'un dépôt de produits stables en provenance du Centre de fractionnement dans la zone où il est situé, en équivalence du plasma que le département lui fournit.

- d'équilibrer ses besoins ou d'aider un autre Centre de Transfusion s'il est excédentaire, en procédant à des échanges de sang et de plasma.

Les Centres situés dans les grandes villes universitaires, près des centres hospitaliers régionaux, sont amenés à développer leur activité de laboratoires et à s'équiper d'appareillages techniques très perfectionnés. Ils sont la référence pour les autres Centres départementaux de leur région et effectuent les examens qui demandent un matériel important dont la rentabilité ne serait pas assurée dans les autres. On les désigne sous le nom de Centres Régionaux de Transfusion Sanguine.

Huit d'entre eux appelés Centres de Fractionnement sont équipés industriellement pour fractionner le plasma, ce qui les oblige à disposer de laboratoires de contrôle importants. Ils ont chacun une zone où s'exerce leur activité et la Basse-Normandie est rattachée au Centre de Paris.

En effet, les progrès de la biochimie des protéines et le développement industriel des techniques de cryobiologie et de lyophilisation permettent maintenant d'extraire du plasma un certain nombre de fractions dont l'utilisation thérapeutique est généralisée. Par exemple, les immunoglobulines, par leur concentration en anticorps 15 à 20 fois supérieure à celle des plasmas d'origines, constituent une arme efficace dans la prévention et la lutte contre les maladies infectieuses. Ce sont les Centres de Fractionnement qui ont mis au point les nouvelles préparations polyvalentes destinées à l'injection intra-veineuse, surtout employées dans les infections des brûlés et des immunodéprimés. Certaines immunoglobulines sont par contre "spécifiques" et destinées à protéger contre le tétanos, la variole, la coqueluche, les allergènes, voire le cytomégalovirus.

Il faut aussi noter que le fractionnement permet d'isoler les facteurs de coagulation et les fractions coagulantes utilisés dans le traitement des hémorragies mais aussi des facteurs inhibiteurs de la coagulation tels que l'anti-thrombine III qui diminuent le risque de thromboses veineuses et bien d'autres éléments.

Ces différentes préparations sont effectuées à partir des plasmas riches en éléments recherchés que leur envoient les autres Centres. Ces produits sont commercialisés et sont donc concurrencés par l'industrie privée. Il faut rappeler que si le sang est donné gratuitement, il n'est jamais facturé en tant que "substance", par contre les dépenses entraînées par son conditionnement, sa collecte, sa conservation, son contrôle et sa transformation en dérivés font l'objet d'une facturation légale remboursée intégralement par la Sécurité Sociale.

II - LE CENTRE REGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE DE CAEN

Le Centre de Caen est à la fois un Centre régional et départemental. Il est dirigé par le Professeur THOMAS qui est également enseignant à la faculté de médecine et responsable du laboratoire central d'hématologie du C.H.R.U..

Le Centre départemental de la Manche est situé à Saint-Lô, celui de l'Orne à Alençon. Des postes de Transfusion existent également à Cherbourg, Argentan et Lisieux.

/...

Le Centre régional de Caen est situé à proximité immédiate du C.H.R.U.. Son rôle dans le domaine de la recherche et surtout sa place importante dans l'activité sanitaire et économique de la Région sont souvent méconnus. Il constitue pourtant un élément important dans l'axe biomédical de la Région. Il est régi par la loi de 1901, et il est totalement indépendant des différentes structures hospitalières. Cette organisation lui confère une grande indépendance et une souplesse de fonctionnement.

Quelques chiffres permettent de mieux visualiser les potentiels du Centre de Transfusion Sanguine : c'est d'abord 74 emplois, en majeure partie du personnel très qualifié, c'est un budget annuel d'environ 47 millions de francs sur lequel sont prélevés les investissements nécessaires à son développement, c'est enfin et surtout environ 44 000 donateurs de sang bénévoles régionaux qui permettent à la Région l'autosuffisance dans les dérivés sanguins (chiffre 1988 = 44 786 donateurs).

La difficulté majeure du Centre est d'arriver à une gestion suffisamment rigoureuse, conciliant les investissements nécessaires au meilleur développement scientifique du Centre avec les impératifs économiques qui le régissent. Cette gestion s'est révélée bonne, le Centre ayant procédé ces dernières années à de nombreux investissements, tant au niveau humain que matériel, qui l'ont fait énormément progresser.

Depuis 1978, le Centre qui est implanté dans de nouveaux locaux situés au coeur du plateau hospitalier, a acquis un matériel de pointe améliorant sa rentabilité. Un gros effort de formation du personnel scientifique a été réalisé. L'ensemble de ces éléments dernièrement acquis lui permettent d'envisager de nouvelles perspectives de développement.

1°/ LE LABORATOIRE DE VIROLOGIE

Dirigé par Mme GEHAN (licenciée ès science), ce laboratoire composé de 3 laborantines partage son temps entre l'activité donateurs, malades et la recherche immunoenzymologique.

A) L'ACTIVITE DONNEUR

Elle effectue le dépistage des antigènes HBs et des anticorps anti HBC associés au virus de l'hépatite B. Lorsque l'un de ces deux

/...

tests est positif, les autres marqueurs du virus sont recherchés afin d'évaluer le stade de la maladie. Parallèlement, la recherche de l'antigène delta est effectuée. En effet, chez certains porteurs du virus de l'hépatite B, son association avec le virus de l'hépatite delta dans les formes aiguës et chroniques actives de la maladie est un indice de particulière gravité. Les marqueurs des hépatites non A et non B sont également recherchés.

Le porteur de ces divers marqueurs est écarté du don, car bien qu'il puisse être apparemment sain, son sang injecté à un receveur pourrait entraîner une hépatite grave.

a) Le dépistage du virus du S.I.D.A. (virus H.I.V. = Human Immuno déficiency Virus)

Ce test est obligatoire pour tout don de sang. En présence d'un dépistage positif ou douteux, on refait une recherche par une autre technique pour confirmer la présence de l'anticorps dû au virus dans le sang du malade. Cette technique s'accompagne de la recherche de l'antigène H.I.V. ainsi que de la recherche des anticorps anti VIH₂, anti HTLV₁ et anti HTLV₂ au besoin par Western Blot.

b) La recherche d'anticorps anticytomegalovirus (A.C.-M.V.)

Cette recherche a deux buts :

- sélectionner les sangs ne comportant pas ces anticorps ;
- détecter les sangs comportant un haut titre en anticorps A.C.M.V..

Le plasma de ces derniers sera récupéré pour faire des immunoglobulines A.C.M.V., utiles dans le traitement des immunodéprimés.

c) Le dépistage des anticorps tétaniques

Par une technique d'immunodiffusion, on isole comme précédemment le sang à haut titre en anticorps pour faire des immunoglobulines(2) antitétaniques.

d) Anticorps antipalustres

Ils sont recherchés par immunofluorescence chez tout sujet susceptible d'avoir été contaminé par un plasmodium.

B) L'ACTIVITE MALADE

Les techniques développées plus haut peuvent aussi s'appliquer aux sangs des malades. A ce titre, le laboratoire constitue une référence pour l'ensemble des autres laboratoires de la Région. Il est sollicité, par exemple, pour détecter les marqueurs des hépatites, pour le contrôle de la présence du virus H.I.V. dans le sang de certains patients.

C) Le MATERIEL

Ce laboratoire est très automatisé pour pouvoir effectuer de 400 à 500 tests quotidiens. Il dispose d'un matériel très sophistiqué, comme par exemple, le commandeur des laboratoires ABBOTT qui est un appareil uniquement disponible dans les Centres de Transfusion Sanguine.

D) La RECHERCHE

A côté des activités de routine, le laboratoire développe des activités de contrôle qui se rapprochent de la recherche. Il pratique maintenant la recherche systématique de l'infection du virus H.T.L.V.-1 chez tous les donneurs susceptibles de l'héberger (donneurs d'origine africaine et antillaise essentiellement). Ce virus est la cause d'une neuromyelopathie périphérique pouvant survenir trois ans après une transfusion de sang contaminé. Ce virus est d'autant plus intéressant qu'il appartient à la famille des retrovirus dont fait partie également le virus H.I.V. à l'origine du S.I.D.A.. Cet exemple démontre toutes les potentialités du laboratoire à effectuer des contrôles, en particulier dans le domaine de la virologie. Ces activités de contrôle sont appelées dans les années à venir à se développer. La compétence acquise par le laboratoire dans le contrôle au niveau d'échantillons sanguins peut être très utile à des travaux de recherche.

2°/ LE LABORATOIRE DE CULTURE CELLULAIRE

Dirigé par Mme le Docteur BATHO, ce laboratoire comprend deux laborantines dont une employée à mi-temps et Mme BERTIN (licenciée és sciences) qui s'occupe du domaine des cultures mixtes lymphocytaires.

Son activité s'exerce dans trois domaines différents :

- la production d'anticorps monoclonaux principalement ;
- les greffes ;
- la culture de moëlle osseuse.

A) La PRODUCTION d'ANTICORPS MONOCLONAUX

Ce domaine de recherche est très actif, il suscite de nombreux espoirs, tant au niveau scientifique, qu'au niveau industriel.

Cette technique consiste à immuniser des souris contre un antigène humain donné puis par des techniques de culture cellulaire, on fait fusionner les cellules de ces souris avec des cellules malignes immortelles. On obtient ainsi des cellules "immortelles" qui sont source d'une production infinie d'un anticorps parfaitement déterminé.

Si la théorie est simple, en revanche peu de laboratoires en France peuvent se vanter de bien maîtriser ces techniques. Le Centre de Transfusion a développé ce programme de production des réactifs pour le groupage sanguin, cette méthode lui permettant de ne plus dépendre des donneurs. Ce savoir-faire a été appliqué au domaine de la Transfusion, mais le travail est le même quel que soit le type d'anticorps monoclonaux recherchés.

Les anticorps monoclonaux intéressent de nombreuses équipes extérieures à la Transfusion Sanguine.

Le laboratoire semble actuellement le seul de la Région à posséder ces techniques, le matériel nécessaire, le personnel compétent. Son savoir-faire devrait être un élément important dans le développement d'un axe biomédical crédible.