► Les sciences de la vie se sont construites sur l'observation. Actuellement, une approche plus systémique permettant de rapprocher les différents niveaux d'organisation émerge. Elle s'appuie sur un ensemble de technologies et de stratégies permettant de construire des modèles de plus en plus prédictifs (« omiques », bio-informatique, biologie intégrative, biologie computationnelle, etc.). Ces modèles accélèrent le développement rationnel de nouvelles thérapies en évitant une ingénierie basée seulement sur l'essai et l'erreur. Cette approche à la fois holistique et prédictive modifie radicalement les modes de découvertes et de développement actuellement en œuvre dans les industries de santé. Elle implique aussi, face à l'émergence de nouveaux métiers à l'interface des disciplines des secteurs des sciences de la vie et des sciences de l'ingénieur, de repenser les cursus de formation des métiers de santé tant dans leurs contenus que dans les outils pédagogiques. ◀

Biologie des systèmes et ingénierie biologique modifient la découverte et le développement des médicaments

Jacques Haiech, Raoul Ranjeva,
Marie-Claude Kilhoffer

Laboratoire d'innovation
thérapeutique
et université de Strasbourg
UMR CNR 7200,
faculté de pharmacie
de Strasbourg
74, route du Rhin,
67401 Illkirch France.
haiech@unistra.fr

d'un milliard d'euros associé à un investissement équivalent des grandes sociétés pharmaceutiques. C'est aussi devenu un lieu commun de penser que l'augmentation des moyens injectés dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments ne permettra pas d'augmenter significativement la mise sur le marché de nouveaux médicaments si nous restons sur le paradigme historique « une pathologie, une cible, une drogue ».

Longtemps, notre appréhension réductionniste de la biologie s'est construite sur l'image de la cellule comme un grand sac de molécules. Progressivement, nous considérons que ces molécules sont les nœuds d'un réseau dynamique d'interactions permettant un échange de matière, d'énergie et d'informations dans la cellule. Nous avons réconcilié l'hypothèse holistique d'homéostasie de Claude Bernard et l'approche réductionniste des biochimistes et enzymologistes.

Dans cette vision du vivant où les interactions sont aussi – sinon plus – importantes que les macromolécules matérielles isolées, interagir avec une protéine cible induit une perturbation de l'homéostasie difficile à prévoir si l'on n'a pas une vision d'ensemble et exhaustive du système biologique étudié. Cette prédiction est d'autant plus complexe lorsqu'on intervient sur l'homéostasie cellulaire. Cela explique probablement

C'est devenu un lieu commun de déplorer le manque de nouveaux médicaments malgré un accroissement exponentiel des dépenses en recherche et développement. Plusieurs initiatives tant dans le secteur public que dans le secteur privé ont vu le jour pour essayer de renverser cette tendance sans pour l'instant de résultats tangibles.

L'action la plus spectaculaire revient aux États-Unis avec la création, en janvier 2011, par l'administration de B. Obama, d'un centre de découverte de nouveaux médicaments doté d'un milliard de dollars¹.

En Europe, l'industrie pharmaceutique a lancé le programme IMI (*innovative medicine initiative*) avec un investissement de la communauté européenne

¹ L'administration Obama a décidé d'investir 1 milliard de dollars pour créer un centre de recherche fédéral pour accélérer la découverte de nouveaux médicaments. Cette annonce a été faite le 22 janvier 2011. Ce centre s'appelle « The National Center for Advancing Translational Sciences » et sera un nouvel institut des National Institutes of Health. En France, dans le cadre des investissements d'avenir, la recherche translationnelle en médecine pourrait prendre une autre dimension dans les nouveaux instituts hospitalo-universitaires (IHU).

pourquoi la majorité des médicaments ciblent des protéines extracellulaires (récepteurs en particulier et messagers extracellulaires). Cela permet aussi de comprendre pourquoi les médicaments qui interagissent avec des protéines intracellulaires induisent des effets souvent décalés dans le temps (temps nécessaire pour retrouver après perturbation un nouvel équilibre ou homéostasie cellulaire conduisant parfois à des effets secondaires pathologiques).

Cette prise de conscience a conduit à rechercher des molécules agissant sur plusieurs cibles à la fois, dans l'espoir de modifier l'homéostasie cellulaire en essayant de ne pas générer un effet papillon.

Cette recherche, qui passe par le criblage de molécules sur des tests moléculaires spécifiques, puis par la validation des touches trouvées sur des tests secondaires plus intégrés, atteint ses limites [1-3]. L'utilisation de tests prenant en compte la globalité du système biologique devient nécessaire pour trouver des molécules nouvelles et dont le mode d'action est global et non pas spécifique d'une cible dite thérapeutique. Dans cet article, nous avons pour but d'analyser les changements profonds des sciences de la vie et de voir comment ces changements modifient, et à moyen terme vont révolutionner, la découverte et le développement des médicaments et faire émerger de nouveaux métiers dans les industries de santé.

Les changements en biologie

Pour parler des changements en biologie, il nous semble important de se mettre d'accord sur une sémantique.

Nous définissons le continuum qui va des sciences aux produits *via* la technologie. Les sciences se caractérisent par une question : « Comment ça marche ? », la technologie par : « Comment faire ? » et les produits et systèmes par : « Comment les vendre ? ». Ce continuum caractérise l'axe des abscisses de la cartographie qui va nous permettre d'analyser les changements en sciences de la vie et de la santé. L'axe des ordonnées est un axe temporel (Figure 1).

Nous considérons que les sciences expérimentales passent par trois phases :

- une phase descriptive où le scientifique observe et réalise des collections de données d'abord majoritairement qualitatives et qui tendent à devenir de plus en plus quantitatives ;
- une phase prédictive au cours de laquelle on essaie de modéliser des domaines du vivant à partir des données qualitatives et quantitatives les plus exhaustives possibles obtenues sur une partie du vivant considérée comme un système (c'est-à-dire un ensemble d'éléments organisés dans l'espace et dans le temps pour réaliser une fonction). La biologie systémique est ici définie comme l'approche permettant de modéliser une partie du vivant ;
- finalement, une phase explicative au cours de laquelle, à partir d'un nombre minimal d'hypothèses, on crée

un espace virtuel censé représenter une partie du vivant (une cellule, un organe, un organisme, etc.). On vérifie ensuite que cet espace virtuel est une représentation opérationnelle de la partie du vivant considérée. C'est aussi une représentation opérationnelle d'une théorie du vivant définie à partir d'un nombre minimal d'hypothèses. Ces phases ne sont pas exclusives l'une de l'autre. Il n'existe pas de grand soir où apparaît une nouvelle phase et disparaît la phase précédente. Les stratégies mises en œuvre et développées dans chaque phase évoluent aussi dans le temps. L'observation du vivant reste nécessaire pour valider les modèles prédictifs de la phase II et les théories de la troisième phase. On peut voir l'émergence de biologistes qui se spécialisent dans l'observation du vivant à côté de biologistes plus théoriciens. En physique, le continuum allant de la physique mathématique à la physique molle en passant par les physiciens spécialistes de l'architecture et de la construction des détecteurs de particules s'est progressivement construit au cours du temps.

Figure 1. Cartographie permettant de décrire l'évolution de la biologie/santé et l'évolution du transfert de technologie. Chaque changement de paradigme en science induit une modification des techniques biologiques. Ainsi, le passage de l'explicatif au prédictif induit l'émergence dans les biotechnologies de l'ingénierie biologique. Nous utilisons le mot innovation dans le sens d'un produit ou service ayant rencontré son marché. Les innovations originales ou de rupture ont toujours existé. Nous considérons que ces innovations de rupture sont l'objet du hasard dans les phases descriptives et prédictives (*serendipity*) et suivent une démarche plus rationnelle quand on aborde la phase explicative.

Figure 2. Les trois étapes dans la modélisation d'un système biologique.

Les conséquences des changements dans la première transition (du descriptif au quantitatif) : l'apport de la biologie systémique

Les mots clefs qui caractérisent la biologie systémique sont exhaustivité et approche globale ou holistique. Au risque de trop simplifier, nous considérons que modéliser un système biologique nécessite trois étapes (*bottom-up* ou approche montante) (Figure 2) :

- une description exhaustive et une gestion des éléments caractérisant la partie du vivant que nous étudions. Cela consiste en général à créer une base de données répertoriant les éléments du système biologique étudié. C'est le domaine de la bioinformatique au sens historique du terme (base de données, annotations, représentations des données, etc.). En intégrant différents types de données, on fait de la biologie intégrative.
- La deuxième étape consiste à analyser l'ensemble des relations entre les objets systématiquement répertoriés dans l'étape précédente. On obtient ainsi un graphe d'interactions ou « interactome ». Le but est alors d'étudier la géométrie et les propriétés de ce graphe. On a besoin d'outils venant de la théorie des graphes et des réseaux.
- La troisième étape consiste alors à caractériser et à modéliser les flux de matière, d'énergie ou d'informations existant dans ce graphe. Cette analyse de biologie computationnelle peut se faire en considérant que l'on a des échanges continus (on modélise en général en utilisant des équations différentielles ordinaires) ou des échanges quantiques (on a une approche stochastique).

Cette modélisation nécessite l'obtention d'un grand nombre d'observables fiables du système étudié. En effet, la construction d'un modèle prédictif dans un système complexe conduit à utiliser un nombre de plus en plus important de paramètres dans le modèle afin d'affiner les prédictions obtenues. Pour déterminer cet ensemble de paramètres, le nombre d'observables nécessaires augmente et la qualité des observations doit nécessairement s'améliorer.

Cela conduit à une production de type industriel d'acquisition des données biologiques.

Cette industrialisation d'acquisition des données biologiques en grand nombre a été rendue possible grâce à l'apparition des technologies à haut débit parfois appelées technologies « -omiques » (voir Encadré).

La biologie systémique permet d'approcher la recherche et le développement du médicament avec un œil neuf en substituant au paradigme « une pathologie, une cible, une drogue » un nouveau paradigme dans lequel une pathologie est associée à une homéostasie biologique anormale (réseau d'interaction ou de flux en équilibre) ; un médicament devra donc modifier

cet équilibre en agissant éventuellement sur différentes cibles pour restaurer une homéostasie cellulaire ou tissulaire normale.

Certains de nos médicaments les plus anciens sont maintenant connus comme agissant sur plusieurs cibles à la fois (l'aspirine en est un exemple). Il faut se rappeler qu'ils ont été trouvés par une approche essai et erreur testant leurs capacités à supprimer des symptômes, donc sur des tests intégrés et non pas sur la recherche de molécules interagissant spécifiquement avec une cible protéique donnée.

Par ailleurs, lorsqu'il est associé à une pathologie ou à un comportement normal d'organe, un modèle prédictif permet aussi de rechercher et de valider des biomarqueurs de cette pathologie et aussi de l'effet thérapeutique d'un médicament sur cette pathologie [4-7].

Toutefois, l'utilisation de la biologie systémique dans le processus de recherche et de développement de nouvelles substances actives demande un changement culturel dans les pratiques tant du secteur public dans le domaine de la recherche que du secteur privé dans le domaine du développement. De nouveaux métiers apparaissent : ingénieur en biologie systémique ou en ingénierie biologique. En fait, plus que des métiers, nous assistons à la création d'équipes qui associent des mathématiciens ou des physiciens modélisateurs avec des biologistes intégrateurs (capables d'appréhender le vivant dans sa globalité et dans toutes ses échelles). La formation de biologistes qui ne soient pas simplement des spécialistes de pharmacologie moléculaire ou des physiologistes demande de refonder les cursus. C'est probablement à ce niveau que se situera le principal goulot d'étranglement.

Définition des -omiques

Le suffixe *-ome* vient ici du sanscrit signifiant totalité et non pas du grec *oma* avec le sens de tumeur.

Ainsi, en partant de l'élément gène, l'ensemble des gènes s'appellera le génome et les lois structurant cet ensemble seront appelées génomique.

Si la biologie moléculaire inventée par Jacques Monod a pour objectif de comprendre les lois de la biologie à partir des molécules constituant le vivant, les scientifiques américains ont appelés biologie moléculaire les techniques permettant de faire de la biologie moléculaire.

Ainsi, on entend parler des techniques -omiques qui permettent de faire de la science-omique.

Dans le tableau suivant sont rassemblées les définitions des sciences-omiques et des techniques-omiques.

Élément	Ensemble (-ome)	Lois et structures (-omiques)	Technologie
Gène	Génome	Génomique	Séquençage, génie génétique
ARN messenger (transcrit)	Transcriptome	Transcriptomique	qPCR/ microarrays
Protéine	Protéome	Protéomique	Spectrométrie de masse
Métabolite	Métabolome	Métabolomique	Spectrométrie de masse
Interaction protéine-protéine	Interactome	Interactomique	Immunoprécipitation, double hybride, etc.

De l'ingénierie biologique vers le théranostique

L'émergence de l'ingénierie biologique accompagne la première transition en sciences de la vie (du descriptif au prédictif). Tout en héritant des différentes ingénieries du vivant (génie génétique, protéique, métabolomique, etc.), ce domaine technique intègre quatre concepts issus de la microélectronique :

- une approche guidée par la fonction à réaliser ;
- une simulation du système qui va réaliser la fonction voulue ;
- l'implémentation du système en utilisant des pièces standardisées construites à partir de la connaissance du vivant (*biobricks*, *cytobricks*, etc.) et qui seront assemblées dans un contexte lui aussi standardisé (organite, cellule, organisme, etc.) ;
- la validation du système implémenté.

La théranostique a pour objet de créer des systèmes capables d'associer le traitement et une méthode capable d'en suivre l'activité, voire d'en prédire l'efficacité (par exemple un système dosant le glucose associé à un système synthétisant et délivrant de l'insuline). On veut aussi que ces systèmes puissent s'intégrer « naturellement » dans l'organisme du patient à traiter.

On voit bien que la méthodologie développée dans le cadre de l'ingénierie biologique permet de créer les systèmes imaginés dans le cadre du théranostique associant capteurs mesurant l'efficacité d'une molécule et systèmes capables de délivrer dans l'organisme la molécule. L'ingénierie biologique développe les techniques et stratégies capables de développer de tels systèmes. Dans le cas du diabète, on peut imaginer un système de cellules souches pancréatiques qui vont se différencier en îlots de Langerhans en fonction des niveaux de glycémie. C'est l'objet d'une thèse réalisée en collaboration entre l'INRIA (Institut de recherche en informatique et en automatique) et un laboratoire du MIT (*Massachusetts institute of technology*).

L'ingénierie biologique est un ensemble de technologies en émergence et les applications sont encore peu nombreuses. Toutefois, l'ingénierie métabolique a profité des progrès de l'ingénierie biologique. La synthèse récente de l'artémisinine [8-10, 15] ou de l'hydrocortisone [11, 16] sont des exemples remarquables de ces progrès en ingénierie métabolique.

Plus récemment, la programmation de cellules eucaryotes a permis à l'équipe de Martin Fusseneger à Bâle d'améliorer la fécondation *in vivo* chez la vache en augmentant le taux de succès de 33 % à plus de 90 % [12]. Nous sommes très probablement au début d'une révolution dans l'utilisation de l'ingénierie biologique au service de la thérapie [13].

Les conséquences du changement dans la deuxième transition (du prédictif à l'explicatif) : les espaces virtuels

La deuxième transition en biologie (du prédictif à l'explicatif) conduit à définir des théories du vivant, c'est-à-dire à construire un espace virtuel d'une partie du vivant à partir d'un nombre minimum d'hypothèses.

Avoir une théorie, c'est avoir la possibilité de construire un monde virtuel qui, dans le meilleur des cas, représente de manière satisfaisante la partie du monde biologique réel que l'on voulait étudier.

Explorer ce monde virtuel permet d'explorer le vivant de manière plus efficace que lorsqu'on se déplace dans le monde réel.

Figure 3. Les trois étapes de construction d'un dispositif thérapeutique ou médical en ingénierie biologique.

De la même manière que la biologie de synthèse accompagnait la biologie systémique, la création de vie artificielle accompagne la théorisation du vivant. Les balbutiements de cette transition apparaissent dans les travaux de Craig Venter [14, 17].

La création de la vie artificielle est le prolongement naturel de l'ingénierie biologique mais elle s'en distingue par sa volonté de créer des objets artificiels qui ressemblent à la vie. Le but n'est pas de créer un avion qui permet de voler mais de créer un oiseau artificiel, c'est-à-dire un objet vivant ressemblant dans ses diverses fonctions à l'oiseau. On entre dans une démarche où s'entrelace la volonté de comprendre la vie mais aussi de la créer pour à la fois valider la ou les théories du vivant et améliorer le vivant, jusqu'à faire un vivant nouveau [18]. C'est particulièrement dans ce contexte que les problèmes éthiques se posent [17].

Les équipes capables de créer et d'explorer ces mondes virtuels puis d'utiliser cette exploration pour créer de nouveaux objets seront composées d'individus formés aux frontières des mathématiques et de la biologie.

Cheminement vers le futur : mathématiciens modélisateurs et biologistes intégrateurs

Si de nouvelles compétences sont nécessaires pour accompagner les deux transitions que vient de vivre ou que va vivre la biologie, il est clair que cela induit de nouveaux métiers et aussi de nouvelles méthodes pédagogiques pour acquérir ces nouvelles compétences.

Nous sommes au cœur d'une véritable interdisciplinarité où les barrières entre sous-disciplines biologiques devront être dépassées pour permettre l'émergence de biologistes intégrateurs, c'est-à-dire de biologistes capables d'intégrer des données décrivant le vivant à des échelles différentes (de la molécule à l'individu en passant par la

cellule et les organes). Cela est aussi vrai pour les mathématiciens ou les physiciens capables de créer des modèles prédictifs et, à terme, des théories ; ils ne peuvent plus être des spécialistes d'un domaine de l'univers des mathématiques. Ces nouveaux mathématiciens modélisateurs associés à des biologistes intégrateurs doivent être capables de travailler de concert sur une logique de projet et non pas dans une logique de discipline. Cela implique qu'au-delà d'un apprentissage des socles disciplinaires pour devenir un bon mathématicien ou un bon biologiste, il faut développer une pédagogie-projet où l'équipe est actrice de la formation des individus la composant. Il faudra aussi une forte composante humanitaire et sociale pour que ces

futurs scientifiques restent des citoyens et soient des acteurs importants d'une réflexion sur l'éthique de ces nouvelles approches en sciences du vivant [17].

Verra-t-on se déclencher une nouvelle bataille d'Hernani entre les anciens et les nouveaux biologistes ? Il faut espérer qu'en anticipant ces évolutions, nous serons capables de profiter des potentialités françaises pour participer à l'avancée des connaissances mais aussi aux capacités de création de produits et de services qui s'ouvrent.

En effet, l'émergence de ces nouveaux paradigmes va avoir un impact sur les modèles économiques mais aussi sur les modes de fonctionnement des industries de santé.

Parmi les nombreux débats que l'on peut ouvrir, trois champs devraient occuper notre réflexion dans les années à venir.

- Des nouvelles molécules actives agissent sur les réseaux : quelles stratégies pour les découvrir et les développer ?
- Les interfaces disciplinaires : la biologie systémique, l'ingénierie biologique et, à plus long terme, les théories du vivant nécessitent des équipes interdisciplinaires : comment les former ? C'est aussi en changeant nos paradigmes pédagogiques que nous pourrions casser les barrières disciplinaires. L'enseignant est aujourd'hui un acteur qui transmet des connaissances. Demain, il devra probablement être un entraîneur qui détecte et aide à développer les compétences des étudiants qui travailleront plus en équipe et en étant acteurs de leur formation.

• Le transfert technologique s'accélère et la diminution de la distance entre science et technologie implique un rapprochement plus fort et très en amont entre le secteur public (légitime dans la recherche fondamentale - la science) et le secteur privé (légitime dans le développement des techniques puis des produits et des services). Comment mettre en place des alliances permettant une meilleure fluidité ou médiation entre science et technique dans la biologie prédictive et explicative ? Comment mettre en œuvre des partenariats précompétitifs efficaces et plus citoyens ? De manière transversale à ces débats, nous devrions nous approprier et anticiper les questions éthiques qui apparaissent. L'apparition d'une technoscience résultant de la fusion entre biologie systémique et ingénierie biologique implique une prise en compte des responsabilités des acteurs en recherche et développement dans le domaine des sciences de la vie et de la santé, tant les acteurs du secteur privé que les acteurs du secteur public. Quand la science se rapproche des techniques, elle ne peut plus revendiquer une neutralité. ♦

SUMMARY

System biology and synthetic biology modify drug discovery and development

Life Sciences are built on observations. Right now, a more systemic approach allowing to integrate the different organizational levels in Biology is emerging. Such an approach uses a set of technologies and strategies allowing to build models that appear to be more and more predictive (omics, bioinformatics, integrative biology, computational biology...). Those models accelerate the rational development of new therapies avoiding an engineering based only on trials and errors. This approach both holistic and predictive radically modifies the discovery and development modalities used today in health industries. Moreover, because of the apparition of new jobs at the interface of disciplines, of private and public sectors and of life sciences and engineering sciences, this implies to rethink the training programs in both their contents and their pedagogical tools. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Sams-Dodd F. Research and market strategy: how choice of drug discovery approach can affect market position. *Drug Discov Today* 2007 ; 12 : 314-8.
2. Sams-Dodd F. Drug discovery: selecting the optimal approach. *Drug Discov Today* 2006 ; 11 : 465-72.
3. Sams-Dodd F. Target-based drug discovery: is something wrong? *Drug Discov Today* 2005 ; 10 : 139-47.
4. Xie L, Li J, Xie L, et al. Drug Discovery using chemical systems biology: identification of the protein-ligand binding network to explain the side effects of CETP inhibitors. *PLoS Comp Biol* 2009 ; 5 : e1000387.
5. Zak DE, Aderem A. Systems biology of innate immunity. *Immunol Rev* 2009 ; 227 : 264-82.
6. Kell D. Systems biology, metabolic modelling and metabolomics in drug discovery and development. *Drug Discov Today* 2006 ; 11 : 1085-92.
7. Butcher EC, Berg EL, Kunkel EJ. Systems biology in drug discovery. *Nat Biotech* 2004 ; 22 : 1253-9.
8. Dietrich JA, Yoshikuni Y, Fisher KJ, et al. A novel semi-biosynthetic route for artemisinin production using engineered substrate-promiscuous P450(BM3). *ACS Chem Biol* 2009 ; 4 : 261-7.
9. Anthony JR, Anthony LC, Nowroozi F, et al. Optimization of the mevalonate-based isoprenoid biosynthetic pathway in *Escherichia coli* for production of the anti-malarial drug precursor amorpha-4,11-diene. *Metab Eng* 2009 ; 11 : 13-9.
10. Keasling JD. Synthetic biology for synthetic chemistry. *ACS Chem Biol* 2008 ; 3 : 64-76.
11. Szczebara FM, Chandelier C, Villeret C, et al. Total biosynthesis of hydrocortisone from a simple carbon source in yeast. *Nat Biotech* 2003 ; 21 : 143-9.
12. Kemmer C, Fluri DA, Witschi U, et al. A designer network coordinating bovine artificial insemination by ovulation-triggered release of implanted sperms. *J Control Release* 2011 ; 150 : 23-9.
13. Aubel D, Fussenegger M. Mammalian synthetic biology: from tools to therapies. *Bioessays* 2010 ; 32 : 332-45.
14. Gibson DG, Glass JL, Lartigue C, et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 2010 ; 329 : 52-6.
15. Segura V. Génétique et amélioration d'*Artemisia annua* L. pour une production durable d'antipaludiques à base d'artémisinine. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 701-3.
16. Dumas B, Spagnoli R. Synthèse totale de l'hydrocortisone dans la levure de boulanger. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 1059-61.
17. Häfner S. Les iGEM 2009 : la biologie synth-éthique. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 986-92.
18. Danchin A. Saurons-nous construire une bactérie synthétique ? *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 533-40.

TIRÉS À PART

J. Haiech

Bon de commande

ISBN : 978-2-8425-4150-7 306 pages

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris

Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Pathologie tumorale des glandes salivaires** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC** en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

☐ Par chèque, à l'ordre de **EDK**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | |

Signature : .....