



Laboratoire d'Economie et de Sociologie du
Travail
Centre National de la Recherche Scientifique

35 Avenue Jules Ferry - 13626 Aix-en-Provence
Cédex

<http://www.univ-aix.fr/lest/>

**ESPACE D' INNOVATION
DANS LA BIOLOGIE
ET
RECOMPOSITION
D' ESPACES PRODUCTIFS**

**Analyse des processus institutionnels
et politiques en oeuvre**

Anne BRANCIARD

Rapport de recherche

Avril 1999

Programme CNRS « Enjeux économiques de l'innovation »

Cette recherche a été effectuée dans le cadre de l'appel d'offres 1997 du Programme CNRS « Enjeux économiques de l'innovation »

SOMMAIRE

Introduction	7
I. Les éléments de la constitution d'un espace scientifique et technique en biologie et génétique moléculaire en France.	13
1.1. Un cadre conceptuel : la construction sociétale d'un nouvel espace scientifique et technique, support d'un "espace d'innovation"	14
1.2. Bref historique de la biologie moléculaire	19
1.2.1. Les racines	19
1.2.2. La chronologie suivante retrace les principales étapes de construction et de diffusion du paradigme de la biologie moléculaire.....	19
1.2.3. Les outils du génie génétique et le tournant décisif du "clonage".	21
1.2.4. L'expansion de la biologie moléculaire, d'une science théorique à une science pratique : 1978 - 1985.	21
1.3. Les acteurs en présence	23
1.3.1. Les institutions étatiques préexistantes, l'action ministérielle	23
1.3.2. Les organismes publics de recherche.....	25
1.3.3. L'intervention d'un partenaire extérieur associatif : l'entrée de l'AFM dans le jeu des acteurs.	27
1.3.4. Les industriels	29
II. L'action publique pour le développement de la génomique et des biotechnologies.	31
2.1. Des mécanismes d'incitation et de coordination institutionnels segmentés, mais imbriquant public et privé	32
2.1.1. Les fondements de la constitution d'un espace scientifique et technique	32
2.1.1.1. <i>La coordination de l'action publique avec la recherche privée associative : une impulsion décisive pour la création d'un nouveau champ scientifique, la "génomique"</i>	32
2.1.1.2. <i>Les instruments de coordination entre organismes publics de recherche</i>	40
2.1.2. L'ouverture de l'espace scientifique et technique sur des besoins de la société..	56

2.1.2.1. <i>La coordination entre recherche fondamentale, recherche préclinique et recherche clinique : la science pour des applications bio-médicales</i>	57
2.1.2.2. <i>La conception des médicaments, les biothérapeutiques et les ajustements des stratégies de l'industrie pharmaceutique</i> :	58
2.1.2.3. <i>La difficile mise en relation de l'espace S&T avec l'espace industriel</i>	67
2.2. <i>La dynamique du fonctionnement des dispositifs d'incitation et de coordination</i>	83
2.2.1. <i>Dynamique scientifique et technique et inerties institutionnelles</i>	82
2.2.1.1. <i>L'impact structurant de l'AFM sur les orientations de la recherche en sciences de la vie</i>	84
2.2.1.2. <i>Le bilan du GREG : la délimitation d'une communauté scientifique</i>	87
2.2.1.3. <i>Une action publique discontinuée et incohérente, ne permettant pas l'institutionnalisation d'un espace scientifique et technique porteur d'innovations</i>	87
2.2.2. <i>Une faible efficacité en termes de performances technologiques, d'innovation, et de compétitivité</i>	88
2.2.2.1. <i>Les rendements économiques de la recherche</i>	90
2.2.2.2. <i>L'efficacité limitée du financement public de la R&D industrielle</i>	103
2.2.3. <i>Que conclure ... ?</i>	106
III. <i>Des logiques de diffusion et d'interdépendance dans les avancées scientifiques et techniques</i>	109
3.1. <i>Des avancées technologiques cumulatives, productrices d'irréversibilités</i>	109
3.1.1. <i>L'évolution des outils du génie génétique : des "sauts technologiques" permettant une accélération de la recherche sur les génomes</i>	109
3.1.2. <i>Instrumentation scientifique et trajectoire technologique : vers une convergence des méthodes</i>	111
3.1.3. <i>L'entrée massive de l'informatique dans la biologie aux différentes étapes de la production scientifique</i>	113

3.2. <i>L'organisation scientifique : les changements dans les pratiques scientifiques et les structures locales de recherche.</i>	116
3.2.1. L'impact des NTIC sur l'organisation et la conduite de l'activité scientifique : entre centralisation et diversité, diffusion et concurrence.....	116
3.2.2. L'émergence de nouvelles formes de création collective, l'organisation en consortia de recherche.....	119
3.2.3. La concentration des grands équipements : la pénétration de la "big science" dans la biologie	120
3.2.4. La structuration de la "filrière" de thérapie génique : ouverture en amont sur la recherche fondamentale, tendance à la standardisation et la normalisation des procédés en aval.	123
3.3. <i>Les avancées cognitives et les enjeux d'action : le maintien d'un "univers controversé".</i>	124
3.3.1. La "dépendance de sentier" du séquençage : vers un plus grand interventionnisme de la biologie ?.....	124
3.3.2. Vers un dépassement du paradigme de la biologie moléculaire ?	128
3.4. <i>Le rôle des programmes européens "Biotechnologie" et "Recherche en Biomédecine et Santé" (BIOMED2) : stimulation de la diffusion et recomposition de l'action publique de coordination à un niveau transnational</i>	130
3.4.1. Le programme "Biotechnologie",	131
3.4.2. Le programme BIOMED 2	134
3.5. <i>L'importation d'un "modèle" idéal-typique de production des connaissances, issu de la globalisation</i>	136
Conclusion	140
BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE	143
BIBLIOGRAPHIE SPECIFIQUE	145
Annexes	146

Introduction

Dans sa globalité, l'objet de la recherche dont est issu ce rapport est d'étudier les processus de construction des sciences et des techniques en biologie moléculaire et en génétique, et leur inscription, dans le contexte sociétal français actuel, dans des espaces productifs qui sont articulés à ces domaines par l'innovation, via les biotechnologies. Dans un premier temps, la recherche a été axée en priorité sur le secteur biomédical, avec le cas de l'innovation en thérapie génique. Elle s'appuie sur l'hypothèse que les recompositions de ces "espaces" accompagnent les redéfinitions dans les productions et diffusions de connaissances dans le tissu économique et social ; des changements dans les pratiques scientifiques et les structures locales de recherche ; ainsi que des évolutions dans les institutions et référentiels politiques.

- **Contexte du projet : de la science à l'innovation, quelques éléments d'approche théorique**

Dans la dynamique actuelle des systèmes productifs, les pays industrialisés recherchent à travers une compétitivité partiellement hors-prix, la création d'avantages compétitifs dans les échanges mondiaux (marchands ou non marchands). Dans ce sens, la compétitivité est entendue comme la capacité d'une société (d'un pays ou d'un territoire) à actualiser, enrichir et renouveler son potentiel naturel et humain, par l'imbrication organisationnelle croissante entre science, technique, production et demande. Elle tend donc à produire de la richesse en liaison avec une dynamique des besoins sociaux, sans qu'il y ait obligatoirement forte croissance, mais seulement spécificité dans l'échange économique et social autour de création d'activités nouvelles. On peut appréhender ce potentiel en terme de "patrimoine" sociétal. C'est cette capacité sociétale qui peut favoriser, freiner, ou orienter l'innovation, à différents niveaux ou selon les secteurs.

Dans ce nouveau contexte d'économie (refondée sur des critères émergents d'intégration accélérée des résultats de la recherche dans des produits nouveaux), il paraît donc intéressant d'étudier, dans le cadre d'un même domaine scientifique, la mise en place au niveau d'une société d'une capacité d'innovation, dont la portée dépasse le seul domaine d'application initial (phénomène de "spécialisation". Cf. Salais, Storper, 1993) et qui est susceptible, au terme d'un processus de diffusion des connaissances et d'apprentissage, de faire basculer des secteurs d'activités dans ce qui a été nommé un "nouveau paradigme productif" (nouvelles normes de production et de demande,

nouveaux marchés) (Iribarne, 1990), ou du moins de conduire à des transformations structurelles de ces secteurs.

L'approche évolutionniste contribue à mettre en exergue les notions de trajectoire et d'apprentissage. L'innovation y est conçue comme un processus permanent de développement d'un potentiel technique graduellement construit qui donne lieu, au travers d'apprentissages, à des "trajectoires d'innovation" définies comme des formes d'exploitation de ce potentiel par la création d'activités nouvelles, dans le cadre d'un paradigme techno-scientifique. Dans la phase de transition entre l'émergence de connaissances scientifiques et leur inscription dans des espaces productifs qu'elles tendent à remodeler, la dynamique repose sur des séquences de choix décentralisés, des mécanismes d'interdépendance, et des structures de réseaux sociaux, techniques et économiques préexistants qui peuvent se modifier au cours du processus (Foray, Freeman, 1992).

De celui-ci émergent donc plusieurs trajectoires possibles d'un changement technique, qui ne peuvent être spécifiées a priori.

Ces processus, les arrangements institutionnels qui y président, s'opèrent le plus souvent dans un contexte d'incertitude radicale, pour venir définir et finaliser progressivement les attendus des relations, entre leurs différents acteurs. Dans la phase de sélection/expérimentation des orientations scientifiques, les politiques scientifiques publiques et de recherche-développement des entreprises interviennent de façon interactive, selon des agencements à élucider, pour orienter l'identification et la sélectivité des programmes de recherche, les schémas d'action prioritaires, et intégrer de plus en plus les infrastructures de production des savoirs dans le système d'innovation. La phase ultérieure tend fréquemment à la plus grande standardisation possible de procédés techniques innovants pour une montée en généralisation des applications de la science, puis à une transition vers de nouveaux modes productifs dans différents secteurs, qui substituent une nouvelle technique ou viennent l'inscrire en complémentarité des anciennes. La composition de l'espace productif s'en trouve modifiée, tant au niveau des compétences et savoir-faire requis que des modes de produire et de leurs champs d'application. Mais les phases d'un processus d'innovation ne se succèdent pas dans ces différents espaces de façon linéaire, elles se chevauchent et s'imbriquent, produisant une "irréversibilité cumulative" due à des innovations graduelles, tant organisationnelles et institutionnelles que techniques.

Ces innovations incrémentales sont susceptibles de conduire, au travers de l'expérimentation, à une transformation qualitative de la technique elle-même, et à l'ouverture de nouvelles potentialités d'innovation, pouvant se cristalliser dans un nouveau paradigme dominant (Willinger, Zuscovitch, 1993), correspondant à de nouvelles logiques productives et formes de consommation, donc à une bifurcation socio-économique. Le processus peut aboutir ainsi à la formation d'un nouveau paradigme productif dans un secteur lorsque les techniques pratiquées font preuve de leur efficacité, mais celle-ci n'est pas forcément partie prenante d'une efficacité économique et sociale globale. De plus, il peut être source d'un "risque d'irréversibilité" (Willinger, Zuscovitch) par une "dépendance de sentier" technique engendrant son propre futur, et par la non-transmission d'options technologiques alternatives qui seraient susceptibles d'ouvrir elles-mêmes des perspectives autres, intéressantes dans d'autres orientations de société. L'interdépendance des éléments techniques et économiques rend en effet possible un très grand nombre de "solutions" qui ne répondent à aucun problème (Ellul, 1965). Le changement scientifique et technique contribue à la production de richesse sociale, lorsque les logiques d'interdépendance et de diffusion techniques, et les procédures d'incitation et mécanismes de coordination publics (dans le sens de la constitution et qualification de biens publics) se trouvent être en cohérence, à certains moments du temps historique et dans des espaces limités (Foray, Freeman, 1992).

La littérature consacrée ces dix dernières années à **l'économie de la science et de l'innovation** met en effet l'accent sur l'importance des **institutions** dans l'interaction entre enseignement supérieur, recherche publique et privée, structures de financement et d'intermédiation entre recherche et production de biens ou de services.

Elle met également en cause, avec l'émergence des modèles soulignant les interactions entre les différents lieux de production scientifique et technique, dont le "Chain link model" proposé par Kline et Rosenberg (1986), la séparation entre recherche fondamentale et recherche appliquée, et l'existence d'une relation causale, dans un schéma linéaire, entre découvertes scientifiques, R&D industrielle, et marché.

Enfin, le partage a priori entre recherche publique et recherche privée a été critiqué par plusieurs auteurs. Notamment, M. Callon (1994) montre que les investissements publics pour la production scientifique se justifient non en raison d'une caractéristique intrinsèque de la science comme bien public mais pour conserver à celle-ci un degré de

diversité et de flexibilité permettant à terme de laisser ouvert un plus grand éventail des possibles.

C'est en utilisant ce cadre d'analyse pour fondement, mais en cherchant à le spécifier avec nos outils pour le cas français, que nous souhaitons aborder les politiques de recherche en biologie et génétique moléculaires et leurs articulations avec le secteur médical.

- **La recherche biologique comme composante d'un espace d'innovation**

Les innovations scientifiques et les techniques de pointe élaborées par les biologistes et les biochimistes dans les laboratoires pour les avancées de leur discipline initient des processus industriels nouveaux, notamment dans l'industrie pharmaceutique ou agrochimique. Ceci tend à produire d'autres interrelations entre science (biologie moléculaire, génétique, biochimie) et technologies, et de nouvelles configurations de réseaux d'innovation associant aux laboratoires de recherche fondamentale et de recherche-développement, des groupes pharmaceutiques et des services cliniques (Julian-Reynier, Moatti, Bourret, 1996).

On notera que ces évolutions s'effectuent dans un contexte particulier puisque, sous la forme biotechnologique, les avancées techniques affectent l'être humain lui-même, et son environnement naturel. Depuis une quinzaine d'années, les développements scientifiques, juridiques et économiques tendent, en effet, à faire du vivant à la fois un "facteur de production" comme les autres, et une marchandise dont l'usage fait l'objet d'une réglementation encore incertaine. L'appropriation des biotechnologies tant dans le domaine médical que dans l'agriculture constitue un enjeu économique et sociologique, mais aussi éthique, en raison des "risques majeurs" créés par des effets imprévisibles, irréversibles, et à long terme de décisions ou de non décisions politiques prises dans des situations de connaissances "incomplètes".

Les biotechnologies¹ représentent un cas-type de technologie générique à fort contenu scientifique, qui diffuse transversalement au sein d'une grande partie de l'appareil productif. Alliées aux nouvelles technologies de l'information et de la communication, elles préfigureraient, selon certains, l'émergence d'un nouveau système

¹ Au sens de l'utilisation de molécules ou d'organismes vivants pour des technologies à applications industrielles et/ou la mise au point de technologies dédiées à l'étude du vivant.

technique au XXI^{ème} siècle. La maîtrise de leur développement constitue donc un fort enjeu national de compétitivité internationale².

Plusieurs caractéristiques se conjuguent actuellement pour désigner leur évolution :

- la nécessité d'une combinaison multidisciplinaire de corps de savoirs et de compétences
- la modification dans la manière de produire de la science biologique (automatisation, informatisation), qui conduit à une codification méthodique croissante (catalogues) des éléments biologiques, permettant de répondre à des demandes spécifiques. On est en effet dans une phase de rendements croissants des savoirs biotechnologiques, où les nouveaux savoirs ne se substituent pas aux anciens, mais s'y combinent en les systématisant.
- la proximité importante entre les connaissances fondamentales et une large gamme d'applications innovantes de type industriel (agrochimique ou pharmaceutique) ou pour l'environnement, qui se révèlent progressivement. Les biotechnologies sont en effet enracinées dans le milieu académique, et diffusent dans le milieu industriel, elles constituent donc une frange entre un monde dont la logique devrait être de maintenir la diversité, et un monde dont la logique est la standardisation. Sur un plan économique, la systématisation des connaissances biologiques peut à la fois permettre à des zones d'offre très spécialisées de se développer, généralement dans le milieu académique, et à des groupes industriels recherchant des rendements d'échelle d'homogénéiser leur production.

Cette tension entre une tendance à la standardisation et un maintien de la diversification est gérée par les modalités de rencontre entre des dispositifs d'action publique et des configurations d'acteurs constituées de laboratoires, d'universités, d'équipements, et d'entreprises, qui peuvent être inscrites dans des réseaux ou dans des espaces localisés.

Des questions nouvelles se posent donc en terme d'organisation et d'orientation de la recherche scientifique et du système d'innovation, et de la place des politiques publiques et des différentes institutions dans ces mutations.

² Ce secteur est en effet l'un des plus créateurs d'emploi (6 % de croissance annuelle, selon le Livre Blanc "Croissance, compétitivité, emploi" de la Commission Européenne, 1993), et il représente 9 % de la valeur ajoutée brute de la Communauté, soit environ 45 milliards d'Écus, et occupe 8 % de la main d'œuvre, soit environ 9 millions de personnes.

Actuellement, dans le domaine de la biologie moléculaire et de la génétique, la distinction traditionnelle entre recherches fondamentales et recherches appliquées tend à s'effacer, au profit d'une interpénétration croissante entre la recherche de "connaissances objectives" (attribut originel de la science) et la recherche d'efficacité (attribut de la technique), induisant un phénomène d'hybridation entre activités scientifiques, techniques, industrielles, et financières. Dans le "modèle de la Triple Hélice" avancé par Etzkowitz et Leydesdorff (1997), la localisation de ce qui évoluerait désormais vers une "co-production" de connaissances se situe à l'intersection de trois sphères institutionnelles qui interagissent, l'Université et les organismes de recherche, l'industrie, et les pouvoirs publics. En outre, dans le domaine de la génétique médicale, l'introduction de la demande des malades par le biais des associations, implique des interventions multiples tout au long de la chaîne de création d'activités technoscientifiques, propulsant les associations au rang de partenaires essentiels de la mise en place de sites scientifiques et industriels. L'élaboration des savoirs et des pratiques scientifiques est donc insérée dans un contexte économique et social, dont les conditions d'efficacité en France pour une articulation entre système de recherche et système d'innovation ont fait l'objet de notre étude sur la décennie 1985-1996, phase de mise en place des trajectoires de la biologie moléculaire contemporaine et de ses applications.

I. Les éléments de la constitution d'un espace scientifique et technique en biologie et génétique moléculaires en France

Les biotechnologies, de même que la médecine, sont un domaine d'application de la biologie fondamentale, c'est à dire de la connaissance des êtres vivants, au plan structurel et fonctionnel. La "révolution moléculaire" qu'ont connue les sciences du vivant depuis le milieu du XXe siècle a permis la description des mécanismes fondamentaux de fonctionnement et de reproduction des organismes vivants, mais aussi provoqué la formation de technologies permettant de modifier leurs caractéristiques et leur métabolisme, donc de maîtriser peut-être leur évolution. Actuellement, les outils biomoléculaires commencent à être utilisés, tant en médecine qu'en biotechnologie, l'une et l'autre s'écartant de plus en plus des voies empiriques, à mesure que progressent les connaissances fondamentales. En 1982, l'idée de transgénèse, modification ciblée de végétaux ou d'animaux par introduction d'un gène, a été concrétisée aux Etats-Unis, tandis que les biotechnologies industrialisaient la production d'insuline humaine par des bactéries ou des levures et mettaient au point des vaccins obtenus par génie génétique.

Mais, dès la fin des années soixante, les biologistes moléculaires américains, rompus aux techniques physico-chimiques, et pénétrés d'une vision de la science comme moyen d'agir sur le monde, anticipaient l'acquisition d'outils permettant la manipulation des gènes, et les applications thérapeutiques et économiques possibles. Tandis qu'en France, où les travaux à l'Institut Pasteur de Monod, Jacob et Lwoff sur les mécanismes moléculaires de régulation étaient venus culminer l'édifice de la biologie moléculaire, valant à leurs auteurs en 1965 le prix Nobel de médecine et de physiologie, la possibilité de telles applications paraissait hors de portée, parcequ'en dehors du champ de production des connaissances, sur lequel est axée la science française, sans connexion établie avec la production d'utilité économique et sociale. Ce décalage de posture, qui explique l'introduction tardive en France des techniques du génie génétique, trouve aussi son inscription dans les institutions, et leur mode de fonctionnement et d'évolution.

Nous schématiserons un "modèle" de construction d'un nouvel espace scientifique et technique, correspondant aux paramètres significatifs de ce champ nouveau et de son développement. Puis nous indiquerons les principales étapes historiques de la construction de la biologie moléculaire, jusqu'à la phase de mise en place en France de la biologie moléculaire contemporaine, entre molécules et génomes ; enfin nous

dresserons l'état des acteurs publics et privés intervenus dans cette phase qui couvre une décennie (1985 - 1995) et qui aboutit à une configuration spécifique.

1.1. Un cadre conceptuel : la construction sociétale d'un nouvel espace scientifique et technique, support d'un "espace d'innovation"

L'analyse sociétale du LEST, qui appréhende les mécanismes ou processus par lesquels se construisent des cohérences sociétales (Maurice, Sellier, Silvestre, 1982), représente un atout pour comprendre la dynamique de l'innovation. L'innovation, dans cette approche, est conçue comme un ensemble complexe de processus divers : organisationnels, relationnels, d'apprentissage, de transfert de savoirs et de savoirs-faire. La démarche sociétale est celle d'une endogénéisation de l'innovation, par rapport notamment à une exogénéité des règles d'encadrement et de la dynamique économique mondialisée, impliquant la mobilisation de ressources spécifiques. L'analyse sociétale partage donc avec les développements récents en économie de l'innovation la conception d'un processus d'innovation saisi comme processus d'apprentissage.

Par rapport aux approches énoncées en introduction, ce cadre conceptuel permet d'intégrer dans la notion d'apprentissage les relations des unités de production de l'innovation (laboratoires de recherche ou entreprises) à leur "environnement" sociétal, cadre susceptible d'être confronté au concept de "système national d'innovation" (en particulier selon Lundwall, 1992, qui fait de l'innovation un processus socialement encadré dans une construction institutionnelle spécifique). Dans l'analyse sociétale de l'innovation (Maurice et al., 1993), s'appuyant notamment sur les travaux d'Amendola et Gaffard, les "ressources génériques" issues du système académique deviennent des "actifs spécifiques" (acteurs) en fonction de leur champ d'inscription, et leur efficacité économique dépend des combinaisons productives dans lesquelles ils opèrent, de leurs configurations de relations, et de leur insertion dans un apprentissage collectif. A la fois vecteurs et résultats de la dynamique d'innovation, ils sont également, par l'interdépendance de leur processus de socialisation et de leurs formes particulières de structuration organisationnelle, porteurs d'irréversibilités propres à chaque pays, traduisant la façon dont les unités de recherche et de production sont encadrées dans des "espaces d'innovation".

L'espace d'innovation est ainsi un construit social généré par les interdépendances entre des acteurs relevant de différents "espaces" (espaces scientifique et technique, espace éducatif, espace industriel et du marché) qui participent au processus

d'innovation. Il intègre transversalement les différents niveaux (micro, méso, macro) de la société dans laquelle il se situe, ce qui renvoie aux formes de construction d'acteurs. Il s'agit donc d'une approche globale qui nécessite différents niveaux d'observation et d'analyse, sans se réduire à aucun de ceux-ci.

La configuration de relations, qui est le support de la dynamique de l'innovation, peut être analysée dans ses dimensions cognitive, organisationnelle, politique et institutionnelle :

- **La dimension cognitive** s'inscrit dans l'association étroite des processus d'innovation médicale à la production de connaissances scientifiques et de savoirs nouveaux, au rapprochement de disciplines différentes (par ex. la biologie, la biochimie, la génétique, la chimie structurale...). En même temps que les savoirs se spécialisent et se cloisonnent, les aspects combinatoires prennent davantage d'importance dans le développement scientifique et technique. Ceci rejoindrait l'observation des évolutionnistes d'un glissement des principes sous-jacents de la division du travail, d'une logique technique et de rendement à une logique de compétence et d'apprentissage. De façon différenciée selon les secteurs, la division technique serait progressivement supplantée par une division cognitive du travail, fondée sur des "blocs de savoirs", et nécessitant de nouveaux modes de coordination, favorisant l'apprentissage collectif et l'intégration de ces blocs de savoirs pour aboutir à la production de valeurs d'usage. Une telle évolution s'accompagnerait d'une certaine recomposition organisationnelle des processus de production (Moati, Mouhoud, 1994). Elle pourrait toutefois être interprétée selon la vision d'une imbrication croissante des connaissances et des techniques.

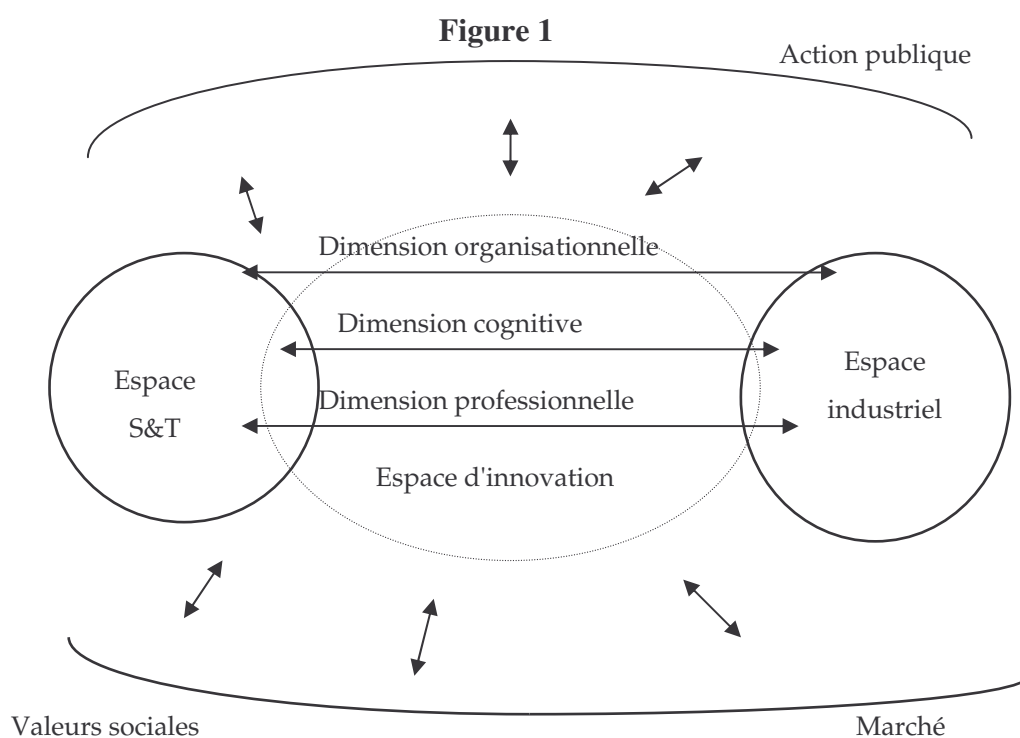
- **La dimension organisationnelle** se révélerait par la recomposition d'un espace productif impliquant la mise en place de formes de coordination nouvelles entre laboratoires publics et privés, firmes, et services cliniques. Ces formes de coordination sont impulsées ou supportées par des acteurs "innovants" créant des activités spécifiques sur des créneaux de spécialisation ou de combinaison d'activités (Branciard, Huard, Mossé, 1994). Ce nouvel espace productif peut être un espace spécifique de circulation de nouvelles connaissances et techniques, exigeant des arrangements institutionnels complexes, et suscitant des transformations sociales qui déstabilisent les modes d'organisation dominants dans le secteur sanitaire. Ainsi, une innovation technique complexe, fondée sur une complémentarité d'activités de statut différent (sphère publique ou sphère marchande), va enclencher un processus d'appropriation collective de cette innovation par les différents intervenants, et d'apprentissage

organisationnel qui enrichit les compétences individuelles et collectives, dans des ajustements par coopération/concurrence. De nouvelles potentialités d'application sont ainsi créées (innovations incrémentales). Dans ce processus, les mécanismes cognitifs nés de l'agencement des ressources humaines (rapprochement et déplacements d'acteurs, mobilités professionnelles, complémentarité des savoirs spécifiques, renouvellement des compétences et des qualifications, apprentissage de nouveaux référents), et la transformation des formes organisationnelles et relationnelles qui sous-tendent le processus productif (spécialisation, intégration verticale et mise en réseau, coopération entre agents à statut publique ou privée) jouent un rôle central (cf. notamment Callon, 1989). L'intégration d'une logique ascendante de l'utilisateur vers la production du service implique des rétroactions multiples tout au long de la chaîne de création de l'activité (y compris sa reconnaissance institutionnelle), l'introduction d'une prise en compte des résultats (valeur d'usage publique ou privée) et non plus seulement d'une variation dans les prestations ou produits immédiats (valeur d'échange). Ainsi l'introduction de la demande des malades dans l'activité productive médicale, notamment sous la pression des associations, implique l'incorporation dans le produit ou le procédé d'une spécification en fonction des demandeurs, elle peut conduire à l'apparition de nouvelles formes de procès de production à la marge du "noyau dur" productif, devenant prémonitoire de la recomposition de l'espace productif sanitaire vers une médecine prédictive. Il est nécessaire d'apprécier selon quelles modalités et logiques d'acteurs, ces différents éléments "informent" les orientations de la recherche fondamentale, par exemple permettent une confrontation sur la tendance à "l'individualisation" de la gestion des risques que contient le développement possible d'une médecine de prédiction, versus des programmes de recherche axés sur des aspects plus collectifs de la santé, et quelles sont l'importance et les voies de pénétration de la logique marchande et d'extension des marchés accompagnant la demande, dans ces champs scientifiques.

• **Les dimensions politique et institutionnelle** sont d'autant plus présentes que l'activité médicale est intrinsèquement une intervention au sein de la vie sociale, dont la légitimité et l'efficacité n'ont de sens que par rapport à son intime construction. Encore plus qu'ailleurs, les innovations peuvent être questionnées en termes de finalités, d'efficacité, en fonction des domaines et des formes d'interventions sur l'homme et la société. La construction d'une cohérence permettant un processus innovant, de la sélection dans les options techniques jusqu'à la création d'activité nouvelle, et incluant sa diffusion, son appropriation sociale, sa généralisation, s'opère au travers d'une médiation d'acteurs collectifs et d'institutions, privés et publics, de concertation, de négociation, et d'action publique (interventions de l'Etat et de différents niveaux

territoriaux sur les structures locales d'innovation) qui correspondent à la confrontation de logiques différentes en univers controversé. Dès lors les modalités de la régulation institutionnelle, la production de nouveaux savoirs collectifs et d'apprentissage par ces acteurs, et de nouvelles règles et normes dans le domaine médical, sont d'autant plus intéressantes à étudier qu'en France, le modèle des débats politiques et institutionnels est plus souvent celui du consensus par ajustements mutuels que celui d'une confrontation de positions divergentes "informées" par ce qui est présenté comme l'expertise scientifique "en l'état des connaissances".

La figure suivante (fig. 1) schématise la construction d'un "espace d'innovation" à partir d'un nouvel espace scientifique et technique en biologie.



S'appuyant sur le repérage de ces dimensions énoncées, l'accent peut être mis sur les processus institutionnels de confrontation des logiques, convergentes ou contradictoires, dans les controverses sur l'usage des avancées scientifiques, sur l'élaboration des référents de l'action publique dans les politiques de recherche et technologiques, sur la dynamique de construction des acteurs méso et macro en interdépendance avec l'évolution des pratiques locales des acteurs micro, et sur l'émergence et l'évolution concomitante de la topologie et de l'organisation d'un "espace d'innovation". L'organisation des rapports de conflit ou

concurrence/coopération entre intervenants de la recherche/innovation (académique et industrielle) est alors conçue comme une procédure interactive de découverte, inscrite dans une séquence de conjectures et réfutations, qui ne peut être assimilée à un simple processus d'apprentissage entre organisations science-industrie-services, considéré comme de l'acquisition d'informations scientifiques (Quéré, Ravix, 1995).

A chacune des séquences du processus, le problème est celui des conditions et modalités d'une circulation de connaissances "contextualisées", dans le sens de la construction contradictoire d'une information "incomplète" portant sur l'état de connaissances non stabilisées et leurs potentialités, éclaircissant ou brouillant les enjeux socio-techniques et économiques des controverses scientifiques, et créant un langage de négociation entre acteurs privés et publics impliqués dans les choix. Toute zone d'incertitude constitue en effet "un champ potentiel de production de connaissances" (Hatchuel, 1990). En d'autres termes, il s'agirait de repérer l'existence d'un apprentissage institutionnel, de nature politico-cognitive (ibid.), permissif d'un bouclage du processus d'innovation avec une demande partiellement construite, et d'un arbitrage ou d'une mise en compatibilité entre valeur d'usage académique et valeur d'usage économique des produits de la recherche, et entre valeur sociale et valeur privée de l'innovation.

Appliquée à la production et la diffusion de connaissances et de savoirs scientifiques et techniques en biologie, notre démarche conduit à explorer la notion d'apprentissage collectif tant du point de vue de son contenu cognitif (mécanismes d'accumulation, de diffusion et de renouvellement des connaissances) que de ses procédures (mécanismes politiques et jeux des acteurs dans la capitalisation et la fructification du potentiel de découvertes, et le rapprochement science/industrie).

Dans la démarche analytique, il s'agit d'appréhender, à un niveau macro social et économique, les relations entre les politiques publiques scientifiques et technologiques en biologie et leur application dans le domaine biomédical, les stratégies de R/D des groupes industriels oeuvrant en France et le développement des entreprises de biotechnologies, en prenant en compte l'impact des associations de malades sur les orientations de recherche.

1.2. Bref historique de la biologie moléculaire

1.2.1. Les racines

La biologie moléculaire est une création multidisciplinaire. Elle est la résultante (Morange, 1994) de trois processus historiques d'amplitudes différentes : D'une part la progression lente des connaissances morphologiques et chimiques des composants du vivant selon un courant réductionniste de la biologie qui va de la physique et la mécanique au 17e siècle à la chimie structurale au 20e siècle. D'autre part, la rencontre de deux disciplines qui se sont développées pendant la première moitié du 20e siècle, la génétique (science de l'hérédité) et la biochimie, a eu pour fruit la biologie moléculaire, établissant l'ensemble des relations complexes qui unissent les gènes et les protéines. L'apport des techniques de la physique a permis aux biologistes d'étudier le niveau macromoléculaire des êtres vivants. La biologie moléculaire a aussi bénéficié des avancées dans la première moitié du 20e siècle d'autres disciplines biologiques, telles la bactériologie et la virologie, qui lui ont fourni outils et concepts. La théorie de l'évolution, livrant dans les années quarante une vision unifiée de l'évolution des êtres vivants, est venue également conforter la recherche, par les biologistes moléculaires, des mécanismes fondamentaux de fonctionnement du vivant et de l'hérédité.

Enfin, l'histoire événementielle, le déplacement d'un grand nombre de scientifiques européens vers les Etats-Unis avant la 2ème Guerre Mondiale, la naissance de l'informatique, liée aux besoins en moyens de communication, a dessiné les contours de la biologie moléculaire, dans ses expériences et ses théories.

1.2.2. La chronologie suivante retrace les principales étapes de construction et de diffusion du paradigme de la biologie moléculaire.

- **1944** L'ADN support de l'information génétique (Avery, Etats-Unis)
- **1953** La découverte de la structure de l'ADN (double hélice) par Watson et Crick (Etats-Unis)
- **1953-64** Les rouages fondamentaux de l'expression génétique : le "dogme central" : ADN -> ARN -> protéine (Crick - 1957).
 - . La mise au point de systèmes d'expérimentation in vitro.
 - . L'élucidation du codage génétique.

- **1965-73** La consolidation du "dogme" et sa diffusion : naissance d'un paradigme réductionniste. La phase suivant l'élucidation du code génétique est consacrée aux deux étapes spécifiant le dogme central : la transcription (ADN -> ARN)
la traduction (ARN -> protéine).
- En **1965**, les recherches françaises viennent achever, avec les résultats de Jacob et Monod sur la régulation génétique dans les micro-organismes et la découverte de l'ARN messager, la construction de la biologie moléculaire et poser les fondements des futurs programmes de recherche.

Dans les années soixante, la phase des principales découvertes étant révolue, la biologie moléculaire entre dans une période de "science normale" (Kuhn) en se constituant en paradigme.

- La discipline connaît en France au niveau des institutions une expansion considérable, avec la création d'un tissu de laboratoires et d'instituts propres, et l'attribution de crédits beaucoup plus élevés que ceux affectés à d'autres branches de la science. Le moteur principal de ce développement est la DGRST, rattachée directement au Premier ministre, dont l'une des actions prioritaires est de promouvoir dès 1960, la biologie moléculaire (Gaudillière, 1993), en court-circuitant l'Université, hostile à la génétique, et les institutions de la recherche, et en attirant nombre de scientifiques formés en physique ou en chimie.

- La nouvelle discipline s'étend en imposant sa vision du monde vivant à l'ensemble de la biologie : le contrôle de revues scientifiques et la modification de la politique éditoriale des anciennes, la "fermeture" et le rejet des résultats qui viendraient remettre en cause le "dogme" établi, l'introduction de la biologie moléculaire dans les enseignements, incluant un recrutement privilégié, sont les principaux mécanismes de cette prise de pouvoir.

L'invasion des concepts et des modèles de la biologie moléculaire dans les autres sciences du vivant (endocrinologie, immunologie, pharmacologie, neurologie, médecine. . .) conduit à une "molécularisation" de ces disciplines, et à une dérive réductionniste prémonitoire du "tout génétique" des années 90, rabattant les phénomènes biologiques observés sur les macromolécules responsables et suscitant de multiples applications d'intérêt économique issues du dévoilement des "risques génétiques".

1.2.3. Les outils du génie génétique et le tournant décisif du "clonage".

Malgré ces succès dans l'imposition de ses principes et de ses méthodes, la biologie moléculaire progresse très peu entre 1965 et 1972, l'isolement et la caractérisation des gènes demeurent inaccessibles. Le décalage extrême entre les connaissances théoriques acquises sur le fonctionnement des êtres vivants et la quasi-absence d'outils permettant d'étudier le vivant au niveau moléculaire ne commence à être comblé qu'en 1973, avec la découverte du clonage, utilisant les "enzymes de restriction" pour couper l'ADN et les ligases pour ligaturer entre eux les fragments d'ADN. Les premières expériences de recombinaison in vitro marquent les débuts de l'ère du génie génétique, et d'un nouveau souffle pour la biologie moléculaire avec l'accès aux gènes, leur purification, et leur production en masse.

1.2.4. L'expansion de la biologie moléculaire, d'une science théorique à une science pratique : 1978 - 1985.

Les résultats obtenus par P. Berg, en associant les divers outils, sur les molécules d'ADN recombinantes, provoquèrent une demande de moratoire sur ces recherches de manipulations génétiques in vitro. En 1975, la Conférence d'Asilomar, pour limiter les risques, préconisa des mesures de confinement physiques et biologiques, qui furent converties en règles précises, édictées pour les Etats-Unis par le NIH (National Health Institute) en 1976, suivis par la Grande-Bretagne, puis par une Commission de la DGRST en France.

La controverse autour des recherches sur les manipulations génétiques opposait les critiques d'une alliance entre la science et les grandes industries intéressées par les applications potentielles de la nouvelle technologie, et les partisans d'une recherche fondamentale libre de toute réglementation, argumentant que les limites aux possibilités actuelles d'investigation restreindraient des applications futures socialement utiles. Les termes du débat actuel sur les développements de la génomique et l'"appropriation du vivant" permettant la main-mise des groupes capitalistes sur l'être humain et sur la nature étaient donc déjà posés il y a un quart de siècle.

Néanmoins, de 1975 à 1980, le corpus de base des techniques du génie génétique se met en place, les méthodes de clonage, les vecteurs, la technique d'identification des séquences (hybridation in situ), deviennent de plus en plus performantes; les chercheurs apprennent à déchiffrer l'ADN à une vitesse accélérée, pour des génomes de complexité

croissante. En France, avec un certain retard, à partir de 1981, et pendant dix ans, s'opère une diffusion et une généralisation des outils biomoléculaires dans l'ensemble du système de recherche français, au sein de tous les organismes. La technologie a permis un changement d'échelle du possible des expériences, et modifié la nature du questionnement pour étudier les propriétés du vivant.

Les premières expériences de génie génétique (en 1977, le premier gène humain a été cloné) démontrent la structure morcelée des gènes (l'ADN humain est formé à 90% de séquences non-codantes, surnommées "Junk DNA" par les biologistes), la complexité des réarrangements génétiques dans les cellules du système immunitaire, l'unicité du monde vivant, résultats qui ébranlèrent les dogmes de la biologie moléculaire, sans toutefois les remettre en cause.

Mais au-delà de ces résultats, c'est la pratique généralisée et banalisée du génie génétique qui a transformé profondément la méthode expérimentale, et par là le contenu même de la biologie moléculaire. Elle ouvre en particulier, pour ce qui nous intéresse, deux champs techno-scientifiques :

- Le procédé de "génétique inverse" appliqué à la médecine, démarche capable de localiser un gène impliqué dans une maladie héréditaire puis de l'identifier et de l'isoler sous forme d'un segment d'ADN cloné. Cette disponibilité du gène, rebaptisée "clonage positionnel", offrait la perspective d'un diagnostic prénatal sûr des maladies génétiques monogéniques, qui allait se développer dans les années 80, corollairement à d'autres stratégies de la génétique médicale. Les deux premiers gènes de maladies sont identifiés en 1987. Parallèlement, naît l'idée de transférer aux malades une version fonctionnelle de leur gène défectueux, qui allait déboucher sur les recherches en thérapie génique (premier essai très prématuré en Italie en 1982, puis en 1990 aux Etats-Unis).

- L'insertion et l'expression des gènes dans des bactéries pour produire par exemple des protéines à usage thérapeutique (insuline, interféron...). Le transfert de gènes amplifiés dans des cellules végétales ou animales marque le début de la transgénèse, l'obtention de plantes transgéniques résistantes aux insectes ou aux maladies, et d'animaux transgéniques doués de propriétés nouvelles. Les biotechnologies issues du génie biomoléculaire augmentent considérablement le potentiel d'intervention des procédés biologiques dans les industries pharmaceutique et agro-alimentaire, l'agriculture et l'énergie, amenant les groupes industriels à investir en biotechnologie dans leurs propres unités de recherche, afin d'acquérir des connaissances en interface leur permettant d'intégrer les résultats de la recherche académique.

Avec l'essor de la génétique médicale et des biotechnologies, on entre dans l'ère de la biologie moléculaire contemporaine. Celle-ci débute par l'apogée du paradigme de la biologie moléculaire qu'exprime le lancement du "Programme Génôme" en 1985, le projet d'analyse systématique de l'ensemble de l'ADN humain, de "lecture" du vivant. En faisant des gènes, qui étaient jusque là des entités abstraites (gènes mendéliens), des objets biotechniques, les techniques du génie génétique permettent d'envisager la réalisation du vieux rêve, déchiffrer le programme génétique de l'eucaryote le plus complexe, l'"homo sapiens sapiens". Mais la biologie moléculaire contemporaine signifie aussi le passage d'une science d'observation à une science d'intervention, capable de modifications moléculaires *in vivo*, et par là même de maîtrise et de transformation des usages du vivant. Ces deux volets de la nouvelle biologie moléculaire, la génomique et les biotechnologies, sont étroitement liés dans un même espace scientifique et technique en construction.

Ce sont les acteurs appelés à intervenir en France dans cette construction que nous allons à présent passer en revue.

1.3. Les acteurs en présence

1.3.1. Les institutions étatiques préexistantes, l'action ministérielle

Les Ministères chargés de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur interviennent essentiellement par le biais des "grands organismes" (CEA, CNRS, INRA, INRIA, INSERM, etc.), des universités, ou des fondations (tel l'Institut Pasteur), mais ils peuvent aussi avoir une action directe quand les problématiques scientifiques recouvrent les compétences de plusieurs organismes, et que la construction d'un champ nouveau nécessite une programmation, avec des moyens particuliers.

Les techniques du génie génétique se diffusent dans les années 70 dans les laboratoires, rapidement aux Etats-Unis, plus lentement en Europe. En France, où la génétique s'était développée très tardivement, le milieu des biologistes moléculaires formé à partir d'une tradition différente, était resté extérieur à ce mouvement. Il doit s'approprier rapidement les outils du génie génétique nés et brevetés aux Etats-Unis, mais aussi les concepts. Les pouvoirs publics français commencent alors à intervenir directement par une politique d'incitation : le Programme Mobilisateur Génétique

Moléculaire 1975-80 de la **DGRST** représente la première mobilisation des institutions inter-organismes.

Dans les années suivantes, c'est le **Ministère de la Recherche** qui lance une série d'actions :

- un Programme mobilisateur pour les biotechnologies entre 1983 et 1990 en diagnostique, génétique humaine, immunologie appliquée (vecteurs) avec des ATP tous les deux ans, pilotés par la DSV du CNRS, représentant la chimie, le SPI, la DVAR, le PIRSEM, à faible financement et diffusion restreinte ;
- des appels d'offres sur les génomes, en 1988-89, après le lancement du Programme Génome ;
- des aides aux grands projets tels le Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH), ou le projet EUREKA Labimap de la Société Bertin ;
- la création d'une structure spécifique d'organisation de la recherche sur les génomes (cf. infra) en 1990 ;
- des appels d'offres, notamment avec l'Association Française contre les myopathies (AFM), à partir de 1991, sur des programmes de base comme la vectorologie.

Durant la décennie 1985-96, le Ministère de la Recherche est l'acteur principal de l'action publique, y compris pour appuyer ou susciter des recherches sur le transfert de gènes thérapeutiques (AO en 92), sur les maladies (modèles in vitro ou animaux), ou en pharmacologie.

Le **Ministère de l'Enseignement Supérieur**, lorsqu'il était indépendant, a accompagné cette action (en 1990 et 91) en participant au financement des services bio-informatiques, et en aidant les équipes universitaires impliquées dans les programmes européens sur les génômes, ou au rapprochement entre informaticiens et biologistes.

Le **Ministère de la Santé** s'intéresse peu à la recherche, même thérapeutique ; il ne s'est pas engagé sur la recherche fondamentale en amont, de la recherche clinique (virologie, étendue à partir de la fin des années 70, vectorologie créée à la fin des années 80). En génétique médicale, les chercheurs se plaignent de l'absence de crédits, alors que du début des années 80 jusqu'à 95, de nombreuses équipes travaillent sur la première "carte génétique humaine", encore très imparfaite, pour découvrir des gènes liés à des maladies héréditaires.

Le Ministère a fait acte de présence (avec un faible apport financier) pour contribuer à l'appel d'offres de 1995 pour la création de centres de thérapie génique, à une époque

où le concept de thérapie génique déclenchait des prévisions optimistes de la part des industriels.

Le Ministère technique est donc un acteur faible dans le nouveau champ, même sur les domaines qui sembleraient relever de sa compétence.

1.3.2. Les organismes publics de recherche (OPR)

Plusieurs EPST sont impliquées dans la constitution du nouvel espace scientifique et technique : le CNRS et plus particulièrement son département des Sciences de la Vie, l'INSERM, l'INRA, le CEA dans sa composante biologique. Seuls le DSV et l'INSERM sont concernés par la recherche biomédicale.

- Le Département des Sciences de la Vie du CNRS [DSV].

Il est le principal acteur de la recherche biologique en France, tant comme organisme de recherche axé sur son programme spécifique (exprimé dans son schéma directeur), que comme agence de moyens soutenant les programmes conduits par l'Université ou d'autres organismes de recherche publique. Il oeuvre en effet en partenariat avec l'INSERM (12 unités mixtes en 1988, 20% du personnel DSV affecté à l'INSERM et réciproquement, création de fédérations à partir de 1991), avec l'INRA et le CEA.

	Unités de recherche	Personnel ETP CNRS	Budget (en millions de F)
1985	303	5862	1.638
1988		5799	1.726
1991		5809	1.979
1996	278	5817	2.903

Le DSV représente à lui seul un quart des effectifs et des unités de recherche du CNRS, et un quart des budgets. Si les effectifs et le nombre de laboratoires sont stables sur la période considérée, le budget est en nette augmentation, reflétant surtout l'effort fait dans les années 90 sur les grands équipements (bio-informatique, automates, animaleries...), qui acquièrent dans les sciences du vivant la même importance que dans d'autres disciplines.

En 1985, sous la direction de J. Demaille, un quart des moyens du DSV est accordé, en ressources humaines et en crédits, à la biologie moléculaire et aux biotechnologies, avec un soutien particulier (ATP) à la biologie moléculaire du gène, et aux objets scientifiques à intérêt technologique (la microbiologie, par exemple). Les financements de ces recherches de biologie moléculaire sont concentrés en grande partie sur quelques

grands laboratoires, en Région Parisienne (IRBM à Paris VII, CGM à Gif s/Yvette, Institut Curie à Orsay, IRSC à Villejuif), à Strasbourg (IBMC, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire), à Montpellier (LBM Laboratoire de Biologie Moléculaire), à Marseille (LGBC Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire et CIML Centre d'Immunologie où les chercheurs se reconvertissent dans les années 80 aux techniques moléculaires).

Globalement, la recherche biomédicale occupe à elle seule un tiers des moyens du DSV, illustrant l'introduction de l'application de la biologie fondamentale à la médecine depuis le milieu des années soixante. Cette convergence est réaffirmée comme objectif principal (avec ATP) tout au long de la décennie, avec des incitations à la coopération directe de biologistes et de cliniciens.

En 1987, pour la première fois, le DSV décrit de façon détaillée sa vision actuelle et prospective du champ de la biologie, dans un document "Biologie 1990- Enjeux et problématiques", où la santé constitue un enjeu majeur, à côté de l'agro-alimentaire, de l'utilisation des micro-organismes, et de l'environnement. Ces éléments introduisent à la représentation d'une relation intime (mais on le verra conflictuelle) entre analyse des génômes et génétique médicale, les deux domaines se développant en tant qu'éléments d'un même espace scientifique et technique, de façon interdépendante et complémentaire, mais dans des équipes distinctes travaillant dans des environnements différents.

En ce qui concerne la programmation du DSV, il est toutefois à noter que la part des salaires du personnel représentant près de 80% du budget, et les coûts liés au fonctionnement de la recherche en biologie augmentant (équipements plus coûteux, acquisition externe des réactifs, . . .), la marge d'action du Département sur des opérations programmées, donc sa capacité stratégique d'orientation de la recherche, est très faible.

- L'INSERM

L'INSERM regroupe un personnel de 4704 (dont 2389 chercheurs et ingénieurs de recherche) en 1996. Il est structuré en petites unités (environ 270, le nombre est stable sur la période), comptant rarement plus d'une dizaine de scientifiques, et est hostile au pilotage de la recherche, et à l'organisation de la science depuis les ministères. Son personnel adhère largement à l'opinion de son directeur (Ph. Lazar) selon laquelle la science ne se programme pas (ou peu) et qu'il faut seulement rechercher l'excellence

L'INSERM ne soutient donc pas de thématiques particulières, même si les équipes sont libres de répondre à des appels d'offres sur programmes. Son budget est de 2306 MF en 1996, similaire à celui du DSV.

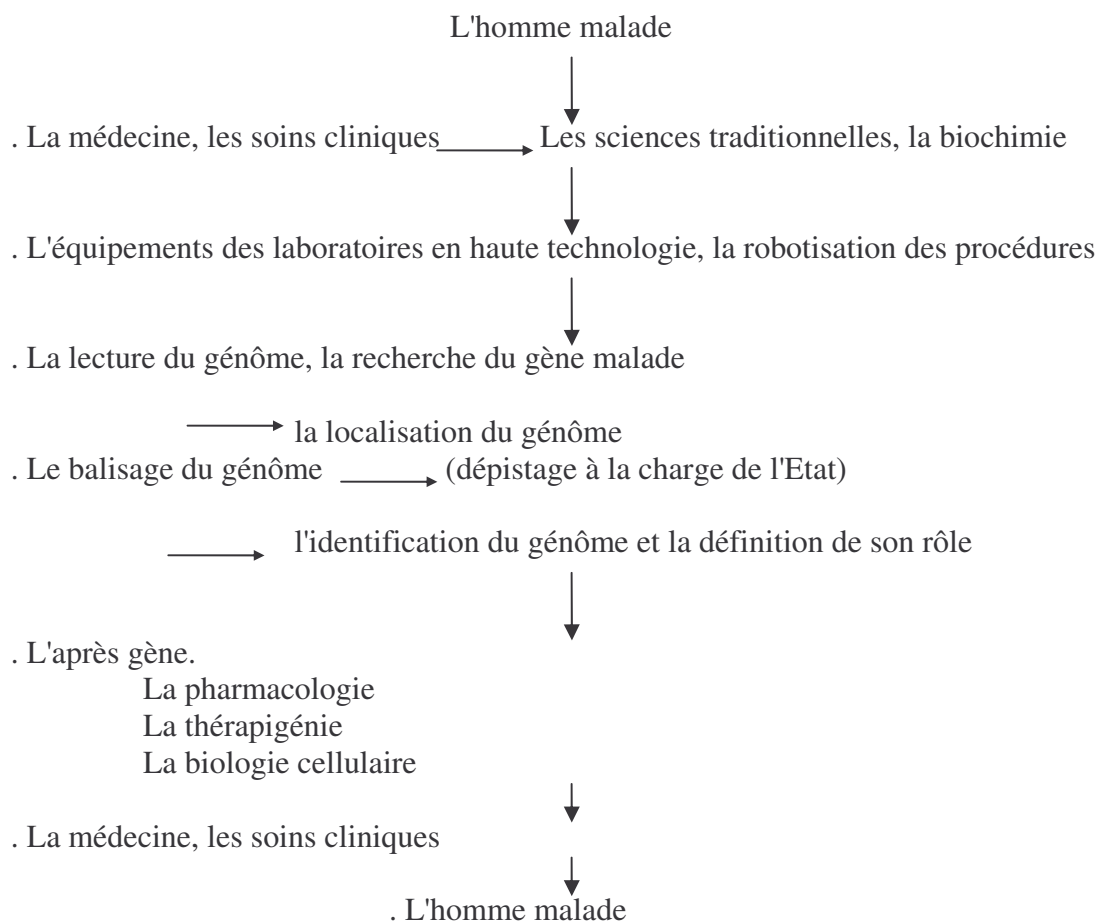
1.3.3. L'intervention d'un partenaire extérieur associatif : l'entrée de l'AFM dans le jeu des acteurs.

L'Association Française contre les Myopathies (AFM) est une association caritative de malades et parents de malades, fondée en 1958 pour la guérison des maladies neuromusculaires héréditaires, qui touchent environ 30.000 personnes en France. L'activité de l'AFM couvre trois pôles : Collecte et gestion, Aide à la personne, et Actions de recherche.

A partir de 1988, l'AFM se dote d'un conseil scientifique, à rôle consultatif, comprenant un directoire et cinq commissions, biologique, génétique, clinique psychosociale, thérapie génique depuis 1989. Sa politique scientifique couvre tout le spectre des orientations depuis la recherche clinique jusqu'à la recherche génétique, en passant par la recherche thérapeutique, combinant long terme et court terme, exploration et exploitation, donc toute activité susceptible de contribuer à la mise au point de traitements. Dans un premier temps, son action est limitée à des appels d'offre "généraux" qui mettent en contact des équipes de recherche susceptibles de contribuer à ses objectifs.

En 1987, l'AFM, après une période d'apprentissage, constatant la relative carence de l'Etat sur les recherches sur les maladies génétiques, décide de les soutenir financièrement. Elle lance le Téléthon, émission télévisée destinée à recueillir des fonds pour une organisation caritative, selon une formule américaine jamais utilisée en France auparavant. Avec 200 millions de F ainsi récoltés, l'AFM devient une force de premier plan et passe d'orientations générales à des choix techniques et scientifiques, en entrant dans les contenus. Des groupes de travail thématiques sont constitués pour mener une réflexion prospective sur des interventions plus volontaristes de l'Association dans le domaine de la recherche. Le Conseil Scientifique est consulté, mais le Conseil d'Administration prend les décisions scientifiques. L'AFM commence par soutenir financièrement les programmes en cours dans différents laboratoires par des actions ciblées "hors appels d'offres", sur une perspective génétique, puis à susciter des thématiques sur appels d'offres (la thérapie génique, par exemple) et à s'intéresser parallèlement aux techniques et méthodes nouvelles développées aux Etats-Unis pour accélérer la recherche en biologie.

Pour l'AFM, la recherche n'est qu'un détour, elle n'est pas un objectif en soi. Le malade est le point de départ et le point d'arrivée, comme l'illustre le schéma d'action du Président B. Barataud, ci-dessous.



(Bureau du CA, 7 octobre 1989)

L'Association élabore progressivement un modèle de mobilisation de la recherche, qui délimite les domaines d'intervention qui lui sont propres, et ceux laissés aux pouvoirs publics et au marché, en fixant les rôles de chacun. Elle vise donc, en plusieurs étapes, à responsabiliser les pouvoirs publics pour leur faire prendre en charge des domaines de recherche qui, selon l'AFM, relèvent de l'intérêt collectif (le balisage du GH pour l'identification des gènes par exemple); à convaincre les organismes publics de recherche que le détour par le GH est inéluctable; à établir des liens avec l'industrie pour qu'elle développe ultérieurement sur une grande échelle des thérapies efficaces, dans l'"après-gène". Ses actions politiques sont donc destinées à accorder ses stratégies générales avec celles des EPST, des industriels, et des pouvoirs publics.

1.3.4. Les industriels

Tout un ensemble d'activités industrielles peuvent bénéficier à court ou à long terme des découvertes récentes de la biologie en terme d'introduction de biotechnologies dans leurs filières de production, mais inversement la R&D industrielle peut fournir de nouvelles technologies analytiques (biotechnologies) ou d'appareillages ou procédés (génie biologique et médical) pour les développements de la biologie fondamentale.

Les principales entreprises françaises sont : Rhône-Poulenc Rorer (dix-septième position au classement mondial des groupes en 1997), Sanofi, Synthélabo (L'Oréal), Roussel, Delalande, Pierre Fabre, Servier.

En France, le CNRS a conclu un accord avec Rhône-Poulenc en 1976-77. Avec un décalage de dix à quinze ans sur l'industrie pharmaceutique américaine, l'industrie française commencera seulement à la fin des années 80 à envisager son virage de la chimie vers la biologie, avec le recrutement de biologistes moléculaires.

Durant les années 80, l'attitude du milieu de la recherche française vis à vis de l'industrie évolue en trois phases, d'une vision mercantile, à une vision de responsabilité économique, liée à la recherche de compétitivité, puis à une vision de co-production des connaissances et de co-définition d'objectifs d'investigation.

II. L'action publique pour le développement de la génomique et des biotechnologies.

Jusqu'au début des années 80, en France, persiste une dissociation entre la biologie fondamentale, qui étudie le fonctionnement des génômes et leur développement, le plus souvent sur des organismes modèles, et la génétique appliquée, "à vocation utilitaire", qui étudie les anomalies du génôme et cherche à classer les gènes.

En 1985, le lancement aux Etats-Unis du projet de séquençage du Génome Humain (qui deviendra en 1988 le Programme HUGO) suscite en France des polémiques, et met en relief les clivages dans la communauté scientifique entre génétique médicale et ce qui deviendra la "génomique", et dans la génomique entre partisans du séquençage du génôme humain (au début fort peu nombreux) ou de génômes d'organismes modèles.

Aux Etats-Unis, à la valeur heuristique que certains scientifiques accordaient au décryptage complet de l'ADN humain, s'adjoignaient des motivations plus politiques : le besoin, pour certaines administrations américaines, de réorienter les moyens financiers et techniques, jusqu'alors concentrés vers l'énergie nucléaire, dans des domaines scientifiques dont on anticipait de fortes retombées économiques pour les industries qui utiliseraient les premières les informations collectées ; l'effet d'entraînement d'un dessein scientifique de grande ampleur, nécessitant le passage d'une discipline peu onéreuse, pratiquée de façon artisanale, à une organisation semi-industrielle de grande envergure, à budgets importants (200 millions de dollars par an), et impliquant des bonds en avant de la technologie.

Mais le séquençage de trois milliards de bases paraissait au départ un travail inaccessible ; les méthodes disponibles avaient peu évolué depuis leur invention par Fred Sanger, en Grande-Bretagne, en 1977, et restaient expérimentales, le rythme de progression était peu prévisible, et le résultat incertain. Le projet pouvait être décomposé en deux phases : la cartographie, et le séquençage proprement dit. Les Etats-Unis privilégièrent donc dans un premier temps l'établissement de cartes de quelques chromosomes, répartis sur une dizaine de Genome Centers financés par deux organismes rivaux, le NIH (National Institutes of Health), et le DOE (Department of Energy). Les promoteurs du programme Génôme HGP, coordonné par Jim Watson, entretenirent l'ambiguïté entre travaux génomiques et génétique médicale, pour obtenir des crédits du Congrès en mettant en avant les retombées médicales. La spécificité des études "génomiques" est de développer une approche globale et systématique, construisant un balisage homogène, sur lequel peut ensuite s'appuyer la génétique

médicale, dont les progrès sont donc scandés par les avancées de la cartographie. Complémentaires, les deux approches du génôme se développent donc dans un contexte institutionnel instable (le NIH et le DOE sont en rivalité), une compétition aiguë entre équipes faisant appel à des méthodes et tactiques concurrentielles et non stabilisées soumises aux aléas de l'évolution technique, une course aux financements publics, privés et industriels, et une organisation non structurée laissant place à la duplication de recherches similaires.

C'est dans cet environnement international scientifique qu'en **France**, le rapprochement de communautés scientifiques d'origine différente et à logiques d'action divergentes s'avérait aussi indispensable, les impératifs de la recherche médicale motivant largement, pour l'action publique, le déclenchement d'un programme génôme français, par ailleurs peu porté par les biologistes "classiques".

La jonction des organismes de recherche avec l'industrie doit également être poursuivie, pour articuler les avancées scientifiques avec un développement des biotechnologies. Plus globalement, les incertitudes liées à ce champ nouveau, quant aux connaissances, aux techniques, à la gestion des données, aux financements, aux questions éthiques et "politiques", doivent être réduites par des modes d'organisation collective et des initiatives institutionnelles. Les pouvoirs publics vont donc lancer une série d'actions, qui sont autant de mécanismes d'incitation et de tentatives de coordination, produisant des effets contradictoires.

2.1. Des mécanismes d'incitation et de coordination institutionnels segmentés, mais imbriquant public et privé.

2.1.1. Les fondements de la constitution d'un espace scientifique et technique

2.1.1.1. La coordination de l'action publique avec la recherche privée associative : une impulsion décisive pour la création d'un nouveau champ scientifique, la "génomique"

- le CEPH et l'émergence d'un domaine scientifique sur le génôme en France

Avant même le lancement de programmes Génômes, l'objectif d'une carte génétique générale paraissait essentiel, la stratégie à employer ayant été imaginée par les américains Botstein et White dès 1980. Il s'agissait de définir quelques centaines de balises polymorphes réparties sur tout le génôme humain, et d'étudier leur transmission

dans un jeu de familles bien caractérisées. La disponibilité d'échantillons sanguins ou de lignées cellulaires provenant de familles étendues était donc incontournable.

Ce travail fut fourni dès 1983 à la communauté internationale par le CEPH (Centre d'Etude du Polymorphisme Humain), sous forme d'une banque d'ADN rassemblant les prélèvements des 800 personnes des familles étudiées par J. Dausset (Prix Nobel), et le matériel familial d'un chercheur américain, R. White. Cet ensemble permettait aux diverses équipes de se référer à des mêmes données, et de comparer leurs résultats, créant une synergie pour établir une carte cohérente. Les procédures s'appuyaient sur des techniques "robustes" et efficaces, largement automatisables avec des appareils disponibles sur le marché. De 13 laboratoires internationaux de génétique, le réseau passe à cinquante en 1986 (la première carte génétique, limitée à 400 marqueurs, fut publiée en 1987 par un consortium américain), puis à cent.

Une collaboration public/privé

Le CEPH était un laboratoire de statut privé, définissant ses propres règles de fonctionnement et de recrutement de son personnel. Financé au départ par les fonds d'une fondation, Jean Dausset obtint ensuite, à partir de 1988 avec son collaborateur Daniel Cohen, professeur de médecine, une ligne budgétaire directe du Ministère de la Recherche (H. Curien). Ce financement de 18 millions de francs reconduits chaque année et représentant la moitié de son budget permet au CEPH d'acquérir des équipements très modernes, et d'initier des programmes de grande ampleur. L'INSERM collabore également en mettant à disposition trois postes. En 1989, sur ces fonds publics, le CEPH s'engage sur d'autres thèmes de recherche sur le génôme humain, avec des projets de cartographie physique et de séquençage, sur lesquels les équipes des organismes de recherche publics n'étaient pas présentes.

Le CEPH, contrairement aux équipes américaines, s'est orienté vers la cartographie de l'ensemble du génôme humain (GH), en ayant un rôle très innovateur par l'introduction d'une technologie adéquate et l'utilisation de nouveaux outils biomoléculaires, pour la carte physique.

En 1991, un million de bases étaient clonées.

Une convergence d'intérêts

Fin 1988, la rencontre de Daniel Cohen et de Bernard Barataud, président de l'AFM, le premier "vendant" au second l'idée de l'aventure du génôme humain, marque un tournant pour le CEPH, qui commence à collaborer avec l'AFM, avec des moyens accrus, et à accumuler des résultats face aux consortia américains.

Cette alliance AFM/CEPH prend sa source dans une convergence d'intérêts entre l'AFM, qui constatait que l'organisation classique des laboratoires publics ne permettait que des progrès trop lents, et le CEPH qui recherchait des financements pour passer à une autre échelle de recherche.

- *D'un point de vue organisationnel*, le CEPH opère une rupture par rapport aux pratiques artisanales des équipes françaises. Son investissement dans une approche lourde, technologique et semi-industrielle, sa disposition de crédits de fonctionnement et d'équipement trois à quatre fois supérieurs à ceux d'un laboratoire classique de même taille, son statut privé lui permettant de salarier du personnel en dehors des contraintes publiques de type INSERM ou CNRS, en font une structure atypique proche des conditions de recherche qui règnent aux Etats-Unis.

- *Du point de vue des micro-fondements de la trajectoire technologique du séquençage*, qui va jusqu'à son industrialisation actuelle, le CEPH se place sur un segment essentiel, la construction de la première carte génétique du GH, correspondant à une configuration spécifique d'acteurs (concepteurs, producteurs, utilisateurs) produisant une dynamique propre d'innovation dans la compétition internationale. L'élément matériel sur lequel s'appuie cette innovation localisée est la banque d'ADN des familles constituant la base de recherche de J. Dausset, médecin généticien qui s'intéresse à la structure du génôme et à la diversité humaine, et étudie les "anomalies" du génôme. La conception de la cartographie est donc fortement liée à son usage potentiel par la génétique médicale pour localiser et identifier les gènes de maladies héréditaires, et au-delà à la demande des familles de malades qui escomptent un passage le plus rapide possible à la clinique. La collecte des données, puis la carte génétique, sont des **actifs spécifiques localisés** qui entrent dans la relation de concurrence/coopération de l'équipe au niveau international.

- L'intervention d'une nouvelle forme de mobilisation de la recherche, l'action de l'AFM.

Après le premier Téléthon, l'AFM opérationnalise sa stratégie dans deux espaces différents, une structure propre de recherche (le Généthon), et des équipes de laboratoires du CNRS et de l'INSERM subventionnées sur appels d'offres ou hors appels d'offres, ces deux espaces ayant des zones de recoupement.

Le Généthon

Fondé en janvier 1991 avec un programme de trois ans, le **Généthon**, organisme privé de recherche, bénéficie d'un tiers par an des recettes du Téléthon (soit environ 90 millions de francs par an). Il a été organisé autour de trois axes scientifiques concourant à sa stratégie globale de raccourcir le parcours menant à la découverte de gènes de maladies héréditaires par une centralisation de moyens :

- la construction d'une carte génétique détaillée par balisage, par microsattellites, et études de liaisons, sous la direction de Jean Weissenbach (CNRS/Pasteur).
- l'établissement d'une carte physique de l'ensemble du génome par l'assemblage à grande échelle de méga-YACS, par Daniel Cohen, projet co-dirigé par le CEPH
- le programme "Genexpress" (collaboration AFM/CNRS) visant une exploration des gènes humains par l'obtention de séquences partielles d'ADN complémentaires (EST, Expressed Sequence Tags), dirigé par Charles Auffray.

A côté de ses programmes scientifiques, le Généthon avait deux programmes de développement :

- développement informatique³
- développement technologique
- et des activités de service et d'assistance :
 - service de génotypage et de séquençage (J. Weissenbach)
 - clonage et distribution de YACS murins (P. Avner)

³ Repris par le GIS Infobiogen à partir de 1995.

L'inter-relation Généthon/CNRS

L'apport du CNRS se manifeste par la présence de ses personnels en tant que responsables/initiateurs d'une part importante des actions du Généthon :

- la carte génétique et Genexpress, dirigés par des directeurs de recherche CNRS. L'unité de J. Weissenbach créée en 1995 est située au sein du Généthon
- la coordination des activités de service et d'assistance.

Le CNRS joue un rôle central dans la mise à disposition de l'expertise scientifique et technique, plus limité dans l'utilisation des résultats et des ressources proposées, et faible dans la collecte d'échantillons biologiques liés à une pathologie. Sur les deux derniers points, il est largement supplanté par l'INSERM et les laboratoires universitaires, notamment hospitaliers.

En 1992, le Généthon obtient, en annonçant ses résultats au Colloque de Cold Spring Harbor puis dans les revues internationales supports des publications de découvertes, une place de premier plan face à la concurrence internationale.

- Le groupe de D. Cohen publie dans la revue "Nature" une carte physique d'un chromosome entier (chromosome 21), et décrit dans "Cell" une nouvelle technique permettant de construire une carte générale avec un taux de couverture de 90% à brève échéance (en fait, fin 1993, paraît une carte physique de première génération, à fiabilité limitée, mais pouvant servir de base au travail de nombreux centres au niveau international).

- J. Weissenbach réalise en 1992 une carte génétique de 800 marqueurs, puis une de 2000 en 1994. Cette carte devait permettre la localisation de près de 100 gènes impliqués dans des maladies héréditaires, en 1995. Les publications de la carte génétique sont les références les plus citées dans toutes la littérature scientifique en biologie (citées plus de 900 fois).

- L'équipe "Genexpress" dépose à l'Académie des Sciences les 2366 premières séquences de gènes, sans aucune condition de brevetage, puis les remet à l'UNESCO.

Sur la scène nationale, cette percée renforçait la position de l'AFM et du CEPH face aux organismes officiels.

Hors des financements dans le cadre du Généthon et des participations à des appels d'offres lancés conjointement avec d'autres institutions, l'AFM soutient des laboratoires sur projets dans le cadre de ses propres appels d'offres ou hors appel d'offre.

Sur la période 1990-95, une centaine d'unités de recherche du CNRS ont bénéficié d'un financement (128 millions de F au total) dont 80% relèvent du DSV⁴. Cette situation recouvre plusieurs formes d'action de l'AFM :

- une action de soutien concentrée sur une quarantaine de laboratoires du CNRS dont les pratiques sont "naturellement" et historiquement en accord avec les siennes. Ces équipes font l'objet de financements récurrents sur 4-5 ans, chacune de plus de 1MF sur la période. Six unités ont reçu 1MF par an. Une douzaine d'unités sont engagées fortement auprès de l'Association, en étant impliquées dans le Généthon comme co-directeur et/ou utilisateur et participants au Conseil Scientifique.

- une action de veille technologique limitée à une vingtaine d'unités financées ponctuellement et recyclées en deux ans (donc touchant une soixantaine d'unités), ce qui permet l'intégration à tout moment d'un laboratoire potentiellement intéressant par rapport aux axes thématiques, et une implantation de l'AFM dans la communauté scientifique.

- une action d'intervention spécifique et ponctuelle d'équipement pour un nombre limité de laboratoires dont l'activité va dans le sens des développements souhaités par l'AFM (génomique, vectorologie).

- une action de formation de jeunes chercheurs (thèses, post-doctorats) sur les thématiques de l'Association, qui constitueront un vivier de chercheurs susceptibles d'intégrer le CNRS et de créer des équipes sur les orientations intéressant l'AFM ont serviront ainsi d'intermédiaires avec les organismes de recherches.

Les actions conjuguées du CEPH et de l'AFM ont créé un domaine scientifique de la génomique en France, dans un contexte localisé multidimensionnel. Leur sollicitation des pouvoirs publics pour susciter une dynamique par des lancements de programmes scientifiques ou techniques mobilisateurs, ont pérennisé cette existence, et ébauché les principales dimensions **d'un espace scientifique et technique nouveau**, rendant possibles des interventions complémentaires des pouvoirs publics, des organismes publics et privés de recherche, des industries, des institutions hospitalières.

⁴ Ces données sont tirées du Rapport d'audit CNRS sur l'impact des financements de l'AFM sur la stratégie du Département des Sciences de la Vie, avril 1998 (B.Kahane).

Tableau 1 : Financements de recherches génomiques par l'AFM 1988-1993

	Total Cumulé
Soutien aux équipes travaillant en génétique (dont AO 1992 et 1993)	122 MF
Soutien aux équipes travaillant sur la génétique des maladies neuromusculaires (dont AO 1993)	126 MF
Subventions pour l'installation et l'équipement de laboratoires de génétique (CEPH : 5MF en 1993)	50 MF
Soutien à Généthon depuis 1990	240 MF
Aide aux recherches menées par d'autres associations (AFML : 10 MF en 1993)	-

(Source : La lettre du GREG)

- **Sur le plan technologique**, l'automatisation des procédures de travail s'est faite avec la collaboration de la société Bertin, spécialisée dans la création d'instruments et de méthodes d'automatismes pour l'industrie. Le projet Labimap 2001 du programme européen EUREKA, sous présidence française en 1992-93, comportait quelques éléments innovants par rapport aux procédés américains de séquençage automatique de Applied Biosystem (contrôlé par Perkin Elmer). Il a été développé avec un brevet d'Amersham, en utilisant en parallèle plusieurs technologies. Il était soutenu financièrement par le Ministère de la Recherche. La fusion des connaissances, l'apprentissage croisé des ingénieurs de Bertin et des biologistes, a permis en 1987-88 la création de chaînes de robots modulables et d'un "service génétique" pour séquençage à façon : machines à extraire l'ADN, séquenceurs automatiques sans appel à des molécules radioactives, analyseurs informatiques de séquences. Les cartographieurs les robots de Bertin Mark II ont ensuite été commercialisés (passage de la R&D à l'industrie).

Les Etats-Unis, qui attendaient une nouvelle génération de technologies de séquençage où le coût de revient du déchiffrement aurait considérablement baissé, plutôt que d'automatiser l'ancienne méthode de Fred Sanger, ont alors perdu cinq ans dans la compétition pour la cartographie physique. Sur le plan des outils biologiques, ce sont des cellules de levure, les méga-YACS (Yeast Artificial Chromosomes), inventés aux Etats-Unis en 1987 et dont le CEPH possédait une banque, qui ont servi de vecteurs performants pour cloner de très grands fragments d'ADN humains.

La nécessité de ces "sauts technologiques" pour pouvoir mener à bien des projets scientifiques pour lesquels les méthodes disponibles n'étaient pas efficaces illustre l'impact de la recherche sur l'innovation technologique. Il a fallu plusieurs inventions, dont celle des chromosomes artificiels de levure et l'introduction systématique des procédés d'amplification de l'ADN (la PCR) pour envisager de parvenir aux résultats

escomptés et pour accélérer le processus d'acquisition des connaissances. Les projets de génomique ont suscité la mise au point, ou puissamment soutenu le perfectionnement de techniques nouvelles, mais aussi changé la vision de la recherche en biologie, vers une optique quasi-industrielle de la démarche scientifique (automatisation, robotisation, concentration des moyens). Les avancées scientifiques du Généthon ont confirmé le passage aux méthodes de la "big science" dans une partie de la production de la biologie française et préparé la voie du séquençage du Génôme humain. Elles ont marqué le démarrage d'une trajectoire technologique reposant sur un changement d'échelle lié au développement, à l'optimisation et à la mise en oeuvre d'activités techniques dont les fondements scientifiques étaient pour l'essentiel déjà établis.

Dans sa **dimension professionnelle**, l'espace se construit scientifiquement en rapprochant des disciplines (biologistes, cliniciens, informaticiens...), en fusionnant des connaissances (biologistes et mathématiciens), en transférant des compétences (du CEPH vers le Généthon, entre les équipes des organismes de recherche publics ou privés sur une même thématique...), en organisant des collaborations entre instituts (l'INRIA est mobilisé pour faire les algorithmes des milliards de comparaisons nécessaires à la mise en ordre des tronçons de la carte physique). La frontière entre biologie fondamentale et biologie appliquée commence à s'effacer. Les actions concertées incitent à de nouvelles pratiques de recherche, par regroupements de projets dans des aires d'intérêt commun autour de questions particulières. Technologiquement, des innovations sont co-produites dans l'instrumentation. Une nouvelle discipline émerge, la "bio-informatique". Les qualifications dans cet espace scientifique et technique se posent dans des termes nouveaux parce que les professions sont à inventer.

Dans sa **relation à l'espace industriel** (cf. infra), la caractérisation du nouvel espace S&T obéit à deux stratégies qui peuvent se révéler antagonistes. D'une part, les scientifiques, dès la création du CEPH, s'engagent à fournir gratuitement à la communauté internationale les résultats de leurs découvertes, les séquences génétiques sont déposées d'emblée, unilatéralement, dans le domaine public pour "déjouer toute velléité de brevetage de découvertes en cours sur le patrimoine héréditaire humain" (D. Cohen). En juin 91, aux Etats-Unis, un chercheur du NIH, Craig Venter, avait déposé une demande de brevet sur 315 séquences partielles d'ADN humain, contre l'avis du responsable du Programme Génôme américain ; demande rejetée, mais redéposée. Les chercheurs français se situaient donc en regard dans une vision de la science comme "bien public". Mais, par ailleurs, l'AFM cherche à établir des collaborations en passant des conventions avec l'industrie (cf. infra), partenaire indispensable pour développer à

grande échelle des produits thérapeutiques et biotechnologiques intermédiaires pour la recherche. Elle cherche à agir sur les pouvoirs publics pour que ceux-ci attirent des compétences industrielles, pour qu'un environnement industriel propice aux thérapies géniques émerge. Se posent alors les questions de propriété industrielle, de financement d'investissements lourds, de stratégies industrielles et commerciales, faisant appel à une gamme de compétences à maîtriser pour établir un partenariat avec l'industrie. Ces rapprochements et échanges entre secteur de la recherche et secteur industriel nécessitent un apprentissage .

L'action associative a donc tenté de fédérer des efforts d'origine diverse, et de mobiliser la recherche et la R&D pour mutualiser les différents apports, afin d'atteindre in fine les objectifs spécifiques de l'Association. A côté d'un "noyau dur" d'équipes acquises à ces objectifs par une convergence entre leurs objets de recherche et les axes stratégiques de l'AFM, et qui concentre les financements, l'intervention de l'AFM a permis aux laboratoires soutenus d'être plus productifs sur des questions ponctuellement en phase avec ses priorités, mais n'a pas infléchi significativement leurs thématiques, essentiellement orientées vers la recherche fondamentale. Ce faisant, elle a posé plus généralement les principaux paramètres significatifs d'un nouvel espace S&T.

Quels étaient alors les engagements de l'Etat, l'énoncé de ses objectifs, les structures et procédures mises en place pour monter en généralité et affirmer une stratégie nationale dans le domaine de la génomique, et mettre en oeuvre une politique publique et ses instruments de coordination nécessaires, en dégageant les moyens conséquents ?

2.1.1.2. Les instruments de coordination entre organismes publics de recherche

En mai 1985 en Californie, se tenait le premier colloque consacré à une proposition audacieuse : séquencer le génôme humain, dans un "Programme Génôme" à grande échelle. Cette idée suscita des résistances véhémentes du milieu des biologistes moléculaires, une pétition de scientifiques américains hostiles au projet circula. Le projet était décrit comme techniquement irréalisable (le séquençage était une tâche lente, pénible, et répétitive), inutile dans ses objectifs, et risquait de drainer, par son caractère finalisé et instrumenté, la majeure partie des crédits affectés à la biologie.

En 1987-88, le programme HGP se mit néanmoins en place aux Etats-Unis, doté d'un budget de 1 milliard de francs par an sur 15 ans, sous l'égide de Jim Watson et avec l'appui de nombreux biologistes de renom, dans plusieurs consortia regroupant une

dizaine de grands laboratoires de 40 à 50 chercheurs. Dans le même temps, les généticiens les plus renommés dans le monde fondaient l'association HUGO (Humain Genome Organization), une structure non gouvernementale financée pour l'essentiel sur fonds privés et destinée à coordonner les recherches au niveau international. La Grande-Bretagne suivit en 1989 avec un Human Genome Mapping Project, appuyé sur un Centre de ressources et un budget pour trois ans ; puis le Japon, les pays scandinaves, l'Italie, le Canada, l'URSS devaient s'impliquer. En France, troisième puissance mondiale de la génétique, le Ministre H. Curien, sous le nouveau gouvernement socialiste, pose la question de la pertinence du lancement d'un programme national et demande à l'INSERM de proposer un projet "Génôme Humain" dans un souci de maintien de la compétitivité française.

Quelques indicateurs montrent de fait le poids relativement réduit de la communauté scientifique pour s'impliquer dans l'étude du génome humain : 15 seulement des 220 membres de HUGO en 1989 contre 103 aux Etats-Unis et 33 en Grande-Bretagne. De même, la participation française aux prestigieux colloques "Genome Mapping and Sequencing" de Cold Spring Harbor est d'un ordre comparable : 13 participants sur 300, 2 présentations orales sur 52. Enfin, le décompte des contributions dans la revue scientifique spécialisée Genomics montre un taux de reconnaissance encore plus faible : 3 articles sur les 58 premiers de l'année 1990 comportant une participation française dont un seul émanant d'un groupe entièrement français. Il est vrai que l'investissement français dans le domaine était resté jusqu'alors, en dehors du CEPH, relativement modeste, dans le cadre de petits programmes d'actions concertées du MRT et d'appels d'offres du DSV/CNRS de l'ordre de quelques millions de francs. Face à cette action diffuse de saupoudrage de financements à quelques équipes de qualité internationale, le nouveau Ministère de la Recherche veut poser une décision politique.

2.1.1.2.1. L'entrée de la France dans le Programme Génôme.

- Contexte et conditions de l'action publique : une communauté scientifique divisée.

Une partition de la communauté scientifique s'opère en deux configurations autour de référents différenciés, correspondant à une vision de la science comme productive de connaissances académiques versus la science comme productive de valeurs d'usage économiques ou appliquées. Ces discours sont articulés à des pratiques inférées par des logiques d'action, et qui se déploient dans des espaces sociaux parallèles, mais souvent inclusifs.

Face au projet Génôme, la communauté scientifique française est plus particulièrement traversée de profondes divergences entre organismes publics, fondations privées et associations, entre le CEPH et ses adversaires critiques sur la qualité de ses résultats, entre les partisans de l'étude des génomes et les généticiens médicaux, sans toutefois que les lignes de clivage recouvrent les frontières des organismes.

Les argumentaires mobilisées par les détracteurs du Programme sont de deux ordres :

- financier : en période de pénurie de crédits pour la recherche, il faut éviter de concentrer les financements publics sur de grands programmes, et d'assécher des domaines entiers (microbiologie, physiologie) par une action trop vigoureuse en direction de certains secteurs.

- scientifique : le projet Génôme Humain est relativement pauvre dans ses objectifs scientifiques, et a une connotation technologique prépondérante. Le travail scientifique consiste à exploiter les séquences d'ADN plus qu'à les obtenir, et le taux d'acquisition actuel des séquences suffit à saturer les capacités de recherche.

Les deux principaux organismes de recherche, l'INSERM et le CNRS, n'étaient pas prêts à s'investir dans des études systématiques, qui sont le propre d'une telle approche.

- **L'appel à l'expertise**

Le directeur de l'INSERM délégua à Ph. Kourilsky, biologiste à l'Institut Pasteur, la charge d'établir un projet, après consultation des milieux concernés. Rendu en juillet 90, le rapport établissait les bénéfices à attendre d'un tel projet :

- des développements scientifiques liés à l'identification des nouveaux gènes, notamment liés à des maladies héréditaires, et à la cartographie. La séquence des ADNc devait être prioritaire.

- des développements technologiques liés à la mise au point et à l'utilisation d'instruments nouveaux.

- une valeur éducative par le développement de nouveaux comportements dans le monde des chercheurs, confrontés à une forte inflexion de la recherche biologique, jugée inéluctable, et liée à la concentration, à l'accroissement du degré de technicité, et à une dépendance accrue vis à vis des BDD informatisées.

- des retombées économiques sur des objectifs qui pouvaient être jugés stratégiques :

- la commercialisation des banques de données d'ADNc, séquencées systématiquement dans un ou plusieurs petits centres, activité ayant une importance économique probable, et devant être traitée dans un état d'esprit industriel, sinon dans un contexte industriel. La publication des données vérifiées ayant lieu dans un délai défini (12 à 18 mois), l'information restera captive pendant ce temps et pourra être livrée à des industriels français ou européens en priorité s'il apparaît une hypothèse de fonction exploitable donc brevetable. A plus long terme, ces informations fertiliseront les sphères des biotechnologies et de la santé.

- la mise au point d'instruments nouveaux de laboratoire, sur des créneaux bénéficiant d'une avance compétitive certaine ; les compétences en instrumentation se trouvant principalement chez les ingénieurs, physiciens, chimistes (pour la diminution des coûts de séquençage), et informaticiens. Dans le domaine du séquençage, des instruments fondés sur des principes nouveaux (par exemple spectrométrie de masse au CEA) peuvent émerger à l'état de prototypes en R&D.

En terme de structure, le rapport préconisait la constitution d'un groupement d'intérêt public (GIP), cadre juridique approprié pour faire coopérer établissements publics de recherche, associations caritatives et industriels.

- Une décision ministérielle sans suite

Le 17 octobre 1990, le Programme National Génome Humain est annoncé officiellement en Conseil des Ministres, sous forme d'un projet cohérent et équilibré, proche du rapport Kourilsky, et prévoyant aussi d'organiser la distribution des réactifs, la formation des personnels, et la valorisation des résultats. Ce programme devait être orienté et géré par un GIP et bénéficiaire d'un financement spécifique de 50MF. en 1991, 100MF. en 1992, relativement comparable aux investissements américains et britanniques. Cet "effet d'annonce", suivi d'une mission exploratoire confiée à un scientifique membre du département Biologie, Médecine, Santé du MRT, n'a dans un premier temps eu aucune concrétisation. Le CEPH se positionnait en tant que leader potentiel du Programme parce qu'il était le seul laboratoire ayant engagé les recherches à l'échelle nécessaire, et les organismes publics de recherche lui étaient opposés. Plus profondément, la controverse sur le bien-fondé de séquencer le Génôme Humain, qui divisait le milieu scientifique français à l'instar de son homologue américain, n'a pas été développée au niveau institutionnel sous forme de réflexions et de négociations entre acteurs. Une intervention directe du ministère, sous forme d'un appel d'offres, l'un de 44,3 MF en 1991, de 54,2 MF en 1992 couvrant tous les aspects de la recherche sur les

génomés et objet d'une vaste publicité, réunit cependant une communauté scientifique concernée en forte croissance, mais les programmes n'ont pas été suivis des financements correspondants : le FRT (Fonds de Recherche pour la Technologie) n'a pas honoré ses engagements, et les AP (autorisations de programme) des organismes publics de recherche (INSERM, CNRS, INRA) n'ont pas été transformées en CP (crédits de paiement). Les EPST se sont donc retrouvés taxés de manière autoritaire par le biais des AP sur leurs crédits propres pour la mise en oeuvre d'un programme national sans concertation. Le chargé de mission a démissionné.

2.1.1.2.2. La fondation du Groupement de Recherches et d'Etudes sur les Génomes [GREG]

Pendant ces trois années d'atermoiements politiques, les effets des programmes dans les autres pays en lice se sont rapidement fait sentir, en particulier dans le domaine de la cartographie physique, où la recherche anglo-saxonne a pris une avance décisive, susceptible de se propager dans l'analyse d'autres génomes. En France, c'est la recherche privée du CEPH et de l'AFM qui apparaissait au plan mondial. Début 1992, le Ministre H.Curien charge le biologiste Piotr Slonimski, coordonnateur du consortium européen du génôme de la levure, donc non engagé dans un des camps en présence, de reprendre le dossier, et le GREG est créé in extremis, avant le changement gouvernemental en janvier 1993, pour une durée de six ans, avec une dotation de 67 MF, et une formule GIP assurant à la structure une certaine autonomie par rapport au ministère, et autorisant en théorie la participation de partenaires de recherche publics, privés, et d'entreprises.

- **Les objectifs.** La mission du GREG est d'"animer et de coordonner les actions scientifiques et les programmes de recherche sur les génomes menés en France ; de conseiller les pouvoirs publics, notamment sur la position française à tenir en matière de brevetabilité ; de participer à la concertation scientifique internationale". Cette mission se décline dans l'identification et l'incitation de nouvelles équipes à travailler dans le domaine, le développement des interactions entre domaines et entre opérateurs de recherche, l'organisation de la concertation des équipes par la tenue de colloques thématiques, la répartition sur programme de moyens publics entre organismes publics de recherche, laboratoires universitaires et structures privées, la mise à disposition de l'information sur l'état d'avancement des recherches et le développement des coopérations internationales. Du point de vue du programme scientifique, ses objectifs majeurs sont la connaissance du génôme humain à partir d'une stratégie conjointe d'étude de génomes d'organismes modèles (orientation qui était explicitement l'une des conditions d'acceptation de sa mission par son directeur, Piotr Slonimski, spécialiste du

génomique de la levure), l'établissement de séquences génomiques (et la compréhension de leurs fonctions), l'obtention de cartes génétiques, physiques, fonctionnelles et leur intégration, et le développement d'outils informatiques de stockage, d'analyse et de distribution des données.

- **L'organisation en partenariat** : le GREG est constitué entre l'Etat (représenté par le Ministre de la Recherche et par le Ministre de l'Enseignement Supérieur), le CNRS, l'INRA, l'INRIA, et l'INSERM. Chacun des membres du groupement désigne un membre du Conseil d'Administration, où le Ministère de la Recherche dispose de 45% des voix, contre 11% pour chacun des membres.

Un conseil scientifique, constitué de 15 membres désignés par le Conseil d'Administration sur proposition du Directeur, exprime un avis sur les grandes orientations du programme scientifique et sur l'ensemble des actions.

Un seul comité scientifique sectoriel a été mis en place, sur l'informatique.

- **Les modalités d'action** pour mettre en oeuvre le programme sont :

- le financement d'actions incitatives, de projets de recherche, de bourses
- le soutien et le développement d'actions coordonnées
- l'aide directe à des laboratoires
- les actions de formation (notamment en bioinformatique)
- le financement de services d'intérêt général, notamment de moyens informatiques.

2.1.1.2.3. Les formes d'intervention du GREG.

En tant qu'institution mise en place par les pouvoirs publics, le GREG a exercé ses deux attributions, la répartition de ressources publiques, et la production de formes d'encadrement de l'activité scientifique et technique.

- **L'institution comme alloueur de ressources publiques au soutien de l'activité scientifique et technique**

L'essentiel de l'action du GREG, au cours de ses années de fonctionnement, a été plus modeste que les missions affichées et a consisté en grande partie à lancer et à gérer des appels d'offres publics. L'appel d'offres de 1993 (non compris celui, spécifique, sur les services bioinformatiques) était de nature plutôt large, centré sur un nombre de thèmes importants correspondant aux objectifs affichés (séquençage, cDNA, cartographie, évolution, maladies mono et polygéniques, bioinformatique, innovations technologiques orientées vers l'étude des génomes. En fait, c'est l'étude génomique qui a

largement été privilégiée (donc centrée sur l'étude systématique avec une précision homogène de fragments de grande taille) par rapport aux approches plus réductionnistes de la génétique médicale (l'étude de gènes responsables de maladies concernant moins de 20 % des 59 projets financés, dont 10 de bioinformatique (fig.1). Le génôme humain est la principale préoccupation des projets financés (plus de 55 %), mais près du quart du financement global de 65 MF environ est représenté par les organismes dits modèles (Arabidopsis thaliana, Bacillus subtilis, levures, souris, drosophile), alors que les génomes dits « d'intérêt économique » ou pour la santé ne focalisent qu'un vingtième des financements.

La structure des projets soutenus (et soumis) change de manière non négligeable lors de l'appel d'offres de 1994 (fig. 2). Si la répartition par type d'organisme vivant ne varie guère (fig. 3), l'annonce par l'AFM de son retrait d'une politique de financement "tous azimuts" de la recherche génétique pour se centrer sur la thérapie génique draine un afflux considérable de projets de génétique médicale vers l'AO. 113 projets sont retenus au total pour 58 MF, dont 10 de bioinformatique. Ceci se ressent d'autant plus dans la répartition par thématique du financement (environ un tiers du montant global) que d'une part ces projets sont soutenus par les hospitalo-universitaires du Conseil scientifique du GREG, et que les parts respectives du séquençage génomique et de l'étude des cDNA sont en recul et en stagnation, parce que les projets jugés les plus viables scientifiquement avaient déjà été financés pour deux ans l'année précédente. Deux thématiques sont donc majoritaires : la cartographie (génétique et physique) et l'étude des gènes responsables de maladies à déterminisme mono et polygénique, toutes deux concernant pour l'essentiel le génôme humain, les trois plus gros financements bénéficiant au CEPH, au consortium de génétique médicale Necker et au consortium sur les instabilités génétiques (ces trois projets représentent près de 60 % des dotations globales accordées en 1994).

Fig 1 : GREG 1993 : Répartition des soutiens AO par thématique

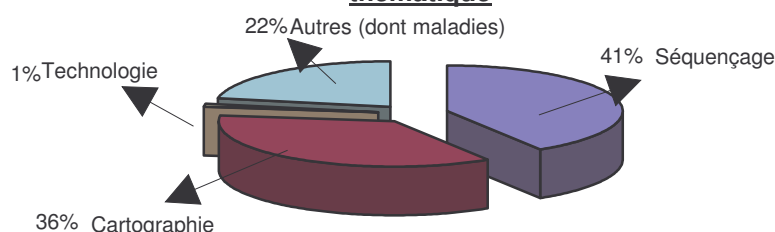


Fig 2 : GREG 1994 : Répartition par thématique

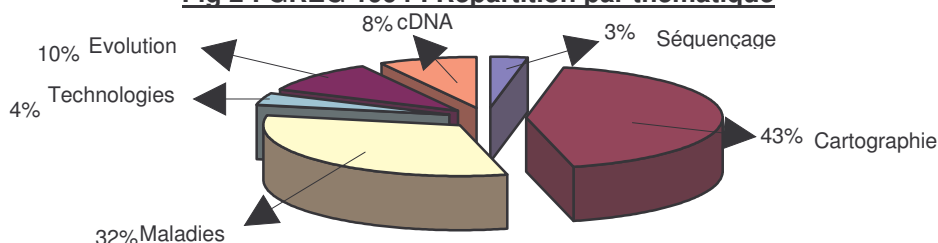
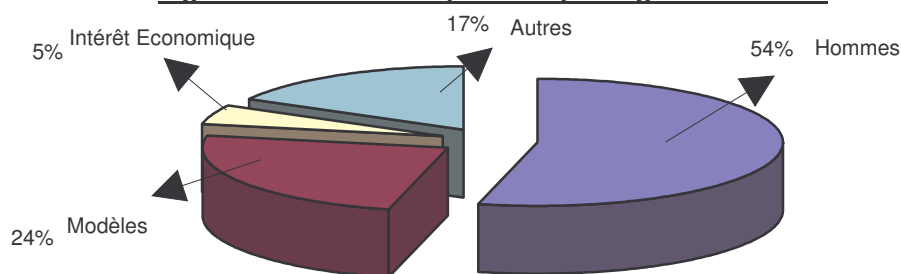


Fig 3 : GREG 1994 : Répartition par organisme vivant



(Source : la lettre du GREG)

L'appel d'offres 1995 (55 projets retenus pour 25 MF) pérennise les mêmes orientations scientifiques, avec des efforts particuliers pour favoriser l'étude des instabilités génétiques et dans le domaine de l'évolution.

Sur les trois appels d'offres, la priorité devait être donnée aux projets résultant du regroupement ou de la collaboration de plusieurs équipes, de façon à structurer la communauté. Pour le séquençage, le GREG n'a pris en compte que les projets émanant de consortia, de façon à éviter les travaux redondants.

- L'institution comme producteur de cadres de l'activité scientifique collective

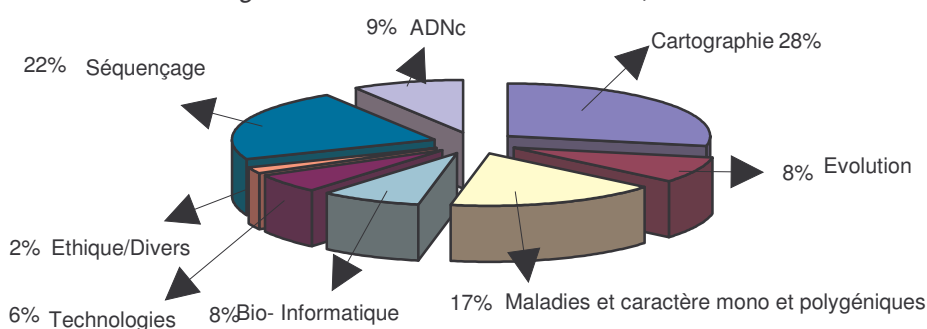
L'effort de structuration et de coordination de la communauté de recherche en génomique a porté sur le développement d'avancées technologiques dans le domaine de l'analyse systématique de l'ADN et des génomes (automatisation, identification, marquage, séparation . . .) ; sur la mise en place de services bioinformatiques dont la recherche sur les génomes est totalement dépendante ; et sur des actions de formation pour améliorer le niveau de compétence des partenaires du GREG en bioinformatique et créer des chercheurs à double spécialité, informatique et génétique.

L'analyse de la faiblesse du financement de la recherche technologique (hors informatique) entre 1988 et 1993 montre qu'il n'existe pratiquement rien en France en

dehors du projet Labimap de la société Bertin, une absence quasi-totale de projets émanant de petites ou moyennes entreprises. Constatant le manque de percée technologique significative en France pour l'étude des génomes, le GREG se propose de pallier cette carence et de donner la priorité aux projets présentant de réelles innovations techniques. Mais, faute de propositions de qualité suffisante, les technologies n'ont représenté que 6% des financements (fig. 4).

Fig 4 : Répartition des financements accordés par le GREG, par thématique

Budget cumulé 1993/1994/1995 = 142,82 MF



(Source : la lettre du GREG)

Dès l'origine, le secteur bioinformatique a constitué une préoccupation essentielle du GREG, ce qui est attesté par la création immédiate d'un comité sectoriel bioinformatique (qui sera d'ailleurs le seul jamais créé au GREG).

Les besoins de la communauté scientifique en ressources informatiques ont été classés en deux catégories, à partir de l'idée de l'aménagement d'un espace de services autour des réseaux de communication :

- des services de base, de dimension régionale de préférence, portant sur l'aide à la cartographie, au séquençage, à l'analyse des séquences, sur les études phylogénétiques et sur l'accès aux bases de données thématiques

- des services "évolués" à clientèle nationale dans la mesure où ils fournissaient un service unique :

- des outils spécifiques liés à des architectures de machines spécialisées
- des développements d'outils spécialisés en partenariat avec des laboratoires de recherche informatique
- des services sur des thématiques étroites
- la production, la maintenance, et la distribution de bases de données thématiques.

La conception du type d'informatique (ou d'outils informatiques) à finalité biologique a constitué un enjeu central des débats dans la communauté scientifique française autour de référents antagonistes, centrés notamment sur l'alternative "informatique répartie" versus "outil centralisé". En l'occurrence, faute d'avoir orienté sa réflexion dans la définition d'axes de recherche bioinformatique particulièrement ciblés (ce qui correspond d'ailleurs à la préoccupation première de rapprochement préliminaire des deux communautés scientifiques), le GREG a mené sa politique en direction de la construction d'un environnement de service largement fondé sur la convivialité de moyens disponibles dans ses divers organismes partenaires, et non sur la recherche de création d'une structure centralisatrice. Ainsi, à la suite du projet pilote ReSIG (Réseaux de Serveurs Informatiques pour les Génomes) qu'avaient monté en collaboration l'INRA, Généthon et l'Institut Pasteur, et que le GREG avait soutenu financièrement, ce dernier a tenté de réaliser une structure d'accueil (Genespace) destinée à "réconcilier informatique individuelle et centres de calcul traditionnels autour du concept d'infocentre réparti, promoteur d'une véritable informatique coopérative", et fédérée par un centre de coordination.

Mais, en dehors d'un appel d'offres en 1993 en direction aussi bien des laboratoires industriels que de recherche publique ou privée pour la mise en place d'un réseau de services bioinformatiques et pour le développement et l'exploitation de logiciels de traitement de séquences (recherche innovante en informatique) appel d'offres dont le ministère demandera d'ailleurs immédiatement que la dotation soit mise en réserve - l'essentiel de l'action du GREG sera axé sur des tentatives de formation et d'animation de la communauté naissante (par exemple "aide financière aux groupes de formation du GDR 1029 du CNRS "Informatique et Génomes" initiés par la DRED du Ministère de l'Education Nationale, ou encore, l'organisation du Forum Interdisciplinaire "Génôme et Informatique" réunissant 53 doctorants issus de filières informatique, mathématique ou biologique en juin 1994, avec un souci de mise au point d'un vocabulaire commun pour décrire les problèmes. La construction d'une interface entre les deux disciplines n'allait en effet guère de soi, la coupure entre biologistes et informaticiens s'avérant aiguë pour des raisons de faiblesse des connaissances des uns (la compétence informatique dans la formation universitaire des biologistes était minimale), d'incompréhension mutuelle (la crainte des informaticiens de n'être considérés que comme des prestataires de services), voire de stratégie disciplinaire des autres (les critères académiques de l'informatique sont très éloignés de la valorisation de la science appliquée).

2.1.1.2.4. *L'interruption du GREG et le lancement d'Actions Concertées Coordonnées dans les Sciences du Vivant (ACC-SV).*

- A la fin de 1994, le GREG se trouvait dans une situation critique, ignorant le montant de son budget pour 1995.

1995 constitue dès lors un tournant dans l'histoire du GREG, qui voit redéfinis à la fois ses missions et ses moyens. Le souci du ministère (qui avait entre-temps subi un changement de majorité électorale)⁵ fut rapidement d'entreprendre une action volontariste de rééquilibrage des priorités en faveur des génomes d'intérêt économique, dont on a vu qu'ils constituaient une part réduite des projets financés par le GREG (celui-ci justifiant le taux médiocre de succès des projets de génétique animale et agro-alimentaire par la valeur scientifique moindre de projets moins achevés), ceci sous la pression du principal membre intéressé, l'INRA (qui comparera officiellement les OIE au Tiers-Etat confronté à la noblesse du génome humain et au clergé des génomes modèles !)

D'autre part, le référent informatique centralisateur semble se cristalliser au Ministère de la Recherche et cette prise de position dominante se concrétise dans la création en 1995 du GIS Infobiogen (Informatique Appliquée à l'Etude des Biomolécules et des Génomes) (partenaires associés : CNRS, INRA, INSERM, INRIA, Paris V, VI, VII et XI et Généthron), qui rend du même coup caduque le projet Genespace.

Enfin, les nouveaux responsables du ministère, issus du milieu médical, entretiennent la confusion entre génétique médicale (dont les travaux n'étaient pas a priori du ressort du GREG, bien qu'il leur ait dédié 17 % de ses crédits soit 25MF) et études génomiques, compromettant le Programme Génôme français. "Le GREG était très critiqué par les hospitalo-universitaires tenants de la génétique médicale, mais aussi par l'AFM, qui le rendait responsable des manques de l'Etat. Et, créé par un gouvernement socialiste, il était par principe suspect pour le nouveau pouvoir"⁶.

De fait, le GREG se voit retirer ses compétences en matière de génôme humain, de génétique médicale et de bioinformatique, et appliquer une réduction budgétaire drastique en ce sens (80MF d'AP et 70MF de CP en 1994, 22 et 30 [dont 8 en mesures nouvelles] en 1995). Bien qu'il ait eu une action généralement reconnue dans la

⁵Ministère Bayrou, avec E. Dufourcq Secrétaire d'Etat à la Recherche.

⁶ Bertrand Jordan : "Génétique et génôme", 1996.

communauté sinon de structuration du milieu, du moins de contribution forte à la délimitation d'une communauté scientifique largement transdisciplinaire (cf. infra), le GREG, sans qu'il y ait eu de véritable procédure d'évaluation publique, se voit ainsi au bout de deux années de réel fonctionnement vidé de sa substance (et privé des moyens correspondant à sa fonction) et subit une mise en sommeil jusqu'à son arrêté de dissolution du 29 octobre 1996. En lieu et place, le MESR (Fillon) a décidé de consacrer 257 MF des 500 MF de sa ligne budgétaire spécifique pour les Sciences du Vivant (le reste allant à l'ANRS) à un Plan stratégique de soutien et de développement des recherches sur les sciences du vivant. Puis il a lancé à la hâte (un mois et demi de préparation des appels d'offres et un mois de délai de retour) une procédure de 14 ACC-SV (Actions Concertées Coordonnées - Sciences du Vivant) le 10 avril 1995, dont trois concernaient explicitement la génétique (ACC-SV1-2-3), une la bioinformatique (ACC-SV13) et une les biotechnologies (ACC-SV14), chacune dotée d'un Comité Scientifique et Technique de 15 experts. Bien que 400 projets aient été retenus pour une subvention sur deux ans, ces actions, qualifiées d'"action-croupion" par certains, ne seront pas poursuivies l'année suivante.

Il est intéressant d'éclairer cette prise de décision politique en apparence incohérente par les enjeux scientifiques en présence.

Dans son bilan, le directeur du GREG relève que, sur les appels d'offres 1993-94-95, plus du tiers des 500 demandes ont été retenues, sensibilisant ainsi la communauté scientifique à cette discipline nouvelle qu'est la génomique. Si la cartographie a absorbé près du tiers des crédits du GREG (fig.4), parcequ'étape considérée incontournable pour la recherche sur les génômes, elle est jugée comme un moyen pour accéder à l'information génétique, moyen devant être supplanté par l'établissement de la séquence complète des génômes, "laquelle est un but en soi".

La politique du GREG a été de cerner l'unicité du vivant, dont le génôme est le paradigme, par une diversité d'approches, donc de poursuivre un objectif de recherche fondamentale, indépendant des recherches finalisées biomédicales ou d'intérêt économique. Le séquençage génomique systématique était donc la priorité affichée du GREG, mais il est apparu que la communauté scientifique française n'était pas prête à s'y investir plus avant, et le GREG a alors initié une réflexion, reprise ensuite par le Ministère de tutelle, sur la nécessité de créer des centres de séquençage génomique à haut débit.

2.1.1.2.5. *Vers une réelle politique scientifique du génôme ?*

A la suite des Assises de la Recherche de 1993, il avait été plaidé au Cabinet Ministériel l'opportunité de créer un grand Comité de Politique des Sciences du Vivant. Projet combattu par l'INSERM, qui ne déboucha donc pas sur la mise en place d'une structure, mais bien sur l'inscription d'une ligne budgétaire ministérielle annuelle. Début 1995, le Ministère nomme un Comité d'experts avec pour mission d'engager une réflexion sur la création éventuelle d'un centre français de très grand séquençage, qui soit à même de concentrer suffisamment de moyens et de savoir-faire pour :

- produire à grande vitesse des données sur les séquences de différents génomes choisis pour leur **intérêt sur le plan fondamental, médical ou biotechnologique**.
- améliorer les stratégies de séquençages en établissant tous les liens souhaitables avec l'industrie.

Il s'agit pour le Comité de mesurer aussi précisément que possible les conséquences **pour la recherche et pour l'industrie françaises** qu'auraient l'absence ou les délais d'émergence d'une telle infrastructure, dans un contexte international où les groupes de Saint-Louis (E-U) et de Cambridge (G-B) proposent à un consortium international de déterminer la séquence complète du génome humain d'ici 2001. Après consultation des directeurs des organismes publics de recherche (CNRS, INSERM, INRA, CEA), le Comité d'experts souligne les retombées des connaissances acquises ("tout à fait inattendues, révélées en quelque sorte plutôt que recherchées") par le séquençage sur la médecine, la pharmacie, l'industrie agro-alimentaire, la création de réactifs pour les diagnostics ou le typage génétique etc. : "On ne saurait raisonnablement penser à l'après-gène si on ne contribue pas de façon significative à la première phase d'acquisition de données". Il s'agit donc à la fois de ne pas être en position de demandeur sur la scène internationale, et de maîtriser des effets induits en développement technologique et biotechnologique favorisant l'émergence d'un tissu industriel. Le rapport d'expertise, rendu en 1995 au secrétaire d'Etat F. d'Aubert, est donc favorable à la création d'un "centre multi-polaire de séquençage en masse", mais il est enterré. Il faut attendre les aléas d'un changement ministériel, a priori peu clément au maintien de projets conçus sous une précédente majorité, pour qu'il resurgisse. Le Comité Interministériel de la Recherche Scientifique et Technique d'octobre 1996 crée, avec l'approbation du Premier Ministre Juppé, le Centre National de Séquençage (CNS), doté pour dix ans d'un budget de 80MF par an par le MENRT. Grand équipement collectif, il a pour mission, sur un statut de GIP décidé ultérieurement, de participer au programme mondial de séquençage du génôme humain et de génômes

modèles, sur programme propre, et sur activité de service sous forme de collaborations avec des équipes académiques (sélectionnées sur appel d'offre annuel) et des entreprises privées. Après de nombreuses négociations, le CNS ne sera implanté que fin 1997, sur Evry, où siège l'AFM.

Cette création constitue le premier jalon d'une évolution dans la politique scientifique et technologique de la génomique, (voir tableau 2 Récapitulatif chronologique) par un véritable engagement des pouvoirs publics. Mais le projet reste marqué par les caractéristiques du modèle français : centralisation et concentration des ressources sur une seule cible technologique escomptant une meilleure intégration et un meilleur transfert de compétences⁷, ouverture des activités de services du centre en aval aux grands industriels (BSN, Pasteur/Mérieux, Rhône Poulenc Rorer, Limagrain, Biosem . . .) pour mettre à leur disposition les séquences "intéressantes" pour leur compétitivité, financement étatique, correspondant à la dimension "politique" du programme. La mise en place de conditions permettant des externalités positives ne viendra que deux ans plus tard, avec l'implantation de l'organisation du Génopole d'Evry.

⁷ Alors qu'en Allemagne, le choix inverse a été fait, suscitant la création de petits centres, souvent de droit privé, d'une capacité annuelle de l'ordre du mégabase. Et que en Grande-Bretagne, le Sanger Center est financé privativement par le Wellcome Trust à raison de 400 Millions de F pour 5 ans.

Tableau 2 : Récapitulatif chronologique

ANNEE	MINISTERES CHARGES DE LA RECHERCHE	PROGRAMMES MINISTERIELS	CREATION DE STRUCTURES	PROGRAMMES CNRS	PCRD EUROPEEN ET PROGRAMMES INTERNATIONAUX
1984	Hubert CURIEN MRT	1983-90 Programme mobilisateur sur biotechnologies FRT/MRT/CNRS → ATP tous les 2 ans			1982-1986 Programme Biomolecular Engineering
1985					Programme EUREKA européen
1986	Alain DEVAQUET MEN, chargé de Recherche et ES				1986-1990 Programme Biotechnologies
1987	Jacques VALADE MEN, chargé de Recherche et ES				
1988	Hubert CURIEN MRT	Programme Génome MRT → AO 1988-89			Programme HUGO
1989				Programme PIR IMABIO	
1990		Programme National Génôme humain	Création de Généthon par l'AFM	<ul style="list-style-type: none"> • ATIPE Sciences de la vie 1990-1994 • Programme PIR ULTIMATECH • Programme GENEXPRESS CNRS/AFM/Généthon (financement CE) 	1990-1994 3 ^{ème} PCRD <ul style="list-style-type: none"> • Programmes RDT Biotechnologies • Biomed
1991	Hubert CURIEN MRT	AO MRT/AFM			
1992	Hubert CURIEN Ministère recherche et Espace	Programme Bio Avenir MR/MI (1992-1997)	Création du GIP GREG		
1993	François FILLON Ministère E.S. et Recherche	Contrat cadre MR/AFM sur thérapie génique			
1994					4 ^{ème} PCRD Programmes RDT Biotechnologies Biomed 2
Mars 1995		Plan stratégique de développement des Sciences du Vivant → ACC-SV 1995-97 - Plan d'action génétique - Développement des biotechnologies			
Mai 1995	François BAYROU Ministère EN*, ES**, et Recherche Elisabeth DUFOURCQ SE Recherche	Plan génôme/santé MESR/Ministère Santé → AO Centres d'application et réseau de développement des thérapies géniques			
Novembre 1995	François BAYROU Ministère EN, ES, et Recherche François d'AUBERT SE Recherche				
1996		Mission interministérielle Biotechnologies	Création du Centre National de	Programme génôme humain DSV	

		→ AO 1996-2000 Programme "Séquençage du génôme" MESR	Séquençage (CNS) Projet de Centre National de Génotypage (CNG)		
Juin 1997	Claude ALLEGRE	MENRT	Implantation du CNS à Evry		

Source : Anne Branciard

*EN : Education Nationale, **ES : Enseignement supérieur

2.1.2. L'ouverture de l'espace scientifique et technique sur des besoins de la société

Le document "Biologie 1990 - Enjeux et problématiques" (1987) fixait à la recherche biologique quatre enjeux majeurs pour la société : la santé, l'agro-alimentaire, l'utilisation des micro-organismes, et l'environnement. Le rapport d'activité 1988 du DSV/CNRS précise que la politique scientifique doit tendre à :

- utiliser les connaissances pour contribuer à améliorer le bien-être physiologique, mental et sociologique des hommes. Le DSV a notamment pour mission de promouvoir ses acquis en milieu médical et chez des responsables de la santé publique, à des fins de prévention des maladies et de contrôle des environnements.

- apporter son savoir-faire aux partenaires socio-économiques, notamment dans le domaine du matériel scientifique et bio-médical, des industries alimentaires, des bio-industries et du médicament.

Le rapport de conjoncture des Sciences de la Vie du CNRS de 1989 spécifie les enjeux économiques dans différents domaines d'application des biotechnologies⁸ et du génie biologique et médical, en insistant sur le fait que de nouvelles techniques de production n'ont de chance de percer que si elles apportent un gain suffisant pour amortir les nouvelles installations nécessaires, **et une sécurité suffisante pour pouvoir être admissibles pour les utilisateurs**, dimensions à prendre en compte dès la conception, en intégrant des facteurs comme la concurrence entre filières, entre matières premières, et les aspects réglementaires :

- Dans le domaine de la santé :

Le chiffre d'affaires des industries (y compris les biotechnologies) était de 50 milliards de F. en 1987. Les firmes pharmaceutiques françaises ont une tradition de recherche et de relations avec la recherche publique, et ont acquis une maîtrise technologique dans l'ingénierie génétique (production d'insuline humaine, hormones de croissance, vaccins, utilisation de récepteurs clonés) leur donnant des atouts dans les autres domaines.

En génie biomédical, la France dépendait à 80% de l'étranger, et avait un chiffre d'affaires de 9,5 mds de F. (sur 200 mds de CA mondial).

- Dans le domaine des industries alimentaires, les investissements de recherche sont faibles (à peine 0,5% du CA) face à la concurrence de l'Europe du Nord, de la Grande-

⁸ Regroupant "l'ensemble des connaissances et des techniques qui permettent d'utiliser le vivant ou ses composants à des fins à la fois analytiques et de production".

Bretagne et de la Suisse, et le retard est grand dans les produits alimentaires intermédiaires.

- Dans le domaine de la chimie, les biocatalyseurs et la bioproduction devront être développés, les ressources pétrolières n'étant pas illimitées.

- Dans le domaine de l'environnement, l'activité industrielle est en pleine croissance, et le CA doit atteindre 280 milliards de F. en 1993, l'utilisation des micro-organismes recombinants devant être accrue pour la dépollution.

- En imagerie médicale, où la tendance des pays comme les Etats-Unis et le Japon est d'accroître fortement la part de matériel, la France ne représente que 5% du marché mondial.

- Enfin les chercheurs français doivent participer activement à l'établissement de la normalisation et de la réglementation, faute de quoi les inventions seront bloquées par des règlements élaborés précisément pour protéger des inventions faites ailleurs.

Face à ces réquisits vis à vis de la recherche scientifique, nous examinerons les modalités et les obstacles de l'ouverture de l'espace scientifique et technique de la génomique au secteur médical et au secteur industriel, ces deux derniers étant interconnectés par les biotechnologies.

2.1.2.1. La coordination entre recherche fondamentale, recherche pré-clinique et recherche clinique : la science pour des applications biomédicales

L'accès au génôme humain marque une profonde rupture possible de la pratique médicale et du paradigme de recherche pharmaceutique. Les progrès accélérés de la génétique moléculaire, grâce à des approches semi-industrielles et robotisées visant à la multiplication des marqueurs génotypiques (les micro-satellites sont passés de 0 en 1989 à plus de 5000 en 1994), grâce au séquençage systématique des ADN complémentaires, et à la localisation régionale des EST (Expressed Sequences Tags), ont d'importantes conséquences pratiques sur la recherche biomédicale et ses applications pharmaceutiques et thérapeutiques : ils bouleversent le diagnostic des maladies héréditaires ; ils modifient les schémas classiques de la compréhension des maladies acquises ; ils ouvrent enfin la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques, de transfert de gènes ex vivo ou in vivo, communément appelées l'"ADN médicament".

2.1.2.2. *La conception des médicaments, les biothérapeutiques et les ajustements des stratégies de l'industrie pharmaceutique*

Les marqueurs du génôme permettent le diagnostic précoce des maladies (tests génétiques⁹), le pronostic, et le développement de la **pharmaco-génomique**. L'exploration du génôme humain est un raccourci pour l'industrie pharmaceutique, l'inventaire des gènes constituant une porte d'entrée pour choisir ensuite tel ou tel axe de recherche pour de nouvelles cibles.

L'enjeu le plus important de l'industrie pharmaceutique est en effet la conception de nouvelles molécules actives. A l'empirisme et au criblage au hasard de milliers de molécules, tend à se substituer un processus d'innovation inversé, une approche conduisant à la conception de structures moléculaires qui interagissent d'une manière aussi sélective que possible (activation ou inhibition) avec une cible préalablement caractérisée.

La place de la biologie devient prépondérante en amont et en aval de l'ensemble des processus conduisant à l'élaboration d'une molécule active. La pharmacologie deviendra alors à terme un sous-produit des recherches des biologistes, des structuralistes et des chimistes organiciens. Face à cette évolution considérable, l'industrie pharmaceutique doit modifier ses stratégies pour intégrer les méthodes et les avancées des biotechnologies : d'où des formes de partenariat multiples (cf. infra) entre petites entreprises de recherche biotechnologique ou structures de recherche et des firmes industrielles qui se regroupent et se restructurent au niveau mondial (leur nombre de brevets actifs étant en diminution) pour prendre en charge l'innovation, i.e les différentes étapes du développement de l'invention d'un nouveau médicament, des essais pré-cliniques et cliniques jusqu'à la mise sur le marché.

Côté amont, sur les quinze dernières années, un tiers des **médicaments** découverts l'ont été à partir de l'identification de cibles dans le génome. Ceci explique que quelques milliers de gènes soient en attente de brevets aux Etats-Unis et que plusieurs milliers de brevets aient déjà été accordés.

Côté aval, les **biothérapeutiques** se basent sur une action directe au niveau des processus biologiques fondamentaux par des substances identiques ou voisines de la nature. Les enjeux économiques sont considérables, les estimations des industriels pour

⁹ Dont le marché mondial était évalué à 80 milliards de F en 1996.

le seul domaine des cytokines portant sur un marché mondial de 3 mds de dollars en 1997.

Trois applications sont identifiables :

- la production de protéines recombinantes par les techniques du génie génétique. Cette technologie a permis en quelques années la mise sur le marché d'une dizaine de protéines dont l'interféron, des hormones de croissance, l'insuline etc...qui ont conquis environ 8 % du marché mondial des médicaments de prescription en 1995

- la modulation de l'expression génétique, par inhibition au moyen d'oligonucléotides synthétiques (la production d'oligonucléotides a été à la base de la création de la start-up française Genset).

- la thérapie génique (cf. infra).

2.1.2.1.2. Les développements possibles de l'"ADN médicament"

La thérapie génique est définie comme "une intervention médicale qui consiste à insérer, de manière délibérée, du matériel génétique dans l'organisme d'un patient : soit pour apporter un nouveau gène pour pallier l'insuffisance d'un gène altéré, soit pour moduler l'expression génétique endogène, cellulaire ou virale : soit pour corriger l'anomalie structurale d'un gène" (A. Kahn).

La conviction que cette technologie pouvait révolutionner l'approche thérapeutique de nombreuses pathologies humaines s'est propagée rapidement ces dernières années dans le monde industriel et financier, limitée au début aux sociétés de biotechnologies, puis s'étendant progressivement aux grandes entreprises pharmaceutiques.

Un certain nombre d'études de marché¹⁰ ont tenté d'évaluer le marché de l'ADN médicament, en tenant compte d'une part de données d'ordre médical, scientifique et épidémiologique, d'autre part de données d'ordre économique, politique et sociologique (coût des pathologies concernées, économies dues au traitement, coût du traitement proposé, investissement à réaliser, marge industrielle).

Les indications thérapeutiques portent sur :

- les maladies génétiques, pour lesquelles il n'existe aucune autre approche, mais pour certaines les problèmes techniques apparaissent presque insurmontables ;

¹⁰ Parmi lesquelles BIPE-Conseil-AFM "Retombées socio-économiques des avancées récentes en génie génétique", 1994.

- la vaccination, l'emploi de vecteur ADN-plasmide en injection directe devant entraîner une véritable révolution technique et étendre le champ des maladies susceptibles d'être prévenues par vaccination ;

- les grandes pathologies humaines (cancer, sida, diabète, maladies cardio-vasculaires, maladies neurodégénératives. . .) pour lesquelles les traitements palliatifs restent peu efficaces, et qui semblent, selon les résultats expérimentaux les plus récents, liées partiellement à des prédispositions génétiques (d'où la course effrénée des entreprises de génomique dans la caractérisation et le brevetage de ces gènes de prédisposition).

D'autre part, dans les pays industrialisés où les systèmes de protection sociale sont en train d'imploser sous la pression des coûts de santé, 40% des dépenses de santé sont dues aux trois principales maladies acquises citées (cardio-vasculaire, cancer, maladies neurodégénératives principalement d'Alzheimer). Les maladies génétiques (héréditaires), mises en vitrine par le Téléthon pour drainer des ressources caritatives vers la recherche, ne représentent que 5% des maladies traitables par thérapie génique.

Les prévisions sur le marché mondial potentiel de l'"ADN médicament", qui s'ouvrirait de manière significative à partir de l'an 2000, convergent toutes sur une évaluation globale d'environ 300 milliards de francs à l'horizon 2010, soit un tiers du marché mondial actuel de la pharmacie éthique, dont une part de 20 milliards irait à la France [Annexe 2]. Néanmoins, si l'enjeu économique paraît d'importance, ces prédictions sont énoncées dans un environnement très incertain, sur les applications potentielles, sur la faisabilité technique et les temps de développement¹¹, sur les bénéfices escomptés, et sur l'encadrement institutionnel et réglementaire de la recherche et des relations recherche/industrie dans ce domaine. Les choix de stratégies de recherche tant publiques qu'industrielles, dans un domaine de recherche à risques qui est en phase probatoire, sont donc lourds de conséquences.

2.1.2.1.3 La situation française

La France, qui avait une position de premier plan dans le médicament, accuse une perte sensible de compétitivité depuis vingt ans, les dernières grandes classes thérapeutiques étant le fait de l'étranger, particulièrement des Etats-Unis. Si l'on prend comme indicateur la mise sur le marché de nouvelles molécules, le déclin de la France

¹¹ A chaque maladie correspond une thérapie génique spécifique à des degrés de difficultés, donc d'avancement possible, très hétérogènes. Une étude parue dans Science sur les 600 premiers patients traités par TG montre que les résultats ne sont pas probants.

est marqué par le passage du second rang mondial en 1974 au septième rang en 1994 [Barral, 1995].

Dans le domaine de la production industrielle de protéines recombinantes, la France accuse un retard considérable, reflétant l'insuffisance des recherches fondamentales en physiologie de ces protéines, mais aussi la faiblesse de l'investissement des firmes pharmaceutiques françaises et de leur intégration des ultimes connaissances scientifiques, dans un secteur où la rapidité de l'innovation est primordiale. Le rapport de conjoncture des SDV de 1992 souligne la faiblesse de mobilisation des moyens publics et l'absence de synergie avec le secteur pharmaceutique dans ce domaine.

La recherche en **thérapie génique** est jugée "assez bien développée" en France dans le rapport de conjoncture SDV de 1992, avec quelques équipes de premier plan international. Cependant un effort national de recherche beaucoup plus important apparaissait nécessaire pour passer à la phase d'essais cliniques, qui s'est heurtée à des éléments de blocage caractérisés par un foisonnement réglementaire et une incohérence des textes, l'intervention d'institutions multiples dans l'encadrement, l'acuité des problèmes éthiques soulevés, un contexte de propriété industrielle dispersé, voire émietté, enfin la défection des EPST comme relais.

- **Le foisonnement procédural et réglementaire de la recherche et des essais pré-cliniques et cliniques en thérapie génique**

Outre les règles générales applicables aux recherches biomédicales, la recherche en thérapie génique est encadrée par des règles et procédures particulières.

Les essais cliniques en thérapie génique sont régis essentiellement par la **loi du 20 décembre 88**, dite "Huriet-Sérusclat", qui définit les modalités de déroulement d'un essai chez l'homme dans le cadre d'une recherche biomédicale ("protection des personnes") (cf. infra 21221).

Mais la thérapie génique fait intervenir la notion "**d'organisme génétiquement modifié**", et à ce titre la réglementation propre à cette catégorie de produits s'ajoute, résultant de :

- la loi du 13 janvier 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des OGM ;
- le décret du 6 novembre 1995 définissant les règles applicables à la dissémination volontaire d'OGM dans le cadre de recherches portant sur des médicaments à usage humain

- et le décret du 10 avril 1996 précisant la procédure à suivre, en ce qui concerne la dissémination des éléments ou produits du corps humain génétiquement modifiés, après avoir été prélevés et recueillis.

Globalement, **la législation sur les procédures encadrant la recherche en thérapie génique** résulte actuellement de la loi du 28 mai 1996 portant DMOSS, qui était censée simplifier et alléger les procédures.

En effet, historiquement, avant 1995-96, une kyrielle de commissions intervenaient dans les autorisations administratives d'installations et d'essais (Commission de Génie Génétique CGC, Commission du Génie Biomoléculaire CCGBM, Commission d'Evaluation Clinique, Groupe d'Experts sur la sécurité virale, Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la recherche Biomédicale).

Théoriquement, le paysage s'est simplifié avec la création (arrêté du 9 mai 1995) d'une **Commission de Thérapie Génique** auprès de l'**Agence du Médicament**, laquelle devient le pivot central du dispositif institutionnel qui encadre la thérapie génique.

Donc, du point de vue des autorisations administratives nécessaires pour ces recherches :

L'agrément d'établissement et d'installation est donné par le Ministère de la Santé, uniquement à des **établissements de santé** ou de **transfusion sanguine**, après avis de la Commission de génie génétique, qui propose les mesures de confinement souhaitables pour prévenir les risques liés aux OGM utilisés.

Les autorisations de protocoles d'essais cliniques sont données par la seule Agence du Médicament, après coordination par la Commission de Thérapie Génique des avis des différentes instances consultatives sur les projets de recherche biomédicale présentés. En fait, ce schéma prévu par la loi ne fonctionne pas. Il faut envoyer 51 dossiers à l'Agence du Médicament, guichet unique pour les différentes Commissions, et les membres de la Commission de Thérapie Génique n'étaient pas encore nommés fin 97, celle-ci ne joue donc pas son rôle de relais. Le délai de réponse est de 90 jours en principe.

Plus largement que ces autorisations administratives, la loi du 28 mai 96 encadre les processus d'essais et de mise en oeuvre des thérapies géniques. Celle-ci précise que "les

produits à effets thérapeutiques" et l'utilisation de tels produits est "subordonnée à des mesures spécifiques, visant à l'évaluation des risques émergents et hypothétiques" (Code Santé Publique, art. L. 665-10, al.2).

Cette même loi définit les produits de thérapie génique "comme visant à transférer du matériel génétique", et s'intéresse à leur prélèvement et à leur administration. Le prélèvement et l'administration des produits de thérapie génique sont définis comme des "activités de soins" (au sens du Code de Santé Publique, art. 712-2), et ne peuvent donc être réalisés que dans des établissements de santé ou de transfusion sanguine, autorisés par le Ministre de la Santé, qui s'assure du respect des principes généraux applicables au don et à l'utilisation des produits du corps humain, et des règles relatives à la dissémination d'OGM.

Ce sont donc les décrets du 6 novembre 1995 et du 10 avril 1996 qui s'appliquent : le premier confie à l'Agence du Médicament l'**autorisation de dissémination volontaire d'OGM** à des fins de recherche biomédicales, après avis du CCGB, et l'**autorisation de mise sur le marché** des médicaments à usage humain, produits ou procédés de thérapie génique.

Les normes applicables sont les "bonnes pratiques de laboratoire" (BPL) et les "bonnes pratiques cliniques" (BPC).

Pour conclure, les thérapies géniques in vivo consistant dans l'injection directe d'ADN recombinant dans le corps du patient, et les thérapies géniques ex vivo qui appartiennent à l'ensemble plus vaste des thérapies cellulaires, sont donc très encadrées. Elles doivent entre autres respecter les principes posés par la loi de bioéthique de 1994 sur les recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, mais ces principes peuvent s'avérer contradictoires avec le Code de Santé Publique (art. 209 - 1 et 2), qui s'oppose à des disséminations pratiquées dans une recherche biomédicale sans bénéfice individuel pour le sujet.

Les autorisations d'essais cliniques peuvent donc donner lieu à de nombreuses arguties d'experts sur les conditions sécuritaires à respecter, les raisons éthiques mises en avant par les pouvoirs publics pouvant camoufler des attitudes d'aversion aux risques économiques, en matière de recherche clinique et d'innovation.

Cet appareil institutionnel, et ce foisonnement procédural constituent une véritable course d'obstacles pour les demandeurs d'essais, et s'avèrent largement dissuasifs. En France, il y avait quelques dizaines de malades en essais mi-1996, contre 1230 aux

Etats-Unis, 61 en Grande-Bretagne, 55 aux Pays-Bas et 47 en Allemagne, et le nombre double à peu près tous les ans.

- **La mise en place de structures organisationnelles**

L'état des lieux de la recherche

En 1992, le MESR lance un appel d'offres sur le transfert de gènes thérapeutiques. Une cinquantaine d'équipes s'impliquent sur des projets de thérapie génique relevant d'organismes différents (CNRS, INSERM, CHU...) et réparties dans des centres hospitaliers, des centres de transfusion sanguine, à l'Institut Pasteur, à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif), à l'Institut Curie . . . Une grande variété caractérise ces recherches, sur des thématiques axées sur la vectorologie, l'hématologie, le cancer, le système nerveux, le foie, le poumon, les maladies métaboliques, le sida. La recherche s'est développée d'abord autour de la virologie fondamentale puis, depuis la fin des années 80, la recherche en vectorologie produit en France une concentration de savoir-faire dans des équipes spécialisées à un niveau international, mais elle n'est pas relayée par des unités de production susceptibles de pourvoir à la demande de matériel certifié pour l'usage humain. Les essais cliniques doivent donc avoir recours à des produits vendus en Grande-Bretagne ou aux Etats-Unis.

L'intervention de l'AFM sur l'"après-gène"

En 1993, l'AFM amorce un virage dans sa stratégie scientifique, en inscrivant la thérapie génique comme l'une des priorités de son action : "L'AFM doit aider les chercheurs à conduire les essais sur l'homme dans les meilleurs délais possibles". Ce choix est contesté par le milieu scientifique (y compris le Conseil Scientifique de l'AFM) parce qu'estimé prématuré par rapport aux avancées de la recherche fondamentale, mais l'AFM veut explorer et expérimenter des pistes, espérant réduire rapidement la distorsion entre les possibilités diagnostiques de la médecine prédictive (l'identification des maladies génétiques se fait à une cadence de plus en plus rapide, avec un transfert accéléré à l'application clinique sous forme de tests mis au point par les entreprises de génomique) et les possibilités thérapeutiques qui relèvent encore de la spéculation. Cette nouvelle stratégie implique la mise en place d'infrastructures, des conventions avec l'industrie (cf. infra), et des procédures appropriées : les priorités budgétaires vont au caractère de ciblage des projets sur la thérapie (et non plus aux recherches génétiques à portée générale) et à leur finalisation, avec obligation de résultats. L'AFM se dirige donc vers des "actions concertées" (regroupements de

projets) ou thématiques. Les projets de recherche sont examinés par la Commission de Thérapie Génique, créée en 1994 (présidée par M. Minkowski) avec des membres du Conseil Scientifique et des experts extérieurs. Un Comité est fondé pour la prise de brevets.

En même temps, l'AFM accroît sa collaboration avec d'autres institutions (organismes publics de recherche, Assistance Publique de Paris, hôpitaux) pour mutualiser l'effort de recherche, et participe à des appels d'offre lancés conjointement avec les organismes publics.

Ainsi, en 1993, l'AFM signe un contrat-cadre avec le MRT sur la thérapie génique. Le Ministère de la Santé commence à s'intéresser à l'idée de thérapie génique et le Ministre Ph.Douste-Blazy commande un rapport d'expertise à un groupe de réflexion, présidé par un membre de l'Agence du Médicament¹², et chargé d'examiner les conditions dans lesquelles se développe la thérapie génique en France, et les inflexions à apporter pour favoriser son développement en tenant compte des exigences de sécurité sanitaire. Ce rapport conclut que, bien que les structures et le nombre de projets d'évaluation clinique soient sans commune mesure avec la situation américaine, il existe en France un contexte favorable au développement d'une activité notable en thérapie génique, **sous conditions de conduire une politique incitative pour la recherche, le développement d'une industrie capable de fournir le matériel biologique nécessaire, l'équipement de structures hospitalières adéquates, et la mise en place d'un cadre juridique.**

En réponse, ces propositions suscitent le lourd encadrement législatif et réglementaire, estimé "pseudo-sécuritaire" par les chercheurs cliniciens, et la mise en place d'un Plan Génôme-Santé entre le MESR et le Ministère de la Santé en 1995, ce dernier, peu intéressé, soutenant faiblement les recherches thérapeutiques. En fait, ce dispositif ostentatoire s'est concrétisé dans un appel d'offres pour "la mise en place de centres et de réseaux d'élaboration de thérapie génique", avec un financement prévu de 40 à 50MF par an sur trois ans, avec les associations caritatives (AFM, AFLM, Ligue nationale Contre le Cancer, ANRS). Sur une quarantaine de dossiers déposés, une dizaine ont été retenus, soit deux fois plus que la sélection prévue, divisant le budget de chaque centre par deux, l'appel d'offres d'environ 30MF n'a pas été reconduit au bout d'un an, les ministères s'étant désistés de la majorité de leur financement. Seule l'AFM a poursuivi sa subvention, permettant l'installation des équipements nécessaires aux

¹² J.P. Cano, A. Fischer - Groupe de réflexion sur la thérapie génique, rapport au Ministère de la Santé, sept. 1994.

mesures de confinement. Il n'y a donc pas eu d'effort étatique pour une programmation spécifique sur la thérapie génique.

- **L'insuffisance du relais des EPST dans la relation science/applications biomédicales en thérapie génique**

L'objectif de promouvoir les acquis de recherche fondamentale dans le milieu médical et chez les responsables de santé publique est réaffirmé dans chaque rapport d'activité du DSV du CNRS depuis le milieu des années 80.

Le soutien à la recherche médicale se traduit dans des accords signés entre le CNRS et le secteur hospitalo-universitaire, pour l'hébergement d'unités et la coopération directe de biologistes et de cliniciens. A ce titre, on peut citer les conventions passées avec l'AP Paris, les Hospices Civils de Lyon, l'AP Marseille, l'Institut Curie, l'Institut Gustave Roussy en 1991, concrétisées par l'institution en 1992 de postes de Praticiens de Recherche Associés, co-financés par le CNRS et les hôpitaux. En 1994, de nouveaux accords sont également signés avec les CHRU de Lille et de Bordeaux.

Côté INSERM, plusieurs unités travaillant sur la thérapie génique (mais pas exclusivement) reçoivent donc une dotation de base de l'INSERM (environ 20% de leur budget), mais émargent aux appels d'offres ou aux financements ciblés de l'AFM, sans opposition mais contre la conviction du directeur de l'INSERM, pour lequel la "recherche clinique" n'existe pas.

Cependant, il semble que la césure entre biologistes/généralistes d'un côté, et cliniciens de l'autre, ait nui à une prise en charge du programme thérapie génique, à un relais par les organismes publics de recherche d'une politique incitative des pouvoirs publics déjà peu affirmée. La connotation "technologique" de la recherche sur la thérapie génique pour les chercheurs fondamentalistes, la désillusion à partir de 1995 sur les résultats des essais, ont suscité des positions négatives des institutions publiques de recherche, et une absence d'engagement, tant en terme d'association d'unités de recherche hébergées dans des centres hospitaliers, anti-cancéreux, ou de transfusion sanguine, qu'en terme de programmation thématique.

2.1.2.3. *La difficile mise en relation de l'espace S&T avec l'espace industriel*

2.1.2.3.1. *L'impact de l'encadrement institutionnel dans la relation science/industrie*

La difficulté de la construction d'un espace d'intégration entre la recherche scientifique et l'industrie réside en premier lieu dans les incertitudes de l'encadrement juridique et institutionnel qui préside à cette mise en relation, donc à la structuration du système d'innovation, en second lieu dans une singularité dans l'environnement européen des dispositifs institutionnels français s'appliquant à la recherche biomédicale, l'un et l'autre de ces éléments pouvant constituer des préjudices à l'évolution de la structure industrielle française dans un contexte de compétitivité internationale.

▪ **L'évolution du système des droits de propriété intellectuelle sur les séquences génétiques et sur les inventions biotechnologiques**

L'analyse économique accorde au système de protection intellectuelle, dont les brevets sont jusqu'à présent l'une des formes essentielles, un rôle économique majeur de régulation dans le processus d'innovation, et le considère donc comme un facteur de compétitivité internationale.

L'organisation d'interactions plus fortes entre la recherche publique et l'industrie pose le problème de la **protection juridique des inventions biotechnologiques**, et de la **brevetabilité des éléments et des produits du corps humain**, puisque ceux-ci constituent, pour le moment, la source essentielle de "matière première" pour la recherche et l'industrie biomédicales.

Dans le domaine de la génomique, les inventions biotechnologiques découlent en effet toutes des gènes ou segments de gènes qui permettent de mettre en oeuvre un procédé ou de fabriquer un produit. Les programmes de séquençage du génôme humain ont, on l'a vu, des retombées potentielles de type pharmaceutique ou thérapeutique, qui posent la question des conditions de valorisation de ces recherches, et du compromis à réaliser entre la diffusion des connaissances scientifiques ainsi acquises, et l'incitation à la R&D par des entreprises industrielles. Le caractère de bien public de la science ne posait pas de problème tant que les recherches fondamentales étaient financées essentiellement sur fonds publics ; mais dans le domaine de la génomique, la tentation d'acquiescer des droits de propriété intellectuelle sur toutes les informations et le matériel biologiques permettant d'aboutir à des inventions biotechnologiques a incité des sociétés privées, américaines puis européennes, à se lancer dans le séquençage en

masse, concurrençant les centres publics de séquençage. Une controverse a ainsi été déclenchée par le dépôt d'une demande de brevets par Craig Venter en 1992, sur des séquences d'ADN humain identifiées, d'abord paradoxalement dans le cadre de recherches du NIH, puis d'une société privée (TIGR - The Institute for Genome Research) créée par lui et alliée à HGS (Human Genome Sciences), l'une des principales firmes de génomique américaines partenaire du groupe pharmaceutique SmithKline Beecham. En réponse, les chercheurs du Généthon ont déposé leurs séquences EST dans une banque de données publique pour assurer la libre circulation des informations génétiques et proposé devant l'UNESCO que les séquences du génôme humain soient patrimoine de l'humanité.

On ne reviendra pas ici dans le détail sur l'évolution de la brevetabilité des organismes vivants, amorcée par la décision "Chakrabarty" de la Cour suprême des Etats-Unis en 1980, et suivie en Europe par la jurisprudence de la Chambre de recours technique de l'Office Européen des Brevets [OEB] depuis 1983 (brevet Ciba Geigy sur une plante), les obstacles existant dans les textes législatifs (Convention du brevet européen de Munich, 1975) étant levés par des décisions techniques (cf. Joly, 1995).

En France, la question de la brevetabilité des gènes humains a été initialement posée en termes **éthiques**. La loi du 29 janvier 1994 relative au respect du corps humain (dite "bioéthique") modifie la rédaction de l'art. L.611-17 du Code de Propriété intellectuelle de la manière suivante : *"Ne sont pas brevetables : les inventions dont la publication ou la mise en oeuvre serait contraire à l'ordre public ou aux bonnes moeurs [la mise en oeuvre d'une telle invention ne pouvant être considérée comme telle du seul fait qu'elle est interdite par une disposition législative ou réglementaire] ; à ce titre, le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent, en tant que tels, faire l'objet de brevets"*.

Cette exclusion de brevetabilité du corps ou des éléments du corps humain, en tant que tels, était conforme à l'avis du Comité Consultatif National d'Ethique du 2 déc. 91 contre la brevetabilité des séquences génétiques humaines, et à la proposition de directive du Parlement européen et du Conseil des Communautés Européennes relative à la protection des inventions biotechnologiques, dont la première rédaction date d'octobre 1988, qui a été discutée par le Parlement européen en 1992, et rejetée dans cette version en février 1995.

Si on interprète les termes employés par la loi française, en ce qui concerne les gènes, les connaissances non brevetables visent **les informations obtenues par le**

séquençage du génôme humain, concernant l'identification du gène, sa localisation, la caractérisation de sa composition par la séquence de ses bases, par ex., i.e. tout ce qui est relatif à sa **structure**, mais pas à ses **fonctions**. Ce qui signifie que **sont brevetables les techniques isolant des gènes, et les produits les utilisant** (Mattéi, Rapport au Premier Ministre sur l'éthique biomédicale, nov. 1993).

Cette interprétation est conforme au **droit commun des brevets** (droit de propriété intellectuelle, qui pose pour critères de brevetabilité :

- l'invention
- le caractère de nouveauté
- la possibilité d'application industrielle.

Dans le droit européen, s'ajoute le fait que l'invention ne soit pas exclue des règles générales de brevetabilité parce que contraire à l'ordre public et aux bonnes moeurs (cf. supra, Convention de Munich, 1975), exception qu'il fallait parvenir à contourner dans l'interprétation.

Selon le droit des brevets, la question de la propriété industrielle sur les gènes humains se posait donc en termes techniques, et a été tranchée dans ce sens par les institutions administratives européennes, ouvrant la voie à la brevetabilité du vivant dans le cadre de l'interprétation de la loi antérieure :

Dans les conditions de brevetabilité, **le droit européen** distingue la découverte de l'invention, tandis que **le droit américain** distingue les produits de la nature des produits fabriqués par l'homme.

Pour le premier critère, la frontière entre découverte et activité inventive n'était pas évidente. Si le principe qu'un matériel biologique simplement découvert n'est pas brevetable a été maintenu, son interprétation a été de moins en moins stricte. Ainsi, selon les directives de l'OEB, un organisme présent dans la nature, mais isolé de son milieu naturel et purifié, ou n'étant plus identique à son homologue naturel d'un point de vue génotypique ou phénotypique, peut être breveté.

Des séquences génétiques d'origine humaine, ou des lignées cellulaires, ont alors pu être brevetées au niveau de la jurisprudence européenne, parce que l'intervention de l'homme pour les isoler, purifier, faire s'exprimer etc. les avait nécessairement transformées par rapport à leur état de nature. L'acception extensive du concept d'invention par les experts se heurte cependant au fait que la lecture des séquences génétiques humaines repose sur des technologies génériques connues, appliquées de

façon répétitive, et que le premier déposant est alors celui qui dispose, par ses investissements, d'une avancée en équipements techniques, dans un état de concurrence très élevé. Par ailleurs, les séquences génétiques déposées sont redondantes sur certains fragments, et on voit mal comment les offices de brevets, surchargés par les demandes multiples actuellement en cours, pourraient octroyer des droits de monopole sur l'utilisation de gènes humains.

Le second critère, la **possibilité d'application industrielle**, est le critère le plus efficace : Si les séquences génétiques d'origine humaine sont revendiquées dans des brevets, comme invention de produit, elles le sont en général dans le cadre d'une chaîne de revendications visant aussi les vecteurs, les procédés d'obtention, la protéine produite, i.e. de nouvelles applications. Mais le problème alors posé par l'appropriation du matériel biologique au droit des brevets est celui de la définition de l'étendue des brevets, et corrélativement celui des liens de dépendance entre brevets et des régimes de licences ; les biotechnologies étant caractérisées par des séquences d'inventions sur le plan vertical entre avancées scientifiques et améliorations, et par la combinaison au plan de la dépendance horizontale entre techniques génériques liées à des développements scientifiques et techniques spécifiques incorporés dans des actifs complémentaires maîtrisés par des entreprises hétérogènes (Joly, 1995).

La pratique américaine, et à présent européenne, pour répondre à l'exigence de description de la fonction nouvelle de la séquence génétique revendiquée comme "invention", est d'anticiper au maximum et de demander la protection de la gamme la plus large possible d'applications potentielles.

La législation a entériné les principes établis par l'évolution des pratiques techniques de l'OEB, puisque la proposition de directive concernant la protection juridique des inventions biotechnologiques a finalement été adoptée par le Parlement Européen le 12 mai 1998 et publiée le 30 juillet 1998. Elle stipule, en effet, que :

- La connaissance de la **structure** totale ou partielle d'un gène humain, en tant que telle, n'est pas brevetable.

- En revanche, *"un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à un élément naturel"* (art. 5 modifié). Mais, par ailleurs, *"la fonction d'une séquence ou d'une séquence partielle d'un gène doit être concrètement exposée dans la demande de brevet"*.

La Commission des Communautés Européennes va donc plus loin dans la brevetabilité que la protection des innovations technologiques comportant l'utilisation d'un gène, en France.

On constate ainsi que le droit des brevets a considérablement évolué, puisque le caractère **novateur** est acquis, dès qu'il y a une intervention de l'homme pour identifier et isoler un produit de la nature, et que la description de la **fonction** de la séquence du gène, donc de son utilisation potentielle (sondes nucléiques, marqueurs . . .), indépendamment de toute activité de production de substances industrielles, suffit.

Les Etats membres de la CE disposent d'un délai de deux ans pour transposer cette directive dans leur droit national.

Mais pendant tout le temps du débat sur la directive communautaire, qui couvre la période que nous étudions, les acteurs des biotechnologies se sont donc heurtés à l'incertitude du cadre juridique. L'évolution imposée par les instances communautaires administratives, au nom d'une rationalité économique relevant de l'analyse coûts/avantages, a permis aux lobbies des groupes industriels, relayés par le soutien d'une partie des chercheurs biologistes, de participer activement aux négociations d'expertise préparatoires de la directive, en faisant passer au premier plan, devant la justification des brevets par leur contribution au bien-être social, l'argument de la compétitivité économique.

Au-delà de l'harmonisation des lois et pratiques des états membres afin de parvenir à une protection cohérente et efficace au sein de l'Union Européenne, l'objectif explicite de la directive est bien de maintenir et d'encourager les investissements dans le domaine des biotechnologies. Cet objectif s'appuie sur deux arguments conformes à la doctrine prépondérante dans les pays industrialisés :

- la science et la technique, dans un contexte de globalisation, doivent être au service de la compétitivité internationale, et donc les avancées doivent être protégées en matière de propriété intellectuelle pour favoriser les investissements
- le niveau de la recherche industrielle, et des interactions entre la recherche publique et l'industrie, doit augmenter de façon significative.

L'argumentaire de légitimation de nouvelles normes est donc celui de la contribution du droit de la propriété intellectuelle à l'organisation du système d'innovation et à son efficacité économique.

Les problèmes inédits posés par les technologies du vivant et la nature de leur activité innovatrice ont contraint le cadre institutionnel français à s'adapter, sous la pression de la compétition technologique américaine et de l'ouverture de nouveaux champs de connaissances.

Le droit des brevets européens s'homogénéise, par glissements successifs, dans le sens d'un droit technicien et utilitariste qui permet une imbrication plus forte de la recherche et de l'industrie. Actuellement environ 1000 gènes associés à des maladies ont été brevetés dans le monde.

▪ **Le problème du statut des procédés et des produits de thérapie génique et les obstacles au développement de l'industrie biomédicale en France**

La thérapie génique implique des procédés, des vecteurs, et des produits.

- **Les procédés** sont souvent des "dispositifs médicaux" utilisés pour trier et sélectionner les cellules-cibles (ex vivo) qui incorporent souvent des substances pharmaceutiques, ou des produits biologiques modifiés. Les produits d'origine humaine sont jusqu'à présent exclus de la définition des dispositifs médicaux, mais l'extension est en discussion. Les procédés doivent obéir aux normes sur les dispositifs médicaux (BPF, les contrôles et assurance-qualité QA/QC) et leur mise sur le marché est soumise, depuis la directive européenne n°93/42/CEE de 1993, obligatoirement aux règles de marquage CE, qui sont entrées en vigueur le 13 juin 1998, après une période transitoire (1995-1998). La directive, qui devait être transposée intégralement à cette date dans les droits internes des Etats-membres, implique la libre circulation des dispositifs médicaux marqués CE dans tout l'espace économique européen, l'harmonisation des réglementations relatives à la mise sur le marché dans cet espace, et des procédures d'établissement de la conformité aux exigences essentielles imposant le recours à des organismes notifiés.

L'application du système européen améliore le cadre juridique français antérieur et met fin à la singularité du dispositif institutionnel français au sein de l'Union Européenne, qui a soulevé jusqu'en 1995 les oppositions de PME de la filière biomédicale française. Ceux-ci dénonçaient en effet, dans la superposition sans logique ni cohérence d'ensemble de la loi Huriet-Sérusclat du 20 déc. 1988 (sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales) aux autres textes régissant le génie biomédical en France, un facteur de dissuasion pour la réalisation d'essais cliniques en France, de cumul des coûts (gratuité des produits associée à la prise en

charge de l'ensemble des frais supplémentaires liés à l'essai), donc de distorsion de la concurrence en défaveur des projets de recherche menés en France. L'application de la loi Huriet-Sérusclat a donc conduit l'industrie biomédicale française soit à une logique de renoncement des projets de recherche, soit à une logique de délocalisation des essais cliniques et de la fabrication des dispositifs médicaux hors du territoire national. La spécificité du contexte juridique français a donc pénalisé la R&D biomédicale et fragilisé les liens existant entre recherche et industrie en France.

- Les **vecteurs** de thérapie génique expérimentale sont définis des "**médicaments**", dans la mesure où ils sont préparés à l'avance et sont donc considérés comme des spécialités pharmaceutiques. Ils doivent être produits selon les conditions de BPF.

La production de vecteurs pour les protocoles de thérapie génique doit être effectuée dans des établissements pharmaceutiques, mais les établissements publics de santé peuvent bénéficier de l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique pour fabriquer ces vecteurs. La procédure est cependant très compliquée. Actuellement, la capacité de production de lots cliniques de vecteurs de thérapie génique se situe essentiellement dans les entreprises industrielles de biotechnologie ou pharmaceutiques. Pour la France, Transgène, R.P.R., Génopoïetic et des entreprises étrangères comme Somatix, Magenta, Genetic Therapy, produisent des vecteurs, souvent comme sous-contractants des laboratoires de recherche, donc pour des essais expérimentaux.

- Restent les **produits** de thérapie génique

Le projet de loi Huriet du Sénat de 1995 proposait un seul régime applicable à l'ensemble des produits, celui du médicament, mieux à même selon lui de garantir la sécurité. Il a été rejeté par l'Assemblée nationale. A sa suite, la loi de mai 96 définit en France les produits de thérapie génique comme des "*produits biologiques humains à des fins thérapeutiques*". Elle règle les dispositions concernant la "*préparation, conservation, distribution, importation et exportation*" de ces produits (art. L-672-2 et 3). Ces opérations sont réalisées par des "*établissements ou organismes autorisés par l'autorité administrative*". Cette autorité s'assure du respect des bonnes pratiques, et des principes généraux applicables au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, et aux règles sur la dissémination des OGM. Des autorisations doivent intervenir d'une part, avant toute activité concernant ces produits, d'autre part, avant leur commercialisation.

Selon la loi, "*lorsque ces produits constituent des **spécialités pharmaceutiques**, ou d'autres médicaments fabriqués industriellement, l'autorisation d'activité et l'AMM sont accordées par l'**Agence du Médicament***".

*"Dans les autres cas, elle est accordée par le **Ministère de la Santé**, sur avis conforme de l'Agence du Médicament et après avis de la Commission de thérapie génique"*.

En outre, est considéré comme "*médicament réactif, tout produit ayant une activité pharmacologique intervenant dans la fabrication des produits de thérapie génique*".

A partir de janvier 1998, les compétences relevant de l'Agence du Médicament, de l'Etablissement des Greffes, et de l'Agence du Sang ont été dévolues à une nouvelle instance unique créée, **l'Agence de Sécurité Sanitaire pour les produits de santé**.

Sur le plan de la préparation des produits, on voit bien qu'il y a deux règles différentes selon le statut reconnu ou non de médicament. Or les thérapies géniques sont très fréquemment à la frontière de deux "blocs de produits". Il se pose donc en France un enjeu sur le **produit final de thérapie génique**, centré sur sa définition ou non comme médicament.

Dans ce domaine, les essais cliniques font partie de l'élaboration et participent à la définition même du "produit", la frontière entre essais et mise en oeuvre est extrêmement floue, à la différence des médicaments traditionnels. L'encadrement sécuritaire des protocoles d'essais cliniques se fait donc vers l'amont des recherches, à un stade où le "produit" final n'existe pas encore. D'autre part, ces thérapies ne s'expriment que par le déroulement d'un protocole opératoire (comme pour les greffes), elles se présentent comme un acte complexe qui fait intervenir une succession d'opérations, dont l'exécution elle-même fait partie du savoir-faire.

Sur le plan de la diffusion commerciale, si les cellules à traiter viennent d'un individu et lui sont réinjectées après traitement ex-vivo, la protection de la propriété industrielle concerne avant tout le **procédé** induisant une transformation de la cellule lui conférant des propriétés thérapeutiques nouvelles. Le produit final pourrait alors être considéré comme un "orphan drug", s'il existait une législation adaptée en Europe, comme celle des Etats-Unis.

"Dans l'hypothèse où des avancées scientifiques et technologiques permettraient de préparer à partir d'un prélèvement cellulaire des lots de cellules, destinées à être

injectées à plusieurs malades, dans ce cas précis, le statut du médicament serait évidemment applicable" (Rapport Maraninchi)¹³.

Si le statut de médicament ou de "spécialité pharmaceutique" est applicable, la diffusion se fait par AMM, la procédure est très encadrée, et le monopole de fabrication appartient aux établissements pharmaceutiques. A l'inverse, s'il ne s'agit pas de médicaments, les demandes relatives aux autorisations de mise sur le marché relèvent de l'Agence du Médicament, après avis du CCGB et du Ministre de l'Environnement. Les dispositions applicables sont alors fixées par le décret du 6 novembre 1995, pris en Conseil d'Etat.

On peut ainsi constater que, par glissements successifs construits par les stratégies anticipatrices des acteurs concernés par cette innovation, sur la qualification des produits, on peut arriver à une situation où on assimile purement et simplement la production de cellules génétiquement modifiées à un produit marchand.

Le droit européen conforte ce constat :

Au niveau européen, les produits de thérapie génique et cellulaire, i.e. les substances ou compositions qui comprennent du matériel biologique ou des cellules vivantes, sont assimilées à des **médicaments** par le règlement CEE n° 2309/93 du Conseil de la CE du 22 Janvier 1993, qui établit des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain, et qui constitue une Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments. La mise sur le marché dans la Communauté sera donc subordonnée au marquage CE.

En France, il subsiste à l'heure actuelle une incertitude sur le statut à appliquer selon les produits de thérapie génique. Cette définition des objets est importante pour la répartition des pouvoirs de négociation, et les modes de coordination entre acteurs de recherche, établissements de santé et industries. L'incertitude sur la valorisation (encore tout à fait hypothétique) de ces produits, et les conditions de partage des résultats des inventions scientifiques peuvent jouer comme facteur contre-incitatif du développement industriel.

¹³ Rapport au Ministre de la Santé sur la thérapie cellulaire, D. Maraninchi, J.P. Cano, P. Hervé, mars 1995.

Cette incertitude sur les modes de coordination et les jeux coopératifs à mettre en place en R/D a amené les entreprises industrielles dans le monde à diversifier leurs stratégies.

Certaines commercialisent des "dispositifs médicaux" pour séparer et trier les cellules. D'autres mettent à la disposition des cliniciens

- soit un "kit" permettant de réaliser l'ensemble des manipulations ex-vivo, jusqu'à l'obtention d'un produit prêt à être réinjecté (par ex. IDM)

- soit une gamme de "dispositifs médicaux" et de procédés pour que les cliniciens collectent, purifient, sélectionnent, cultivent, préservent, des cellules-cibles vivantes, ou pour les traitements ex-vivo de CSH (par ex. Baxter ou Systemix en France).

Enfin certaines entreprises développent des "Service Centers", ou centres de purification et manipulation cellulaires ex-vivo, comprenant toute une chaîne technologique de production, avec BPF pour les infrastructures, et systèmes d'assurance-qualité garantissant la reproductibilité des procédés et la qualité des cellules (QA/QC).

Pour conclure sur l'impact du cadre juridique sur la relation science/industrie en France, le secteur de la recherche biomédicale en thérapie génique est très réglementé et administré, les essais cliniques sont très encadrés, mais subsiste une incertitude sur le statut de commercialisation du produit final. Le droit actuel de propriété intellectuelle délite de plus en plus la distinction entre invention et découverte pour gommer les spécificités des biotechnologies, dans un processus d'homogénéisation du droit des brevets, adapté à l'évolution économique, et permettant une imbrication plus forte de la recherche et de l'industrie. On peut interpréter cette évolution comme s'inscrivant dans un mouvement mondial d'extension de l'appropriation de l'immatériel.

Les dispositifs actuels tendent à effacer les frontières entre recherche fondamentale/recherche clinique/applications industrielles. La coopération entre établissements de recherche et de santé/entreprises de biotechnologies/industries pharmaceutiques devient incontournable en thérapie génique.

Cependant, les incitations économiques de l'action publique en France semblent, sur la période étudiée, avoir été trop tardives et faibles pour encourager cette coopération en suscitant la création de petites entreprises françaises, et la réglementation est restée trop pesante pour favoriser les recherches publiques sur cette thématique thérapeutique, et la diffusion de cette pratique innovante.

2.1.2.3.2. *Les tentatives de partenariat des organismes publics de recherche avec la recherche industrielle*

Entre 1983 et 1988, un programme intégré (Programme mobilisateur sur les biotechnologies) est développé par le FRT du Ministère de l'Industrie, le Ministère de la Recherche, le CNRS (département SDV, Chimie, SPI, la DVAR et le PIRSEM), avec un objectif double :

- encourager les chercheurs à envisager, et le cas échéant à développer, les conséquences de leurs travaux applicables à court terme, sous forme de retombées technologiques.

- œuvrer au développement des recherches fondamentales en amont des biotechnologies, en particulier favoriser les collaborations interdisciplinaires entre laboratoires.

Il s'agissait donc de favoriser l'applicabilité des recherches, de façon à mieux articuler recherche scientifique et création de technologies pour la recherche publique ou industrielle¹⁴ et susciter ensuite l'émergence de petites entreprises de biotechnologies.

En fait, ce programme décliné sous forme d'ATP de deux ans, a reçu un faible financement, qui est allé en décroissant (10MF pour 2 ans en 1983 ; 2,4MF en 1988), et a eu une faible diffusion (de 13 à 27 contrats par an).

Le rapprochement de la recherche avec l'industrie s'inscrit, quant aux objectifs, dans les axes prioritaires des organismes publics de recherche, et quant aux réalisations, dans un certain nombre d'actions de programmation.

Au CNRS, **l'incitation au transfert des connaissances vers le secteur productif**, qui devrait mener à terme à des recentrages des travaux de recherche, est rappelée dans le schéma directeur du DSV de 1986 : *"Les choix des modèles d'études prennent en compte non seulement les développements technologiques (ex. cultures de cellules) mais également des impératifs socio-économiques. En microbiologie, les micro-*

¹⁴ Le Programme comprenait cinq volets :

- Micro-organismes d'intérêt industriel, agricole ou médical
- Génie enzymatique
- vecteurs
- Application des sondes génétiques au diagnostic et au pronostic en médecine
- Valorisation des biotechnologies pour l'industrie (DVAR).

organismes seront choisis pour leur intérêt potentiel dans le domaine industriel ou agricole. . . Pour les recherches sur les macromolécules seront privilégiés les travaux portant sur des molécules intéressant la filière agroalimentaire ou l'industrie du médicament". Néanmoins, le rapport d'activité des SDV de 1990 précise que "les relations du Département avec l'industrie ont pour seul objectif de renforcer la recherche fondamentale. Mais ne pas être au service des entreprises privées n'empêche pas d'instaurer avec elles une véritable coopération" (C. Paoletti).

Au-delà des fluctuations de la rhétorique des politiques scientifiques, cette coopération se concrétise selon plusieurs actions :

- Des programmes interdisciplinaires de recherche (PIR), auxquels participent plusieurs départements du CNRS, et qui développent des interfaces avec l'industrie. Le DSV consacre à ces programmes interdisciplinaires la moitié de son budget d'actions propres.

On peut citer le Programme ULTIMATECH, à partir de 1990, et surtout le Programme IMABIO (Ingénierie des Macromolécules Biologiques) qui développe à partir de 1989 avec 400 chercheurs dont 250 du CNRS un champ conceptuel et méthodologique intéressant la pharmacie, le bio-médical, la chimie, l'agrochimie, l'agro-alimentaire, et en accompagnement quelques firmes chimiques et pharmaceutiques s'équipent en cristallographie et modélisation des macromolécules. A titre indicatif, ce programme fédératif d'envergure, appuyé sur des pôles interdisciplinaires en relation avec des technopoles, recevait du CNRS un budget de 25MF en 1991. Il incluait le recueil et l'analyse des données de séquence de génomes entiers, concernant le génome humain.

- Un programme ATIPE (Actions thématiques incitatives sur programmes et équipes) des Sciences de la Vie a pour objet de mettre les bourses du privé au service de la recherche publique, en mobilisant de jeunes équipes sur des thèmes de recherche intéressant l'industrie. Entre 1990 et 1994, les ATIPE ont conduit à la constitution de 32 jeunes équipes au DSV/CNRS.

- Le partenariat des organismes publics de recherche avec l'industrie se traduit aussi dans la fondation d'unités mixtes.

Le DSV/CNRS a créé des unités mixtes avec :

- . Rhône-Poulenc Agrochimie en 1986
- . Bio Mérieux en 1988
- . Limagrain en 1990
- . Pasteur-Vaccins en 1991

- . Rhône-Poulenc Rorer en 1991 et 1992
- . SANOFI Diagnostics Pasteur en 1992

et des groupements de recherche avec l'industrie agro-alimentaire en 1992.

En revanche, l'INSERM est hostile aux unités mixtes, mais entretient des relations actives avec l'industrie sous forme de contrats, qui sont passés sur la période étudiée de 36 à plus de 600 contrats (dont 2/3 sur les médicaments et les biotechnologies), pour un montant de 73 millions de F en 1996. L'INSERM dépose en moyenne 34 brevets par an et possède 1 000 contrats de licence.

Les modes d'attribution des droits de propriété intellectuelle et les règles de partage des résultats de la valorisation des inventions, dans le cadre d'un jeu coopératif entre institutions publiques et firmes industrielles, sont censées, dans l'analyse économique, régir le compromis entre valeur privée et valeur sociale de l'innovation. Mais en France les établissements de recherche ont des doctrines différentes, oscillant entre l'octroi de clauses favorables aux partenaires industriels, et la défense des intérêts patrimoniaux de l'organisme.

Ainsi le CNRS donne la priorité aux industriels pour la propriété des brevets en contrepartie, en cas d'exploitation, d'un partage des royalties au prorata des apports respectifs.

L'INSERM est généralement copropriétaire des brevets d'origine et des extensions, mais les droits de dépôt, d'extension et de maintien sont à la charge des industriels.

L'INRA assume la propriété des brevets, en accordant des licences, souvent exclusives, aux industriels. Le développement d'interactions positives entre recherche publique et espace industriel nécessiterait l'établissement d'une doctrine claire et harmonisée sur les DPI des organismes de recherche, favorisant la logique de création ou de développement de PE plutôt que les intérêts patrimoniaux des organismes.

On peut néanmoins constater une progression des redevances de brevets perçues par le CNRS et l'INSERM depuis le début de la décennie (passant pour l'INSERM de 26,3MF en 1990 à 48,6MF en 1996), mais ce résultat reflète la concentration des redevances sur un nombre très restreint de brevets à rendement important (par exemple le Taxotère pour le CNRS).

- Lancé par le Ministère de la Recherche (H. Curien), le Programme Bioavenir (1992-1997) a été à l'origine présenté comme un modèle de coordination entre recherche publique et privée, par son ampleur, sa durée, et sa vocation large. Soutenu

par les pouvoirs publics (Ministères de la Recherche et de l'Industrie), ce grand programme a fait collaborer les principaux organismes de recherche publique, CEA, CNRS, INRA, INSERM, Institut Pasteur, Université, et un industriel, Rhône-Poulenc. Avec un budget de 1,6 md F (soit 1md de Rhône-Poulenc et 610 MF des Ministères - 410 MF du MENRT et 200 du MEFI - , ou 1,8 md F si l'on inclut les apports financiers des EPST), il avait pour objectif d'assurer la mobilisation des compétences et des moyens à l'interface des sciences du vivant et de la chimie, renforcer les collaborations, pour accélérer le transfert des connaissances entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée ou industrielle ; mais plus spécifiquement, pour Rhône-Poulenc, investir, très en amont, sur la recherche fondamentale, identifier et caractériser des cibles biologiques nouvelles en tirant parti des acquis les plus récents de la biologie moléculaire et de la génétique, et adopter une conception rationnelle dans l'élaboration de nouvelles molécules actives, en "faisant émerger les compétences nécessaires pour lever les verrous technologiques identifiés". Le programme comprenait trois volets de recherche fondamentale, sur la santé humaine (thérapie génique, antibiotiques. . .), l'agronomie (transgénèse, produits de protection des cultures ciblées. . .), et la chimie (biocatalyse, chimie combinatoire, dépollution biologique), et un volet méthodologique pour évaluer de nouveaux outils communs aux trois domaines. Chaque volet était suivi par un Comité constitué de responsables de recherche de Rhône-Poulenc et de personnalités scientifiques extérieures.

Dans le domaine, qui nous concerne, de la santé, Bioavenir poursuivait un double objectif : travailler sur les nouveaux outils, tels la transgénèse et les peptidomimétiques, et sur le développement de nouvelles thérapies. Sur le second axe, R-P Rorer a créé en 1994 une division RPR Gencell¹⁵, oeuvrant avec un réseau de 19 partenaires internationaux composé d'instituts de recherche (dont le CNRS, l'Institut Pasteur de Lille) et de sociétés de biotechnologies, en faisant le pari des recherches en thérapie génique. Ce réseau avait pour finalité de mobiliser de multiples connaissances et compétences complémentaires afin de maîtriser toute la chaîne intégrée d'activités (génomique, vecteurs viraux et non viraux, nouveaux gènes thérapeutiques, contrôle de l'expression des gènes, essais cliniques . . .).

En France, en ce qui concerne les OPR, des travaux ont été réalisés en collaboration avec l'équipe d'Axel Kahn (Vice-Président du Comité Scientifique et Technique de Bioavenir) à l'INSERM sur l'utilisation d'adénovirus recombinants comme vecteurs pour

¹⁵ Cette division était dotée d'un budget annuel de 520MF sur deux ans, et a fait appel à 150 chercheurs de RPR. Des accords ont été signés individuellement entre RPR Gencell et chaque partenaire du réseau.

les troubles du système nerveux central ; et avec l'équipe CNRS de Michel Perricaudet (Institut Gustave Roussy - Villejuif) sur les adénovirus, impulsant l'embauche de post-doctorants, le dépôt de brevets sur des vecteurs, la création d'une unité mixte.

L'interaction privé/public réalisée par le Programme Bioavenir (l'analyse critique du bilan du Programme sera faite plus loin) a certainement été facilitée par l'appartenance à un moment du directeur scientifique R-P responsable du projet (Claude Hélène), comme du directeur de la recherche du groupe RPR (J.B. Le Pecq) à la recherche académique, en tant que chercheurs CNRS.

En termes de résultats concrets, le Programme a donné lieu au dépôt de 172 brevets, à 528 communications ou publications scientifiques internationales, et contribué à la formation d'environ 200 doctorants et post-doctorants financés sur Bioavenir, dont la moitié a par la suite intégré un emploi stable (39 dans le secteur public, 42 dans l'industrie, et 10 autres).

La mobilité des chercheurs des Organismes Publics de Recherche vers le secteur privé

Vecteurs privilégiés, on l'a vu, d'un rapprochement de l'espace scientifique et technique et de l'espace industriel, par le transfert d'idées, de compétences, et de technologies, les chercheurs publics ont une très faible mobilité vers les entreprises (cf. travaux de Ph.Mustar et d'E.Flesia). Une quarantaine de chercheurs du DSV/CNRS, sur la période considérée, ont été détachés ou mis à disposition de l'industrie, un nombre équivalent de chercheurs issus de l'INSERM vers des entreprises essaimées par cet organisme, et une cinquantaine de l'INRA à destination des grands groupes industriels alliés à l'INRA.

2.1.2.2.3. La mobilisation de l'industrie autour des dispositifs de l'AFM : "élargir le cercle de l'expertise".

Le recentrage de l'action de l'AFM sur la thérapie génique exige que l'association se dote d'un aval industriel, capable de susciter un marché pour rendre viable le développement sur une grande échelle de ces thérapies. L'AFM s'appuie sur une double stratégie. D'une part, elle conclut des accords de coordination avec des firmes de biotechnologies, organisant ex ante des actions concertées pour générer de l'innovation, en mettant en relation des actifs spécifiques complémentaires (l'AFM contrôlant les gènes des malades). Pour les industriels, l'apport des Associations de malades constitue une incitation à s'engager dans le champ de la thérapie génique, par la prise en charge

d'investissements longs et coûteux, par le couplage étroit avec les cliniciens et la mise en oeuvre thérapeutique (la coopération des malades), par la coordination des actifs complémentaires pour assembler des savoirs et savoir-faire diversifiés (mise en place d'une base technologique, coordination des centres de recherche en vectorologie et des centres de thérapie génique . . .), qui permettront ensuite un transfert par les entreprises des compétences acquises pour investir les marchés de masse espérés. Ainsi en février 1993, l'AFM signe une convention avec Transgène (filiale de Mérieux), intervenant pour 60MF dans un programme de 300MF sur cinq ans, pour que Transgène développe des vecteurs, et investisse dans la thérapie génique, particulièrement sur les maladies rares et les niches de marché qu'elles constitueront.

En juillet 1994, elle négocie avec Genset, sur un projet de thérapie génique évalué à 90MF sur trois ans. Des accords sont également conclus entre Généthon et Rhône-Poulenc, mais le groupe est surtout intéressé à développer, à partir d'expérimentations menées sur des maladies rares, des savoirs et des compétences transposables aux grandes pathologies, liées à des marchés plus lucratifs. Les intérêts doivent donc être ajustés pour créer une convergence permettant des projets communs. Le problème se pose néanmoins, dans leur mise en oeuvre, de la nature des externalités produites par la coopération, que l'on pourrait considérer comme un bien collectif, mais que l'AFM, association non lucrative, a pour vocation de transformer en bien public de façon à ce que les connaissances acquises soient diffusées le plus largement possible pour hâter l'avènement des thérapies ; tandis que les industriels tendent à l'appropriation privée de ces externalités en contrôlant les droits de propriété intellectuelle et les conditions d'accès aux savoirs produits. Finalement, l'AFM prendra des brevets sur les gènes de maladies génétiques découverts pour protéger les droits d'exploitation de l'industrie pharmaceutique. Un compromis organisationnel est trouvé par l'INSERM, partenaire de l'AFM, pour favoriser l'incitation à des programmes de développement industriel différenciés à partir d'une même invention, en accordant une licence non exclusive à Rhône-Poulenc Rorer et à Transgène.

Par ailleurs, l'AFM cherche à agir sur les pouvoirs publics pour que ceux-ci attirent des compétences industrielles susceptibles de créer un environnement favorable à l'impulsion des thérapies géniques en matière technologique et de marché. *"Le but de l'AFM est d'arriver à un stade où des sociétés de pharmacie vont produire des médicaments ADN pour guérir la maladie"* (Conseil d'Administration, 1994). L'AFM doit donc argumenter la mise en équivalence de ses propres objectifs avec l'intérêt national de développer une industrie forte, afin d'obtenir des pouvoirs publics des

mesures incitatives à la R&D industrielle. Le recours à BIPE Conseil (cf. 2.1.2.1.1) pour effectuer une étude sur les coûts sociaux liés aux maladies génétiques, les économies de traitement et le marché potentiel de l'"ADN médicament", fait partie de cette stratégie.

Les actions de coordination menées par l'AFM induisent des modifications dans les pratiques de recherche, en initiant des relations entre les équipes de recherche financées par l'Association et des industriels, qui seront pérennisées dans le temps.

2.2. La dynamique du fonctionnement des dispositifs d'incitation et de coordination

Nous avons décrit la configuration des acteurs -chacun jouant un rôle spécifique- de la construction d'un espace scientifique et technique en génomique et de ses ouvertures sur l'espace industriel pour poser les fondements d'un espace innovant.

Cette construction s'est appuyée sur des connexions établies entre des ensembles scientifiques, techniques, et institutionnels autonomes, mais ayant des liens d'interdépendance ; la gestion du principe d'incertitude présidant à l'émergence d'un espace d'innovation, permissif du développement des thérapies géniques en France, a nécessité des initiatives institutionnelles, et des modes d'organisation et des apprentissages collectifs. Mais les inerties institutionnelles n'ont pas permis une articulation cohérente des dimensions cognitives, organisationnelles, et politiques de la configuration de relations, support d'une dynamique de l'innovation. Nous chercherons à caractériser les interactions entre acteurs collectifs produites par les dispositifs institutionnels étudiés, la nature des apprentissages, et les conséquences sur la période en termes de performances technologiques, d'innovation, et de compétitivité internationale ; enfin les déficiences obérant la potentialité d'un espace d'innovation issu de la génomique.

2.2.1. Dynamique scientifique et technique et inerties institutionnelles

La juxtaposition et la simultanéité des dispositifs de coordination de l'action publique avec l'AFM, d'une part, et du GREG, d'autre part, ont créé une segmentation institutionnelle des politiques scientifiques du vivant, et du champ scientifique en

biologie entre génétique médicale et recherches sur les génomes, ayant un effet négatif sur la coopération scientifique et technique. Dans ce processus, nous examinerons les poids respectifs d'un facteur externe, le rôle de l'AFM et d'un facteur interne, le maintien des logiques d'autonomie et d'opportunisme des EPST dans les dispositifs institutionnels de coordination.

2.2.1.1. L'impact structurant de l'AFM sur les orientations de la recherche en sciences de la vie

La multiplication des financements externes sur objectifs scientifiques, notamment de sources caritatives, n'est pas sans poser le problème de la façon dont ces financements affectent les orientations de recherche des OPR, en particulier du DSV du CNRS.

Le rôle moteur des financements de l'AFM pour les unités de recherche du DSV, qui assure une place prééminente à l'AFM, crée en effet une situation originale dans la mesure où elle confronte deux institutions dont la taille, le mode de fonctionnement et les objectifs divergent a priori fondamentalement. D'un côté, le CNRS, en tant qu'organisme multidisciplinaire ayant vocation à être présent sur tous les fronts de la recherche scientifique, ne peut se limiter à produire des résultats scientifiques à court terme, mais doit également promouvoir des avancées fondamentales non finalisées, assurer une veille technologique, favoriser un large éventail de recherches, avec des options à risques. De l'autre, l'AFM est une association de taille réduite, qui se focalise par nature même sur le traitement de questions spécifiques finalisables (les pathologies génétiques rares), dont les coûts fixes sont faibles, et qui est de fait clairement plus apte à développer une stratégie d'action mobile. En l'occurrence, celle-ci repose sur une flexibilité importante dans l'usage de personnel scientifique¹⁶, une orientation privilégiant le court terme et axée davantage sur le développement d'applications prévisibles, et des budgets caritatifs nécessitant une valorisation la plus rapide possible et à grande visibilité. Cette différenciation nette de la structure et de l'organisation des deux partenaires fait apparaître une forte asymétrie : L'AFM est perçue en tant que "stratège", ayant des objectifs précis et des axes d'intervention limités, une légitimation sociale, une capacité à mobiliser des ressources financières et des compétences scientifiques, une "ingénierie organisationnelle". Ces qualités lui permettent de se focaliser sur des opérations en concentrant des moyens sur quelques équipes, de se

¹⁶ Chercheurs statutaires issus des organismes ou de l'université, ou post-doctorants, recrutés pour des actions à durée limitée.

désengager et de réallouer rapidement ses moyens vers de nouvelles priorités lorsqu'une phase d'action est terminée.

Le département SDV est plutôt considéré comme une "agence de moyens", apte à construire des infrastructures et/ou mettre à disposition des personnels davantage qu'à initier ou porter institutionnellement des projets novateurs. Sa marge de manoeuvre est limitée : son budget est essentiellement constitué de la masse salariale, ses moyens financiers propres sont absorbés pour la plus grande part par des "soutiens de base" récurrents, les opérations programmatiques étant faiblement dotées, donc d'une influence limitée. L'intervention du DSV se fait sur la durée en combinant une action ponctuelle structurante (création, dissolution, restructuration d'unités) et un mécanisme cumulatif d'attribution de postes. Les possibilités de concentration et de réallocation rapide de moyens qui pourraient par exemple succéder à des évaluations de programmes, sont peu ouvertes. En revanche, l'action programmatique devrait sans doute s'effectuer sur une durée plus longue (8 ans au lieu de 3 ou 4 ans) pour être efficace. Le pilotage des politiques scientifiques est donc restreint.

Les effets induits par les financements de l'AFM sur la politique scientifique du DSV ont été évalués sur la période 1990-1995 dans un rapport d'audit (avril 1998) dont il ressort que :

Hormis des financements de projets accordés par l'AFM en dehors des appels d'offre réguliers, le recensement des projets soutenus par montre que, dans la grande majorité, ceux-ci se situent plutôt dans la continuité des travaux des équipes contractantes, qu'ils contribuent donc peu à réorienter. Le corollaire d'un tel constat réside dans la suggestion forte selon laquelle les équipes du CNRS engagées contractuellement avec l'AFM l'ont été sur des tâches plus méthodologiques que scientifiques comportant une part non négligeable d'ingénierie, plutôt que sur des projets susceptibles de déboucher sur des découvertes réellement innovatrices conceptuellement. Ceci semble d'ailleurs cohérent avec la stratégie associative de recherche de résultats à applicabilité rapide plutôt que de construction d'une vision d'ensemble d'orientations de la recherche fondamentale.

Par ailleurs, l'impact de l'AFM est relativement stable, au moins jusqu'au tournant de sa réorientation vers la thérapie génique, si l'on considère le taux de renouvellement des contractants, relativement faible (estimé à 12% par an en moyenne) et qui ne concerne essentiellement que les équipes soutenues occasionnellement à des niveaux de financement réduits et pour des durées limitées, par opposition à l'existence d'un noyau dur stable à financement massif (deux tiers des équipes soutenues en 1995 le sont depuis 1991).

L'audit souligne le rôle important dévolu aux jeunes chercheurs doctorants et post-doctorants par les programmes de l'AFM. Plus de 150 thèses ont ainsi été produites entre 1991 et 1995 sur des thématiques de l'AFM, dont plus de la moitié sur un financement de l'association. Or, un tiers environ de ces jeunes chercheurs recrutés par l'AFM sur CDD intègre les EPST ou l'université, insertion largement supérieure à celle des autres allocataires en sciences de la vie, tandis qu'un tiers rejoint l'industrie. L'extrême spécialisation thématique des thèses soutenues peut dès lors poser un problème d'effet sur les orientations stratégiques de la recherche au sein des EPST dans le sens d'une recherche finalisée sur un ensemble de sujets dont la productivité scientifique n'est pas assurée.

Enfin l'inadéquation d'un système d'information atomisé du DSV, ne permettant une remontée des informations des laboratoires sur l'ampleur de l'intervention de l'AFM, donc une concertation avec cet organisme sur les stratégies scientifiques respectives et leur complémentarité possible, fait du département une entité permissive, ni entrepreneur de projets ni apte à contrecarrer les initiatives de recherche dictées par des partenaires extérieurs.

Ces initiatives de l'AFM qui ont créé un champ de recherche, bien doté financièrement et technologiquement, et non pas infléchi les orientations de la recherche publique, ont eu un "effet de levier" sur la structure scientifique existante, sans laquelle l'action scientifique associative serait restée inconsistante. Mais les trajectoires des équipes aboutissent à terme à une implication du département sur les thématiques de l'association, selon une dynamique qui lui échappe largement, puisqu'il est sollicité, en parallèle des autres acteurs de recherche publique, pour reprendre l'infrastructure et les assemblages de compétences réalisés sur les opérations de l'AFM, maintenance et personnel, lorsque celle-ci réoriente sa stratégie.

Concomitamment à la montée exponentielle de la biologie moléculaire, puis de la génétique sous l'influence de l'AFM, d'autres disciplines de la biologie, telles la virologie, la physiologie, la biochimie, la génétique et surtout la microbiologie, n'ont pas été suffisamment développées et se retrouvent en déficit par rapport aux réquisits actuels de la recherche biologique. Le développement de la génomique impulsé par les subventions de l'AFM, "partenaire de l'Etat", engage les pouvoirs publics à prendre le relais de l'association sur des questions que celle-ci considère d'intérêt collectif, comme la localisation et l'identification des gènes, et à investir massivement à sa suite dans la cartographie et le séquençage.

2.2.1.2. Le bilan du GREG : la délimitation d'une communauté scientifique

Créé dans un milieu de clivages scientifiques autour de la controverse de séquencer ou non le génôme humain, le GREG est l'aboutissement d'une période de non décisions politiques relayant cette controverse au niveau des pouvoirs publics. Il constitue donc un compromis institutionnel, stabilisation de logiques contradictoires, reflété dans son appellation même, qui comprend les génomes. Le CEPH et le Généthon avaient ouvert un champ scientifique par une technologie, le séquençage massif, il relevait du dispositif public de coordination de l'ancrer dans un contexte spécifique (une communauté scientifique segmentée) par la constitution d'un cadre institutionnel structurant cette communauté autour d'objets communs.

L'incorporation de ce nouveau domaine, la génomique, dans les réseaux existants, et l'acquisition d'un niveau de généralité par une application aux différents génomes devait conduire à une délimitation de et à une inscription dans une communauté de recherche intégrant elle-même des éléments de ces réseaux, donc provoquant des mobilités thématiques (mouvement de continuité/discontinuité scientifique facteur d'innovation).

En fait, le dispositif a été approprié selon leurs formes organisationnelles préexistantes par les organismes de recherche réticents à voir des ressources publiques conséquentes échapper à leur contrôle. La configuration d'inter-relations entre acteurs de la recherche a été maintenue, et ce sont des logiques de concurrence qui ont prévalu au sein du GREG entre CEPH, CNRS, INSERM et INRA, pour concentrer les ressources sur leurs génomes préférentiels - génôme humain, génomes modèles, ou génomes d'intérêt économique.

En particulier l'INRA, s'estimant mal doté en raison du taux de succès médiocre de ses projets de génétique animale agro-alimentaire auprès du Conseil scientifique du GREG, a rapidement contesté l'orientation prioritaire du GREG sur le génôme humain. La stratégie d'analyse des génomes d'intérêt agronomique construite par l'INRA ne fait plus référence à l'étude privilégiée de génomes modèles, mais se concentre sur l'étude directe des génomes animaux et végétaux selon des approches spécifiquement adaptées au cas par cas, donc sans souci de coordination avec les actions scientifiques d'autres organismes.

Par ailleurs, le GREG a souffert de dysfonctionnements dus au clivage entre la biologie fondamentale des génomes et la génétique médicale, qui ne relevait en principe pas de ses attributions, bien que le CEPH ait reçu du GREG des financements

importants, outre sa ligne ministérielle directe. Les changements d'orientation de recherche de l'AFM ont provoqué des effets induits forts en termes de demandes soumises de la part des équipes aux structures de recherche. Ainsi, l'annonce faite en 1994 par l'AFM de recentrage de ses actions sur la thérapie génique a provoqué un afflux de projets scientifiques de génétique médicale en direction du GREG, qui a largement pesé sur la répartition de ses financements par thématique, en raison notamment du groupe de pression des hospitalo-universitaires au sein du Conseil Scientifique.

Enfin le GREG n'a pas été mobilisé comme instrument politique de structuration de la communauté scientifique, il n'a pas développé une politique forte, avec une planification sur six ans à budget constant et soutiens récurrents réguliers, sur des axes dégagés préalablement pour effectuer un suivi, établir une cohérence. Il a laissé jouer la régulation professionnelle des organismes de recherche selon leurs objectifs propres, au lieu d'imposer une régulation publique pour obtenir une coordination, promouvoir une recherche coopérative fondée sur des échanges entre acteurs scientifiques diversifiés, objectif pour lequel il avait été mis en place par le ministère. Il a néanmoins eu, par son allocation de ressources, une action de déplacement d'un certain nombre d'équipes, vers un champ entre le génome et la génétique médicale, qui leur a donné une place honorable au niveau international, et leur a permis de bénéficier des retombées de la cartographie et des avancées du Généthon. Il a défini les contours d'une communauté à l'intersection d'aires d'intérêts communs, mais qui est restée fragmentée, sans jeux coopératifs. Suspendue au bout de trois ans, sous la pression de l'AFM qui prônait au ministère un transfert des connaissances académiques vers des projets semi-industriels et rendait le GREG responsable des lacunes des pouvoirs publics, son action a été de très court terme et n'a donc pas été déterminante, faute également d'articulation avec les actions simultanées de l'AFM.

2.2.1.3. Une action publique discontinuée et incohérente, ne permettant pas l'institutionnalisation d'un espace scientifique et technique porteur d'innovations.

Les ACC-SV lancées en 1995 avec 257MF supplémentaires après l'échec d'une grande délégation transministérielle pour les recherches en sciences de la vie, ont encore multiplié les structures et ajouté à la confusion du foisonnement procédural de programmation de la période, avant que soit prise la décision ministérielle d'un virage technologique vers le séquençage de masse. L'apprentissage organisationnel des

équipes de recherche de différentes disciplines pour se coordonner sur des projets regroupés, amorcé par les actions concertées de l'AFM et les consortia et colloques mis en place par le GREG, n'a pas été relayé au niveau institutionnel par un apprentissage procédural. Il aurait été bon que les choix de politiques scientifiques soient clairement exprimés, et que soit reconnue la place de chaque partenaire, académique, caritatif ou industriel. Mais l'action ministérielle repose sur des constructions administratives virtuelles, et elle se fait *"par bouffées"*, selon l'un de nos interlocuteurs, *"c'est un oued qui se perd dans les sables"*.

Les mécanismes incitatifs et de coordination n'ont pas fonctionné de façon suffisamment cohérente pour créer des règles et des normes communes, repères de l'action publique pour un encadrement de l'activité scientifique et technique collective. Les inerties institutionnelles et un environnement juridique aléatoire n'ont alors pas été permissifs d'un rapprochement de la science et de l'industrie constitutif d'un espace d'innovation.

On peut donc voir dans ces dispositifs institutionnels un exemple de politique à vue, de court terme, sporadique et discontinue, et sans anticipation dans un contexte d'incertitude forte, n'ayant pas les effets attendus de spirale économique vertueuse et de co-production de connaissances entre action publique, recherche et industrie ; et laissant place à la fois à un académisme trop autonome et à un pilotage par l'aval par un partenaire associatif dominant. Ce qui illustre le propos d'H. Guillaume sur le rapport recherche/innovation : *"Au fil des ans, la gestion des procédures et des crédits semble être devenue une fin en soi"*.

2.2.2. Une faible efficacité en termes de performances technologiques, d'innovation, et de compétitivité

Les mécanismes institutionnels que nous avons examinés président pour partie aux formes d'agencement des relations entre la recherche et l'industrie et à leurs interactions sur cette période. Par les formes organisationnelles nouvelles qu'ils ont suscitées, ils fournissent des cadres à l'accentuation plus ou moins forte de l'intégration science/industrie, et à la dynamique productive de nouvelles technologies issue de la rencontre de connaissances mobilisées et d'acteurs innovants. Au-delà de la rhétorique développée par les directions scientifiques des EPST sur l'ouverture de la recherche aux acteurs socio-économiques et sur le renforcement des partenariats industriels, quels ont été sur cette décennie les incidences des politiques publiques scientifiques et technologiques sur le développement de liens entre recherche en sciences du vivant et

performances économiques, quel a été l'impact de cette recherche sur les opportunités technologiques, la création d'activités nouvelles, et le développement industriel ?

Dans une définition en terme de processus, le modèle de l'innovation en boucles de Kline et Rosenberg met en évidence l'existence de liens à double sens entre espace S&T et industrie. Dans les sciences de la vie, les aspects technologiques et de R&D se situent à la fois en amont de la recherche, pour l'utilisation d'organismes ou de composants du vivant à des fins analytiques ou pour la mise au point d'une instrumentation pour la recherche biologique (automatisation, informatique, détecteurs, génie biologique et médical . . .), et en aval, par les applications biotechnologiques issues des avancées des connaissances scientifiques ou par la valorisation industrielle des appareillages et procédés innovants, supports de la production scientifique.

2.2.2.1. Les rendements économiques de la recherche

Nous pointerons le décalage entre production scientifique et position technologique de la France dans le domaine des sciences du vivant et des biotechnologies, en prenant trois indicateurs de la relation recherche/innovation : les brevets, les relations contractuelles entre OPR et entreprises, et la création d'entreprises à partir du potentiel scientifique. Les relations insuffisantes entre les laboratoires de recherche publique et les entreprises sont dénoncées comme une des faiblesses majeures du système français.

Nous examinerons les obstacles habituellement cités pour justifier la faible articulation entre recherche publique, développements technologiques, et applications par valorisation de la recherche. Puis nous dresserons en conséquence, un bref panorama de la situation des sociétés spécialisées en biotechnologies en France, en l'appuyant sur la comparaison avec les biotechnologies aux Etats-Unis.

2.2.2.1.1. Les positions françaises dans la production scientifique en sciences du vivant

Il n'y a pas de correspondance stricte entre disciplines scientifiques recensées par l'OST et activités économiques pour établir un parallèle au niveau sectoriel. On peut cependant considérer que la "biologie fondamentale", la "recherche médicale" et la "biologie appliquée" ont une forte proximité avec les biotechnologies et l'industrie pharmaceutique.

Selon les données de l'OST, la position de la France est meilleure sur le plan scientifique (indice des publications) que sur le plan technologique. La France est "spécialisée" en biologie fondamentale (5,5% de la production mondiale en 1995).

Tableau 3 : Production scientifique en part mondiale (%) par disciplines scientifiques (1995)

Disciplines	Union européenne	France	Allemagne	Royaume-Uni	Etats-Unis	Japon	Monde
Biologie fondamentale	33.2	5.5	6.2	8.2	39.2	9.1	100.0
Recherche médicale	37.8	4.8	5.7	12.0	36.8	7.4	100.0
Biologie appliquée- Ecologie	28.8	4.0	5.1	7.8	33.5	7.6	100.0
Chimie	31.3	5.3	8.3	6.2	23.0	12.0	100.0
Ensemble	32.6	5.1	6.3	8.5	33.9	8.3	100.0

Sources : données ISI (SCI, COMPUMATH), traitements OST

Les résultats en sciences du vivant se sont sensiblement améliorés, particulièrement en biologie appliquée où ils étaient faibles, depuis le début de la décennie. Néanmoins, la France n'est qu'en troisième position européenne en sciences du vivant.

2.2.2.1.2. *Les brevets*

La part mondiale de la France a fortement diminué, tous domaines confondus, entre 1987 et 1996 dans le système de brevets européens, passant de 8,5% à 7%. En biotechnologie, le même déclin peut être observé, aboutissant à une position française qui ne représente que 6,4% des brevets européens. La position française est dans l'industrie pharmaceutique de 6,6% en 1996. En brevets américains, la part globale française a décliné sur la même période de 3,8% à 3,1%, l'affaiblissement étant cependant moins marqué dans les biotechnologies, et dans le secteur pharmaceutique (5,1%), témoignant de l'implantation, sur la période, de firmes françaises aux Etats-Unis par création de filiales ou acquisition de sociétés américaines.

Au total, les biotechnologies représentent en 1996, selon l'INPI, 2,9% des dépôts de brevets français, européens, et internationaux PCT désignant la France.

2.2.2.1.3. *Les relations de coopération entre OPR et industriels*

Tous domaines confondus, les contrats de R&D perçus par les organismes de recherche et les Universités et Ecoles en provenance des entreprises s'élevaient en 1995 à 3,4mds de F., la part des EPST étant de 10% seulement. Le montant de ces ressources contractuelles pèse faiblement dans le budget de R&D des OPR, il ne représentait en 1994 que 3,1% de leurs dépenses de R&D (hors CEA), alors qu'il était de 7% pour les

universités américaines dont 12% pour les sciences biologiques et médicales (Rapport Guillaume). Les EPST passent davantage de contrats avec les grandes entreprises (2/3 des ressources contractuelles), la situation est inverse pour les Universités (la moitié provient des PME). Du point de vue des entreprises, les contrats avec la recherche publique représentent environ 3% du financement de leur recherche. Ce qui signifie que le mouvement d'externalisation de la recherche par les entreprises observé depuis quelques années bénéficie peu à la recherche publique. Les dépenses extérieures de R&D d'entreprises ayant bénéficié de fonds publics ont peu de retour vers les laboratoires publics (6,9%) (source MENRT). Dans ces relations contractuelles, les PMI sont largement sous-représentées.

Dans ce cadrage, on peut spécifier les particularités des relations entre recherche académique et entreprises dans les sciences du vivant. Selon le Livre Blanc de la coopération en R&D entre industrie et secteur public publié par le Syndicat National des Industries Pharmaceutiques en 1997, les relations de réseaux fonctionnent avec l'INSERM, et avec le secteur hospitalo-universitaire sur des collaborations pour la recherche clinique.

Au CNRS et dans les universités, les structures d'interface ayant pour mission d'optimiser les relations avec l'industrie sont insuffisantes, ou trop centralisées. Lorsque les logiques de deux types de partenaires ne convergent pas, ce qui est le plus souvent le cas, aucune tentative de rapprochement n'est faite pour formaliser les gains réciproques d'une collaboration à long terme.

Le tableau ci-dessous récapitule les formes de relations de l'industrie pharmaceutique avec les organismes publics.

Tableau 4 Les relations industrie-organismes publics de recherche

Organismes	Prestations de recherche	Contrats	Perspectives pour les industriels
CEA	<ul style="list-style-type: none"> - synthèse de molécules biologiques par des isotopes stables et radioactifs, - études pharmacologiques et pharmacocinétiques en vue de la préparation de dossiers AMM, - validation de processus bioindustriels pour leur capacité à détruire des agents infectieux non conventionnels (prions). 	<p>114 contrats en 1994 45 % de collaboration (durée moyenne : 2 ans), 5 % prestations de recherche.</p> <p>Montant total : 32 F. (RP-Rorer, Sanofi, P.Fabre, Servier, Biotech, Orion, Glaxo, Basf, Roussel-Uclaf, Transgène.</p>	<p>Le CEA souhaite être impliqué plus officiellement dans les instances de décision de l'industrie.</p> <p>L'industrie le souhaite également en espérant que la volonté se traduise dans le vécu des structures de laboratoire.</p>
INSERM	<ul style="list-style-type: none"> - recherche déléguée (phase exploratoire, cibles pharmacologiques, criblage moléculaire), prise en charge financière par l'industriel, - recherche partagée (nouveaux médicaments), - équipe intégrée, - prestation de recherche. 	Non communiqué	<p>Besoin de collaboration plus approfondie.</p> <p>Homologation réciproque des diplômes facilitant et les mobilités et les carrières sur des emplois mixtes.</p>
CNRS	<ul style="list-style-type: none"> - Cinq unités mixtes de recherche en lien direct avec industriels, - accords-cadres avec contrats particuliers, - engagement du département Sciences de la Vie dans le programme BIOAVENIR, - contrats courts, - soutien de ressources humaines. 	Le CNRS préfère la formule des unités mixtes aux contrats de recherche	<p>Favoriser le rapprochement des unités publiques par la construction de thèmes fédérateurs.</p> <p>Homologation réciproque des diplômes facilitant les mobilités et les carrières sur des emplois mixtes.</p>
UNIVERSITES	<ul style="list-style-type: none"> 20 DEA à finalité "médicament" dont : - substances pharmacologiquement actives, - évaluation des médicaments et xénobiotiques, - législation pharmaceutique. 	Non communiqué	<p>Amélioration de la visibilité des formations de recherche.</p> <p>Intégrer et organiser les formations doctorales.</p> <p>Encourager la mobilité (révision des statuts).</p>
PASTEUR	<ul style="list-style-type: none"> - bactériologie et mycologie, - virologie, - biochimie et génétique moléculaire, - biotechnologies, - ... 	Le bureau de valorisation et des relations industrielles assure le transfert des résultats dans les unités vers les industries (22 MF d'expertise en 1994, 5 MF de contrats de R&D, redevances versés par les licenciés à l'institut : 200MF).	<p>Désenclaver les collaborations de l'institut (deux partenaires privilégiés : Sanofi Diagnostic Pasteur, Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins).</p>

Source : Livre blanc de la coopération en R&D, SNIP, 1997.

2.2.2.1.4. *La création d'entreprises*

Les biotechnologies sont un secteur où l'innovation provient surtout de petites entreprises, dont la création est fortement liée au système institutionnel. Aux Etats-Unis, la plupart des protéines recombinantes (70% environ) ont été inventées par des "spin-off" de chercheurs, pour être ensuite commercialisées par les grands groupes pharmaceutiques. Cette dynamique des biotechnologies dans les start-up s'explique par plusieurs facteurs :

- Les nouvelles compétences technologiques mobilisées, en application des avancées de la biologie moléculaire n'ont pas été anticipées par les grandes entreprises pharmaceutiques, qui sont d'une grande inertie dans leur trajectoire, les pratiques innovantes étant difficiles à acquérir du fait de leur rotation trop rapide.

- L'effet de remplacement : l'incitation pour une firme en place est moins grande que pour les entrants, qui ont de nouvelles opportunités, alors que les anciennes créeraient de la concurrence à leurs propres produits. Ces raisons éclairent aux Etats-Unis l'éclatement du processus d'innovation en amont dans un foisonnement de petites entreprises de recherche (plus de 1000 créées depuis le début des années 80), qui sont parfois absorbées en raison de blocages financiers (l'exemple de Genentech, leader mondial des protéines recombinantes, racheté à 60% par Roche-Hoffmann en 1990 est souvent cité), tandis qu'en aval s'opèrent des concentrations, et des coopérations en réseau, par des prises de participation des grands groupes et tous les cas de figure de partenariats.

En France, moins de cinquante start-up étaient issues en 1996 de l'essaimage de la recherche avec souvent des Aides pour Projet Innovant de l'ANVAR. Plusieurs se sont hissées au rang mondial (Genset, la première à avoir été cotée sur le nouveau marché et le NASDAQ en 1996, Cerep, Flamel Technologies, IDM, Appligène, Oncor, Transgène, Genopoïetic, Chemunex, Biovector Therapeutics. La plus ancienne, Immunotech, start up essaïmée en 1980 par les travaux de l'INSERM sur les anti-corps monoclonaux, s'était positionnée avec succès sur le marché des kits d'analyse en biologie clinique et le marquage cellulaire, mais a du être rachetée par le groupe US Coulter en 1995, sous la pression des sociétés de capital-risque, dont Sofinnova qui l'avaient jusqu'alors soutenue.

Le développement des produits de biotechnologies ne suit en effet pas du tout les mêmes règles que la micro-informatique. On sait à présent, contrairement aux années 80, qu'il faut beaucoup de temps et d'argent pour arriver jusqu'à la production commerciale. En 1996, le secteur des biotechnologies aux Etats-Unis a subi une perte

de 2,4 mds de dollars. La mise au point complète d'un nouveau médicament demande huit à dix ans de recherches, et coûte environ 200 à 300 M. de dollars, avec de longs et périlleux essais cliniques préalables à l'autorisation de mise sur le marché même si coûts et délais tendent à se réduire dans les nouvelles entreprises. Il faut un minimum de cinq ans avant qu'une start up ne produise effectivement une nouvelle molécule; et elle doit faire des pertes financières pendant dix ans avant qu'il y ait un retour sur investissement aux actionnaires. Ceci explique pourquoi en France, où la logique patrimoniale l'emporte sur la logique entrepreneuriale, peu de petites entreprises issues du milieu académique ont une trajectoire de développement.

2.2.2.1.5 Les obstacles à l'articulation entre recherche publique, développements technologiques, et valorisation industrielle

Deux types d'argumentaires "sociétaux" peuvent être recensés en ce qui concerne ces obstacles, l'un d'ordre institutionnel, et l'autre d'ordre culturel. Les arguments institutionnels ont été largement commentés, notamment dans le Rapport d'Henri Guillaume sur la technologie et l'innovation (mars 98). Nous distinguerons ceux afférents à la dynamique de l'essaimage de la recherche publique de ceux du transfert de développements technologiques pour ou issus de la recherche vers des applications industrielles.

Sur le second point, on constate que les modalités de coopération prévues par la loi d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique de juillet 1982 ont été insuffisamment mises en oeuvre : la formule des GIP a été jugée d'une grande lourdeur par rapport aux objectifs et leur interdiction de recruter des personnels affaiblit leur intérêt. Les UMR n'ont pas eu le développement escompté (moins d'une dizaine avec le DSV du CNRS). Enfin, contrairement à d'autres pays, il n'existe pas de solution juridique satisfaisante à l'établissement de consortia regroupant des petites et grandes entreprises et des laboratoires pour développer des ressources technologiques communes ou des centres de recherche coopératifs.

Sur le premier point, les handicaps financiers, fiscaux ou juridiques à la création de start up les plus souvent cités comme constituant un environnement défavorable étaient :

- la fiscalisation pénalisante des stock options émises par les nouvelles sociétés de biotechnologies
- la remise en cause de la restitution immédiate du crédit d'impôt recherche pour les entreprises nouvelles de hautes technologies

- le manque de système de financements adaptés, fonds d'amorçage et capital risque
- des dépôts de brevets insuffisants par les organismes publics de recherche avec licences exclusives à des petites entreprises. Or le capital-risque n'investit que sur les technologies brevetées, et les concurrents déposent des brevets.
- un statut de chercheur rigide, qui exclut toute prise de participation au capital d'une start up, et crée des conditions de retour difficiles sur l'EPST d'origine
- l'absence de formations croisées scientifiques et à l'entrepreneuriat.

On peut néanmoins discuter la pertinence de certains de ces arguments de type institutionnel.

Sur le DPI, par exemple, il n'est pas évident que la défense des intérêts patrimoniaux des OPR soit compatible avec une logique de développement des start up et des PE de croissance. Par ailleurs, le brevet est très onéreux à la fois pour son dépôt et pour sa défense juridique en cas de contestation. Enfin, le secret sur les inventions les plus potentiellement innovantes est souvent préféré jusqu'à la phase de développement industriel possible.

S'agissant d'une pénurie de financements, même si sur les 200 sociétés d'investissements en France, une dizaine seulement investissent sur les start up technologiques, il existe, à côté de l'ANVAR, des fonds de capital-risque français dont les actifs sont en croissance.

Sociétés spécialisées sur les start-up

Intervenant	Actifs gérés
Sofinnova	900 MF
Innovacom	500 MF
CDC-Innovation	400 MF
Finovelec	300 MF
Thomson-CSF Ventures	300 MF
Partech International	250 MF
Atlas Venture	200 MF
Epicea	200 MF
Banexi Ventures	150 MF
Galileo	150 MF

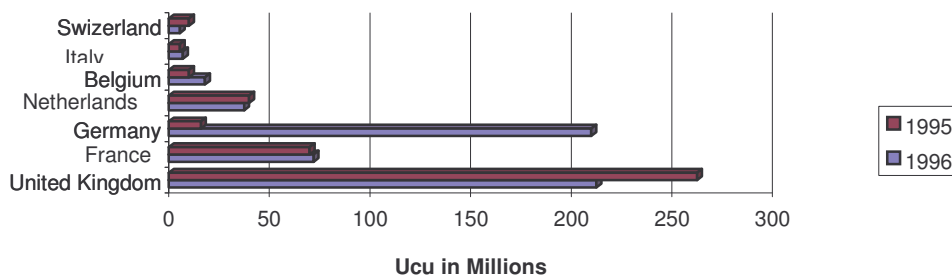
Source : AFIC - Rapport Guillaume

On observe en effet un décollage récent des investissements dû largement à la création des marchés boursiers de croissance, le Nouveau marché et l'EASDAQ, sur les

entreprises de moins de trois ans (amorçage, création, et post-création) : 20% du total du capital investissement en 1996. En 1996, l'Association Française des Investisseurs en Capital (AFIC) a recensé officiellement 1,133 mds de F. investis au stade de la création, mais selon le Rapport Guillaume, hors opérations exceptionnelles, le montant serait plutôt de 700MF. Il faudrait atteindre 3 mds de F. par an pour parvenir relativement à un niveau comparable à celui des Etats-Unis (où 22% du capital-risque se dirigeait en 1995 sur les biotechnologies). On peut noter en outre que 26% des fonds d'investissements en France proviennent d'investisseurs étrangers, mais que cette proportion pourrait atteindre, selon l'AFIC, jusqu'à 60% pour le capital-risque, comprenant notamment des fonds de pension anglo-saxons.

En France, les biotechnologies concentraient en 1995 15% du capital-risque (174 MF), et le secteur médical/santé 18% (260MF) (Source AFIC). Ce taux était appelé croître très fortement ultérieurement.

Figure 5 : Venture capital investment in biotechnology and health care by country



Source : European Venture Capital Association

Le goulot d'étranglement ne se situe donc pas vraiment dans la ressource financière. Pour Pascal Brandys, président de Genset, "le premier frein à la création d'entreprises de biotechnologies reste le déficit en entrepreneurs de qualité".

  côté des freins institutionnels, le facteur de la spécificité de la culture scientifique française serait prépondérant. Les chercheurs des OPR aspirent à une carrière scientifique de type académique, où les critères de réussite et les incitations correspondantes sont posées en interne par une communauté scientifique ontologiquement cohérente, façonnée pour la production de connaissances scientifiques selon un "ordre" dominant.

La recherche technologique est peu développée, parce que non valorisée dans une carrière de chercheur, de même que les efforts de valorisation industrielle ou la mobilité vers les entreprises. Il est symptomatique que le saut qualitatif fait en France grâce à l'introduction de techniques de séquençage à grande échelle l'ait été dans un laboratoire privé (le Généthon), et considéré par le milieu des biologistes comme une "dérive technologique" à connotation de développement, et non plus de recherche. Dans les différents programmes scientifiques, il n'y a pas de volet de développement technologique en accompagnement (sauf dans le Programme Génôme du CNRS de 1997), et les retombées technologiques des recherches ne sont pas développées parce que les chercheurs ne voient pas l'applicabilité de leurs résultats. La frontière recherche fondamentale/recherche appliquée n'a de sens qu'en France, où la distinction correspond à une intellectualisation des questions, alors que pour régler une question appliquée, le passage par des raisonnements fondamentaux est obligé. Les anglo-saxons développent une approche pragmatique des questions scientifiques, les jeunes chercheurs font appel à des entreprises technologiques comme supports, ils transitent par les grandes entreprises (Merck par exemple), il n'y a pas de mur entre la recherche et l'industrie.

C'est pourquoi toutes les méthodes technologiques de la biologie moléculaire ont été développées aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne et que les chercheurs français en sont dépendants, que 80% du matériel et des réactifs utilisés par les laboratoires français proviennent d'entreprises US ou de leurs filiales anglaises (Molecular Dynamics, Amersham . . .) de même que les logiciels informatiques et qu'il n'existe pas, comme aux Etats-Unis, de cercle vertueux science/économie, où les inputs financiers mis dans la recherche alimentent la sphère économique. L'exemple récent le plus illustratif est celui du virage technologique des puces à ADN ("DNA chips") qui vont se développer en se miniaturisant, et qui vont révolutionner le séquençage et la détection des pathologies. Ce tournant aurait pu être pris en France au début des années 90 (les compétences existaient, et CisBio International, filiale du CEA, y travaillait), alors que l'idée a été exploitée par la société californienne AFFYMETRIX qui a actuellement un monopole de commercialisation. Actuellement CisBio et le LETI se sont associés pour développer une technique concurrente, et le Programme Génôme du CNRS a assigné 20% de son budget au regroupement en consortium des compétences disséminées en France sur cette approche, mais le retard est pris.

Selon des chercheurs en biologie ayant assumé des directions scientifiques, les obstacles juridiques à la création d'entreprises en France seraient plutôt un alibi pour auto-justifier la mentalité des chercheurs publics, le peu de passage à l'acte à partir d'une idée de créneau d'application, et l'absence de vision stratégique.

2.2.2.1.6. La situation des sociétés spécialisées en biotechnologies (SSB) et leurs stratégies

Selon l'enquête d'Ernst et Young 1996, fin de la période que nous avons analysée, la situation comparée des SSB était la suivante :

Tableau 5

	FRANCE	EUROPE	ETATS-UNIS
Dépenses de R&D		10mds F	48mds F
Nombre d'entreprises	< 50	716	1287
Dont cotées en marché boursier	1	50	300
Nombre d'employés	3000	27.500	118.000

Sur le plan des produits, depuis plus de 20 ans, le secteur est dominé par les Etats-Unis qui en 1996 détenaient 90% de l'ensemble du marché mondial. Les deux tiers de ces marchés sont orientés vers les produits thérapeutiques et diagnostiques. Au niveau mondial, 700 molécules en provenance de 167 entreprises de biotechnologies étaient un 1996 (Ernst & Young) en phase de développement I, II, ou III (79 étaient approuvés par les autorités de surveillance et 161 en phase III, dernière étape avant l'AMM). Après la première génération de bio-médicaments issus de la génomique, celle des protéines humaines à fonction thérapeutique, dont la vente a représenté en 1994 aux Etats-Unis, près de 25mds de F, se développe la seconde génération née des retombées du séquençage et de l'isolement de gènes impliqués dans des maladies. Selon le syndicat de l'industrie pharmaceutique américaine, en 1996, 284 produits de biotechnologies étaient en essais cliniques, dont 40% portant sur le cancer. En thérapie génique, 28 projets étaient en cours sur 1500 patients, dont la moitié sur le cancer. En 1995, 20 à 25 entreprises travaillaient aux Etats-Unis à des programmes de thérapie génique depuis 1987-88, et 15 à 20 sur les oligonucléotides et la "technique anti-sens" (cf. tableau 6). Mais aucun traitement thérapeutique ne semble susceptible d'être diffusé avant plusieurs années.

Tableau 6 Mains companies working on gene therapy and related technologies in the US (with date of foundation)










Dedicated gene therapy firms		Other biotechnology firms working on gene therapy	
Public		Agracetus	(1981)
GeneMedicine	(1992)	Alkermes	(1987)
Genetic Therapy	(1987)	Alpha Therapeutic	(1947)
Somatix Therapy	(1988)	Anticancer	(1984)
Targeted Genetics	(1989)	Apollon	(1992)
TransKaryotic Therapies	(1988)	Aviron	(1992)
Viagene	(1987)	Centocor	(1979)
Vical	(1987)	Chiron	(1980)
Private		CV Therapeutics	(1992)
Avigen	(1992)	Cytocare	(1984)
Canji	(1990)	Cytrx	(1985)
Genetics Pharmaceuticals	(1992)	Genetics Institute	(1980)
Genovo	(1994)	Gliatech	(1988)
Genvec	(1993)	Immunicon	(1984)
Introgen	(1993)	Inex	(1992)
Megabios	(1992)	Medicorp	(1985)
Rgene Therapeutics	(1991)	OncorPharm	(1991)
Spin-offs/subsidiaries		Pharmagenics	(1990)
Ariad Gene Therapeutics	(1994)	Repigen	(1981)
Genetronics (BTX)	(1993)	Therion Biologies	(1991)
Ingenex (Titan Pharma)			
Ncozyme II (Genzyme)	(1990)		
TargeTech (Immune Response)	(1989)		
Cell therapy firms		Anti-sense and oligonucleotide firms	
Aastrom Biosciences	(1989)	Antivirals	(1981)
ACT Biomedical	(1985)	Athena Neuroscience	(1986)
Alexion Pharmaceuticals	(1992)	Genelabs	(1984)
Applied Immune Sciences	(1985)	Genetic MediSyn	
Cell Genesys	(1988)	Genta	(1988)
CellPro	(1987)	Gilead Sciences	(1987)
Cytotherapeutics	(1989)	Hybridon	(1989)
Genzyme Tissue Repair	(1987)	Isis Pharmaceuticals	
Systemix	(1988)	Lynx Pharmaceuticals	
Progenitor (Interneuron)		NcoRx	(1984)
		Ribozyme Pharmaceuticals	(1992)
		Texas Biotechnology	(1991)
		Triplex	(1989)

Source : Paul Martin, 1995

Sur le plan de la **structure industrielle**, le mouvement des SSB a débuté en Californie dans les années 80 par la création d'une multiplicité de start ups par des chercheurs des universités de Stanford et de Berkeley, et l'essor s'est poursuivi sur l'efficacité du modèle de la relation extrêmement étroite entre la communauté scientifique, les ressources capitalistes, et les entreprises. D'abord financées par les sociétés de capital-risque et les fonds d'investissements, les SSB ont subi les aléas du NASDAQ après 1992, où leur cours s'est effondré, et les conséquences de la déception des investisseurs (dont les anticipations de court terme étaient irréalistes) devant l'échec de nombre d'expérimentations de produits. La stratégie des SSB a alors consisté à nouer des alliances multiples avec les grands groupes pharmaceutiques. De 1994 à 1996, l'industrie pharmaceutique a conclu une quarantaine d'accords de partenariat avec des sociétés de génomique, principalement dans le séquençage des gènes et la bio-informatique, représentant potentiellement un apport financier de 8 milliards de francs. Avec les levées de fonds boursiers entre 1993 et 1996 par ces mêmes entreprises, l'investissement privé réalisé sur ces techniques de génomique représente deux tiers des dépenses publiques consacrées au Programme HGS. Ces investissements lourds de l'industrie pharmaceutique depuis 1992 ont été marqués par l'accord d'exclusivité passé par Smith Kline Beecham avec la banque de données de séquences génétiques d'HGS, qui a déclenché, pour parer à un éventuel verrouillage des positions par dépôt de brevets, une série de partenariats des groupes Hoechst, Pfizer, Pharmacia & Upjohn et Novo Nordisk avec la société Incyte, puis de Glaxo. Wellcome avec Sequana, enfin la constitution d'un réseau de SSB par la division Gencell de Rhône-Poulenc Rorer.

Le tableau suivant retrace les caractéristiques des neuf principales sociétés de génomique.

Tableau 7 Profile of nine major genome companies

									
	Darwin Molecular Corporation	Genome Therapeutics Corporation	Genset	Human Genome Sciences	Incyte Pharmaceuticals	Mercator Genetics	Millennium Pharmaceuticals	Myriad Genetics	Sequana Therapeutics
Founded	1992	1961	1989	1992	1991	1993	1991	1991	1993
CEO	G. Abbot	R. Hennessey	P. Brandys	W. Haseltine	R. Whitfield	M. Forrest	M. Levin	P. Meldrum	K. Kinsella
Finance raised	\$24 mil	\$30 mil [‡]	\$28 mil	\$101 mil [‡]	\$74 mil [‡]	\$11 mil	\$35 mil	\$90 mil [‡]	\$55 mil [‡]
Technology	PC	PC, S	S	S	S	PC	PC	PC	PC
Product	T, D	T	T	T	I	T, D	T, D	D	T
Field	AI dis Cancer Alzheimer's dis OP, asthma	Microbes Prostate cancer Psych dis	Prostate cancer OP nucl receptor	Protein & small molecule drugs	Licensing	Haemochromatosis Werner's diabetes I asthma Psych. dis	obesity diabetes II cancer, AT Psych dis OP, asthma	cancer HT, AT OP, asthma obesity CNS disorders	diabetes II asthma OP obesity schizophrenia
Partners	Rhône-Poulenc Rorer	Astra AB Schering Plough	Ilog	SmithKline Beecham Takeda MedImmune Genetic Therapy Isis Pharm	Pfizer Upjohn Novo Nordisk Hoechst Abbott Johnson & Johnson	—	Eli Lilly Hoffmann-La Roche Astra AB	Ciba-Geigy Eli Lilly Bayer	Glaxo Boehringer Ingelheim Corange Genentech
Corporate finance (pledged)	\$16.5 mil	\$65 mil	NA	\$160 mil	\$100 mil	NA	\$180 mil	\$130 mil	\$70 mil*

PC, positional cloning; S, sequencing; T, therapeutics; D, diagnostics; I, information; AI, autoimmune; OP, osteoporosis. ‡, not including value of outstanding shares. *, Glaxo investment undisclosed.
Source: Silverman, E. *Genomics: An Investor's Guide* (Punk, Ziegel & Knoell, New York, 1996).

Côté français, **des formes de partenariat** entre unités de recherche, entreprises de biotechnologie engagées dans l'identification de gènes et de régions régulatrices associées à des maladies, et industrie pharmaceutique (avec des licences exclusives ou non) ont aussi été conclues. **Genset**, la première firme génomique française, qui a des accords avec l'INSERM pour une structure de recherche commune, a aussi des protocoles d'accords exclusifs sur une maladie avec deux groupes pharmaceutiques : **Synthélabo**, qui a pris une participation au capital de Genset a une licence exclusive d'exploitation du brevet déposé en 96 sur le gène impliqué dans le cancer de la prostate. **Johnson & Johnson**, qui participe aussi à son capital et finance la R&D de Genset pendant deux ans sur des gènes associés à la schizophrénie, moyennant redevance sur les ventes de produits développés à partir des gènes découverts. On peut citer aussi **Génopoïtec**, qui valorise des techniques de thérapie génique à partir de brevets de l'Institut Pierre et Marie Curie, et qui avait le soutien de RPR pour la commercialisation de produits. **Transgène**, enfin, s'est développée essentiellement sur fonds publics et caritatifs, puis avec un apport limité dans le temps de Rhône-Poulenc (avant de conclure en 1998 des accords avec HGS et Schering-Plough).

L'impact des biotechnologies sur l'industrie pharmaceutique reste cependant difficile à mesurer. En 1995, une étude de TMC Développement révélait que la moitié de l'activité génomique biomédicale était concentrée dans 1% des entreprises pharmaceutiques. Sur les 4000 firmes recensées dans le monde seules 39 avaient une véritable politique dans ce domaine, dont les groupes français RPR (au cinquième rang), Sanofi et Synthélabo. Mais ce constat correspond, en corollaire, au mouvement d'externalisation de la recherche des groupes pharmaceutiques (environ 20% de la recherche des firmes US pharmaceutiques est externalisée), dont on a vu les stratégies d'alliances avec des petites entreprises de biotechnologies qui assument les risques de recherche. A partir de la seconde moitié des années 90, l'Europe commence à rattraper son retard dans le domaine des biotechnologies, mais le déséquilibre concurrentiel de la France avec les autres pays européens, continue à se creuser. Malgré un décollage dans la création d'entreprises, la France passe au troisième rang derrière l'Allemagne, en 1997.

Figure 6

2.2.2.2. L'efficacité limitée du financement public de la R&D industrielle

Les biotechnologies ont fait l'objet en France depuis le début des années 80 de programmes nationaux : le programme mobilisateur "Essor des biotechnologies" en 1982, le Programme National Biotechnologies en 1985, les "Sauts technologiques" en 1988 ; le Programme Bioavenir en 1992,

Selon le MENRT, les pouvoirs publics consacrent chaque année plus de 10mds de F. aux recherches biologiques, agronomiques et médicales. Mais il n'existe pas, selon le Rapport Guillaume, de vision de synthèse ni d'évaluation de l'affectation et de l'utilisation des crédits publics, et de leur impact technologique et économique, et ces lacunes refléteraient l'absence de stratégie de l'Etat en matière de coordination et de suivi du financement public de la R&D. On peut cependant faire globalement un double constat paradoxal : la faible capacité du tissu industriel français à intégrer les avancées réalisées dans l'espace S&T, et le savoir-faire d'un petit nombre de groupes industriels à

profiter de fonds et ressources publics dévolus aux transferts de la recherche vers l'industrie et au développement de la recherche industrielle.

Nous ne reviendrons pas sur le premier point, déjà développé, des déficits de valorisation industrielle des développements technologiques pour la recherche. On peut citer l'exemple des robots mis au point par Bertin pour le Généthon. Ou les avancées scientifiques en vectorologie en France qui ne se sont pas traduites en création d'entreprises de biotechnologies. D'où les retards de l'industrie française à produire des lots de vecteurs cliniques pour la thérapie génique, les centres producteurs de vecteurs étant limités aux essais expérimentaux, tandis qu'en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis de nombreuses sociétés de services offrent la possibilité de sous-contracter la production de vecteurs en conditions de BPF.

Le second point concerne la concentration des financements publics (cf. OST) sur un petit nombre de secteurs, mis en exergue par la Mission d'H. Guillaume, et la prédominance de quelques grands groupes industriels comme bénéficiaires des politiques technologiques et des aides publiques à la R&D.

Sur la partie amont du processus d'innovation, le MENRT dispose, en matière de crédits incitatifs, de deux instruments, le Fonds de la Recherche et de la Technologie (FRT) et la ligue budgétaire Sciences du Vivant.

De 1993 à 1996, le secteur pharmacie-sciences du vivant a été destinataire de 344 MF de subventions du FRT, soit d'environ 14 %, et a été le secteur prioritaire sur le programme Bioavenir (source MENRT).

De 1989 à 1996, les crédits du Ministère de l'Economie des Finances et de l'Industrie (MEFI) en direction du secteur "santé, pharmacie, sciences du vivant" ont été de 492MF, soit un peu moins de 20 % du total hors filière électronique, plaçant ce secteur au 4^{ème} rang. Sur ce montant, 175 MF ont été destinés au Programme Bioavenir, à partir de 1994.

Le programme interministériel Bioavenir (programme de R&D d'intégration de concepts et de techniques novatrices en biologie) est représentatif des politiques françaises de grands programmes technologiques façonnées par le modèle colbertiste de la période de l'après-guerre. Ce programme (dont il a été présenté un bilan dans 2.1.2.2.2.) a mobilisé 610 MF de subventions ministérielles (410 MF du MENRT et 200 MF du MEFI) et 210 MF des EPST entre 1992 et 1997 pour assurer une co-programmation recherche-industrie avec un seul acteur industriel, Rhône-Poulenc. En dépit d'éléments positifs, l'évaluation faite du Programme laisse apparaître des

déviances défavorables à la coopération de la recherche publique avec un industriel : une monopolisation des fonds publics au lieu de les consacrer à l'incitation d'un tissu industriel de PE de biotechnologies, la non transparence des résultats de recherche, une appropriation des savoirs et des avancées de la recherche fondamentale au bénéfice d'un seul groupe industriel privé, une collaboration cloisonnée entre R-P et chaque équipe de recherche participante sans mise en réseau ni interfaces disciplinaires, contrairement aux visées des dispositifs de coordination.

Cette concentration des ressources publiques sur R-P a eu une double conséquence négative pour les applications biomédicales de la recherche génétique.

D'une part, le groupe pharmaceutique, par ses effets d'annonce sur son programme thérapie génique présenté comme une activité complètement intégrée, maîtrisant toute la chaîne de la recherche à la production et à la commercialisation future, a indirectement bloqué, par son positionnement monopolistique, le développement de petits centres "artisansaux" de thérapie génique dans les CHU, et dissuadé les pouvoirs publics de soutenir la création de petites entreprises de biotechnologies issues de la recherche académique. En outre, R-P-R a finalement externalisé les applications technologiques de thérapie génique aux Etats-Unis, à partir de 1994, dans sa division Gencell.

D'autre part, la focalisation des ressources publiques sur R-P a eu pour effet de lier de façon plus étroite le développement des recherches en thérapie génique à la logique de marché. En effet le choix des cibles thérapeutiques pour les industriels dépend de la fréquence des maladies dans les pays occidentaux, et laisse donc de côté les maladies rares, ou au contraire très fréquentes mais survenant dans des pays économiquement défavorisés qui ne constituent pas des marchés solvables. Dans le premier cas, l'initiative privée de l'AFM pour les maladies monogéniques supplée à l'absence d'engagement des pouvoirs publics dans une recherche à hauts risques, de long terme et concernant un faible nombre de patients. Le statut d'"orphan drug" reconnu aux Etats Unis et au Japon, permettrait une implication plus forte de la R&D privée dans ce domaine. Dans le second cas, celui des maladies affectant les populations défavorisées, il est clair que le développement d'activités scientifiques portant par exemple sur les gènes viraux ou parasitaires, dont on sait qu'ils sont à l'origine des maladies les plus répandues, et permettant l'élaboration de nouveaux vaccins, relève de l'arbitrage des pouvoirs publics sur les priorités de la société. On voit bien là que le choix des options techniques guidé par la logique industrielle peut réduire l'éventail des développements scientifiques et techniques possibles. L'enjeu de diversité et d'élargissement des potentialités d'applications à partir des orientations de la recherche, que représente la mise en compatibilité entre valeur privée et valeur sociale de l'innovation, relève de la

définition par les acteurs publics des formes d'articulation entre recherche et industrie, et du maintien ou non d'une conception de la science comme "bien public".

2.2.3. Que conclure de la capacité de l'action publique à mettre en place, sur les dix ans qui ont suivi le lancement international du "Programme génôme", les conditions à réunir pour conforter un espace scientifique et technique sur la génomique, et construire les dimensions d'un "espace d'innovation" favorisant la création et la compétitivité des entreprises, la diffusion des avancées de la recherche dans le tissu économique et social, et leur transformation en richesse sociale ?

Au niveau organisationnel, plusieurs logiques d'action se sont superposées, sans qu'il y ait pour autant de convergence : le CEPH et l'AFM, structures privées, ont été des acteurs innovants en introduisant des méthodes scientifiques semi-industrielles dans la biologie moléculaire et en développant la génétique moléculaire, ils ont posé les fondements d'un espace scientifique et technique nouveau et positionné la France au niveau international. Le GREG, en tant que cadre de controverses, de négociations, d'élaboration de compromis entre les différents EPST, et les hospitalo-universitaires, a été l'ébauche d'un premier rapprochement d'équipes de disciplines et d'appartenance différentes. Son intermédiation a permis d'initier un apprentissage collectif organisationnel, mais qui s'est limité au milieu scientifique, et il n'a pas servi d'attracteur pour structurer un espace plus large autour d'un programme national de génomique fortement identifié. Le Programme Bioavenir, quant à lui, a eu des effets de socialisation des chercheurs publics à la recherche industrielle, en leur permettant de voir que sur des préoccupations industrielles, on pouvait faire de la recherche fondamentale.

Ces retombées de dispositifs de coordination public/privé sont restées segmentées, et n'ont pas permis la construction d'une dimension transversale essentielle à un espace d'innovation, la structuration d'un "espace professionnel" transcendant les disciplines, les vocations spécifiques des différents établissements de recherche, publics ou privés, et rapprochant des savoirs et des compétences scientifiques, techniques, et appliqués. Le maintien des cloisonnements entre institutions, l'insuffisante hybridation des disciplines (pour la bioinformatique par exemple), la tendance à la dispersion des moyens de séquençage (ou d'essais précliniques pour la thérapie génique) dans des sites isolés de recherche "artisanale", ont freiné une circulation des connaissances "contextualisées" sur l'analyse des génomes, ses enjeux socio-économiques, et les moyens technologiques à mobiliser pour participer au niveau mondial à la production des données

conditionnant leur utilisation. Le processus de construction d'un espace scientifique et technique sur ce domaine nouveau est donc resté morcelé, et non permissif d'un apprentissage institutionnel qui aurait renouvelé les modes d'intervention des pouvoirs publics, marqués par la permanence et le renforcement des inerties dans l'interaction recherche/société et les outils de politique technologique.

En laissant par ailleurs une association privée caritative gauchir les orientations de la recherche publique en biologie en étendant son champ d'action, l'Etat n'a pas joué le rôle responsable qui devait être le sien parce qu'il s'est contenté, en période de crédits rares pour la recherche, de trouver des relais à ses insuffisances de financement, et de se réappropriier, dans un système de dépendance réciproque, le discours et les priorités d'une association, sans s'engager dans une politique volontaire et efficace organisant l'arbitrage entre valeur d'usage académique et valeurs d'usage industrielle des avancées de la recherche.

La "dépendance de sentier" des institutions a donc généré, dans le contexte sociétal de la période 1985-1996, une faible efficience par rapport aux enjeux des dispositifs destinés à produire, distribuer et échanger des connaissances et compétences nouvelles.

III. Des logiques de diffusion et d'interdépendance dans les avancées scientifiques et techniques.

En même temps que les structures institutionnelles, mises en place par l'acteur significatif qu'est l'Etat, dessinaient le fonctionnement des activités de R/D privée et publique formellement organisées et financées, le cadre de ce fonctionnement s'est modifié sous l'impulsion d'une autre dynamique, celle de la technologie dans le champ d'activités de la génomique. En effet, les processus d'avancées scientifiques et technologiques, l'interférence avec le niveau international de la R/D et la concurrence avec d'autres systèmes de recherche et d'innovation, les impacts indirects des institutions et des arrangements organisationnels au niveau mondial, créent par leurs interactions un changement cumulatif et irréversible de long terme, des effets de système. Ceux-ci génèrent des modifications de la configuration sociétale française des relations science/innovation et de leurs référents, parce que la technologie n'est pas une variable autonome, elle est une variable endogène produite par des acteurs spécifiques, et que l'innovation se diffuse ensuite par une appropriation des progrès techniques, différente selon des contextes locaux qui lui donnent sens.

3.1. Des avancées technologiques cumulatives, productrices d'irréversibilités

3.1.1. L'évolution des outils du génie génétique : des "sauts technologiques" permettant une accélération de la recherche sur les génomes.

Le déchiffrement de l'ADN a été à l'ordre du jour dès qu'il fut identifié comme le support de l'hérédité. Les premières séquences décryptées, à partir de 1965, étaient celles d'ARN, et la première, de soixante-dix-sept bases seulement, demanda sept ans de travail. La découverte des outils du génie biomoléculaire au milieu des années 70, alliée à la mécanisation, a bouleversé le champ des possibles de la recherche.

De 1975 à 1985, on est passé de quelques dizaines de bases d'ADN lues en un an par une équipe de pointe à des machines capables d'en déchiffrer des milliers par jour.

Le projet génome, a ensuite, au fil des années, suscité la création de techniques nouvelles ou soutenu leur perfectionnement. Ces techniques sont complémentaires, ou

concurrentielles et tendent à se supplanter, et correspondent à des méthodes différentes d'exploration des génomes.

La première grande avancée du génie génétique a été le clonage, ouvrant la voie à la production en masse de fragments purs d'ADN. Les efforts d'amélioration technologique ont porté sur les vecteurs employés, pour augmenter leur capacité et leurs performances sur la taille des fragments qu'ils pouvaient propager : les plasmides, les bactériophages, les cosmides, se sont succédés ou chevauchés, faisant passer les segments propagés de quelques kilobases à quarante kilobases.

Le besoin de vecteurs encore plus performants a été amplifié par la montée en puissance des programmes génomes. Pour décrypter le génôme, on l'a d'abord cartographié avant de le séquencer. Mais en 1988, les méthodes disponibles ne permettaient pas de construire la carte d'un chromosome entier. La mise au point des YACS, chromosomes artificiels de levure, a permis de cloner des segments d'ADN de 200 à 2000 kilobases et d'obtenir des contigs plus grands; elle a joué un rôle déterminant dans l'établissement de la carte physique du GH, mais les YACS présentaient des désavantages qualitatifs qui ont gravement faussé les cartes. D'autres vecteurs concurrents ont donc été expérimentés, notamment les BAC (Bactériel Artificial Chromosomes), mais la compétition subsiste.

L'identification des séquences, quant à elle, a reposé sur la technique de l'hybridation in situ, qui permet de déterminer quelle entité, dans une cible, possède une séquence identique ou très similaire à la sonde employée. Le clonage et l'hybridation ont été le plus souvent, dans les laboratoires américains, détrônés à partir de 1985 par la PCR (Polymerase Chain Reaction), technique d'amplification qui permet d'obtenir des segments de gène que l'on peut directement séquencer, ou de réaliser un arpentage du génôme par balisage. La mise au point de "machines à PCR" effectuant automatiquement les cycles d'amplification a largement diffusé cette technique, notamment pour la génétique médicale, mais les brevets pris sur cette méthode et rachetés par Roche constituent un handicap financier, surtout pour les laboratoires d'études pré-cliniques, et en Europe, le choix des techniques reste assez équilibré.

Enfin, liée à l'usage de la PCR, la découverte des "microsatellites", marqueurs très polymorphes, capables de baliser tous les génomes, a accéléré la publication de la première carte génétique humaine par J. Weissenbach en 1992.

Tous ces outils biomoléculaires sont devenus très performants et sont couramment pratiqués dans tous les champs de la recherche biologique, ils se sont banalisés. Les

pratiques incertaines et hétérogènes ont laissé place à une stabilisation des techniques, et de nombreuses activités techniques expérimentales sont devenues des activités de routine. Néanmoins, les investissements que nécessitent le choix d'une approche, la concurrence des équipes visant au même but, donnent lieu à leur réquisition d'une variété de techniques inscrites dans des tactiques différentes, qui font varier considérablement leurs rythmes d'avancement, mais entretiennent la compétition.

Dernières nées des technologies et basées sur une miniaturisation maximale, les puces à ADN vont révolutionner le séquençage par hybridation, permettre l'étude du profil d'expression des ARN messagers dans la protéine, et accélérer le diagnostic des maladies génétiques. Leur fabrication est très comparable à celle des microprocesseurs informatiques. Enjeu considérable de la compétitivité internationale, en raison de la diversité de ses secteurs d'application et de la réduction des coûts et des délais qu'elles impliquent, les puces à ADN, actuellement commercialisées uniquement par la firme leader américaine AFFYMETRIX, se développent selon trois techniques de fabrication en concurrence (LETI/CISbio, AFFYMETRIX, SYNTENI), selon le nombre de sondes par puce et la fiabilité du rendement.

3.1.2. Instrumentation scientifique et trajectoire technologique : vers une convergence des méthodes.

L'analyse de l'ADN a été, dans les projets génomes, abordée de deux manières différentes, la génétique médicale et l'approche génomique, reposant cependant sur des techniques similaires. La génétique médicale cherche à identifier des gènes impliqués dans des maladies héréditaires. La méthode du "clonage positionnel", ou génétique inverse, implique dans un premier temps la localisation du gène, puis son identification par isolement sous forme d'un segment d'ADN cloné, qui peut ensuite être séquencé et manipulé. L'analyse génétique définit la zone chromosomique à étudier, mais celle-ci était trop vaste pour être systématiquement déchiffrée par séquençage, dans les années 80, le séquençage étant alors trop lent et trop cher.

Des méthodes un peu approximatives, mais plus rapides, ont abouti en 1989 à l'isolement du gène de la mucoviscidose. Mais la course à la découverte de gènes par les équipes de génétique médicale n'apporte que des données disparates, superficielles et incomplètes pour le balisage du génôme.

L'analyse génomique a pour objectif un balisage systématique et général de l'ADN, de qualité uniforme, mis à la disposition de la communauté des chercheurs pour une circulation et une valorisation des connaissances scientifiques.

La trajectoire technologique du séquençage, composée d'éléments plus ou moins hétérogènes, est marquée à ses débuts par une multitude d'essais et d'expérimentations diverses, dont la plupart aboutissent à l'échec. En 1976, deux techniques assez similaires ont été inventées simultanément et de manière indépendante, l'une clinique (Gilbert et Maxam), l'autre enzymatique (Fred Sanger), révolutionnant la biologie moléculaire en rendant possible le déchiffrement d'un gène en quelques mois. Pendant la décennie suivante, c'est la méthode Sanger qui s'est diffusée, en étant partiellement automatisée par des "séquenceurs d'ADN", dont les premiers ont été commercialisés par Applied Biosystems qui reste en position dominante sur le marché de ces instruments. Alors que, dans la fin des années 80, des progrès considérables en vitesse et en coûts étaient attendus d'approches novatrices différentes (spectrométrie de masse, séquençage par hybridation etc...), aucune ne s'est révélée probante, et il n'y a donc pas eu de renouvellement des techniques disponibles. Par ailleurs, les tentatives de production industrielle de séquences finies, dont on évaluait un débit théorique de dix mille bases par jour, ont toutes échoué, faute d'une structuration industrielle suffisante et de qualité.

Dans ces conditions, lors du démarrage du Programme génome, l'établissement de cartes (génétiques et physiques) du GH s'est substitué dans un premier temps au séquençage intégral. La concentration des moyens, l'automatisation et la robotisation, l'organisation quasi industrielle au Généthon ont fait franchir en 1992 une étape décisive à la cartographie du génome humain, d'autant que l'approche choisie du génome entier remettait en question l'option américaine consistant à cartographier chromosome par chromosome. Du point de vue de la poursuite de la trajectoire technologique, la recherche française a donc à ce moment donné détenu un élément incontournable, parce que le contexte localisé spécifique de l'application des techniques disponibles intégrait une capacité de production et d'accumulation de connaissances, une concentration de moyens technologiques, et une capacité d'usage biomédical en aval. La trajectoire a ensuite été modelée de façon discontinue par sélection et diffusion de la méthode globale dans d'autres contextes, supportant des formes d'appropriation différentes par les chercheurs, mais suscitant des rendements croissants d'adoption. Les marqueurs micro-satellites élaborés par le programme de la carte génétique sont depuis 1992 utilisés à travers le monde. Ils ont été mis à disposition avant publication, dans un souci d'efficacité, de plus de 150 laboratoires appartenant à trente pays différents, pour

faciliter la localisation des gènes impliqués dans les maladies génétiques. Les avancées se sont ensuite faites de façon interdépendante : les 5264 marqueurs de la carte génétique ont servi d'ossature à la carte physique publiée en collaboration avec plusieurs laboratoires américains, et couvrant 95 % du génôme. L'établissement de la carte génétique détaillée a provoqué une accélération de la localisation et de l'isolement des gènes de pathologies génétiques, en s'appuyant sur ce balisage.

L'étude des ADN complémentaires, qui permet une exploration rapide du génome, a également fait franchir un pas en avant depuis 1991 en identifiant de nombreux nouveaux gènes. Les ADNc sont en effet un concentré d'informations génétiques puisqu'ils ne contiennent que les séquences codantes, et on peut faire du déchiffrement accéléré avec des séquenceurs automatiques pour obtenir des EST sur des séquences partielles de 200 ou 300 bases, constituant ainsi un catalogue répertoriant les gènes avant de les décrypter. Cette stratégie de séquençage expéditive, quoique imparfaite, a fait surgir pour la première fois le problème de la propriété industrielle des données produites par les recherches sur le GH : les sociétés privées Incyte et HGS commercialisent des banques d'ADNc, tandis que Merck, qui a un programme similaire concurrent, dépose ses données dans des BDD publiques.

Enfin, les succès remportés sur le séquençage complet de génomes d'organismes modèles (levure et nématode) se sont conjugués à la convergence progressive des différentes stratégies mises en œuvre, pour remettre l'inventaire de tous les gènes humains à l'ordre du jour. L'élévation du degré d'interdépendance des acteurs due à la diffusion de l'instrumentation scientifique et des méthodes industrielles a donc consacré le passage de pratiques individuelles hétérogènes, très décentralisées, à une stabilisation sur la méthode analytique du séquençage intégral, qui finit par s'imposer en 1995, avec le lancement d'appels d'offres aux Etats-Unis, le programme du Sanger Center subventionné par Wellcome Trust, le Programme génôme allemand, et le projet français de Centre de Très Grand Séquençage.

3.1.3. L'entrée massive de l'informatique dans la biologie aux différentes étapes de la production scientifique.

L'informatique, utilisée initialement par les chercheurs impliqués dans les programmes de cartographie génétique et de séquençage de génomes de façon assez primitive, sur la règle du code génétique, pour établir le catalogue des protéines codées,

a lentement pénétré la biologie, mais y occupe une place de plus en plus prépondérante. Elle opère en effet un renversement de la logique classique de la démarche biologique, en passant de l'expérimentation *in vivo*, puis *in vitro*, à la dimension nouvelle de la simulation par expérimentation "*in silico*".

La "bioinformatique" se caractérise par un recours privilégié aux concepts et aux techniques de l'informatique pour approcher la biologie, et apporte des connaissances inaccessibles par d'autres méthodes.

Sur un plan technique, l'informatique intervient à diverses étapes de la recherche génomique : l'acquisition de données, leur exploitation, leur gestion, (archivage et diffusion). Sur le séquençage proprement dit, l'informatisation et l'automatisation assurent désormais le séquençage complet de bactéries (i.e. des génomes de taille réduite) en quelques mois, à un coût de 1 franc la lecture d'une base. Au-delà de la simple fourniture de données brutes, l'informatique permet de rajouter des séquences pour obtenir des contigs (longs fragments de chromosomes), une analyse interne des séquences pour identifier leurs éléments caractéristiques (repérage des différentes régions : gènes promoteurs, codeurs de protéines, introns et exons, etc...) et une comparaison de séquences dans un corpus de séquences. La phase ultérieure comporte une combinaison et une confrontation de ces séquences avec d'autres données très variées collectées dans les programmes génomes, et qui sont répertoriées dans des banques de séquences, ou de plus en plus dans des banques de données spécialisées par génôme. Une approche "manuelle" d'une telle quantité d'informations exponentiellement croissante est impossible, et l'on recherche d'abord tout ce que l'on peut identifier par programme. Un logiciel idéal devrait enchaîner automatiquement les méthodes afin de réaliser l'analyse complète des données, et on observe dans la conception des BDD spécialisées l'adoption de techniques informatiques sophistiquées qui permettent à la fois la manipulation des données et des connaissances qui leur sont associées.

A chaque niveau de la recherche génomique, correspondent des questions spécifiques à la fois pour les biologistes et pour les informaticiens, de nature conceptuelle, donc interdisciplinaire. De nouveaux champs de recherche interactive sont ouverts à l'interface des deux disciplines, ainsi le problème des "protéines orphelines" ou anonymes qui paraissent ne servir à rien, et sur lesquelles les biologistes font de l'analyse fonctionnelle, tandis que les informaticiens élaborent des méthodes de comparaison de séquences de plus en plus sensibles, par exemple des algorithmes

d'homologie locale. L'avancée des questionnements des biologistes pose aux informaticiens des problèmes nouveaux de nature spécifiquement informatique, notamment dans le champ de la compression de données, parce que les répétitions d'ADN sont plus souvent palindromiques qu'identiques, et inversement le repérage des répétitions par algorithmes apporte de l'information aux biologistes. Des travaux en intelligence artificielle, en apprentissage, peuvent être développés. L'analyse informatique des génomes peut aussi déboucher sur un niveau d'organisation peu accessible à l'approche expérimentale directe : la cohérence du génome, objet privilégié de travaux interdisciplinaires, pour lequel les mathématiciens offrent des méthodes d'analyse sophistiquées, mais leur validation se heurte pour l'instant à l'incapacité des biologistes à proposer une modélisation réaliste de la genèse des chromosomes.

L'association non hiérarchisée d'expertises informatiques et biologiques pourrait donc conduire à des découvertes, validables par le retour à l'expérience au travers de la construction d'objets artificiels (gènes et protéines).

Mais du fait des difficultés de rapprochement des compétences dans les deux champs scientifiques, la nécessité d'une véritable recherche en bioinformatique, découlant des projets de séquençage, reste cependant encore peu prise en compte dans les différents modes d'analyse des génomes dont on dispose, l'aspect technologique étant considéré largement plus prégnant comme élément stratégique de la génomique.

Les performances des outils informatiques et l'automatisation croissante d'une part importante des phases de la recherche, en particulier du séquençage, posent cependant le problème de goulets d'étranglement produits par l'accumulation de données à un rythme trop rapide pour pouvoir être analysés efficacement, et la question de l'intérêt d'un séquençage systématique des génomes (qui relève plus de l'ingénierie que de la recherche), l'alternative se présentant sous la forme d'un ciblage du séquençage sur des organismes modèles dans un domaine particulier (par exemple, les génomes dits d'intérêt économique).

Aucun des éléments de la chaîne de la recherche biologique n'est plus stratégique et concurrentiel que les autres, mais la plupart des logiciels utilisés par les biologistes français, en particulier ceux de comparaison de séquences et d'assemblage de contigs, proviennent des Etats-Unis, et peu de logiciels spécifiques adaptés aux besoins des chercheurs sont à l'étude en France.

Le corollaire de cette non mise en concurrence réside dans une tendance à l'homogénéisation des méthodes, particulièrement de séquençage (sur le modèle des recherches de Craig Venter), associés à l'utilisation d'équipements lourds à haut degré d'automatisation, et à performances de plus en plus rapides et de faible coût, mais fournissant des lectures approximatives.

3.2. *L'organisation scientifique : les changements dans les pratiques scientifiques et les structures locales de recherche*

L'évolution technologique modifie les relations d'échanges, les formes de coopération internationale et les règles de travail des biologistes, à la fois par des effets de réseaux, et par des mouvements de concentration sur des équipements ou des objets qui créent des contextes communs aux utilisateurs. Dans ce domaine à développement rapide, le savoir est en effet à la fois sophistiqué et largement dispersé. Les avancées de la recherche exigent une série de compétences qui excèdent de loin toute organisation individuelle, et qui déplacent le lieu de l'innovation vers des réseaux d'apprentissage autour de la division d'objets scientifiques, ou autour de la construction ou de l'usage d'objets techniques communs. La capacité interne d'une équipe et ses collaborations externes ne se substituent pas, mais sont complémentaires. Les réseaux scientifiques et techniques ont une "capacité d'absorption" puisque les connaissances accumulées par les chercheurs sont testées par leurs collaborations externes, et celles-ci ouvrent à l'acquisition de ressources indisponibles en interne, mais également renforcent les capacités internes des différentes équipes. Les technologies partagées s'incorporent dans le travail sous forme de compétences nouvelles. Ces jeux de coopération à somme positive qui caractérisent la dynamique du secteur au niveau de la mondialisation s'inscrivent dans des contextes sociétaux qui les spécifient : nous le verrons dans le cas français.

3.2.1. L'impact des NTIC sur l'organisation et la conduite de l'activité scientifique : entre centralisation et diversité, diffusion et concurrence.

A l'inverse des physiciens et des chimistes, aux disciplines pénétrées par les mathématiques, les biologistes sont restés longtemps à l'écart de l'informatique. Les impératifs liés au changement de dimension de la biologie moderne les ont contraints à modifier leurs pratiques. Trois étapes ont marqué l'avènement des nouvelles technologies de l'information et de la communication, la concentration des données produites sur des banques de données, et leur accès de plus en plus facilité.

Premièrement, l'accumulation des séquences a rendu indispensable le recours à des moyens d'archivage et de traitement modernes. Dès 1981, deux bases de données cataloguant les séquences d'ADN, EMBL en Europe, et GenBank aux Etats-Unis, tendant à l'exhaustivité et constamment tenues à jour, ont été mises en place, d'abord en concurrence, puis en collaboration étroite. Au début alimentées après publication des séquences, elles le sont maintenant directement avant parution, mettant les connaissances en commun en quasi temps réel par leur interrogation via des logiciels spécialisés. La génétique médicale, en second lieu, a eu besoin d'un système d'information centralisant des connaissances de nature diverse et permettant d'établir des connexions : issue d'un répertoire manuel des maladies héréditaires, la base de données OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man) a répondu, à partir de 1987, aux demandes des chercheurs. Mais une étape supplémentaire, imposant un changement d'échelle, a été franchie avec la montée en puissance des Programmes génomes et la nécessité de corrélérer, valider et mettre à disposition les données produites pour la cartographie dans les différents Genome centers : créée en 1990, la Genome Data Base (GDB) de Baltimore, joua d'abord le rôle de banque centrale sur le génôme humain, tandis que d'autres, comme Genatlas en France, avaient une place complémentaire. Mais cette unification, nécessitant la transparence et la fusion de bases de données génomiques européennes, américaines et japonaises, qui avaient chacune ses propres règles d'informatique, d'écriture, et nommaient les mêmes gènes de façon différente (avec procès de plagiat à la clé) a été le fruit de l'intervention d'un organisme international, "International Advisory Board of Data Bases", fondé en 1988 pour créer les conditions de communicabilité entre bases.

Les systèmes d'interrogation, tout d'abord fastidieux et aléatoires, ont été peu à peu uniformisés avec des interfaces conviviales, et à partir de 1993, la communication informatique pour la recherche a été organisée sur des réseaux à très haut débit et prise en charge par des programmes nationaux ou européens. La connexion avec Internet a été assurée en France par le réseau RENATER, qui dessert tous les centres de ressources informatiques des établissements publics de recherche, qui ont en outre un savoir-faire qui leur permettrait d'assurer la responsabilité d'un serveur de données ouvert à la communauté internationale.

L'équipement informatique des centres de recherche reste cependant insuffisant en France, de même que le recours aux ressources offertes par les réseaux informatiques, surtout pour les laboratoires de génétique médicale situés en dehors de campus, et le référent de l'organisation de la bioinformatique oscille encore entre une conception de

système très centralisé et une informatique répartie. Aux Etats-Unis, la Genome Data Base représentative d'une centralisation des données sur l'information génomique a finalement été fermée. En France, le projet de réseau Gènespace du GREG, offrant à la communauté scientifique des pôles de compétences variées à la fois de recherche informatique et de services, relevait clairement de l'informatique répartie. Il a été supplanté par le projet ministériel de grand centre informatique concentré, appuyé sur le GIS Infobiogen, mais la communauté scientifique n'a pas adhéré à cette conception et a réfuté une système central coordinateur qui ne soutenait d'ailleurs pas la comparaison avec son homologue américain NCBI. Le Gis Infobiogen est devenu un centre serveur parmi d'autres, et les chercheurs utilisent des serveurs très diversifiés, créés presque sur initiative individuelle, consacrant la faillite d'une conception un peu totalitaire de la bio informatique. De même, la diversité des domaines de la génétique a conduit à la production d'une multitude de banques de données, allant de catalogues raisonnés de collections pour les espèces d'intérêt économique à des répertoires de séquences primaires de nucléotides.

Hormis pour les banques de séquences des sociétés privées (HGS, Incyte qui vend ses services d'organisation de l'information autour des séquences 15 millions de dollars aux industriels de la pharmacie pour raccourcir le temps d'obtention d'un médicament...), l'accès aux bases de données financées par leurs promoteurs (des organismes de recherche) ou sur financements internationaux est libre, mais les organismes ne rendent généralement publiques que des informations déjà publiées, se ménageant la primauté en cas de nouvelles données (droit de réservation temporaire) et la rétention d'informations est encore plus forte en cas de prévision de développements pour un éventuel dépôt de brevet, ou pour des recherches sous contrat de partenariat avec des industriels.

En France, deux cents banques de données génétiques sont produites, dont certaines de niveau international, souvent en sous-produit d'un travail de recherche. Mais peu offrent la garantie de mises à jour régulières faute de la reconnaissance professionnelle dans la culture de recherche française de la qualification de "curator" (producteur de banque de données), expert scientifique de l'insertion de connaissances dans un système de diffusion informatisé ; et faute aussi parfois de se doter des technologies actuelles (www) pour être accessibles sur Internet aux utilisateurs étrangers potentiels.

L'interdépendance des connaissances a contraint cependant les modes de travail à évoluer sur la période considérée. Liée à l'amélioration des réseaux, la progression

foudroyante du courrier électronique au cours des dernières années a bouleversé les relations d'échanges entre chercheurs. L'exploration des banques de données pour comparer les séquences produites à celles stockées, la consultation de textes et d'images, permettent une disponibilité instantanée des informations, donc un gain de temps, mais aussi des changements dans les pratiques de recherche des biologistes, par l'étude de relations et de corrélations auparavant inexplorables.

De même que sur le plan technologique, l'informatique est ainsi devenue incontournable dans la pratique scientifique en biologie. Selon l'un de nos interlocuteurs biologistes, un projet biologique devrait être actuellement trois-quarts de bioinformatique et un quart d'expérimentation sur les données sélectionnées de cette façon.

On prévoit ainsi que de plus en plus, la biologie moléculaire va fonctionner selon le nouveau paradigme de la "biologie in silico", dans lequel l'interprétation inventive de données déjà existantes surpassera l'approche expérimentale traditionnelle.

3.2.2. L'émergence de nouvelles formes de création collective, l'organisation en consortia de recherche

Les recherches en génomique ont donné lieu à deux formes complémentaires, quoique opposées dans leurs référents, d'organisation collective des chercheurs, prenant le contre-pied du schéma privilégié des Genome Centers, grands centres de séquençage spécialisés sur la cartographie ou le séquençage d'un ou deux chromosomes. Des modes de coordination autour d'objets techniques ou scientifiques ont été mis en place, sous forme de réseaux entre laboratoires, ou entre laboratoires et firmes.

Une initiative d'association en consortium "officieux" avait été prise par le CEPH pour faire exploiter sa collection d'échantillons biologiques (prélèvement d'ADN) et de données médicales (familles répertoriées) par l'ensemble des laboratoires internationaux intéressés par la recherche de gènes de prédisposition aux maladies. La synergie créée entre laboratoires se référant à un même "jeu" d'individus et produisant ainsi des résultats directement comparables contribua de façon décisive à l'établissement de cartes cohérentes. Ce qui n'empêcha pas la rivalité entre deux consortia américains, regroupant chacun des dizaines de collaborateurs répartis dans différents centres de recherche, l'un coordonné par une institution publique, l'autre financé par une firme privée, pour parvenir le premier à une carte génétique de l'ensemble du génôme humain.

Ce même mode d'organisation a été utilisé pour diviser des objets scientifiques comme les génomes en segments de taille variable répartis entre un grand nombre de laboratoires pour accélérer le décodage en évitant les duplications. Le premier projet a été lancé à la Commission Européenne en 1989 par le biochimiste belge André Goffeau sur le séquençage du petit génôme modèle de la levure, appuyé par une méthodologie appelée parfois "laboratoire sans murs", mais décrite aussi sous le terme de "cottage industry" (P. Slonimski) : ce qui signifie que chacun fabrique localement des produits qui sont ensuite assemblés dans un endroit central. Dans le cas du réseau européen, la division du travail sur le séquençage du chromosome 3 (300 kilobases) entre une trentaine de laboratoires de niveaux de compétences très hétérogènes a été organisée en parallèle, chacun décodant des données envoyées ensuite dans un laboratoire informatique coordinateur pour vérification et raccordement final.

Cette démarche a nécessité un effort de concertation dans le choix des objectifs, des méthodologies, et des techniques pour aboutir à un degré élevé de convergence. La conception d'outils de coordination, tels des supports d'échange et d'accumulation des données, une nomenclature commune de codage, une définition de leur mise en œuvre par les différents acteurs du réseau, ont favorisé un processus d'apprentissage collectif porteur d'efficacité : les délais et la qualité des séquences ont été respectés. Le schéma d'organisation de ce consortium a ensuite été étendu au séquençage d'autres chromosomes de la levure, par des centres de recherches européens, canadiens, japonais, et américains. Au total, environ 150 laboratoires ont été impliqués dans ce programme génome européen, et environ 12000 personnes. Cette formule de consortium s'est donc révélée une solution organisationnelle dynamique et fructueuse, en termes de diffusion des savoir-faire, des techniques, et des standards, et a fait école. En revanche, les coûts ont été très élevés, élément qui explique la concentration ultérieure sur le développement de l'alternative, l'installation de centres de très grand séquençage.

3.2.3. La concentration des grands équipements : la pénétration de la "big science" dans la biologie

Le programme Génôme avait initialement pour but l'établissement d'un inventaire des gènes humains, et ses promoteurs prônaient un modèle organisationnel transformant l'échelle, les méthodes, le mode de travail de la biologie. Mais dans l'attente d'une nouvelle technique de séquençage, les Genomes Centers aux Etats-Unis se dirigèrent sur le balisage de chromosomes, méthodologie temporaire et non fiable, avec des techniques automatisées et, après le succès de la logistique du Généthon, des méthodes

quasi-industrielles. Pendant dix ans il n'y a pas eu de bouleversement technique important propre à remettre en question la méthode classique de séquençage par la terminaison des chaînes de Fred Sanger, mais les progrès ont été dus à l'automatisation et à la robotisation accélérant les capacités de traitement et ce sont les laboratoires les plus lourdement équipés qui ont pu obtenir les fragments de séquence les plus longs, face aux méthodes artisanales et aux coûts élevés des analyses de séquences des laboratoires classiques.

Dans ces conditions, à la suite de la proposition début 1995 du consortium anglo-américain conduit par John Sulston (Sanger Center) et Robert Waterston (Université de Saint Louis) de remettre le séquençage du génôme humain à l'ordre du jour, se pose la question du bien-fondé du séquençage systématique, et par là même, du développement en biologie du concept de "big science".

Plusieurs arguments ont milité en faveur du séquençage intégral :

Sur un plan scientifique, la cartographie a été une étape incontournable à un moment donné comme moyen pour accéder à l'information génétique, mais ce n'était pas une approche réellement génomique. Pour les partisans du séquençage systématique, au-delà de la connaissance des gènes et de leur séquence de régulation, un génôme n'est pas uniquement une collection de gènes et l'ensemble est plus que la somme de ses parties. Le séquençage systématique "est un but en soi" (P. Slonimski), parce qu'à un certain moment du développement d'une science, il est utile de faire un catalogue complet, hiérarchisé, structurant des objets en les décrivant comme appartenant à un ensemble fini, clos ; à partir de ce tremplin, on peut faire avancer la science par la généralisation et la théorie, qui deviennent possibles. Déjà, avec le séquençage systématique, ont émergé des concepts fondamentaux comme le recouvrement des gènes et le chevauchement de l'information génétique, l'existence de codes génétiques alternatifs au code universel, etc... c'est-à-dire un ensemble de retombées pour l'ensemble de la communauté biologique, dans laquelle se diffuse alors l'adhésion au séquençage génomique exhaustif.

Sur le plan organisationnel, la solution pour le séquençage intégral de grands génomes qui s'est imposée est celle de grands centres de séquençage à haut débit, tels ceux des Etats-Unis ou du Japon, ou le Sanger Center au Royaume-Uni, donc la concentration sur de grands instruments collectifs.

La nécessité de structures hautement automatisées, à organisation quasi industrielle répond à des raisons de type technique et économique.

Techniquement, les centres spécialisés creusent le décalage dans la rapidité d'acquisition d'informations avec les laboratoires traditionnels, ils sont plus efficaces, et ils bénéficieront des avancées sur les séquenceurs et les automates, qui vont encore progresser. Ainsi Applied Biosystems prévoit la distribution d'une nouvelle génération d'automates, quatre fois plus rapide que la famille précédente. La centralisation des équipements permet aussi une diversification d'usages, et à côté du génome humain, les projets sur les génomes d'intérêt industriel ou académique sont éligibles.

Economiquement, le prix de revient du séquençage systématique dans un centre de très grand séquençage devrait revenir au moins dix fois moins cher que dans un laboratoire classique, et la mise en œuvre du déchiffrement à grande échelle du GH pourrait s'estimer à 300 ou 400 millions de dollars. Autre argument économique, les centres de très grand séquençage développeront en périphérie des activités industrielles situées en amont du processus. Enfin, ils seront un stimulant à l'informatique qui devra imaginer des solutions aux problèmes de stockage, de manipulation, et d'interprétation, de toutes ces données acquises.

Ainsi, avec la standardisation d'une technologie générique, le séquençage, liée à une homogénéisation des méthodes par une utilisation quasi-exclusive de la technique Sanger, s'introduit une rationalisation des procédures par concentration du séquençage sur de grands équipements. L'intrusion de la "big science" dans la biologie moderne transforme le mode de production sur un segment centralisé du processus de production scientifique : la phase de la collecte des données se fera dans des centres de séquençage à grande échelle, employant une centaine de personnes dont 80 % font de l'ingénierie, et conçus comme des entreprises industrielles très structurées : ligne de production, service de développement pour tester les innovations, contrôle de qualité selon des normes. Mais sur les segments décentralisés du processus de production, la diversité subsiste dans les phases d'analyse et d'exploitation des données, dans une organisation du travail traditionnelle. Les progrès technologiques accomplis dans le stockage et la diffusion de l'information permettent que ces données soient utilisables par des laboratoires conventionnels, qui restent le plus souvent encore des petites équipes. Mais cet équilibre est menacé. Des évolutions techniques sont en cours, qui permettront de traiter 10000 gènes à la fois, et qui bouleverseront la biologie individualiste.

3.2.4. La structuration de la "filiale" de thérapie génique : ouverture en amont sur la recherche fondamentale, tendance à la standardisation et la normalisation des procédés en aval

Les impasses en 1995, au niveau mondial, des applications thérapeutiques des recherches en thérapie génique qui avaient suscité beaucoup de prévisions médicales et d'anticipation industrielles et financières prématurées, ont poussé à une structuration de la filière, contrairement la tendance à la dispersion et à la prolifération anarchique de petits sites isolés qui avaient caractérisé la période 1989-94.

Cette structuration s'opère dans un double mouvement, repérable internationalement, d'une part de recul du champ de recherche d'une phase pré-clinique à une phase de recherche fondamentale, en raison de la complexité des phénomènes, d'autre part de standardisation en aval des outils spécifiques aux essais de thérapie génique. Ce mouvement met en place une organisation scientifique en réseaux appuyés sur des centres de production spécialisés dans les vecteurs.

En France, le besoin a été ressenti par les cliniciens de renouer des liens forts avec des chercheurs plus "fondamentaux", sur les processus de différenciation cellulaire, la virologie, la vectorologie, les modèles de maladies, pour mieux appréhender les phénomènes d'expression des gènes et utiliser des vecteurs de haute sécurité et performants. Des centres hospitalo-universitaires ont été sélectionnés, où l'on trouve des équipes de cliniciens spécialistes de la thérapie génique (centres d'investigation clinique) et des équipes de recherche en biologie fondamentale associées soit sur le site soit en réseau ou au sein d'Instituts Fédératifs de Recherche. Ces coopérations préfigurent des réseaux agréés pour mettre en place des essais cliniques, répondant aux normes de confinement des installations et de sécurité des techniques de transferts cellulaires.

L'auto-production artisanale de vecteurs dans les petits centres, considérée comme longue, coûteuse et de qualité variable, a été supplantée, pour les phases pré-cliniques, par des pôles de production d'outils vectorologiques, dans une organisation à la fois centralisée et en connexion avec des réseaux transversaux (exemple d'Evry). La standardisation et le contrôle de qualité de ces outils est une étape vers la normalisation (qui ne sera pas forcément favorable à la diversité de la recherche sur ce secteur). Elle ouvre la voie, au stade clinique, à la production de lots cliniques par l'industrie pour les pathologies les plus répandues. Pour les maladies rares, pour lesquelles l'industrie ne

produira pas de vecteurs spécifiques dans une étape de pré-développement, le Généthon a créé une unité de production de vecteurs de champ large, avec des pilotes de production pré-industriels.

3.3. Les avancées cognitives et les enjeux d'action : le maintien d'un "univers controversé"

En même temps que se déployait, sur la décennie considérée, une phase de fusion science-technologie dans le mode d'acquisition et d'accumulation des données, des contradictions sont à l'œuvre qui surgissent du mouvement d'industrialisation de la biologie, des prémices se font jour d'un découplage de sa trajectoire techno-scientifique, préfigurant l'évolution à long terme de la recherche fondamentale.

3.3.1. La "dépendance de sentier" du séquençage : vers un plus grand interventionnisme de la biologie ?

Avec l'ingénierie génétique, et le séquençage des génomes, l'homme s'est approprié le pouvoir d'orienter l'évolution de la nature, des animaux et de sa propre espèce. Les techniques de transfection ("bricolage" d'un gène et transfert dans une cellule en culture pour produire des protéines modifiées) ont ouvert le chemin de la transgénèse (passage de la cellule à l'organisme entier), le glissement d'outils de laboratoire à des techniques industrielles de biotechnologie. Au fur et à mesure que les connaissances fondamentales progressent, tout ce qui a été imaginé sur les applications de la génétique moléculaire pourra être réalisé, avec le temps. Mais, de plus en plus, ce sont les applications virtuelles, les opportunités économiques annoncées et les potentialités de consommation attendues, qui modèlent les conditions de production de la science biologique, à grands renforts médiatiques. Dans sa leçon inaugurale au Collège de France, le généticien Pierre Chambon regrette que les biologistes aient succombé à la "Société de spectacle" selon Guy Debord, définie comme *"le renouveau technologique incessant, la fusion "économico-étatique", le secret généralisé, le faux sans répliques, et un présent perpétuel"*.

La création de marchés à partir de "concepts" d'applications des connaissances biologiques étendant leur champ de validité potentiel a suscité la production d'objets techniques nécessitant des "sauts technologiques", mais dans un contexte d'incertitude, parce qu'anticipant des avancées scientifiques vérifiées. Le développement d'objets

techniques, en influant sur la dynamique sociétale, modèle la constitution du milieu épistémique.

Le rôle de l'industrie est de plus en plus prégnant dans la production et la diffusion des connaissances sur l'insertion de matériel génétique dans des organismes vivants, et dans les redéfinitions des formes d'articulation entre sphère publique et sphère marchande qui se jouent dans les recompositions en cours. L'industrie s'implique en effet dans la production de connaissances en amont (la recherche fondamentale, et non plus seulement les outils techniques) pour, en aval, contrôler l'extension des marchés, sur une large gamme d'applications qui passe par une montée en généralisation de l'appropriation d'organismes vivants comme facteur de production (brevets). Les caractéristiques intrinsèques de la technique, par sa possibilité de concrétisation dans des artéfacts, permettent juridiquement cette appropriation. Cette participation ascendante de l'industrie joue sur les orientations de la recherche scientifique vers un interventionnisme rentable. Elle révèle l'imprégnation croissante de la connaissance (production sociétale) par la technique, et la convergence (par les orientations, les programmes, les personnels) des institutions publiques de recherche et des firmes privées. Elle assigne aux outils du génie génétique et aux résultats du séquençage un usage prescrit par des stratégies de valorisation et de marchandisation des produits issus de la recherche.

Il en découle que, alors que cette instrumentation pourrait être développée avec une variabilité et une capacité à s'inscrire dans différents contextes de pratiques ouvrant des perspectives pour résoudre des problèmes majeurs au niveau mondial (par exemple invention de nouveaux vaccins plus efficaces, ou production industrielle à partir du matériel génétique des animaux ou des plantes "d'aliments synthétiques" pouvant contribuer à résorber la malnutrition), le choix des options techniques guidé par la logique industrielle réduirait l'éventail des développements techniques et scientifiques possibles, en les sélectionnant selon leur rentabilité immédiate. Le risque est que, au lieu d'être source de diversité et d'élargissement de l'univers des possibles, la science biologique pénétrée par une logique technicienne "path dependant" (la distinction originelle entre production de connaissances et application technique finalisée tendant à s'effacer) et imbriquée avec une évolution technologique cumulative et créant des irréversibilités, tende alors à devenir, avec la redéfinition des articulations public/privé, davantage un "bien privé", amputant son bénéfice économique et social potentiel.

Deux exemples illustreront ce propos :

Dans l'agriculture, les techniques de séquençage et de transgénèse ont majoritairement conduit jusqu'ici à la mise au point d'organismes génétiquement modifiés (OGM), résistants aux herbicides, répulsifs pour des insectes, ou à maturation programmée, qui sont déjà entrés dans la phase commerciale, massivement aux Etats-Unis, avec beaucoup plus de résistances en Europe. De l'avis de certains experts, ces OGM relèvent d'une mauvaise technologie, avec des risques potentiels de résidus, ne possédant aucun avantage agronomique, et sont contraires à la recherche d'un "développement durable". Mais leur rationalité est à l'évidence l'appropriation privative et la croissance commerciale, puisqu'ils suscitent les conditions de l'exclusivité de leur propre développement, et de celui des produits qui leur sont liés. Les manipulations génétiques appliquées aux plantes de grande culture renforcent la dépendance des agriculteurs, notamment du Tiers-Monde, et réduisent le droit des sélectionneurs à l'innovation puisque, contrairement aux règles de l'UPOV (Union pour la protection des obtentions végétales), les variétés transgéniques sont régies par le droit des brevets, qui empêche toute utilisation à des fins de recherche de la variété protégée pendant vingt ans. Le dernier avatar des biotechnologies dans l'agriculture conduit à une captation privée des ressources génétiques, donc à un appauvrissement de la biodiversité végétale, avec la mise sur le marché par Monsanto d'ici quelques années de semences où sera inséré un gène stérilisateur, baptisé par ses détracteurs Terminator, producteur d'une protéine inhibant la germination, donc la reproduction par l'agriculteur, alors obligé de renouveler son stock de semences auprès du fournisseur. Les principales multinationales semencières et agrochimiques (Novartis, Pioneer, Astra Zeneca, Rhône Poulenc, Dupont...) mettent au point leur propre technique de stérilisation, pour se partager les droits de propriété intellectuelle des quelques dizaines de plantes qui constitueront demain l'essentiel de l'alimentation mondiale.

Cette orientation n'est cependant pas inéluctable, puisque des recherches ont été développées sur le maintien de la biodiversité, et la restauration des espèces et des milieux naturels.

La création de petites entreprises biotechnologiques, issues de la recherche académique, sur des "niches" de spécialisation sur la "gestion dynamique" des ressources génétiques, relèverait alors d'options politiques (affectation de ressources publiques à la R&D), liées à un référent de bien-être collectif et au choix sociétal d'une rentabilité de long terme.

Dans le domaine des applications biomédicales, le décryptage du génôme humain, la définition de nouveaux gènes et les techniques actuelles du génie génétique, permettent la production industrielle de produits naturels pouvant servir de médicaments. Mais leur développement est extrêmement coûteux et l'utilisation est limitée aux pays les plus développés. Bien que le génôme ait été déclaré "patrimoine de l'humanité", ce sont les lois du marché qui contrôlent l'utilisation thérapeutique de produits dérivés du corps humain. Faute d'autres sources de financement, la logique industrielle s'impose et obère la R&D sur des produits destinés à des marchés non solvables. De même, dans le domaine des thérapies géniques, ce sont les investissements et leur rentabilité potentielle qui dirigent le choix des domaines d'application thérapeutiques, au risque de "lock-in" et d'abandon les recherches sur les maladies rares ou essentiellement fréquentes dans les pays économiquement défavorisés.

Enfin, la médecine prédictive se développe avec la commercialisation de tests génétiques par les grandes firmes biotechnologiques (les tests BRCA1 et BRCA2 sur la prédisposition à des cancers par Myriad Genetics, par exemple) sur les pathologies à large marché et prise en charge. Ces tests augurent non seulement une discrimination possible entre les individus vis-à-vis des assurances ou de l'emploi, mais un interventionnisme médical fondé sur des risques définis par le génotype, et non plus sur la définition de l'affection par le phénotype, la réalité du fonctionnement d'un organisme à un moment donné qui peut traduire ou non fonctionnellement une mutation, selon l'histoire personnelle et l'environnement écologique et social de l'individu. Cette simplification porteuse de croyances collectives tend à créer et étendre un espace économique instigateur de marchés captables et fructueux de malades en puissance, alors qu'une seule entreprise au monde s'intéresse à la mise au point d'une vaccination contre la schistosomiase, affectant 300 millions de personnes dans le monde.

On peut ainsi apprécier, à partir des paradoxes des développements des applications de la génétique moléculaire, que la période actuelle est cruciale pour préserver les valeurs d'option de nos sociétés pour une exploitation optimale des découvertes, puisque la biologie imprégnée des avancées technologiques est devenue de plus en plus interventionniste, que cet interventionnisme est sélectif et ne croît pas forcément en harmonie avec les besoins essentiels, économiques et sociaux de long terme.

3.3.2. Vers un dépassement du paradigme de la biologie moléculaire ?

Les contenus de l'articulation science-industrie et des innovations ne dépendent pas seulement des avancées technologiques ou des nouvelles formes d'organisation du travail dans la biologie, mais aussi des sous-bassements cognitifs et de l'évolution des connaissances scientifiques qu'ils permettent.

Pendant plus de quarante ans, les approches moléculaires et génétiques ont été privilégiées. Analytiques, elles ont été qualifiées de "réductionnistes" puisque, comme toutes les sciences dans leurs premiers stades de défrichage, elles avaient pour objectif d'inventorier des objets et de les classer, avant de comprendre les relations qu'ils entretiennent entre eux, ou leur nature profonde. Par rapport à la biologie du 19^{ème} siècle, ces approches sont allées jusqu'au bout de la démarche analytique, jusqu'à décortiquer les séquences d'ADN. Ces laborieuses explorations systématiques se sont avérées efficaces pour élucider un certain nombre de mécanismes fondamentaux communs à tous les êtres vivants, et, à partir de la génétique moléculaire du développement, découvrir une unicité des organismes multicellulaires.

Avec les programmes de génomique, et leur technologie générique, le séquençage, on assiste à un découplage de la trajectoire techno-scientifique de la biologie moléculaire.

Sur le plan technologique, le séquençage systématique, notamment du génôme humain, conduit à des anticipations de développements industriels, et à une course aux dépôts de brevets. Génétique, technique, et industrie, sont ici intimement liées pour la production de connaissances finalisées, le repérage et l'isolement de gènes d'intérêt économique dans le fatras d'ADN séquencé. Mais cette accumulation de données produites par les séquenceurs de plus en plus rapides des infrastructures lourdes, conduit à une impasse scientifique, en ce qui concerne la complexité du génôme humain, car l'analyse ne peut pas suivre, quantitativement, et qualitativement la capacité d'exploiter et d'interpréter à partir de ces milliers de nucléotides n'existe pas encore. Les outils conceptuels et expérimentaux sont présents pour travailler analytiquement sur chaque gène séquencé, et la "biologie de la paille" retrouve là ses droits, mais on ne sait pas appréhender l'ensemble des interactions dans une cellule, avoir une vision cohérente de l'ensemble de la complexité du réseau et de sa signification du point de vue fonctionnel, pour expliquer le vivant. En outre, ce réseau n'est pas quelque chose de rationnel du point de vue fonctionnel, il est le fruit d'un bricolage systématique construit par l'évolution, résultant de la variation génétique survenant au hasard et de la

contingence historique, et procédant par addition, superposition et complexification, sans que jamais la conception d'ensemble ait été reprise de façon logique. Il n'y a pas d'impasse théorique en biologie, comme en physique des particules où l'on ne trouve pas de principe unificateur aux multiples particules élémentaires, mais un blocage conceptuel dû au fait qu'il n'y a pas de modèle de simulation adéquat pour l'ensemble d'un organisme, et que les tentatives dans ce sens ont échoué, les théoriciens tendant à plaquer sur la réalité leur modèle sans entendre ce que disent les expérimentateurs. Il faut construire un modèle à partir de faits et de modèles élémentaires, et non pas appliquer des modèles faits pour autre chose à une réalité qui n'en peut mais. Cette déviance scientifique contemporaine n'est évidemment pas propre à la biologie.

De ce point de vue, les recherches génomiques ont un aspect intégrateur, rapprochant expérimentateurs et théoriciens dans une nouvelle phase de la recherche biologique, la compréhension de ce qui fait la cellule, et donc la vie. Elles mettent l'accent sur les collaborations, les échanges d'information, et la formation des chercheurs, parce qu'elles sont caractérisées par un degré particulier de complexité, la nécessité d'une exploration longue et systématique qui doit intégrer la structure, la fonction, les relations et les interactions, l'ontogénèse, la phylogénèse, et les changements mutationnels. La mutation que vit actuellement la biologie s'apparente à celle qu'à connu la physique en d'autres temps, elle nécessite de mener en parallèle des recherches systématiques nécessitant des équipements lourds collectifs programmables ("**plate-formes technologiques**"), et une recherche de base en profondeur difficilement programmable.

Le paradigme de la biologie moléculaire est allé au bout de son réductionnisme, et d'autres approches peuvent à présent être développées à partir de ses acquis. Scientifiquement, la biologie moléculaire devient un outil pour les autres disciplines biologiques qui prennent le relais pour faire avancer les connaissances, la microbiologie, la biochimie, la physiologie du développement (la "vraie biologie" du 19^{ème} siècle), dans lesquelles l'informatique occupe beaucoup moins de place.

Dans son évolution sur le long terme, la biologie pourrait s'émanciper de son instrumentation qui lui a, sur la période étudiée, permis un saut qualitatif dans la production de connaissances, mais aussi a renforcé les options de son interventionnisme, dans un univers qui reste cependant encore controversé.

3.4. Le rôle des programmes européens "Biotechnologie" et "Recherche en Biomédecine et Santé" (BIOMED 2) : stimulation de la diffusion et recomposition de l'action publique de coordination à un niveau transnational

L'interférence avec le niveau international de la R&D et la concurrence/coopération avec d'autres systèmes de recherche et d'innovation suscitent au niveau européen des supports institutionnels à la diffusion des avancées scientifiques et techniques, à la standardisation des outils et des procédures, à la modification des référents de la relation science/innovation et à l'alignement du droit de propriété intellectuelle européen sur le droit américain dans le domaine des biotechnologies.

Ainsi, la configuration sociétale française subit-elle, du point de vue institutionnel, les effets d'harmonisation et de standardisation des politiques technologiques au niveau européen, notamment au travers des programmes Biotechnologie et Biomed 2. Dans le quatrième programme-cadre de l'Union Européenne, adopté le 26 avril 1994, s'étendant sur 5 ans et doté du budget de 13.1 milliards d'ECU, l'UE tente d'intégrer toutes les activités communautaires dans le domaine de la recherche et du développement technologique (programmes de RDT).

Un volet programmatique important concerne les sciences et technologies du vivant (STV 1674 MECU, soit 15 % du montant global). Au sein même de ce volet deux sous-programmes spécifiques, concernent les biotechnologies (588 MECU) et les activités biomédicales (programme BIOMED 2 doté de 358 MECU) (Cf. figures 7 et 8 ci-jointes).

Figure 7

Répartition des programmes de RDT européens (11831 MECU)

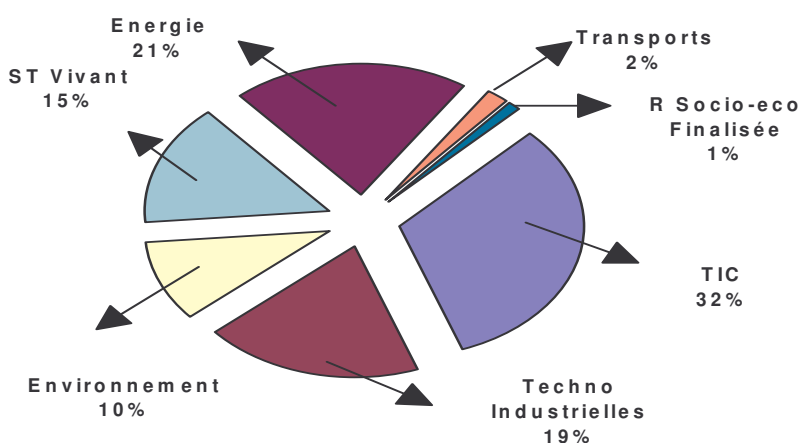
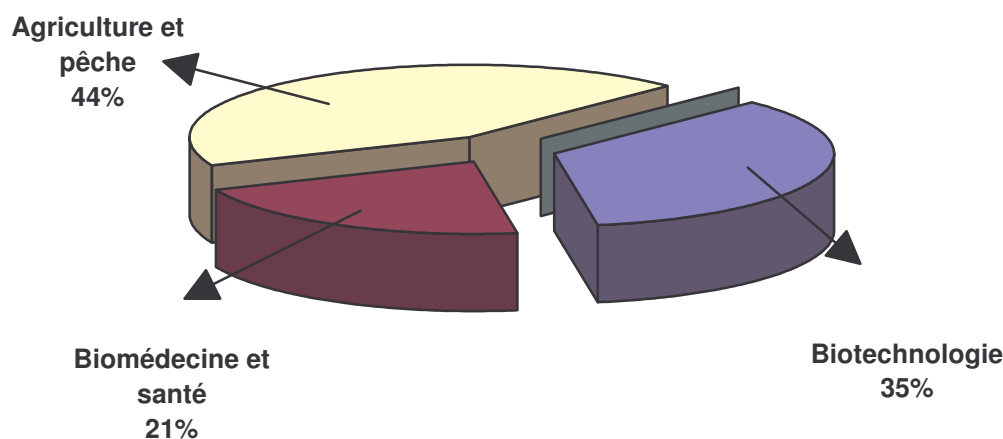


Figure 8

**Part des programmes spécifiques du programme européen
Sciences et Technologies du Vivant (1674 MECU)**



3.4.1. Le programme "Biotechnologie"

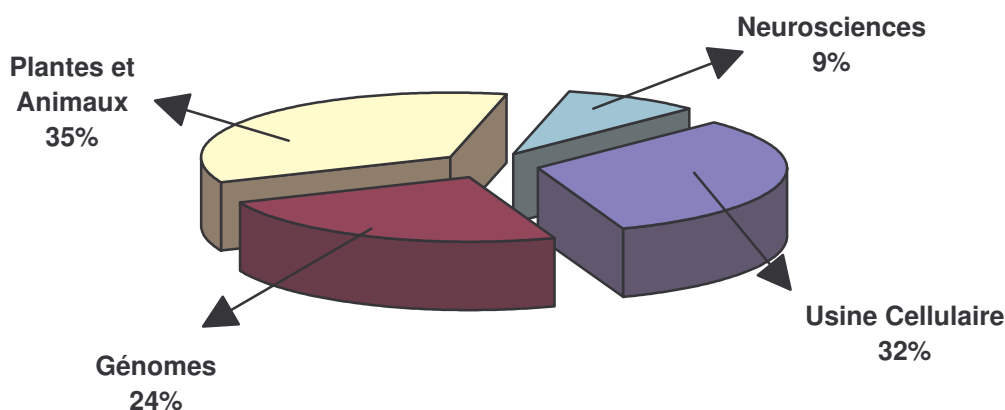
A partir des analyses du Livre Blanc sur la croissance, la compétitivité et l'emploi qui avait analysé "les potentialités de la biotechnologie révélant des promesses certaines [...] mais [aussi identifié] les faiblesses sur lesquelles l'effort communautaire ([devrait] porter en priorité" définit donc trois types d'approche (concentration de moyens, effort de concentration, et activités horizontales) sur des domaines scientifiques sélectionnés.

D'une part, en vue d'obtenir le plus possible de retombées potentielles de la R&D dans le moyen terme, une liste de quatre domaines a été établie, qui bénéficient d'une concentration de moyens (336 MECU) selon certaines modalités spécifiques : projets de RDT (ces structures communément appelées "laboratoires européens sans murs" sont considérées comme l'organisation minimale de la recherche transnationale et comprennent entre 2 et 15 laboratoires participants), projets intégrés (degré supérieur de coopération qui devrait révéler une structure pleinement organisée, celle-ci pouvant émerger d'un rapprochement de propositions soumises indépendamment), primes préparatoires (celles-ci couvrent la phase préliminaire d'une activité de R&D, y compris la recherche de partenaires, et sont explicitement construites pour promouvoir la participation de PME de nationalités différentes aux activités de recherche relevant du programme) et bourses de formation (attribution trois fois par an à des scientifiques de niveau pré ou post-doctoral et à des chercheurs établis).

Les trois premiers domaines ciblés portent sur l'usine cellulaire (109 MECU), la biotechnologie des plantes et des animaux (119 MECU), et la communication cellulaire en neurosciences (29 MECU). Sur ces projets, il est recommandé de passer d'une approche académique centrée sur les disciplines à une approche intégrée, combinant disciplines et techniques complémentaires, et jetant des ponts entre science fondamentale et applications de façon à couvrir toutes les étapes jusqu'aux processus de production, de transformation, ou thérapeutiques. Sont favorisées les propositions qui visent à une intégration en ce sens "à très grande échelle".

Figure 9

Répartition par domaine des objectifs nécessitant une concentration de moyens (à titre indicatif)



Enfin, le dernier domaine concerne l'analyse des génomes (79 MECU). Le programme vise d'abord, en ce qui concerne le séquençage, à réaffirmer la position prééminente de la Communauté par la poursuite des initiatives européennes de séquençage des génomes de *Bacillus subtilis*, de levure et d'*Arabidopsis* et par l'imposition de normes de qualité élevée, en planifiant et mettant ces activités en œuvre en étroite association avec des projets internationaux alternatifs (résultat espéré : description détaillée des génomes de la levure et de *B. subtilis* et de 20 % de celui d'*Arabidopsis*). Il se concentre ensuite sur la recherche de fonctions, et notamment l'analyse de gènes inconnus séquencés par les réseaux européens lors des programmes précédents, l'identification de leurs rôles (en particulier la recherche de gènes codant pour des fonctions offrant un potentiel d'application en biotechnologie) et la mise au point d'outils et de méthodologies nouvelles pour la recherche de fonctions (par exemple, la mise en place de consortia gestionnaires de ressources). Le dernier volet porte enfin sur l'analyse comparative *in silico*, soit la fourniture de nouveaux outils d'analyse comparative (algorithmes) et d'exploitation des données existantes sur les séquences.

En second lieu quatre autres domaines font l'objet d'un effort de concertation, c'est-à-dire de coordination et de mobilisation des programmes nationaux, (actions concertées) l'objectif étant de maintenir un potentiel élevé en percées innovatrices dans un certain nombre de domaines-clés de la recherche, qui "tendent à être développées dans un isolement relatif au sein des Etats-membres" et d'augmenter la valeur ajoutée qui découle de l'interaction et de l'harmonisation des activités nationales.

Les quatre domaines visés par la concertation sont "Immunologie et vaccinologie générique" (35 MECU), "Biologie structurale" (50 MECU), "Recherches prénormatives, biodiversité et acceptabilité sociale" (47 MECU), et "Infrastructures" (27 MECU). Dans ce dernier cas, les projets doivent concerner le développement d'un système unifié de gestion de l'information biotechnologique, l'identification et la distribution des matériaux biologiques les plus demandés, et le déroulement des activités dans le respect des standards de qualité européenne, la fourniture des services étant assurée par des consortia impliquant des moyens centralisés et des "réseaux d'organisation de la recherche de toute l'Europe reliés à la recherche biotechnologique de pointe". Plus précisément, il s'agit de promouvoir le développement coordonné des infrastructures d'information existantes pour la biotechnologie et l'intégration de nouvelles bases de données naissantes dans un cadre commun cohérent (en veillant à satisfaire les besoins des chercheurs, "y compris ceux de l'industrie et des PME") (par exemple, coordination européenne des nœuds nationaux de bioinformatique), de coordonner le développement de centres de bio-ressources dont les collections biologiques seront mises à disposition de l'ensemble de la communauté (consortia comprenant des centres de stockage et des réseaux de laboratoires) et de mettre en place un observatoire européen des infrastructures en biotechnologie. Enfin, les projets soumis doivent se construire en coopération avec des initiatives développées dans le cadre des programmes sur les technologies de l'information et les télécommunications de la DG III (Industrie) et de la DG XIII (Télécommunications, Marché de l'information et Valorisation de la recherche), notamment en prenant en compte les acquis techniques de ces programmes en matière de conception de bases de données.

Enfin, dans le but de rapprocher transnationalement les différents acteurs de la recherche (institutions académiques, laboratoires de recherche, industrie, notamment PME), mais aussi de clarifier des problèmes relatifs aux applications de la biotechnologie "à fort contenu éthique", quatre **activités horizontales** font l'objet d'un soutien dont l'attention se focalise sur l'influence de facteurs externes (enjeux socio-économiques et éthiques). Là encore les modalités de mise en œuvre sont choisies en

fonction des objectifs : actions concertées, projets de démonstration, études scientifiques et mesures d'accompagnement (expertises et évaluations).

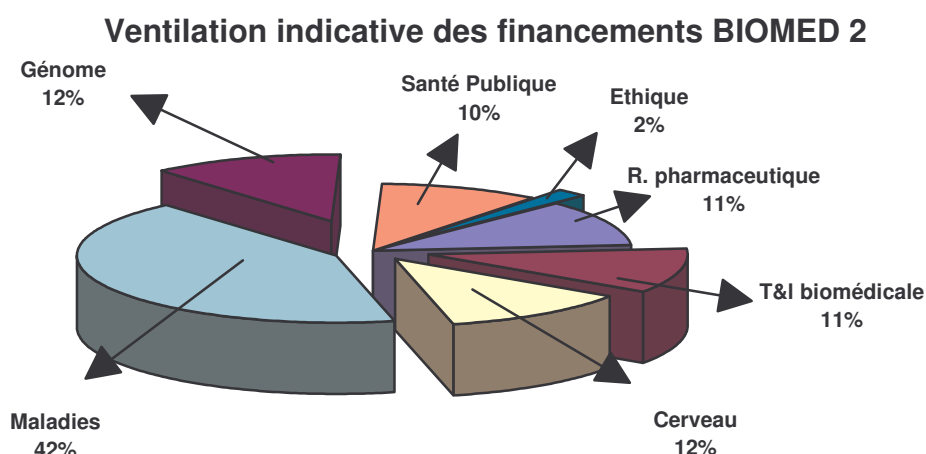
3.4.2. Le programme BIOMED 2

Il a pour objectif général, en dehors d'une contribution à l'amélioration de la santé de la population européenne, de renforcer la base scientifique de la compétitivité de l'industrie européenne de la santé et entend à ce titre favoriser le transfert de la recherche vers la pratique clinique en encourageant "l'interaction de toutes les disciplines, de la recherche fondamentale jusqu'à la recherche clinique". Une des caractéristiques spécifiques au programme BIOMED 2 est de ne soutenir des projets de recherche que si la synergie des activités de recherche des Etats membres est plus efficace que l'action isolée, "en respectant les principes de subsidiarité et de valeur ajoutée communautaire", l'accent étant tout particulièrement mis sur cette dernière notion. En dehors des activités horizontales largement comparables en termes de contenu aux précédentes, l'essentiel de la mise en œuvre du soutien communautaire se fait selon la modalité d'actions concertées (éventuellement renforcée par la constitution d'un centre de ressources "nécessaire à l'action de coordination"), même si le programme fait une part plus large que celle accordée par ses prédécesseurs aux actions de recherche à frais partagés, "si nécessaire pour des tâches de recherche spécifiques". En outre, le programme comporte un volet contraignant d'évaluation des projets par des experts (*anonymous peer review*). Il est par ailleurs explicitement prévu que le programme fasse l'objet de mise en synergie avec les autres programmes des STV (cf. supra) ainsi qu'avec d'autres (Télématique ou Recherche Socio-économique).

Sept domaines de recherche sont prévus (pour une estimation indicative de la ventilation budgétaire, cf. figure 10) : la recherche pharmaceutique (objectif : le développement des bases scientifiques et techniques nécessaires à l'évaluation de nouveaux médicaments et l'étayage des activités de l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments), la recherche sur la technologie et l'ingénierie biomédicales (améliorer le transfert des résultats de la recherche en ingénierie biomédicale en coordonnant recherche fondamentale et recherche appliquée sur les dispositifs, instruments et techniques biomédicaux), la recherche sur le cerveau (coopération transdisciplinaire et transnationale susceptible de bénéficier à l'industrie, notamment dans les domaines pharmaceutiques et d'instrumentation), recherche sur les maladies ayant "un impact socio-économique majeur", i.e. recherche sur le cancer, sur le SIDA, la tuberculose et autres maladies infectieuses, sur les maladies chroniques et le

vieillesse, en médecine du travail et environnementale, et sur les maladies rares (l'accent étant pour chacune de ces maladies mis sur la nécessaire mise en interaction intégrative de la recherche de base et de la pratique clinique), recherche en santé publique, y compris sur les services de santé, recherche en éthique biomédicale et recherche sur les génomes.

Figure 10



Pour ne prendre que le volet génomique du programme BIOMED 2, les objectifs prioritaires affichés apparaissent largement conformes aux lignes de forces jusqu'ici décrites. Il s'agit en effet de consolider et d'adapter les réalisations, activités et infrastructures mises en place dans les programmes précédents, mais aussi de construire un environnement coopératif de la recherche génomique européenne. D'un point de vue thématique, la recherche fondamentale dans le domaine du génome humain est évidemment promue, et l'accent, dans une perspective médicale, est mis sur les études fonctionnelles, ainsi que le développement de technologies "appropriées" et d'application, un intérêt particulier étant porté à la promotion de la thérapie génique somatique, "là où les conditions et l'acceptation justifient un effort ciblé". En outre, la mise en commun et l'harmonisation des banques de données génétiques, comprenant la participation de l'UE dans la gestion des bases de données internationales du génome humain (GDB, IGB) sont stimulées. La recherche sur le génome humain doit être effectuée en collaboration étroite avec d'autres activités de recherches soutenues notamment par des programmes nationaux, et doit inversement construire ou maintenir des liens avec les organisations internationales ou les forums pertinents (HUGO).

Eu égard au volume non négligeable des financements engagés par les programmes européens, par rapport aux budgets français de la recherche ou du développement technologique hors grands programmes, l'impulsion insufflée par la dynamique européenne pourrait contribuer à restructurer les modes de fonctionnement de la recherche publique et privée en France. En particulier, l'accent mis sur la coopération non seulement transnationale, mais aussi transdisciplinaire et trans-organisationnelle (dans le sens d'une plus grande intégration entre science et industrie), ainsi que la substitution à une logique de financement pur, d'une logique d'incitation centralisée au niveau européen, axes prioritaires de l'action communautaire, cherchent à renforcer les bases d'un mode d'organisation de la recherche plus ouvert sur les applications économiques (multiplication des partenariats et confrontation de champs de recherche et d'action décloisonnés) donc considérée comme plus efficace selon les requisits actuels de compétitivité internationale. Même si, selon D. Pestre (1997), ce mode de production des savoirs scientifique a historiquement été dominant depuis le 18^{ème} siècle, l'extension quantitative des pratiques privilégiées par ces programmes peut conduire à un changement qualitatif du système d'ensemble de la recherche. Au-delà de la stimulation de la diffusion des connaissances entre pays membres, ces politiques tendent en effet à des effets de normalisation dans la production des savoirs, et de constitution de standards technologiques et organisationnels, et peuvent être reliées à la diffusion d'un "modèle" rénové de mode de production de la recherche.

3.5. L'importation d'un "modèle" idéal-typique de production des connaissances, issu de la globalisation

La biologie moléculaire s'est constituée, on l'a vu, dans un espace transnational, mais son essor est lié au rôle majeur joué par les Etats-Unis, et aux investissements importants attribués par les organismes d'Etat à son développement, en relais des crédits apportés antérieurement par des organismes privés comme l'Institut Californien de technologie (Caltech) ou la Fondation Rockefeller (Morange, 1995). Avec le développement du génie génétique à la fin des années 70, la biologie moléculaire contemporaine prend un virage vers une technisation de la science et un développement de ses applications et la majorité des projets et des investissements sont concentrés aux Etats-Unis. La croissance accélérée de ce domaine techno-scientifique amplifie alors des caractéristiques du développement des sciences après la seconde guerre mondiale, initiée par une refonte des activités industrielles (et militaires) autour des sciences et de l'appareil d'Etat (Pestre, 1997). Les évolutions économiques et la fin de la guerre froide ont impulsé un relatif désengagement des Etats des activités économiques et techno-

scientifiques, d'une ampleur variant selon les contextes sociétaux, et la compétition sur les marchés ouverts est devenue un critère primordial de l'action politique et économique. A cette mutation, a correspondu une extension des pratiques de la science connectées à des espaces productifs à valorisation économique et/ou sociale, et une interpénétration croissante entre la recherche de "connaissances objectives" (production de savoirs académiques présentés comme "socialement neutres") et la recherche d'efficacité, induisant un phénomène d'hybridation entre activités scientifiques, techniques, industrielles, et financières, selon des modalités de production des connaissances particulières, qu'illustre emblématiquement la Silicon Valley.

L'émergence de ce "nouveau" régime de production des savoirs a été décrit sous l'intitulé "mode 2" dans un ouvrage édité par Gibbons, "The new production of knowledge, the dynamics of science and research in contemporary societies" (Gibbons et al, 1994), dans des termes porteurs de connotations positives par rapport aux enjeux d'action politique, de dynamique économique, et de développement de la science. Il a été érigé en modèle, dénommé "modèle de la Triple Hélice", avancé notamment par Etzkowitz et Leydesdorff (1997). Dans ce modèle, la localisation de ce qui évolue désormais vers une "co-production" de connaissances se situe à l'intersection de trois sphères institutionnelles qui interagissent, l'Université et les organismes de recherche, l'industrie, et les pouvoirs publics. L'objectif de la mise en relation des structures de recherche académique avec l'industrie est de développer des capacités de recherche et un transfert à l'industrie sur des savoirs économiquement pertinents, en intégrant les infrastructures de production de savoirs dans les systèmes d'innovation. L'hypothèse sous-jacente d'une telle approche est que la dynamique économique est fondée sur le développement de connaissances génériques diffusant transversalement au sein d'une grande partie de l'appareil productif, dont sont issus les nouvelles technologies de l'information et de la communication, les biotechnologies, les nouveaux matériaux, etc..., préfigurant selon certains, l'émergence d'un nouveau système technique au XXIème siècle. Les interventions des pouvoirs publics devraient alors, dans ce schéma, tendent à favoriser une spirale vertueuse des multiples liens de réseaux transversaux qui se révèlent aux différentes étapes du processus d'innovation. En formulant des politiques et des programmes encourageant les alliances stratégiques entre entreprises et organisations de recherche, la création de firmes "spin off", l'implantation de structures de R&D transcendant les frontières traditionnelles institutionnelles (public/privé, académique/appliqué etc...), la fondation de pôles scientifiques industriels au niveau local, elles s'inscriraient dans une logique d'accumulation organisée des connaissances et de création de capacités d'innovation.

Ces discours articulés à des pratiques de production de la recherche en expansion, mais liées au contexte sociétal des Etats-Unis¹⁷, sont édifiés en système normatif dont on peut se demander, avec D. Pestre (1997), s'il ne signale pas "la généralisation et l'acceptation de plus en plus répandue d'un ordre social et politique nouveau, celui du néo-libéralisme". Ce modèle se diffuse au travers des logiques d'interdépendance scientifiques et techniques, des rapports d'expertise et des actions programmatiques principalement de la Commission Européenne, et il est mobilisé par les acteurs institutionnels pour structurer les représentations des différents acteurs de la recherche et de l'innovation, par une appropriation différenciée selon les pays européens.

On peut reconnaître avec D. Pestre que le régime de production des savoirs proposé par ce modèle, s'il est devenu massivement dominant dans les pays technologiquement les plus avancés, n'est effectivement pas nouveau puisqu'il reprend à son compte l'intrication historiquement tissée de la science et des systèmes de pratiques déployées dans des espaces économiques et sociaux plus larges. Mais si la question théorique est la même, le modèle science/innovation est reconfiguré, puisqu'on observe une configuration d'acteurs immergés dans une multiplicité de réseaux socio-techniques, des systèmes localisés d'organisation entre intervenants territoriaux et décentralisés, des logiques d'action enchevêtrées...

En France, ce modèle agit concrètement en venant percuter le modèle idéal-typique colbertiste du couplage science/innovation, mais ne s'y substitue pas, les chevauchements produisent des effets de composition...

Ces représentations alimentent une rhétorique ministérielle et construisent en effet de nouveaux référents socio-cognitifs communs de l'action publique, en tant que repères pour des modes d'action renouvelés, tenant compte de la diversification des lieux de production des savoirs.

De plus en plus, le marché ou les acteurs privés viennent concurrencer les institutions publiques dans les choix et les orientations des "applications" de la recherche publique, dans la mise en œuvre et l'usage des dispositifs d'action publique. Cet élargissement de la configuration d'acteurs hétérogènes s'accompagne d'un effacement des frontières entre sphère publique et sphère privée. Mais ce constat d'une dé-hiérarchisation des acteurs et d'enchevêtrement des rationalités ne peut masquer le fait que les pouvoirs publics restent structurants, puisque ce sont encore des mesures

¹⁷ Et qui posent question sur leur transférabilité dans d'autres contextes institutionnels...

d'action publique qui mettent en place une liaison de plus en plus organique, de formes variées, entre universités et organismes de recherche, entreprises, et capital financier, et qu'elles signifient une extension du champ du référentiel d'action publique dans les politiques scientifiques et technologiques.

Conclusion

Pour conclure sur la période étudiée en France, les mécanismes d'incitation et de coordination des institutions pour fonder un "espace d'innovation" en génomique et biotechnologies ne se sont pas trouvés mis en cohérence avec les logiques de diffusion et d'interdépendance scientifiques et techniques.

Les séquences d'intervention des acteurs institutionnels ont été discontinues et en décalage par rapport à la dynamique donnée aux logiques d'innovation et de diffusion industrielle dans ce domaine par la mondialisation. La France n'a pas joué le rôle d'entraînement au niveau européen qu'elle aurait pu avoir sur sa base scientifique.

Cette politique publique sectorielle, marquée par une "dépendance de sentier" des institutions modelées pour répondre à des objectifs de politiques scientifiques et technologiques préexistants (Callon, Foray, 1998), a juxtaposé à sa caractéristique de "mission-oriented policy" (centralisation des décisions et concentration de l'allocation des ressources dans de grands programmes) des zones de non-décision et de saupoudrage dans un système opaque sur les champs nouveaux à développer dans le couplage science/innovation. De plus, elle est restée référée au modèle d'innovation linéaire, allant de la recherche fondamentale vers la recherche appliquée, puis le développement des produits ou des services.

L'inadaptation des outils d'information des EPST, le caractère court-termiste et erratique de l'action publique dû en particulier à l'instabilité politique et aux tensions entre le Ministère et les différents EPST dans les jeux d'influence et la concurrence des référents (avancées médicales, gènes d'intérêt économique...), l'absence d'évaluation réelle des dispositifs interrompus, font donc qu'il n'y a pas eu d'apprentissage procédural de la construction d'un espace d'innovation en biologie et biotechnologies sur cette période, en l'absence d'une dynamique dans ce sens du jeu institutionnel national.

Cette désarticulation dans l'espace sociétal français entre l'action étatique et le mouvement de développement scientifique et technique auquel participe la communauté scientifique a laissé place aux jeux autonomes des acteurs intermédiaires que sont les organismes publics de recherche, au pilotage des partenaires extérieurs privés, et à une carence de transformation des avancées scientifiques en richesse économiques et sociales.

En revanche, les logiques scientifiques et techniques ont quant à elles produit un apprentissage collectif cognitif, dans l'accumulation et la diffusion des connaissances S&T, et un apprentissage organisationnel par la structuration de la communauté scientifique autour d'objets devenus communs, et par la standardisation des méthodes.

Ces apprentissages cognitifs et organisationnels ont conduit à constituer les prérequis fonctionnels de l'émergence d'un espace d'innovation, fondé sur le modèle d'une nouvelle forme de couplage entre science et technologie, où firmes industrielles, entreprises de biotechnologie, laboratoires de recherche publics et privés et services cliniques seraient associés à tous les stades d'élaboration et de diffusion des produits de la recherche génomique et de génétique médicale.

Les interdépendances et la diffusion scientifiques et technologiques au niveau de la globalisation de la recherche dans ce domaine ont en effet non seulement modifié les techniques constitutives et parallèlement les formes organisationnelles des différents secteurs mobilisés, mais suscité corollairement la généralisation d'un "modèle" de production de la science (la "co-production" de connaissances à l'intersection de trois sphères institutionnelles qui interagissent, l'Université et les organismes de recherche, les pouvoirs publics et l'industrie).

Ces irréversibilités et ce bousculement des représentations en France induit une réaction endogène sociétale d'ajustement à l'environnement mondialisé, un changement dans le référentiel et dans les modes d'action publics, pour tenter d'amorcer une dynamique institutionnelle en cohérence avec la dynamique scientifique et technique, et créer les conditions d'appropriation du modèle par les organismes de recherche et les entreprises pour "transformer les résultats de recherche en innovation économique et sociale".

Au plan institutionnel, un certain nombre de programme et de nouvelles mesures de portée générale ou spécifique, tendent à permettre l'installation de nouvelles logiques d'action dans une certaine pérennité et des conditions de trajectoires de développement pour des petites entreprises innovantes, par le passage d'une logique patrimoniale à une logique entrepreneuriale.

Le CIRST du 3 octobre 1996 a lancé un Programme fédérateur stratégique pour les biotechnologies pour cinq ans. Ce programme a pour objectif de financer avec des procédures privées/publiques des projets associant des laboratoires de recherche publics et des entreprises, et d'apporter une aide à la création de nouvelles sociétés. Les crédits publics viendront du FRT, de l'ANVAR, et du Ministère de l'Industrie, le financement

privé d'investisseurs institutionnels et de capitaux à risque, avec la création des Fonds Communs de Placement de l'Innovation. Déjà une vingtaine d'entreprises ont été créées.

Le CNRS a un Programme Génôme Humain dont l'un des axes principaux est le développement technologique sur les puces à ADN.

En cadre général, les décrets d'octobre 1996 prévoient l'intéressement des chercheurs aux produits de leurs découvertes. La proposition de loi de F. d'Aubert de 1997 incite à la création d'entreprises par des chercheurs, tout en gardant un lien avec leur laboratoire d'origine.

Enfin, aux Assises de l'Innovation du 12 mai 1998, le Ministère de l'Economie a annoncé des mesures financières et fiscales favorisant les apports du capital-risque aux PE innovantes, et un projet de loi sur l'innovation et la recherche, modifiant la loi de juillet 1982 d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique en France, est en cours de discussion.

Avec la décision ministérielle fin 1996 de créer un Centre National de Séquençage, puis un Centre National de Génotypage, tous deux en structure juridique de GIP de droit privé, un nouveau dispositif d'action publique emblématique est lancé, d'intégration science/industrie, avec cette fois un ancrage territorialisé.

Il s'agit, à partir de ce noyau d'équipements lourds et du laboratoire Généthon, de susciter la mise en place dans un délai de trois ans d'un Génopole, pôle de recherche et de développement économique à vocation internationale dans le domaine de la génomique et des biotechnologies¹⁸.

Les modalités d'intervention publique ("diffusion orientée") visent alors, pour répondre aux nouveaux objectifs historiques, à substituer au modèle colbertiste une logique d'innovation plus diversifiée et décentralisée, diffusant dans le tissu économique et social, prévoyant par la multiplication des partenariats des champs d'application différents (agronomique et agro-industriel, pharmaceutique, médical, environnement), où pourront s'inscrire les produits de la recherche. Elles cherchent aussi à accroître la logique d'incitation par rapport à la logique de subvention pour renforcer la motricité de la relation science/industrie dans la configuration d'acteurs, par rapport à la relation pouvoirs publics/industrie.

Cependant, les nouveaux arrangements institutionnels devant rester fonctionnellement compatibles avec la configuration organisationnelle générale de la recherche, historiquement façonnée, l'ajustement au "modèle" ne peut faire l'objet en France que d'un apprentissage "politico-cognitif" (Hatchuel) de nature incrémentale, donc fortement marqué par l'inertie.

¹⁸ La mise en place de ce génopole à Evry fait l'objet de la suite de ma recherche.

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

- **Boyer R., Chavance B., Godard O. (eds) (1991)** Les figures de l'irréversibilité en économie, EHESS
- **Branciard A.**, Changements technologiques dans l'instrumentation physique et mutations organisationnelles de la recherche : le cas de l'Institut de Physique Nucléaire d'Orsay. Rapport de recherche, LEST, 1996, 73 p., ann.
- **Branciard A. Lanciano-Morandat C., Paraponaris C. (1996)** Changements organisationnels en recherche : les cas de la physique nucléaire et des particules. *Document LEST 96/3, Aix en Provence.*
- **Branciard A., Huard P., Mossé Ph. (1993)** Nouveaux modes de coordination de l'organisation productive : le cas du système de santé, *XVème journées des Economistes de la Santé, Kremlin-Bicêtre, janv. 1994.*
- **Callon M, Foray D. (1997)** Nouvelle économie de la Science ou socio-économie de la recherche scientifique ? *Revue d'Economie Industrielle, 79.*
- **Callon M. (1989)** La science et ses réseaux, Ed. *La Découverte.*
- **Callon M. (1991)** "Réseaux technico-économiques et irréversibilités" in *Boyer R., Chavance B., Godard O. (eds) (1991) Les figures de l'irréversibilité en économie. EHESS.*
- **Callon M. (1994)** "Is science a public good ?", *Science Technology and Human Values, 19 (4).*
- **Callon M., Foray D. (1998)** "Inerties institutionnelles et performances technologiques dans la dynamique des systèmes d'innovation : l'exemple français", *Colloque IRIS Changement institutionnel et dynamique de l'innovation, Paris, 2-4 déc. 1998.*
- **Cohendet P., Heraud J.A., Zuscovitch E. (1992)** "Apprentissages technologiques, réseaux économiques et appropriabilité des innovations" in Foray D., Freeman C. (eds) *Technologie et richesse des nations. Economica.*
- **Dasgupta P., David P. (1994)** "Toward a New Economics of Science", *Research Policy*, vol. 23, 5.
- **Ellul J. (1965)** La société technicienne.
- **Etzkowitz H., Leydesdorff L., eds (1997)** Science policy dimensions of the triple helix of University-Industry-Government relations, Special issue of *Science and Public Policy.*
- **Foray D. (1995)** "Les brevets dans la nouvelle économie de l'innovation" in Baslé M., Dufourt D., Héraud J.A., Perrin J. (eds) *Changements institutionnels et changements technologiques. Evaluation, droits de propriété intellectuelle, système national d'innovation. CNRS.*
- **Foray D., Freeman C., dir. (1992)** Technologie et richesse des nations, *Economica.*

- **Guillaume H. (1998)** Rapport de mission sur la technologie et l'innovation, mars 1998.
- **Hatchuel A. (1990)** Production de connaissances et processus politiques dans la vie des entreprises. Vers une théorie intégrée. *Communication au Congrès mondial de sociologie*, Madrid, juillet 1990.
- **Iribarne A. (d') (1990)** La gestion de l'organisation et des ressources humaines comme facteur stratégique de la production et de la diffusion de l'innovation, *Revue d'Economie Industrielle*, 51.
- **Jobert B., Müller P. (1987)** L'Etat en action, *PUF*.
- **Julian-Reynier C. Moatti J.P. Bourret P. (1996)** Vers une colonisation génétique de la médecine ? *Sociologie et Sociétés*, 2.
- **Kline S., Rosenberg N. (1986)** "An overview of Innovation" in *Landau R., Rosenberg N. (eds) The Positive Sum Strategy. National Academy Press*.
- **Lanciano C. Maurice M., Nohara H., Silvestre J.J. (1993)** "L'analyse sociétale de l'innovation : genèse et développement". Document LEST-CNRS repris dans Lanciano et alii (eds) (1999) *Les acteurs de l'innovation et l'entreprise. L'Harmattan*.
- **Lundvall B. (1988)** "Innovation as a interactive Process" in : *Dosi G. et alii (eds) Technical Change and Economic Theory. Pinter*.
- **Lundvall B. (ed) (1993)** National Systems of Innovation. Towards a Theory of Innovation and Interactive Learning. *Pinter*.
- **Maurice M et al. (1993)** L'analyse sociétale de l'innovation, *Rapport Scientifique*, LEST, Aix en Provence.
- **Maurice M., Silvestre J.J. (1995)** "Comment se construisent une innovation et une décision d'investissement dans un contexte de compétitivité ? Une analyse en termes de réseau d'acteurs et d'espace de compétence". In *LEST (1995) La société salariale, crise et recomposition*.
- **Maurice M., Sellier F., Silvestre JJ. (1992)** Politique d'éducation et organisation industrielle en France et en Allemagne, *PUF*, Paris.
- **Moati P., Mouhoud E.M. (1994)** Information et organisation de la production : vers une division cognitive du travail, *Economie Appliquée*, 1.
- **Pavitt K. (1991)** "What makes basic research economically useful ?", *Research Policy*, 20.
- **Quéré M., Ravix J. (1995)** Procédure de découverte et dynamique de l'organisation recherche-industrie, *Communication à la Conférence internationale sur la Connaissance dans la dynamique des organisations productives*, Aix en Provence.
- **Revue d'Economie Industrielle (1997)**, n° 79, n°spécial "L'économie industrielle de la science".
- **Roqueplo P. (1983)** Penser la technique : pour une démocratie concrète. Ed. du Seuil.
- **Willinger M., Zuscovitch E. (1993)** Efficience, irréversibilités, et constitution des technologies, *Revue d'Economie Industrielle*, 65.

BIBLIOGRAPHIE SPECIFIQUE

- **Académie des Sciences (1995)** La brevetabilité du génome, Rapport n° 32.
- **Barral P.E. (1995)** "Vingt ans de résultats de la recherche pharmaceutique dans le monde (1974-1994)", Rhône-Poulenc Rorer Foundation.
- **Bartoli F. (1998)** "Système national d'innovation et dynamique du secteur pharmaceutique en France", *Communication au colloque IRIS Changement institutionnel et dynamique de l'innovation*, Paris, 2-4 déc. 1998.
- **Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, (1995)**, 179, n° 3. Séance consacrée à la présentation du Rapport sur le diagnostic génétique et la thérapie génique.
- **Cano J.P., Fischer A. (1994)** Rapport du Groupe de réflexion sur la thérapie génique. *Ministère de la santé*.
- **Dumoulin J. (1994)** "Innovations pharmaceutiques et réglementation : le paradigme de l'explication", *Economie Appliquée*, vol. 46, n° 1.
- **Huriet C. (1995-1996)** "Garantir les conditions du développement et la sécurité sanitaire des produits de thérapie génique et cellulaire. *Rapport du Sénat*, n° 53.
- **Joly P.B. (1995)** "A quoi serviront les brevets en biotechnologie ? Une analyse des logiques de la transformation des droits de la propriété intellectuelle" in *Changement institutionnel et changement technologique*, Baslé M., Dufour D., Héraud J.A., Perrin J. coord, ed. CNRS.
- **Jordan B. (1996)** Génétique et génôme : la fin de l'innocence, Ed. Flammarion.
- **Maraninchi D., Cano J.P., Hervé P. (1995)** Thérapie cellulaire. *Rapport au Ministère de la Santé*.
- **Martin P. (1995)** "The American gene therapy Industry and the Social Shaping of a new technology". *The Genetic Engineer and Biotechnologist*, vol. 5, n° 2-3.
- **Morange M. (1994)** Histoire de la biologie moléculaire, Ed. La Découverte.
- **Paraponaris C. (1998)** Pharmaceuticals, Document provisoire, Projet SESI, LEST.

ANNEXE METHODOLOGIQUE

Cette recherche a été effectuée à partir de l'analyse d'une vingtaine d'entretiens avec

- des responsables des OPR en sciences du vivant (Département SDV du CNRS, INSERM)
- des acteurs ministériels (Ministère de la Recherche, Ministère de la Santé)
- des biologistes et des généticiens ayant participé en tant qu'experts à la mise en place des dispositifs étudiés
- des bioinformaticiens
- des biologistes
- des cliniciens hospitalo-universitaires impliqués dans les recherches en thérapie génique
- des représentants de l'Association Française contre les Myopathies.

Outre les documents cités en bibliographie, ont été analysés :

- les archives du Département des Sciences de la Vie du CNRS et du Comité National du CNRS de 1980 à 1988 (en application des délais de communicabilité de l'art.7, alinéa 6 de la loi n° 79-18 sur les archives)
- les rapports de conjoncture CNRS 1984, 1989, 1992, 1996
- les rapports d'activité du DSV du CNRS
- la Lettre du Département des Sciences de la Vie du CNRS
- le Rapport Kourilsky sur le génôme humain (5 juillet 1990)
- la Lettre du GREG n°s 1 à 8 (avril 1994 à décembre 1996)
- les textes législatifs et réglementaires, français et européens, sur la thérapie génique, et sur les brevets en matière de biotechnologies
- le rapport d'audit du CNRS sur l'impact des financements de l'AFM sur la stratégie du Département des Sciences de la Vie du CNRS (CNRS, Délégation aux études et audits, avril 1998, rapp. B.Kahane)
- les rapports d'activité de l'AFM (je remercie B.Kahane de sa collaboration)
- les rapports d'activité scientifique de Généthon
- les sites Internet des entreprises de biotechnologies et des groupes industriels français actifs dans le domaine de la biologie.

ANNEXE 2

Marché potentiel mondial * Thérapie génique pour les différentes indications Horizon 2010 Milliards de Francs	
Cancer	25
Systeme nerveux	45
dont Alzheimer	30
Cardiovasculaire	60
Maladies génétiques	35
Marché mondial toutes indications	300

Source : J.P. Cano, A. Fischer, Rapport du groupe de réflexion sur la thérapie génique au Ministère de la Santé septembre 1994.

