



HAL
open science

L'articulation science/innovation en France : dix ans d'action publique pour le développement de la génomique et des biotechnologies

Anne Branciard

► **To cite this version:**

Anne Branciard. L'articulation science/innovation en France : dix ans d'action publique pour le développement de la génomique et des biotechnologies. 1999. halshs-00098640

HAL Id: halshs-00098640

<https://shs.hal.science/halshs-00098640>

Submitted on 25 Sep 2006

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'articulation science/innovation en France : dix ans d'action publique pour le développement de la génomique et des biotechnologies

Anne BRANCIARD

*Laboratoire d'Economie et de Sociologie du Travail
35, avenue Jules Ferry 13626 Aix-en-Provence Cedex*

2 novembre 1999

Ce papier est extrait du rapport d'une recherche « Espace d'innovation dans la biologie et recomposition d'espaces productifs : analyse des processus institutionnels et politiques en œuvre » effectuée dans le cadre du Programme CNRS « Enjeux économiques de l'innovation ».

Il est publié dans la collection CNRS « Les Cahiers de l'innovation », Cahier n°00005/2000.

INTRODUCTION

Les processus de construction des sciences et des techniques en biologie moléculaire et en génétique s'inscrivent, dans le contexte sociétal français actuel, dans des espaces productifs auxquels ils sont articulés par l'innovation, via les biotechnologies. Cette recherche a été axée en priorité sur le secteur biomédical, en particulier sur l'innovation en thérapie génique. Elle s'appuie sur l'hypothèse que les recompositions de ces espaces productifs accompagnent des 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, liées à la construction de nouveaux acteurs.

L'élaboration des savoirs et des pratiques scientifiques est en effet insérée dans un contexte économique et social, dont les conditions d'efficacité en France pour articuler le système de recherche et le 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 biomédicales et biotechnologiques.

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. 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

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.

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'Ecus, et occupe 8 % de la main d'œuvre, soit environ 9 millions de personnes.

connaissances biologiques peut à la fois permettre à des zones d'offre très spécialisées de se développer, généralement à partir du 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.

L'analyse sociétale du LEST, qui appréhende les mécanismes ou processus par lesquels se construisent des cohérences sociétales (Maurice, Sellier, Silvestre, 1982), représente un socle à partir duquel cerner les dimensions de 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 savoir-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.

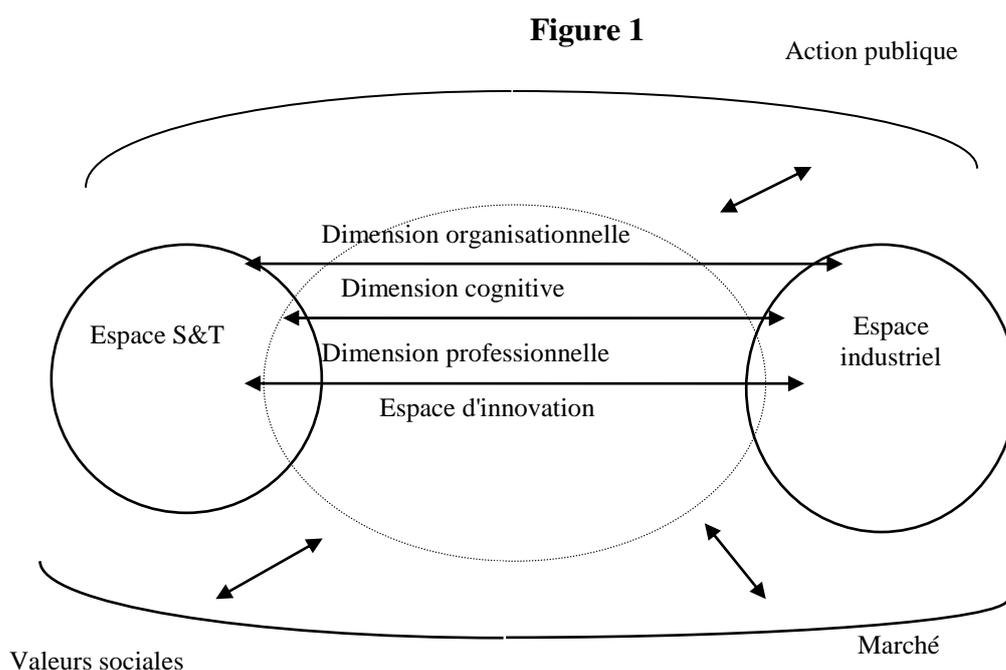
Ce cadre conceptuel (qui n'est pas exclusif) permet d'intégrer dans la notion d'apprentissage les relations des unités de production de recherche et d'innovation (laboratoires de recherche ou entreprises) à leur "environnement" sociétal, cadre susceptible d'être confronté au concept de "système national d'innovation" (en particulier selon Lundwall, 1992, qui fait de l'innovation un processus socialement encastré dans une construction institutionnelle spécifique). Dans l'analyse sociétale de l'innovation (Maurice et al., 1993), convergent sur ce point avec des 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 encastrées 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.

Ce papier est concentré sur les modalités et les conséquences des interactions entre les dispositifs d'action publique mis en place pour articuler science et innovation en sciences du vivant, et les configurations d'acteurs porteuses des logiques d'interdépendance scientifique et

technique, étudiées sur une première période 1985 - 1996. Nous montrons que cette décennie, en dépit de son apparente inefficacité dans le couplage science/innovation, a été néanmoins porteuse des pré-requis pour une nouvelle politique scientifique et technique de meilleure intégration entre recherche publique, privée, et industrie, dont la mise en place d'un espace localisé d'innovation en génomique à Evry constitue un exemple.

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



On fait l'hypothèse que la construction de cet « espace d'innovation » est la résultante de plusieurs éléments :

- l'émergence en France d'un nouveau modèle d'articulation recherche/innovation
- la trajectoire des politiques publiques scientifiques et technologiques suivies ces dix dernières années (1985-1996) dans le domaine de la biologie.

I L'EMERGENCE D'UN "MODELE IDEAL-TYPIQUE" DE PRODUCTION DE CONNAISSANCES ET D'IMBRICATION SCIENCE/INNOVATION

1. 1. Origine du "modèle"

La biologie moléculaire s'est constituée dans un espace transnational, mais son essor est lié au rôle majeur joué par les Etats-Unis, et aux investissements importants attribués par leurs 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 technicisation de la science et vers un développement de ses applications. La majorité des projets et des investissements sont concentrés aux Etats-Unis. La croissance accélérée de ce domaine techno-scientifique amplifie alors des caractéristiques déjà existantes du développement des sciences après la seconde guerre mondiale. Celui-ci a été initié par une refonte des activités industrielles (et militaires) autour des sciences et de l'appareil d'Etat (Pestre, 1997). Ensuite, les évolutions économiques et la fin de la guerre froide ont impulsé un relatif désengagement des Etats des activités économiques et techno-scientifiques, variable selon les contextes sociétaux. La compétition sur les marchés ouverts est devenue un critère primordial de l'action politique et économique.

A cette mutation politique, 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" (i.e. la production de savoirs académiques présentés comme "socialement neutres") et la recherche d'efficacité. Cette évolution induit un phénomène d'hybridation entre les activités scientifiques, techniques, industrielles, et financières, selon des modalités de production des connaissances particulières, qui sont illustrées emblématiquement par la Silicon Valley.

1. 2. Description du "modèle"

L'émergence de ce "nouveau" régime de production des savoirs a été décrit par des auteurs anglo-saxons 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 dans la littérature académique "modèle de la Triple Hélice", avancé notamment par des auteurs américain et hollandais, Etzkowitz et Leydesdorff (1997).

Dans ce modèle, la localisation de ce qui évolue désormais vers une "co-production" de connaissances se situerait 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 cette 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 désormais, la dynamique économique est fondée sur le développement de connaissances génériques, qui diffusent transversalement dans une grande part de l'appareil productif, et dont sont issus les nouvelles technologies de l'information et de la communication, les biotechnologies, les nouveaux matériaux, etc..., secteurs qui préfigurent selon certains historiens des sciences (Caron), l'émergence d'un nouveau système technique au XXIème siècle.

Dans ce schéma, les interventions des pouvoirs publics devraient alors tendre à favoriser une spirale vertueuse entre les 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 et industriels au niveau local,... ces interventions publiques s'inscriraient dans une logique d'accumulation organisée des connaissances et de création de capacités d'innovation.

Il s'agit donc là du « modèle académique » anglo-saxon de la relation science/innovation.

1. 3. Transfert du “modèle” : édification en système normatif et réinterprétation selon les contextes sociétaux spécifiques à chaque pays

Les discours liés à ce modèle sont articulés à des pratiques de production de la recherche en expansion, mais qui sont liées au contexte sociétal des Etats-Unis³. Ces pratiques sont édifiées en système normatif à partir des représentations communes que s'en font les différents acteurs. Ce modèle se diffuse largement au travers des logiques d'interdépendance scientifiques et techniques, des rapports d'expertise et des actions programmatiques, principalement de la Commission Européenne. Mais il est aussi mobilisé par les acteurs institutionnels, pour structurer les représentations des différents acteurs de la recherche et de l'innovation, selon 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 de ce modèle est la même, le modèle science/innovation est reconfiguré, puisqu'on observe une configuration d'acteurs immergés dans une multiplicité de réseaux socio-techniques, complexes et hétérogènes, des systèmes localisés d'organisation entre intervenants territoriaux et décentralisés de l'Etat, des logiques d'action enchevêtrées...

³ Et qui posent question sur leur transférabilité dans d'autres contextes institutionnels...

1. 4. Les enjeux de l'appropriation du "modèle"

1.4.1. La construction de nouveaux référents de l'action publique

Ce modèle " idéal-typique " a des effets concrets en terme de production politique et sociale. En France, il agit concrètement en venant percuter le modèle colbertiste du couplage science/innovation, mais il ne s'y substitue pas, les chevauchements produisent des effets de composition...

Les représentations de ce modèle 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 qui devraient être renouvelés, et qui tiennent compte de la diversification des lieux de production des savoirs.

1.4.2. La qualification des produits de la recherche comme « bien public » ou comme « bien privé »

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.

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), elle met également en cause 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, les critères de partage a priori entre recherche publique et recherche privée ont été critiqués 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.

Ainsi les configurations institutionnelles qui mettent en place la relation science/innovation seraient optimales quand elles permettent d'assurer, par leurs choix de mécanismes d'incitation dans un système d'innovation, un équilibre entre différenciation et irréversibilités, conduisant à un niveau optimal de surplus social.

Le rôle de l'industrie est en effet 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, même si celle-ci est largement externalisée dans les petites entreprises de biotechnologie) 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 artefacts, 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.

Cette imbrication de l'industrie dans la recherche alimente l'apparition d'une controverse. Selon la thèse contestataire, alors que l'instrumentation du génie génétique 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 alors 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.

1.4.3. Le déplacement des frontières public/privé dans la production de l'articulation science/innovation

De plus en plus, le marché ou les acteurs privés viendraient 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'accompagnerait d'un effacement des frontières entre sphère publique et sphère privée. Mais ce constat d'une déhiérarchisation des acteurs, et d'un enchevêtrement des rationalités est à nuancer, et ne peut masquer le fait que les pouvoirs publics en France restent structurants, puisque ce sont encore des mesures 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.

II L'ACTION PUBLIQUE POUR LE DEVELOPPEMENT DE LA GENOMIQUE ET DES BIOTECHNOLOGIES

En 1985, le lancement aux Etats-Unis du projet de séquençage du Génome Humain (qui deviendra en 1988 le Programme international 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 génome humain (au début fort peu nombreux) ou de génomes d'organismes modèles.

Pour articuler les avancées scientifiques avec un développement des biotechnologies, la jonction des organismes de recherche avec l'industrie doit être poursuivie. Plus globalement, les incertitudes liées à un 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 techno- scientifique, la "génomique"

Une collaboration public/privé : Le CEPH et l'émergence d'un domaine scientifique sur le génome en France

Le Centre d'Etudes sur le Polymorphisme Humain 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, son directeur Jean Dausset (Prix Nobel) 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 permit au CEPH d'acquérir des équipements très modernes, et d'initier des programmes de grande ampleur. L'INSERM collabora 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 génome humain, avec des projets de cartographie physique et de séquençage, sur lesquels les équipes des organismes de recherche publics n'étaient pas présentes.

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

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.

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. A partir de 1988, 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. 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.

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.

Alliées par une convergence d'intérêts, 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 desancements 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.

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

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 des biologistes 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 Génome, 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.

L'appel à l'expertise et une décision ministérielle sans suite

Chargé d'étudier l'opportunité d'entrer dans le Programme Génôme international, 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 scientifiques, technologiques, économiques, commerciaux et de formation à attendre d'un tel projet.

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 bénéficier d'un financement spécifique de 50 MF en 1991, 100 MF 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 Ministère de la Recherche et de la Technologie (MRT), n'a dans un premier temps eu aucune concrétisation.

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 génome 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.

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'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. 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'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.

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 l'année suivante. 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)⁴ fut rapidement d'entreprendre une action volontariste de rééquilibrage des priorités en faveur des génomes d'intérêt économique, qui constituaient une part réduite des projets financés par le GREG.

De fait, le GREG se voit retirer ses compétences en matière de génome humain, de génétique médicale et de bioinformatique, et appliquer une réduction budgétaire drastique en ce sens (80 MF d'AP et 70 MF 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 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 Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche 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, une la bioinformatique et une les biotechnologies, 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.

⁴Ministère Bayrou, avec E. Dufourcq Secrétaire d'Etat à la Recherche.

2.1.1.2.5. Vers une réelle politique scientifique du génome ?

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'agissait pour ce 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) proposaient à un consortium international de déterminer la séquence complète du génome humain d'ici 2001.

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 génome humain et de génomes 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 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 compétences⁵, 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 la Génopole d'Evry.

⁵ 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 1 : 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 Généthron par l'AFM	<ul style="list-style-type: none"> • ATIPE Sciences de la vie 1990-1994 • Programme PIR ULTIMATECH • Programme GENEXPRESS CNRS/AFM/Généthron (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 et Ministère recherche Espace	Programme Bio Avenir MR/MI (1992-1997)	Création du GIP GREG		
1993	François FILLON Recherche	Ministère E.S. et	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 → AO 1996-2000 Programme "Séquençage du génôme" MESR	Création du Centre National de Séquençage (CNS) Projet de Centre National de Génotypage (CNG)	Programme génôme humain DSV	
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 Département des Sciences de la Vie du 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 biomédical, des industries alimentaires, des bio-industries et du médicament.

Face à ces réquisits vis à vis de la recherche scientifique, on peut examiner 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 génome 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 génome permettent le diagnostic précoce des maladies (tests génétiques⁶), le pronostic, et le développement de la **pharmacogénomique**. L'exploration du génome 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.

⁶ Dont le marché mondial était évalué à 80 milliards de F en 1996

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

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.

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 européenne a entériné les principes établis par l'évolution des pratiques techniques de l'Office Européen des Brevets (OEB), puisque la proposition de directive de 1988 concernant la protection juridique des inventions biotechnologiques, rejetée en 1995 par le Parlement Européen, a finalement été adoptée 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"*.

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.

Le droit des brevets européen s'homogénéise donc, 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

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.

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.

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 Fonds de la Recherche et de la Technologie (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 industrielle⁷ 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 (10 MF pour 2 ans en 1983 ; 2,4 MF 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 :

- 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.

- 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.

⁷ 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).

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 (6 pour le DSV entre 1986 et 1992).

- Enfin, 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 mdF (soit 1md de Rhône-Poulenc et 610 MF des Ministères - 410 MF du MENRT et 200 du MEFI - ou 1,8 mdF 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".

2.1.2.3.3. La mobilisation de l'industrie autour des dispositifs de l'AFM

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.

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. 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, relations 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 avons cherché 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 des 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.

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 décision politique 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.

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'interrelations 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.

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.

2.2.2. 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, quelles 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.

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 décru 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 Organismes Publics de Recherche (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 (cf. Tableau). 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.

Tableau 2 : Les relations industries-organismes publics

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	<p>20 DEA à finalité "médicament" dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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).	Désenclaver les collaborations de l'institut (deux partenaires privilégiés : Sanofi Diagnostic Pasteur, Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins).

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. 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, Genopoietic, Chemunex, Biovector Therapeutics)

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-ups technologiques, il existe, à côté de l'ANVAR, des fonds de capital-risque français dont les actifs sont en croissance.

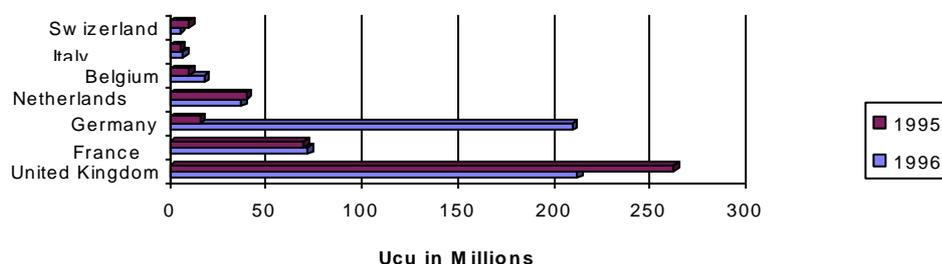
Sociétés spécialisées sur les start-up

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

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

Figure 2 : 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".

A 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 posés 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.

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 3

	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 vingt 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.

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 1996 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 **Génoïetic**, 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.

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 "Eessor 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.

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 a mobilisé 610MF de subventions ministérielles et 210MF 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 petites entreprises 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 "artisanaux" 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, Rhône-Poulenc-Rorer 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.

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".

III COMMENT LE NOUVEAU « MODELE » SCIENCE/INNOVATION VIENT PERCUTER LA TRAJECTOIRE PASSEE DE POLITIQUE PUBLIQUE SECTORIELLE : LES EFFETS DE COMPOSITION

3.1. Bilan de la politique publique sectorielle dont héritent les dispositifs d'action publique actuels

. Quelle a été 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 », qui favorise 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. Il n'a pas servi d'attracteur pour structurer un espace plus large autour d'un programme national de génomique fortement identifié, imbriquant science et industrie.

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 ont été segmentées, et elles n'ont pas permis la construction d'une dimension transversale essentielle à un espace d'innovation, à savoir 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.

En laissant par ailleurs une association privée caritative infléchir 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 réapproprié, 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.

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.

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 et d'un apprentissage procédural suffisant, toutes ces caractéristiques d'une politique publique top/down ont été finalement plutôt perturbatrices de la construction de l'espace scientifique et technique en génomique, par un secteur privé sollicité pour combler les carences de l'action publique.

Le processus de construction de ce domaine nouveau, la génomique, est donc resté morcelé, et n'a pas permis un apprentissage institutionnel qui aurait significativement renouvelé les modes d'intervention des pouvoirs publics, qui sont marqués par la permanence des inerties dans l'interaction recherche/société et les outils de politique technologique.

Cette politique publique sectorielle a en effet été marquée par une « dépendance de sentier » des institutions, modelées pour répondre à des objectifs de politiques scientifiques et technologiques d'après-guerre (Callon, Foray, 1998). Elle a juxtaposé à sa caractéristique de "*mission-oriented policy*" (caractérisée par une centralisation des décisions top/down et une 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. Elle a donc généré, dans le contexte sociétal français de la période 1985-1996, une faible efficacité par rapport aux enjeux des dispositifs destinés à produire, distribuer et échanger des connaissances et compétences nouvelles.

Si cette période n'a pas fait émerger un espace d'innovation en biologie et biotechnologies, en l'absence d'une dynamique dans ce sens du jeu institutionnel national, elle a néanmoins été porteuse de certains apprentissages localisés (création et diffusion de connaissances et compétences) qui en constituent des pré-requis. Les phases d'un processus d'innovation ne se succèdent pas de façon linéaire, elles se chevauchent et s'imbriquent, produisant une "irréversibilité cumulative" due à des innovations graduelles, tant organisationnelles et institutionnelles que techniques.

3. 3. Les effets de composition

3.3.1. « Bousculement » des représentations en France de la relation science/innovation par les interdépendances et la diffusion scientifiques et technologiques : une réaction sociétale endogène

Les interdépendances et la diffusion scientifiques et technologiques au niveau de la globalisation de la recherche dans la biologie ont non seulement modifié les techniques constitutives, et parallèlement les formes organisationnelles des différents secteurs mobilisés, mais elles ont suscité 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), qui a été décrit (1.2.).

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 pour créer les conditions d'appropriation du modèle par les organismes de recherche et les entreprises, au niveau local, national et international, en bref pour "transformer les résultats de recherche en innovation économique et sociale".

3.3.2. Changement dans le référentiel et les modes d'action publique

3.3.2.1. *Les prémices de nouvelles modalités d'intervention publique ("diffusion oriented policy")*

Au plan institutionnel, un certain nombre de programmes 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 viennent 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 Génome 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 sur l'innovation de F. d'Aubert de

1997 incitait à la création d'entreprises par des chercheurs, tout en gardant un lien avec leur laboratoire d'origine.

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, qui ont été mises en place en 1999, 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. Celle-ci, votée en Juillet 1999, constitue un nouveau cadre des relations entre science, technologie et entreprises, ayant pour objectifs la croissance et l'emploi.

3.3.2.2. Une logique d'incitation à des innovations plus décentralisées et diversifiées

Ces modalités d'intervention publique ("diffusion oriented policy") 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. Elles prévoient, 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, concrètement les nouveaux arrangements institutionnels devant rester fonctionnellement compatibles avec la configuration organisationnelle générale de la recherche et de l'intervention publique, qui est historiquement façonnée, l'ajustement au "modèle" ne peut faire l'objet en France que d'un apprentissage "politico-cognitif" (Hatchuel) de nature incrémentale, qui reste marqué par l'inertie.

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 suffisamment mis en cohérence avec les logiques de diffusion et d'interdépendance scientifiques et techniques.

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 scientifiques et techniques, 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 pré-requis 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.

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

Boyer R., Chavance B., Godard O. (eds) (1991) Les figures de l'irréversibilité en économie, EHESS

Branciard A. (1996) « 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. (1999), « Espace d'innovation dans la biologie et recombinaison d'espaces productifs, analyse des processus institutionnels et politiques en œuvre. » Rapport pour le Programme CNRS " Enjeux économiques de l'innovation ", Avril 1999, LEST CNRS, 151 p.

Branciard A., Huard P. (1992) Régulations enchevêtrées et dynamique du système sanitaire, In : CHYTIL (M. K.), DURU (G.), EIMEREN(W. van) and al. Eds, *Health Systems, the challenge of change*. Omnipress Publisher, 1992, pp. 954-960

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'état 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 J.J. (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. *Le 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 génôme, 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*.

Kahane B. *Charity business* et politiques de recherche sur la santé : comment l'AFM mobilise la recherche publique. (à paraître dans *Sociologie du travail*, 2000, vol. 42, n° 1).

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.